



TÜRK DİYABET YILLIĞI 2021-2022

Year Book of
Turkish Diabetology
2021-2022



TÜRK DİYABET CEMİYETİ

Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı
tarafından hazırlanmıştır



TÜRKİYE DİYABET VAKFI

TÜRK DİYABET

YILLIĞI

2021-2022

TÜRK DİYABET YILLIĞI
2021-2022
(Year Book of Turkish Diabetology)

YAZAR VE EDITÖR
(Writer, Editor)

Prof. Dr. İlhan YETKİN (57. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)

YAYIN YÖNETİM KURULU
(Executive Editorial Board)

Prof. Dr. M. Temel YILMAZ (Türkiye Diyabet Vakfı Başkanı, 2021 Yılı UDDK Koordinatörü)
Prof. Dr. Hasan İLKOVA (Türk Diyabet Cemiyeti Başkanı)

BİLİMSEL YAYIN KURULU
(Scientific Editorial Board)

- Prof. Dr. İlhan YETKİN*
(57. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)
Prof. Dr. Tamer TETİKER (Editör)
(58. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)
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)
Prof. Dr. Okan BAKİNER
(58. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)
Doç. Dr. Mehtap EVRAN
(58. 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: 978-605-74449-4-3

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----|
| ÖNSÖZ | 9 |
| Diyabette Dejeneratif Beyin hastalıkları <i>Doç. Dr. Alev Selek</i> | 11 |
| Hashimoto Tiroidi ve Diyabet <i>Doç. Dr. Alev Selek</i> | 13 |
| Konuşan İnsülin Kalemleri <i>Diyabet Eğitim Hemşiresi Alime Karataş</i> | 19 |
| Bariatrik Cerrahide Preoperatif ve Postoperatif Dönem Tıbbi Beslenme Tedavisi <i>Dr. Diyetisyen Aygün Kuyumcu</i> | 23 |
| Tip 2 Diyabet Etiyopatogenezinde Yağlı Karaciğer Neden mi Sonuç mudur? <i>Prof. Dr. Aysen Akalın</i> | 29 |
| Diyabette İhmal Edilen Tedavi Seçeneği: Egzersiz Reçeteleme <i>Doç. Dr. Banu Aktaş Yılmaz</i> | 37 |
| İncretin Bazlı Tedaviler GLP-1 Analogları <i>Prof. Dr. Berrin Çetinarslan</i> | 49 |
| Diyabetli ve Obeziteli Bireyde Beslenme Tedavisi <i>Dr. Diyetisyen Beyza Eliuz Tipici</i> | 57 |
| Diyabetli ve Obeziteli Erişkin Bireylerde Beslenme Tedavisi <i>Doç. Dr. Dyt. Cemile İdiz</i> | 67 |

| | |
|--|-----|
| Dual GIP ve GLP1 Reseptör Agonistleri <i>Doç. Dr. Dilek Tüzün</i> | 73 |
| Laboratuvardan Kliniğe Yeni Nesil Kök Hücreler <i>Doç. Dr. Duygu Uçkan Çetinkaya</i> | 79 |
| Perivasküler / Epikardiyal / Hematopoetik Sistemde Yağlanma <i>Doç. Dr. Engin Güney</i> | 83 |
| SGLT-1 ve SGLT-2 İnhibitörleri <i>Doç. Dr. Eren Gürkan</i> | 87 |
| Hiperglisemik Komalar <i>Prof. Dr. Esen Akbay</i> | 89 |
| Diyabetik Ayak, Yeni Sınıflama ve Tanı Kriterleri <i>Doç. Dr. Faruk Kılınç</i> | 97 |
| Post-Op Dönemde Gelişen Beslenme ile İlgili Komplikasyonları Sezgisel Yeme ile Yönetimi <i>Uzm. Dyt. Fatma Kahraman Gök</i> | 103 |
| Diyabet ve Kök Hücre Mobilopatisi: Diyabette Kemik İliği Trafığı Nasıl Etkileniyor? <i>Doç. Dr. Filiz Ekşi Hayderdedeoğlu</i> | 107 |
| Tıp 2 Diyabet İçin Moleküler Biyobelirteçler (PROTEOMİKS) <i>Doç. Dr. G. Gonca Öruk</i> | 113 |
| Kanıtı Dayalı Diyabet Eğitim Uygulamaları <i>Hemş. Giray Erdoğan</i> | 117 |
| Diyabette Ürik Asit, Tedavide Potansiyel Bir Hedef midir? <i>Doç. Dr. Göknur Yorulmaz</i> | 121 |

| | |
|--|-----|
| Koroner By-Pass Cerrahisi ve Sonrasında Diyabet Yönetimi <i>Prof. Dr. Gonca Tamer</i> | 123 |
| Türkiye Beslenme Sağlık Araştırmasından Öğrendiklerimiz <i>Prof. Dr. Gül Kızıltan</i> | 127 |
| İnsülin Rezistansında Yeni Görüşler: Yeni Hedef Moleküller (Seramid Yolağı, Diaçilgliserol, Açıl-CoA) ve Güncel Tedavi Yaklaşımları <i>Prof. Dr. Gülhan Akbaba</i> | 135 |
| Diyabetli Bireylerde Enerji Gereksiniminin ve Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi <i>Doç. Dr. Gülşah Kaner</i> | 141 |
| Sanal Gerçeklik Gözlüğü ile Verilen Diyabet Eğitiminin Klinik Sonuçlara Etkisinin İncelenmesi <i>Araş. Gör. Gamze Ünver, Hemşire Osman BAL, Dr. Öğr. Üyesi Can Özlü</i> | 149 |
| Otonom Nöropati (Tanı Testleri, Klinik Bulgular, Tedavi) <i>Prof. Dr. Güzin Fidan Yaylalı</i> | 153 |
| Pregestasyonel Diyabet: A1c Değer Kontrolsüz Olan Diyabetlide Gebelik Sürecinde Ne Yapmalıyız? <i>Prof. Dr. Güzin Fidan Yaylalı</i> | 159 |
| Diyabet Yönetiminde Glisemi Takip Kriterlerinde Yeni Yöntemler; HbA1c ve Ötesi <i>Araş. Gör. Dr. Hatice Tülüce, Dr. Mustafa Aydemir;</i> | 163 |
| Popüler Diyetlerin Uygulanabilirliği ve Sürdürülebilirliği: Kanıta Dayalı Öneriler? <i>Dr. Öğr. Üyesi Hülya Kamarlı Altun</i> | 169 |
| Diyabette Ateroskleroza Şiddetlendiren Komorbiditeler: Obezite <i>Doç. Dr. İbrahim Demirci</i> | 179 |

| | |
|---|-----|
| İnsan Bakım Kuramı ve Bakım İlişkisi <i>Doç. Dr. İlkay Boz</i> | 181 |
| Ektopik Yağ Dokusu: Tanımı ve Önemi <i>Prof. Dr. Kevser Onbaşı</i> | 183 |
| Çocukluktan Erişkinliğe Metabolik Hastalık Prezantasyon Farkları <i>Doç. Dr. Mehmet Muhittin Yalçın</i> | 185 |
| Diyabetik Ayak Ülserleri / Kılavuzlardaki değişiklikler <i>Doç. Dr. Mehtap Evran</i> | 187 |
| Haşimoto Troidi ve Diyabet <i>Prof. Dr. Meral Mert</i> | 195 |
| Diabetes Mellitus Hastalarının Primer Bakımında Yer Alan Tırnak Bakımında Gelişme: Akıllı Tırnak Makası <i>Hem. Merve Köse, Hem. Şuayip Köse</i> | 197 |
| Diyabet Tedavisinde Göz Ardı Ettiklerimiz Kullandığımız İlaçların Kontrendikasyonları ve İlaç Etkileşimleri Sülfonilüreler, Meglitinidler, Metformin ve Akarboz <i>Doç. Dr. Metin Güçlü</i> | 201 |
| Teknolojide Gelecek Beklentileri -Yapay Zekâ ve Nano Teknoloji- <i>Prof. Dr. Mustafa Cesur</i> | 211 |
| Yeni Nesil Stres “Dikarbonil Stres”: Tıp 2 Diyabetin ve Komplikasyonlarının Gelişiminde Rolü Var mı? <i>Doç. Dr. Mustafa Koçak</i> | 225 |
| Diyabette Akılcı İlaç <i>Doç. Dr. Nazlı Gülsoy Kınap</i> | 231 |

| | |
|---|-----|
| Gelecekte Ön Plana Çıkacak Endokrin Doku ve Hormonlar <i>Prof. Dr. Neslihan Başçıl Tütüncü</i> | 237 |
| Sürekli Glukoz İzlem Sistemi Kullanımında Beslenme Davranışının Değerlendirilmesinin Önemi <i>Uzm. Dyt. Neslihan Koyunoglu Bingöl</i> | 241 |
| Tip 1 Diyabet, Çölyak ve Selektif Iga Eksikliği ile Takipli Olgu <i>Uzm. Hem. Nurdan Yıldırım</i> | 257 |
| Glukotoksiste ve Lipotoksisitenin Karaciğer Üzerine Olan Etkileri <i>Prof. Dr. Okan Bakıner</i> | 259 |
| Yeni Kuşak İnsülin Pompaları, Endikasyonları ve Kullanım Alanı <i>Doç. Dr. Özen Öz Gül</i> | 261 |
| Karaciğer Yetersizliği Olan Hastalarda Diyabet Tedavisi <i>Doç. Dr. Özlem Çelik</i> | 265 |
| >500 mg/dL Hipertrigliseridemiye Metabolik Bakış Açısı ile Yaklaşım <i>Doç. Dr. Özlem Selçukbiricik</i> | 273 |
| İnsülin Kullanan Hastada Beslenme Tedavisi ve Egzersizin Hekim Gözüyle Kritik Noktaları <i>Doç. Dr. Özlem Turhan İyidir</i> | 281 |
| Glukozürük Ajanlar: Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri <i>Prof. Dr. Ramazan Sarı</i> | 285 |
| Diyabetik Kardiyomiyopati ve Kalp Yetmezliği <i>Prof. Dr. Ramis Çolak</i> | 289 |

| | |
|---|-----|
| Kas ve Yağ Dokusunda Glukotoksisite ve Lipotoksisite: Kliniğe Yansımaları <i>Prof. Dr. Rüştü Serter</i> | 303 |
| Tip 1 Diyabet ve Çölyak Hastalığı <i>Prof. Dr. Semra Çetinkaya</i> | 311 |
| Diyabet Komplikasyonlarının Patogenezinde ve Tedavisinde Yeni Oyuncular <i>Doç. Dr. Soner Cander</i> | 314 |
| Neden ve Ne Zaman Kapiller Kan Glukoz Ölçümü, Sürekli Glukoz Ölçüm Sistemleri Kullanalım? Nasıl Yorumlayalım? <i>Doç. Dr. Süheyla Görar</i> | 319 |
| Diyabet Yönetiminde Dijital Sağlık Uygulamaları: Faydaları ve Zorlukları <i>Dyt. Tuğba Gökçe</i> | 323 |
| Ağrılı Nöropati Tedavisi <i>Doç. Dr. Umut Mousa (MARAŞUNA)</i> | 331 |
| Tip 2 Diyabet Patofizyolojisinde Tatlı Tat Reseptörlerinin Rolü ve Antidiyabetik İlaçların Bu Reseptörler Üzerine Etkileri <i>Doç. Dr. Zafer Pekkolay</i> | 337 |

ÖNSÖZ

Ulusal Diyabet Kongrelerin bu yıl 58.'sini düzenliyoruz. Türk Diyabet Cemiyeti'nin 2000 yılına kadar düzenlediği kongreler 2000 yılından itibaren Türkiye Diyabet Vakfı'nın katılımı ve onun getirdiği sinerji ile hem kapsamı genişlemiş hem de bilimsel düzeyi artmış ve de ülke genelinde hekimler, diyetisyenler ve de diyabet hemşirelerinin eğitimlerinde ve bilgi paylaşımlarında çok önemli bir bilimsel arena haline gelmiştir. İlaç firmalarının bilimsel programa ve kongreye destekleri ise bunu güçlendirmiştir. Türkiye Diyabet Vakfı ve Türk Diyabet Cemiyeti'nin bundan sonra amacı bu yıllığın yılda bir önceki kongrede tartışılan konuların yayınlandığı bir kitap olmanın yanı sıra daha sık aralıklarla yayınlanan bir dergi haline dönüştürmek ve diyabetoloji alanında ülkemizde önemli bir açığı kapatmak olacaktır.

Türkiye Diyabet Vakfı

Türk Diyabet Cemiyeti

DIYABETTE DEJENERATİF BEYİN HASTALIKLARI

Doç. Dr Alev SELEK
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

Nörodejeneratif hastalıklar, merkezi sinir sistemi veya periferik sinir sisteminin yapısının ve işlevinin ilerleyen dejenerasyonu ile karakterize edilen heterojen bir bozukluk grubudur. Klinikte motor bozukluklar, konuşma bozuklukları, kognitif bozulmalar gibi çeşitli tablolar ortaya çıkarmaktadır. Altta yatan patogenetik özelliklere göre sınıflanabilir. Başlıca mekanizmalar, amiloid prekursor protein bozuklukları, taupatiler, synnukleinopatiler ve poliglutamin hastalıklarıdır. Görüldüğü gibi “Nörodejeneratif hastalıklar” terimi oldukça heterojen ve çok sayıda hastalık tanısı içeren bir gruptur. Bu yazıda en sık görülen ve en bilindik hastalıklar ele alınacaktır; Alzheimer, Parkinson, Huntington ve amiyotrofik lateral skleroz.

Nörodejeneratif Hastalıklar patolojik olarak nöron hücreleri içinde biriken iplikli yapılar ile karakterizedir. Nöropatologlar, Hirano, Lewy, Pick cisimcikleri ve nörofibriler yumaklar gibi bir dizi hücre-içi birikimler tanımlar. Bu birikimler çeşitli mutasyonlar sonucu yanlış katlanan atipik proteinler ile oluşur. Bu patolojiye ek olarak inflamasyon, oksidatif stres, apoptoz ve mitokondrial disfonksiyon da süreçte rol oynar. Sonuç olarak genetik mutasyonlar ve çevresel faktörlerin de etkisi ile gelişen nörodejenerasyon farklı klinik bulgulara neden olur. Klinikte; motor bozukluklar, konuşma bozuklukları, kognitif bozulmalar gibi çeşitli tablolar ortaya çıkarmaktadır. Bu hastalıklardan, en sık görülen Alzheimer hastalığı (AH) ve Parkinson hastalığı (PH) genel olarak ileri yaşta bulgu verirken, amiyotrofik lateral skleroz

(ALS) ve Huntington hastalığı (HH) erken yaşta ortaya çıkma eğilimindedir

Diabetes Mellitus (DM) toplumdaki sıklığı düşünüldüğünde nörodejeneratif hastalıklarla birlikteliği de sık görülür. Epidemiyolojik çalışmalarda tartışılmalı sonuçlar olsa da DM'nin birçok nörodejeneratif hastalık için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. DM'de nörodejeneratif hastalıklar ne sıklıkta görülür, patofizyolojik ilişki nasıldır, hastalıkların seyri nasıl etkilenir ve tedavi etkileşimleri nasıldır akla gelen temel sorulardır. Hastalık patogeneğinde inflamasyon ve oksidatif stres önemli rol oynamaktadır. Diyabetin kronik inflamasyon ve artmış oksidatif stres ile ilişkisi iyi bilinen bulgudur. Yakın tarihli çalışmalarda, alzheimer, parkinson gibi nörodejeneratif bir hastalık ile birlikte insülin direnci veya tip 2 diyabeti olan hastalarda, amilin, α -sinüklein, A β , prion ve tau proteinlerinin pankreas β hücrelerinde de bulunduğu gösterilmiş ve karmaşık patofizyolojiye birlikte katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. DM ve dejeneratif beyin hastalıkları arasındaki ilişkiyi açıklamak için yapılan miRNA çalışmalarında, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve protein agregasyonu mekanizmaları ile ilişkili bulgular elde edilmiştir.

Alzheimer Hastalığı ve Diyabet

Alzheimer Hastalığı; Alzheimer ilişkili demans, hafif kognitif bozukluk, vasküler demans, Lewy cisimcikli demansve frontotemporal demans olarak sınıflanır. Klinik olarak bellek bozukluğu, dikkat ve yürütücü işlevlerde, düşünce, davranış ve dil

ve görsel-uzamsal işlevlerde bozukluk ile karakterizedir. Hiperglisemi bilişsel bozukluk için bağımsız risk faktörüdür. Akut hiperglisemi hipokampusda A β agregasyonunu artırır. Ayrıca aşırı glikozillenmiş son ürünler (AGE) ve oksidatif stresi takiben A β agregasyonu ve sinir hasarı oluşur. RAGE, aynı zamanda A β için de reseptördür ve vasküler hasara neden olur. Ozmotik stres kan beyin bariyerine zarar verir ve toksik maddelere maruziyet artırır. Böylece diyabetik hastalarda AH riski 1.3-3 kat artar, öte yandan AH kohortlarında DM insidansı %20 civarındadır.

Hipoglisemi de AH patogenezinde en az hiperglisemi kadar etkilidir. T2DM hastalarında hipoglisemi, kognitif disfonksiyon ve demans ile ilişkilidir. Akut hipoglisemide A β oluşumunda artış görülür, fakat uzun süreli persistan hafif hipoglisemide bu etki çok daha belirgindir. Hipoglisemi nedenli artmış AH riski, yaşta arttıkça yükselir.

AH ve DM ile ilgili başka bir hipotez, her iki hastalığın da ortak patogenetik yollarla nedeniyle oluştuğudur. Alzheimer hastalığının nöroendokrin bir bozukluk olabileceği düşünülmektedir ve Tip 3 diyabet terimi; beyinde oluşan insülin direnci, eksikliği ve sinyalizasyon kusurunu yansıtır. İnsülin kan beyin bariyerini geçer ve beyinde endojen olarak da üretilir. İnsülin reseptörleri hipokampus ve serebral korteks glial hücrelerinde yaygın ekspres edilir. Dolayısıyla insülin nöronlardaki enerji metabolizmasını düzenlemesi nöronal sağ kalım üzerinde önemli etki yapar, MAP kinaz üzerinden apoptozis inhibisyonuna neden olur. İnsülinin beyin üzerindeki bir diğer etkisi de hücre içi iskeletin fosforilasyon yolu ile regüle edilmesidir. A β 'nin hücre dışına çıkmasını ve insülin degrade edici enzim aktivasyonu ile ile A β peptidi de indirgenmesini sağlar. Nörotransmitter salımı ve sinaptik modülasyon yaparak öğrenme ve uzun süreli bellek etkilerini oluşturmaktadır. Görüldüğü gibi insülin, birçok nörolojik işlevin kontrolünde rol oynar. Dolayısı ile AH'nın nöroendokrin

bir bozukluk olabileceği düşüncesi gittikçe güçlenmektedir. Postmortem çalışmalarda Alzheimer hastalarının beyinlerinde insülin, insülin reseptörü, IGF-1 ve 2 ile insülin m-RNA düzeylerinde azalma bildirilmiştir. Beyin omurilik sıvısına streptozin verilmiş deney hayvanlarında insülin yapan nöronal sistemi tahrip ettiği, böylece beyin volümünde azalmaya ve bellekte bozulmaya neden olduğu, insülin verilmesi ile kognitif fonksiyonların iyileştiği gösterilmiştir. Klinik olarak da insülin kullanan inme hastalarında daha hızlı kognitif ve motor becerilerde düzelme izlenmiştir. AH'da insülin sinyalizasyon yolağında bozulma ve IR'de azalma ile "beyin insülin direnci" gelişir; Besin cevabının regülasyonu bozulur, kognitif ve mood disfonksiyonu görülür, nörodejenerasyon gelişir. İnsülin eksikliği ve etkisizliği ile amiloid prokürsör protein artışı olur ve bu artış A β birikimine zemin hazırlar, kronik inflamasyona neden olur.

Yakın zamanlı bir çalışmada; DM ve normal nörolojik fonksiyonlu hastalar ile DM olmayan AH, PH, LCD hastalarında, pankreas dokusunda A β , α -synuclein, amylin ve tau depozitleri sağlıklı bireylerden çok daha fazla saptanmış olup ortak patogeneze teorisini kanıtlar nitelikte patolojik bulgular elde edilmiştir.

Alzheimer Hastalığı ile Diyabet Tedavisi İlişkisi

AH patogenezinde yol oynadığı bilinen hiperglisemi, hipoglisemi ve insülin direnci ile artmış HbA1c düzeyleri AH da daha kötü kognitif fonksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur. İyi glisemik kontrol ve yaşam tarzı değişikliğine uyumun AH seyrinde olumlu etkileri gösterilmiştir. Hem ortak patofizyolojik yollar hem de glisemik kontrolün hastalık seyri üzerine etkileri nedeniyle antidiyabetik tedavi rejiminin seçiminde nörodejeneratif hastalıklar önem kazanacak gibi görülmektedir.

Geniş ölçekli uzun süreli takip çalışmalarında Metformin tedavisinin kognitif

bozulmada %51, Alzheimer hastalığında %77, Parkinson hastalığında %62 azalmaya neden olduğu ve 2 yıldan uzun kullanımda koruyucu olabileceği bildirilmiştir. Metforminin kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte, bu etkinin gösterilmediği sonuçlar da mevcuttur, ilişkili sonuçlar B12 vitamini eksikliğine bağlı olabilir.

Pioglitazon ile diyabetik hastalarda (15-30 mg) yapılan 3 klinik çalışmada, kognitif fonksiyonları düzelttiği gösterilmiş fakat non-diyabetik hastalarda (45 mg) yapılan çalışmalarda, kognitif fonksiyonlar üzerine etki saptanmamıştır. Bu çalışmalarda serebral kan akımında artış olsa da Aβ düzeylerinde azalma gösterilememiş fakat stabil seyrettiği saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında belki uzun dönemde hastalık seyrini yavaşlatabileceği öngörülebilir.

GLP-1 analoglarının kognitif fonksiyon bozukluğu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda, kognitif fonksiyon bozukluğu ile ilişkili 8 mekanizma üzerine GLP-1 analoglarının olumlu etkilerin gösterildiği 21 çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların 4'ü klinik çalışmadır, Liraglutid ve exenatid ile yapılan çalışmalarda hastalık seyrini yavaşlattığını gösteren veriler olsa da plak oluşumunu azaltmada ya da kognitif fonksiyonlara etkisinin olmadığını gösteren veriler çoğunluktadır. Ama birçok yeni çalışmanın sonuçları beklenmektedir. DPP4 inhibitörleri ile olumlu sonuçlar içeren hayvan çalışmaları vardır fakat klinik çalışma henüz yoktur.

AH'de acetylcholinesteraz (AChE) önemli bir tedavi hedefidir. SGLT-2 ve AChE'in ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Dual SGLT-2/AChE inhibisyonu ile canagliflozin ve dapagliflozinin kognitif fonksiyonlarda iyileşmeye neden olabileceği öngörülmektedir. Bu iki SGLT-2 inhibitörü ile çalışmalar devam etmektedir.

İnsülin eksikliği ve/veya etkisizliğinin patogenezdaki yeri anlaşıldıktan sonra insülin tedavisi AH tedavisinde uzun sü-

redir çalışılmaktadır. İntranasal insülin detemir, aspart, glulisin ve regüler insülin ile 2000'li yıllardan beri çalışmalar yapılmaktadır fakat sonuçlar çelişkili olup, insülin tedavisini klinik uygulamaya sokacak kesin kanıtlar henüz yoktur.

Parkinson Hastalığı ve Diyabet

Parkinson hastalığı (PH), bazal ganglionlar ve beyin sapı pigmentli nöronlarında dopaminerjik hücre kaybı ve Lewy cisimciklerinin depolanması ile oluşan dejeneratif bir süreçtir. Başlıca klinik belirtileri istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postüral refleks bozukluğudur. 65 yaşın üstündeki nüfusun yaklaşık %1'ini etkiler.

Geniş popülasyon çalışmalarının büyük çoğunluğunda, DM tanılı hastalarda PH riski 1.3-1.6 kat artmış bulunmuştur. Uzun hastalık süresi, ileri yaş, kadın cinsiyet, glisemik disregülasyon ve Tip 2 DM tanısı Tip 1 DM'e göre PH riskini daha da arttırmaktadır. AH ve DM ilişkili patogenetik mekanizmaların dışında PH'da GLUT3'de de azalma gösterilmiştir. PH olanlarda DM varlığı; Motor ve kognitif işlevlerde daha hızlı bozulma, striatal dopamin transporter bağlanmasında azalma ve SSS da tau proteini atmasına yol açar. Öte yandan PH olmayan diyabetik bireylerde; sağlıklı bireylere göre SSS da azalmış striatal dopamin transporter bağlanması ve artmış tau proteini saptanmıştır. Bu veriler PH ve DM için ortak bir yolak olabileceğini düşündürmektedir.

Parkinson hastalığı ve diyabet ilişkisini inceleyen birçok metaanalizde diyabetik hastalarda Parkinson hastalığı riskinin arttığı ve hatta bazı çalışmalarda hastalık ciddiyet skorlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. PH'da diyabet varlığı, düşme sıklığında, tekerlekli sandalye bağımlılığında ve bakım evinde yaşamada artışa neden olur. Bu hastalarda yaşam süresinde azalma, disabilite ve ölümden 3 kat artış saptanmıştır fakat vasküler patoloji, α -synuclein yükü ve Lewy patoloji düzeyle-

rinde fark saptanmamıştır. PH tedavisinde anahtar rolü olan dopamin ile DM arasında da yakın ilişki mevcuttur. Pankreas β hücrelerinde insülin ile birlikte dopamin salınımı da olur öte yandan β hücrelerindeki D2 reseptörleri ile dopamin insülin salınımını kontrol eder. Dopamin azlığı inkretin yolak üzerinden insülin salınımını uyarırken artmış dopamin GLP-1 inhibisyonu ile insülin düzeylerinde azalmaya neden olur. İnsülin, nöronların hayatta kalması için gerekli süreçleri modüle eder, birçok yolağın aktivasyonu ile protein agregasyonu, mitokondriyal solunum ve nöroinflamasyonda rol oynar. Ayrıca hiperglisemi mitokondriyal solunumu bozar ve ileri glikozillenmiş son ürünleri arttırarak dopaminerjik nöronlarda glukotoksisteye neden olur.

Parkinson Hastalığı ile Diyabet Tedavisi İlişkisi

Diyabet tedavisinde kullanılan ajanların Parkinson hastalığı, insidansı ve hastalık seyri üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. Metformin ile birçok hayvan modelinde nöroprotektif etki gösterilmiştir fakat 2 gözlemsel insan çalışmasında PH insidansında ve kognitif fonksiyon bozukluğu riskinde artış saptanmıştır dolayısıyla bulgular çelişkilidir. Pioglitazon ile 5 insan çalışması mevcuttur, 4'ünde PH insidansında azalma saptanırken birinde fark saptanmamıştır. Nazal insülin ile yapılan hayvan modeli çalışmasında nöroproteksiyon gösterilmiştir. Glp-1 Analoglarından Exenatid ile 7 insan çalışması mevcuttur, motor ve mood semptomlarında iyileşme, kognitif performansta artış saptanmıştır. Olumlu sonuçlar tremor dominant genç hastalarda daha belirgindir. Liraglutid, lixisenatid ve semaglutid ile hayvan çalışmalarında da sonuçlar hastalık seyrinde olumlu yöndedir. DPP4 İnhibitörlerinden sitagliptin, vildagliptin ve saxagliptin ile insan çalışmalarında PH insidansında azalma saptanmıştır. SGLT inhibitörleri ile de kognitif fonksiyonların iyileştiğine dair son günlerde yayınlanan

linik çalışmalar mevcuttur.

Huntington Hastalığı ve Diyabet

Otozomal dominant geçiş gösteren kore ve/veya distoni gibi motor bulgular, psikiyatrik bozukluk, progresif seyirli demans ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır Dördüncü kromozomun kısa kolunda bulunan IT15 geni huntington proteinin kodlar. HH'da, bu proteinde, normalden fazla CAG tekrar dizisi artışı söz konusudur. Bozuk katlanma ve agregasyon sonucu nöronal hasar meydana gelir.

Genetik tabanlı bu hastalıkta gerçek DM insidansı bilinmemekte ama artmış sıklık tanımlanmamıştır.

Premanifest HH da (tek çalışma) DM hastalarının %2'sinde saptanmıştır. Tip 2 DM hastalarında HH'nın manifest hale gelmesinin, non-DM ve Tip 1 DM olan hastalara göre daha erken olduğu belirtilmiştir. Monozigot ikiz bir vakada DM tanısı olanda HH'nın 7 yıl önce klinik verdiği bildirilmiştir. Glisemik parametreler ve HH ilişkisini gösteren veri bulunmamaktadır. DM, Huntington hastalığı için bir neden değil ama artmış glikozilasyon ile hızlandırıcı bir faktör olabilir. Dolayısıyla antidiyabetik ajanların hastalık seyrine farklı etkisi beklenmemektedir. İnsülin ile motor fonksiyonlarda hafif bozulma olsa da yaşam beklentisi üzerine etkisi yoktur. İnkretin bazlı tedaviler ile az sayıda olumlu sonuçlar vardır fakat kanıt düzeyinde çalışmalar yetersizdir.

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) ve Diyabet

Tipik bir alt ve üst motor nöron hastalığıdır, birinci ve ikinci motor nöronlarda oluşan ilerleyici ve dejeneratif süreç ile ölüme neden olur. Vakaların %20-50'sinde kognitif işlev bozukluğu görülür. Ölüm, hastalığın başlangıcından 2-3 yıl sonra solunum yetmezliğine bağlıdır. İnsidansı 1,4/100 000, Türkiye'de 6000-8000 ALS hastası olduğu düşünülmektedir. Birçok coğrafi

bölgeden yapılan çalışmalarda genel kanı, tip 2 DM ve ALS arasında ters bir ilişki olduğu ve diyabetin ALS den koruyucu olduğu yönündedir. Tip 1 DM için az sayıda çalışmada benzer sonuçlar vardır. DM'un koruyucu rolü 50 yaşın üzerindeki hastalarda daha belirgindir. Genetik çalışmalarda DM ile ortak bir yolak saptanmamıştır. Çalışmaların birçoğunda, DM veya glisemik parametreler ile hastalık progresyonu ve survi arasında ilişki saptanmamıştır. Patofizyolojik ilişkinin enerji homeostazı olabileceği düşünülmektedir. ALS'li hastaların %50'sinde hipermetabolizm artmış enerji harcanması görülür. Glukoz ve lipid kullanımında artış saptanmıştır, bu nedenle DM koruyucu olabilir. ALS tedavisinde ek olarak kullanılan Pioglitazon ile faz 2 çalışmada, sağ kalımda fayda gösterilememiştir. Metformin ile hayvan deneyinde sağ kalımda fayda gösterilememesinin yanında doz bağımlı negatif etki saptanmıştır.

Sonuç olarak, en sık görülen nörodejeneratif beyin hastalıkları olan Alzheimer ve Parkinson hastalıkları, DM ile ciddi nedensel ilişki içindedir. HH ve ALS için veriler yetersizdir. Antidiyabetik ilaçların kognitif fonksiyonlar ve demans üzerine olumlu etkilerini gösteren kanıtlar artmaktadır. Yakın gelecekte, diyabet tedavi seçimini yönlendiren kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalık mevcudiyeti gibi nörodejeneratif hastalık varlığı da tedavi kılavuzlarında yer alabilir.

Kaynaklar

1. Erbaş O, Is Alzheimer's disease, type 3 diabetes? FNG & Bilim Tıp Dergisi 2015;1(1):48-51
2. Maiuolo J, et al. From Metabolic Syndrome to Neurological Diseases: Role of Autophagy. Front Cell Dev Biol. 2021.
3. Arnold D et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums Nat Rev Neurol. 2018 March ; 14(3): 168–181.
4. Chatterjee S, Mudher A. Alzheimer's Di-

- sease and Type 2 Diabetes: A Critical Assessment of the Shared Pathological Traits. Front Neurosci. 2018 Jun 8;12:383
5. Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018 Apr 2;10(4):a033118.
6. Yarıbeygi H, Rashidy-Pour A, Atkin SL, Jamialahmadi T, Sahebkar A. GLP-1 mimetics and cognition. Life Sci. 2021 Jan 1;264:118645.
7. Montojo MT, Aganzo M, González N. Huntington's Disease and Diabetes: Chronological Sequence of its Association. J Huntingtons Dis. 2017;6(3):179-188.
8. Vinuesa A, Pomilio C, et al. Inflammation and Insulin Resistance as Risk Factors and Potential Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. Front Neurosci. 2021 Apr 23;15:653651
9. Labandeira CM, Fraga-Bau A, et al. Diabetes, insulin and new therapeutic strategies for Parkinson's disease: Focus on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Front Neuroendocrinol. 2021 Jul;62:100914.
10. Martinez-Valbuena I, Valenti-Azcarate R, et al. Mixed pathologies in pancreatic β cells from subjects with neurodegenerative diseases and their interaction with prion protein. Acta Neuropathol Commun. 2021 Apr 8;9(1):64.

HASHİMOTO TİROİDİ VE DİYABET

Doç. Dr ALEV SELEK
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

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 hipotirodinin 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 poliglanduler 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 otoantikörlerinin 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 artırmaktadır. Tiroid disfonksiyonun metabolik kontrolü kötü etkilemektedir.

Tiroid hormonlarının glukoz metabolizması üzerine, insülin direnci gelişimine ciddi bir etkisi vardır. T2DM hastalarında mekanizma tam aydınlatılamasa 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.

KONUŞAN İNSÜLİN KALEMLERİ (Türk Diyabet Cemiyeti Birincilik Ödülü)

Diyabet Eğitim Hemşiresi Alime KARATAŞ
Kocaeli Devlet Hastanesi, Kocaeli

ÖZET

Türk Diyabet Cemiyeti'nin düzenlediği "Hemşire: Diyabeti Değiştirecek Güç" Proje Yarışması'nda birincilik ödülü almıştır.

Proje QR Kod teknolojisinin, diyabetli bireylerin insülin uygulamalarında kullanılmasındır.

Literatür taramasında öncesinde ve şimdi uygulandığına dair veri bulunamamıştır.

Dolayısıyla dünyada ilk olma özelliğine sahiptir.

Projenin amacı diyabetli bireylerin hayatını kolaylaştırmak, doğru insülini doğru uygulamak, insülin uygulama hatalarına bağlı hipoglisemiyi önlemektir.

Anahtar Kelimeler: İnsülin, diyabet eğitimi, QR kod

GİRİŞ

Herhangi bir insülin rejiminin başarılı olarak uygulanmasının en önemli unsurlarından biri hastaya ulaşan eğitim ve destektir. Eğitim ve desteğin sürekli olması, glisemik kontrolü düzeltmekle kalmaz, hipoglisemi ve diğer olumsuz etkilerin görülmesini de azaltır (1).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre "Eğitim, diyabet tedavisinin temel taşıdır ve diyabetlinin toplum ile bütünleşmesinde yaşamsal önemi vardır". Diyabetik hasta eğitimi, diyabetik hastanın kendini daha iyi hissetmesini sağlamak, hastalığın daha iyi kontrolü ile oluşabilecek yan etkilerden korumak, tedavi giderlerini azaltmak, tedavi hatalarını azaltmak ve hastanın yeni teknolojileri kullanabilir olmasını sağlamak amacıyla bilgi ve deneyimini arttırmak için sürdürülen bilgi ve deneyim aktarımı ile ilgili tüm çalışmaları içermektedir (2).

Literatür taramalarında diyabetli bireylerde sadece bir kez insülin eğitimi alan hasta

oranının ise %51,8 olduğu bilinmektedir (3).

Diyabet tedavisinde farklı insülin çeşitleri ve tedavi protokolleri bulunmaktadır. İnsülin uygulama eğitimlerinde diyabetlilere insülin uygulamaları ile ilgili bazal etkili insülinlerin öğün ile ilgisi bulunmadığı aynı saatte yapılması gerektiği, bolus insülinlerin yemekten önce aç yapılarak hemen yemek yemeleri gerektiği; diyabetli bireylere anlayacağı şekilde, yazarak, çizerek kalemlerin renklerine göre uygun tekniklerle diyabet hemşirelerince gerekli tüm bilgiler yoğun zaman ayırarak anlatılmaktadır. Bazı hastalar eğitim sırasında anlatılanları kavrayıp uygulamalı eğitim yaptıkları halde eve gittiklerinde unuttuklarını, hatırlayanların görme bozukluklarından kaynaklı kalem renklerini seçememeleri, kognitif bilişsel bozukluklar ve yalnız yaşamalarından dolayı hatalı uygulamalar yaptıkları ve insülin yapmayı unuttukları vb. görülmektedir. Bu hatalardan özellikle, diyabetlilerin intensif insülin tedavisinde bazal ve bolus insülin

kalemlerini uygulama zamanlarını karıştırdıklarını, öğün öncesi aç olarak uygulanması gereken bolus insülinlerin yerine bazal insülin uyguladıklarını, bazal yerine ise bolus insülinlerini uyguladıklarına, bazı hastaların ise bolus insülin yaptıktan sonra öğün almadıklarına klinikte sık rastlamaktayız.

Bu durumla ilgili yapılan literatür araştırmalarında, diyabetli bireylerin %68,2'lik kısmının kullandığı insülinin adını, bilmediği, %20,9 oranındaki kısmının insülini yapmasına rağmen yemek yemediği, %20,7 oranlık kısmında gece ile gündüz kalemini yanlış seçtiği saptanmıştır (3).

Bu sebeplerden dolayı diyabetli bireyler ciddi hipoglisemi atakları geçirmektedir. Bu ataklar sonucunda acil servis ve 112 başvuruları olmakta, bu hatalı insülin uygulamalarından kaynaklı hastane yatışları sağlık sistemi için yük ve maliyet kalemi oluşturmaktadır.

Ayrıca bazı diyabetlilerin yaşadıkları bu komplikasyon ve insülin tedavisine uyumsuzlukları sebebi ile tedavilerini bıraktıkları, insülin tedavisinin etkisiz ve zararlı (hipoglisemi, kilo aldırma) olduğu inancının toplumda yayılmasına sebep olan tutumlar sergilediği görülmektedir (4).

Yine başka bir araştırmada ise kendi kendine insülin uygulayan hastaların tümünün farklı oranlarda insülin uygulama hataları yaptığı belirlenmiştir (5).

Konuşan İnsülin Kalemleri Projesinin Amacı:

İnsan hayatında teknoloji oldukça önemli bir yere sahiptir. Teknolojideki gelişmelere paralel sağlık sektörü de etkilenmektedir.

Doğru insülin uygulaması, başarılı bir insülin tedavisinin en önemli bileşenidir.

QR Kod Teknoloji ile hastaların insülin uygulamalarında doğru insülini, doğru uygulama şekliyle yapmaları ve yanlış uygulamalardan kaynaklı hipoglisemi ataklarını önlemek, acil servis başvurularının önüne geçmek, diyabetlilerin hayatını kolaylaştırmak, yaşam kalitesini artırmak, metabolik kontrollerine katkı sağlamak, hastalara verilen insülin eğitimlerinin etkinliğini artırmak, hastanın tedaviye olan inancını artırmak amaçlanmaktadır.

Literatür taramasında bu projenin hasta eğitimlerinde daha önce ve şimdi kullanıldığına dair veri bulunmamaktadır.

Konuşan İnsülin Kalemleri Projesi dünyada bir ilk olma, basit ve anlaşılır, tüm hasta eğitimlerine uyarlanabilir, kolay ve pekiştirici özellikler taşımaktadır.

GELİŞME

Metod/Yöntem:

QR Kodu (karekod), günümüzde pek çok sektörde kullanılan ve kişilerin bildiği günlük hayatı kolaylaştıran teknolojiler





arasında yer almaktadır. Cep telefonunun kamerası ile okutulan kod, tanımlandığı şey hakkında görsel ve işitsel bilgi vermektedir. Bu projede bu teknolojiye faydalanılacaktır.

Bilgisayarlar, akıllı telefonlar vb. cihazların artması, günlük yaşama yeni teknolojilerin entegrasyonu ile yaşamı büyük ölçüde değiştirdiği gibi, diyabet yönetiminde de teknolojik bir devrime neden olmuştur. Diyabet teknolojileri, hastaları güçlendirmek ve öz bakımlarını iyileştirmek için kullanılabilir. Geliştirilmiş öz bakım için sunduğu fırsatlar düşünüldüğünde, diyabetli kişilerin teknoloji kullanımı durdurulamaz bir olgudur. Teknolojinin sağladığı konfor, bireyin diyabet yükünü azaltır veya normalleştirir. The National Institute for Health and Care Excellence'in (NICE) yaptığı bir pilot çalışmada, teknolojiyi kullanan diyabetli bireylerin tip 2 diyabeti yönetmede ve öz bakım faaliyetlerini sürdürmede daha iyi olduğu belirlenmiştir (6).

Süreç: İnsülin uygulama eğitimi verilen hastaya ait reçetede yazılı kalemlerin renk ve adlarına göre hazırlanan QR kodları hastanın insülin kalemlerine yapıştırılır. İnsülin kalemi üzerine yapıştırılan bu QR Kodu diyabetli birey akıllı telefonuna okuttuğunda, insülin kaleminin adı, resmi, rengi ve uygulama şekli (aç veya tok) sesli

olarak akıllı telefonu aracılığı ile hastaya hem işitsel hem de görsel olarak söyleyerek hatırlatılır. Böylelikle hasta doğru insülini uygular. Her insülin kaleminin adı ve rengine göre özel QR kodları oluşturulmuştur. Örneğin X..... adlı diyabetlinin Novorapid insülin eğitimi sırasında hazırlanan QR kodları hastanın insülin kalemlerine eğitim sırasında diyabet hemşiresi tarafından yapıştırılır. Ve tüm akıllı telefonlarda olan QR kod teknolojisi ile hastanın insülininin üzerindeki kodu telefonuna nasıl taratacağı gösterilir. Hasta insülin kaleminin kodunu tarattığında telefonunun ekranına insülin kaleminin resmi gelecektir ve “Merhaba sevgili diyabetli, şu an elinde tuttuğun insülin kaleminin adı Novorapid insülinidir, rengi Turuncudur, bu insülin enjeksiyonunu yemekten önce aç olarak yapmalı ve hemen yemek yemelisin. Sağlıklı beslen ve gülümse!” sesini duyacaktır. Bu ses kaydı tüm insülin çeşitlerinin renk ve özelliklerine göre ayrı ayrı hazırlanmıştır ve her biri için tanımlanmış QR kodları oluşturulmuştur. Diyabet hemşiresinin yapması gereken tek şey ilgili insüline doğru QR kodu yapıştırmaktır. Hasta insülin kaleminin üzerindeki QR kodu okuttuğunda elindeki kalem ile ilgili bilgiyi akıllı telefonu sayesinde sesli ve görüntülü olarak dinleyip, izler ve böylelikle yanlış ve hatalı insülin kullanımının önüne geçilmiş olur. QR kodu kişiye özel

olarak da üretilip farklı detaylar eklemek de mümkündür.

BEKLENEN SONUÇ VE KAZANIMLAR

Bu projede hastanın insülin uygulamasını doğru insülini kullanarak yapması, hipoglisemiye girmemesi, tedaviye uyumunun artması diyabet yönetimini kolaylaştırması beklenmektedir. Aynı zamanda diyabetli bireye hatırlatma ile eğitim tekrarı yapmasını ve bilgi düzeyini pekiştirmesini sağlamaktadır.

Diyabet eğitimine katılan hastalar, tedavi, öneri ve uygulamalarını daha iyi takip etmekte ve maliyeti düşürmektedir (7).

Yatan hasta servislerinde doğru ve güvenli ilaç uygulamalarında da denenebilir. İngiltere’de 2016’da tüm ülkede yatan hasta denetim raporlarında bir yılda yatan hasta order’larında insülin uygulama hata oranı %22,7 olarak izlenmiştir (8).

Orem üretken bir hemşirenin hastanın özbakım gereksinimlerini karşılarken; teknolojinin kullanılması gerektiğini ve bakım alanında teknolojik uygulamaları öğrenmenin, öğretmenin ve yaşama geçirmenin hemşirenin görevleri arasında olduğunu belirtmiştir (9).

Diyabet eğitim hemşireleri, QR teknolojiyi, diyabet eğitimlerinde geniş bir hasta popülasyonunda kullanarak; klinik deneyimlerini arttırmalı, kanıta dayalı bilimsel araştırmalarla projenin kazanımlarının, kısıtlarının tespit edilmesi için çalışmalar yapmalıdır.

Diyabet eğitimlerinde QR teknolojinin hayata geçirilip, hasta geri bildirimleri baz alınarak, kolay uygulanırılığı ve faydasının saptanması, geliştirilmesi, yaygınlaştırılarak uzun vadede ülke çapında bir eğitim modeli ile standart prosedür olarak kullanılması değerli bir kazanım olacaktır.

Bu Projenin; gelişime açık özellikleri arasında; diyabetlinin davranış ve tutum tespiti, davranış değiştirme ve mevcut davranış tekrarını önleme, bilgi verme,

hatırlatma, veri kaynağı oluşturma, kişiye özel hazırlana bilirliği vardır. Aplikasyon uygulaması ve yapay zekâ geliştirme potansiyeline sahiptir.

Kaynaklar

1. Cheng, A.Y.Y., Zinman, B. (2008). İnsülin tedavisinin prensipleri, (Ç: Güney E.) Yumuk V. Ç. Ed: Joslin’s Diyabetes Mellitus, (s. 659-670), İstanbul, Medikal Yayıncılık, 1. Baskı.(1)
2. Durmaz Akyol A. Diyabet eğitimi. Fadiloğlu Ç. (Ed). III. Ege Dahili Tıp Günleri DiyabetHemşireliği. İzmir: Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, 2004, P: 201-227. (2)
3. Aslan Ü, Korkmaz M. Diyabetli Bireylerin İnsülin Uygulama BilgiBeceri Düzeyleri: Doğru ve Yanlışlar. DEUHFED 2015; 8: 18-26.(3)
4. Farklı insülin rejimlerine başlanmış daha önce insülin almamış tip 2 diyabetli hastalarda insülin tedavisine uyum Dilek Gökaş Yavuz , Sevim Özcan ,ve Oğuzhan Deyneli(4)
5. Arda, H. (2009). Diyabetes mellitusu olan bireylerin kendi kendilerine insülin uygulama hatalarının incelenmesi.Hemşirelik Programı, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi.Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir,Türkiye.(5)
6. Diabetic patients self management: The NICE pilot study. Journal of Evaluation of Clinical Practice [online]. 2008; 14 (6)
7. Dinçoğlu H. Birinci basamakta Diyabetes Mellitus’da akılcı ilaç kullanımı. Jour Turk Fam Phy 2020; 11 (3): 131-140(7)
8. Birleşik Krallık Ulusal2016 yılında Diyabet Yatan Hasta Denetim raporu National Diabetes Inpatient Audit England and Wales, 2016.(8)
9. Orem DE. Self-care deficit theory of nursing: concepts and applications. USA. Dennis CM Mosby Year Book Inc; 2001; 99-135.(9)

BARİATRİK CERRAHİDE PREOPERATİF VE POSTOPERATİF DÖNEM TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

Dr. Diyetisyen Aygün KUYUMCU

Aygün Kuyumcu Beslenme Eğitimi ve Danışmanlık Hizmetleri

ÖZET

Bariatrik cerrahi, morbid obezite ve buna bağlı olarak gelişen metabolik komplikasyonların tedavisi için en etkili yöntemdir. Bariatrik cerrahi öncesi beslenme durumu açısından hastanın değerlendirilmesi, varsa makro ve mikro besin ögesi yetersizliklerinin saptanması ve tedavi edilmesi, hastanın beslenme alışkanlıkları ve davranışları ile kilo kaybı denemelerinde başarısızlık nedenlerinin tanımlanması ve operasyon sonrası beslenme tedavisinin bireye özel olarak planlanması açısından önemlidir. Operasyon sonrası dönemde uygulanacak tıbbi beslenme tedavisinin ilkeleri rehberlerle tanımlanmıştır. Bu tedavi süreci, operasyon türü ve hastanın var olan beslenme ile ilintili hastalıkları dikkate alınarak açık sıvı, sıvı, püre ve katı beslenme olmak üzere dört temel aşamada gerçekleştirilir. Beslenme durumunun takibi, besin ögesi yetersizliklerini ve beden ağırlığının geri kazanılmasını engellemek ve operasyona bağlı olarak gelişebilen, koku hassasiyeti, mide bulantısı, konstipasyon, diyare, hipoglisemi gibi yan bulguları yönetebilmek açısından önemlidir. Hasta takibinde protokolleri dikkatle uygulamanın yanı sıra hastanın kendini ifade etmesine müsaade ederek, suçlamadan, beslenme davranışlarını değiştirmeye uygun sürelerde planlanan tıbbi beslenme programları sağlığı korumak ve kaybedilen ağırlığın geri kazanılmasını engellemek için önemlidir.

Anahtar kelimeler: Bariatrik cerrahi, tıbbi beslenme tedavisi

Giriş

Obezite vücutta hastalık oluşturacak düzeyde yağ dokusunun artmasıdır. Adipoz dokunun artması ile oluşan fizyolojik ve patolojik değişiklikler, diabetes mellitus, hipertansiyon, uyku apnesi, kanser, kalp hastalıkları, kognitif fonksiyon bozukluğu ve daha birçok sağlık problemlerine neden olmaktadır (1). Bir halk sağlığı problemi haline gelen obezite, ülkelerin sağlık hizmetleri, akademik araştırma birimleri ile özel sektör tarafından tedavi edilmeye çalışılan kronik bir hastalıktır (2). Tüm bu çabalara rağmen dünyada fazla kiloluluk ve obez olmanın, beden ağırlığı düşüklüğü ile karşılaştırıldığında daha fazla can kaybına neden olduğu görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılında, 18 yaş ve üzeri yetişkin nüfusun %39'unun fazla kilolu ve %13'ünün obez olduğunu bildirmiştir (3). Ülkemizde yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2017 yılı verilerine göre 19 ve üzeri yaş grubundaki bireylerin %36.6'sı fazla ki-

lolu, %30.0'u obez, %4.1'i ise morbid obezdir (4). Günümüzde obezite, sağlıklı tüketim planları ve düzenli fiziksel aktivite, beslenme davranış değişikliği, beden ağırlığı denetimi, farmakolojik ajanlar, kilo kaybı için kullanılan cihazlar, çok düşük enerjili ve/veya öğün sayısı azaltılarak planlanan özel diyetler ve bariatrik cerrahi yöntemleri ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır (5). Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında bariatrik cerrahi morbid obezitenin tedavisi için en etkili yöntemdir (6). Bariatrik cerrahi alanında uygulanan çok sayıda yöntem olmakla birlikte bu yöntemleri hacim kısıtlayan ve/veya emilimi bozan yöntemler olarak sınıflamak mümkündür (7). Bariatrik cerrahi sonrası oluşan kilo kaybı sadece besin alımı ve emilimindeki azalmaya bağlı değildir. Gastrointestinal anatomi ve motilitenin değişmesine bağlı olarak, iştah ve doygunluktan sorumlu hormonlarda, besin seçiminde, tat ve koku almada, mikrobiyotada, safra asitlerinin salınımında ve enerji

harcamasında oluşan değişiklikler de kilo kaybının sağlanmasında etkilidir (8). Bariatrik cerrahi uygulamaları 1950'li yıllarda başlamıştır. Cerrahi öncesi ve sonrası tıbbi beslenme tedavisi rehberlerinin oluşturulmasında Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği (AMBCD), Amerikan Klinik Endokrinolojistler Derneği, Obezite Derneği ortak çalışmalar yapmıştır. Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı Obezite ve Metabolik Cerrahi Klinik Protokolü – 2021 ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin hazırladığı Bariatrik Cerrahi Kılavuzu–2018 kullanılmaktadır (9,10).

Preoperatif Dönemde Beslenme Durumu ve Hastanın Operasyona Hazırlanması

Obez nüfusta bazı makro ve mikro besin ögesi yetersizliklerine sıklıkla rastlanır. Enerjisi yüksek, vitamin, mineral ve protein içeriği düşük besin tüketimi, sürekli diyet yapma denemeleri, obeziteye yandaş hastalıkların tedavileri için kullanılan ilaçların yan etkileri en önemli yetersizlik nedenleridir. Ve operasyon öncesinde mutlaka düzeltilmelidir (11). Flancbaum ve ark. (12) operasyon öncesi dönemde 379 hasta değerlendirdikleri çalışmalarında %68.1 D vitamini, %43.9 demir, %8.4 ferritin, %29 tiamin yetersizliği saptamışlardır. Operasyon öncesi hastanın beslenme açısından değerlendirilmesinde, öncelikle elimizdeki teknik donanımına göre antropometrik ölçümler alınır. Temel olarak yaş, ırk, boy, ağırlık ve beden kütle indeksi (BKİ) ve ideal BKİ 25 alınarak, aşırı beden ağırlığı kg cinsinden belirlenir (13). Literatürde, yapılacak operasyonun türü belirlenirken kullanılacak sabit bir protokol bulunmamaktadır (14). Operasyon türüne cerrah, hasta muayenesi ve görüşmesi sonrasında karar verir. Operasyon türüne karar verilen hasta ile diyetisyen görüşmesinde, besin seçimi ve öğün alışkanlıkları, varsa yeme bozukluğu davranışları, beslenme öyküsü (24 saatlik besin tüketim kaydı, besin tüketim sıklığı), denediği kilo verme deneyimlerindeki başarısızlık nedenleri, beden ağırlığı öyküsü, psikososyal durumunun beslenme alışkanlıkları üzerindeki etkileri, hastalık geçmişi, fiziksel akti-

vite düzeyi kaydedilir(13). Aynı görüşmede veya gerekirse yeni bir görüşme planlanarak hastaya beslenme eğitimi verilir. Bu eğitimin ana başlıkları Tablo 1'de yer almaktadır.

Tablo 1 Preoperatif Dönemde Beslenme Eğitimi Ana Başlıkları (13).

| |
|---|
| Yeterli sıvı alımı |
| İlk haftalarda sıvı ve püre tüketimi |
| Takviye vitamin mineral kullanımı |
| Takviye protein kullanımı |
| Öğün planlama ve katı sıvı ayrımı |
| Sağlıklı kilo kaybı için dengeli protein, karbonhidrat, yağ ve sıvı alımı |
| Takviye besin ögesi kullanımı ve devamlılığının önemi |
| Geri kilo kazanımının mümkün olduğunun açıklanması |
| Operasyon sonrası olabilecek yan etkiler |
| Sağlıklı pişirme yöntemleri, restoranda akılcı yemek seçimi, enerji içeriği çok yüksek besinler, besin etiketi okuma, kayıt tutma vb. |

Preoperatif dönemde üzerinde en çok durulan konulardan biri de beden ağırlığı kaybıdır. Operasyon öncesi hastanın kilo kaybetmesinin, operasyon sonrası süreçte olumlu sonuçları olduğu bilinmektedir. İskandinav obezite çalışmasında, bariatrik cerrahi öncesinde özellikle BKİ 45.8'in üzerindeki hastalar için %9.5 beden ağırlığı kaybının, operasyon sonrası komplikasyonları önemli düzeyde azalttığı gösterilmiştir (15). Operasyon öncesi kilo kaybı, alkolden bağımsız olarak karaciğer yağlanması gelişmiş hastalar için de faydalı olmaktadır (16). Çok düşük enerjili (450-800 kkal/gün) diyetlerle %10 beden ağırlığı kaybı sağlandığında karaciğer boyutları %15-20 küçülmektedir (17). Çok düşük enerjili diyetlere uyumun sürdürülebilir olması için uygulama süresi en fazla 3 ay olmalıdır (18). Daha uzun süreli uygulamalar katabolik sürecin uzamasına bağlı olarak

operasyon sonrası iyileşmeyi zorlaştırabilir (19).

Postoperatif Dönemde Tıbbi Beslenme Tedavisi

Operasyon sonrası tıbbi beslenme tedavisinde, operasyon öncesinde kullanılan rehberler kullanılmaktadır. Beslenme konusunda ilk ve en detaylı veriler AMBCD'nin 2008 yılında yayınladığı rehberde yer almaktadır. Mikro besin öğeleri ile ilgili düzenlemeler 2017 yılında ve rehberin en son önerileri 2019 yılında yayınlanmıştır (20,21). Postoperatif dönemde tıbbi beslenme tedavisi için dernekler ile sağlık kurum ve kuruluşlarının önerileri olmakla birlikte çok sıkı kurallar ile uygulanması gereken bir beslenme programı yoktur. Operasyon sonrası beslenmede hastanın gelişim süreci değerlendirilerek haftalar ve aylar içinde dereceli olarak besin çeşitleri artan bir beslenme programı uygulanır. Tüm operasyon sonrası hastalarda olduğu gibi bariatrik cerrahi sonrasında da ilk 24-48 saat beslenmeye, oda sıcaklığında açık sıvılar ile başlanır. Özellikle 1. hafta yudumların çok küçük olmasına özen gösterilmelidir. Bir saatte tüketilecek öğün hacmi en fazla 120 ml olacak şekilde ayarlanır. Özellikle emilim alanının kısıtlandığı prosedürlerde Dumping Sendromunu engellemek için içecekler içinde şeker kullanılmamalı ve içme hızı çok yavaş olmalıdır. Bu dönemde sıvı kaybını engellemek için kafeinli içecekler tüketilmemelidir. Operasyonun 3. gününden itibaren hastalar laktosuz süt, yoğurt ve taneşiz çorba tüketmeye başlayabilirler. Tüm sıvı öğünler içine hastanın ihtiyacını karşılayacak miktarda esansiyel amino asit içeriği yeterli protein destekleri eklenmelidir. Bu aşamadan itibaren önerdiğimiz beslenme programında, gaz yapan besinlerin bulunmasına çok özen göstermek gerekir. Günlük beslenme düzeninde koyu kıvamlı bir öğün yemeden 30 dakika öncesinde sıvı alımı kesilmeli ve öğünden sonra 30-60 dakika içinde herhangi bir şey tüketilmemelidir (13,22). Bu öneri klinikte uygulandığında, hastaların öğün sayıları çok azalmakta ve dolayısıyla

besin öğesi gereksinimleri karşılanmamaktadır. Öğün öncesi 10 dakika öğün sonrası 20-30 dakika beklemek yeterli olmaktadır. 2. haftanın sonlarından itibaren hastalar sulu köfte, kıymalı veya tavuklu çorbalar, çırpılmış yumurta gibi püre kıvamında besinleri tolere etmeye başlarlar. 4. haftanın sonunda köfte, kıymalı dolma, fırında balık gibi katı besinlere başlanabilir. Katıya geçtikten sonra kusma, mide bulantısı ve ağrı şikâyetleri olan hastalar daha dikkatle takip edilmelidir (23).

Postoperatif Dönemde Diyet İlkeleri

Tıbbi beslenme tedavisinde öncelikle, cerrahi travma sonrası doku iyileşmesi ve yağsız doku kaybının minimum düzeyde olabilmesi için yeterli enerji ve besin öğesi gereksinimlerinin karşılanması hedeflenir. Bunun yanı sıra erken doyumluk sağlayacak, reflü ve dumping sendromunu engelleyecek, ağırlık kaybı sağlayacak ve kaybedilen ağırlığın geri kazanımını engelleyecek besinlerin seçimine, yeni beslenme bilgi ve davranışlarının kazanılmasına dikkat edilir (13).

Karbonhidrat: Karbonhidrat kaynağı olarak glisemik indeksi düşük besinler tercih edilmelidir. Operasyonun erken dönemlerinde 50g/gün, ilerleyen zaman dilimlerinde diyetle alım arttıkça günlük 130 g/gün karbonhidrat alımı önerilir (21).

Protein: Operasyonun ilk dönemlerinde kadınlara için 46 g/gün erkekler için 56 g/gün önerilmektedir. Günlük enerji alımının %10-35'i proteinlerden sağlanmalıdır. Kilo kaybı devam ederken günlük 1.2 g/kg (biliopankreatik diversiyon operasyonu için 1.5-2g/kg), kilo koruma aşamasında 0.8-1.2 g/kg protein alımı sağlanmalıdır (21).

Yağ: Doymamış yağ asit içeriği yüksek yağlar seçmeye özen gösterilerek günlük enerjinin %20-35'i yağlardan sağlanacak şekilde planlanmalıdır (21).

Sıvı: Tüm diyet aşamalarında hastalar dehidrasyonu önleyecek miktarda sıvı almalıdır (21).

Yeme Davranışları: Yemekler yavaş yenmelidir. Lokmalar çok iyi çiğnenmelidir.

Doğunluk algılandığı anda besin alımı durdurulmalıdır. Katı ve sıvı besinler aynı anda tüketilmemelidir. Beslenme programında şeker miktarı günlük enerjinin en fazla %10'u olmalıdır (21).

Vitaminler-Mineraller: Günlük kullanılması gereken takviyeler içinde tiamin miktarı 12 mg'nin üzerinde olmalıdır. Diğer B vitaminleri ile birlikte günde 50-100 mg tiamin kullanımı tercih edilmelidir (20). B12 vitamininin günlük alımı ağız yolu ile dilaltı veya sıvı formlarda 250-1000 µg olmalıdır. Kas içine veya deri altına uygulamalarda miktar ayda 1000 µg'dır. Bariatrik cerrahi sonrası kullanılacak multivitamin-mineral ürünler içinde en az 400-800 µg folat bulunmalıdır. Doğurganlık dönemindeki kadınlarda günlük alımı 800-1000 µg/gün olması önerilmektedir(20,24). Erkekler ve demir eksikliği anemisi olmayan kadınlar için takviyeler içinde günlük 18 mg demir bulunması yeterlidir. Menstruasyon dönemi kadınlarda günlük alım 45-60 mg önerilmektedir. Oral yolla alınan demir tabletleri günlük birkaç doza bölünerek ve kalsiyum takviyeleri, anti-asitler ile fitat ve polifenol içeriği yüksek besinlerden farklı zamanlarda alınmalıdır. Günlük kalsiyum alımı biliopankreatik diversiyon ameliyatı sonrasında 1800-2000 mg, diğer operasyon türlerinde 1200-1500 mg olmalıdır. Kalsiyum karbonat öğünlerle birlikte kullanıldığında emilimi daha yüksek olurken kalsiyum sitrat için böyle bir durum söz konusu değildir. Günlük alınan miktarların birkaç doza bölünmesi emilimi artırır. Günlük D vitamini alımı kanda 25(OH)kolekalsiferol 30ng/mL üzerinde oluncaya kadar günde 3000 IU ile devam edilir. Düzeyler çok düştüğünde yüksek doz tedavi gerekebilir. Günlük A vitamini alımı 5000-10000 IU/gün, E vitamini 15 mg/gün K vitamini 90-300 µg/gün olmalıdır. Operasyon sonrası gebelik döneminde A vitamini alımları dikkatle takip edilmelidir. Yağda çözünen vitamin alımlarına yüksek dozlarla devam etmeye, operasyon öncesinde yetersizlik öyküsü olan hastalarda ihtiyaç duyulur. Yağda çözünen vitaminlerin sulu formları daha iyi emilir.

Mide hacminin küçültüldüğü ameliyatlarda günlük çinko alımı 8-11 mg, emilim alanının kısıtlandığı operasyon türlerinde 8-22 mg olmalıdır. Bakır yetersizliğini önlemek için takviyeler içindeki bakır/çinko oranı 1/8-15 mg olmalıdır. Takviyeler içindeki bakır formu glukonat veya sülfat olduğunda emilim optimum düzeyde gerçekleşir. Mide hacminin küçültüldüğü ameliyatlarda günlük bakır alımı 1 mg, emilim alanının kısıtlandığı operasyon türlerinde 2 mg olmalıdır (20).

Sonuç ve Öneriler

Bariatrik cerrahi öncesinde hastaların beslenme açısından değerlendirilmesi ve cerrahi sonrası uygun süre ve sıklıkta yapılacak beslenme takibi, sağlık ve beden ağırlığı hedeflerine ulaşmak için önemlidir. Operasyon sonrasında kilo kaybının değerlendirilmesinde BKİ ve kaybedilen yağ ve kas oranları kullanılır. Kilo kaybının devam edebilmesi için hastaların enerji alımları değerlendirilirken bazal metabolizma hızının azalacağı dikkate alınmalıdır. Yağsız doku kütlesi kaybının en az düzeyde olabilmesi için protein yanı sıra karbonhidrat ve yağ alımlarının da yeterli olmasına dikkat etmek gerekir. Vitamin mineral yetersizliklerini önlemek için önerilen desteklerin düzenli olarak kullanımını denetlemek gerekir.

Kaynaklar

1. World Health Organization, Erişim:16.01.2022, https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_2
2. Andromalos L. ve ark. Nutrition care in bariatric surgery: An academy evidence analysis center systematic review. J Acad Nutr Diet. 2019;119:678-686.
3. WorldHealthOrganization, Erişim:16.01.2022, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#:~:text=Worldwide%20obesity%20has%20nearly%20tripled%20since%201975.&text=39%25%20of%20adults%20aged%2018,overweight%20or%20obese%20in%202020>
4. Sağlık Bakanlığı, Erişim: 16.01.2022, <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-bes>

- lenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/TBSA_RAPOR_KITAP_20.08.pdf
5. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Erişim:22.01.2022, <https://www.niddk.nih.gov/health-information/weight-management/adult-overweight-obesity/treatment>
 6. Colquitt JL. ve ark. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD003641.
 7. Lupoli R, Lembo E. Bariatric surgery and long-term nutritional issues. *World J Diabetes.* 2017;15:464-474.
 8. Miras AD, le Roux CW. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:575-584.
 9. Sağlık Bakanlığı, Erişim:23.01.2022, <https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/41294/0/obezitekl-nikprotokolu13082021pdf.pdf>
 10. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Erişim: 23.01.2022, http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180618095001-2018tbl_gruplar1b2cd981a1.pdf
 11. Shannon C, Gervasoni A, Williams T. The bariatric surgery patient–nutrition considerations. *Aust Fam Physician.* 2013;42:547-552.
 12. Flancbaum L. ve ark. Preoperative nutritional status of patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1033-1037.
 13. Aills L. ve ark. ASMBS allied health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4:S73-108.
 14. Sherf Dagan S. ve ark. Nutritional recommendations for adult bariatric surgery patients: clinical practice. *Adv Nutr.* 2017;8:382-394.
 15. Anderin C. ve ark. Weight loss before bariatric surgery and postoperative complications: data from the Scandinavian Obesity Registry (SO-Reg). *Ann Surg.* 2015;261:909-913.
 16. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology.* 1990;12:1106-1110.
 17. Colles SL. ve ark. Preoperative weight loss with a very-low-energy diet: quantitation of changes in liver and abdominal fat by serial imaging. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:304-311.
 18. Brethauer S. ASMBS position statement on preoperative supervised weight loss requirements. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7:257-260.
 19. van Wissen J. ve ark. Preoperative methods to reduce liver volume in bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg.* 2016;26:251-256.
 20. Parrott J. ve ark. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery integrated health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient. 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:727-741.
 21. Mechanick JI. ve ark. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures - 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology, The Obesity Society, American Society For Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, And American Society Of Anesthesiologists - executive summary. *Endocr Pract.* 2019;25:1346-1359.
 - 22- Kulick D, Hark L, Deen D. The bariatric surgery patient: a growing role for registered dietitians. *J Am Diet Assoc.* 2010;110:593-599.
 - 23- Sherf Dagan S. ve ark. Nutritional recommendations for adult bariatric surgery patients: clinical practice. *Adv Nutr.* 2017;8:382-394.
 - 24- Quilliot D. ve ark. Recommendations for nutritional care after bariatric surgery: Recommendations for best practice and SOFFCO-MM/AFERO/SFNCM/expert consensus. *J Visc Surg.* 2021;158:51-61.

TİP 2 DİYABET ETYOPATOGENEZİNDE YAĞLI KARACİĞER NEDEN Mİ SONUÇ MUDUR?

Aysen AKALIN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) karaciğerde yağ depolanmasına yol açabilecek sekonder nedenler olmaksızın karaciğer lipid içeriğinin artmasına bağlı ortaya çıkar ve karaciğer ağırlığının %5'inden fazlasında başlıca trigliserid şeklinde olmak üzere aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır. Hem gelişmiş ve hem de gelişmekte olan ülkelerde obezitenin hızla artış göstermesine paralel olarak NAYKH'da en sık görülen kronik karaciğer hastalığı haline gelmiştir ve karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinomun da önemli nedenlerinden birisi olmuştur (1). NAYKH'nın prevalansı obezite, tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile yani kısacası tüm metabolik sendrom bileşenleri ile yakın bir birliktelik gösterir. Hatta yıllarca metabolik sendrom ve insülin direncinin hepatik komponenti olarak değerlendirilmiştir (2).

Taramada kullanılan yöntemlere göre değişkenlik göstermekle birlikte NAYKH'nın toplumdaki prevalansı %20-50 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu oran obeslerde %70'lere kadar artış gösterir ve morbid obes bireylerde %90 düzeylerine ulaşabilir. Yine tip 2 diyabetli bireylerde %70 civarında NAYKH saptanabilir. Non-alkolik steatohepatitin (NASH) genel toplumdaki prevalansının belirlenmesi oldukça güçtür çünkü net bir tanı konulabilmesi için karaciğer biyopsisi gereklidir. Batı toplumlarında bu oranın %3-5 oranında olduğu bildirilir. NAYKH'da glukoz metabolizmasında bozukluk görülme sıklığı %9-31 arasında değişkenlik gösterir. Ancak glukoz yükleme testleri ile de-

ğerlendirildiğinde bu oran daha da yüksek değerlere ulaşabilir (3).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar NAYKH'nın hem tip 2 diyabet ve hem de diğer metabolik sendrom bileşenleri için erken bir belirleyici ve bunların güçlü bir bileşeni olduğunu düşündürmüştür. Bu durum tanı, önleme ve tedavi açısından önemli klinik anlam taşıyabilir. Bununla birlikte, NAYKH, insülin direnci (İD) ve tip 2 diyabet arasında çok karmaşık ve karşılıklı ilişkiler söz konusudur. Bu yüzden NAYKH'nın tip 2 diyabet gelişimine neden mi olduğu yoksa sadece İD veya tip 2 diyabetin sonucu mu olduğunu ayırt etmek oldukça zordur. Ayrıca NAYKH giderek artan sıklıkta tip 2 diyabet veya metabolik sendromu (MS) olmayan kişilerde de tanı almaya başlamıştır (1).

NAYKH normalde yağ depolamayan bir organ olan karaciğerde patolojik olarak yağ birikmesi ve buna eşlik eden düşük dereceli inflamatuvar bir süreçtir. Bu durum yalnızca diyabet gelişme riskini artırmaz, aynı zamanda diyabet gelişmiş hastalarda da glisemik kontrolü bozucu bir etki yapar, kardiyovasküler hastalık başta olmak üzere diyabetik komplikasyonların patogenezine de katkıda bulunur (3).

NAYKH tanımı altında yağlanmanın basit bir şekli olan steatoz bulunabilir. Fakat aynı zamanda steatohepatite de ilerleyebilir. Bu durumda yağlanmaya ek olarak inflamasyon, hepatositlerde balonlaşma ve fibrozis bulguları eklenir. Steatohepatitdeki fibrozis ise sentrlobüler veya periportal alandan septal fibroze ilerleyerek siroza gidebilir. Siroz ise karaciğer yetmezliği

için risk oluşturmasının yanı sıra hepatoselüler karsinoma riskini de önemli şekilde artırabilir. Bu risk diyabetli kimselerde daha yüksektir (4).

Patogenez

Karaciğerde lipidlerin ektoptik birikimine sıklıkla İD ve tip 2 diyabet eşlik eder. Ancak hangisinin başlatıcı olduğu konusu oldukça tartışmalıdır. NAYKH'nın patogenezi yeterince anlaşılammıştır. En çok kabul gören teori anahtar mekanizmanın insülin direnci olduğu şeklindedir. Diğer bir görüş steatohepatitin nekroinflamatuvar componentinin açığa çıkması için ikincil bir vuruşun veya ilave bir oksidatif hasarın gerekli olduğunu ileri sürer. Bir diğer görüş ise çok sayıda etkenin bir arada olması halinde steatozun ilerleyeceği şeklindedir (3).

İnsülin Direnci ve NAYKH

İnsülin direnci kendisini çok farklı şekillerde gösterebilen bir sendromdur ve başlıca metabolik sendromun özellikleri ile kendisini gösterir ancak bununla sınırlı kalmaz. İnsülinin fizyolojik etkisi dokuların insülin direnci seviyelerine bağlı olarak dokudan dokuya ve aynı dokuda farklı yollarda önemli şekilde değişkenlik gösterir. Gelişmiş ülkelerde NAYKH'nın en sık görülen nedeni artmış kalori alımının kalori harcanmasının önüne geçtiği durumlardır. Bu durum fazladan enerjinin serbest yağ asitleri gibi lipid öncü yapıları şeklinde adipoz dokudan karaciğer, visseral yağ dokusu, iskelet kası ve pankreas gibi ektoptik dokulara doğru akmasına yol açar. Normal koşullarda insülin adipoz dokuda lipolizi inhibe ederek ve karaciğerden çok düşük dansiteli lipoproteinlerin(VLDL) yapımını baskılayarak dolaşan lipidleri azaltıcı bir etki yapar. Fakat insülin direnci varlığında bu etkiler bozulur (5).

Karaciğere gelen yağ asitlerinin artması ve karaciğerde de novo lipid sentezi karaciğerdeki trigliserid yapımını artırır. Karaciğere gelen serbest yağ asitleri (SYA) adipoz doku kaynaklı olabileceği

gibi, diyetle gelen SYA ve karaciğerde de novo lipid sentezini de kapsar. Karaciğerde sentezlenen trigliseridler kısmen VLDL yapımında kullanılır, bir kısmı da mitokondride β oksidasyona uğrar. İşte karaciğerdeki trigliserid sentez hızı, karaciğerde VLDL yapımı ve SYA oksidasyonu yoluyla trigliseridlerin katabolizma hızını aştığında karaciğerde NAYKH gelişir. Adipoz doku ve iskelet kasındaki insülin direnci NAYKH'yı kolaylaştırıcı bir etki yapar ve NAYKH da insülin direncinin şiddetini yansıtan iyi bir belirteç haline gelir. Bununla birlikte, karaciğer aynı zamanda insülinin etkisi için de çok önemli bir bölgedir. Endojen glukoz yapımının başlıca kaynağıdır ve endojen lipidlerin sentezi ve dağıtımı için ve plazmadan insülinin seçilip alınması için de kritik bir öneme sahiptir (6). Diyabetik olmayan kimselerde artmış glukoneogenez hepatic insülin direncinin temelini oluşturur. Dahası, karaciğerin yağ içeriğinin artması ve karaciğerde diasilgliserol (DAG) birikimi insülin reseptör substrat 1(IRS-1) ve 2'nin insülin aracılıklı tirozin fosforilizasyonunda azalmaya yol açar. Fakat hepatic DAG ile insülin direnci arasındaki bağ tartışmalıdır. Yapılan çalışmalar pankreastan insülin salınımı, karaciğerde insülin direnci nedeniyle endojen glukoz yapımının artması, adipoz dokularda lipoliz ve lipid oksidasyonu, kasda glukoz oksidasyonu ve glikojen sentezi olmak üzere tüm vücut glukoz harcanması gibi çeşitli bölgelerde insülin direnci varlığını açığa çıkarmıştır (1,5,7,8).

İnsüline dirençli kimselerin bir kısmında neden tip 2 diyabet gelişmediğinin arkasında yatan mekanizma tümüyle açık olmamakla birlikte muhtemelen pankreasın β hücrelerinin insülin direncini telafi edecek düzeyde salgı yapabiliyor olması bu kişilerde aşikâr diyabet gelişmesine engel olmaktadır. NAYKH'nda karaciğerde glukoz yapımının uzun süreli olarak artması hem açlık ve hem de postprandiyal hiperglisemiye ağırlaştırarak tip 2 diyabet gelişmesine önayak olur. Bu durum dina-

mik β hücre yanıtındaki bozulmayı tam olarak açıklayamaz. Diğer bir açıklama, insülin direncinin başlıca nedeni olan lipotoksisite benzeri bir sürecin direkt olarak β hücre yetmezliğinden sorumlu olması olabilir (1).

İnsülin direncinin olumsuz etkilerinin çoğu kompanzatuvar hiperinsülineminin insüline duyarlı kalan dokularda veya yollaklarda etkili olması sonucunda ortaya çıkar ve bu organ veya dokunun primer fonksiyonu ile bağlantılıdır (9). Karaciğerde hiperinsülinemi bir transkripsiyon faktörü olan sterol response element binding protein-1c'yi (SREBP-1c) uyararak de novo lipogenezi başlatan birçok geni aktive eder. De novo lipogenezin karaciğer yağ içeriğine katkısı sağlıklı bireylerde %5 civarında iken NAYKH olan kimselerde bu oran %25-50'ye kadar çıkar (10).

Bu durumda karaciğere fazla miktarda yağ asidi gelmesi ve kompanzatuvar hiperinsülinemi karaciğeri bir yağ üretme fabrikası haline getirir. Bu da aterojenik bir lipid profili oluşmasına yol açarak kardiyovasküler komplikasyon riskini artırıcı bir etki yapar. Hücre içinde ve dolaşımında artmış olan yağ asitleri NF- κ B düzeylerini artırır ve bu durum IL-6 ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin yapımını artırır. NAYKH ve özellikle de NASH karaciğerden çeşitli aracı inflamatuvar maddelerin üretimi yoluyla da direkt olarak insülin direnci durumunda görülen düşük dereceli inflamatuvar tabloya katkıda bulunur. Bunların başlıcaları CRP, fibrinojen, MCP-1 ve TNF α 'dır ve yanı sıra metabolik etkiler ve kardiyovasküler hastalık patogenezinde rol oynayan FGF-21 ve fetuin-A gibi aracı moleküller salgılayabilir. Bu durumda NAYKH'nın insülin direnci ve metabolik sendrom gelişimine katkısı visseral yağ miktarı ile çok sıkı bağlantı gösterir (11). Hepatik yağ miktarı ile visseral yağ miktarı yüksek oranda birbirleriyle ilişkilidir, fakat bunların her birinin insülin direncine katkı oranları tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalar artmış hepatic yağ ve düşük

visseral yağ miktarı olmasının yüksek visseral yağ ve düşük hepatic yağ olmasına göre daha tehlikeli olduğunu göstermiştir. NAYKH ve İD arasındaki güçlü bağ NAYKH'nın İD veya hiperinsülinemi için hem bir gösterge hem de bunları kolaylaştırıcı olabileceğini düşündürmektedir. Bunun yanı sıra, NAYKH'nın varlığı spesifik metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar geliştirecek olan diyabetli hastaları belirleyebilir. Fakat bazı genetik farklılıklara bağlı gelişen NAYKH'da İD ve metabolik sendrom bileşenleri daha az sıklıkta görülmektedir (11).

Tip 2 Diyabetin Nedeni Olarak NAYKH: Epidemiyolojik Veriler

Yayımlanmış çalışmaların çok büyük bir kısmı ultrasonografi ile tanı konmuş NAYKH olanlarda tip 2 diyabet gelişme riskinin arttığını ortaya koymuştur. Tip 2 diyabet riski NAYKH olanlarda çeşitli çalışmalarda %33'den 5,5 kat artışa kadar değişkenlik göstermektedir. Muhtemelen çalışmalar arasındaki bu değişkenlik seçilen topluluğun demografik özellikleri, hastaların takip süreleri ve NAYKH'nın şiddetine göre farklılık gösteriyor olabilir (1). Örneğin 25000 Kore'li diyabetli olmayan kişinin 5 yıl süreyle izlendiği prospektif kohort çalışması NAYKH'nın tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk etkeni olduğunu ve bu riskin başlangıçtaki NAYKH'nın şiddeti ile belirgin olarak arttığını göstermiştir. Başlangıçta steatozu olmayan hastalarda bu oran %7 iken, hafif steatozu olanlarda %9.8 ve orta-ağır düzeyde steatozu olanlarda %17.8 olarak bulunmuş ve sonuçlar tip 2 diyabet için risk etkenlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra da değişiklik göstermemiştir (12). Fukuda ve arkadaşları NAYKH'nın fazla kilolu olmayan bireylerdeki etkisini araştırmış, 4629 diyabetli olmayan Japon hastanın en az 10 yıllık verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve NAYKH ve kilo fazlalığı olmayanlarda tip 2 diyabet gelişme riskinin %3,2, NAYKH olup kilo

fazlalığı olmayanlarda %14,4, NAYKH olmayıp kilo fazlalığı olanlarda %8 ve hem yağlı karaciğer hastalığı ve hem de kilo fazlalığı olanlarda %26,4 bulunmuştur. Bu durum NAYKH olup kilo fazlalığı olmayanlarda diyabet gelişme riskinin NAYKH olmayıp kilo fazlalığı olanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (13). Sung ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada 3 grup hastada 5 yıllık takip süresince yeni tip 2 diyabet gelişme riski değerlendirilmiştir. Bunlar takip sırasında karaciğer yağlanması düzelme olanlar, başlangıca göre takipte yeni yağlı karaciğer hastalığı gelişenler ve takipte karaciğer yağlanması şiddetinde artış olanlar yani başlangıçta steatozu olup orta-ağır düzeyde yağlı karaciğere ilerleme gösterenlerdir. Bu çalışmanın sonuçları 5 yıllık takipte NAYKH seyrindeki değişmelerin tip 2 diyabet gelişme riskini önemli düzeyde etkilediğini göstermiştir. Özellikle de zaman içerisinde karaciğer yağlanmasının şiddetinde ilerleme olanlarda yağlı karaciğer hastalığı gerileyenlerle kıyaslandığında tip 2 diyabet riskinde belirgin artış olmuştur. Aksine, yağlı karaciğer hastalığında düzelme olanlarda tip 2 diyabet riskinde önemli azalma olmuştur (14). Yine farklı bir çalışmada 4604 diyabetli olmayan kişinin takibinden elde edilen sonuçlar başlangıçta NAYKH olmasının tip 2 diyabet gelişme riskini 2,5 kat artırdığını ve NAYKH'da düzelmenin tip 2 diyabet gelişme riskini %70 oranında azalttığını göstermiştir (15). Onbir binden fazla hasta ve 20 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde NAYKH'nın tip 2 diyabet gelişme riskini en az 1,97 kat artırdığı ve yine 81000 hasta ve 8 çalışmayı kapsayan değerlendirmede NAYKH'nın metabolik sendrom gelişme riskini en az 1.8 kat artırdığı gösterilmiştir (16). Farklı bir çalışmada biyopsi ile doğrulanmış NAYKH olan 129 hastanın retrospektif incelenmesinde NASH'i olan hastalarda tip 2 diyabet gelişme riskinin basit steatozu olanlara göre 3 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu hastaların %80'i yeni tanıli tip 2 diyabet ve predi-

yabet geliştirmiştir. Bu bulgular NASH hastalarının metabolik hastalıklar ve tip 2 diyabet için daha fazla yük taşıdıklarını göstermiş ve muhtemelen tip 2 diyabet riskinin steatozun şiddetine göre değişkenlik gösterdiğini düşündürmüştür (17).

Tüm bu çalışmaların sonucuna bakılacak olursa artık NAYKH varlığının tip 2 diyabet gelişme riski ile güçlü bir ilişki gösterdiğini ve bu riskin NAYKH'nın şiddeti ile yakından ilişkili olduğu hakkında yeterince veri bulunmaktadır. Ancak bu çalışmaların çoğunluğu Asya kökenli toplumlarda yapılmış olup tip 2 diyabet tanısı 2 saatlik glukoz yükleme sonrası değerleri temel alınarak yapılmış ve değişkenlere göre yetersiz düzeltme yapılmıştır, dolayısıyla da daha kapsamlı çalışmalara da gereksinim vardır.

NAYKH'da Hepatik İnsülin Direncinin Moleküler Mekanizmaları

Karaciğerdeki insülin direnci karaciğerde artmış glukoneogenez ve hepatik glukoz üretiminden sorumludur ve tip 2 diyabet gelişimine zemin hazırlar ve karaciğerdeki yağ birikimi ile yakından ilişkilidir. Hepatik yağ miktarı diyetle alınan lipidler, adipoz doku lipolizi gibi ekstresek ve de novo lipogenez, yağ asidi oksidasyonu ve VLDL aracılığı ile sekresyon gibi intrensek etkiler arasındaki denge ile sağlanır. Bunlar arasında de novo lipogenez obes ve insüline dirençli hastalarda hepatik yağ içeriğinin %30'una kadar sorumlu olabilir (1). Gerçekte, karaciğerdeki insülin sinyalizasyonu de novo lipogenezini belirleyen moleküler sistemler ile yakından bağlantılıdır. De novo lipogenez çok basamaklı ve yüksek düzeyde kontrol edilen bir süreçtir. Karbohidrat glikolizinden elde edilen asetil CoA, malonil CoA'ya ve sonrasında da çeşitli anahtar enzimler ve transkripsiyon faktörleri vasıtasıyla palmitik aside dönüştürülür. Bu süreçte SREBP-1c fatty asit sentaz ve asetil CoA karboksilaz önemli rol oynar. Bunların tümünün sunumu NAYKH'da artar. İnsülin lipolizi, bu

süreçte şef düzenleyici olarak kabul edilen SREBP-1c'nin transkripsiyonu ve aktivasyonu yoluyla düzenler. İnsülin direnci ile giden NAYKH, obesite ve tip 2 diyabet gibi durumlarda bile insülin selektif olarak de novo lipogenezi desteklemeye devam eder. Fakat hepatik glukoneogenezi baskılamada yetersiz kalır. Bu yüzden karaciğerdeki lipid ve glukoz metabolizması NAYKH'da insülin direncinden farklı etkiler alır (1).

Karaciğerde insülin sinyalizasyonunun bozulması DAG gibi toksik lipid ürünlerinin birikimine ve atipik protein kinaz C (PKC)'lerin aktivasyonuna neden olarak insülinin etkisinin daha fazla bozulmasına yol açabilir. Mitokondrideki elektron transport zincirinin aşırı yüklenmesi reaktif oksijen ürünleri açığa çıkmasına ve lipid peroksidasyonu, sitotoksik aldehytler ve proinflatuar sitokinlerin salınmasıyla da DNA hasarı ve hücre ölümüne neden olur (1,7,18).

NAYKH ve Tip 2 Diyabete İlişkin Genetik Değişkenlik

Son yıllarda genom çalışmaları sık görülen bazı genetik varyasyonların NAYKH gelişimine zemin hazırladığını ortaya çıkarmıştır. Bu bulgular karaciğerde yağ birikimi ile tip 2 diyabet arasındaki karmaşık ilişkiyi anlamada yararlı bilgiler sağlamıştır. Bir çıkarım yapmak gerekirse eğer genetik bir varyasyon NAYKH'na yol açıyorsa ve NAYKH da tip 2 diyabete neden oluyorsa bu durumda bu genetik varyasyonun aynı zamanda tip 2 diyabete de neden olması beklenir. Fakat bu durum beklenildiği gibi olmamıştır (1).

NAYKH için başlıca risk taşıyan genetik varyasyon PNPLA3 geninde 1148M varyantıdır. Bu varyasyon toplumda her 3 kişiden birinde görülürken NAYKH olan kişilerde her 2 kişiden birisinde görülür. PNPLA3 proteini hepatositlerde trigliseridleri ve hepatik stellat hücrelerde retinol esterlerini hidrolize eden bir lipazdır ve özellikle lipid metabolizmasında ve çe-

şitli hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev alır. 1148M fonksiyon kaybı mutasyonu karaciğerde yağ birikimine yol açar ve insülin direnci gibi çevresel faktörlerin varlığında ilerleyici karaciğer hastalığına yol açar (1). Altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, muhtemelen lipid damlacıklarının yüzeyinde 1148M proteininin birikmesi bu lipidlerin diğer lipazlarla karşılaşmasını önleyerek trigliserid yapılanmasını ve retinol salınımını engeller ve karaciğer ve dolaşımdaki lipid profilini etkiler. Bununla birlikte hepatik yağ miktarı üzerine geniş etkileri olmasına karşın, 1148M varyantı sistemik veya hepatik insülin direnci, SYA düzeyleri ve tip 2 diyabet riski üzerine önemli bir etki yapmaz (19).

Ancak bu durum tek örnek değildir. Transmembrane 6 superfamily member 2'nin E167K varyantı da son zamanlarda NAYKH ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumda mekanizma muhtemelen VLDL'nin lipidasyonunda bozulma olmasına bağlı lipidlerin karaciğerde birikime uğraması ile ilişkilidir (1). Bu varyasyon da tip 2 diyabet riskini etkilemez (20).

Benzer şekilde membrane-bound O-acyl transferase protein7'deki re641738 C>T gen varyantı da tip 2 diyabet prevalansı üzerine hiçbir önemli etki olmaksızın NAYKH ile ilişki göstermektedir. MBOAT7 arakidonil-fosfatidil-inositol metabolizmasını düzenleyen ve dolaşan fosfatidil inositol kompozisyonunu belirleyen bir proteazdır. Bu genetik varyasyon NAYKH gelişmesine ve ilerlemesine neden olur (21).

NAYKH riskini etkilediği belirlenmiş olan diğer bir genetik lokasyon glukokinaz regülatör gen'dir (GCKR). Sık görülen P444L varyasyonu hepatositlere glukoz alımı ve de novo lipogeneze bozulmaya yol açarak dolaşımdan alınan glukozdan sağlanan enerjinin karaciğerde trigliserid şeklinde depolanmasını kolaylaştırarak karaciğer hasarına neden olur fakat tip 2 diyabet gelişmesini önler (22).

Yine familial hipobetalipoproteinemi (FHBL)'den sorumlu apoB'deki nadir görülen bir fonksiyon kaybı varyasyonu ciddi karaciğer yağlanması insülin direnci ile arasında bir bağ olmadığını göstermesi bakımından önem taşır. FHBL'de hepatositlerden lipidlerin VLDL'ler aracılığı ile salınmasında bozukluk vardır ve bu durum ciddi steatoza ve takiben ilerleyici fibrozis ve hepatoselüler karsinoma yol açabilir. Ancak burada da sistemik veya hepatik insülin direnci, karaciğere serbest yağ asidi akışında artış veya tip 2 diyabet gelişimi görülmez (23).

Bu yüzden, yağın organa özgü birikimi insülin direnci için çok güçlü bir öngörücü olmakla birlikte, karaciğerde yağ depolanması her zaman insülin direnci veya tip 2 diyabet ile sonuçlanmaz. Fakat bu durum ilerleyici yağlı karaciğer hastalığına yol açar. Bu da NAYKH'nın İD veya tip 2 diyabetin nedeni olmaktan ziyade sonucu olabileceğini gösterir. Ya da ilerleyici NAYKH'nın İD'den kaynaklanan iki farklı sonucu yansıtıyor olması da mümkündür (1). Bu görüşü destekler şekilde karaciğerde insülin sinyalizasyonunu bozan genetik değişimler karaciğer fibrozisine yol açar. Bu durum insülin direncinin ilerleyici NAYKH'nın gelişimini kolaylaştırıyor olma ihtimalini düşündürür. Benzer şekilde, farnesoid X reseptör (FXR) agonisti olan obetolik asit hem karaciğerde yağ birikimini ve hem de karaciğer hasarını azaltırken, insülin direncinde kötüleşmeye neden olmuştur (24).

Sonuç olarak, NAYKH ve tip 2 diyabet arasında karmaşık ve iki yönlü bir ilişki vardır. Bu iki durum patofizyolojilerinde pek çok ortak özelliği paylaşır. İnsülin direnci her ikisinin de merkezinde bulunursa da insülin direncinin NAYKH ve tip 2 diyabet üzerine farklı patojenik etkilerinin olması mümkündür. Çünkü karaciğer yağlanması için genetik risk etkenleri bu iki durum arasında kopukluk olduğunu açığa çıkarmıştır. NAYKH ile insülin direnci veya tip 2 diyabet arasındaki yakın etki-

leşimin pek çok yönü tümüyle açığa çıkarılamamıştır.

Kaynaklar

1. Valenti L, Bugianesi A, Pajvani U, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type2 diabetes? *Liver International* 2016; 36:1563-1579.
2. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-50.
3. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Cardoso CRL, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: From pathophysiological interplay to diagnosis and treatment. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20(26):8377-8392.
4. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901-10.
5. Birkenfeld AL, Shulman GI. Non alcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance and type2 diabetes. *Hepatology* 2014; 59(2):713-23.
6. Marjor T, Moolla A, Cobbold JF, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adults: Current concepts in etiology, outcomes, and management. *Endocrine Reviews* 2020; 41(1):66-117.
7. Targher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Causal association or epiphenomenon? *Diabetes and Metabolism* 2016; 42:142-156.
8. Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20(27):9072-89.
9. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37:1595-607.
10. Donnelly KI, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients

- with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115:1343-55.
11. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Eng J Med* 2010;363:1341-50.
 12. Park SK, Seo MH, Shin HC, et al. Clinical availability of nonalcoholic fatty liver disease as an early predictor of type2 diabetes mellitus in Korean men: 5-year prospective cohort study. *Hepatology* 2013; 57:1378-83.
 13. Fukuda T, Hamaguchi M, Kojima T, et al. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver Int* 2016; 36:275-83.
 14. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3637-43.
 15. Yamazaki H, Tsuboya, Tsuji K, et al. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:1673-9.
 16. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and metaanalysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31. 936-44.
 17. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long term follow up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44:865-73.
 18. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 32-40.
 19. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene(P-NPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53:1883-94.
 20. Pirola CJ, Sookoian S. The dual and opposite role of the vascular disease and conferring risk for nonalcoholic fatty liver: a meta analysis. *Hepatology* 2015; 62:1742-56.
 21. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology* 2016;150:1219-230.
 22. Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet* 2011; 7:e1001324.
 23. Di Filippo M, Moulin P, Roy P, et al. Homozygous MTTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. *J Hepatol* 2014;61: 891-902.
 24. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanjay AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385:956-65.

DİYABETTE İHMAL EDİLEN TEDAVİ SEÇENEĞİ: EGZERSİZ REÇETELEME

Dr. Banu AKTAŞ YILMAZ

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

I. Diyabetes Mellitus Sıklığı Giderek Artan ve Toplumla Mali Yük Getiren Bir Sendromdur

Diyabetes mellitus (DM), obezite prevalansının artması, sedanter hayat tarzının yaygınlaşması ve sağlıklı beslenme koşullarının artması ile prevalansı korkunç bir hızla artan sistemik bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2021 verilerine göre, 20-79 yaşları arasında 537 milyon kişinin diyabetli olduğu belirtilmiştir. Bu sayının tırmanarak 2045 yılında 783 milyon diyabetliye ulaşacağı tahmin edilmektedir. Buzdağının görünmeyen kısmını oluşturan 541 milyon yetişkinin ise bozulmuş glukoz tolerans bozukluğunun olduğu yani, DM gelişmesi açısından yüksek riskli bireyler olduğu belirtilmiştir. Tip 1 (T1DM) vakaları tüm diyabetiklerin %5-10 kadarını oluşturmaktadır. DM vücutta tüm sistemleri olumsuz etkileyen, iyi yönetilmediği takdirde mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreden bir sendromdur. 2021 IDF verilerine göre dünyada yılda 6.7 milyon diyabete bağlı ölüm kaydedildiği bildirilmiştir (1).

DM tedavisi ve komplikasyonlarının yönetimi de ülkelerin ekonomilerine ciddi bir yük getirmektedir. Her dört diyabetli den üçü düşük-orta gelir düzeyi olan ülkelerde yaşamaktadır. 2021 yılında, diyabetin dünya genelinde sağlık bütçelerinde 966 milyar dolarlık kayba neden olduğu bildirilmiştir (1). Diyabetin neden olduğu direkt mali kaybın ve antidiyabetiklerin sağlık sistemlerine getirdiği yükün yıllık

hasta başına 220-7600 Amerikan Doları arasında değiştiği bildirilmiştir. Ortaya çıkan mali yükün büyük kısmının tedaviler ve hastane yatışlarından kaynaklandığı belirtilmiştir. İlaç kullanımına bağlı yıllık mali tutarın kişi başına 140-2990 Amerikan Doları arasında değiştiği belirtilmiştir (2). Diyabetin hastalık yaşı ilerledikçe, komplikasyonlarının da artması sonucunda yukarıdaki hesaplamalara dahil edilmeyen indirekt mali yükü de artış göstermektedir. Çalışma çağındaki bireylerin kör olması, travmaya bağlı olmayan ekstremitte kayıpları, son dönem böbrek yetmezliğinin tedavi masrafları, her türlü tıbbi işlemin diyabetik bireylerde daha komplike seyretmesi, araya giren enfeksiyonların maliyetleri de göz önüne alındığında, hastaların yaşam süreleri ve hayat kalitelerinde bozulmanın yanı sıra diyabetin ülkeler açısından da ciddi bir mali bir sorun olduğu daha iyi anlaşılacaktır.

II. Sağlıklı Yaşam Tarzı Diyabet Tedavisinin Vazgeçilmezidir

Diyabetin nasıl yönetilmesi gerektiğine dair tedavi kılavuzları, dünya çapında diyabet tedavisi hakkında söz sahibi olan ve ülkelerin kendi dernekleri tarafından geliştirilen yeni tedavilerin kardiyovasküler, renal sonlanım noktaları üzerine olan etkileri, tedavilerin maliyetleri ve ulaşılabilirliği gibi faktörler de göz önüne alınarak belli aralıklarla yenilenmektedir. Tüm kılavuzların kabul ettiği ortak payda hastaların kendilerine özel risk faktörlerinin

dikkate alınarak, her hastaya özel hedefler belirlenerek diyabet tedavilerinin düzenlenmesidir. Tüm kılavuzların çok önemli diğer ortak noktası da, tedavinin her aşamasında sağlıklı yaşam tarzının öneminin vurgulanmasıdır. Sağlıklı yaşam tarzı bütün tedavi algoritmalarının en tepesinde yer almaktadır. Sağlıklı yaşam tarzı, yazının girişinde kısaca bahsedilen ilaç tedavi giderleri göz önüne alındığında da tedavinin en ekonomik, en az yan etkiye sahip, tüm hasta gruplarında kardiyovasküler, renal sonlanım noktaları açısından en tatmin edici sonuçlar veren ve hastaların hayat kalitelerini de en olumlu yönde değiştiren tedavi yöntemidir (3). Sağlıklı yaşam tarzından kastedilen sigaranın bırakılması, beslenmenin tıbbi ihtiyaçlar ve hastaların alışkanlıklarının da gözetilerek düzenlenmesi, rutin bir fiziksel aktivite düzeyinin sağlanması ve egzersiz planı oluşturulması, ihtiyaç duyulduğu takdirde hastaların psiko-sosyal yönlerden değerlendirilmesi ve desteklenmesidir (3).

Sağlıklı yaşam tarzının şekillendirilmesi, hekimler ve belli yaşama alışkanlıkları geliştirmiş hastalar açısından kolay olmamaktadır. Diyabetik hastalar genel olarak ilaçlarını kullanmaya daha iyi uyum geliştirirken, sağlıklı yaşam tarzını şekillendirmek söz konusu olduğunda daha uyumsuz bir tablo sergilemektedirler (4). Sağlıklı yaşam tarzına uyum geliştirilebilmesi için hastalara konularında uzman olan diyabet hemşireleri, beslenme uzmanları, egzersiz uzmanları, psikologların da dahil olduğu bir ekip tarafından multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Diyabetik bireylerin sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarını kazanabilmesi için, bahsedilen kapsamlı eğitimlerin yanı sıra, yıllık olarak ve diyabet tedavi hedeflerine ulaşamadığı durumlarda tekrarlanması gerekmektedir. Başarılı olabilmek için hastalara 6-12 ay içinde 10 saat kadar vakit ayrılması önerilmektedir (5).

Başlıkta ifade edildiği gibi, egzersizin ihmal edilen bir tedavi yöntemi olmasının nedenleri arasında hekimlerin hastalarına yeterince vakit ayıramaması, multidisipliner yakla-

şım gerektiren egzersiz eğitiminde uzmanlaşmış destek personel ekibinin olmaması önemli yer tutmaktadır. Yine de, bu değerli tedavi yönteminin yararlarının hekimlere, sağlık personeline ve hastalara belli aralıklarla hatırlatılmasının, egzersiz yapma alışkanlığının kazandırılması açısından oldukça önemli olduğunu düşünmekteyim.

III. Hareketsiz Bir Dünyada Yaşıyoruz

Diyabetik bireyler için egzersiz reçetelenmesi konusuna geçmeden önce, genel olarak toplumların ne kadar az fiziksel aktivitede bulduklarını belirtmek gerekmektedir. Dünya ve Türkiye verileri bize insanların hareketliliği açısından iç açıcı sonuçlar sunmamaktadır. Dünya geneline bakıldığında, erişkinlerin dörtte birinin, 11-17 yaş aralığındaki adölesanların dörtte üçünün yaptıkları fiziksel aktivite düzeyi, DSÖ'nün önerdiği fiziksel aktivite süresinin altındadır (6). Verileri yorumlarken, adölesanlara göre daha aktif bireyler olarak kayda geçen erişkinlerin aktivitelerinin çoğunun çalışma hayatında yer almaları ile ilgili olduğunu da vurgulamak gerekmektedir. Ülkemizde de durum çok farklı görünmemektedir. Yedi coğrafik bölgeden seçilen 7 ilde 30 yaş üstü 15 468 bireyde yapılan "Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım (SBKK)" çalışmasında, bireylerin fiziksel aktivite alışkanlığı sorgulandığında; katılımcıların sadece %3.5'i düzenli (haftada en az 3 gün, 30 dakika orta şiddette) fiziksel aktivite yaptıklarını beyan etmişlerdir. Ulusal Hanehalkı Araştırması'na göre (beş bölge 18 yaş üstü 11 481 bireyde) ise bireylerin %20.32'sinin hareketsiz yaşadığı, %15.99'unun yetersiz düzeyde fiziksel aktivite yaptığı saptanmıştır (7). Genç popülasyonun hareketsizliğe olan eğilimi, T2DM tanısı almış olan adölesan çağıdaki hastalarda da mevcuttur. Almanya'da yapılan bir araştırmada T2DM tanısı almış olan çocukluk ve adölesan yaşta-ki çocukların %55.7'sinin düzenli fiziksel aktivitede bulunmadığı, bu hasta grubunun kan şekeri kontrol, beden kitle indeksi, lipid kontrol parametreleri açısından düzenli fizik

aktivitede bulunan hastalara göre daha kötü olduğu belirtilmiştir (8). Diyabetik bireylerin, diyabetik olmayan bireylere göre daha az egzersiz yapmaya meyilli oldukları da bilinmektedir. ABD’de yapılan bir çalışmada diyabetik bireylerin %41.1’inin aerobik egzersiz önerilerine uyduğu, %12.4’ünün direnç egzersiz önerilerine uyduğu belirtilmiştir. Diyabet tanısı olmayan bireylerde bu oranların sırasıyla %50 ve %21 olduğu bildirilmiştir (9).

Diyabetik bireylerin, egzersiz yapmalarını kısıtlayan, pek çok faktör mevcuttur. Bu kısıtlayıcı faktörler arasında yer alan yüksek beden kitle indeksi, eklem sorunları, özellikle T1DM olan bireylerde egzersizin neden olabileceği hipoglisemi endişesi, nöropati (periferik ve otonom), diyabetik ülser varlığı, kardiyovasküler problemler diyabetin kendisinin neden olduğu kısıtlayıcı faktörler olarak sınıflandırılabilir. Olumsuz sosyoekonomik koşullar, kötü hava şartları, önerilen egzersiz tipinin monoton bulunup beğenilmemesi (özellikle bisiklet, koşu gibi aerobik egzersizler söz konusu olduğunda), kişilerin kendilerini egzersiz yapma konusunda yetenekli bulmaması, çevre koşullarının uygun olmaması, güvenlik endişesi, egzersizin nasıl yapılacağı konusunda yeteri kadar eğitim almamaları gibi nedenler de çoğu hasta tarafından egzersiz yapmalarını engelleyen sebepler olarak gösterilmiştir. Egzersizin hekimler tarafından önerilmesinin ötesinde, tedavinin bir parçası olarak reçetelenmesi ile ilgili olarak, hekimlerin önemli bir kısmı kendilerinin bu konuda yeterli eğitim almadıklarını, egzersiz reçeteleyecek kadar kendilerini donanımlı görmediklerini belirtmişlerdir (10).

IV. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz Kavramları

Fiziksel aktivite kas kasılması sonucunda bazal metabolizmanın ötesinde enerji harcanmasına yol açan aktivitelerin tümü için kullanılan tanımlamadır. Bu geniş tanımlama, iş yaşamı, ulaşım, ev ortamı

veya serbest zamanlarımızda yaptığımız kas kasılmasını gerektiren tüm eylemleri kapsamaktadır. Egzersiz kavramı ise fiziksel zindeliğin (fitnesin) bir veya daha fazla komponentinin geliştirilmesi amacıyla planlı ve programlı olarak yapılan tekrarlı aktiviteleri içermektedir. Bedenen çalışma ihtiyacının azalması, bilgisayar ve televizyon karşısında geçirilen zamanların artması, ulaşım imkanlarındaki değişiklikler tüm yaş grubundaki insanların inaktif bir hayat yaşamalarına neden olmaktadır. Fiziksel inaktivite, mortalite ve morbiditeyi artıran, çok sayıda kronik hastalığın gelişmesine neden olan oldukça önemli bir faktördür. Fiziksel hareketsiz yaşam, koroner arter hastalıkları riskini %45, inme riskini %60, tip2 diyabet riskini %50, hipertansiyon riskini %30 ve osteoporoz riskini %59 artırmaktadır Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ABD Hastalıkları Koruma ve Önleme Merkezi (CDC), Amerikan Spor Hekimliği Derneği, Egzersiz İlaçlar Platformu gibi çok sayıda saygın kuruluş fiziksel aktivitenin artırılmasının önemini vurgulayan yayınlar ve çağrılar yapmışlardır. DSÖ, “daha aktif insanlardan oluşan, daha sağlıklı bir dünya” vurgusuyla, dünya genelinde fiziksel inaktivitenin, alınan önlemlerle 2030 yılında %15 azaltılmasını hedefleyen kılavuzunu yayınlamıştır (6). Düzenli egzersiz yapma alışkanlığı ilk etapta kazandırılmazsa bile uzun oturma sürelerinin kısaltılması, ulaşımında yürüyüşün ya da bisikletin tercih edilmesi, günlük atılan adım sayısının takip edilmesi, ekran karşısında geçirilen saatlerin kısaltılması, çocukların daha çok dışarıda oynamaya teşvik edilmesi gibi temel yaşam tarzı değişiklikleri bile kardiyovasküler mortalitede, diyabetin ve obezitenin gelişmesinde önemli azalmalara yol açmaktadır (11, 12).

V. Egzersiz Reçeteleme Prensipleri

Hastalara egzersiz yapmaları konusunda eğitim verirken, hangi egzersiz türünün

yapılması gerektiği, ne kadar süre yapılması gerektiği, ne kadar yoğunlukta yapılması gerektiği, uygulama esnasında hastaların kullandıkları tedavilerde değişiklik yapıp yapılmasının gerekliliği gibi konular net olarak anlatılmalıdır. Bu prensipler egzersiz ile yazılarda *FITT (Frequency, Intensity, Time, Type)* olarak kısaltılmıştır.

V. I. Egzersiz Türleri

Egzersiz, en basit anlatımla fiziksel aktivitenin alt kümesi olarak tarif edilebilir. Fiziksel aktiviteden farklı olarak, egzersiz uygulamalarında sağlık ve fitness'i geliştirmek amacı ile tekrarlayıcı ve düzenli kas aktivitelerinin yapılması esastır. Temel olarak, egzersiz türleri 4 ana başlıkta anlatılabilir.

Aerobik ya da endürans (dayanıklılık egzersizleri) kardiyovasküler ve respiratuvar fitnessin geliştirilmesini amaçlayan egzersiz türleridir, yürümek, koşmak, bisiklete binmek, yüzmek bu egzersiz grubuna dahildir. Burada esas olan büyük kas gruplarının devamlı, tekrar eder tarzda kasılması söz konusudur. Aerobik egzersiz mitokondriyal yoğunluğu artırır, insülin duyarlılığını artırır, vücudun oksidatif enzim aktivitesini artırır, endotel disfonksiyonu azaltır, akciğer kapasitesini ve oksijen değişim kinetiklerini artırır, kardiyak output artırır ve immun sistemi olumlu yönde etkiler (13). Aerobik egzersiz, insülinde bağımsız mekanizmalarla glukozun kasa alınmasını 5 kat kadar artırmaktadır, insülinde bağımsız olarak glukozun kasa alınması egzersiz sonrasında 2 saat kadar devam etmekte iken, egzersizden sonraki 48 saate kadar insüline bağımlı olarak glukozun kasa alınmasının artışı devam etmektedir. Egzersiz yoğunluğunun aralıklı olarak artırıldığı, arada dinlenme süreleri olan, 20 dakika süren egzersiz seanslarında da insülin duyarlılığındaki artış 24 saat kadar daha devam etmektedir (14). Daha düşük yoğunlukta yapılan 60 dakika süren egzersizde de insülin duyarlılığında-

ki artış 24 saat kadar devam etmektedir. Dolayısıyla, egzersizden beklenen klinik sonuç insülin etkisinin artırılarak, kaslar tarafından glukoz klerensinin artırılması ise, hastalara günlük olarak orta-yüksek yoğunlukta egzersiz önerilmesi uygun gibi görünmektedir (3). Prediyabetik hastalarda da egzersizin, kaybedilen kilodan bağımsız insülin duyarlılığını artırdığı bilinmektedir (15). Egzersiz planlanması ile ilgili olarak, hastalarda hedefler belirlenirken, egzersizin verilen kilodan bağımsız kilodan bağımsız olarak kas kapiller yoğunluğunu artırdığı, oksidatif kapasiteyi artırdığı, insülin sinyal proteinlerini artırdığı, tüm bu değişikliklerin uzun dönem içinde kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerine olan olumlu etkileri olduğu bilgisi de hastalarla paylaşılmalıdır (16).

Güç ya da direnç egzersizleri kas gücünün artırılmasını hedefleyen egzersiz türüdür. Kişinin kendi vücut ağırlığı ile yapabileceği barfiks, şınav çekmek, çömelme hareketleri; makinelerin ya da sağlık lastiklerinin sağladığı dirence karşı yapılan egzersizler, serbest ağırlıklarla yapılan egzersizler güç (direnç) egzersizleri olarak sınıflandırılmaktadır. Bu egzersiz türünde kas kütlelerinin artırılması hedeflenmektedir. T2DM hastalarında da direnç egzersizlerinin glisemik kontrolü düzeltmek, vücut yağ kütlelerini azaltmak, vücut kas dokusunu artırmak, insülin direncini azaltmak yönündeki olumlu etkileri gösterilmiştir (17). T1DM hastalarında, direnç egzersizlerinin glisemik kontrol üzerine etkilerinin net olarak bilinmemesine rağmen, direnç egzersizleri esnasında hipoglisemi yaşanmıyor olması, kas kütlelerini artırıcı etkilerinin olması T1DM hastaları için avantajlar sağlamaktadır (18).

Mobilite ya da esneklik egzersizlerinde bir ya da daha fazla eklem ve çevresindeki kas gruplarının hareket genişliğinin artırılması hedeflenmektedir. Yoga bu egzersiz türü için harika bir örnektir. Denge egzersizleri propriyosepsiyon duyularını geliştirmeleri, düşmeyi engelleyici özellikleri

olması nedeniyle oldukça önemlidir. Bu grup egzersizlerin kan şekeri regülasyonu üzerinde anlamlı etkileri bulunmamaktadır. Düzenli bir egzersiz programının yürütülmesinde sayılan egzersiz türlerinin hepsinin ayrı önemi bulunmaktadır.

Sayılan egzersiz türlerinin beraber uygulanması ile değişik egzersiz programlarının oluşturulabilmesi de mümkündür. Örneğin kas mobilitesini ve kas enduransını geliştirmeye yönelik zumba seansları, kas gücünün ve aerobik kapasitenin artırılmasına yönelik *CrossFit* egzersiz programları gibi. Yüksek yoğunlukta aralıklarla yapılan (HIIT) egzersiz türü de, yoğun kardiyovasküler egzersizler arasında kısa dinlenme periyodlarının olduğu bir egzersiz türüdür. HIIT egzersizin de iskelet kasında oksidatif kapasiteyi artırmak, glisemik kontrolü düzeltmek açısından olumlu etkileri gösterilmiştir (19). Ayrıca T1DM hasta grubunda egzersiz esnasında kan şekerinin olumsuz etkilenmediği de belirtilmiştir (20). Direnç ve HIIT egzersizlerinin de insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (16).

Hastalar tarafından da sıklıkla sorulan bir soru olan, "hangi egzersiz türü daha iyidir?" sorusunun yanıtı, "kötü egzersiz türü yoktur" olmalıdır. Egzersiz türlerinin etki gösterdiği klinik sonuçları (glisemik kontrol, vücut yağ kütlesi, vücut kas kütlesi) arasında farklılıklar bulunmaktadır, ayrıca klinik sonuçları üzerine egzersiz türlerinin etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, metaanalizlerde egzersiz türlerinin yoğunlukları, süreleri, hasta popülasyonları da benzer olmalıdır. Klinik sonuçları açısından, diyabetik bireye zarar verdiği gösterilen egzersiz türü de bulunmamaktadır. Sonuç olarak diyabetik hastanın daha hareketli geçirdiği, her dakika çok kıymetlidir (21). Düzenli bir egzersiz programında amaçlanan temel hedef fiziksel zindeliğin kazandırılmasıdır. Diyabetik hastada ayrıca klinik olarak glisemik kontrolün, kilo, kan

basıncı kontrolünün sağlanması, hastaların kendi işlerini yapabilir aktivite düzeyinin sağlanması gibi hedefler de bulunmaktadır. Fiziksel zindelik, en basit şekilde yorgunluk hissi olmadan belli aktiviteleri yapabilmek olarak tanımlanabilir. Fiziksel zindeliğin sağlıkla ilgili ve atletik performans gibi spor becerileri ile ilgili bölümleri bulunmaktadır. Kardiyovasküler zindelik ya da fitness, yüksek yoğunluklu bir egzersiz sürecinde, kardiyovasküler ve respiratuvar sistemlerin çalışmakta olan kaslara yeteri miktarda enerji ham maddesi sunabilmesi ve oluşan metabolik artıkların ortamdan uzaklaştırabilmesini ifade etmektedir. Kas gücünde, kas enduransında, mobilitede, vücut kompozisyonunda meydana gelen değişiklikler fiziksel zindeliğin genel sağlık ile ilgili olan kısımlarını oluşturmaktadır. Denge, koordinasyon, bir uyarana tepki verme hızı, kasların daha hızlı iş üretebilme becerileri de zindeliğin atletik beceri ile ilgili kısımlarını oluşturmaktadır. Kardiyorespiratuvar fitness, normal popülasyonda olduğu gibi diyabetik hastalarda da mortalitenin çok önemli bir belirleyici faktördür (22).

V.II. Egzersiz Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Egzersiz planı oluşturulurken ve takip edilirken, egzersiz yoğunluğu da dikkate alınmalıdır. Aerobik egzersiz yoğunluğu metabolik eşdeğer yöntemi (*metabolic equivalent-MET*) ile hesaplanmaktadır. MET aktivite yöntemi, yapılan egzersiz yoğunluğunu, kişinin istirahat halindeki VO_2 düzeyi ile karşılaştırarak belirler. VO_2 , akciğerdeki oksijen alım düzeyini ifade etmektedir. İstirahat halinde iken 3.5 ml/kg/dak olan VO_2 değeri 1 MET aktiviteye karşılık gelmektedir. Egzersiz yoğunluğu arttıkça tüketilen O_2 miktarı, dolayısıyla MET aktivite değeri artmaktadır. 1 MET aynı zamanda harcanan kalori dikkate alındığında, 1kcal/kg/saat'e denk gelmektedir. 6 MET aktivitenin üzerinde-

ki egzersizler yoğun egzersiz olarak kabul edilmektedir. Zevk için ya da işe giderken bisiklet sürmek 3-8 MET, 4.4 dakika/km hızındaki koşu 16.3 MET, 7.5 dakika/km hızındaki koşu 8.7 MET aktivite değerlerine karşılık gelmektedir (13). Kalp hızının artması ile, VO₂ arasındaki doğrusal orantı dikkate alınarak, aerobik egzersiz yoğunluğunu tayin etmek için egzersiz esnasındaki kalp hızı da kullanılmaktadır. Egzersiz esnasındaki kalp hızı, kalp hızı rezervi ve istirahat kalp hızı dikkate alınarak değerlendirilmektedir. Kişinin yaptığı egzersizin zorluk derecesini algılama düzeyi (*ratings of perceived exertion-RPE*) de aerobik egzersiz yoğunluğunu değerlendirmek için kullanılabilir. En sık kullanılan Borg değerlendirme ölçeğinde, aktivite yoğunluğu zorluk derecesine göre 6-20 arasında puanlanmaktadır (Bkz. Tablo1). Kişinin hissettiği zorluk derecesinin 10 ile çarpılması durumunda, kabaca kalp hızı da hesaplanabilmektedir (23).

Bu parametrelerin takibi, kendi egzersiz yoğunluğunu monitorize eden hastalar açısından her zaman kullanılabilir ve anlaşılabilir olmayabilir. Bu durumda da herkesin kolayca uygulayabileceği nefes testi hastalara anlatılabilir. Hafif egzersiz yapmakta olan kişi rahatça konuşabilir, şarkı söyleyebilir ya da ıslık çalabilir. Orta yoğunlukta egzersiz yapmakta olan kişi bir cümleyi söyleyebilmek için 2-3 kez ne-

fes alma ihtiyacı hisseder. Yoğun egzersiz yapmakta olan kişi cümle kuramaz.

Güç egzersizlerinin yoğunluğu, kişinin sadece tek sefer kaldırabileceği maksimum yük (1-RM) ile değerlendirilmektedir. Orta yoğunlukta güç egzersizinde, 1-RM'nin %50-70'inin, yoğun egzersizde %70-80'inin, maksimuma yakın egzersizde ise %80'inin fazlasının kaldırılması kastedilmektedir (23).1-RM'nin belirlenmesinin, sakatlıkların yaşanmaması için egzersiz uzmanı gözetiminde yapılması uygundur.

V.III. Egzersize Hazırlık ve Egzersizin Sonlandırılma Süreçleri de Önemlidir

Egzersiz reçetelendirirken hastalara egzersize başlama ve egzersizi sonlandırma rutinleri olan ısınma ve soğuma süreçleri hakkında da bilgi verilmelidir. Isınma egzersizlerinin amacı vücut ısısını artırmak ve vücudu hedef egzersize yönelik biyomekanik ve biyoenerjik açılardan hazır hale getirmektir. Isınma amacı ile yapılan 5-10 dakika süren düşük-orta yoğunluklu aerobik (VO₂ %40-60) egzersizler ve takibinde yapılan esneme egzersizleri ile egzersiz sonrasında olan kas ağrılarının da azalması sağlanabilmektedir. Ana egzersiz sonrasında yapılan soğumada kalp hızının, kan basıncının kontrollü şekilde düşürülmesi ve egzersiz esnasında açığa çıkan

| | Kalp hızı rezervi/ VO ₂ | MET değeri | RPE (Borg skalası) |
|---------------------------|---------------------------------------|------------|--------------------|
| Hafif yoğunlukta egzersiz | %30-40 | 2-3 | 9-11 |
| Orta yoğunlukta egzersiz | %40-60 | 4-6 | 12-13 |
| Yoğun egzersiz | %60-90 | 8-12 | 14-17 |
| Maksimuma yakın | >%90 | 14-20 | 18-20 |

VO₂: 1 kg vücut ağırlığı için, dakikada harcanan O₂ miktarı, MET: metabolic equivalent, RPE: *ratings of perceived exertion*, egzersiz zorluğunu algılama düzeyi

Tablo 1: Egzersiz yoğunluğunun değerlendirilmesi

metabolitlerin ortamdaki uzaklaştırılması amaçlanmaktadır (23). Soğumayı takiben yapılan esneme egzersizleri, egzersiz sonrasındaki kas ağrıları azaltmak açısından oldukça rahatlatıcıdır. Tercih edildiği takdirde mobilite egzersizleri de eklenebilir.

V.IV. Egzersiz Reçetelemede Diyabetik Bireylere Özel Kısıtlayıcı Faktörler Dikkate Alınmalıdır

Diyabetik hastaya, egzersiz planı oluşturulurken ve egzersiz yoğunluğu artırılırken hastaların sahip olduğu diyabete özgü kısıtlayıcı faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Diyabetik hastalarda VO_2 max değerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olması, oksijen alım kinetiklerinin daha yavaş işlemesi, endotel disfonksiyonu nedeni ile egzersiz esnasında kalp kasının daha az kanlanması, sol ventrikül kasılma kinetiğinin bozulması nedeni ile pulmoner kapiller wedge basıncının artması gibi faktörler, egzersiz yoğunluğunun artırılması süreçlerinde diyabetik bireylerin egzersiz zorluğunu algılama düzeylerinin, sağlıklı bireylere göre daha fazla olmasına yol açabilmektedir (24).

V.V. Diyabetik Bireylere Kılavuzlarda Yapılması Önerilen Egzersiz Türleri ve Süreleri Net Olarak Anlatılmalıdır

ADA ve ACSM ortak önerileri, diyabetik hastanın günde en az 30 dakika süren, her gün yapılmıyorsa bile, haftanın çoğu gününde, üst üste 2 gün boş geçmeyecek şekilde aerobik egzersiz yapması gerektiği yönündedir (13, 25). Egzersize arada 2 günden fazla ara verilmemesi, artmış insülin duyarlılığından devamlı faydalanabilmek için önemlidir. Kılavuz egzersizin yoğunluğunun, sıklığının ve süresinin zaman içinde artırılarak haftada en az 150 dakika süreye ulaşmasını önermektedir. 9.7 km/saat hızında 25 dakika koşabilen bir birey için, daha yoğun olan ve 75 dak/hafta sü-

ren egzersiz, kardiyovasküler zindeliğin korunması açısından yeterli olabilmektedir. Genç T1- ve T2DM olan hastaların günde en az 60 dakika süren orta- yoğun aerobik egzersiz yapmaları, haftanın en az 3 günü kas ve kemik güçlendirici aktiviteler yapmaları önerilmektedir. Progresyon planı yapılırken, öncelikli hedef zindeliğin geliştirilmesi ise, komplikasyonlar da gözetilerek aerobik egzersiz yoğunluğunun artırılması gerekecektir. HIIT egzersiz türünün de glukoz regülasyonu, kardiyorespiratuvar zindelik üzerine olumlu etkileri olmasına rağmen, hangi yoğunlukta başlanıp ilerletilmesi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Klinik olarak stabil seyreden ve en azından orta yoğunlukta bir aerobik egzersizi yapabilen diyabetik hasta için HIIT egzersiz uygun olabilir, komplikasyonları olan diyabetik hastada HIIT egzersizin etkileri hakkında bilgi sahibi değildir (25).

ADA'nın diyabetik hastalar için fiziksel aktivite kılavuzunda, direnç egzersizlerinin glisemik kontrolü sağlamada, gücün artırılmasında, günlük hayat aktivitelerini daha rahat yapma açılarından olan faydalarına dikkat çekilmiştir. Direnç egzersizlerinin üst üste gelen günlere denk gelmeyecek şekilde, haftanın 2-3 gününde yapılması önerilmektedir. Orta yoğunlukta bir direnç egzersizinde hareketin tekrar sayısı 15 olabilir, ancak yoğun bir egzersizde hareket sayısı 6-8'i geçemez. Direnç egzersiz setlerinde 8-10 farklı hareketin, 10-15 kez yapılması ve sonunda hastanın yorgunluk hissetmesi amaçlanmaktadır. Direnç egzersiz planlanmasında, başlangıçta 10-15 kez tekrar edilen hareketlerde uygulan direncin ve yükün artırılarak hareket tekrar sayısının 8-10 olması hedeflenmektedir. Egzersiz yoğunluğunu artırırken önce direncin artırılması, takiben set sayısının ve seans sıklığının artırılması planlanabilir (25).

Denge ve esneme egzersizlerinin haftanın 2-3 günü yapılması önerilmektedir. Bu

egzersizlerin yoğunluğunun belirlenmesinde, diğer egzersizlerde belirlenmiş olan net kriterler olmamakla beraber; dinamik ya da durağan esnemelerde hareketlerin 10-30 saniye sürmesi, hareketin kasta sertlik hissini başladığı yere kadar devam ettirilmesi önerilmektedir (25).

VI. T1DM'li Bireyler ve Egzersiz

Egzersizin T1DM olan bireyler için olan faydalarından da özellikle bahsetmek lazım. Çoğu çocukluk yaş grubunda diyabetle tanışan bu bireylerin hayatlarında egzersiz, mutlaka yer almalıdır (25). T2 diyabetik bireylerde olduğu gibi, bu T1 diyabetik bireylerde de egzersiz, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini kontrol etmek, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmak, kardiyovasküler zindeliği geliştirmek, insülin duyarlılığını artırmak, vücut yağ kütlelerini kontrol etmek açısından önemlidir (26).

T1 diyabetik bireylerin, kendilerine has olan özelliklerinden dolayı egzersiz sırasında ve sonrasında gelişebilecek hipoglisemi, ketozis ve hiperglisemi açılarından takip edilmesi gereklidir. Hastalıklarının ileri evrelerinde, sempatoadrenal işleyişin bozulması, otonom nöropatinin gelişmesi, egzersiz esnasında glukozun karaciğerden çıkış ve glukozun çevre dokularda kullanımı arasındaki dengenin bozulması nedeni ile, hastalar egzersiz esnasında hipoglisemiye daha açık hale getirmektedir. T1 diyabetiklerde, her şeyden önce egzersize cevaben gelişmesi gereken insülinin baskılanması ve glukagonun artması yönündeki cevap bozulmuştur. Egzersiz sırasında ekzojen uygulanan insülinin azalmaması, hatta bazen enjekte edildiği subkuten dokudan (özellikle hareket etmekte olan ekstremiteye insülin uygulanması durumlarında) daha hızla dolaşıma geçmesi, T1 diyabetik bireyleri hipoglisemi gelişmesine daha açık hale getirmektedir. Bu hasta, grubunda egzersizin etkisi ile, insülin duyarlılığının artması gecikmiş hipoglisemiye karşı da hastaları açık hale

getirmektedir. Egzersize bağlı hiperglisemi, T1 diyabetik hastalarda takip edilmesi gereken diğer durumdur. Portal sistemde insülin olmaması (glukoneogenezin baskılanamaması), yüksek yoğunluklu egzersizlerde artmış kortizol ve katekolaminler nedeni ile glukozun çevre dokularda daha az kullanılması egzersize bağlı hipergliseminin gelişme nedenlerindedir. Sağlıklı kişilerde, egzersizden sonraki ilk saatlerde insülinin artması ile, katekolamin ve insülin arasında denge sızlık düzelir. Hipo-hiperglisemi yaşamadan egzersiz düzeni oturtabilmek için, hastaların da kan şekerlerini düzenli ölçme alışkanlıklarına sahip olmaları gerekmektedir. Egzersizden 15-45 dakika evvel, egzersiz seansı boyunca 30 dakikalık aralıklarla yapılacak olan kan şeker takipleri hastaların gerekli zamanda ve miktarda karbonhidrat almalarını belirleme konusunda çok önemlidir (Bkz. TABLO 2). Egzersize yanıt olarak geç dönemde ortaya çıkan hipoglisemilerin de farkında olabilmek için, hastalar kan şeker takiplerine egzersiz sonrasında da devam etmelidir. Kan şeker takibi amacı ile devamlı glukoz monitorizasyon yöntemi de kullanılabilir, ancak interstisyel sıvıdan ölçülen glukoz ölçümünün, kapiller kan glukoz değerlerinde olan değişmeyi 10-20 dakika sonra gösterir hale geldiği unutulmamalıdır (26).

Hipo-hiperglisemi yaşanmaması için, yapılması planlanan egzersiz türünün, kan şekeri üzerine olan etkisi bilinmelidir. Aerobik egzersizde kan glukoz düzeyi azalmaktadır, özellikle egzersiz süresi uzayacaksa hipoglisemi riski artmaktadır. Post prandiyal periodda yapılan aerobik egzersiz seansında, özellikle de preprandial yapılan insülin dozunda da azaltma yapılmadıysa hipoglisemi yaşanma riski daha fazla olmaktadır. 30 dakikanın üzerinde süren aerobik egzersizleri uzun egzersizler olarak kabul etmekteyiz. Bu durumlarda hastaların ek karbonhidrat almaları ve bazal ve bolus insülin dozlarını azaltmaları gerekecektir. Aralıklı yüksek

yoğunluklu egzersiz seanslarında ve güç egzersizlerinde hipoglisemi yaşama riski daha düşük olmaktadır. Hipoglisemi önlemek için, farklı egzersiz türleri aynı seansta yapılabilir.

Hipoglisemi önlemek için uygulanması gereken insülin dozlarındaki azalma şemalarını belirleyebilmek için hastaların kan şekereğini sıkı bir şekilde takip etmeleri gerekecektir. Devamlı cilt altı insülin infüzyonu uygulanmakta olan hastalarda, egzersiz preprandiyal bolus insülinin yapılmasını takiben 2-3 saat içinde yapılacaksa, bazal insülin infüzyon dozunun egzersizden 30-60 dakika önce başlayarak, %25-75 azaltılması hipoglisemi önlemek adına makul bir yaklaşım olmaktadır. Çoklu enjeksiyon uygulayan hastalarda, bazal insülin dozunun azaltılması uygun olabilir. Takım sporlarında ve müsabakalarda yer alan ve devamlı cilt altı insülin infüzyon tedavisini, insülin pompası ile almakta olan T1 diyabetik bireyler, spor fedarasyonlarının kuralları gereğince müsabakalar esnasında pompalarını çıkarmak zorunda kalabiliyorlar. Böyle durumlarda, subkuten yolla ne kadar bazal insülin uygulanması gerektiği, daha önceki antrenmanlarda yapılan sık kan şekeri ölçümleri ile belirlenmiş olmalıdır. T1 diyabetik olan ve takım sporlarında yer alan diyabetik bireylerin, aslında maçlar dışında, antrenmanları sırasında da pompa kullanımlarına daha sık ara verdikleri de bilinmektedir.

VII. Diyabetik Bireylere Egzersiz Reçetelerken Ko-morbid Faktörlere de Dikkat Edilmelidir

Egzersiz planı oluşturduğumuz ve daha evvel düzenli egzersiz alışkanlığı olmayan hastalarda, egzersiz yapmaya başlamadan önce kardiyovasküler sistem muayenesi gerekliliği hakkında, ACSM daha konservatif bir yaklaşım sergilemektedir (27). ACSM, sedanter bir hayat sürmekte olan, diyabetik bireylerin egzersiz programından önce sağlık muayenesinden geçmesi-

ni önermektedir. ADA, düzenli diyabetik kontrolleri yapılan, asemptomatik olan ve hafif-orta yoğunlukta egzersiz planı olan hastalarda ek değerlendirmeye lüzum görmemektedir (25). Ancak egzersiz yoğunluğunu artırmak isteyen, kardiyak semptomları olan diyabetik bireylerin tıbbi muayeneden geçmesi isabetli olacaktır. Dokümente edilmiş ASKH olan hastanın egzersiz planlanmasında, kardiyak rehabilitasyon programı eşliğinde düzenlenmesi uygundur.

Ayakta deformitesi olan, diyabetik ayak ülseri olan bireylerde yük bindiren egzersizler açısından dikkatli olunmalıdır. Hastaların uygun ayakkabı, uygun çorap giyip giymediği kontrol edilmelidir. Hastalar düzenli olarak kendi ayaklarını muayene etme alışkanlığını kazanması açısından da eğitilmelidir (25).

Otonom nöropatisi olan hastalarda termoregulasyonun bozuk olması, postural hipotansiyonun olması, gastroparezinin olması egzersiz düzenlenmesi aşamasında dikkate alınması gereken ciddi ko-morbid durumlardır. Böyle hastalarda ani pozisyon değişikliklerinden kaçınmak lazım. Çok sıcak ortamlarda egzersizden kaçınılması ve hidrasyonun yeterli düzeyde sağlanması gereklidir. Egzersiz yoğunluğunun ayarlanmasında, kişinin egzersiz zorluğunu algılama yönteminin kullanılması daha mantıklı olmaktadır (25).

Proliferatif retinopatisi olan hastalarda, kan basıncının ani olarak yükselmesine yol açan ağırlık kaldırmayı da içeren egzersiz türlerinden kaçınmak lazımdır. Başın aşağıda tutulduğu ve nefesin tutulduğu egzersiz türleri bu hastalar için uygun değildir. Vitroz kanaması olan hastaların durum uygun şekilde tedavi edilene kadar egzersiz yapmaması gerekmektedir (25).

Diyabetli hastalarda egzersiz yapılmasını güçleştiren sebepler arasında, adhesiv kapsülit, karpal tünel sendromu, metatarsal kırıklar da bulunmaktadır. Eklemelerde kısıtlılıkları olan hastalar için, eklemlerin

Tablo 2: Egzersiz başlangıcındaki kan şekeri ölçümleri ve yapılması gerekenler*

| Egzersiz öncesi ölçülen kan glukoz düzeyi | KH alımı ya da uygulanması gereken önlemler |
|---|--|
| <90 mg/dL | <ul style="list-style-type: none"> Egzersize başlamadan önce 15-30 g hızlı etki gösteren KH alınması (< 30 dak sürmesi planlanan, yüksek yoğunluklu, ağırlık kaldırma antrenmanı yapılacaksa ek KH alınmayabilir) Orta yoğunlukta ve uzun bir egzersiz planı var ise egzersiz öncesinde ek KH almalı ve egzersiz süresinde de 0.5-1 g/kg/saat olmak üzere ek KH alınmalı. |
| 90-150 mg/dL | <ul style="list-style-type: none"> Planlanan egzersiz türüne göre (orta yoğunlukta, uzun süren egzersiz planı varsa), preprandiyal insülinin yapılma zamanı ve miktarına göre egzersizin başında ve egzersiz boyunca ek 0.5-1 g/kg/saat olmak üzere ek KH alınmalı. |
| 150-250 mg/dL | <ul style="list-style-type: none"> Egzersize başlanabilir, KH alımı, kan şekeri 150 mg/dL altına inene kadar ertelenebilir. Hasta kan şekeri takibini düzenli aralıklarla yapmaya devam etmelidir. |
| 250-350 mg/dL | <ul style="list-style-type: none"> Keton kontrolü yapılmalıdır Orta-yüksek yoğunluklu keton varlığında, egzersiz yapılmamalıdır. Keton durumu egzersiz yapmaya uygun ise, hafif-orta yoğunluklu egzersiz planlanmalıdır. Kan şekeri < 250 mg/dL olmadıkça yoğun egzersiz yapılmamalıdır. Yoğun egzersizin kan şekeri artırıcı etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. |
| ≤ 350 mg/dL | <ul style="list-style-type: none"> Keton kontrolü yapılmalıdır Orta-yüksek yoğunluklu keton varlığında, egzersiz yapılmamalıdır. Keton düzeyi negatif ya da eser miktarda ise, kanda bulunan aktif insülin düzeyi de gözetilerek ek düzeltme insülin dozu uygulanabilir. Kan glukoz düzeyi güvenli aralığa gelene kadar yoğun egzersiz yapılmamalıdır. Hafif-orta yoğunluklu egzersiz yapılabilir. |

*:ADA'nın 2016'da yayınladığı Diyabet ve Fiziksel Aktivite kılavuzunun önerileri (25).

Tablo 1: Egzersiz başlangıcındaki kan şekeri ölçümleri ve yapılması gerekenler*

hareket aralığını koruyan ve geliştiren esneklik egzersizlerinin, egzersiz programına dahil edilmesi gereklidir. Kısıtlı eklemelerin kas gruplarının güçlendirilmesi de egzersiz devamlılığının sağlanması için gereklidir (25).

Sonuç olarak egzersiz diyabetik bireyler için, maliyet-etkinlik, klinik sonuçlar (kardiyovasküler koruma, glisemik kontrolün sağlanması, kilo kontrolünün sağlanması) üzerindeki etkileri, hastaların hayat kalitesini artırma gücü açısından mutlaka uygulanması gereken tedavi yöntemidir. Diyabetik bireyler, hastalıklarına dair tanı aldıktan itibaren egzersizin gerekliliği ve nasıl uygulanması gerektiği hakkında eğitilmelidir. Diyabet ve hayat tarzı ile ilgili yapılan çalışma sonuçları, hastaların uzman kişilerce sık aralıklarla yapılan kontroller söz konusu olduğu zaman, sağlıklı hayat tarzı yöntemlerini uygulamada daha başarılı olduklarını göstermektedir. Diyabet hastaları hakkında bilgi sahibi olan egzersiz uzmanlarının varlığı, diyabetik hastaların sağaltımı açısından çok kolaylaştırıcı bir faktör olacaktır. Ancak diyabet tedavi ekibinin yönlendiricisi olarak, biz hekimlerin de diyabetik bireyleri egzersiz yapmaya yönlendirmek açısından daha fazla çaba göstermemiz gereklidir.

Kaynaklar

1. IDF ATLAS [Internet]. 2021.
2. Ramzan S, Timmins P, Hasan SS, Babar ZU. Cost analysis of type 2 diabetes mellitus treatment in economically developed countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2019;19(1):5-14.
3. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Exercise and type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(12):2282-303.
4. Coyle ME, Francis K, Chapman Y. Self-

management activities in diabetes care: a systematic review. *Aust Health Rev.* 2013;37(4):513-22.

5. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Supplement_1):S60-S82.
6. Organization WH. Global action plan on physical activity 2018–2030: more active people for a healthier world. Geneva:World Health Organization 2018 [
7. Başkanlığı TCSBHSGMSBvHHD. TÜRKİYE BESLENME VE SAĞLIK ARAŞTIRMASI (TBSA) 2019.
8. Herbst A, Kapellen T, Schober E, Graf C, Meissner T, Holl RW, et al. Impact of regular physical activity on blood glucose control and cardiovascular risk factors in adolescents with type 2 diabetes mellitus—a multicenter study of 578 patients from 225 centres. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(3):204-10.
9. Mu L, Cohen AJ, Mukamal KJ. Resistance and aerobic exercise among adults with diabetes in the U.S. *Diabetes Care.* 2014;37(8):e175-6.
10. Jenkins DW, Jenks A. Exercise and Diabetes: A Narrative Review. *J Foot Ankle Surg.* 2017;56(5):968-74.
11. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA.* 2003;289(14):1785-91.
12. Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, Davies MJ, Gorely T, Gray LJ, et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2012;55(11):2895-905.
13. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al.

- American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59.
14. Gillen JB, Little JP, Punthakee Z, Tarnopolsky MA, Riddell MC, Gibala MJ. Acute high-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(6):575-7.
 15. Dube JJ, Amati F, Toledo FG, Stefanovic-Racic M, Rossi A, Coen P, et al. Effects of weight loss and exercise on insulin resistance, and intramyocellular triacylglycerol, diacylglycerol and ceramide. *Diabetologia.* 2011;54(5):1147-56.
 16. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol.* 2013;3(1):1-58.
 17. Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(2):157-75.
 18. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Malcolm J, Boulay P, et al. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(4):669-75.
 19. Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(11):942-61.
 20. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Buyse L, Cheung SS, Berthoin S, et al. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sports Med.* 2012;42(12):1059-80.
 21. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2014;44(4):487-99.
 22. Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2000;132(8):605-11.
 23. Kenney WL WJ, Costill DL. *Human Kinetics. Physiology of Sport and Exercise.* 6 ed: Champaign; 2015.
 24. Wahl MP, Scalzo RL, Regensteiner JG, Reusch JEB. Mechanisms of Aerobic Exercise Impairment in Diabetes: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:181.
 25. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2065-79.
 26. Codella R, Terruzzi I, Luzi L. Why should people with type 1 diabetes exercise regularly? *Acta Diabetol.* 2017;54(7):615-30.
 27. Preparticipation Health Screening and Risk Stratification. ACSM'S Guidelines for Exercise Testing and Prescription. EIGHTH EDITION ed2009.

İNKRETİN BAZLI TEDAVİLER GLP-1 ANALOGLARI

Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Benzer plazma glukoz düzeylerine karşın, oral ve IV glukozu karşı beta hücre yanıtları arasında önemli fark vardır. IV glukozu karşı oral glukoz ile oluşan bu farklı C-peptid yanıtı insülin salgılanmasının, plazma glukozu dışında başka faktörler tarafından da etkilendiğini göstermektedir.

İnkretin sözcüğü “**intestin**”, “**secretion**” ve “**insülin**” sözcüklerinden türetilmiş olup, glukoz ile uyarılan insülin salgılanmasını artıran bağırsak kaynaklı faktörler olarak tanımlanabilir. İnkretin etki intravenöz ve oral glukozu karşı oluşan β hücre cevabı arasındaki fark olup, bu etkiden sorumlu GLP-1 ve GIP besin alımına yanıtta bağırsakta sentezlenmekte ve sekrete edilmektedir. Sağlıklı bireylerde yemek yeme, pankreatik beta hücre hormonlarının da (insülin ve amilin) salgılanmasını artırır. GLP-1 ve amilin mide boşalması, glukagon salgılanması ve iştah üzerine inhibitör etkisi vardır. Gıdaların absorpsiyonunu takiben GLP-1 ve GIP, inkretin etki olarak bilinen insülin sekresyonunu artırır. Dolayısıyla, glukozun multihormonal regülasyonu söz konusudur (Resim 1).

Tip 2 diyabetli hastalarda GLP-1 salgılanması bozulmuş ve beta hücrelerinin GLP-1'e duyarlılığı azalmıştır. GIP salgılanması ise hafifçe azalmış, etkisi tamamen kaybolmuştur veya önemli ölçüde azalmıştır, dolayısıyla inkretin etki bozulmuştur (Grafik 1).

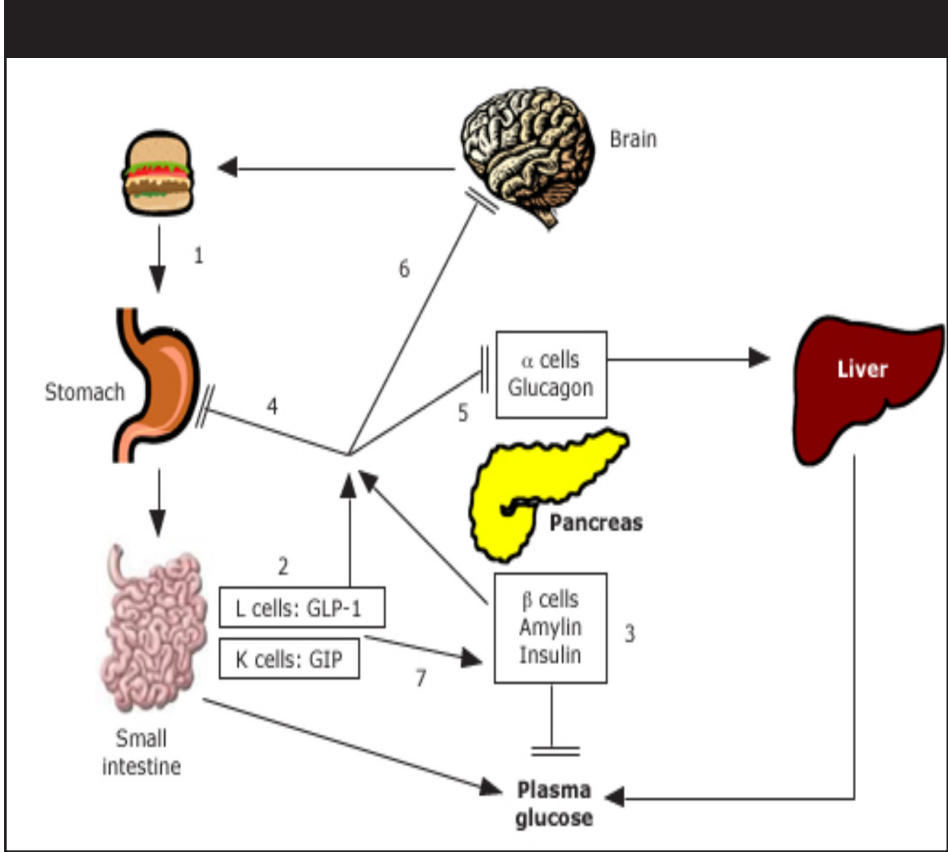
İnkretin bazlı tedavileri; GLP-1 seviyesini farmakolojik olarak artıran GLP-1 agonistleri ve var olan GLP-1'in yıkılmasını önleyerek fizyolojik olarak artıran DPP-4 inhibitörleri olarak 2 gruba ayırabiliriz.

GLP-1 Analogları

GLP-1 reseptör agonistleri, doğal GLP-1 molekülünün aminoasit yapısında değişiklikler yapılarak DPP-4 inhibisyonuna dirençli hale getirilerek geliştirilmiştir. Ayrıca gila canavarının tükrüğünden elde edilen ve insan GLP-1 proteini ile %53 benzerlik gösteren eksendin-4'ün sentetik türevi olan eksenatid geliştirilmiştir. Eksenatid ve liksisenatid yarılanma ömrü 2-4 saat olan kısa etkili GLP-1 reseptör agonisti ilaçlardır (Tablo 1).

GLP-1 reseptör agonistlerinin etki süresi ve yarılanma ömürlerinin uzatılması için de çeşitli modifikasyonlar uygulanmış, yağ asidi bağı ile liraglutide ve semaglutid, albümin bağı ile albiglutid, immünglobulin G'nin Fc kısmı ile bağlanarak dulaglutid geliştirilmiştir. Mikrosferik partiküller oluşturularak uzun etkili eksenatid-LAR geliştirilmiş, cilt altından sürekli salınımı sağlanmıştır (Tablo 1).

Bu grup ilaçlar, GLP-1 reseptörlerini aktive ederek beta hücrelerinin glukozu duyarlılığını artırır. Alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskırlar.



Şekil 1: Glukozun multihormonal regülasyonu (UptoDate 2021)

Gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır. İnsülin sekresyonunu glukoza bağımlı olarak artırdıkları için hipoglisemi riski düşüktür. Sistolik KB'ni birkaç mmHg düşürürler. Bir miktar (2-4 kg) kilo kaybı sağlarlar.

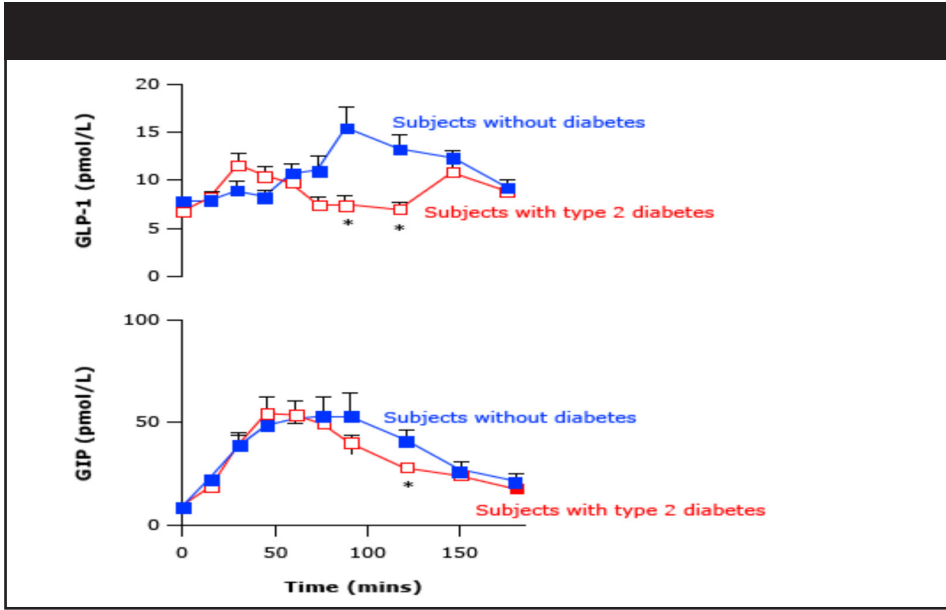
GLP-1 reseptörleri, pankreas adacık hücreleri dışında mide, duodenum, karaciğer, egzokrin pankreas, akciğer, kalp, böbrek ile talamus, hipotalamus, hipokampus, beyin sapı ve kas hücreleri, adiposit, vasküler endotel hücrelerinde bulunur. Dolayısıyla, GLP-1 analoglarının antihiperglisemik etkileri dışında diğer pleotropik etkileri ortaya çıkar.

Glisemik etkinlikleri:

OAD ile suboptimal glisemik kontrollü tip 2 diyabetli hastalarda plaseboya karşı GLP-1 R agonistini karşılaştıran 34 randomize çalışmanın metaanalizinde Hb A1c'de %0.55-1.38 azalma saptanmış ve uzun etkililerin daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir (Şekil 3).

Liraglutid ve eksanatidin yer aldığı bir diğer meta analizde bazal insülin ile karşılaştırıldığında glisemik etkinlikte fark olmadığı saptanmıştır.

Uzun etkili GLP-1 analoglarının HbA1c'yi bazal insülininden daha fazla azalttığı



Grafik1: Sağlıklı ve diyabetik bireylerde incretin etki (UptoDate 2021)

gösterilmiştir (%0,3-%0,8). Ancak, bu ajanları insülin ile karşılaştıran başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çoğu kısa süreli meta-analiz çalışmalarında, bazal A1c seviyeleri %8-8.5 olan hastalarda, GLP-1 reseptör agonist tedavisinin A1c'yi daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir.

Kardiyovasküler etkileri:

Tip 2 diyabet ve KVH olan hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler çıktılarda liraglutid, semaglutid, dulaglutid ve albiglutid ile azalma saptanmış, liksisenatid, uzun etkili ekstenatid ve oral semaglutid ile artma ya da azalma olmamıştır. Liraglutid'in bilinen kalp yetmezlikli hastalarda KY çıktılarına etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Mikrovasküler çıktılara etkileri:

Primer sonlanım olarak mikrovasküler hastalığı hedefleyen çalışma yoktur. KV

sonlanım için planlanan çalışmalarda liraglutid, semaglutid ve dulaglutid'in nefropati ile ilgili çıktıları azalttığı, enjektabel semaglutid'in retinopatide artışa neden olduğu saptanmıştır.

Glisemik kontrolü tayin etmek için planlanan bir çalışmada dulaglutid'in ılımlı ile ciddi KBH olan hastalarda böbrek hastalığı progresyonunu azalttığı gösterilmiştir.

Mortaliteye etkileri:

GLP-1 agonistlerinin total mortalite üzerine etkisi belirsizdir. 189 çalışmanın metaanalizi ve sistematik derlemesinde herhangi incretin ilaç ve kontrol arasında tüm nedenli mortalitede fark olmadığı saptanmıştır.

KV sonlanım çalışmalarının subgrup analizinde, plaseboya karşı GLP-1 agonistleri ile tüm nedenli mortalitede azalma vardır (%7 vs %7,8).

| GLP-1RA | İlk onay tarihi | Eliminasyon yarı ömrü | Verilme sıklığı |
|--|---------------------------|-----------------------|-----------------|
| Kısa etkililer | | | |
| Eksenatid | 2005 (ABD), 2006 (Avrupa) | 3.3-4.0 sa | Günde 2 kez |
| Liksisenatid | 2013 (Avrupa), 2016 (ABD) | 2.6 sa | Günde 1 kez |
| Uzun etkililer | | | |
| Liraglutid | 2009 (Avrupa), 2010 (ABD) | 12.6-14.3 sa | Günde 1 kez |
| Eksenatid-LAR | 2012 | 3.3-4.0 sa | Haftada 1 kez |
| Dulaglutid | 2014 | 4.7-5.5 gün | Haftada 1 kez |
| Albiglutid | 2014 | 5.7-6.8 gün | Haftada 1 kez |
| Semaglutid | 2017 (ABD),2019 (Avrupa) | 5.7-6.7 gün | Haftada 1 kez |
| Oral semaglutid | 2020 | 5.7-6.7 gün | Günde 1 kez |
| Fiks doz kombinasyonlar | | | |
| Liraglutid/İnsülin degludeg (iDegLira) | 2014 (Avrupa), 2016 (ABD) | 12.6-14.3 sa | Günde 1 kez |
| Liksisenatid/insülin alaroin (iGlarLixi) | 2016 (ABD), 2017 (Avrupa) | 2.6 sa | Günde 1 kez |

Tablo 1: GLP-1 Agonistlerinin özellikleri**Kilo kaybı:**

GLP-1 reseptör agonistlerinin plasebo ile karşılaştırılması, 34 çalışmanın metaanalizinde, tüm GLP-1 reseptör agonistleri kilo kaybına neden olmuştur. Daha sonraki çalışmalarda, eksenatid LAR, dulaglutid veya liraglutid ile karşılaştırıldığında, sc semaglutid ile hafifçe daha fazla kilo kaybı sağlandığı gösterilmiştir. Liraglutid ile karşılaştırıldığında, oral semaglutid ile de daha fazla kilo kaybı sağlanmıştır (Şekil 3).

Kilo kaybının nedenlerinden biri, GLP-1'in gastrik boşalmayı yavaşlatıcı etkisidir. Bu etki, en azından uzun etkili GLP-1 agonistlerinde, zamanla zayıflar. İyi bilinen bulantı ve kusma yan etkilerinin de kilo kaybına katkısı vardır. Beyinde iştah merkezini etkileyerek tokluk hissini artırmaları bir diğer nedenidir.

Tedavideki yeri

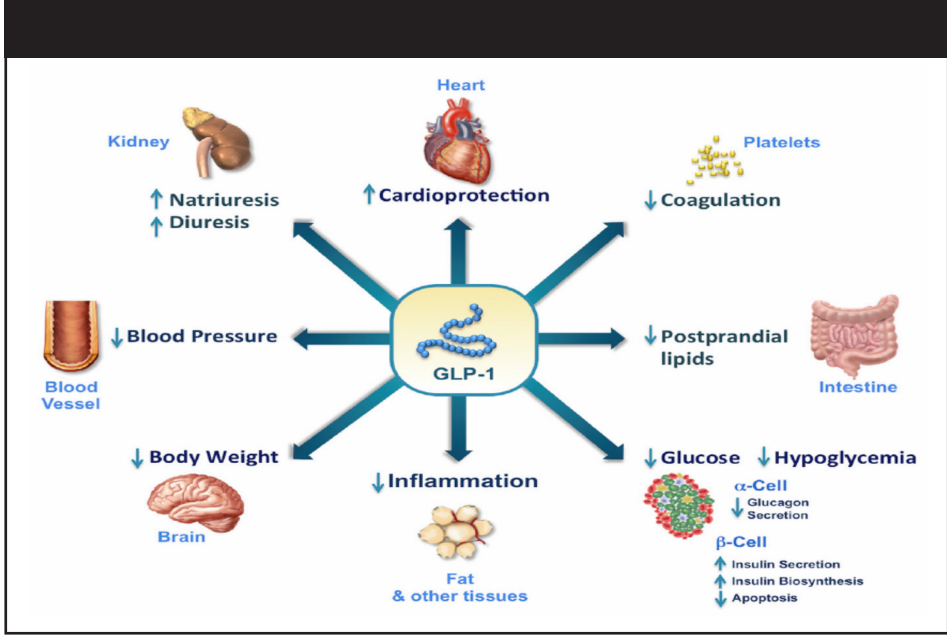
Tip 2 diyabetli hastaların büyük çoğunluğunda başlangıç tedavisi olarak düşünülmez. Başlangıç tedavisi olarak metformin ile glisemik hedefe ulaşmayan hastalarda kullanılabilir.

ASKVH olanlarda metformin ile kombine kullanılır.

DPP-4 inhibitörleri ile kombine edilmemelidir. Prandial insülin ile kombinasyonunu desteklemek için sınırlı data vardır. Bazal insülin ile kombinasyonda daha az dozda insülin ile glisemik hedefe ulaşılmış, daha az hipoglisemi ve daha az kilo artışına neden olmuş, fakat daha fazla gastrointestinal yan etkilere neden olmuştur.

Tedavi seçimi

Klinik olarak ASKVH (geçirilmiş MI, strok) olan hastalarda, KV “outcome”



Şekil 2: GLP-1'in direk ve indirek etkileri

çalışma sonuçlarına dayanarak, liraglutide, semaglutide veya dulaglutide önerilir. **ASKVH olmayan** hastalarda, hasta uygunluğuna bağlı olarak uzun-kısa etkili GLP-1 reseptör analogları tercih edilir.

Farklı GLP-1 reseptör agonistlerinin diyabetik komplikasyonlar, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi veya mortalite gibi uzun dönem çıktılara etkilerini karşılaştıran çalışma yoktur. Primer sonlanım olarak glisemi ile ilgili birkaç çalışma vardır. Uzun etkili GLP-1 agonistleri ile HbA1c'de azalma anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır (-%0,3 vs %0,7). Uzun etkili GLP-1 agonistleri arasında glukoz kontrolünde küçük farklar tercih nedeni olabilir. Liraglutid veya sc semaglutid, haftada bir uygulanan exenatid'e, sc semaglutid ise, dulaglutid veya liraglutid'e tercih edilebilir. Glisemik kontrolün liraglutid ve dulaglutid ile ve oral semaglutid ve liraglutid ile benzer olduğu görülmüştür.

Uyarı ve önlemler

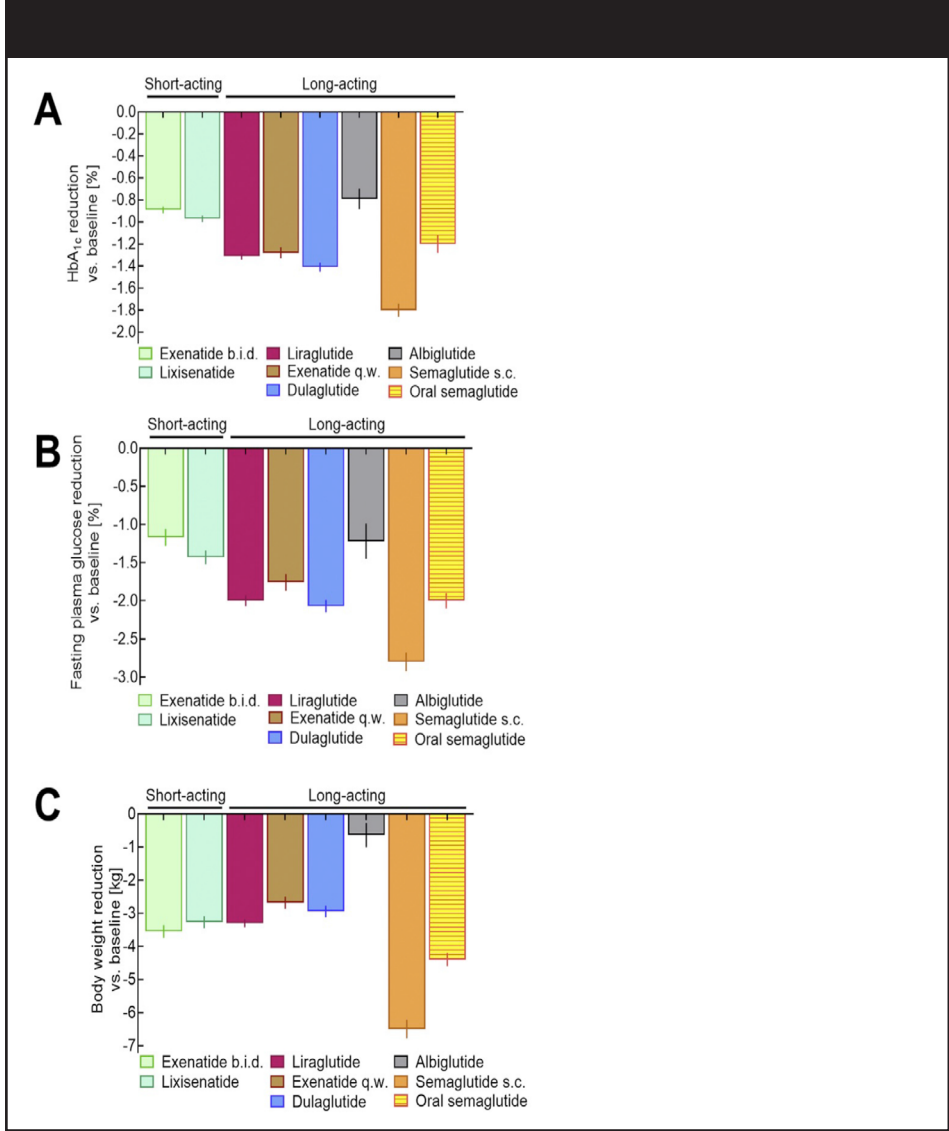
Pankreatit öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Tip 1 diyabetli hastalarda kullanım için FDA onayı yoktur. Ancak bu ajanların insülin duyarlılığı, glukagonun baskılanması ve kilo kaybı gibi faydalı etkilerinin bazıları adacık hücre fonksiyonundan bağımsızdır. Bu nedenle tip 1 diyabetli seçilmiş bireylerde yararlı olabilir, fakat yeni verilere ihtiyaç vardır.

Eksenatid ve liksisenatid, eGFR<30 ml/dak/1.73m² olan hastalarda kullanılmamalıdır. Liraglutid ve dulaglutid ise renal yetmezlikli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Eksenatid ve liksisenatid gastroparezi gibi ciddi gastrointestinal hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Uzun etkili GLP-1 analogları medüller tiroid ca, MEN 2A ve 2B öyküsü veya aile öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır.



Şekil 3: Kısa ve uzun etkili GLP-1A'nin karşılaştırılması (Kaynak 4)

Yan etkiler

En sık karşılaşılan yan etkileri bulantı, kusma ve diyaredir (hastaların %10-50'sinde). Hipoglisemi riski düşüktür, ancak bazal insülin, sülfonilüre ve glinidler ile kombine

edildiğinde sıklığı artmaktadır.

Akut pankreatit ile bu ajanların kullanımı arasında bir neden-sonuç ilişkisi kurulamamıştır. Ancak, eksenatid ile subklinik pankreatik inflamasyon, pankreatik

kanser ve nöroendokrin tümör riskinde artış rapor edilmiştir.

İnjesiyon yeri reaksiyonları (abse, sellülit, nekroz, subkutan nodüller), immünojenite ve trombositopeni nadir yan etkilidir.

Eksepatid ile akut renal yetmezlik veya renal yetmezlik gelişen 78 vaka rapor edilmiştir.

Geleceği ve fırsatlar

GLP-1 analoglarının peptid yapısına rağmen, oral semaglutid kullanıma girmiştir. Biyoyararlılığının artırıldığı oral kullanıma uygun geliştirilmiş GLP-1 analogları ile ilgili bazı raporlar sunulmuştur.

Tip 1 diyabetli hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

GLP-1 reseptör agonisti ve SGLT-2 inhibitörü kombinasyonunun “KV çıktılarını iyileştirir mi?” sorusuna yanıt olacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sadece GLP-1 reseptörlerini değil daha fazlasını hedefleyen unimoleküler oligo-hormonal agonistlerle (glukagon, GIP veya peptid YY reseptörleri), (co-agonist, tri-agonist) Örn: Tirzepatid (GIP ve GLP1 dual agonist), ilgili çalışmalar sürmektedir.

Farmakogenomikler ile ilgili çalışmalar, GLP-1 reseptörlerinin bireyler arasındaki farklılıkları veya GLP-1 reseptör geninde polimorfizmlerin biyolojik yanıtları modifiye edebileceğini göstermiştir. TCF7L2 geni ile ilişkili bazı polimorfizmler eksojen GLP-1'e insülin yanıtını bozar. Bir çalışmada, beta hücrelerinde GLP-1R varyant T149M için GLP-1 RA'nin in vitro etkileri tanımlanmıştır. Eksepatid'in farmakolojik etkilerinde ise fark saptanmamıştır.

Nörodejeneratif hastalıklar ve psöriasis'de kullanımı ile ilgili prelinik ve klinik bazı çalışmalar ise potansiyel yeni endikasyonlar için etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Nauck MA, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous

insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:492-498.

2. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2929-2940.
3. Nauck, M.A., Meier, J.J., 2019. Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *European Journal of Endocrinology* 181:R 211eR 234.
4. Nauck MA, Quast DR, Wefers JJ, Meier J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Molecular Metabolism* 2021,46,1-26
5. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):524. Epub 2017 Feb 17.
6. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L, LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009;374(9683):39. Epub 2009 Jun 8.
7. Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, Manolopoulos A, Bekiari E, Matthews DR, Tsapas A . Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(9):2255. Epub 2018 Jun 10.
8. Singh S, Wright EE Jr, Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, Waser NA, Yu MB, Juneja R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(2):228. Epub 2016 Dec 5.
9. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Køber L, Petrie MC, McMurray JJV. 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 Endocrinol.* 2019;7(10):776. Epub 2019 Aug 14.

10. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, SimóR, Helmark IC, Wijayasinghe N, Larsen M. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):889. Epub 2018 Jan 8.
11. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, Rosebraugh C. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med.* 2014 Feb;370(9):794-7.
12. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes.* 2013;62(7):2595. Epub 2013 Mar 22.
13. Vallatharasu Y, Hayashi-Tanner Y, Polewski PJ, Bottner WA, Rosenstein LJ, Uprety D, Bista A, Farnen JP, Aster R. Severe, prolonged thrombocytopenia in a patient sensitive to exenatide. *Am J Hematol.* 2019;94(3):E78. Epub 2018 Dec 28.

DİYABETLİ VE OBEZİTELİ BİREYDE BESLENME TEDAVİSİ “Çocuk ve adolesanlarda”

Dr. Diyetisyen Beyza ELİUZ TİPİCİ
İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş

Obezite, kardiyometabolik hastalıklardan kansere kadar sağlığı birçok yönden etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tip 1 diyabette (T1DM) bir zamanlar nadir görülen obezite, giderek sıklığı artan bir sorun haline gelmiştir (1). Periferik hiperinsülinemiye, bazal ve öğün insülin gereksinimlerine uymayan insülin profillerine, hipoglisemiye önlemek için defansif atıştırmalara veya bunların bir kombinasyonuna neden olan fizyolojik olmayan insülin replasmanının, vücut kompozisyonunu etkilediğine ve aşırı vücut yağı birikimine neden olduğuna inanılmaktadır (2). Tip 1 diyabette obezitenin yaygınlığı ve sonuçları hakkında biriken kanıtlar, bu komorbiditenin yeterince anlaşılmadığını açık bir şekilde göstermektedir (1). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 verileri, 6-18 yaş arası sağlıklı çocuklarda %14,3 aşırı tartıllık, %8,2 obezite bildirmektedir (3). Pediatric Diabetes Consortium çalışmasında tanı anında tip 1 diyabetlilerde %11 aşırı tartıllık, %8 obezite saptanmış olup, %2'sinin beden kütle indeksi (BKİ) 99. Persantilin üzerinde bulunmuştur (4). SEARCH çalışması 2001-2004 yılları arasında 3-19 yaş arası T1DM'li çocuk ve adolesanlarda aşırı tartıllık ve obezite oranlarını sırasıyla %22,1 ve %12,6 olarak belirtirken (4), daha yakın zamanda yapılan SWEET çalışması 2-18 yaş arası T1DM'li erkeklerde %22,3 aşırı tartıllık, %7,3 obezite; kızlarda ise %27,2 aşırı tartıllık, %6,8 obezite tespit etmiştir (5).

Bu sonuçlara paralel olarak, Amerika Birleşik Devlet'lerinde her 3 çocuk ve adolesandan biri aşırı tartılı ya da obezdır (6).

Tip 1 diyabette artan obezite ise T1DM ve tip 2 diyabet (T2DM) ayırımı yapmayı güçleştirmektedir. Yapılan bir çalışmada 13-20 yaş arası obez adolesan ve erişkinlerde T1DM riskinde mütevazı bir artış olduğu rapor edilmiştir (7). Danimarka'da yapılmış bir çalışmada ise 7-13 yaş arası çocuklarda BKİ'nin artmasıyla T1DM riski ilişkili bulunmuştur (8).

Tip 1 diyabetlilerde aşırı tartıllık ve obezitenin sonuçları, kardiyovasküler hastalık, felç ve çeşitli kanser türleri dahil olmak üzere hem diyabetle ilişkili hem de obezite ile ilgili komplikasyon riskini artırdığı için özellikle endişe vericidir (2).

Obezite ve Tip 1 Diyabet Patogenezi

Obezitenin tip 1 diyabet patogenezindeki potansiyel katkılarına ilişkin birçok hipotez üretilmiştir. Çoğu, insülin eksikliği ile birlikte var olan insülin direncinin rolüne dayanmaktadır. Terry Wilkins tarafından önerilen “hızlandırıcı hipotezi”, T1DM ve T2DM'nin aynı bozukluk olduğunu ve her ikisinin de nihayetinde insüline bağımlı olma durumuna göre ilerlediğini öne sürmektedir. Hastalıklar arasındaki temel fark, çeşitli “hızlandırıcıların” varlığına bağlı olan β -hücre kaybının temposudur. Bu teoriye göre, obezite ve fazla kilo, T2DM ile bir süreklilik içinde T1DM'nin patogenezinde en önemli

faktördür. Obezitenin neden olduğu insülin direncinin, aşırı uyarılma yoluyla pankreas β hücrelerinin kaybindan, otoimmün süreçlerde duyarlılaşmaya ve bunların hızlandırılmış apoptozisine yol açmasından sorumlu olabileceği varsayılmaktadır. Aşırı kilolu kişilerde T1DM gelişiminden potansiyel olarak sorumlu olduğu belirtilen bir diğer husus, adiponektin ve leptin konsantrasyonları arasındaki dengesizliktir. Yağ dokusu tarafından salgılanan leptin konsantrasyonu obez bireylerde yükselir. Proinflamatuvar aktivite, azalmış adiponektin konsantrasyonları tarafından indüklenen insülin direncinin artmasıyla birlikte, β hücrelerinin otoimmünolojik yıkımı artmaktadır (9).

Yoğun insülin tedavisi

Tip 1 diyabette obeziteye önemli bir katkıda bulunan faktör, yoğun insülin tedavisi ile ortaya çıkan kilo alımıdır (1). İnsülin bilindiği üzere anabolik yapıda bir hormondur. Protein katabolizmasını inhibe etmede, lipogenezi uyardırma ve bazal metabolizmayı yavaşlatmada rol oynamaktadır. Bu yolla yağ birikiminin artmasına neden olur. Protein katabolizmasını inhibe etmesi, yağsız vücut kütlelerini arttırarak kilo alımını da tetikleyebilen başka bir anabolik süreçtir. Tüm bu etkiler insülinin eksojen yolla uygulanması halinde artar. Çünkü eksojen insülin, endojen salgılamayı kusurlu bir şekilde taklit etmektedir. Endojen insülin glukoneogenezi baskılamak için portal ven yoluyla karaciğere ilk geçişini yaparken, eksojen insülin karaciğere kıyasla önce vücudu sistemik olarak dolaşır ve orantısız olarak kas ve yağ dokusunu etkiler (10). Aşırı kalori alımı ile beraber optimal glisemik kontrolü sürdürme çabası olarak insülin dozlarının arttırılması, yağ dokusunun büyümesini hızlandırır. Bu durum sonuçta insülin direncini tetikleyerek insülin gereksiniminde daha

fazla artışa neden olur (9).

Tip 1 diyabette besin alımının kontrolü

Tip 1 diyabette besin alımının düzenlenmesindeki en ciddi kusurlar, pankreas hormonları olan insülin, glukagon ve amilin salınımındaki bozulmalardan kaynaklanmaktadır. İnsülin, merkezi sinir sistemi etkileşimleri yoluyla hem iştahı hem de vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Aynı zamanda leptin ile birlikte, enerji akışındaki akut değişikliklerin etkisini en aza indirerek enerji dengesini sağlar. Bu, anabolik ve katabolik hipotalamik kontrollerin dengelenmesi yoluyla gerçekleşir. Az miktarda dolaşımdaki insülin beyne ulaşır. İnsülin, yağlanma ile orantılı olarak salgılandığından, beyindeki rolü besin alımını vücut ağırlığı homeostazını destekleyecek yönde ayarlamak için negatif bir geri besleme döngüsünü aktive etmektedir. Eksojen insülin, öngörülen besin alımına ve glikozu normalleştirmek için gereken miktara bağlı olarak verilir. Bu durum yağlanma ve besin alımının uyarısı üzerine üretilen sinyallere yanıt olarak, insülin salınımının endojen kontrolünün atlanmasına neden olur. Ek olarak, eksojen insülin hipoglisemiye yol açtığından, beyindeki daha güçlü bir insülin sinyali ile besin alımında beklenen azalmayı redderek daha da artan bir yeme eğilimine yol açar (1).

Tip 1 Diyabette Obezitenin Risk Faktörleri

Kadın cinsiyet, tip 1 diyabet süresi, ileri yaş, düşük eğitim düzeyi, yüksek bazal/bolus dozları (aşırı insülinizasyon), hastalık başlangıcının pubertal döneme denk gelmesi (10-15 yaş), T1DM başlangıcında düşük ağırlıkta olma, hipoglisemi sıklığı ve egzersiz için alınan ilave karbonhidratlar tip 1 diyabette obezite gelişimi açısından risk faktörlerini oluşturmaktadır (1, 6, 11). Bolus-bazal insülin dozlarının incelendiği

SWEET çalışması verilerine göre, bolus insülin dozunun toplam insülin dozuna oranının daha düşük olması, insülin pompa tedavisi alan T1DM'li çocuklarda daha düşük %HbA1c ve daha düşük BKİ-SDS ile pozitif ilişkili bulunmuştur (12). İnsülin pompa tedavisi alan T1DM'lilerde yapılan bir başka çalışmada ise aşırı kilo alımı; glisemik kontrol ve aktivite seviyesinden bağımsız olarak daha düşük bolus-bazal insülin oranları ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada ağırlık kazanımı olan bazal dozları yüksek grupta, hipoglisemi epizotları da daha yüksek bulunmuştur (13). Tip 1 diyabette hem glisemik kontrolü hem de vücut ağırlığını potansiyel olarak etkileyen bir başka klinik faktör hipoglisemidir. Günde 1 kez hipoglisemiye giren bir diyabetli, en az 15 gram karbonhidrat alması halinde günde 60 kcal ek enerji alımı ile 1 yılda yaklaşık 3 kilogram ağırlık kazanımı kaydedebilmektedir. Bununla beraber, diyabetliler hipoglisemi sırasında sıklıkla 15 gramdan daha fazla karbonhidrat alma eğilimi gösterirler. Obez tip 1 diyabetlilerde ise ciddi hipoglisemi sıklığına daha fazla rastlanmaktadır (1, 14). Modern pompalar ve insülinler/insülin analogları kullanılarak yapılan 21 çalışmanın meta-analiz sonuçlarına göre, insülin pompa tedavisi alanlarda hipoglisemi sıklığı 4,19 kat daha düşük bulunmuştur (13). Potansiyel olarak daha sıkı glisemik kontrol sağlayan kapalı devre insülin pompa sistemlerinden Medtronic Minimed 670G ile yapılan bir çalışmada, 3 ay boyunca vücut ağırlığında ergenlerde 1 kg, erişkinlerde ise 1,4 kg ağırlık artışı kaydedilmiştir. Bu gibi kapalı devre insülin pompalarının T1DM'lilerde obezite üzerine ne gibi etkileri olacağı henüz belirsizdir (15). Bununla birlikte, hibrit kapa devre insülin pompaları iyi kontrol edilen T1DM'lilerin hipoglisemi sıklığını arttırmadan hedef kan glukoz aralığında kalma sürelerini arttırmaktadır. Hipogliseminin kontrol altına alınması, istenmeyen karbonhidrat alımlarını da

azaltacaktır. Şunu unutmamak gerekir ki, daha iyi glukoz kontrolü sağlayan kapalı devre sistemlerde olsa, beslenme ve egzersiz açısından davranış değişiklikleri sağlanmadığı sürece, ağırlık kazanımının muhtemel olduğu varsayılmalıdır (16).

Beslenme Tedavisi Yaklaşımı

Ekonomik nedenler, değişen besin içerikleri ve beslenme alışkanlıkları, gelişen insülin tedavi rejimleri ve bu alanda yapılmış pek çok araştırmanın ışığında, diyabette beslenme tedavisi günümüze kadar pek çok kez değişime uğramıştır. Tip 1 diyabette beslenme tedavisi yaklaşımı, temelde sağlıklı beslenme ilkelerine dayanır ve hem çocukları hem de ailelerini kapsar (17). Beslenme tedavisi müdahalelerinin odağında; optimal glisemik kontrolle normal büyüme ve gelişmenin sağlanması, yaşam boyu sürecek olan sağlıklı beslenme alışkanlıklarının teşvik edilmesi ve diyabete ilişkin komplikasyonların önlenmesi yer alır (14). Tedavide iyi bir başarı sağlamak için diyet rehberliği ve eğitiminin; klinik, sosyal, psikolojik, kültürel ve ekonomik ihtiyaçlara uygun "bireyselleştirilmiş" olması anahtar rol oynar. Tercihen diyabet ekibinin bir üyesi ve diyabet alanında deneyimli bir diyetisyenin, tanı sonrası mümkün olan en kısa sürede beslenme eğitimlerine başlaması önerilmektedir (18).

Uluslararası Çocuk ve Adolesan Diyabetikler Derneği'nin en son rehberinde beslenme tedavisi hedeflerinden birisi de ideal vücut ağırlığının sürdürülmesidir. İdeal vücut ağırlığının sürdürülmesi T1DM'de sağlıklı beslenme ve egzersizin içinde olduğu yaşam tarzı değişikliğini kapsayan ve uygun dozda insülin tedavisi basamaklarından oluşmaktadır. Sağlıklı vücut ağırlığının sürdürülmesinde; ailenin yemek tercihleri, uygun porsiyon miktarları, besinlerin enerji yoğunluğu, yemek rutinleri ve fiziksel aktivite konusunda önerilerde bulunulmalıdır.

Her 3 ayda bir büyüme eğrisinde BKİ ve mümkünse bel çevresinin işaretlenmesi önerilmektedir (14). On altı yaşından küçük çocuklarda bel çevresi için uluslararası referans aralıkları bulunmadığından ulusal verilerin kullanılması uygundur (19). On altı yaş üzeri gençlerde ise bel çevresi için hedef referans değerler kadınlarda <80 cm, erkeklerde <94 cm'dir. Tercihen diyabet alanında uzmanlaşmış diyetisyen tarafından izlem sağlanmalıdır. Günde 60 dakika, orta şiddetli fiziksel aktivite teşvik edilmelidir. Fiziksel aktivite sırasında hipogliseminin önlenmesi için insülinin ayarlanması tercih edilmeli, ilave karbonhidrat alımından kaçınılmalıdır. Tüm ekip üyeleri tarafından hipogliseminin önlenmesi ve uygun şekilde tedavisi konusunda tutarlı tavsiyeler verilmeli, hipoglisemi ve atıştırmalık ihtiyacını en aza indirmek için insülin rejimi gözden geçirilmelidir (14).

Obezite gelişen çocuklarda beslenme tedavisi yaşam tarzı değişikliği müdahalesiyle başlamaktadır. Birinci basamakta bulunan obeziteden korunma aşamasında hedeflenen, okullarda ve birinci basamak sağlık hizmetleri çerçevesinde tüm çocuklar için sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin teşvik edilmesidir. İkinci basamak ise fazla tartılı ve/veya obez çocuğa yönelik yaklaşımları içerir. Günlük alınması gereken besinler diyetisyen gözetiminde yaş, cinsiyet, boy, ağırlık ve fiziksel aktivite düzeyine göre dengeli bir biçimde planlanır (20). Bu aşamada yoğun motivasyonel görüşme, yaşa ve kültür özelliklerine duyarlı beslenme önerileri ve aile merkezli yaşam tarzı değişikliği önem kazanır. Hızlı-hazır ayaküstü beslenmeden kaçınma, eklenmiş şeker ve şekerli içecek tüketiminin azaltılması, yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketiminin azaltılması, yüksek yağlı ve sodyumlu beslenmeden kaçınılması, işlenmiş besinlerden uzak durulması ve 2 yaşından büyüklerde doymuş yağ alımının azaltılması hedeflenmelidir.

Beslenmede meyve suları yerine taze meyvelerin tercih edilmesi, porsiyon kontrolünün sağlanması, liftten zengin besinlerin tüketiminin teşvik edilmesi gerekir. Ekran karşısında, can sıkıntısında, yalnızlıkta, streste yemek yemeden uzak kalarak; düzenli yeme saatleri oluşturulup öğün zamanlaması sağlanmalı ve gereksiz atıştırmalardan uzak durulmalıdır (21). Üçüncü ve son basamak ise 3-6 ay takipte yanıt alınmadığında düşük kalorili diyet uygulamalarının deneneceği aşamadır. Bu basamak obezite derecesinin ağırlığa bağlı olarak farmakolojik tedavileri ve bariyatrik cerrahi seçeneklerini de içinde barındırır (20).

Diyabetli çocuk ve ergenlerin enerji ihtiyacı sağlıklı yaşlılarıyla benzer şekilde, yaşa, cins ve fiziksel aktiviteye göre değişiklik gösterir (14). Boy yaşına uygun, fiziksel aktivite durumunu dikkate alan bir enerji gereksinmesi Türkiye Beslenme Rehberi'ndeki referans değerler esas alınarak da belirlenebilir (22). Tip 1 diyabetin tanı anında iştah ve enerji alımı, katabolik kilo kaybını telafi etmek için genellikle yüksektir. İdeal vücut ağırlığı tedavi eşliğinde sıklıkla 1-4 hafta içinde geri kazanıldıktan sonra, gerekiyorsa sürdürülebilir ve kademeli şekilde azaltılan bir enerji planlaması yapılmalıdır. Diyabetin başlamasını takiben birinci yıl, aşırı kilo alımını önlemek ve sağlıklı vücut ağırlığının korunmasını sağlamak için kritik bir dönemdir. Bu nedenle, bu süreçte diyabet ekibi tarafından yapılan izlem oldukça önemlidir (17).

Diyabetin beslenmesinde makro besin ögesi oranlarının bireyselleştirilmesi gerektiği kılavuzlarda vurgulanmakla beraber (14, 23); ISPAD enerjinin %45-55'inin karbonhidratlardan, %30-35'inin yağlardan, %15-20'sinin ise proteinlerden gelmesini önermektedir. Sükroz alımı toplam enerjinin %10'unu geçmediği sürece güvenli kabul edilmiştir. Alınan yağın ise %10'undan azı doymuş yağlar ve

trans yağlar içerebilir. Diyetle makro besin ögesi oranlarını bireye göre optimize etmek yakıt oksidasyonunu normalleştirerek ve termojenezi arttırarak glisemik kontrol ve enerji harcamalarını modüle etmek için bir araç olabilir. Avustralya ve Kanada’da diyabetli yetişkinler ve çocuklar için ulusal kılavuzlar, en az %45 enerji içeren karbonhidrat alımını önermektedir. Klinik fikir birliği, daha yaşlı, fazla kilolu veya obez adolesanlarda karbonhidrat alımının daha düşük (%40), protein alımının ise daha yüksek (%25) olabileceği yönündedir. Ancak, birçok gelişmiş ülkede diyabetli çocuklar üzerinde yapılan beslenme araştırmaları, karbonhidrat alımı azaldıkça çocukların daha düşük kaliteli diyetler tüketme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Tip 1 diyabetli çocuk ve ergenlerde karbonhidrat kısıtlamasının büyüme üzerine zararlı etkileri, daha yüksek KVH ve düzensiz yeme davranışı riski nedeniyle, karbonhidratın aşırı derecede kısıtlanmaması gerektiğine dair uluslararası bir fikir birliği vardır. Kısıtlı karbonhidrat içeren diyetler hipoglisemi riskini artırabilir veya hipoglisemi tedavisinde glukagonun etkisini potansiyel olarak bozabilir. Ailenin karbonhidrat kısıtlamasının nedenlerini saygıyla araştırmak ve düşük karbonhidratlı bir diyetin anlamının ne olduğunu iyi irdelemek gerekir. Bireysel olarak bir çocuk veya aile, rutin olarak karbonhidrattan <%40 enerji içeren bir beslenme sürdürüyorsa, diyetin özellikle kalsiyum, B vitaminleri, demir ve lif açısından yeterli olduğuna emin olmak için diyetisyen görüşmesi önerilmelidir. Bununla beraber çok düşük karbonhidratlı veya ketojenik diyetler adolesanlarda obezite tedavisinde kısa vadede başarılıdır. Uygulayacak bireylerde kan glukoz düzeylerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi, insülin ayarlamaları yapılması, kilo kaybı ve keton takibi dahil olmak üzere uzman bir ekip izlemi gerektirir (14).

Glisemik dalgalanmaları en aza

indirmek ve diyet kalitesini iyileştirmek için sağlıklı karbonhidrat seçenekleri teşvik edilmelidir. Tam tahıllar, baklagiller (bezelye, fasulye ve mercimek), meyveler, sebzeler ve az yağlı süt ürünlerinin (2 yaşın altındaki çocuklarda tam yağlı) tüketimi önerilmelidir (14). Kardiyometabolik hastalık riskini azaltmak adına kılavuzlarda süt ve süt ürünlerinin az yağlı tercih edilmesi yönündeki öneriler ise son kanıtlar ışığında yeniden değerlendirmeye muhtaçtır (24). Ek olarak, düşük glisemik indeksli besinlerin tercih edilmesi glisemik kontrolü iyileştirecek bir başka önemli faktördür (14). Birçok ülkede çocukların diyet lifi alımı önerilerin altındadır. Özellikle çözünmez lif içeren yüksek lifli diyetler, kardiyovasküler hastalık ve koroner kalp hastalığı açısından olumlu etkilere sahiptir. Meyve kaynaklı lif alımı ise, düşük KVH riski ile ilişkilidir. Diyet lifi sindirim sisteminin sağlığını iyileştirerek, bağırsak fonksiyonlarını ve fermantasyonu modüle ederek bağırsak mikrobiyotasına olumlu yönde katkı sağlar (25-27).

Yüksek toplam yağ alımının aşırı kilo ve obezite riskini arttırdığı gösterilmiştir. Yüksek doymuş yağ ve trans yağ alımı, kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Doymuş yağların çoklu doymamış ve tekli doymamış yağlarla değiştirilmesi tavsiye edildiğinden, yağların kalitesi miktardan daha önemli kabul edilmektedir. Akdeniz diyetinin takip edildiği ülkelerde, diyetin toplam enerjisinin %40’ına kadar tekli doymamış yağlardan sağlanması durumunda metabolik sonuçlar üzerine hiçbir olumsuz etki kaydedilmemiştir. Beslenme eğitimi verirken, karbonhidrat miktarını belirleme yöntemlerinin toplam yağ ve/veya doymuş yağ alımını arttırmamasına özen gösterilmelidir. Diyetle omega-3 yağ asidi alımını sağlamak için haftada 1-2 kez 80-120 g yağlı balık tüketilmesi tavsiye edilmektedir (14).

Protein gereksinmesi sağlıklı yaşlılarından farklı olmamakla beraber, erken çocukluk döneminde 2 g/kg/gün olarak başlar ve 10 yaşa kadar 1 g/kg/gün'e geriler. Adolesan dönemde ise erişkin dönemle benzer olarak 0,8-0,9 g/kg/gün'e düşmektedir. Dünya çapında protein alımı, ekonomiye ve bulunabilirliğe bağlı olarak büyük ölçüde değişiklik göstermektedir. Yüksek proteinli içecek ve besin takviyeleri diyabetli çocuklar için genellikle gereksizdir. Kullanımları kişiselleştirilmiş tavsiyelerle diyet incelemesi gerektirir (14).

Büyüyen bir organizma olan fazla kilolu ve obez çocukların takibinde her zaman kilo kaybı beklenmemektedir. Yaş ve BKİ persantiline göre değişmekle beraber, mevcut ağırlığın sürdürülmesi beraberinde boy uzaması ile birlikte birçok çocukta zayıflamayı sağlar (Tablo 1) (28).

Adolesanların düzensiz uyku ve uyanma saatleri, özellikle kahvaltı öğününü atlamaları obezite açısından risk faktörlerini arttırmaktadır. Diyabeti olmayan obez çocuklarda kahvaltı öğününü atlamanın metabolik sendrom parametreleri üzerine olumsuz etkileri saptanmıştır (29). Bir başka çalışmada kahvaltı etme alışkanlığı

olanlarda daha düşük BKİ-Z skorları, santral obezite ve erkeklerde daha düşük HOMA-IR değerlerine rastlanmıştır (30). Bir başka adolesan dönem olumsuz davranışı ise, etkili ancak son derece tehlikeli bir yaklaşım olan insülin ihmalinin kilo vermek için bir araç olarak kullanılmasıdır. Tip 1 diyabette insülin ihmalinde dehidratasyon, yağsız vücut dokusu kaybı ve glikozüri ile kendini gösteren kronik hiperglisemiye yol açarak, kas ve yağ dokusunun enerji için kullanılmasına sebep olur ve sonuçta vücut ketogeneze yönelir. Tip diyabetli gençlerin %20-40'ında insülin manipülasyonuna rastlanmaktadır. Kısmen ya da tam olarak insülin ihmalini yapan T1DM'li gençlerin bu davranış özelliklerini erişkinlikte de sürdürdüğü gösterilmiştir. Özellikle risk faktörleri, kadın cinsiyet, yüksek BKİ, aile sofrasında beslenmenin seyrek olması, ailenin vücut ağırlığı konusunda yüksek hassasiyeti, depresyon, düşük özgüven ve vücut imajı kaygısıdır (1).

Tip 2 Diyabetli Çocuk ve Adolesanlar

Aşırı kilo ve obezite, tip 2 diyabet (T2DM) ile çok güçlü bir şekilde ilişkilidir. Obezite, hastalığın erken döneminde

| Yaş | BKİ düzeyi | Amaç |
|-----------|------------|---|
| 2-5 yaş | 85-94p | Mevcut tartının korunması |
| | ≥95p | Mevcut tartının korunması veya ayda en fazla 0,5 kg tartı kaybı |
| 6-11 yaş | 85-94p | Mevcut tartının korunması |
| | ≥95p | Mevcut tartının korunması veya ayda en fazla 0,5 kg tartı kaybı |
| 12-18 yaş | 85-94p | Mevcut tartının korunması veya ayda en fazla 0,5 kg tartı kaybı |
| | ≥95p | Haftada en çok 1 kg zayıflama |

Tablo 1: Çocuk ve ergenlerde BKİ düzeyine göre kilo kaybı hedefleri

ortaya çıkan ve öncelikle hiperinsülinemi ile telafi edilen insülin direncinin en önemli sorumlusudur. İnsülin direnci, kilosu, boyu ve bel çevresi yüksek olan obez çocuklarda daha sık görülür (9).

Tip 2 diyabetli çocuk ve adolesanlarda iyi bir metabolik kontrol için hedefler;

Minimum hipoglisemik ataklarla normale yakın glisemi elde etmek ve sürdürmek,

Daha iyi glisemik kontrol ve daha iyi genel sağlık elde etmek için vücut ağırlığını, insülin duyarlılığını ve insülin salgısını iyileştirmek,

Hastalığı ve hipertansiyon, dislipidemi, hepatik steatoz, nefropati ve retinopati gibi komorbiditeleri ve komplikasyonları zamanında tespit etmek ve yönetmek,

Tip 2 diyabete bağlı kardiyovasküler hastalık ve inme gibi makrovasküler komplikasyonları mümkün olduğunca önlemek veya geciktirmektir.

Bu hedeflere farmakolojik ve farmakolojik olmayan önlemlerin başarılı bir şekilde uygulanmasıyla ulaşılabilir. Aşırı durumlarda cerrahi müdahale düşünülmelidir. Artan yağ kütlesinin ve özellikle visseral yağın, metabolik sendromlu ve aşikâr T2DM'li çocukları karakterize eden özelliklerin çoğundan sorumlu olduğu iyi bilinmektedir. T2DM'li erişkinlerde kilo kaybının periferik insülin direncini azalttığı ve β -hücreleri tarafından insülin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, T2DM'si olmayan obez çocuklarda, $\geq 0,5$ kg/m²'lik bir BKİ azalmasının insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir. Tip 2 diyabetli çocuklar ve ergenler için hedef, lineer büyümeyi tamamlamış olanlarda BKİ'de %7-10'luk bir azalma veya büyümesi devam edenler için BKİ hedefinin <85. persentil olmasıdır. Boy büyümesi devam eden çocuklarda uzama BKİ azalmasına yol açacağından, mevcut kilonun sürdürülmesi yeterli olabilir. Bununla birlikte, T2DM tanısı alan gençlerin çoğunun ergenlik çağının ortalarında

şiddetli obezite ile başvurmaları nedeniyle uzun vadeli hedefin mevcut ağırlığı sürdürmek yerine kilo kaybı olması sağlanmalı ve aylık 0,5-1 kg kilo kaybı hedeflenmelidir. Adolesan dönemin sonuna yaklaşan daha büyük ergenler için önerilen kilo verme hızı yetişkinlerle aynı olmak üzere, haftada 0,5-1 kg olarak hedeflenebilir. Bu hedefin birçok obez ergen ve aileleri için oldukça zor olabileceği ve hem diyet hem de fiziksel aktivitede değişikliklerin uygulanması gerektiği akılda tutulmalıdır (31). Beslenme müdahaleleri, tip 1 diyabete olduğu gibi diyabeti olmayan obez çocuğa yaklaşımla benzer şekilde sürdürülmelidir (14, 20, 21).

Sonuç

Tip 1 diyabetin tedavisinde yoğun insülin uygulaması, kilo alımını teşvik etmesine rağmen HbA1c'nin düşürülmesi ve uzun süreli mikrovasküler komplikasyonların azaltılması gibi güçlü klinik faydaları nedeniyle bakım standardıdır. Toplam insülin dozunu azaltmaya yönelik stratejiler sağlıklı beslenme, optimal bolus dozları (karbonhidrat sayımı), egzersiz ve diyabet teknolojilerinin kullanımı gibi bütüncül bir yaklaşımı gerektirir. Risk gruplarında (kız cinsiyet, uzun diyabet süresi, tanıda obezite, tanıda zayıflık, tanıda puberte, düşük SEK) daha dikkatli ve sıkı bir izlem planı yapılmalıdır. Acil klinik gereksinime rağmen, aşırı tartılılığın ve obezitenin önlenmesi ve tedavisinde özellikle diyabetli çocuklar ve ergenler için kanıt dayalı müdahaleler sınırlıdır. Obez diyabetli çocuk ve ergenlere psikolojik danışmanlık verilmeli ve bu çocuklar tıknırçasına yeme bozuklukları açısından taranmalıdır.

Kaynaklar

1. Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Maahs DM, Mayer-Davis EJ. Advancing Care for Type 1 Diabetes and

- Obesity Network (ACTION). Obesity in Type 1 Diabetes: Pathophysiology, Clinical Impact, and Mechanisms. *Endocr Rev.* 2018 Oct 1;39(5):629-663.
- Van der Schueren B, Ellis D, Faradji RN, Al-Ozairi E, Rosen J, Mathieu C. Obesity in people living with type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(11):776-785.
 - Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf>, 01.02.2022.
 - Agrawal S, Gensure R. Commentary on the Impact of Obesity on Pediatric Diabetes. *Clin Ther.* 2018;40(10):1631-1637.
 - Maffeis C, Birkebaek NH, Konstantinova M, Schwandt A, Vazeou A, Casteels K, et al. Prevalence of underweight, overweight, and obesity in children and adolescents with type 1 diabetes: Data from the international SWEET registry. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(7):1211-1220.
 - Minges KE, Whittemore R, Weinzimer SA, Irwin ML, Redeker NS, Grey M. Correlates of overweight and obesity in 5529 adolescents with type 1 diabetes: The T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;126:68-78.
 - Meah FA, DiMeglio LA, Greenbaum CJ, et al. The relationship between BMI and insulin resistance and progression from single to multiple autoantibody positivity and type 1 diabetes among TrialNet Pathway to Prevention participants. *Diabetologia.* 2016;59(6):1186-1195.
 - Antvorskov JC, Aunsholt L, Buschard K, Gamborg M, Kristensen K, Johannesen J, et al. Childhood body mass index in relation to subsequent risk of type 1 diabetes-A Danish cohort study. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(2):265-270.
 - Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokolowska M, Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes-Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(7):e3042.
 - Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, Elseaidy T, Ashrafzadeh S, Hamdy O. Weight Management in Patients with Type 1 Diabetes and Obesity. *Curr Diab Rep.* 2017;17(10):92. Published 2017 Aug 23.
 - Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child.* 2014;99(8):738-743.
 - Rasmussen VF, Vestergaard ET, Schwandt A, et al. Proportion of Basal to Total Insulin Dose Is Associated with Metabolic Control, Body Mass Index, and Treatment Modality in Children with Type 1 Diabetes-A Cross-Sectional Study with Data from the International SWEET Registry. *J Pediatr.* 2019;215:216-222.e1.
 - Boucher-Berry C, Parton EA, Alemzadeh R. Excess weight gain during insulin pump therapy is associated with higher basal insulin doses. *J Diabetes Metab Disord.* 2016;15:47.
 - Smart CE, Annan F, Higgins LA, Jellery 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.
 - Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode, BW, Bailey TS, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(3):155-163.
 - Beato-Vibora PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-López A, Gil-Poch E, Martín-Romo I, Arroyo-Diez FJ. Rapid Improvement in Time in Range After the Implementation of an Advanced Hybrid Closed-Loop System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes*

- Technol Ther. 2021 Sep;23(9):609-615.
17. Eliuz Tipici B. Tip 1 diyabet ve beslenme tedavisi. Bundak R, editör. Çocuk ve Adölesan Diyabetinde Yenilikler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.47-53.
 18. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi-2019. Armoni Nüans Baskı Sanatları A.Ş. Nisan 2019/ İstanbul
 19. Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Poyrazoglu S, Borlu A, Horoz D, Kurtoglu S. Waist circumference percentiles among Turkish children under the age of 6 years. Eur J Pediatr. 2013;172(1):59-69.
 20. Hoelscher DM, Kirk S, Ritchie L, Cunningham-Sabo L; Academy Positions Committee. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the prevention and treatment of pediatric overweight and obesity. J Acad Nutr Diet. 2013;113(10):1375-1394.
 21. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(3):709-757.
 22. Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015, T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara 2016.
 23. American Diabetes Association. 5. 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.
 24. Eliuz Tipici B. 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? Bayraktar F, editör. Türk Diyabet Yıllığı 2020-2021, İstanbul: Clinart Stratejik Araştırmalar Sağlık Danışmanlık Organizasyon Yayıncılık; 2021. p. 31-36.
 25. Gellar LA, Schrader K, Nansel TR. Healthy eating practices: perceptions, facilitators, and barriers among youth with diabetes. Diabetes Educ. 2007;33(4):671-679.
 26. Mehta SN, Haynie DL, Higgins LA, et al. Emphasis on carbohydrates may negatively influence dietary patterns in youth with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2009;32(12):2174-2176.
 27. Helgeson VS, Viccaro L, Becker D, Escobar O, Siminerio L. Diet of adolescents with and without diabetes: Trading candy for potato chips? Diabetes Care. 2006 May;29(5):982-7.
 28. Spear BA, Barlow SE, Ervin C, Ludwig DS, Saelens BE, Schetzina KE, et al. Recommendations for treatment of child and adolescent overweight and obesity. Pediatrics. 2007 Dec;120 Suppl 4:S254-88.
 29. Monzani A, Ricotti R, Caputo M, et al. A Systematic Review of the Association of Skipping Breakfast with Weight and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents. What Should We Better Investigate in the Future?. Nutrients. 2019;11(2):387.
 30. Gingras V, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Oken E, Hivert MF. Dietary behaviors throughout childhood are associated with adiposity and estimated insulin resistance in early adolescence: a longitudinal study. Int J Behav Nutr Phys Act. 2018;15(1):129.
 31. Serbis A, Giapros V, Kotanidou EP, Galli-Tsinopoulou A, Siomou E. Diagnosis, treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. World J Diabetes. 2021 Apr 15;12(4):344-365.

DİYABETLİ VE OBEZİTELİ ERİŞKİN BİREYLERDE BESLENME TEDAVİSİ

Doç. Dr. Dyt. Cemile İDİZ
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Günümüzde obezite ve obeziteyle ilişkili diyabet prevalansı giderek artmaktadır (1). Öyle ki tip 2 diyabetli bireylerin %90'ından fazlası (2) ve tip 1 diyabetli bireylerin %50'sinden fazlası, fazla kilolu ya da obezdir (3). Fazla kilolu ya da obez tip 2 diyabetli yetişkinlerde %2-5 ağırlık kaybı ile açlık kan glukozunda anlamlı azalma (20 mg/dl); %5-10 ağırlık kaybı ile diyabet ilaçlarına ihtiyaçta ve A1C'de %0,6-1 düzeyinde azalma; 9-13 kg ağırlık kaybında ise tüm nedenlere bağlı mortalitede %25 oranında azalma saptanmıştır (4). The Look Ahead çalışmasında ağırlık kaybının diyabet remisyonuna etkisi değerlendirilmiş; yoğun yaşam tarzı değişikliği alan müdahale grubunda 1. ve 4. yıldaki ağırlık kaybı sırasıyla %8,6 ve %4,7 iken; kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %0,7 ve %0,8 olarak belirlenmiştir. Kısmi ya da tam remisyon (antihiperlipidemik tedavi olmadan, AKG <126 mg/dl, A1c <%6,5) ise müdahale grubunda 1. ve 4. yılda sırasıyla %11,5 ve %7,3 iken; kontrol grubunda hem 1. hem de 4. yılda %2 olarak saptanmıştır (5). Tip 2 DM remisyonunda ağırlık kaybının etkisini inceleyen bir diğer araştırma olan Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) sonuçlarına göre müdahale grubunda (n=149) birinci yıl ağırlık kaybı (≥ 15 kg) %24, diyabet remisyon oranı (antihiperlipidemik tedavi olmadan, A1c <%6,5) %46 iken, kontrol grubunda (n=149) birinci yıl ağırlık kaybı %4, diyabet remisyon oranı %0 saptanmıştır (6). Ancak obez diyabetli bireylerde tek başına ağırlık kaybına odaklanmaktan ziyade orta dereceli enerji kısıtlaması, beslenme tercihlerinin iyileştirilmesi, fiziksel aktivitenin artırılması ve kan glukoz

kontrolü üzerinde durulmalıdır (7).

Obez diyabetli bireyler için beslenme tedavisi, diğer diyabetlilerde olduğu gibi; 1) Değerlendirme, 2) Beslenme ile ilişkili tanı koyma ve ulaşılabilir, uygulanabilir tedavi hedefini saptama, 3) Beslenme öz-yönetim eğitimi içeren beslenme müdahalesi ve 4) İzlem olmak üzere dört aşamayı kapsayan bir tedavi ve bakım sürecini kapsamaktadır (8). Kılavuzlar, diyabetli obez hastaların yoğun programlarla takip edilmesinin önemini vurgulamakta ve genellikle yaşam tarzı değişikliğinin sağlanması için diyabetli bireyin 6 ay içinde en az 16 kez (bireysel veya grup olarak) görüşmesini önermektedir (8,9). Ağırlık kaybı hedefi gerçeğe dönüşene kadar medikal tedavi değerlendirilmeli ve hipoglisemiden kaçınmak için gerektiğinde yeniden ayarlanmalıdır (9). Obez ve tip 2 diyabetli bireylerde özellikle glisemik kontrolün sağlanması ve KVH riskinin azaltılması için ağırlık kaybı hedefi ise minimum %5 olmalıdır (9,10). Bununla beraber güvenlik, uygulanabilirlik ve ihtiyaç göz önünde bulundurularak; beklenen faydanın artırılması için bu oran daha da artırılabilir (%15 gibi) (11). Ağırlık kaybı hedefi gerçekleştirildikten sonra ise uzun vadeli (≥ 1 yıl) koruma programlarının uygulanması tavsiye edilmektedir. Bu koruma programları ile aylık iletişim ve destek sağlanmalı, vücut ağırlığı takip edilmeli (min. haftada 1 kez), diğer kendi kendine izlem stratejileri önerilmeli ve yüksek seviyede (200–300 dk/hafta) fiziksel aktivite için bireyler teşvik edilmelidir (9).

Obez diyabetli bireylerde ağırlık kaybının sağlanması için optimal makro besin ögesi dağılımı bulunmamaktadır (12). Makro be-

sin ögesi dağılımı ve öğün planlaması, toplam kalori ve metabolik hedefler göz önünde tutularak bireyselleştirilmelidir (9). Ancak genel bir çerçeveye çizmek gerekirse enerji gereksiminin %45-60' ı karbohidratlardan, %10-20'si proteinlerden, %20-35'i yağlardan karşılanabilir (13).

Tip 2 diyabetin yönetiminde çeşitli beslenme modelleri düşünülebilir. Düşük kalorili diyetler, Akdeniz tipi beslenme ve düşük karbohidratlı diyetler gibi yapılandırılmış çeşitli formatlarda, farklı makro besin ögesi oranları ile 1-2 yıllık kısa süre zarflarında, güvenli biçimde ağırlık kaybının sağlanabileceği gösterilmiştir. Glisemiği iyileştirmek için en çok, karbohidrat alımının azaltılmasına yönelik kanıt mevcuttur. Ancak araştırmalar düşük karbohidratlı beslenme modelinin uzun süre sürdürülebilirliğinin zorluğunu ortaya koymaktadır. Bu yaklaşımı benimseyen hastaların medikal tedavilerinde değişim ihtiyacı olabileceğinden (insülin dozu azaltılması gibi) düzenli izlenmesi önemlidir. Çok düşük karbohidratlı diyetler, gebe, emziren, yeme bozuklukları bakımından riskli, böbrek hastalığı olan hastalarda tercih edilmemeli ve SGLT-2 inhibitörü kullanılan hastalarda ketoasidoz riski dolayısıyla dikkatli kullanılmalıdır. Çok düşük kalorili diyetler (800-1000 kkal/gün) tıbbi ortamlarda, özenle seçilmiş hastalarda (ameliyat öncesi ağırlık kaybı gereken gibi), eğitilmiş uygulayıcıların yakın takibinde ve kısa süreliğine (genellikle 3 aya kadar) uygulanabilir (11). Literatür göz önünde bulundurulduğunda beslenme modelleri ile ilgili tek bir yaklaşımın diğerlerine tutarlı biçimde üstünlüğü gösterilmemiştir (3). Bahsi geçen beslenme modellerinden; uzun dönem sonuçları ve hasta uyumu bakımından ideal olanların tespit edilebilmesi için daha fazla veri gerekmektedir. Farklı beslenme modellerinin faydalarına dair kanıtlar güçlenene kadar, ortak olan temel faktörlere odaklanılmalıdır: Anahtar faktörler ise; nişastasız sebze tüketiminin vurgulanması, ilave şeker ve işlenmiş tahıl tüketiminin en aza indirilmesi ve işlenmiş besinler yerine mümkün olduğunca tam mamül besinlerin tercih edil-

mesi olarak sıralanabilir. Diyabette tabak metodu sık kullanılan basit, görsel bir yöntem iken KH sayımı beceri ve matematik bilgisi gerektiren bir yöntemdir bu nedenle öğün planlama yaklaşımları da bireye özgü olmalıdır (11).

Tip 1 diyabetli bireylerin %50'den fazlası fazla kilolu veya obezdir ve obezite, insülin direncini, glisemik değişkenliği, kardiyovasküler risk faktörlerini ve mikrovasküler komplikasyonları kötüleştirir. Bu bireylerde ağırlık kontrolü, temel bakım unsurları içinde yer almaktadır. Ancak Tip 1 diyabette ağırlık kaybına yönelik randomize kontrollü çalışma sayısı yetersizdir (3). Tip 1 ve tip 2 diyabet için beslenme tedavisi ile ilgili mevcut öneriler arasında büyük bir fark yoktur. Prensipler olarak, sağlıklı beslenme modelleri diyabetli bireylerin çoğu için uygundur (14).

Tip 2 diyabeti bulunan bireylerin bir kısmında, ağırlık kaybı, HbA1c ve KVH risk azaltılması hedeflerine ulaşabilmek için; beslenme tedavisi ile medikal tedavi ve/veya metabolik cerrahi de düşünülebilir. Ayrıca diyabetli bireyler; özyönetim eğitimi ve tıbbi beslenme tedavisi hizmetleri sırasında yeme bozuklukları konusunda da değerlendirilmelidir. Tip 1 diyabetli bireylerde en sık bildirilen bozulmuş yeme davranışı, ağırlık kaybı amacıyla insülin uygulamayı ihmal etmek; Tip 2 diyabetli bireylerde ise tıknırçasına yemendir (11).

Obez bireylerin dinlenme metabolik hızlarının saptanmasında, gerçek ağırlığın kullanılması, pratik olması ve geçerliliğinin diğer formüllere göre daha yüksek olması nedeniyle "Mifflin-St. Jeor" denkleminin kullanımı önerilmektedir (8, 15). Günlük enerji alımından veya Mifflin-St. Jeor formülü ile saptanan dinlenme metabolik hızının fiziksel aktivite faktörü ile çarpılması sonucu bulunan enerji gereksiniminden, 500-750 kkal enerji azalması sağlıklı ağırlık kaybını sağlar (8).

Tıbbi Beslenme Tedavisi/Karbohidratlar

Besinlere verilen glisemik yanıtı çok sayıda faktör etkilese de karbonhidrat alımının izlenmesi glisemik kontrolü sağlamada anahtar stratejidir (12).

Diyabetlilerin büyük çoğunluğu günlük orta düzeyde bir karbonhidrat alımı bildirmektedirler (Enerjinin %44-46'sı). Bu durumun değiştirilmesine yönelik girişimler uzun vadede çoğunlukla başarısız kalmakta ve genellikle alışılan makro besin ögesi dengesine dönülmektedir. Bu sebeple uzun vadeli sürdürülebilirlik amacıyla kişisel tercihler ve alışkanlıklarla uyumlu bir tedavi planı yapılmalıdır (11).

Karbonhidrat alımı, rafine karbonhidratlar ve şeker yerine, sebze, baklagil, meyve, süt ürünleri ve tam tahıllardan sağlanmalıdır. Karbonhidrat alımında; minimum düzeyde işlenmiş ve lif içeriği yüksek, besleyici özelliği yoğun besinlerin tüketimi vurgulanmalıdır. Şeker ilavesinin asgari ölçekte tutulması, nişastasız sebzeler, meyveler, tam tahıllar ve süt ürünleri kullanımının altı çizilmelidir. Glisemi ve ağırlık kontrolünün sağlanması, kardiyovasküler hastalık ve karaciğer yağlanması riskinin azaltılması için; meyve suları dahil şekerle tatlandırılmış içecekler yerine su tüketimi desteklenmeli ve şeker eklenmiş gıdaların minimize edilerek daha sağlıklı besinlerle değiştirilmesi önerilmektedir (11).

Düzenli ve yeterli lif tüketimi diyabetlilerde tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma ile ilişkilidir ve prospektif çalışmalar lif tüketiminin tip 2 diyabet gelişme riski ile ters orantılı olduğunu göstermiştir. Diyabet tanısı olan ve diyabet riski bulunan kişiler, en az genel topluma önerilen kadar (en az yarısı tam taneli tahıllardan sağlanmak üzere ≥ 14 g/1000 kkal) lif tüketmelidir (11). Takviyeler yerine besinlerden lif alımı (mikro besin öğeleri ve fitokimyasalların ek faydaları nedeniyle) önerilmektedir (3).

Bolus insülin kullanan diyabetli bireylere, insülin uygulamasının karbonhidrat alımıyla eşleştirilmesi konusunda yoğun ve sürekli eğitim verilmelidir. Sabit insülin dozu uygulayan kişilerde, zaman ve miktar açısından

tutarlı (nispeten sabit) karbonhidrat tüketimi glisemide iyileşme ve hipoglisemi riskinde azalma sağlayacaktır. Esnek insülin tedavisi uygulanmakta olan diyabetlilere; karbonhidrat sayımı eğitimi verilmeli, yağ ve protein de içeren besinlerin tüketiminde insülin dozunun nasıl belirleneceği öğretilmelidir (11). Tüm bu eğitimleri verirken <130 g/gün karbonhidrat içeren diyetlerin tavsiye edilmemesi önemlidir (8, 13).

Tıbbi Beslenme Tedavisi/Proteinler

Glisemik kontrol ve kardiyovasküler hastalık riskinin optimizasyonu için sabit ve ideal bir miktar (1-1,5 g/kg/gün veya %15-20 toplam kalori gibi) bulunmamakla birlikte (11) kılavuzlarda protein alımının düzeltilmiş vücut ağırlığı için 1,0-1,5 gram/kg/gün (16) ya da günlük enerjinin yaklaşık %12-15'i olabileceği (17) belirtilmektedir. Ayrıca 600-1200 kkal/gün enerji veren beslenme planlarında min. 1 g/kg/gün (ideal vücut ağırlığı), ≥ 1200 kkal/gün/enerji veren beslenme planlarında min. 0.8 g/kg/gün (ideal vücut ağırlığı) sağlanması da önerilmektedir (18). Mevcut alışkanlıklara göre protein alımı kişiselleştirilmelidir (11).

Diyabetik böbrek hastalığı olan kişilerde ise (albuminüri ve/veya GFR'de azalma), genel önerilerden farklı bir protein kısıtlaması gerekmemektedir. Günlük <0.8 g/kg'ın altında protein alımı; kardiyovasküler hastalıklar, glisemik kontrol ve GFR düşüşü gibi parametreler üzerine olumlu etki yapmadığı gibi malnutrisyon riski de doğurduğundan önerilmemektedir. Tip 2 diyabeti bulunan bireylerde protein tüketimi kan glukozunu arttırmadan insülin salınımını arttırmaktadır. Bu sebeple, hipogliseminin tedavi ve önlenmesinde karbonhidrat içeren ancak proteinden de zengin olan besinlerden (süt ürünleri gibi) kaçınılmalıdır (11).

Tıbbi Beslenme Tedavisi/Yağlar

Diyabetli bireylerde ideal yağ tüketim miktarı tartışmalıdır. Güncel kanıtlar; yağ yüzdesi için ideal bir miktarın bulunmadığını

göstermektedir. Yağ alım miktarı ihtiyaç ve tercihlere göre kişiselleştirilmelidir. Tüketilen toplam yağ miktarından ziyade tüketilen yağın türü daha önemlidir (11).

Tekli ve çoklu doymamış yağlardan zengin Akdeniz tipi diyet unsurlarını uygulayan bir beslenme planının, glukoz metabolizmasında iyileşme ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltma amacıyla uygulanması düşünülebilir. EPA ve DHA takviyelerinin kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi/tedavisi için tüm diyabetlilere önerilmesini kesin olarak destekleyecek nitelikte kanıtlar bulunmamaktadır (11).

Yağlı balıklar (EPA ve DHA), sert kabuklu yemişler ve tohumlar (ALA) gibi uzun zincirli n-3 yağ asitlerinden zengin besinler, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önerilmektedir. Genel toplum için önerilen doymuş yağ, kolesterol ve trans yağ önerileri diyabetli bireyler için de geçerlidir. Trans yağlardan kaçınılmalıdır (11). Obezite kılavuzlarında günlük enerji miktarının %25-30'unun yağlardan gelmesi, yağda eriyen vitaminlerin vücutta kullanımını açısından enerjinin yağdan gelen oranının %20'nin altına düşürülmemesi, enerjinin doymuş yağ asidinden gelen oranının %10'un altında olması, çoklu doymamış yağ asidinin enerjinin %7-8'ini, tekli doymamış yağ asidinin enerjinin %10-15'ini oluşturması ve kolesterol alımının 300 mg'ın altında olması önerilmektedir (17,18).

Tıbbi Beslenme Tedavisi/Mikro Besin Öğeleri ve Suplemanlar

Eksiklikleri bulunmadığı takdirde; vitamin, mineral (kromium ve D vitamini gibi), ot ve baharatların (tarçın ve aloa vera gibi) diyetle ilave edilmesinin diyabet tedavisine olumlu katkı sağladığı yönünde açık bir kanıt bulunmamaktadır; glisemik kontrol sağlanması amacıyla genel olarak önerilmemektedirler. Eksikliği olmayan diyabetli kişiler için bitkisel veya bitkisel olmayan (vitamin veya mineral) takviyelerin yararına dair net bir kanıt yoktur (11).

Rutin antioksidan takviyesi (karoten, E

ve C vit. gibi), etkinliğe yönelik kanıt bulunmaması ve uzun vadeli güvenlikle ilgili endişeler nedeniyle önerilmemektedir. Gebe veya emzikli kadınlar, yaşlılar, vejetaryenler, çok düşük kalorili, düşük karbonhidratlı diyet uygulayan kişiler gibi özel popülasyonlar için multivitamin takviyesi gerekli olabilir (8, 11, 16).

Tıbbi Beslenme Tedavisi/Alkol

Alkol tüketimiyle ilişkili riskler; hipoglisemi ve/veya gecikmiş hipoglisemi (özellikle insülin veya insülin sekretagot tedavisi alanlar için), ağırlık artışı ve hiperglisemidir (aşırı miktarlarda tüketenler için). Diyabetli bireyler bu riskler hakkında eğitilmeli ve riskleri en aza indirmek için alkol aldıktan sonra sık kan glukoz izlemi için teşvik edilmelidir. Diyabetliler alkol tüketeceklerse bunu ılımlı ölçüde yapmalıdırlar (kadınlarda günde 1, erkeklerde 2 birim içkinin üzerine çıkılmamalıdır) (8,11,16).

Tıbbi Beslenme Tedavisi/Tatlandırıcılar

Ağırlık yönetiminde besin değeri olmayan tatlandırıcı kullanımı için sistematik derleme ve meta analiz sonuçları çelişkilidir, bazıları ağırlık kaybı açısından faydalı bulurken, diğer araştırmalar ağırlık artışı ile bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Kalori kısıtlaması olmadan «besin değeri olmayan tatlandırıcı» kullanımının ağırlık yönetimine katkısı olmamaktadır. Besin değeri olmayan tatlandırıcılar, şekerli içecekleri düzenli olarak tüketenlerde, toplam kalori ve karbonhidrat tüketimini azaltma potansiyelleri dolayısıyla geçici bir ikame stratejisi olabilir. Yine de genel olarak, tatlandırıcı içeren içecek tüketiminin de azaltılması ve yerine SU tüketimi gibi daha sağlıklı alternatiflere geçilmesi desteklenmelidir (11).

Tıbbi Beslenme Tedavisi/Sodyum

Genel popülasyonda olduğu gibi, diyabetli bireylerde de günlük sodyum tüketimi <2300 mg olmalıdır (8,11,16).

Öğün Replasmanları

The Look AHEAD çalışmasında, kısmi olarak öğün replasmanı kullanımı, diyet kalitesi ve ağırlık kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Yakın hasta takibi ile deneyimli profesyoneller tarafından reçete edilen öğün replasmanlarının kullanılması yararlı olabilir (19). Ayrıca besin hazırlamak için sınırlı zamanı veya yeteneği olan hastalar için özellikle faydalı olabilir (20). Ancak farklı makro besin ögesi bileşimlerine sahip oldukları, yeterli çalışma olmadığı ve net olarak faydalarının kanıtlanmadığı da görüşler arasındadır (21).

Sonuç

Ağırlık yönetiminde tıbbi beslenme tedavisi ve multidisipliner yaşam tarzı değişikliği yaklaşımı, temel bileşenlerdir. Obez diyabetli bireyler için standart bir öğün planı ya da beslenme modeli bulunmamaktadır. Sağlık durumu, kültürel ve kişisel tercihler, istek ve kabiliyet doğrultusunda bireyselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavisi uygulanmalı; uzun vadede sürdürülebilir davranış değişikliği sağlanmalıdır (12,22).

Kaynaklar

1. Ampofo AG, Boateng EB. Beyond 2020: Modelling obesity and diabetes prevalence. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Sep;167:108362. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108362. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32758618
2. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet [Internet]. Available from http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsf_ obesity.pdf
3. Alison B. Evert, Michelle Dennison, Christopher D. Gardner, W. Timothy Garvey, Ka Hei Karen Lau, Janice MacLeod et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 2019 May; 42(5): 731-754.
4. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. Volume 129, 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102-38.

5. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J et al. Look AHEAD Research Group. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA.* 2012 Dec 19;308(23):2489-96.
6. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018 Feb 10;391(10120):541-551.
7. Krause and Mahan's Food & The Nutrition Care Process, Fifteenth Edition, 2021. Jessica Jones, Medical nutrition therapy for diabetes mellitus and hypoglycemia of nondiabetic origin. P 827-870.
8. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıtla Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi-2019. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Nisan 2019/İstanbul.
9. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021 American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2021 Jan; 44 (Suppl. 1): S100-S110.
10. Dyson PA, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Goff L, Hill A, Kalsi P, Marsland N, McArdle P, Mellor D, Oliver L, Watson K. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med.* 2018 May;35(5):541-547.
11. 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.
12. Evert Alison B, Boucher Jackie L., Cypress Marjorie, Dunbar Stephanie A., Franz Marion J., Mayer-Davis Elizabeth J. et al. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care* Nov 2013, 36 (11) 3821-3842.
13. TEMD Diyabet Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020. Haziran 2020 – ANKARA.
14. Uusitupa M., Schwab U. Evolving Nutritional

- Therapy for Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2020, (12), 423.
15. Krause and Mahan's Food & The Nutrition Care Process, Fifteenth Edition, 2021. Iretton-Jones C.S., Intake: Energy. P 49-65.
 16. Hamdy O, Ganda OP, Maryniuk M, Gabbay RA; Members of the Joslin Clinical Oversight Committee. CHAPTER 2. Clinical nutrition guideline for overweight and obese adults with type 2 diabetes (T2D) or prediabetes, or those at high risk for developing T2D. *Am J Manag Care*. 2018 Jun;24(7 Spec No.):SP226-SP231. PMID: 29938995.
 17. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu.2019-Ankara.
 18. Dwyer JT, Melanson KJ, Sriprachy-anunt U, et al. Dietary Treatment of Obesity. [Updated 2015 Feb 28]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278991/>
 19. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet*. 2015 Sep;115(9):1447-63.
 20. Bramante CT, Lee CJ, Guzdune KA. Treatment of Obesity in Patients With Diabetes. *Diabetes Spectr*. 2017;30(4):237-243.
 21. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Nutrition Therapy. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S64-S79.
 22. Sandouk Z, Lansang MC. Diabetes with obesity--Is there an ideal diet? *Cleve Clin J Med*. 2017 Jul;84(7 Suppl 1):S4-S14.

DUAL GIP VE GLP1 RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Doç. Dr. Dilek TÜZÜN

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bölümü

Enteral beslenmenin intravenöz beslenmeye göre daha fazla insülin sekresyonuna yol açtığı gözlenmesinden sonra inkretin konsepti ortaya çıkmıştır. **İlk defa 1932**'de inkretin terimi tanımlanmıştır. Gastrointestinal sistem (GİS)'den emilen glukozun insülinotropik etkisinin daha fazla olması, barsaklardan salınan hormonlara bağlanmıştır. Bu hormonlar inkretinler olarak adlandırılır. İntravenöz glukozla oranla, oral glukoz ile insülin sekresyonunda daha fazla artış olması da inkretin etkisi adını alır (1).

Glukagon benzeri peptid-1(GLP-1), intestinal bölgeden salgılanan en potent inkretindir. GİS'in jejunum ve distal ileumunda bulunan L-hücreleri tarafından sentez edilmektedir. Gen paylaşımı ve moleküler homoloji (%50) nedeniyle GLP ismini almıştır. GLP-1 evrimsel olarak tarih öncesinden gelen bir hormon, analogları veya paralogları omurgalılarda ve balıklarda mevcuttur (1-3).

Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid(GIP), 42 aminoasitli bir polipeptiddir. K hücreleri olarak adlandırılan (en fazla duodenumda ve jejunumda) özel endokrin hücreler tarafından oral besinlere, özellikle karbohidratlara ve lipitlere yanıt olarak salınır. İlk izole edilen inkretin mide asidini inhibe ettiği için gastrik inhibitör polipeptid(GIP) olarak adlandırılmıştır. Daha sonra ise aslında GIP molekülünün insülinotropik ve kan şekeri regüle edici etkisinin daha potent ve gastrik inhibitör etkisinin daha zayıf olduğu anlaşılmıştır ve molekülün ismi glukoz ba-

ğımlı insülinotropik polipeptid olarak değiştirilmiştir (4).

GLP-1 gibi GIP, kısa bir yarı ömre sahiptir (4-7 dakika) ve serbest bırakıldıktan kısa bir süre sonra dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) tarafından etkisiz hale getirilir. Endojen GIP, ayrıca glukozla bağlı insülin salgılanmasını uyarır ve GLP-1'den daha büyük oranda inkretin etkisinden sorumludur. GIP ve GLP-1 arasındaki bir fark, glukagon sekresyonu üzerindeki etkidir. GLP-1'den farklı olarak, GIP'nin ikili işlevleri vardır; normoglisemik ve hipoglisemik durumda bir glukagonotropik özellik ve hiperglisemik durumda glukagonostatik etkidir. GIP ve GLP-1 glukozla bağımlı akut insülinotropik etkilerini pankreas β -hücre yüzey reseptörlerine bağlanıp cAMP artışı ile göstermektedirler. Kronik etkileri ile ise β -hücrelerinin gen ekspresyonlarını artırıp insülin sentezinde artış ve hücre kitlesinde artışla birlikte daha uzun β -hücre ömrü sağlamaktadırlar (5).

GIP'nin yağ dokusu ve vücut ağırlığı düzenlemesi üzerindeki etkisi henüz belirlenmemiştir. Bazı çalışmalar, GIP reseptörü devre dışı bırakılan farelerin diyetle indüklenen obeziteye dirençli olduğunu adipojenik etkiyi diğer çalışmaların, transgenik bir farede GIP konsantrasyonlarının kronik yükselmesinin diyetle indüklenen obeziteyi azalttığını ve insülin duyarlılığı, glukoz toleransı ve beta hücre işlevini artırdığını göstermektedir. GIP'nin glukagonotropik özelliklere sahip olduğu bulunduğundan, GIP ile indüklenen

kilo kaybının diğer varsayımsal mekanizması, glukagonun anoreksik ve anti-lipojenik etkisidir (4,6,7).

GIP reseptörleri, pankreas, yağ dokusu, mide mukozası, kalp, adrenal korteks, kemik ve beyin gibi çeşitli dokularda mevcuttur. Endojen GIP, ayrıca glikoza bağlı insülin salgılanmasını uyarır ve GLP-1'den daha büyük oranda inkretin etkisinden sorumludur. GIP ve GLP-1 arasındaki bir fark, glukagon sekresyonu üzerindeki etkidir. GLP-1'den farklı olarak, GIP'nin ikili işlevleri vardır; normoglisemik ve hipoglisemik durumda bir glukagonotropik özellik ve hiperglisemik durumda glukagonostatik işlevdir (4,5).

GIP ve GLP-1, villuslardaki kapiller endotelden salınan DPP4 enzimi ile dakikalar içerisinde yıkılmaktadırlar. GIP 7 dakika, GLP- 1-4 dakikada yıkılır. GIP ve GLP-1 glukozo bağımlı akut insülinotropik etkilerini pankreas β -hücre yüzey reseptörlerine bağlanıp cAMP artışı ile göstermektedirler. Kronik etkileri ile ise β -hücrelerinin gen ekspresyonlarını artırıp insülin sentezinde artış ve hücre kitlesinde artışla birlikte daha uzun β -hücre ömrü sağlamaktadırlar (8).

GIP ve GLP-1 reseptör agonizminin uzun vadeli etkisi ilk olarak Finan ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. 'Twincretin' olarak adlandırılan GIP ve GLP-1 reseptörlerinin tek molekülü bir ikili agonisti geliştirmişlerdir. Twincretin molekülünün ihmal edilebilir glukagon reseptör aktivitesi ve GLP-1 ve GIP reseptörlerine yüksek afiniteye sahip olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında, 1-3 haftada GIP ve GLP-1 reseptör ko-agonist tedavisi, plasebo, ekimolar ek-sendin-4 veya liraglutid dozuna kıyasla kan glikozunda, vücut ağırlığında, gıda alımında ve yağ kitlesinde doza bağlı bir azalma sağlamıştır. Ko-agonistin, yarı ömrünü uzatmak için, haftalık dozlamaya izin vererek, bir polietilen glikol (PEG) veya bir 16-karbon asil zinciri eklenmiştir. PEG ile ko-agonist, tip 2 diyabetli 44 kişide araştırılmış. 6 hafta sonra, plaseboya kıyasla HbA1c'de doza bağlı bir azalma gözlenmemiş. Ko-agonist, hafif ila orta dereceli GI yan etkilerle iyi tolere edil-

miş ve hiçbir hipoglisemik olay izlenmemiş. Diyabetik olmayan ve tip 2 diyabetli donörlerden gelen insan adacıklarında, GIP'ye akut maruziyetin, insülin salınımı açısından eşmolar miktarlarda GLP-1 ile akut maruziyetten daha üstün olduğu bildirilmiştir (1,9).

GLP-1 and GIP Dual Agonismi

Kemirgen beta hücrelerinin bir GLP-1 ve GIP kombinasyonu ile uyarılması, glukoz veya GLP-1 ile indüklenen insülin sekresyonunun, tek başına peptidlerden herhangi biri ile stimülasyona göre daha fazla güçlenmesine yol açmıştır. Diyabetik olmayan ve tip 2 diyabetli donörlerden gelen insan adacıklarında, GIP'ye akut maruziyetin, insülin salınımı açısından eşmolar miktarlarda GLP-1 ile akut maruziyetten daha üstün olduğu bildirilmiştir. Uzun süreli maruziyetten sonra, her iki inkretin kombinasyonu, iki peptidten sadece biriyle inkübasyona kıyasla, insülin sentezi, insülin sekresyonu ve beta hücre farklılaşması ve hayatta kalma ile ilişkili genlerin ekspresyonu üzerinde sinerjik etkilere sahiptir (10,11).

GLP-1 ve GIP Ko-üfüzyonları ile Hayvan Çalışmaları

GLP-1 ve GIP'in potansiyel ilave glukoz düzenleyici etkisine ilişkin hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar tutarlı değildir. Bazı çalışmalarda farelerde glukoz toleransı, insülin sekresyonu, vücut ağırlığı ve besin alımı üzerinde ikili GLP-1R ve GIPR agonizminin sinerjik etkileri gözlemlenmiştir. Bazı çalışmalarda bir inkretin hormonu ile tedaviye kıyasla bu parametreler üzerinde ikili agonizmin hiçbir ek faydasını bulamamışlardır (12,13).

RG7697/NNC0090-2746

Randomize, çift kör çalışmada; günde bir kez 0.25, 0.75, 1.1, 1.5, 2 veya 2,5 mg dozu 2 hafta boyunca verilmiştir. Plaseboya göre, 0,75 mg RG7697 / NNC0090-2746 dozu ile; açlık ve tokluk glukoz seviyelerinde doza bağlı düşüşler ve mide boşalması üzerinde

hiçbir etki izlenmemiştir. Ama artmış insülin duyarlılığı saptanmıştır. En yüksek 2,5 mg dozda, ko-agonist tedavisi ile HbA1c seviyelerinde (plasebo için %0,67'ye karşı %0,21) ve vücut ağırlığında (3,0 kg ve plasebo için 0,9 kg) önemli düşüşler gözlenmiştir. Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) hastalarında ile ilişkili en sık görülen yan etkiler; hafif yoğunlukta mide bulantısı, ishal ve iştah azalması olmuştur(14).

Başka bir çalışmada RG7697 / NNC0090-2746, 51 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 0.03 ila 5 mg arasında değişen dozlarda tez doz subkutan verilmiş. İlacın 19-25 saat yarı ömrü günde bir kez dozlama için uygunluğu doğrulanmış. 1,8 mg dozlarda, yemek tolerans testi sırasında hem glukoz hem de insülin seviyelerini düşürmüştü. İlaç 3.6 mg'lık dozlara kadar iyi tolere edilmiş ve mide bulantısı ve kusma gibi hafif advers gastrointestinal olaylar bildirilmiş. Kalp atış hızında artışlar 1.8 mg dozlarda gözlenmiş ve test edilen en yüksek dozlar (3.6 ve 5 mg), nabız hızını plaseboya kıyasla dakikada yaklaşık 6-20 atış (bpm) artırmış. Katılımcıların hiçbirinde tedaviyle ortaya çıkan anti-RG7697 / NNC0090-2746 antikoru saptanmamış (15).

NNC0090-2746 ile 12 haftalık, randomize, plasebo kontrollü, çift kör faz 2a çalışmasında metformin ile yetersiz kontrollü Tip 2 diyabetli hastalara, 1,8 mg NNC0090-2746 veya plasebo, günde bir kez subkutan verilmiş. NNC0090-2746, glisemik kontrolü önemli ölçüde iyileştirmiş ve plaseboya kıyasla vücut ağırlığını azaltmış. Total kolesterol ve leptin, plaseboya kıyasla önemli ölçüde azalmış. NNC0090-2746 ile tedavi genellikle güvenliymiş ve iyi tolere edilmiş(16).

Tirzepatide

Tirzepatide (LY3298176, doğal GIP sekansına dayalı olarak 39 amino asit içeren sentetik bir peptit olarak formüle edilmiş yeni bir ikili GIP / GLP-1 reseptör agonistidir. Yarı ömrünü 5 güne uzatan ve böylece haftada bir dozlama sağlayan 20 karbonlu yağlı bir

diasit kısmı albümine bağlanır. Tirzepatid, doğal GIP'ye benzer bir GIP reseptör bağlanma afinitesine ve doğal GLP-1'inkinden beş kat daha düşük GLP1 reseptör afinitesine sahiptir. Tirzepatide 5 günlük yarılanma ömrü olduğundan haftada bir kez subkutan uygulanır. Faz 1 ve faz 2 çalışmalarında, T2DM hastalarında tirzepatid doza bağımlı olarak HbA1c'de (%2,4'e kadar) ve vücut ağırlığında (11,3 kg'a kadar) azalma yapmıştır (1).

Tirzepatide 5 günlük yarılanma ömrü olduğundan haftada bir kez subkutan uygulanır. Faz 1 ve faz 2 çalışmalarında, T2DM hastalarında tirzepatid doza bağımlı olarak; HbA1c'de (%2,4'e kadar), vücut ağırlığında (11,3 kg'a kadar) azalma yapmıştır. Tirzepatidin klinik etkinliği; GLP-1 reseptör agonisti (RA) dulaglutide'den daha üstündür. En yaygın yan etkiler; gastrointestinal sistem ile ilişkilidir ve GLP-1 RA dulaglutide ile benzerdir. Çeşitli glukoz düşürücü tedaviler alan T2DM'li bireylerde tirzepatid etkinlik ve güvenliğini araştıran SURPASS klinik çalışmaları mevcuttur. SURPASS-CVOT randomize, çift kör, kardiyovasküler sonuç içeren büyük bir faz 3 çalışmasıdır (tirzepatid ve dulaglutide (1.5 mg/ hafta) (1).

Faz 2 çalışmasında; ortalama 9 yıllık T2DM olan 258 katılımcı 26 haftalık tedaviyi tamamlamış. 1mg, 5mg, 10mg veya 15 mg tirzepatid, 1,5 mg dulaglutide veya plasebo ile karşılaştırılmış. LY3298176 ile HbA1c'de başlangıca göre; 1 mg için %1,06, 5 mg için %1,73, 10 mg için %1,89, 15 mg için %1,94, Dulaglutide ile %1,21 bulunmuş. Ortalama vücut ağırlığındaki değişikliklere bakıldığında; LY3298176 için 0,9 kg ila 11,3 kg arasında değişmiş. Plasebo için -0,4 kg ve Dulaglutide için 2,7 kg verilmiş. Yan etki; gastrointestinal olaylar (bulantı, ishal ve kusma) tedaviyle ortaya çıkan en yaygın yan etkiler olarak bulunmuş. Gastrointestinal olayların insidansı da doza bağılıymış (17).

Sağlıklı deneklerde 4 haftalık çoklu artan doz çalışmasında; 0,5 ve 15 mg arasında tirzepatid dozları, 1,5 mg dulaglutide veya plasebo karşılaştırılmış. 1,5 mg dulaglutide

(1.3 kg) kıyasla 4.5 mg (4.52 kg) veya 10 mg dozlarda (4.05 kg) tirzepatid alan bireylerde vücut ağırlığı başlangıç seviyesine göre azalmış. Plasebo ile karşılaştırıldığında titre edilmiş tirzepatid dozu alan iki grupta HbA1c, açlık glukozu ve insülin düzeylerinde belirgin düşüşler gözlenmiştir. Glukoz toleransı, en yüksek üç tirzepatid dozu ile de iyileşmiştir ve bir oral glukoz tolerans testi sırasında plazma insülin seviyeleri, plaseboya kıyasla 15 mg tirzepatid ile tedavi edilen deneklerde artmış. Plaseboya göre tüm tirzepatid dozlarında vücut ağırlığında doza ve zamana bağlı azalmalar görülmüş, ancak istatistiksel anlamlılığa yalnızca en yüksek iki dozda ulaşılmış (10 mg için 2,39 kg ve 15 mg için 2,95 kg ve plasebo için 0,32 kg). T2DM'li deneklerde vücut ağırlığındaki azalmalar, ikinci çalışmada sağlıklı bireylerde tirzepatid ile gözlenen kilo kaybı miktarına kıyasla daha az güçlü olmuştur. En sık bildirilen advers olaylar; gastrointestinal olaylar. Doza bağlı olan ve hafif ila orta şiddette olduğu düşünülen mide bulantısı, kusma, ishal, iştah azalması ve abdominal distansiyonu içermektedir (18).

Başka bir çalışmada; hastalar haftada bir kez subkutan tirzepatid (1, 5, 10 veya 15 mg), dulaglutide (1,5 mg) veya plasebo almak üzere randomize edilmiş. Serum lipoprotein profili, apolipoprotein (apo) A-I, B ve C-III ve preheparin lipoprotein lipaz (LPL) başlangıçta ve 4, 12 ve 26. haftalarda ölçülmüş. Nükleer manyetik rezonans ile lipoprotein partikül profili, başlangıçta ve 26. haftada değerlendirilmiştir. Lipoprotein insülin direnci (LPIR) skoru hesaplanmıştır. 26. haftada tirzepatid doza bağlı olarak apoB ve apoC-III seviyelerini düşürmüştür ve plaseboya kıyasla serum preheparin LPL'yi artırmıştır. Tirzepatid 10 ve 15 mg, hem plasebo hem de dulaglutide kıyasla büyük trigliseritten zengin lipoprotein partiküllerini (TRLP), küçük düşük yoğunluklu lipoprotein partiküllerini (LDLP) ve LPIR skorunu düşürmüştür. Dulaglutid ile tedavi ayrıca apoB ve apoC-III seviyelerini düşürmüştür, ancak serum LPL veya büyük TRLP, küçük LDLP ve LPIR skoru üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Top-

lam LDLP sayısı da tirzepatid 10 ve 15 mg ile plaseboya kıyasla azalmıştır. Normal başlangıç trigliseridleri ile karşılaştırıldığında yüksek olan hastalarda tirzepatid ile apoC-III'de daha büyük bir azalma gözlenmiştir. 26. haftada, vücut ağırlığında değil, apoC-III'teki değişiklik, tirzepatid ile trigliseridlerdeki değişikliklerin en iyi öngörücüsü olarak bulunmuş ve değişikliklerinin %22.9'unu açıklıyormuş (19).

Başka bir çalışmada 316 T2DM'li hastaya Tirzepatide (1, 5, 10, 15 mg), dulaglutide (1,5 mg) veya placebo verilmiştir. 4 ülkede kırk yedi bölgede çalışma yürütülmüştür. (HOMA) 2-B, plaseboya kıyasla dulaglutide ve tirzepatide 5, 10 ve 15 mg ile anlamlı şekilde artmıştır ($P \leq 02$). Proinsülin / insülin ve proinsülin / C-peptid oranları, plasebo ve dulaglutide kıyasla tirzepatid 10 ve 15 mg ile önemli ölçüde azalmıştır ($P \leq 007$). Tirzepatid 10 ve 15 mg, plasebo ve dulaglutide kıyasla açlık insülini ($P \leq .033$) ve tirzepatid 10 mg, HOMA2-IR'yi ($P = .004$) önemli ölçüde azaltmıştır. Artmış insülin duyarlılığı adiponektin, İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP)-1 ve IGFBP-2 belirteçleri, 1 veya daha fazla tirzepatid dozu ile önemli ölçüde artmıştır ($P < .05$)(20).

Tirzepatid ayrıca T2DM olmayan bireylerde obezitenin yönetimi için araştırılmış. **SURMOUNT-1**; faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olarak devam etmektedir. Tip 2 diyabeti olmayan, vücut kitle indeksi ≥ 30 kg / m² veya ≥ 27 kg / m² olanlar ve komorbiditelerden en az 1 komorbiditesi (hipertansiyon, dislipidemi, obstrüktif uyku apnesi, kardiyovasküler hastalık) olan 2400 katılımcıyı planlanmaktadır. Birincil son noktalar, vücut ağırlığındaki başlangıça göre değişiklik ve 72 hafta sonra en az %5 kilo kaybına ulaşan katılımcı yüzdesidir (21).

SYNERGY-NASH; Nonalkolik steatohepatit (NASH) hastalarında tirzepatidin etkililiğini ve güvenliğini karşılaştıran randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz 2 çalışmasıdır (22).

Başka bir çalışmada T2DM ve NASH ve fibrosisi olan hastalara haftada bir kez tirze-

patid (1, 5, 10 veya 15 mg) veya Dulaglutide (1,5 mg) veya 26 hafta boyunca plasebo verilmiş. Başlangıca göre değişiklikler (ALT), (AST), keratin-18 (K-18),prokolajen III (Pro-C3) ve adiponektin, modifiye edilmiş tedavi amaçlı bir popülasyonda analiz edilmiş. ALT (tüm gruplar), AST (tirzepatid 10 mg hariç tüm gruplar), K-18 (tirzepatid 5, 10, 15 mg) ve Pro-C3'te (tirzepatid 15 mg) başlangıca göre önemli (P <0.05) düşüşler gözlenmiş. Dulaglutide ile karşılaştırıldığında 26. haftada. Tirzepatid ile K-18 (10 mg) ve Pro-C3 (15 mg) ve ALT (10, 15 mg) ile azalmalar izlenmiş. Adiponektin, plaseboya kıyasla tirzepatid (10, 15 mg) ile başlangıca göre anlamlı şekilde artmış (23).

Sonuç olarak; dual GIPR- GLP1R aktivasyonu, T2DM gibi kronik metabolik hastalıkların tedavisinde umut verici bir terapötik seçenek olarak ortaya çıkmıştır. Klinik deneylere dayanarak, GIPR-GLP1R ikili agonistleri, kabul edilebilir güvenlik ve tolere edilebilirlik profilleri ile T2D hastalarında glisemik kontrol ve vücut ağırlığında klinik iyileşme göstermiştir. NASH ve obezitesi olan olgularda da devameden çalışmalar mevcuttur.

Kaynaklar

1. Min T, Bain SC. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):143-157. doi:10.1007/s13300-020-00981-0
2. Irwin DM. Molecular evolution of proglucagon. *Regul Pept.* 2001 Apr 2;98(1-2):1-12. doi: 10.1016/s0167-0115(00)00232-9. PMID: 11179772.
3. Estall JL, Drucker DJ. Glucagon and glucagon-like peptide receptors as drug targets. *Curr Pharm Des.* 2006;12(14):1731-50. doi: 10.2174/138161206776873671. PMID: 16712485.
4. Christensen M, Vedtofte L, Holst JJ, Vilsbøll T, Knop FK. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucagon-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. *Diabetes.* 2011 Dec;60(12):3103-9. doi: 10.2337/db11-0979. Epub 2011 Oct 7. PMID: 21984584; PMCID: PMC3219957
5. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Jun;4(6):525-36. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00482-9. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26876794.
6. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, Fujimoto S, Oku A, Tsuda K, Toyokuni S, Hiai H, Mizunoya W, Fushiki T, Holst JJ, Makino M, Tashita A, Kobara Y, Tsubamoto Y, Jinnouchi T, Jomori T, Seino Y. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med.* 2002 Jul;8(7):738-42. doi: 10.1038/nm727. Epub 2002 Jun 17. PMID: 12068290.
7. Kim SJ, Nian C, Karunakaran S, Clee SM, Isales CM, McIntosh CH. GIP-overexpressing mice demonstrate reduced diet-induced obesity and steatosis, and improved glucose homeostasis. *PLoS One.* 2012;7(7):e40156. doi: 10.1371/journal.pone.0040156. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22802954; PMCID: PMC3388996.
8. Trends in Endocrinology & Metabolism, Month 2020, Vol. xx, No. xx
9. Finan B, Ma T, Ottaway N, et al. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci Transl Med.* 2013;5(209):209ra151
10. Lupi R, Del Guerra S, D'Aleo V, Boggi U, Filippini F, Marchetti P. The direct effects of GLP-1 and GIP, alone or in combination, on human pancreatic islets. *Regul Pept.* 2010 Dec 10;165(2-3):129-32. doi: 10.1016/j.regpep.2010.04.009. Epub 2010 May 20. PMID: 20472004.11. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4092.
12. Irwin N, Hunter K, Frizzell N, Flatt PR. Antidiabetic effects of sub-chronic activation of the GIP receptor alone and in combination with background exendin-4 therapy in high fat fed mice. *Regul Pept.* 2009 Feb 25;153(1-

- 3):70-6. doi: 10.1016/j.regpep.2008.11.007. Epub 2008 Dec 3. PMID: 19073224.
13. Irwin N, McClean PL, Cassidy RS, O'harte FP, Green BD, Gault VA, Harriott P, Flatt PR. Comparison of the anti-diabetic effects of GIP- and GLP-1-receptor activation in obese diabetic (ob/ob) mice: studies with DPP IV resistant N-AcGIP and exendin(1-39)amide. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007 Oct;23(7):572-9. doi: 10.1002/dmrr.729. PMID: 17315241.
 14. Schmitt C, Portron A, Jadidi S, Sarkar N, DiMarchi R. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of multiple ascending doses of the novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 agonist RG7697 in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Oct;19(10):1436-1445. doi: 10.1111/dom.13024. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28730694.
 15. Portron A, Jadidi S, Sarkar N, DiMarchi R, Schmitt C. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety and tolerability of the novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 agonist RG7697 after single subcutaneous administration in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Oct;19(10):1446-1453. doi: 10.1111/dom.13025. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28741871.
 16. Frias JP, Bastyr EJ 3rd, Vignati L, Tschöp MH, Schmitt C, Owen K, Christensen RH, DiMarchi RD. *Cell Metab*. 2017 Aug 1;26(2):343-352.e2. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.011.
 17. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, Urva S, Gimeno RE, Milicevic Z, Robins D, Haupt A. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2180-2193. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30293770.
 18. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, Cui X, Briere DA, Cabrera O, Roell WC, Kuchibhotla U, Moyers JS, Benson CT, Gimeno RE, D'Alessio DA, Haupt A. *Mol Metab*. 2018 Dec;18:3-14. doi: 10.1016/j.molmet.2018.09.009. Epub 2018 Oct 3.
 19. Wilson JM, Nikooienejad A, Robins DA, Roell WC, Riesmeyer JS, Haupt A, Duffin KL, Taskinen MR, Ruotolo G. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Dec;22(12):2451-2459. doi: 10.1111/dom.14174. Epub 2020 Sep 15.
 20. Thomas MK, Nikooienejad A, Bray R, Cui X, Wilson J, Duffin K, Milicevic Z, Haupt A, Robins DA. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 23;106(2):388-396. doi: 10.1210/clinem/dgaa863.
 21. ClinicalTrial.gov. A study of tirzepatide (LY3298176) in participants with obesity or overweight (SURMOUNT-1). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04184622>. 2019. Accessed 20 Nov 20
 22. ClinicalTrial.gov. A study of tirzepatide (LY3298176) in participants with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) (SYNERGY-NASH). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04166773>. 2019. Accessed 20 Nov 20.
 23. 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 Jun;43(6):1352-1355. doi: 10.2337/dc19-1892. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32291277; PMCID: PMC7245348.

LABORATUVARDAN KLİNİĞE YENİ NESİL KÖK HÜCRELER

Prof. Dr. Duygu UÇKAN ÇETİNKAYA

Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı-Kemik İliği Transplantasyon
Ünitesi ve Kök Hücre Araştırma ve Uygulama Merkezi (PEDI-STEM)

Kök hücrelerin gelişim sürecinde ve hasar onarımındaki rolleri uzun yıllardır bilinmekte, 1960’lardan günümüze hematopoetik kök hücre (HKH) nakli amacıyla kullanılmaktadır. Son 20 yıldır ise mezenkimal kök hücreler (MKH), rejeneratif tıp kapsamında uygulamalarla farklı klinik dallarda ilgi uyandırmaktadır. Kök hücre alanında çığır açan bir gelişme de, vücuttan alınan herhangi bir hücreye in-vitro ortamda embriyonik genlerin transfer edilmesi ve/veya küçük moleküllerle uyandırılması sonucu yeniden programlanarak embriyonik kök hücre benzeri “uyarılmış pluripotent kök hücre (uPKH)”lerin (induced pluripotent stem cells/iPSCs) elde edilmesi (de-diferansiyasyon) olmuştur. Klinik amaçlı veya deneysel kök hücre uygulamalarında, hücrelerin tek başına uygulanması yerine üç boyutlu ortam oluşturarak ve kombine yaklaşımlarla (farklı hücre tipleri, doku iskeleleri, küçük moleküller, nanoteknolojik, gen aktarımı, akışkan sistemler vb.) etkinlik artırılmaya çalışılmaktadır. Halen, laboratuvar ortamında fonksiyonel dokuların geliştirilmesinde en önemli zorluk in-vivo ortamdaki kompleks, dinamik mikroçevre ilişkilerinin oluşturulmasındadır. Bu konuda, “organoid” denilen, yapısal ve fonksiyonel olarak dokuya ait özellikleri gösteren, 3-boyutlu organ benzeri yapıların (minyatür organ) geliştirilmiş olması ümit vaatmektedir. Özellikle son 10 yılda büyük ivme kazanan bu hızlı gelişim sürecinde biyoteknoloji firmaları ve ilaç sektörü tarafından çok sayıda ürün, patent geliştiri-

rilmiş, kök hücre alanı büyük yatırımların yapıldığı bir alan haline gelmiştir. Burada en önemli etken, kök hücrelerin rejeneratif tıp amaçlı kullanım potansiyelinin ortaya konulmuş olması ve günümüzde klasik ilaçla tedavilerin yerini biyolojik ilaçlar ve hücre, kök hücre, gen tedavileri, doku mühendisliği teknikleri kullanımı ile hedeflenmiş tedavilerin almaya başlamasıdır.

Kök hücre alanında önemli bir gelişme de mikroçevrenin hücre kaderinin belirlenmesindeki aktif rolünün ortaya konmuş olmasıdır. Kök hücrelerin köklülük özelliklerini koruyabilmek ve fazla hücre ihtiyacı olmadığı zaman sürekli çoğalarak tükenmelerini önlemek için kök hücrelerin dokularda belirli bölgelerde yerleşmesi, metabolik aktivitelerini azaltarak toksik etkilerden korunması gerekir. Kök hücrelerin bu özellikli mikroçevresine niş (niche) denir. Kök hücrelerin çoğalması, farklılaşması veya sessiz kalması gibi fonksiyonlarının, dolayısıyla kaderinin belirlenmesinde mikroçevre kritik role sahiptir. Vücutta birçok dokunun kendine ait özelleşmiş kök hücreleri olsa da doğum sonrası bir organizmada ana kök hücre deposu “kemik iliği”dir. Kemik iliği, başta HKH’ler olmak üzere endotel öncü (progenitor) hücreler ve MKH’leri barındırır; bu nedenle sadece hematopoez değil diğer doku/organların rejenerasyonda önemli bir dokudur. Bu durum, kemik iliği nişinin anlaşılması ve modellenmesine yönelik çalışmaların büyük bir hızla artmasını sağlamıştır. Kemik iliği dışında diğer

dokularda da, ör. intestinal sistem, cilt, beyin, germ doku, kök hücre “niş”leri tanımlanmış, modellenmeye başlanmıştır.

Mezenkimal kök hücreler, çeşitli hücre tiplerine farklılaşabile, hasarlı dokulara migrasyon, hücre:hücre,hücre:matriks adezyon ilişkilerini destekleme, solubl faktör salgılama (büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler, ekstraselüler vezikül/eksozomlar) fonksiyonları, anti-apoptotik, anjiojenik özellikleri, ayrıca hasarlı hücrelerle füzyon yapma, organel transferi (ör.mitokondri) özellikleri nedeniyle hasar onarımında başı çeken hücreler olarak öne çıkmaktadır. MKH'lerin farklı mekanizmalarla immün sistemden kaçış göstermeleri de in-vivo uygulamalar için avantaj sağlamakta, doku uyumu gereğini ortadan kaldırmaktadır. MKH'lerin klinik kullanım sonuçları hakkında genelleme yapmak oldukça zordur. Uygulanan hücrelerin özellikleri, doku kaynağı, elde edilmiş yöntemleri, kültür ortamının özellikleri, hastaya uygulanan hücre dozu, doz aralıkları, hastalığın evresi/dönemi gibi çok fazla değişken vardır. Klinik cevabın optimum hale gelmesi için kök hücre alanında ileri araştırmalarının devam etmesi, kişiye özel incelemeler yapılması, hastadaki patofizyolojinin bilinerek kullanılacak hücrelerin tipinin, zamanlamanın ayarlanması önemlidir. Bu konuda en önemli faktörlerden birisi, uygulama yapıldığında mikroçevre özelliğinin bilinerek (ör. akut/kronik inflamasyon, hasarın tipi vb) hücre tipi, dozunun ve uygun kombine yaklaşımın belirlenmesidir. Hücrelerin hastalara verilmek üzere hazırlanmadan önce bazı inflamatuvar sitokinlerle veya hasta serumu ile uyarılması sonucu anti-inflamatuvar özelliği daha yüksek, hastadaki patoloji ile mücadeleye uygun fonksiyonel özellik kazandırılması, kişiselleştirilmiş tedavi haline getirilmesi mümkündür.

Uyarılmış pluripotent kök hücreler ilk olarak 2006 yılında, Japon araştırmacılar S. Yamanaka and K. Takahashi tarafından fare fibroblastlarına retroviral yöntemle

embryonik Oct3/4, Sox2, Klf4 ve c-Myc transgenlerinin transferiyle elde edilmiş ve 2012 Nobel ödülü ile değerlendirilmiştir. Elde edilen hücrelerin tanımlanması için köklülük/pluripotenz genlerine sahip olmaları, orijinal hücre kaynağına ait belirteçleri kaybetmiş olmaları, hücre kültüründe çok ileri pasajlara kadar (veya sonsuz) çoğaltılabilmeleri, ayrıca her 3 germ yaprağından hücre tiplerine farklılaştırılabilmeleri gerekmektedir. Pluripotent hale gelen hücreler çok fazla bölünebildiği için araştırmalar/hatta tedaviye dönük uygulamalar için yüksek sayılara ulaşılabilmekte, istenilen hücre tipine dönüştürülebilmekte ve kliniğe dönük tüm Ar-Ge çalışmaları için tercih edilmektedir. Bu durum, pediatri alanı başta olmak üzere kısıtlı miktarda örnekten araştırmaların yapılmasına imkân sağlamaktadır. Elde edilen hücrelerin in-vitro ortamda ulaşılması güç doku hücrelerine (örneğin nöron, hepatosit gibi) farklılaştırılmasıyla da hastalığa özel terapötik incelemelerin yapılması mümkündür. Hastalığa ve kişiye özel incelemeler yapılabilmesi, gen tedavisi ve kök hücre/hücresele tedavi araştırma ve uygulamalarının ivme kazanması, hastalık biyobelirteçlerinin keşfi, patent/ürün geliştirme, klinik araştırmalar ve ilaç geliştirme faaliyetleri için uPKH teknolojisi olmazsa olmaz bir alan haline almıştır. Tüm bu özellikler, başta kalıtsal hastalıklar olmak üzere çeşitli hastalıklarda kök hücre bankalarının önemini göstermiş, uPKH bankacılığını dünyada dev yatırımların yapıldığı bir alan olarak ortaya çıkarmıştır.

Uyarılmış pluripotent kök hücrelerin çoğaltılabile ve vücudun tüm hücre tiplerine farklılaşabile özellikleri, Ar-Ge çalışmaları yanında rejeneratif tıp alanında da büyük ilgi çekmiştir. İn-vitro ortamda uzun işlemlere maruz kalmış olan bu hücrelerin hastalarda güvenli kullanımına yönelik çalışmalar yürütülmektedir. Bu teknolojinin keşfedilmiş olduğu Japonya başta olmak üzere gelişmiş ülkelerde seçilmiş merkezlerde uPKH'lerle

klirik çalışmalar yürütölmeye başlanmıştır. Uyarılmış pluripotent kök hücrelerden geliştirilen hücrelerin hastalara verildiği klinik çalışmalar yürölükte olsa da güvenli kavgıları nedeniyle bu konuda ilerleme oldukça yavaş olacaktır. Buna karşın uPKH'lerden farklılaştırılan hücre tipleri üzerinde "high throughput" yöntemlerle çok sayıda (binlerce) ilaç ve küçük molekül taramaları yapılarak araştırılan hastalığa etkili olabilecek bir ilacın veya küçük molekülün bulunması ve kliniğe taşınması mümkündür. Böylelikle, başka bir hastalık için kullanılmakta olan bir ilacın araştırılan hastalık için de kullanımı gündeme gelmekte, bu durum "drug repurposing" ilaçların yeni endikasyonla kullanımı olarak ifade edilmektedir. Bu tip kapsamlı taramalar günümüzde büyük bir hızla ilerlemekte ve ilaçların farklı endikasyonla kullanımını içeren klinik çalışmalar başlatılmış bulunmaktadır. Uyarılmış pluripotent kök hücre alanının diğer bir uygulama alanı, gen tedavisidir. Bu teknoloji, başta genetik hastalıklar olmak üzere etkin gen tedavisi (ör. Crispr-Cas9) yöntemlerinin geliştirilmesi, ayrıca, organ hasarlarının giderilmesi için organoid tıbbı, laboratuvar ortamında organların üretimi konusunda da büyük umut uyandırmıştır.

Özetle, kök hücre araştırmalarında temel bilim alanında çok yol alınmıştır. Hastalık/hasar mekanizmalarının anlaşılarak kişiye özel yaklaşımların/tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için temel bilim araştırmaları büyük bir ivme ile devam etmektedir. Bir yandan da bu birikimin, yasal düzenlemeler ve etik değerlere uygun olarak, kliniğe geçişinin hızlandırılması, ürün geliştirme ve klinik çalışmaların desteklenmesi gereklidir. Ayrıca, direkt kök hücrelerin kullanımı yerine; kök hücrelerden alınan ekstrasölüler veziküllerin (eksozom) kullanımı, endojen kök hücrelerin uyarılmasını sağlayacak yaklaşımların (ör. hastadaki patolojiye özel tasarlanmış molekül/kombinasyonları) geliştirilmesi, ve ilaçların yeni endikasyonlarla kullanımı

gibi stratejiler de kök hücre alanında tedaviye yönelik güncel stratejiler arasında yer almaktadır.

Kaynaklar

1. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Takahashi K, Yamanaka S. *Cell*. 2006 Aug 25;126(4):663-76
2. A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. Okita K, Matsumura Y, Sato Y, Okada A, Morizane A, Okamoto S, Hong H, Nakagawa M, Tanabe K, Tezuka K, Shibata T, Kunisada T, Takahashi M, Takahashi J, Saji H, Yamanaka S. *Nat Methods*. 2011 May;8(5):409-12.
3. Assessing the Safety of Human Pluripotent Stem Cells and Their Derivatives for Clinical Applications. Andrews PW, Ben-David U, Benvenisty N, Coffey P, Eggan K, Knowles BB, Nagy A, Pera M, Reubinoff B, Rugg-Gunn PJ, Stacey GN. *Stem Cell Reports*. 2017 Jul 11;9(1):1-4
4. The Application of Human iPSCs in Neurological Diseases: From Bench to Bedside. Xie N, Tang B. *Stem Cells Int*. 2016;2016:6484713
5. May I Cut in? Gene Editing Approaches in Human Induced Pluripotent Stem Cells. Brookhouser N, Raman S, Potts C, Brafman DA. *Cells*. 2017 Feb 6;6(1). pii: E5.
6. Clinical potentials of human pluripotent stem cells. Mora C, Serzanti M, Consiglio A, Memo M, Dell'Era P. *Cell Biol Toxicol*. 2017 Aug;33(4):351-360.
7. Burnham AJ, Daley-Bauer LP, Horwitz EM. Mesenchymal stromal cells in hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2020 24;4(22):5877-5887.
8. Zhou X, Jin N, Wang F, Chen B. Mesenchymal stem cells: a promising way in therapies of graft-versus-host disease. *Cancer Cell Int*. 2020; 7;20:114.
9. de Noronha NC, Mizukami A, Caliári-Oliveira C, Cominal JG, JLM R, Covas DT, et al. Priming approaches to improve the ef-

- ficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10:131.
10. Seo Y, Kim HS, Hon IS. Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles as Immunomodulatory Therapeutics. *Stem Cells Int* 2019; 26;2019:5126156.
 11. Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cell Stem Cell.* 2018 Jun 1; 22(6):824-833.
 12. Levy O, Kuai R, Siren EMJ, Bhere D, Milton Y, Nissar N, De Biasio M, Heinelt M, Reeve B, Abdi R, Alturki M, Fallatah M, Almalik A, Alhasan AH, Shah K, Karp JM. Shattering barriers toward clinically meaningful MSC therapies. *Sci Adv.* 2020; 6(30).

PERİVASKÜLER / EPİKARDİYAL / HEMATOPOETİK SİSTEMDE YAĞLANMA

Prof. Dr. Engin GÜNEY

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

Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar ölüm nedenleri arasında en başta yer almaktadır. Son 50 yılda sigara kullanımının azalması, antihipertansif tedavi ve antilipidemik ilaçların daha etkin kullanımı gibi önlemler, bu sorunların yol açtığı kardiyovasküler hastalık riskinde azalma sağlamıştır. Buna karşın, yüksek kalori içeren sağlıksız beslenme ve fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı olarak giderek artan obezite ve tip 2 diyabet bu riskin en önemli belirleyicisi haline gelmiştir (1,2). Adiposit hipertrofisi ve inflamasyon sonucunda ortaya çıkan adipokin değişiklikleri, insülin direnci ve kardiyovasküler riski artıran birçok bozukluğun oluşmasına yol açar: renin-angiotensin sistemi aktive olur, arteriyel sertlik ve karaciğer inflamasyonu artar, kas perfüzyonu ve insülin duyarlılığı azalır (3). Hipertrofiye uğramış adipositlerde, inflamasyondan bağımsız olarak GLUT-4 translokasyonunun bozulduğu gösterilmiştir⁴. Pozitif enerji dengesi durumunda, fazla yağ asitleri öncelikle cilt altında depolanır, ancak subkutan yağ dokusu doygunluğa ulaştığında kalp ve damarları da kapsayan ektopik bölgelerde yağ depolanması ortaya çıkar.

Yağ dokusu kaynaklı birçok proteinin endokrin fonksiyonlar üzerine etkisi açıkça ortaya konmuştur. Ayrıca yağ dokusunda çok sayıda hormonun reseptörünün eksprese edildiği bilinmektedir. Adipositlerden salgılanan hormonlar ve sitokinlerle ilişkili bilgilerin artışı, yağ dokusunun (özellikle beyaz yağ dokusunun) endokrin organ olarak tanımlanmasına yol açmıştır (5,6). Beyaz yağ dokusu, kahverengi yağ dokusundan önemli farklar içerir. Kahverengi yağ dokusu, değişken boyutlarda daha küçük yağ damlacıkları ve yoğun mitokondri içerirken, beyaz yağ dokusu daha bü-

yük ve tek lipid damlacığı içerir, mitokondri içermez. Beyaz yağ dokusu, kahverengi yağ dokusunun aksine UCP1 (uncoupling protein1) içermez. Bej adipositler ise bunların arasında özellikler taşır. Bu özellikleri nedeniyle beyaz yağ dokusu enerji depolama görevi görürken, kahverengi yağ dokusu termogenezde rol oynar. Obezite ve tip 2 diyabet riskini beyaz yağ dokusu artırırken, kahverengi yağ dokusu ters yönde etki gösterir (7,8).

Yağ dokusu ile ilişkili bilgiler arttıkça yağın vücuttaki dağılımının önemi de anlaşılmıştır. Aynı beden kitle indeksine sahip kişilerde farklı metabolik sonuçlar ve kardiyovasküler riskin görülmesi, bunun yağ dağılımı ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Özellikle visseral yağ dokusunun obezite ile ilişkili sorunlarda anahtar rol oynadığı saptanmıştır. Bel çevresi ölçümü yağ dağılımı ile ilişkili olarak en çok kullanılan parametredir. Ancak bel çevresi ölçümü visseral yağ dokusu ile subkutan yağ dokusunun her ikisini de kapsamaktadır. Bu yüzden ektopik yağ depolanmasını değerlendirecek başka yöntemlere gereksinim duyulmuştur. Visseral yağ dokusu, karaciğer ve kas yağ depoları gibi sistemik yağ depoları yanı sıra çok sayıda lokal yağ depoları da vardır. Çeşitli dokulardaki ektopik yağlanmanın kendine has lokal ve sistemik etkilerle birlikte farklı metabolik özellikler gösterdiği görülmüştür. Perivasküler, epikardiyal ve hematopoetik sistemdeki yağlanmalar bunun en önemli örnekleri arasındadır⁹. Çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ultrasonografi, ekokardiyografi ve manyetik rezonans spektroskopisi gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri ile yağ dokusunun değerlendirilmesinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Adipoz doku depolarının noninvaziv yöntemlerle

ölçülebilmesi, çeşitli yağ dokularının sistemik ve lokal etkilerinin değerlendirildiği çalışmaların ve elde edilen bilgilerin artmasını sağlamıştır.

Perivasküler/Epikardiyal/Hematopoetik Yağ Dokusu

Beyin damar ağı dışındaki hemen tüm damarlar perivasküler yağ dokusu ile sarıdır. Perivasküler yağ dokusu, vücuttaki toplam yağ dokusunun %3'ünü oluşturur. Başlangıçta bu dokunun temel görevinin damarlar için mekanik destek sağlamak olduğu düşünülürken, son yıllarda hem fizyolojik, hem patolojik koşullarda vasküler/endotelial fonksiyonların düzenlenmesinde kritik bir öneme sahip olduğu anlaşılmıştır. Farklı damarlarda farklı yağ dokuları görülmekle birlikte, perivasküler yağ dokusu genel olarak kahverengi yağ dokusu özellikleri taşır. Ancak bu doku, vücuttaki diğer yağ dokularından farklı olarak beyaz ve kahverengi yağ dokusu arasında dinamik değişkenlik gösterebilir ve bu da farklı fonksiyonel özelliklerle sonuçlanır. Perivasküler yağ dokusu fizyolojik olarak adiponektin gibi antiinflamatuar adipokinlerde artış, interlökin(IL)-10 başta olmak üzere antiinflamatuar sitokinlerde artış ve immun regülatuar hücrelerin birikimi gibi antiinflamatuar etkiler gösterir. Buna karşın, bu dokunun artışı ve inflamasyonu, antiinflamatuar adipokinlerde ve regülatuar hücrelerde azalma yanı sıra leptin, rezistin, visfatin gibi proinflamatuar adipokinler, kemokinler ve proinflamatuar sitokinlerde artış gibi değişiklikler sonucunda ateroskleroz gelişiminde rol oynar. Sonuç olarak, vasküler hemostazı sağlayan adiponektin, prostasiklin, anjiyotensin1-7, IL-10 gibi antiinflamatuar faktörler yerine leptin, rezistin, visfatin, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 ve adezyon molekülleri gibi proinflamatuar faktörlerin artışı vasküler hasar oluşumuna yol açar (10).

Epikardiyal yağ dokusu, miyokard yüzeyi ve perikardın visseral tabakası arasındaki yağ dokusudur (11). Fizyolojik koşullarda fazla serbest yağın emilimi ve iskemi sırasında enerji sağlama gibi metabolik etkiler yanı sıra termojenik (aşırı ısıya karşı koruma), yapısal (adipo-

nektin ve adrenomedullin sentezi) ve mekanik etkiler gösterir. Artmış epikardiyal yağ dokusu varlığında ise miyokard hipertrofisi, kardiyomiyositlerde fibroz ve apoptoz, adiponektin ve adrenomedullin sentezinde azalma, inflamatuvar faktörlerin (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , leptin, rezistin, visfatin...) üretiminde artış gibi sorunlar ortaya çıkar (12,13). Epikardiyal yağ dokusu artışının birçok farklı klinik tabloya eşlik ettiği saptanmıştır (14). Diyabetli bireylerde de epikardiyal yağ dokusunun arttığı ve bunun kardiyovasküler hastalık riskinde artışla ilişkili olduğu bilinmektedir. Aynı klinik ya da antropometrik özelliklere sahip diyabetik olmayan kişilerle karşılaştırıldığında diyabetli bireylerde, epikardiyal yağ dokusunun arttığı görülmektedir (15). Bu özellikleri nedeniyle epikardiyal yağ dokusunun kardiyovasküler hastalık tedavisinde önemli bir hedef olarak belirlenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (16).

Hematopoetik yağ dokusu sağlıklı kişilerde vücut yağ dokusunun %10'unu oluşturmaktadır. Kemik iliğinde hematopoetik hücreler yerine adipositlerin geçişinin yaşla ve obeziteyle birlikte arttığı görülmektedir. Hematopoetik yağ dokusu da metabolik olarak aktif bir dokudur. Kemik iliği yağ dokusunun leptin, adiponektin, inflamatuvar faktörler (IL-1 β , IL-6, TNF- α), RANKL ve DPP-4 salgıladığı saptanmıştır (17,18).

Ektopik yağ dokularındaki artışın kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskindeki artışla ilişkili olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir⁹. Bu dokuların ateroskleroz riskinde özel rol oynamalarının nedeni konumlarından da kaynaklanmaktadır. Epikardiyal yağ dokusu ve özellikle koroner arterleri saran perivasküler yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin parakrin etki ile direk olarak damar duvarı tabakalarına geçişi ve vazokrin etki ile (adventisya tabakasında vasa vasorum aracılığıyla) intima ve media tabakalarına geçişi söz konusudur (20). Epikardiyal yağ dokusunu altındaki miyokard dokusundan ayıran bir tabaka olmaması nedeniyle bu iki dokunun aynı mikroçevreyi paylaşması bu süreci kolaylaştırmaktadır. Bu özelliği nedeniyle epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümünün koroner arter

hastalığının göstergesi olarak değerlendirilebileceği ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığının kardiyovasküler olayın boyutu ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (21).

Tedavi Yaklaşımları

Obezite ve ilişkili kardiyovasküler bozuklukların tedavisinde temel amaç visceral ve ektopik yağ dokularında beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu dengesini sağlamak olmalıdır. Perivasküler ve epikardiyal yağ dokusunda beyaz yağ dokusu artışı obezite ve kardiyovasküler bozukluklarda artmış risk ile ilişkilidir. Bu dokunun azaltılması ya da kahverengi yağ dokusuna dönüştürülmesi gereklidir. Buna yönelik olarak non-farmakolojik ve farmakolojik yaklaşımlar kullanılır. Farmakolojik olmayan yaklaşımların başında sağlıklı beslenme ve artmış fizik aktiviteyi içeren yaşam tarzı değişikliği gelmektedir (8). Yaşam tarzı değişikliği ile kilo kaybı sağlanan hastalarda epikardiyal yağ dokusunun da azaldığı gösterilmiştir (22). Hematopoetik sistemdeki yağlanmanın azaltılmasına yönelik bilgiler daha yetersiz olmakla birlikte, diyetle kilo kaybı sağlanan hastalarda kemik iliği yağ dokusunun da azaldığı gösterilmiştir (23).

Farmakolojik olarak metformin, PPAR- γ agonistleri, GLP-1 analogları, DPP-4 inhibitörleri, SGLT2 inhibitörleri ve statinlerin olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Farmakolojik yaklaşımlarla beyaz yağ dokusunun azaltılması yanı sıra kahverengi yağ dokusuna dönüşüm sağlandığı görülmektedir. Farmakolojik yaklaşımlara birkaç örnek vermek gerekirse, GLP-1 analogları ile yapılan bir çalışmada 12 haftada epikardiyal yağ dokusunda %20 azalma saptanmıştır. Bu çalışmada elde edilen olumlu sonuçların dozla ilişkili olarak arttığı görülmüştür. SGLT2 inhibitörleri ile yapılmış bir çalışmada ise epikardiyal yağ dokusu ile birlikte TNF- α düzeylerinde de azalma olduğu bildirilmiştir (25). Epikardiyal yağ dokusu üzerine etkilerin değerlendirildiği çalışmaları kapsayan bir metaanalizde, eksersiz diyet, farmakolojik tedaviler ve bariatrik cerrahinin epikardiyal yağ dokusunu azalttığı saptanmıştır (26). Kahverengi yağ dokusunun artışının kardiyovas-

küler riski azalttığına ortaya konmuş olması nedeniyle beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü sağlamaya yönelik çabaların artırılmasına ve buna yönelik ileri araştırmalara ve yeni yaklaşımlara gereksinim vardır (27).

Sonuç olarak, ektopik yağ dokularının artışının kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu görülmektedir. Klinik değerlendirmede obeziteli bireylerde beden kitle indeksi ve bel çevresi yanı sıra ektopik yağ dokularını değerlendiren yöntemlerin de daha yaygın olarak kullanılması, hem bu kişilerin kardiyovasküler riskinin değerlendirmesini, hem de bu dokulara yönelik tedavi yaklaşımlarıyla riskin azaltılmasını sağlayacağı unutulmamalıdır. Yaşam tarzı değişikliği ya da gerektiğinde farmakolojik tedavilerle özellikle epikardiyal ve perivasküler yağ dokularının azaltılması ya da beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüştürülmesi amaçlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356(23):2388-2398.
2. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122(4):406-441.
3. Saxton SN, Clark BJ, Withers SB, Eringa EC, Heagerty AM. Mechanistic links between obesity, diabetes, and blood pressure: role of perivascular adipose tissue. *Physiol Rev* 2019;99(4):1701-1763.
4. Kim JI, Huh JY, Sohn JH, Choe SS, Lee YS, Lim CY, et al. Lipid-overloaded enlarged adipocytes provoke insulin resistance independent of inflammation. *Mol Cell Biol* 2015;35(10):1686-1699.
5. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*

- 2004;89(6):2548-2556.
6. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001;60(3):329-339.
 7. Pfeifer A, Hoffmann LS. Brown, beige, and white: the new color code of fat and its pharmacological implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:207-227.
 8. Gonzalez N, Moreno-Villegas Z, Gonzalez-Bris A, Egido J, Lorenzo O. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):44.
 9. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat deposits and cardiovascular disease. *Circulation* 2011;124(24):e837-841.
 10. Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br J Pharmacol* 2017;174(20):3496-3513.
 11. Villasante Fricke AC, Iacobellis G. Epicardial adipose tissue: clinical biomarker of cardio-metabolic risk. *Int J Mol Sci* 2019;20(23):5989.
 12. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Localization of fat deposits and cardiovascular risk. *Lipids Health Dis* 2018;17(1):218.
 13. Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, Dallegri F, Carbone F. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2019;278:254-260.
 14. Unubol M, Eryilmaz U, Guney E, Akgullu C, Kurt Omurlu I. Epicardial adipose tissue in patients with subclinical hypothyroidism. *Minerva Endocrinol* 2014;39(2):135-140.
 15. Nosalski R, Alsheikh EO, Guzik TJ. Diabetes enhances epicardial fat dysfunction. *Pol Arch Intern Med* 2019;129(11):733-734.
 16. Christensen RH, von Scholten BJ, Lehrskov LL, Rossing P, Jorgensen PG. Epicardial adipose tissue: an emerging biomarker of cardiovascular complications in type 2 diabetes? *Ther Adv Endocrinol Metab* 2020;11:2042018820928824.
 17. Li Z, Hardij J, Bagchi DP, Scheller EL, MacDougald OA. Development, regulation, metabolism and function of bone marrow adipose tissues. *Bone* 2018;110:134-140.
 18. Li Y, Meng Y, Yu X. The unique metabolic characteristics of bone marrow adipose tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:69.
 19. Christensen RH, von Scholten BJ, Hansen CS, Jensen MT, Vilsboll T, Rossing P, et al. Epicardial adipose tissue predicts incident cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):114.
 20. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014;4(6):416-429.
 21. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(3):211-217.
 22. Kim MK, Tanaka K, Kim MJ, Matuso T, Endo T, Tomita T, et al. Comparison of epicardial, abdominal and regional fat compartments in response to weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(11):760-766.
 23. Spurny M, Jiang Y, Sowah SA, Schübel R, Nonnenmacher T, Bertheau R, et al. Changes in bone marrow fat upon dietary-induced weight loss. *Nutrients* 2020;12(5):1509.
 24. Iacobellis G, Villasante Fricke AC. Effects of semaglutide versus dulaglutide on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity. *J Endocr Soc* 2020;4(4):bvz042.
 25. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17(1):6.
 26. Launbo N, Zobel EH, von Scholten BJ, Faerch K, Jørgensen PG, Christensen RH. Targeting epicardial adipose tissue with exercise, diet, bariatric surgery or pharmaceutical interventions: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2021;22(1):e13136.
 27. Jeremic N, Chaturvedi P, Tyagi SC. Browning of white fat: novel insight into factors, mechanisms, and therapeutics. *J Cell Physiol* 2017;232(1):61-68.

SGLT-1 VE SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ

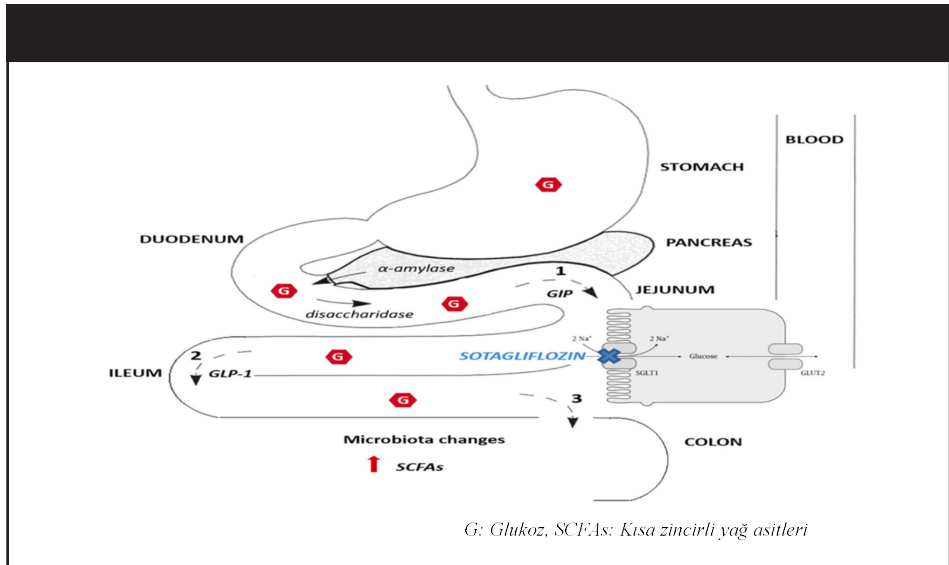
Doç. Dr. Eren GÜRKAN
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Met. Hastalıkları BD

Tip 2 DM kronik ve kompleks bir hastalıktır. Aynı hastada birçok hedefi gözetmeniz gerekiyor. Tedavideki tüm olumlu gelişmelere rağmen halen bu hedeflere ulaşabilmiş değiliz. Sodyum glukoz ko-transporter (SGLT) inhibitörleri güvenilir, etkin yeni antihiperglisemik ajanlardır. Son zamanlarda SGLT inhibitörleri glisemik regülasyon yanında kardiyak, renal ve metabolik birçok olumlu etkileri ile ön plana çıkmaktadır.

SGLT ailesinin insanda 6 farklı izoformu tarif edilmiştir (1). Sodyum ve glukoz transportundaki etkileri nedeniyle çalışmalar ağırlıklı olarak SGLT-1 ve SGLT-2 üzerine yoğunlaşmıştır. SGLT-1 ince bar-

sak ve böbreklerden glukoz geri emilimini sağlar. Böbrekteki geri emilim etkisi %10 kadardır. Karaciğer, kalp ve akciğerlerde de SGLT-1 ekspresyonu gözlenmiştir (2). SGLT-2 renal glukoz geri emiliminin %90'ından sorumludur. Ancak SGLT-2 knock-out farelerde filtre olan glukozun %30-40'ının geri emildiği gözlenmiştir. Bu durum SGLT-1 aracılıklı kompenzasyon mekanizması ile açıklanmıştır. SGLT-2 inhibitörlerinin hem akut ve hem de kronik kullanımında bu kompenzasyon mekanizması gösterilmiş durumdadır (3,4).

Sotagliflozin oral SGLT-1 ve 2 inhibitörlerinin prototipidir. SGLT-2 özgülüğü SGLT-1'e göre 20 kat fazladır. Bu anlamda



Şekil 1: SGLT-1 inhibisyonun intestinal etkisi (7)

özgül SGLT-2 inhibitörleri ile etkinliği benzerdir. Ancak SGLT-1'i SGLT-2 inhibitörlerinden 10 kat fazla baskılar (5,6) (Şekil 1). Sotagliflozinin değişen dozlarının HbA1c üzerine etkisi tek başına ve metformine ek olarak sırasıyla; %1-1,4 ve 0,5-1'dir. AKŞ etkisi sırasıyla; 52-68 mg/dl ve 12-30 mg/dl olarak gözlenmiştir (7).

Diğer bir SGLT-1 ve 2 inhibitörü olan licogliflozinin 24 haftada plaseboya göre kilo kaybı üzerine etkisi günde tek doz %3,73, çift dozda %3,83 olarak sonuçlanmıştır (8).

SGLT-1 ve 2 inhibitörlerinin yan etkileri, SGLT-2 inhibitörlerinde görülen yan etkiler yanında ishal, karın ağrısı ve şişkinlik gibi GIS problemleridir. Yürütülen mevcut çalışmalarda yan etki sıklığı %5'den az olduğu gözlenmiştir.

Bu grup ilaçlar glisemik kontrol konusunda etkilidir. Ayrıca kardiyak, renal olumlu etkileri yanında, kilo kontrolü konusunda da ümit vaat ediyor gözükmektedir.

Kaynaklar

1. Scheepers A, Joost HG, Schurmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(5):364-71.
2. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011;91(2):733-94.
3. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011;91(2):733-94.
4. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell DR, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol.*

2014;306(2):F188-93.

5. Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, Frazier KS, Turnage A, Bronner J, et al. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(2):158-69.
6. Washburn WN, Poucher SM. Differentiating sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in development for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22(4):463-86.
7. Cefalo CMA, Cinti F, Moffa S, Impronta F, Sorice GP, Mezza T, Pontecorvi A, Giaccari A. Sotagliflozin, the first dual SGLT inhibitor: current outlook and perspectives. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Feb 28;18(1):20.
8. Bays HE, Kozlovski P, Shao Q, Prot P, Keefe D. Licogliflozin, a Novel SGLT1 and 2 Inhibitor: Body Weight Effects in a Randomized Trial in Adults with Overweight or Obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2020 May;28(5):870-881.

HİPERGLİSEMİK KOMALAR

Prof. Dr. Esen AKBAY
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Mersin

Tanım

Hiperglisemi spektrumunun en uç noktaları olan diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), oldukça ciddi ve yaşamı tehdit eden acil durumlardır. Bu hiperglisemik aciller, farklı antiteler olarak değerlendirilse de patogenez ve tedavileri birbirine oldukça benzemektedir (tablo-1). DKA ve HHD in ortak patofizyolojisinin altında yatan durum, insülin eksikliğinin yanı sıra insülin kontregülatuar hormonlarının artışı ve periferik insülin direncidir. Diyabetik ketoasidozda mutlak bir insülin eksikliği, hiperosmolar hiperglisemik durumda ise kısmi bir insülin eksikliği söz konusudur.

İnsülin, nütrisyonun dokulara alınıp bu dokularda depolanması ya da kullanılmasını sağlayan anabolik bir hormondur. Metabolik etkilerini karaciğer, kas ve yağ dokusu olmak üzere özellikle üç ana organda gösterir. Hiperglisemik acillerde bu organlarda önemli değişiklikler olur. İnsülin yağ dokusunda antilipolitik bir etki gösterir. İnsülinopeni, hormona duyarlı lipaz enzimi aktivitesini artırarak yağ dokusunda şiddetli bir lipoliz başlatır ve trigliseridler, serbest yağ asitleri ve gliserol olarak dolaşıma geçer. Serbest yağ asitleri karaciğer hücre mitokondriyumlarında keton cisimlerine okside olur. Üç önemli keton cisimi olan betahidroksi bütirik asit, asetoasetik asit ve aseton oldukça asidik yapıda maddelerdir. Güçlü asit yapısındaki keton cisimciklerinin fazla miktarda yapılması, bikarbonatın azalması metabolik asidoza neden olur. Diğer taraftan insülin

eksikliği ve kontregülatuar hormonların etkisi ile kas dokusunda glukozun kullanılmaması ve karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenezin artması nedeniyle kan şekeri belirgin olarak yükselir. Kan şekeri düzeyi renal eşiği aşınca şeker düzeyi ile korele osmotik diürez ve dehidratasyon meydana gelir.

DKA da keton cisimciklerin yapımı ve metabolik asidoz çok daha belirgin, hiperosmolar durumda ise ağır hiperglisemi ve ve hiperosmolarite ön plandadır. HHD de bir miktar olan insülin, ketogenezi ve metabolik asidozu önler. Bu nedenle ketoasidoz ya yoktur ya da minimal düzeydedir. Sonuç olarak DKA da klasik üçlü ketozis, metabolik asidoz ve hiperglisemi iken, HHD de tablo ağır hiperglisemi ve hiperosmolariteden ibarettir.

Epidemiyoloji

Her iki kriz de tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda görülmekle birlikte; DKA genç tip 1'li hastalarda, HHD ise daha çok erişkin ve yaşlı tip 2 diyabetli hastalarda karşımıza çıkmaktadır. DKA'lu hastaların üçte biri tip 2 diyabetlidir ve bu olgular çoğunlukla insülinopenik, ketoasidoza eğilimli olgulardır. Ayrıca HHD'un pediyatrik olgularda da gelişebileceğini bilinmektedir. HHD'li hastalar diyabet nedeniyle hastaneye başvuranların yaklaşık %1ini oluşturmakta ve HHD, DKA'ya göre daha az sıklıkta görülmektedir. Mortalite sıklığı son iki dekatta azalmakla her iki durumda da söz konusudur. Mortalite hızı DKA da

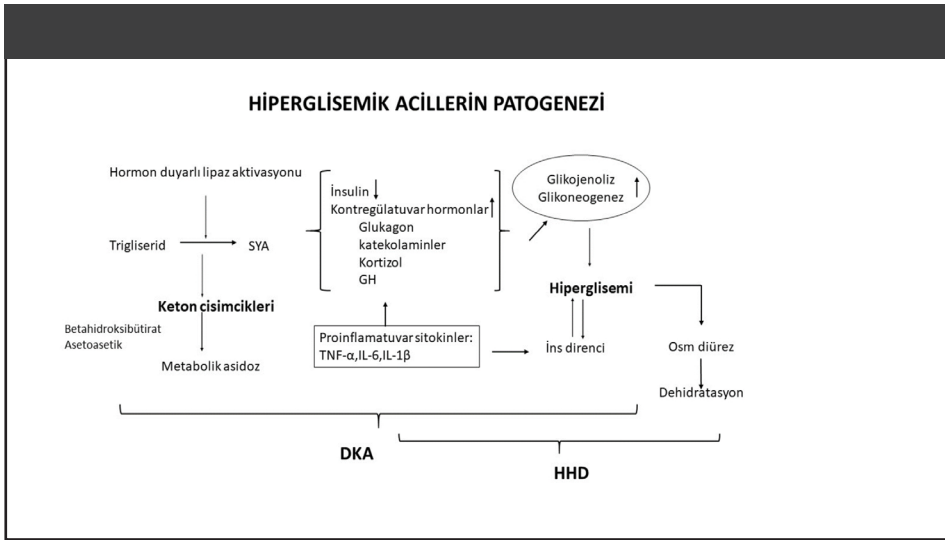
%2'nin altında, HHD de ise %5-16 arasındadır. HHD da mortalite oranı, DKA ın yaklaşık on katıdır. Mortalitenin asıl belirleyicileri; asidoz ve hiperglisemiden çok altta yatan presipite edici faktörler, yaş ve dehidratasyonun şiddetidir. Ancak zamanında tanı, kapsamlı klinik ve biyokimyasal değerlendirme ve etkili bir tedavi her iki tabloyu da başarılı bir şekilde düzeltir.

Presipite eden faktörler arasında akut başlangıçlı enfeksiyonlar DKA da %30-40, HHD de %30-60 oranında etken olarak görülmektedir. Yine her iki acil durumda yetersiz insülin ve tedaviye uyumsuzluk önemli presipite edici faktörlerdir. DKA'lu hastaların %25'i yeni tanı alan diyabetli hastalardır. Nonenfeksiyöz akut hastalıklar arasında serebrovasküler olay, miyokard infarktüsü, diğer vasküler olaylar, akut pankreatit, intestinal obstrüksiyon, böbrek yetmezliği, cerrahi, travma gibi stres faktörleri, dehidratasyon, yanık gibi durumlar her iki hiperglisemik acil duruma zemin hazırlamaktadır. Alkol kullanımı, madde bağımlılıkları, steroidler, tiyazidler, beta blokerler, olanzapin, lityum, SGLT2 in-

hibitörleri (SGLT2i), kemoteropötikler gibi ilaçlar hiperglisemik acil durumları özellikle DKA u presipite edebilir. Bunlar çoğunlukla karbonhidrat metabolizmasını bozan ilaçlardır. Gençlerde görülen yeme bozuklukları ve depresyon gibi psikiyatrik durumlar DKA a zemin hazırlayan etkenlerdir.

Klinik Özellikler

Tipik hiperglisemi semptomları olan poliüri, polidipsi, halsizlik, kilo kaybı DKA ve HHD'nin ortak klinik özellikleridir. Metabolik asidoz ve keton cisimciklerinin artması nedeniyle DKA da daha toksik bir tablo söz konusudur. DKA'da bulantı, kusma (%60), karın ağrısı (%45) hatta akut batına benzer şikayetler yüksek oranda görülebilmektedir. HHD'den farklı olarak Kussmaul solunumu (asidotik solunum), aseton kokusu, karın hassasiyeti bulguları saptanabilir. Bulantı, kusma karın ağrısının bilinen en önemli nedenleri dehidratasyon, ketonemi, mide boşalmasının gecikmesi olarak kabul edilmektedir. DKA



Tablo 1: Hiperglisemik acillerin patogenezi

da akut gastroparezis söz konusudur.

Bilinç değişiklikleri (laterji, stupor, koma), HHD da daha fazla olmak üzere her iki grup acilde görülebilir. Hiperosmolarite, dehidratasyon ve asidoz beyin nöronlarında osmolarite artışına yol açarak bilinç değişikliğine neden olan önemli etkenlerdir. Mental durum değişikliklerinin şiddeti asidoz ve hiperosmolarite derecesi ile ilişkilidir. Mental durum, DKA'un şiddetli formunda ve HHD da stupor ve koma tarzındadır. HHD'da ekstraselüler sıvı volüm kaybının, dolayısıyla plazma osmolalitesinin daha fazla olması nedeniyle bilinç durumu bozukluğu daha sık olarak görülür. Ayrıca HHD'li hastalar osmolalite normale dönünce düzelen nöbet veya inme benzeri nörolojik durumlarla gezebilirler. Hiperglisemik acillerde hipotermi, taşikardi ve hipotansiyon ortak bulgulardır. Hiperglisemik krizdeki hasta, periferik vazodilatasyon ve metabolik substratların kullanılamaması nedeniyle hipotermik olabilir. Ateşin olması altta yatan enfeksiyon olasılığının yüksek olduğunu düşündürür. Genel olarak DKA'lı olgular akut başlangıçlı (saat, gün), HHD olgular sinsi seyirli (günler, haftalar) olarak gelirler.

Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperglisemik Hiperosmolar Durumda Laboratuvar Bulguları

Başlangıç laboratuvar değerlendirmesi kapsamlı bir metabolik panel ve arteriyel kan gazı ölçümünü içermelidir. Diyabetik ketoasidozda anahtar tanısal kriter hiperglisemi ile birlikte dolaşımdaki total kan keton düzeyinin artışı ve anyon açığının arttığı (12mEq/L üstünde) metabolik asidozdur. DKA da kan şekeri 250 mg/dL üstünde, arteriyel pH 7,30 ve altı, serum bikarbonat düzeyi 18 mEq/L altında olmalıdır.

Ketonemi, idrar ve serumda nitroprussid reaksiyonu ile değerlendirilebilir. Nitroprussid yöntemi asetoasetat ve aseton düzeyini semikantitatif olarak değerlendirir.

Bu test oldukça duyarlı bir yöntem olmasına rağmen ketoasidozun şiddetini tam olarak göstermeyebilir çünkü bu yöntem ketoasidozun ana metabolik ürünü olan betahidroksi bütiratı saptayamaz. Bu nedenle hastada ciddi bir ketoasidoz olsa dahi beta hidroksi bütiratın asetoasetik asit ve asetona dönüşümü reaksiyonu nedeniyle idrarda keton pozitifliği geç gelişebilir ya da keton daha düşük düzeyde saptanabilir. Aslında rutinde kullanılsa da ideal olan serum beta hidroksi bütirat düzeyinin direk ölçümüdür. Ketozis ayırıcı tanısında alkolik ketoasidoz ve starvasyon ketozisi göz önünde bulundurulmalıdır. Kronik alkolizmi olanlarda fazla alkol alımı sonrası bulantı, kusma ve akut starvasyon tablosu ile birlikte ketosis saptanabilir, öykü ve kan şekerinin yüksek olmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Starvasyon ketozisi ise uzun süre günde 500 kalorien altında beslenen kişilerde görülebilir, burada bikarbonat nadiren 18mEq/L'in altındadır. Çünkü starvasyon ketozisinde, ketozisin yavaş ilerlemesi, periferik dokulardan (beyin ve kas) keton klerensinin artışına izin verir; asit yapımını kompanse eden böbrek amonyak atılımını artırır. Unutulmaması gereken diğer bir durum bazı ilaçların nitroprussid yönteminin etkileyerek idrarda yalancı keton saptanmasına neden olabilmesidir.

Normalde plazmada anyon ve katyonlar eşit değildir, bir anyon açığı söz konusudur. Bu açığı oluşturan vücutta ölçülemeyen inorganik anyonlar, sülfatlar, fosfatlardır. Normal Anyon açığı (Na)-(Cl+HCO₃) formülü ile hesaplanır ve 12±2 mEq/L kadardır. Metabolik asidozlar normal anyon açıklı ve artmış anyon açıklı metabolik asidoz olmak üzere iki gruptur. Normal anyon açıklı (hiperkloremik) metabolik asidozun nedenleri diyare, renal nedenler ve salin infüzyonu olarak sayılabilir. Artmış anyon açıklı metabolik asidoz ise diyabetik ketoasidoz (beta hidroksibütirat, asetoasetat) dışında asit artımını söz konusu olduğu laktik asidoz, böbrek yetmezli-

ği (sülfat, fosfat, ürat, hippurat), salisilat, metanol, etilen glikol, paraldehit, propilen glkol gibi toksik maddeler ve masif rabdomyoliz (hasar görmüş kaslardan H⁺ ve organik anyonların salınımı) nedeniyle görülebilir ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. DKA da diürezin artmasının ketoanyonların idrar yoluyla kaybına yol açması nedeniyle hiperkloremik metabolik asidoz gelişebileceği unutulmamalıdır.

Diyabetik ketoasidozda metabolik asidoz tanısı için arteriyel veya çoğunlukla venöz kandan alınan kan gazı ölçümü (PH düşük, PCO₂ düşük) gereklidir. Kan pH'sı ve bikarbonat düzeyi metabolik asidozun şiddetini (hafif, orta, şiddetli) belirler (tablo-2). Ayrıca DKA da serum osmolalitesi olgudan olguya değişkenlik gösterirken hastanın bilinç durumu da asidozun şiddetine bağlı olarak normalden stupor ve komaya uzanabilir.

Hiperglisemik hiperosmolar durum için plazma glukoz düzeyinin 600 mg/dl üzerinde ve plazma ozmolalite nin 320 mOsm/kg olması tanı için yeterlidir. Efektif serum ozmolalitesi = 2xNa (mEq/L)+Glukoz

(mg/dl)/18] formülü ile hesaplanır. Normal plazma osmolalitesi 275-295 mOsm/kg'dır. HHD'nin, PH 7.3 ün, bikarbonat 15 mEq/L'nin üstünde ve keton cisimciklerinin negatif olması ile karakterize olmasına rağmen hafif-ılımlı bir ketonemi gelişebilir. Yine bu hastalarda birlikte olan ketoasidoz ve/veya laktat düzeyinin artışı veya böbrek yetmezliği nedeniyle artmış anyon açığı bir metabolik asidoz olabilir. Anyon açığının değişken olduğu HHD de bilinç durumu stupor veya koma düzeyindedir.

Dikkat Edilmesi Gereken Diğer Laboratuvar Bulguları

DKA'lu olgularda hiperglisemi sonucu suyun osmotik olarak hücre dışına çekilmesi nedeniyle (translokasyon hiponatremisi) geliş sodyum değeri düşük saptanabilir. Normalde osmotik aktif solütler olan glukoz, üre düzeyinin yükselmesi ve hipertonic solüsyonların sıvı kaymasına yol açması translokasyonel hiponatremiye neden olur. Translokasyonel hiponatremide plazma osmolalitesi yüksektir. Gerçek hipotonik hiponatremi ile psödo ve

DKA VE HHD LABORATUVAR BULGULARI

| Parametre | DKA | | | HHD |
|------------------------------|-----------|---------------|---------------|---------------|
| | Hafif | Orta | Ciddi | |
| Plazma glukoz (mg/dl) | >250 | >250 | >250 | >600 |
| Arteriyel pH | 7.25-7.30 | 7.00-7.24 | <7.00 | >7.30 |
| Serum bikarbonat (mEq/l) | 15-18 | 10-15 | <10 | >15 |
| İdrar ketonu | Pozitif | Pozitif | Pozitif | Az |
| Serum ketonu | Pozitif | Pozitif | Pozitif | Az |
| Serum osmolalitesi (mOsm/kg) | Değişken | Değişken | Değişken | >320 |
| Anyon açığı (mmol/l) | >10 | >12 | >12 | Değişken |
| Mental durum | Uyanık | Uyanık/uykulu | Stupor / koma | Stupor / koma |

TEMED Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020

Tablo 2: Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperglisemik Hiperosmolar Durumda Laboratuvar Bulgu ve Mental Durum

translokasyonel hiponatremiyi birbirinden ayırma yolu plazma osmolalitesinin ölçümüdür. Gerçek hiponatremide plazma osmolalitesi (280 mOsm/kg altında) düşüktür, hipotonik hiponatremi vardır. Su ve sodyum açığının şiddetini değerlendirmek için düzeltilmiş sodyum hesaplanabilir: 100 mg/dl den yüksek her 100 mg/dl glukoz için 1.6 veya 2 mEq/dl sodyum eklenir. Şiddetli hiperglisemi varlığında serum sodyum konsantrasyonunda artma varsa bu belirgin dehidratasyon ve su kaybı olduğunu gösterir. HHD da serum sodyum düzeyi genellikle 140 mEq/L'nin üstünde olmasına rağmen, ağır hiperglisemi ve hipertrigliseridemi nedeniyle sodyum düzeyi olduğundan daha düşük ölçülebilir (psödohiponatremi). Osmotik diürez sırasında idrar yoluyla sodyum kaybı olur.

DKA ve HHD de başvuru serum potasyumu genellikle biraz yüksektir ve defisiti yansıtmaz. Metabolik asidoz, hipertonsite ve insülin eksikliği nedeniyle hücre içi potasyum, hidrojen iyon değişimi nedeniyle hücre dışında birikir, ayrıca osmotik diürez nedeniyle üriner bir potasyum kaybı da söz konusudur. Bu nedenlerle hastada ilk gelişte normokalemi, hiperkalemi veya hipokalemi saptanabilir. Ancak DKA ve HHD da geliş potasyum düzeyleri genellikle yüksek (5.6 mEq/L ve 5,7 mEq/L, sırasıyla) ölçülür. İlk ölçülen potasyum düzeyinin normalin alt sınırında veya düşük bulunması, ağır potasyum eksikliğini düşündürmelidir.

DKA, HHD da fosfat, Ca²⁺, ve Mg²⁺ eksiklikleri de görülebilir. Fosfatın hareketi potasyum gibidir. Total protein, albumin, amilaz ve CPK değerleri yükselmesi gibi başka biyokimyasal değişiklikler gelişebilir. DKA'da stres, dehidratasyon, lökositlerin demarjasyonu nedeniyle anlamlı bir lökositoz (10 000- 15 000) olmakla birlikte, lökosit sayısının 25.000 üstüne çıkması veya %10'un üstü nötrofil nadir görülür.

DKA da osmotik diürez nedeniyle toplam

6 litre kadar bir sıvı açığı varken (100 ml/kg), HHD'de 9 litre civarında (100-200 ml/kg) sıvı açığı vardır.

Hiperglisemik Acillerin Tedavisi

DKA ve HHD da benzer tedavi yaklaşımları uygulanır. Dehidratasyon, hiperglisemi, hiperosmolalite, elektrolit dengesizliği ve ketonemiyi düzeltmek hedeflenir. Değişmeyen ilkeler sıvı, insülin, elektrolit (çoğunlukla potasyum) ve presipite eden etkenin tedavisidir. Akut böbrek yetmezliği (SDBY), konjestif kalp yetmezliği, myokard infarktüsü, serebrovasküler olay, derin ven trombozu, sepsis, gebelik gibi komplike ve riskli hastalar için farklı yaklaşımlar gerekebilir. Örneğin hiperglisemik acil durum ile gelen hastada birlikte SDBY varsa glukoz iki katı kadar yüksek, potasyum daha yüksek, tedavi sırasında hipoglisemi daha sık ve volüm yüklenmesi on katı fazladır. ABY ve ESRD de sıvı ve K tedavisinde dikkatli olmak gerekir.

Hafif, komplike olmayan orta DKA'lu hastalar yakın takipli ünitelerde, orta-ağır olgular ve HHD yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmelidir. Hastaların vital bulguları, volüm durumu, sıvı uygulama hızı, insülin dozu, idrar çıkışları yakın izlenmeli, tedaviye yanıtları yakın takip edilmelidir. Bu amaçla kan glukozu saatlik, venöz pH, elektrolit, HCO₃⁻, anyon açığı 2-4 saatte bir değerlendirilmelidir.

DKA da sıvı tedavisinde genellikle %0,9'luk NaCl tercih edilir. Ringer laktat uygulanabilecek diğer bir solüsyondur, ancak ringer laktat, ketozu %0,9'luk NaCl ile benzer oranda düzeltmesine rağmen, hiperglisemiyi daha geç düzeltebilmektedir. %0,9'luk NaCl ile ilk 1-2 saat için 500-1000 ml/saat hızında infüzyona başlanır, sonrasında düzeltilmiş sodyumu değerlendirilen hastada serum sodyumu yüksek ya da normale %0,45 NaCl, sodyum düşükse %0,9'luk NaCl ile saatte 250-500 ml hızında infüzyona devam edilir. Ayrıca

insülin infüzyonu başlanan hastanın KŞ 200-250 mg/dL civarında stabil seyrettiğinde, ketoasidozu düzelinceye kadar insülin uygulamaya izin verecek şekilde %5 lik dekstrozu infüzyonuna devam edilir.

İnsülin tedavisi olarak reguler insülin 0.1 U/kg bolus ardından 0.1 U/kg/saat hızında başlanır. Saatlik ölçülen kan şekeri 200-250 mg/dL aralığında seyrettiğinde, ketoasidoz düzelinceye kadar %5 lik dekstrozu ile destekleyerek infüzyona devam edilir.

Potasyum tedavisi, hastanın geliş potasyumuna göre düzenlenir, hastanın potasyumu 3.3 mEq/L altında ise 10-20 mEq/saat KCL infüzyonu ile potasyum yükselinceye kadar insülin tedavisi başlamamak gerekir. Potasyum 3.3-5 mEq/L arasında ise potasyumu 4-5 mEq/L tutacak şekilde her 1000 cc sıvıya 20-30 mEq KCL infüzyonla verilir. Plazma potasyum düzeyi 2-4 saatte bir ölçülmelidir. Geliş potasyumu 5 mEq/L olan hastalarda KCL replasmanı yapılmadan 2-4 saatte bir düzeyi kontrol edilir.

DKA da rutin bikarbonat tedavisinin klinik sonuçlarına olumlu etkisi gösterilmemiştir. Aksine bikarbonat replasmanı ile hipokalemi, serebral ödem riski artabilir, doku oksijenizasyonu azalabilir. Bu nedenle yaşamı tehdit eden asidoz olmadıkça bikarbonat tedavisi önerilmemektedir (pH<6.9). Bikarbonat tedavisi için 50-100 mmol NaHCO₃'ün izotonik solüsyonda verilmesi uygundur. Genelde 100 mmol NaHCO₃, 400 ml sıvı içinde ve 200 ml/st hızında verilir. Halen kliniklerde kullanılan bir ampul 10 ml %8,4'lük sodyum bikarbonat, 10 mEq (10 mmol) sodyum bikarbonat içerir.

Fosfat replasmanının da klinik sonuçlarına yararlı etkisi gösterilmemiştir. Serum fosfat düzeyi 1-1,5 mg/dL in altında olduğunda kalp disfonksiyonu, anemi, solunum depresyonu durumlarında fosfat içeriği yüksek solüsyonlar verilebilir. Şiddetli hipokalsemi ve hipomagnezemi varsa replasman yapılabilir.

Düzelmenin Değerlendirilmesi ve Subkutan İnsüline Geçiş

Acil durumdan ortalama çıkma süresi DKA için 10-18 saat, HHD için 9-11 saat olarak kabul edilir. Presipite eden faktör önemlidir. DKA da KŞ<250 mg/dL, venöz pH>7.30, anyon açığının normale gelmesi, HCO₃'ün ≥18 mEq/L olması; HHD de ise KŞ≤ 250 mg/dL, osmolalite <310 mOsm/kg ve mental durumda düzelme iyileşmeyi gösterir. Yukarıda sayılan kriterler sağlandıktan sonra hastanın bilinci açık ve yiyebilecek duruma geldiğinde genelde İV insülin ihtiyacını kesmeden iki saat önce subkutan insüline başlanır. Ani insülin kesilmesi hiperglisemi, ketogenez, tekrarlayan m.asidoza neden olabilir. Rebound hiperglisemiyi önlemek için İV insülin kesmeden önce bazal insülin tedavisi uygulanabilir. Daha önce insülin kullanmayan hastada günlük insülin dozu 0.3-0.6 U/kg olacak şekilde başlanabilir (bazal-bolus %50-50). Oral alımı iyi olmayan hastalarda tek başına bazal insülin veya insülin infüzyonu verilebilir. Hiperglisemik kriz öncesi insülin kullanan hastalar klinik durumlarına göre aynı doz insülin tedavisine devam ederler.

Tedavi Komplikasyonları

Hiperglisemik acillerde tedavi sırasında gelişebilecek potansiyel özel durumları biliyor olmak komplikasyon riskini en aza indirmek açısından önemlidir. Tedavi komplikasyonu olarak en sık hipoglisemi görülür. Bu nedenle yakın takip önemlidir, çoğu hastada adrenarjik bulguların olmayacağı bilinmelidir. Tedavi sırasında hipokalemi, hiperkloremik asidoz (anyon açığı olmayan MA), erişkinde nadir olmakla birlikte serebral ödem, özellikle HHD de tromboembolik olaylar gelişebilir.

Öglisemik Ketoasidozis, SGLT2 İnhibitörü Kullanan Hastalarda DKA

Diyabetik ketoasidozda, ketonemi, anyon açığının arttığı metabolik asidoz ve kan şekerinin 250 mg/dL'nin üstünde olması tanısaldır. Ancak kan şekerinin 200 mg/

dl'nin altında olduğu DKA olguları olabilir. Bu durum öglisemik ketoasidoz olarak adlandırılır. Hastaneye başvurmada hemen önce insülin uygulayan hastalarda KŞ 200 mg/dL'nin altında ölçülebilir; ayrıca gebelik, uzun açlık, alkol alımı, pankreatit, sepsis, kronik karaciğer hastalığı ve SGL2 inhibitörlerinin kullanımı öglisemik ketoasidoza neden olabileceği unutulmamalıdır. SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı ile özellikle tip 1 d.mellituslu hastalarda DKA gelişebilir ve bu öglisemik DKA şeklinde prezante olabilir. SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edilen tip 1 lerin %10 unda DKA gelişebileceği ve bu kişilerde hastaneye başvuru oranının düşük olduğu (%5) düşünülmektedir. Bazı kaynaklara göre ise oranlar çok daha düşüktür ve SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların ancak \leq % 0,1 de DKA geliştiği bildirilmektedir. Çoğu vakada birlikte başka presipite eden faktör (ins dozunu azaltma, kesme, alkol, egzersiz, bariyatrik cerrahi) söz konusudur. Tip 1 hastalarda SGLT2 kullanılmaması ile ilgili Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, FDA uyarıları vardır. SGLT2 alan tip 2 DM'li hasta DKA tablosu ile gelirse tekrar aynı tedaviyi başlatmamak gerekir. SGLT2 inhibitörlerinin ketoza eğilim yaratma mekanizması birkaç şekilde açıklanmaktadır. SGLT2 inhibitörleri kullanan tip 1 DM'li hastalar hipoglisemi nedeniyle insülin dozunu azaltabilir, bu durum rölatif insülin eksikliği nedeniyle adipoz doku lipolizini ve karaciğer ketogenezini artırabilir. Ek olarak tip 2DM li hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin muhtemelen üriner glukoz atılımını kompanse etmek için plazma glukagon düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca SGLT2 inhibitörleri keton cisimlerinin böbrek klerensini azaltabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am.*

2017 May;101(3):587-606. doi: 10.1016/j.mcna.2016.12.011.

2. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Apr;12(4):222-32. doi: 10.1038/nrendo.2016.15.
3. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Diyabetin akut komplikasyonları. 2020:147-154
4. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic Emergencies in Adults. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42 Suppl 1:S109-S114. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.013.
5. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. 2021 May 9. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.
6. Van Ness-Otunnu R, Hack JB. Hyperglycemic crisis. *J Emerg Med.* 2013 Nov;45(5):797-805. doi: 10.1016/j.jemermed.2013.03.040. Epub 2013 Jun 18.
7. Roumelioti ME, Sun Y, Ganta K, Gibb J, Tzamaloukas AH. Management of extracellular volume in patients with end-stage kidney disease and severe hyperglycemia. *J Diabetes Complications.* 2020 Aug;34(8):107615. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107615. Epub 2020 May 3.
8. Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, Jotkowitz A. Euglycemic diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med.* 2019 May;63:9-14. doi: 10.1016/j.ejim.2019.03.014. Epub 2019 Mar 23.
9. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic di-

- abetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J Diabetes Investig.* 2016 Mar;7(2):135-8. doi: 10.1111/jdi.12401. Epub 2015 Sep 6.
10. Dhatariya KK. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Sep;155:107797. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107797. Epub 2019 Jul 22.
11. Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Clinical features, evaluation, and diagnosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.

DİYABETİK AYAK, YENİ SINIFLAMA VE TANI KRİTERLERİ

Doç. Dr. Faruk KILINÇ
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Elazığ

ÖZET

Diyabetik ayak; diyabetik polinöropati ile başlayan, diyabetik ayak ülseri, charcot osteoartropatisi gibi klinik tablolarla karşımıza çıkan, periferik vasküler hastalık ve infeksiyonla komplike olabilen diyabetin makrovasküler komplikasyonudur.

Yıllar boyunca diyabetik ayak ülserleri sınıflanması için çeşitli sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. Ancak bu sınıflandırmaların her biri farklı amaçlara yönelik ortaya konmuştur. Diyabetik ayak infeksiyonları için birçok sınıflandırma yöntemi vardır. PEDIS, IDSA, Wagner, Teksas, S(AD)/SAD ve SINBAD kullanılan başlıca sınıflandırmalardır. Sınıflandırmaların her biri farklı amaçlara yönelik olarak ortaya konmuştur.

Bu sınıflandırmalar kullanılarak, diyabetik ayak prognozu konusunda öngöründe bulunmak, uygun tedavi şekillerine karar verebilmek, tedavi sonucunu değerlendirmek, klinik çalışmalar için standartlaştırılmış veri toplamak mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet; diyabetik ayak sınıflaması; diyabetik ayak tanı kriterleri

ABSTRACT

Diabetic foot, new classification and diagnostic criteria

Diabetic foot; It is a macrovascular complication of diabetes that starts with diabetic polyneuropathy, presents with clinical pictures such as diabetic foot ulcer and charcot osteoarthropathy, and can be complicated by peripheral vascular disease and infection.

Various classification systems have been developed over the years for the classification of diabetic foot ulcers. However, each of these classifications has been put forward for different purposes. There are many classification methods for diabetic foot infections. PEDIS, IDSA, Wagner, Texas, S(AD)/SAD and SINBAD are the main classifications used. Each of the classifications has been put forward for different purposes.

By using these classifications, it will be possible to predict diabetic foot prognosis, to decide on appropriate treatment modalities, to evaluate treatment outcome, and to collect standardized data for clinical studies.

Keywords: Diabetes; diabetic foot classification; diabetic foot diagnosis criteria

Giriş

Diyabetik ayak; diyabetik polinöropati ile başlayan, diyabetik ayak ülseri, charcot osteoartropatisi gibi klinik tablolarla karşımıza çıkan, periferik vasküler hastalık ve infeksiyonla komplike

olabilen diyabetin makrovasküler komplikasyonudur (1,2).

Diyabetik ayak değerlendirmesi dikkatli anamnez ve fiziki muayene sırasında ayağın özellikli incelenmesini içermelidir. Diyabetik hastaların her ziyarette ayakların

inspeksiyonu yapılmalıdır. Muayenede cildin inspeksiyonu, ayak deformitesi ve nörolojik değerlendirme (10-gr monofil testi ile en az bir dokunma, ısı ve vibrasyon testi) yapılmalıdır (3).

Yıllar boyunca diyabetik ayak ülserleri sınıflandırması için çeşitli sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. Ancak bu sınıflandırmaların her biri farklı amaçlara yönelik ortaya konmuştur.

Diyabetik ayak enfeksiyonları için birçok sınıflandırma yöntemi vardır (4).

PEDİS, IDSA, Wagner, Teksas, S(AD)/SAD ve SINBAD kullanılan başlıca sınıflandırmalardır. Sınıflandırmaların her biri farklı amaçlara yönelik olarak ortaya konmuştur (5).

Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), diyabetik ayak enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberinde diyabetik ayak sınıflandırmasını enfekte olmayan; enfekte ise hafif, orta ve ciddi olarak dört başlıkta toplamıştır (5).

PEDIS sınıflandırması araştırma amaçlı oluşturulmuş, ucuz ve diyabet ilişkili ayak komplikasyonlarının öngörü değeri yüksek bulunduğu için yaygın olarak kabul görmüş, doku beslenmesi, yara genişliği, doku kaybı, enfeksiyon, duyu

durumundan oluşan beş ana başlığın içinde alt başlıklarının olduğu, çok ayrıntılı ve zaman alıcı bir sınıflama metodudur. 2012 yılında araştırma amaçlı geliştirilmiş olup lezyonu perfüzyon, yaygınlık, derinlik, enfeksiyon ve duyu kaybı açısından değerlendirir (1,6).

1. Doku beslenmesi (Perfusion);

EVRE 1: Periferik arter hastalığı (PAH) belirti ve bulgularının olmaması, ek olarak:

Palpabl dorso pedal ve posterior tibial arter veya

Ankle Brachial Index 0.9-1.1 veya

Toe Brachial Index > 0.6 veya

Transkutanöz O₂ basıncı (TcP O₂) > 60 mmHg

EVRE 2: PAH belirti ve bulgularının olması ancak bacakta ciddi iskemi olmaması.

Aralıklı kladikasyo olması

Ankle Brachial Index < 0.9 fakat sistolik ayak bileği basıncı > 50 mmHg veya

Toe Brachial Index < 0.6 fakat sistolik ayak parmağı basıncı > 30 mmHg veya

TcP O₂ 30-60 mmHg veya

| Enfeksiyonun klinik belirtileri | IDSA |
|---|---------------|
| Enfeksiyon belirti ve bulguları yok | Enfekte değil |
| Yalnızca deri ve deri altı dokunun tutulduğu lokal enfeksiyon Ülser etrafında eritem 0.5-2 cm Deride inflamasyona neden olan diğer nedenler (travma, tromboz, kırık vd.) dışlanmalı | Hafif |
| Sistemik inflamasyon bulguları olmadan, >2 cm. eritemle lokal enfeksiyon ya da deri-deri altı dokulardan daha derine uzanan yapıların tutulumu (apse, osteomyelit, septik artrit, fasiit) | Orta |
| Lokal enfeksiyonla birlikte SIRS belirtilerinin en az iki tanesinin bulunması: Ateş >38°C ya da 90 atım/dak. Solunum sayısı >20/dak ya da PaCO ₂ 12000 ya da | Ağır |

Tablo 1: IDSA Sınıflandırması (5)

İnvaziv olmayan testlerde PAH ile uyumlu diğer anomaliler

EVRE 3: Ciddi iskemi varlığı

Sistolik ayak bileği basıncı < 50 mmHg veya

Sistolik ayak parmağı basıncı < 30 mmHg veya

TcP O₂ < 30 mmHg

2. Yaygınlık/büyüklik (Extent/size);

Yara boyutları mümkünse debridman sonrası cm² olarak belirlenmelidir. Ülserin dış sınırları ülseri çevreleyen sağlam deriden itibaren ölçülmelidir.

3. Derinlik/doku kaybı (Depth/tissue loss);

EVRE 1: Dermisten daha derin dokulara penetre olmamış, yüzeysel tam kat ülser.

EVRE 2: Dermisin altında, subkutan yapılara penetre olmuş, fasia, kas veya tendon tutulumu olan derin ülser.

EVRE 3: Probing to bone yöntemi veya direkt bakı ile kemik ve eklemi de içerecek şekilde ayağın bütün katları tutulduğunun belirlenmesi

4. İnfeksiyon (Infection);

EVRE 1: İnfeksiyon belirti ve bulgularının olmaması.

EVRE 2: İnfeksiyon sadece deri ve deri altı dokuları tutmuş (derin doku tutulumu veya sistemik bulgular yok), aşağıdakilerden en az ikisi mevcut:

Lokal şişlik veya endürasyon,

Ülser etrafında 0.5-2 cm eritem,

Lokal hassasiyet veya ağrı,

Lokal sıcaklık artışı,

Pürülan akıntı: Ciltte inflamatuvar yanıt oluşturabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır (travma, gut, akut Charcot osteoartropatisi, kırık, tromboz, venöz staz gibi).

EVRE 3: İki cm'den büyük eritem ve yukarıda sayılan belirtilerden en az birisinin olması veya sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) belirtileri olmadan infeksiyonun ciltten daha derin yapıları tutması (apse, osteomyelit, septik artrit, fasiit gibi)

EVRE 4: SIRS belirtileri ile beraber herhangi bir ayak infeksiyonu.

SIRS: Aşağıdaki belirtilerden iki veya daha fazlasının olması

Ateş >38°C ya da <36°C

Kalp hızı >90 atım/dak.

Solumun sayısı >20/dak ya da PaCO₂<32 mmHg

Beyaz küre sayısı >12000 ya da <4000 hücre/µL ya da ≥%10 band formasyonu

5. Duyu (Sensation);

EVRE 1: Etkilenen ayakta duyu kaybı yok.

EVRE 2: Etkilenen ayakta duyu kaybı var Ayağın plantar yüzeyinde 3 bölgenin en az ikisinde 10 gr monoflananlar ile belirlenmiş bası duyusunun yokluğu

Vibrasyon duyusunun yokluğu (6).

Wagner Meggit Sınıflaması; 1981 de tanımlanmıştır. Sık kullanılır ancak vasküler sistem ve enfeksiyonun yaygınlığı hakkında yeterli bilgi vermemektedir. Birçok eksiği olmasına rağmen günümüzde en sık kullanılan sınıflandırmadır. Bu sistem yaranın derinliği esasına dayanır ve yarayı sıfırdan beşe kadar altı derecede sınıflandırır. Wagner sınıflamasında infeksiyon sadece bir evrede değerlendirilmeye alınırken, vasküler kompartman değerlendirilmesi son iki evrede yer almaktadır (7).

Popüler sınıflama sisteminden bir tanesi de Teksas Üniversitesi San Antonio Diyabetik Yara Sınıflaması Sistemidir. Bu sistemde yara yüzeyi ve derinliği ile birlikte infeksiyon ve iskemi de değerlendirilir (7).

| GRADE | LEZYON |
|-------|--|
| 0 | Riskli ayak |
| 1 | Yüzeysel diyabetik ülser |
| 2 | Ligament, tendon, eklem kapsülü veya fasiaya penetre ülser (apse veya osteomyelit yok) |
| 3 | Apse veya osteomyelit ile birlikte derin ülser |
| 4 | Ayakta kısmi gangren |
| 5 | Ayakta yaygın gangren |

Tablo 2: Wagner Meggit Sınıflaması (7)

| | GRADE 0 | GRADE 1 | GRADE 2 | GRADE 3 |
|----------------|---|---|----------------------------------|--------------------------------|
| STAGE 1 | Tam epitelize olmuş pre/post ülseratif lezyon | Tendon, kapsül, ya da kemiği tutmayan yüzeysel yara | Tendon veya kapsüle penetre yara | Eklem veya kemiğe penetre yara |
| STAGE 2 | Enfeksiyon | Enfeksiyon | Enfeksiyon | Enfeksiyon |
| STAGE 3 | İskemi | İskemi | İskemi | İskemi |
| STAGE 4 | Enfeksiyon ve iskemi | Enfeksiyon ve iskemi | Enfeksiyon ve iskemi | Enfeksiyon ve iskemi |

Tablo 3: Teksas Sınıflaması (7)

Boyut (Size, area, depth), enfeksiyon (Sepsis), arteriyopati (Arteriopathy) ve denervasyon (Denervation) değerlendirmeleri sonucu skorlama ile yapılan bir diğer sınıflandırma S(AD)/SAD sınıflamasıdır. Dört evrelemesi bulunan bu sınıflandırmada enfeksiyon tanımı yeterli olmadığı için günlük kullanımda pek de kabul görmemektedir. Bu sınıflandırma modifiye edilerek SINBAD (Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial Infection, Depth) sınıflandırması olarak isimlendirilmiş, sıfırdan altıya kadar olan skorlama ile daha kolay uygulanabilir hale geldiği belirtilmiştir (1,6).

Yukarıdaki sınıflandırmalara ek olarak

yaygın olarak kullanılmayan başka sınıflandırmalar da mevcuttur. Ülser karakteristiğini belirleyen; Ülser Severity Index ve Diabetic Ulcer Severity Score (DUSS) sınıflandırmaları yarayı tanımlamakta ancak yara iyileşmesine ek katkılar sağlayamamaktadır. Yara boyutu ve derinliğini, inflamasyonu iyi tanımlayan, tedavi öngörüsü sağlayan ancak klinisyen için kompleks olabilen bir diğer sınıflandırma diyabetik ayak enfeksiyonu yara skorlama (DFI Wound Score) sistemidir (8).

Sonuç olarak; Diyabetik ayak enfeksiyonları için, tanımlayıcı, multidisipliner yaklaşımı sağlayan düzgün

| Derece | Yüzeý | Derinlik | Sepsis | Arteriyopati | Nöropati |
|--------|----------------------|--------------------------------|-------------|--------------|------------------|
| 0 | Sağlam | Sağlam | Yok | ++ | Hafif/VPT normal |
| 1 | <10 m ² | Cilt+cilt altı | Yüzeýel | Zayıf +/- | Hafif/VPT |
| 2 | 10-30mm ² | Tendon, eklem, kapsül, periost | Sellülit | -/- | Nöropati baskın |
| 3 | >30 m ² | | Osteomyelit | Gangren | Charcot |

Tablo 4: S(AD)/SAD sınıflaması (1)

sınıflama kriterlerine ihtiyaç vardır. Bu sınıflandırmalar kullanılarak, diyabetik ayak prognozu konusunda öngörude bulunmak, uygun tedavi şekillerine karar verebilmek, tedavi sonucunu değerlendirmek, klinik çalışmalar için standartlaştırılmış veri toplamak mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Kumar ACJ, Joshi S. Diabetic Foot Classifications : Review of the literature. Med Sci 2013; 2: 715-721.
2. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019; 121-130.
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020.
4. Jonathan Zhang Ming Lim, Natasha Su Lynn Ng and Cecil Thomas. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers. Journal of the Royal Society of Medicine; 2017, Vol. 110(3) 104-109.
5. Benjamin A. Lipsky, Anthony R. Berendt, Paul B. Cornia, James C. Pile, Edgar J. G. Peters, David G. Armstrong. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. Clinical Infectious Diseases 2012;54(12):132-173.
6. Kumar ACJ, Joshi S. Diabetic Foot Classifications : Review of the literature. Med Sci 2013; 2: 715-721.
7. James WB. Classification of foot lesion in diabetic patients. Philadelphia: Mosby, 2008: 221-226.
8. Edmonds ME, Foster AVM. Managing the diabetic foot. 2nd edition. Blackwell, 2005.
8. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, et al; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev 2020;36: 3280-3282.
9. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al; IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020;36: 3266-3270

POST-OP DÖNEMDE GELİŞEN BESLENME İLE İLGİLİ KOMPLİKASYONLARI SEZGİSEL YEME İLE YÖNETİMİ

Uzm. Dyt. Fatma KAHRAMAN GÖK
Fatma Kahraman Gök Muayenehanesi

Literatürden elde edilen veriler göz önüne alındığında bariatrik cerrahi, diğer obezite tedavilerine (yaşam tarzı değişikliği ve farmakolojik tedavi) kıyasla morbid obezite popülasyonunda daha fazla ve daha uzun süre korunan ağırlık kaybı sağlamaktadır (1,2). Sleeve Gastrektomi (SG) gıda alımını kısıtlayarak ağırlık kaybını sağlayan bir cerrahi operasyondur. Cerrahi açıdan kolaylığı, ağırlık kaybı ve obezite ile gelişen komorbiditeler üzerine olumlu etkileri sayesinde SG operasyonunun dünya genelinde son yıllarda popülerliği artmaktadır. 2018 ASMBS verilerine göre Roux -en- Y (RYGB), Duedonal Switch (DS) gibi operasyon türlerini geride bırakarak 2013'ten bu yana en sık uygulanan bariatrik cerrahi operasyonu SG olmuştur (3). Bariatrik cerrahi operasyonları sonrası uygulanan cerrahi operasyonun türüne bağlı olmaksızın tekrar ağırlık kazanımı görülmektedir. Yapılan çalışmalar tekrar ağırlık kazanımın ameliyat sonrası üçüncü yıldan sonra anlamlı şekilde arttığını göstermektedir. Tekrar ağırlık kazanımı ile ilgili faktörler çalışmalarda grazing (otlanma), fiziksel aktivite eksikliği, kontrol edilmemiş psikolojik bozukluklar olarak gösterilmektedir (4). Tekrar ağırlık kazanımı ile yeme tutumu ve beden algısı üzerine yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Bariatrik cerrahi operasyonları sonrası tekrar ağırlık alımı, komorbiditelerin gelişmesi ya da tekrarlaması ve yaşam kalitesinin ve ameliyattan kaynaklı tatminin azalması ile ilişkilidir (5). 2020 de yayımlanan bariatrik cerrahi sonrası en az üç yıl takip süreli 15 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik

derlemeye göre ortalama ağırlık kazanımı bariatrik cerrahi sonrası 3 ve 6. yıllar arası verilen maksimum ağırlığın %8,2'dinden %23,8'ine yükselmiştir (6). Yapılan çalışmalarda kabul edilen tekrar ağırlık kazanımı kriterleri çok çeşitlilik göstermektedir. Bu da ağırlık kazanımı oranı ve derecesi açısından çalışmalar arası karşılaştırma yapmayı güçleştirmektedir. SG operasyonu sonrası tekrar ağırlık kazanımı RYGB operasyonuna göre daha fazladır (6).

Sezgisel yeme 1995'te Tribble ve Resch tarafından geliştirildi, "Zihin, beden ve gıdanın dinamik süreçte entegre edilen uyumu" olarak tanımlanmaktadır (7). On ilke-den oluşmaktadır (çalışma protokolünde yer verildi). Yapılan çalışmalar değişik yaş gruplarında (erken ergenlik, genç yetişkin, üniversite öğrencisi, yetişkin) sezgisel yeme ile BKİ arasında negatif korelasyona dikkat çekmektedir (8-11). Sezgisel Yeme Ölçeği -2 sezgisel yeme değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Alt ölçekleri; yemeye koşulsuz izin verme, duygusal nedenler yerine fiziksel nedenler ile yeme, açlık tokluk sinyallerine güvenme, beden-besin seçiminin uyumu (12). Çalışmalar Sezgisel Yeme Ölçeği-2 puanının yeme tutumunda bozulma semptomatolojisi, blumia ve tıknırcasına yeme davranışları ile negatif ilişkide olduğunu göstermektedir. (13). Takip süresinin 8 yıl sürdüğü, örneklemde adolesanlıktan genç yetişkinliğe dek takip edildiği bir cohort çalışmasında Sezgisel Yeme Ölçeği skorunu yüksek olan katılımcılarda yeme bozukluğu gelişme riskinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. (14). Sezgisel yemenin daha olum-

lu beden algısı üzerine etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bariatrik cerrahi ve sezgisel yeme üzerine yapılmış çalışmalar çok kısıtlıdır. Yetişkin kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, IE-2 ölçek skorundaki 1 puanlık artış bariatrik cerrahi sonrası. %2,6 BKİ azalışı ile ilişkilendirilmiştir. BKİ ile en kuvvetli ilişki duygusal nedenler yerine fiziksel nedenler ile yeme alt ölçeği ile tespit edilmiştir. (15).

2018 ASMBS kılavuzunda ameliyat sonrası mümkün olan en kısa süreçte sezgisel yeme uygulamalarının kişinin yeme davranışına adapte etmesi önerilmektedir (3). Bariatrik cerrahi sonrası yeme farkındalığı ve farkındalık eğitimi konularını kapsayan 8 haftalık bir online grup müdahale çalışmasının sonuçları yapılan müdahalenin tekrar ağırlık kazanımını engellemek ve psikolojik fonksiyonu geliştirmek için kullanışlı olacağı şeklinde yorumlanmıştır. (16) Bariatrik cerrahi sonrası erken dönemde (3-11. ay) katılımcılar ile yapılan bir çalışmada IE-2 skoru ile tekrar ağırlık kazanımı korkusu ile negatif ilişki, öğünlerden tatmin olma, beslenme alışkanlıklarını uzun dönemde korunacağına dair öz-yeterlilik, yeme farkındalığı arasında pozitif ilişki olduğu öne sürülmüştür (17). Sezgisel yeme bariatrik cerrahi sonrası bozulmuş yeme davranışının düzeltilmesinde, “normal” yeme alışkanlıklarının ve davranışlarının kazanılmasında, ameliyat sonrası ağırlık kaybını artmasında ve ameliyat sonrası geri ağırlık kazanımının engellenmesi ve geri kilo almış bireylerde tekrar kilo vermeyi desteklemekte etkili bir yöntem olabilir.

Kaynaklar

1. Cohen R. Bariatric surgery: Time to move beyond clinical outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(11):829-831.
2. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.

BMJ. 2013;347(oct22 1):f5934-f5934.

3. ASMBS. Estimate of Bariatric Surgery Numbers, 2011-2018 | American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Available at: <https://asmbs.org/resources/estimate-of-bariatric-surgery-numbers>. Published 2018. Accessed February 7, 2021.
4. Velapati, S. R., Shah, M., Kuchkuntla, A. R., Abu-Dayyeh, B., Grothe, K., Hurt, R. T., & Mundi, M. S. (2018). Weight regain after bariatric surgery: prevalence, etiology, and treatment. *Current nutrition reports*, 7(4), 329-334.
5. King WC, Hinerman AS, Belle SH, Abdus WS, Courcoulas AP. Comparison of the performance of common measures of weight regain after bariatric surgery for association with clinical outcomes. *JAMA.* 2018;320(15):1560-1569.
6. King, W. C., Hinerman, A. S., & Courcoulas, A. P. (2020). Weight regain after bariatric surgery: a systematic literature review and comparison across studies using a large reference sample. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 16(8), 1133-1144.
7. Tribble E, Resch E. Intuitive eating: A recovery book for the chronic dieter. 3rd edition. New York: St. Martin's Press, 2012
8. Camilleri, G. M., Méjean, C., Bellisle, F., Andreeva, V. A., Kesse-Guyot, E., Hercberg, S., & Péneau, S. (2016). Intuitive eating is inversely associated with body weight status in the general population-based NutriNet-Santé study. *Obesity*, 24, 1154-1161
9. Denny, K. N., Loth, K., Eisenberg, M. E., & Neumark-Sztainer, D. (2013). Intuitive eating in young adults. Who is doing it, and how is it related to disordered eating behaviors? *Appetite*, 60, 13-19.
10. Dockendorff, S. A., Petrie, T. A., Greenleaf, C. A., & Martin, S. (2012). Intuitive Eating Scale: An examination among early adolescents. *Journal of Counseling Psychology*, 59, 604-611.
11. Tylka, T. L., & Kroon Van Diest, A. M.

- (2013). The Intuitive Eating Scale-2: Item refinement and psychometric evaluation with college women and men. *Journal of Counseling Psychology*, 60, 137–153.
12. Bas, M., Karaca, K. E., Sağlam, D., Arıttıcı, G., Cengiz, E., Köksal, S., & Buyukkaragoz, A. H. (2017). Turkish version of the intuitive eating Scale-2: Validity and reliability among university students. *Appetite*, 114, 391-397.
 13. Atalay, S. (2017). Sezgisel yeme, yeme tutumu, diyet kalitesi ve beden kütle indeksi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi (Master's thesis, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
 14. Hazzard, V. M., Telke, S. E., Simone, M., Anderson, L. M., Larson, N. I., & Neumark-Sztainer, D. (2020). Intuitive eating longitudinally predicts better psychological health and lower use of disordered eating behaviors: findings from EAT 2010–2018. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 1-8.
 15. Nogué, M., Nogué, E., Molinari, N., Macioco, V., Avignon, A., & Sultan, A. (2019). Intuitive eating is associated with weight loss after bariatric surgery in women. *The American journal of clinical nutrition*, 110(1), 10-15.
 16. Wnuk, S. M., Du, C. T., Van Exan, J., Wallwork, A., Warwick, K., Tremblay, L., ... & Sockalingam, S. (2018). Mindfulness-based eating and awareness training for post-bariatric surgery patients: a feasibility pilot study. *Mindfulness*, 9(3), 949-960.
 17. Virani, N., Goodpaster, K., & Perugini, R. (2019). A353 Intuitive Eating Predicts Healthier Relationship with Food in Post-Surgical Bariatric Patients. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 15(10), S145.

DİYABET VE KÖK HÜCRE MOBİLOPATİSİ: DİYABETTE KEMİK İLİĞİ TRAFİĞİ NASIL ETKİLENİYOR?

Doç. Dr. Filiz EKŞİ HAYDARDEDEOĞLU
Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan
Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yüreğir/Adana

ÖZET

Diabetes Mellitus, global bir halk sağlığı problemidir. Yüksek mortalite ve morbidite ile sonuçlanan multiorgan komplikasyonlarına neden olmaktadır. Kemik iliği, diyabetin kronik komplikasyonları için bir hedef haline gelmiştir. Mobilopati, kemik iliği içinde ve kemik iliği ile perifer arasında, değişen kemokin gradiyenti nedeniyle HKH (hematopoietik kök hücre)/EPH(endotelial progenitör hücre)'lerin yetersiz göçü başka bir deyişle mobilizasyonudur. Diyabet, kemik iliği mimarisini ve fonksiyonunu bozmakta, henüz olgunlaşmamış hücrelerin perifere geçişini engellemekte ve rejenerasyon potansiyeli olan hücre sayısını azaltmaktadır. Bir başka deyişle diyabetik hastalarda HKH/EPH sayısı azalmakta ve kök hücre trafiği bozulmaktadır.

Endotelial progenitor hücreler (EPH), endotel rejenerasyonu ve anjiyogenez üzerinde etkilidir. Dolaşımdaki EPH sayısı vasküler hasarı onarma potansiyelini göstermektedir. Dolaşımda 1 µl periferik kanda sadece 3 tane hematopoietik kök/progenitor hücre (HKH) mevcut olup periferik kandaki lökositlerin yalnızca %0.05'i kadardır. Hematopoietik kök/progenitor ve endotelial progenitor hücrelerin sayısı diyabetik bireylerde %30-50 oranında azalmıştır(1) ve diyabetiklerde endojen vasküler hasar onarım mekanizması bozulmuştur. Prediyabetik evreden başlayarak dolaşımdaki HKH sayısı azalmaya başlamakta ve bu azalma zaman içinde devam etmektedir (2). Hiperglisemi kök hücre trafiği ve seviyesinin en önemli belirteci olup glukoz düzeyi ve HbA1C arttıkça HKH sayısı azalmaktadır.

Diyabet, kronik inflamasyon, immün sistem bozuklukları, hematopoietik kök hücre defektleri, bozulmuş hasar onarım mekanizması ve kronik komplikasyonların oluştuğu bir hastalıktır. Yakın zamana kadar diyabet ve hipergliseminin kemik iliği mikroçevresine etkileri konusunda bilinenler yetersizdi. Oysaki deney hayvanlarında ve

insanlarda yapılan son çalışmalar diyabetin kemik iliği mikroçevresinde birçok soruna yol açtığını göstermiştir. Bunlar arasında bozulmuş kök hücre mobilizasyonu (mobilopati), küçük damar hastalıkları (mikroanjiyopati) ve sinir terminal hasarları (nöropati) yer almaktadır. Hipergliseminin yarattığı inflamasyon sonucunda kemik iliğindeki hücrelerin mobilizasyonunu bozulmaktadır.

Hematopoietik kök hücreler (HKH), kendi kendini yenileyebilen hücrelerdir ve kemik iliği mikroçevresinde yer alan nişlerde bulunmaktadır. Nişler içerisinde bu hücrelerin sessizliği, çoğalması, farklılaşması ve göçleri planlanmaktadır. Kemik iliğinde Osteoblastik (endosteal) niş ve vasküler niş olarak adlandırılan iki farklı niş mevcuttur. HKH'ler osteoblastik niş içinde, kemik boşluğunun iç yüzünü çevreleyen ve kemik yapımından sorumlu olan osteoblastlar ile ilişkili iken vasküler niş içinde, kemik iliği sinüzoidlerini çevreleyen endotel hücrelerin yüzeyi ile ilişkidir (1).

Kemik iliği (Kİ) nişleri, kök hücrelerin sessizliğini, çoğalmasını, farklılaşmasını ve göçünü düzenler. Bu iki niş fonksiyonel

olarak birbirinden farklı olup, moleküler sinyaller ve adezyon mekanizmaları ile kök hücreler ile iletişim halindedirler ve uyum içinde çalışmaktadırlar. Osteoblastik niş, HKH'ların uzun dönem sessizliğinin korunmasına katkıda bulunur. Bu durum HKH ve osteoblastların çeşitli adezyon molekülleriyle birbirlerine bağlanmasıyla sağlanır. Endosteal bölgedeki hematopoietik kök hücrelerin kendilerini yenileme kapasitesi kemik iliği merkezinde bulunan hücrelere göre daha fazladır. Ancak bu hücreler yaşlandıkça endosteumdan uzaklaşmaktadır buda yaşla beraber HKH lokalizasyonunun etkilendiğini ortaya çıkarmaktadır (3). Osteoblast sayısındaki artış HKH havuzunun genişlemesine yol açarken, osteoblast sayısındaki azalma kemik iliği HKH sayısının azalmasına neden olmaktadır. Osteoblastik hücrelerden salgılanan, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) de içeren birçok molekül HKH'leri etkilerken bazı yüzey molekülleri de bu hücrelerin nişte kalmasını sağlamaktadır. Ayrıca endosteal nişte yer alan bir diğer hücre olan makrofajların hematopoietik kök hücre mobilizasyonunda önemli bir modülatör olduğu gösterilmiştir (4). G-CSF, osteoblast sayısını ve aktivitesini azaltmakta, stromal hücre kaynaklı faktör 1 (SDF-1- diğer adı CXCL12) konsantrasyonunu baskılamakta ve HKH'lerin sirkülasyona yönelmesine yani mobilizasyona olanak sağlamaktadır (5).

Vasküler niş ise, HKH'lerin kısa süreli çoğalma, miyeloid ya da megakaryositik türe farklılaşma ve dolaşımına katkıda bulunmaktadır. Endotelial hücreler tıpkı osteoblastlar gibi HKH'leri etkileyebilmektedir. Ding ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, endotelial hücrelerin kök hücre faktörlerinin üretimini düzenleyerek HKH'lerin nişte kalmasına olanak sağladıklarını göstermiştir (6). Bazı çalışmalarda endotel hücrelerle direk ilişkide olan perivasküler niş hücrelerinin hematopoietik kök hücre mobilizasyonunda önemli olduğu gösterilmiştir. CD146⁺ perisinüzoidal hücreler kemik oluşumu ve hematopoez üzerinde etkilidir. Bununla beraber SDF-1 α diğer

adı CXCL12 (CAR [CXCL-12 zengin retiküler hücreler) pozitif, vasküler yapıya yakın hücreler iskelet kök hücre özelliklerini düzenlemekte ve platelet kaynaklı büyüme faktörü, CD 44 ve vasküler hücre adezyon molekülü ekspres etmektedirler. Perivasküler hücrelerde ortaya çıkan azalma HKH mobilizasyonuna sebep olmaktadır. Ayrıca Nestin⁺ hücreler nişte yoğun miktarda bulunmakta, nişte retansiyon sinyallerini "down regüle" ederek HKH mobilizasyonuna yardımcı olmaktadır (7,8).

Kemik iliği sert bir konteyner içinde yerleşmiş olup plazma ekstravazasyonu sebebiyle ozmotik basınçta meydana gelen lokal değişimlere çok hassastır. Son dönemdeki veriler, yaşlanma ve hastalıkların niş destabilizasyonuna ve bariyer disfonksiyonuna yol açtığını göstermiştir. Osteoblastik ve vasküler hücreler arasındaki kesinti HKH'lerde azalmaya ve kemik iliği yetmezliğine sebep olmaktadır. Diyabetik bireylerde, kemik iliğinde gelişen azalmış perfüzyon gradiyenti HKH'lerin yerleşiminde ve küçük damarlarda seyrekleşme ortaya çıkarmaktadır (9). Ayrıca Tip 1 diyabetiklerde kemik iliği HKH'lerinde oksidatif stres hasarı, DNA hasarı ve apoptozis artmaktadır.

Tip 2 diyabetik bireylerin kemik iliği aspiratlarında CD34⁺ hematopoietik kök hücre sayısında azalma olduğu gösterilmiştir ki bu da bu hücrelerin periferik kandaki seyrekliğinin göstergesidir. Kemik iliğindeki tipik histopatolojik görünüm, HKH'lerin seyrekliği, yağ depozitleri, artmış apoptozis ve azalmış CD34⁺ hücre yoğunluğudur (10). Kök hücrelerin sayısal azlığının dışında, kemik iliğinde ortaya çıkan endotelial hücre disfonksiyonu, vasküler geçirgenliği artırmakta ve bu da birçok diyabetik komplikasyona zemin hazırlamaktadır.

Mobilopati, kemik iliği içinde ve kemik iliği ile perifer arasında, değişen kemokin gradiyenti nedeniyle kök hücre/progenitör hücrelerin yetersiz göçü başka bir deyişle mobilizasyonudur. Bu durumun özellikle CXCL12/CXCR4 aksındaki regülasyon bozukluğundan kaynaklandığı gösterilmiş-

tir (11).

C-X-C chemokine reseptör tip 4 (CXCR4), stromal hücre kaynaklı faktör 1'e spesifik bir alfa kemokin reseptörüdür. CXCR4 antagonistleri, SDF-1/CXCR4 aksını etkileyerek, CD34 kök hücrelerin ve hematopoietik kök hücrelerin kemik iliğinden saatler içinde mobilize olmasına yardımcı olur.

Kemik iliği kaynaklı hücreler doku onarımında etkilidir ancak diyabetik kemik iliğinde G-CSF ya da doku iskemisi sonrası kök hücre/progenitör hücreler mobilize olamamaktadır. Doku hasar onarım mekanizması işlememektedir. Periferik iskemi sonrası kemik iliğindeki CXCL12 seviyesindeki azalma mobilizasyonun başlaması için anahtar rol oynamaktadır. Ancak diyabetik hastalarda ise iskemi sonrası kemik iliğindeki CXCL12 seviyeleri azalmamakta bu da HKH'lerin yetersiz mobilizasyonuna neden olmaktadır. Son veriler ışığında CXCL12/CXCR4 aks inhibitörü olan Plerixafor (AMD3100), kök hücre mobilizasyonu için onaylanmış olup, granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) ile kombine kullanıldığında miyeloma ve lenfoma hastalarında başarısızlık ihtimalini azalttığı gösterilmiştir (12).

İskemik diyabetik yaralarda CXCR4 antagonistlerinin HKH mobilizasyonunu artırarak düzelmeyi sağlayıp sağlamadığı araştırılmıştır. Bonora ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, iskemik diyabetik yarası olan hastalarda, plerixafor etkinliği değerlendirilmiştir. Plerixafor alan tüm hastalarda HKH mobilizasyonu sağlanmış ancak hedef populasyonun %50 sinde plaseboya göre daha az iyileşme oranı saptandığından çalışma erken sonlandırılmak zorunda kalmıştır (13).

Aktive M1 makrofajlar inflamasyon ve vasküler hastalığı indüklerken, aktive M2 makrofajlar antiinflamatuvar sinyalleri üretmekte ve proanjijojenik etki göstermektedir. Diyabetik bireylerde kemik iliğindeki etkilenim sonrasında M2 makrofaj sayısı azalmakta ve M1/M2 polarizasyonu bozulmaktadır (14). Hematopoietik kök hücre

vasküler biyoloji üzerinde değişik düzeylerde etkisi olan birçok hücreden oluşmaktadır. Diyabetik vasküler hastalıklar, endotel disfonksiyonu, doku hipoperfüzyonu sonrası küçük ve büyük damarlarda ortaya çıkan remodeling ve hipoksi ile karakterizedir. Bu bireylerde yeni damar oluşumu mekanizması hasar görmekte ve iskemik düzelmeye sağlanamamaktadır. Tip 1 diyabetiklerde CD34⁺ hücre sayısı azalmaktadır. Ekstremitelerde iskemisi olan diyabetik modellerde yapılan çalışmada ekzojen CD34⁺ hücre infüzyonunun kan akımının düzelmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (15).

Diyabetik bireylerde neovaskülarizasyon için gerekli olan endotelial progenitör hücre (EPH) fonksiyonları da bozulmuştur. Bu hastalarda hipoksiye cevap olarak EPH kinetik regülasyonu sağlanamamaktadır. Diyabetik farelerde yapılan çalışmada gecikmiş yara iyileşmesinde, EPH'ların mobilizasyonunun bozulduğu gösterilmiştir (16). Hernekadar diyabetiklerde gecikmiş yara iyileşmesinin sebebi multifaktöryel olsa da EPH disregülasyonunun önemli bir sorun olduğu ortaya çıkmıştır. Preklinik çalışmalarda, miyokardiyal, serebral ve ekstremitelerde iskemilerinde ekzojen EPH uygulamasının vasküler terapide etkili olduğu gösterilmiştir (17).

İyileşmeyen diyabetik ülserlerde G-CSF uyarılı EPH uygulamalarıyla yapılan Faz 3 çalışmalarda, yüksek vasküler potansiyele sahip EPH'ler ile daha iyi sonuçlar alınmıştır (18).

Bozulmuş EPH fonksiyonları ve mobilizasyon, diyabetiklerde azalmış neovaskülarizasyondan sorumludur. Bu durumda, endojen kemik iliği kaynaklı EPH'lerin tekrar yapılması diyabetik kronik komplikasyonların tedavisinde yeni olanaklar sunacaktır.

Kan şekeri regülasyonunun sağlanması iskemiyeye kemik iliği cevabını yani mobilopatiyi düzeltmektedir. Ancak kan şekerinin regülasyonu belli bir zaman içerisinde gerçekleşeceğinden, bu etki indirek olarak ileri glikolizasyon ürünleri ve oksidatif stresin

azalmasıyla gerçekleşmektedir.

Niş regülasyonundaki kalıtsal imünite ve diyabetik kemik iliğinde aktive olan pro-inflamatuar yollar dikkate alındığında, antiinflamatuar tedavilerin faydalı olabileceği düşünülebilir ancak bu hipotezi destekleyen çalışmalar henüz mevcut değildir. MicroRNA-155 ile sağlanan epigenetik tedavi ile oksidatif stres kaynaklı apoptozis regüle olmaktadır (19). Böylelikle MicroRNA-155'in kemik iliği niş disfonksiyonları üzerine faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Kemik iliğinde CXCL12 konsantrasyonunun periferdeki CXCL12 konsantrasyonuna göre yüksek olması HKH'leri kemik iliğinde tutmaktadır. Bu durumun tersine dönmesi HKH'lerin mobilizasyonuna olanak sağlamaktadır. DPP-4 enzimi birçok peptidi parçalamakta ve inaktive etmektedir. Kemik iliği hücrelerinin mobilizasyonunda önemli olan CXCL12 de DPP-4 enzimi için bir substrattır. Diyabetiklerde, DPP-4 inhibitörlerinin CXCL12 (SDF1- α) üzerine etki ederek iskemi kaynaklı mobilizasyonu düzelttiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (10,20).

Diyabetik bireylerde yalnızca kök hücre mobilizasyonu değil monosit, makrofaj ve nötrofilleri içine alan hematolojik sorunlar görülebilmektedir. Kök hücrenin, doku hasarını düzeltme, diyabetik komplikasyonların progresyonunu önleme potansiyeli olsa da maliyeti dolayısıyla geniş çaplı kullanımları sorun teşkil edecektir. Bu nedenle endojen kök hücrelerin farmakolojik modülasyonu ile ortaya çıkan küçük tedaviler uzun dönemde etkinlik ve maliyet açısından uygun görülmektedir. Bu konuda araştırmalar halen devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Fadini GP, Ciciliot S, Albiero M. Concise Review: Perspectives and Clinical Implications of Bone Marrow and Circulating Stem Cell Defects in Diabetes. *Stem cells* 2017;35:106–116.

2. Fadini GP, Boscaro E, Kreutzenberg S et al. Time Course and Mechanisms of Circulating Progenitor Cell Reduction in the Natural History of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(5):1097–1102
3. Ferraro F, Lymperi S, Mendez-Ferrer S et al. Diabetes impairs hematopoietic stem cell mobilization by altering niche function. *Sci Transl Med* 2011;3:104ra101.
4. Taichman RS, Reilly MJ, Emerson SG. Human osteoblasts support human hematopoietic progenitor cells in vitro bone marrow cultures. *Blood* 1996;87:518–524.
5. Christopher MJ, Rao M, Liu F et al. Expression of the G-CSF receptor in monocytic cells is sufficient to mediate hematopoietic progenitor mobilization by G-CSF in mice. *J Exp Med* 2011; 208:251–260.
6. Ding L, Saunders TL, Enikolopov G et al. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells. *Nature* 2012;481: 457–462.
7. Sacchetti P, Sousa KM, Hall AC et al. Liver X receptors and oxysterols promote ventral midbrain neurogenesis in vivo and in human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell* 2009;5: 409–419.
8. Sugiyama T, Kohara H, Noda M et al. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity* 2006;25:977–988.
9. Oikawa A, Siragusa M, Quaini F et al. Diabetes mellitus induces bone marrow microangiopathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:498–508.
10. Fadini GP, Albiero M, Seeger F et al. Stem cell compartmentalization in diabetes and high cardiovascular risk reveals the role of DPP-4 in diabetic stem cell mobilopathy. *Basic Res Cardiol* 2013;108:313.
11. DiPersio JF. Diabetic stem-cell “mobilopathy” *N Engl J Med* 2011;365:2536–2538.
12. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase

- III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4767-73.
13. Bonora BM, Cappellari R, Mazzucato M et al.: Stem cell mobilization with plerixafor and healing of diabetic ischemic wounds: a phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stem Cells Transl Med* 2020, 9:965-973.
 14. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Boscaro E et al. An unbalanced monocyte polarization in peripheral blood and bone marrow of patients with type 2 diabetes has an impact on microangiopathy. *Diabetologia* 2013;56:1856-1866.
 15. Schatteman GC, Hanlon HD, Jiao C et al. Blood-derived angioblasts accelerate blood-flow restoration in diabetic mice. *J Clin Invest* 2000;106:571-578.
 16. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM et al. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation* 2002;106:2781-2786.
 17. Asahara T, Kawamoto A, Masuda H. Concise review: Circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine. *Stem Cells* 2011; 29:1650-1655.
 18. Tanaka R, Masuda H, Kato S et al. Autologous G-CSF mobilized peripheral blood CD34(+) cell therapy for diabetic patients with chronic non-healing ulcer. *Cell Transplant* 2012;168: 892-897.
 19. Spinetti G, Cordella D, Fortunato O et al. Global remodeling of the vascular stem cell niche in bone marrow of diabetic patients: Implication of the microRNA-155/FOXO3a signaling pathway. *Circ Res* 2013;112:510-522.
 20. Fadini GP, Avogaro A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and vascular repair by mobilization of endogenous stem cells in diabetes and beyond. *Atherosclerosis* 2013;229: 23-29.

TİP 2 DİYABET İÇİN MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇLER (PROTEOMİKS)

Doç. Dr. G. Gonca ÖRÜK

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasının ardından, genlerin fonksiyonel ürünü olan proteinlere ait bilgi birikimi artmadığı sürece genetik bilginin tek başına yeterli olamayacağı görülmüş ve proteinlerle ilgili çalışmalara ağırlık verilerek "Proteomiks" alanı doğmuştur. Proteomiks bir hücrenin tüm protein içeriği olan proteomunun incelenmesidir. Geliştirilme nedeni, proteinlerin hücrenin, dokunun ya da organizmanın dinamik durumu hakkında daha kesin bilgi vermesidir. Hücrenin neredeyse bütün işlevleri farklı şekil ve büyüklükteki proteinler tarafından gerçekleştirilir. Bazen bir protein yapı itibarıyla aynı olsa bile farklı dokularda farklı işler yapabilir. Örneğin; karaciğer ve böbrek pek çok ortak proteine sahiptir ama bu proteinlere kendi karakteristiklerini kazandırmışlardır. Hücreler metabolik ihtiyaçlarına göre farklı proteinler sentezleyebilir, mevcut proteinlerinin sayısını azaltabilir veya artırabilir. Proteomiksin amacı hücrelerde üretilen tüm proteinlerin işlevini tanımlamak ve bir hastalığın proteinleri nasıl etkilediğini bulmaktır.

Hücrenin belirli bir andaki protein profilini yansıtan proteom, hücre içi ve hücre dışı faktörlerin etkisiyle sürekli değişme eğilimindedir. Proteinler, iç ya da dış uyarıların etkisiyle ve hücre ömrünün farklı evrelerinde translasyon sonrası modifikasyonlara (PTM) uğrar, hücre içinde yer değiştirir, sentez ve yıkım aşamalarından geçer. Proteomiks teknikleri, sadece hücrenin belirli bir andaki protein profilini belirlemekle kalmaz, proteinler arasındaki etkileşimlerin de çalışılabilmesine, bunun yanında hücre içindeki spesifik süreçlerin ve metabolik yolların tanımlanabilmesine olanak tanır. Belirli bir ajana maruz bira-

kılmış bir hücre grubunda proteomda meydana gelen değişiklikler, farklı zamanlarda yapılan analizlerle "hızlandırılmış" halde gözlemlenebilir ve proteinlerin miktar tayini yanında, farklı zamanlarda veya şartlarda karşılaştırmalı analizler gerçekleştirilebilir. Dolayısıyla proteomikte amaç sadece proteinlerin tanımlanması değildir; proteinin hücre içinde nerede bulunduğu, hangi proteinlerle etkileşime girdiği, bu etkileşimlerin hangisinin spesifik olduğu ve bunun hangi hücresel olayları etkilediği ile ilgili bir harita oluşturabilmek de hedefler arasındadır. Tabii ki bu önemli hedefler, moleküler biyoloji, biyoinformatik, biyokimya, vb. birçok farklı disiplinin birlikte çalışmasını gerektirir. Geniş tanımıyla proteomiks, bir hücrenin, dokunun ya da organın, hatta organizmanın belirli bir zamandaki protein içeriğinin, tüm protein izoformları, modifikasyonlar ve etkileşimlerle birlikte ortaya konma çalışmalarını kapsar.

Proteomiks çalışmalarının uluslararası iş birliği ile geliştirilebilmesi ve İnsan Proteom Projesi'nin hayata geçirilebilmesi amacıyla, 2001 yılında İnsan Proteom Organizasyonu (HUPO) kurulmuştur. HUPO'nun birincil hedefi, insan genomunda protein kodladığı tahmin edilen yaklaşık 20.300 genin her biri için en az bir protein ürününün tanımlanması, ve translasyon sonrası modifikasyon, tek amino asit polimorfizmleri ve alternatif uç birleştirme gibi mekanizmalar sonucu ortaya çıkan izoform örneklerinin belirlenmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu yolla, insan organizmasına ait protein temelli moleküler yapının haritasının çıkarılması, biyolojik ve moleküler mekanizmaların aydınlatılması ve hastalıkların tanı, tedavi,

takip ve önlenmesinde bilgi sağlayabilecek bir kaynak oluşturulması hedeflenmektedir. HUPPO'nun çalışmalarının paralelinde, 2005 yılında İnsan Protein Atlası oluşturulmaya başlanmıştır.

Proteomiks çalışmalarının hedefleri arasında, hastalıkların erken tanısı, farklı evrelerinin tanımlanabilmesi, tedavi amaçlı uygulamaların daha iyi değerlendirilebilmesi için yeni ve etkili biyobelirteçlerin geliştirilmesi önemli yer tutmaktadır. İdeal bir biyobelirtecin taşınması gereken özellikler arasında, belirli bir hastalık için özgün olması, bu hastalığın erken tanısını mümkün kılması, hastalık gelişimi ile miktarında değişim meydana gelmesi, ilaç tedavisine cevabın takip edilebilmesine olanak tanınması, kolayca elde edilebilecek biyolojik materyalde çalışılabilmesi ve duyarlı, spesifik, tekrarlanabilir, kolay uygulanabilir bir metod ile belirlenebilmesi sayılabilir. Belirli bir hastalıkla ilişkili protein belirteçlerin, hastalığın tanısında, prognozun değerlendirilmesinde ve uygun tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde önem taşıdığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, istenen duyarlılık ve özgünlüğün artık tek bir biyobelirteç yerine hastalıkların farklı yönlerini yansıtabilecek "biyobelirteç panelleri" ile sağlanabileceğini göstermektedir.

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) genetik ve çevresel faktörler ile birlikte etkileşim içerisinde ortaya çıkan karbohidrat, lipid, protein metabolizmasında bozukluk ile seyreden kompleks bir metabolik hastalıktır. Tüm dünyada T2DM prevalansı arttıkça diyabetin ortaya çıkışını öngörebilen, diyabet tanısı ve takibini mümkün kılan ve sonradan ortaya çıkabilecek kardiyovasküler ve diğer komplikasyonlar açısından riskin belirlenmesini sağlayan maliyet-etkin metodların geliştirilmesi daha da önem kazanmaktadır. Bu kronik metabolik hastalığın moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi amacı ile T2DM tanı ve takibi gibi birçok basamakta genomiks, metabolomiks, proteomiks ve diğer omiks teknolojilerinin kullanıldığı birçok

biyobelirteç tanımlamıştır. Önceleri araştırmalar geleneksel metabolik yollar olan beta hücreleri, iskelet kasları ve karaciğer üstünde odaklanır iken, yağ hücrelerinde artmış lipoliz, inkretin aksında yetersizlik, alfa-hücre hiperaktivitesinden kaynaklanan hiperglukagonemi, böbrekte artmış glukoz reabsorpsiyonu ve inflamasyon gibi mekanizmaların T2DM patogenez ve progresyonundaki rollerinin ortaya konması ile potansiyel belirteçler ortaya çıkmıştır.

Biyobelirteçler T2DM gelişme riskini öngörmeye kullanıldığı gibi, mikro ve makrovasküler komplikasyonlar için risk belirlenmesinde de kullanılmaktadır. 6000 hastada ölçülen 64 aday proteinden sadece 6 biyobelirtecin (adiponektin, CRP, ferritin heavy chain 1, glucose, interleukin-2 receptor A (IL-2RA), ve insülin) 5 yıl içinde T2DM gelişme riskini tek bir kan glukoz düzeyi ve HOMA-IR'ya göre daha iyi tahmin ettirebileceğini göstermiştir. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski normal bireylere göre daha yüksektir. ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) çalışmasında NT-proBNP, growth differentiation factor 15, trefoil factor 3, 2-macroglobulin, glutathione S-transferase, peroxiredoxin-4, angiopoietin-2, macrophage derived chemokine, YKL-40, and insulin-like growth factor-binding protein 2 gibi biyobelirteçlerin bağımsız bir şekilde mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Natriüretik peptidler ve high sensitivity cardiac troponin (hsTn) gibi kardiyak biyobelirteçler geleneksel risk faktörleri ile karşılaştırıldığında, gelecekteki kardiyak riski belirlemede güçlü bir rol oynamaları nedeni ile T2DM'li hastalarda standart risk sınıflamasının bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

Gelişmiş ülkelerde diyabetik nefropati (DN) kronik böbrek yetersizliğinin (KBY) en sık rastlanan nedenidir. Renal fonksiyonlar indirek olarak glomerular filtrasyon hızı (GFR), kreatinin klirensi, serum kreatinin ve proteinuri ile takip edilmektedir.

Ancak GFR ve kreatinindeki değişiklikler erken dönemde ortaya çıkarken proteini genellikle hastalığın geç döneminde gözlenmektedir. Üriner biyobelirteçlerin erken dönemde kullanılması DN'nin erken döneminde ortaya çıkan renal tübül lezyonların tespiti, hastalığın önlenmesi ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Tubuluinterstisyel hasarı gösteren renal biyobelirteçlerin [Urinary liver fatty acid-binding protein (L-FABP), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG)] oranı diyabetik hastada kalıcı böbrek hasarı ve prognozu yansıtmaktadır. Cystatin C (CST3), angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), uriner alpha-1-microglobulin, nephrine, ve angiotensinogen kullanılan diğer proteinlerdir. CST3 düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir, tubuler hasarı gösterir, diyabetin erken döneminde pre-diyabetik nefropatide artar.

Glomeruler podosit proteini olan nefrin non-invaziv erken dönemde ortaya çıkan glomerüler bir belirteçtir. Transferrin (TF) glomerüler bariyerden kolaylıkla geçer, mikroalbuminüri ve vasküler komplikasyonları olan T2DM'li hastalarda artar. Laminin glomeruler bazal membranın bir parçasıdır, normal albuminüri hastalarda idrarda artmış olarak bulunabilir. Seruloplazmin, glikozaminoglukanlar DN erken dönemde artan diğer glomerüler biyobelirteçlerdir, ancak rutin klinik kullanıma girmemişlerdir. "CKD273" ise üriner peptid-bazlı bir biyobelirteçtir, böbrekte kollajen fragmanları, inflamasyon ile ilişkili proteinlerden oluşur, KBY'de oluşan moleküler değişiklikleri yansıtır. KBY'de hızlı ilerleme olduğunda progresyonu erken dönemde gösteren iyi bir biyobelirteçtir.

Proteomiks çalışmaları son yıllarda diyabetik ayak ülser alanında da kullanıma girmiştir. İnsanlarda dolaşımda en yüksek miktarda bulunan lökosit olan nötrofiller vücuda giren mikroorganizmaların yok edilmesinde ilk basamakta yer almaktadır. Granüler proteinler tarafından oluşturulan ekstrasellüler lifler ve aktivasyon

ile salınan kromatin nötrofil ekstrasellüler traps (NETs) olarak adlandırılır. NETs oluşumu nötrofillerin ölümü anlamına gelir ve NEToziz olarak adlandırılır. NETs infeksiyöz ve inflamatuvar faktörlerin yol açtığı histon, DNA, nötrofil elastazdan oluşmaktadır. Yüksek glukoz seviyeleri NETozize yol açar. NETs diyabetik yara ve diyabetik retinopati dahil olmak üzere diyabetik komplikasyonların patogenezinde rol oynar. NEToziz doğal bir savunma sistemi olmakla birlikte, yüksek miktarda veya disfonksiyonel NEToziz tromboz, inflamasyon, endotel disfonksiyonuna yol açabilir. Proteomiks kullanılarak NET bileşenlerinin (elastase, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, protease 3, ve protein) iyileşmeyen diyabetik ayak ülserlerinde artmış olduğu, nötrofil elastaz düzeylerinin infeksiyon ve yara iyileşmesinde gecikme olan durumlarda arttığı gösterilmiştir.

Proteomiks çalışmalarının çok önemli bir sınırlaması hem teknik nedenlerle hem de proteinlerin ve protein etkileşimlerinin hücre içindeki dinamik yapısından dolayı tekrarlanabilirliklerinin genellikle düşük olmasıdır. Farklı laboratuvarlar arasında aynı tip dokuda yapılan çalışmalardan oldukça farklı sonuçlar alınabildiği gibi, aynı laboratuvarlarda tekrar edilen yaklaşımların tutarlı sonuçlar vermediği de görülebilmektedir. Yine proteomiks çalışmalarında kullanılan bazı tekniklerin otomasyona yatkın olmaması, çalışmaların uzun sürmesine ve zahmetli olmasına yol açan etkenlerdendir. Bu tekniklerin otomasyona uygun hale getirilmesi, metodolojilerin standardize edilmesi, bunun yanında ölçme yöntemlerinin iyileştirilmesi hem tekrarlanabilirliği artıracak hem de uygulamaların daha kısa sürede ve kolaylıkla yapılmasını sağlayabilecektir.

Sonuç olarak diyabet komplikasyonlar ile seyreden heterojen bir hastalıktır. Şu anda diyabet tanısı ve takibi temel olarak glisemik göstergeler ile yapılmaktadır. Halbuki disgliseminin altında yatan mekanizmaları ortaya koyan biyobelirteçleri tanımlayan daha fazla çalışma yapılarak hedefe yöne-

lik ve kişiyeye özgün tedaviler geliştirilmesi mümkündür. Geleneksel risk faktörleri ile karşılaştırıldığında, biyobelirteçler hastalık ile ilgili gelecekteki riskleri görmeye önemli bir imkân sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Scirica BM. Use of Biomarkers in Predicting the Onset, Monitoring the Progression, and Risk Stratification for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry* 2017; 63:1: 186-195.
2. Riaz S. Study of Protein Biomarkers of Diabetes Mellitus Type 2 and Therapy with Vitamin B1. *Journal of Diabetes Research Volume* 2015, .doi.org/10.1155/2015/150176.
3. Mandal S. New molecular biomarkers in precise diagnosis and therapy of Type 2 diabetes. *Health and Technology* 2020 10:601–608.
4. Herder C, Kowall B, Adam G, Tabak, Rathmann W. The potential of novel biomarkers to improve risk prediction of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57:16–29.
5. Kolberg JA, Jorgensen T, Gerwien RW, Hamren S, Mc-Kenna MP, Moler E, et al. Development of a type 2 diabetes risk model from a panel of serum biomarkers from the Inter99 cohort. *Diabetes Care* 2009;32:1207–12.
6. Gerstein HC, Pare G, McQueen MJ, Haenel H, Lee SF, Pogue J, et al. Identifying novel biomarkers for cardiovascular events or death in people with dysglycemia. *Circulation* 2015;132:2297–304.
7. Hillis GS, Welsh P, Chalmers J, Perkovic V, Chow CK, Li Q, et al. The relative and combined ability of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict cardiovascular events and death in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:295–303.
8. Tofte N, Persson F, Rossing P. Omics research in diabetic kidney disease: new biomarker dimensions and new understandings? *Journal of Nephrology* 2020; 33:931–948.
9. Wang Y, Shao T, Wang J, Huang X, Deng X, Cao Y, Zhou M, Zhao C. An update on potential biomarkers for diagnosing diabetic foot ulcer at early stage. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021;133: 110991.

KANITA DAYALI DİYABET EĞİTİM UYGULAMALARI

Hemş. Giray ERDOĞAN

Ömer Halisdemir Üniversitesi Zübeyde Hanım Sağlık Yüksekokulu

Kanıtı dayalı uygulama hasta ve ailelerin çok yönlü gereksinimlerini karşılamada en yüksek bakım kalitesini sağlayan bir yaklaşım olmakla birlikte klinik uzmanlık ile sistematik araştırmalardan elde edilen araştırma sonuçlarının birleştirilme sürecidir (Sackett ve arkadaşları,1996). Ayrıca var olan en iyi ve güncel kanıtı aramayı, klinik uzmanlıkla değerlendirmeyi yaparken hastanın gereksinim ve tercihlerini göz önünde bulundurmaya kapsayan, klinik karar vermede “problem çözme yaklaşımı”dır.

Hemşirelikte kanıtı dayalı uygulamalar konusunu tam olarak kavrayabilmek için hemşirelik-bilim ve araştırma ilişkisini açıklayabilmek gereklidir. Bilim; merak etme, soru sorma ve bu sayede sonuca ulaşma yolculuğudur. Bilim yapan bireyler her daim objektif, tarafsız ve kuşkuçudur. Bilim dinamikdir. Yapılan yeni çalışmalarla bilgilerdeki doğruluk değişebilir. Hemşirelikte bilim, gerçekleri daha iyi anlamak, açıklamak, önceden tahmin edebilmek ve kanıtlamak için kullanılan zihinsel süreçtir. Hemşirelikte profesyonelleşmenin koşulu, bilimi ve bilimsel yöntemleri iyi anlamak ve mesleğe yansıtmasıdır. Hemşirelikte bilimsel gelişmenin en temel aracı “Araştırma”dır. Araştırma birçok hemşire için yeni bir yaşam biçimidir. Araştırma dünyasına giren hemşirenin algıları, düşünme yöntemleri değişir ve gelişir. Bilimsel tutum ve davranışların kazanılması için “Araştırma eğitimi” önemlidir. Hemşireler çalıştıkları alana yeni bilgiler katmak, gerçekçi karar vermek ve verdiği kararların arkasında durmak istiyorsa; araştırma yapmak, araştırma okumak ve araştırma sonuçlarının uygulamada kullanmak zorundadır.

Kanıtı dayalı diyabet eğitim uygulamalarını tam olarak anlayabilmek için Diyabet Özyönetim Eğitimi ve Desteği (DÖYE/D) Standartları ve Temel Kavramlarını açıklamak gereklidir. Diyabet Öz-yönetim Eğitimi ve Desteği; diyabeti olan ve diyabet riski taşıyan bireylere tedavinin bileşeni olarak uygulanır. Bu hizmeti tutarlı bir şekilde sağlamak için (1) kurumsal yönetim ilkelerine (2) uygun eğitim ortamlarına, (3) eğitim kaynaklarına ve (4) düzenli başvuru sürecine gerek vardır.

Diyabet Özyönetim Eğitimi ve Desteği (DÖYE/D) Standartları (Diabetes Care, 2017)

Organizasyon yapısı: Tüm diyabet birimleri DÖYE/D hizmeti sağlar. Sürekliliği destekler. Eğitimcilerin görev tanımını yapar.

1. Program koordinasyonu: Eşgüdümünü sağlamak için bir kalite koordinatörü atanır. Koordinatör hizmeti değerlendirir, iyileştirmeleri yapar.
2. Dış destek: Programın kalitesini yükseltmek için dış paydaşlardan yararlanır.
3. Erişim: Diyabetlinin eğitime erişim engelleri düzenli olarak değerlendirilir.
4. Yönetici eğitimi: Eğitim programını yönetir. Ekibi değerlendirir ve eğitime katılacakları belirler.
5. Müfredat: Eğitim konularını, yöntemleri ve eğitim araçlarını içeren rehber hazırlanır. Rehber bilimsel kanıt ve uygulamalara dayalıdır. Hastanın ihtiyaçlarına, tercihlerine ve hazır oluş durumuna göre uygulanır.
6. Bireyselleştirme: Bireye odaklı eğitim planı için hasta değerlendirir.

7. Sürekli destek: Hastaların eğitimleri sürekli desteklenir. Mevcut kaynaklardan, seçeneklerden haberdar edilir.

8. Katılımcı gelişimi: Eğitimciler, katılımcıların destek ihtiyaçlarını değerlendirmek için öz-yeterliliğini, öz-yönetim başarılarını ve klinik sonuçlarını değerlendirir.

9. Kalite geliştirme: Eğitim hizmetleri, yeterliği ve geliştirilmesi gereken alanlar sürekli değerlendirilir ve çözüm yolları aranır.

DÖYE/D'nin Temel Kavramları

Terapötik yaklaşım: Katılımcıları güçlendirmek, gerçeklerle yüzleştirmek ve yetkilendirmektir. Bilgi, saygı ve eşitlik barındırır.

Öz-yeterlik: Bireyin başarma yeteneğine duyduğu güveni ve inancıdır.

Öz-bakım: Bireyin kendi sağlığı için kendine düşeni yapmasıdır.

Güçlendirme/Yetkilendirme: Bireye, bir şeyi yapabileme yeteneği /yeterliliği / yetkisi kazandırmaktır. Güçlendirmenin temelinde eşitlik, işbirliği ve terapötik ilişki yatar.

Yapılandırılmış grup eğitimi, motivasyonel görüşme, akran desteği girişimleri ve mobil uygulamalar Diyabet Özyönetim Eğitimi ve Desteği (DÖYE/D) yöntemlerindedir.

- Yapılandırılmış grup eğitiminde **bilimsel kanıtlar**; yapılandırılmış grup eğitiminin Tip1, tip2 diyabet ve obez sorunu olan; ergen, erişkin, gebe, yaşlı tarafından kabul gören bir yöntem olduğunu ve Tip2 diyabette hem klinik hem de psikososyal sonuçları iyileştirmede etkili olduğunu bildirmekte, ancak başarıya ulaşmak için eğitimin uzun süreli olması ve sürekli gerektirdiği vurgulanmaktadır (Chew et al. 2017; Caro Minschart, C.et al.2020; Gori, et al. 2017).
- Motivasyon görüşmeleri eğitim/da-

nışmanlık yöntemidir. Diyabet eğitiminde kullanılan bir tekniktir. Bu tekniğin temel ilkesi, kişinin davranış değişimi için motivasyonunu güçlendirmektir. Davranış değişikliğine direnç gösteren diyabetlilerde daha etkilidir. **Bilimsel kanıtlar** motivasyonel görüşmenin Tip 2 erişkin diyabetlilerde tedaviye olan inançları ve öz yeterlik gücünü artırdığını, davranış değişikliği için motivasyonu geliştirdiğini ve HbA1C'yi azaltmada etkili olduğunu bildirmektedir. Ayrıca motivasyonel görüşmelerin, grup temelli ve psikolojik sorunlara odaklı görüşmelerden daha etkili olduğu vurgulanmaktadır. Bu bağlamda Tip 1 ergen diyabetlilerde eğitimcinin yeterliliği çok önemlidir. Davranış geliştirmek için öz-yeterlilik, özerklik ve ilişki yöntemleri esastır. Glisemik kontrolü zayıf, uyumsuz ergenlerde, “ikna ve yüzleşme” modülünün kullanılması önerilir. Görüşmeler duygusal, sosyal ve ailevi süreçleri içermeli, ebeveyn ve akranlar ile yapılan görüşmeler tercih edilmelidir (Della-sega, C, et al. 2012; Berhe., Gebru, & Kahsay, 2020; Stenov, V. et al. 2017; Christie & Channon, 2014; Tuomaala, et al. 2021).

- Akran desteği; “Bir diyabetli başka diyabetlilerin deneyimlerinden öğrenebilir” yaklaşımı benimsenir. Ortak özellikleri olan, benzer sorunları, duygu ve davranışları yaşayan grupların yardımlaşması, iletişime geçmesi esasına dayanan planlı bir eğitim modelidir. **Bilimsel kanıtlar** akran desteğinin HbA1c üzerinde olumlu etki sağladığını zayıf glisemik kontrolü olan hastaların, akran programlarına daha sık katılması gerektiğini vurgulamaktadır (Li Qi, et al. 2015). Ayrıca 20 yaş altındaki ergenlerde akran desteğinin, “Bilgi; Tutum; Performans; HbA1C; Psiko-

sosyal / Yaşam kalitesi, Başetme, Öz bakım, Kendine güven, Sosyal destek, Sosyal beceri ve Diyabetle ilgili çalışmaların incelendiği bir metaanaliz araştırmasındaki bulgular, akran desteğinin sınırlı ve düşük düzeyde etkisi olduğunu, çocuklarda ve gençlerde diyabeti yönetmeye kısmen yardımcı olabileceğini göstermiştir. (Kazemi, et al. 2016).

- İnternet ve bilişim teknolojinde gelişmeler “diyabetliye ulaşma” ve “geri bildirim alma” döngüsünü içerdiği için DÖYE/D için fırsat oluşturmuştur. Yaşadığımız küresel salgının sınırlılıkları bu sistemi desteklemektedir. **Bilimsel kanıtlar** mobil uygulamalar-internet tabanlı diyabet eğitimlerin metabolik değişkenler, fiziksel aktivite, sağlıklı beslenme alışkanlığı gibi yaşam biçimi davranışlarının gelişmesini olumlu etkilediğini, diyabette düzenli bakımı, bilgi deste-

ğini, klinik sonuçlarda iyileşmeyi ve eğitimin sürekliliğini desteklediğini bidirmektedir (Cha ve ark., 2017; Muller ve ark., 2017; Greenwood ve ark. 2017). 6 sistematik incelemenin metaanaliz sonuçlarına göre, erişkin Tip1 diyabetlilere uygulanan mobil girişimler, glisemik kontrol ve kilo azaltmada etkili olmuştur. Kriterler: **(1)** İletişim sıklığı, **(2)** Uygun mesajların seçilmesi ve **(3)** Mesajların etkisinin sürekli değerlendirilmesidir (Wang, X. et al.,2019). Günümüzde tip1 ve tip2 diyabetlilerin becerilerini artıran ve tedaviye uyumu sağlayan çok sayıda akıllı telefon uygulamaları geliştirilmiştir. Bu uygulamaların büyük oranda, HbA1c düzeylerini ve hipoglisemi oranlarını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Ancak, programların geçerliği ve güvenilirliği bilimsel kuruluşların ve otoritelerin yönergeleri ile kanıtlanmalıdır.

DİYABETTE ÜRİK ASİT, TEDAVİDE POTANSİYEL BİR HEDEF MİDİR?

Doç. Dr. Göknur YORULMAZ
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.

Hiperürisemi, serum ürik asit düzeyinin erkeklerde $>7,0$ mg/dl veya kadınlarda $>6,0$ mg/dl olması olarak tanımlanır. Diyet alışkanlıklarındaki değişiklikler ile hiperürisemi daha sık görülmeye başlanmıştır. Framingham çalışmasından elde edilen verilere göre, hiperürisemi 1970'lerin başında nüfusun %4,8'inde saptanırken, 1980'lerin ortalarında bu oranın %9,3'e yükseldiği gösterilmiştir.

Hiperürisemi birçok hastada asemptomatiktir fakat serum ürik asit düzeyi 9 mg/dl'nin üzerinde olan hastaların %20'sinde 5 yıl içinde gut geliştiği bildirilmiştir. İlerleyen yaş ve ürik asit seviyesindeki artış gut kliniği için önemli bir risk faktörüdür. Östrojenin ürikozürik etkisi vardır ve bu nedenle kadınlar erkekler göre daha ileri yaşlarda hiperürisemik hale gelir. Hiperüriseminin neden olduğu bilinen klinik hastalıklar (gut, nefrolitiyazis veya akut böbrek hasarı) olmaksızın serum ürik asit yüksekliğinin laboratuvarında saptanması asemptomatik hiperürisemi olarak tanımlanır.

Malignite, böbrek yetmezliği, toksinler, kurşun toksisitesi ve diyet ürik asit yüksekliğinin nedenleri arasındadır. Ürik asit atılımı > 800 mg / 24 saat olması durumunda aşırı ürik asit üretiminin olduğu patolojiler akla gelir ve bu hastalarda hiperürisemilerinin altta yatan nedeni daha kapsamlı bir şekilde araştırılmalıdır.

Asemptomatik hiperürisemide çoğu hasta için spesifik bir tedavi önerilmemekte, yaşam tarzı ve diyet değişikliği tavsiye edilmektedir. Non-farmakolojik tedaviler içinde kilo kontrolü, düzenli egzersiz, pü-

rin içeriği yüksek olduğu bilinen gıdalar, alkol ve bira tüketiminin azaltılması önerilir. Hastaların kronik hastalıkları nedeni ile ilaç kullanımları var ise tedavilerini düzenlerken ilaçların ürik asit düzeyine olan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Örnek olarak hipertansiyonu olan bir hastada ürikozürik etkisi olan Losartan tercih edilebilirken diüretik kullanımından kaçınılmalıdır.

Çalışmalarda ürik asit yüksekliğinin endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve oksidatif stresi tetiklediği gösterilmiştir. Ürik asidin patolojik rolü üzerine tartışmalar devam etse de hipertansiyon, insülin direnci ve renal hastalıklarda da rolü olduğunu düşündürmektedir. Hiperürisemi tedavisinin gutu olmayan hastalarda kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığı ya da miyokard enfarktüsünde azalma olduğunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Ancak konunun daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Günümüzde eş zamanlı gut olmadığı sürece ürik asidi düşürücü tedaviler önerilmemekle birlikte diyabetik hastalardaki inflamasyondaki artışa ürik asitin de katkısı düşünüldüğünde diyabetik hastalarda ürik asidin düşürülmesi hastalığın seyrinde olumlu etkiler oluşturabilir.

KORONER BY-PASS CERRAHİSİ VE SONRASINDA DİYABET YÖNETİMİ

Prof. Dr. Gonca TAMER
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Diyabetli hastada; hiperglisemi, hipoglisemi ve kalıcı glisemik dalgalanmalar, enfeksiyon insidansını ve mortaliteyi artırabilir. Bu nedenle, makul perioperatif glisemik tedavi stratejisi, kalp cerrahisi geçiren diyabetli hastalarda başarılı operasyon ve iyi prognoz için çok önemlidir (1,2).

Perioperatif dönemde glisemik kontrol stratejisi, diyabetli hastalarda, non diyabetiklerden farklıdır. Diyabetli hastalar, perioperatif dönemde hiperglisemiye daha yatkın olduğundan, bu hastalarda glisemik kontrolü çok önemlidir. Bununla birlikte, diyabetli hastalarda optimal perioperatif glisemik hedefler için henüz bir konsensüs yoktur (3)

Perioperatif hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz riskini artırır. Hiperglisemi, ozmotik diürez yaparak dehidratasyona ve hipokalemiye neden olabilir. Böylece fibrilasyon, mekanik ventilasyon bağımlılığı, yara enfeksiyonu ve ölüm riskini artırır. Hiperglisemi, serum sodyum düzeyinde azalmaya bağlı olarak hacim genişlemesine, proinflatuar sitokinlerin salınmasına, mikrovasküler vazodilatör fonksiyonun bozulmasına, ileri glikozilasyon son ürünlerinin birikmesine, kalpte kronotropik yetersizliğe sebep olarak hem koroner dolaşım hem de miyokardiyal doku üzerinde olumsuz etki yapar (4-6).

Hipogliseminin ise bilişsel işlev bozukluğa ve beyin ölümüne yol açma potansiyeli vardır (7). Bununla birlikte, kalp cerrahisi için perioperatif glisemik kontrol standartları hala belli değildir. Berghe ve ark, mekanik ventilasyon uygulanan cerrahi yoğun bakım ünitesindeki erişkinlerde sıkı glukoz kontrolü yapıldığında hastane

ölüm oranlarının %34 azaldığını bulmuştur (6). Yates ve arkadaşları kalp cerrahisi geçiren çocuklarda yaptıkları çalışmalarda postoperatif hipergliseminin komplikasyon ve mortaliteyi artırdığını göstermiş, bu nedenle sıkı perioperatif glisemik kontrolü savunmuşlardır (8).

Berghe ve Yates'in aksine, Gandhi'nin çalışmasının sonuçları, kalp cerrahisi sırasında yoğun insülin tedavisinin inme ve mortaliteyi artırdığını göstermiştir (9).

Xinye yaptığı metaanalizde; intensif tedavi alanlarda atriyal fibrilasyon ve göğüs kafesi yara enfeksiyonunda azalma olduğunu göstermiştir (10). Haga da meta-analizinde; Xinye'ninkini destekler şekilde kalp cerrahisi geçiren diyabetik ve non-diyabetik karma bir hasta popülasyonunda sıkı glisemik kontrolün yoğun bakım hastalarında mortalite ve ameliyat sonrası atriyal fibrilasyon insidansını ve göğüs kafesinde yara enfeksiyonunu azalttığını saptamıştır (11).

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasının (UKPDS) uzun vadeli sonuçları, diyabet süresi kısa olanlarda intensif tedavinin faydalı olduğunu göstermiştir (12). ADDITION-Europe çalışmasının 5 yıllık sonuçları, tedavi biraz yoğunlaştırıldığında ve birçok kardiyovasküler hastalık risk faktörü azaldığında, kardiyovasküler olaylarda %17 azalma olduğunu göstermiştir, fakat bu azalma anlamlı değildir. Erken yoğun tedavinin kardiyovasküler riski azaltıp azaltmadığını belirlemek için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır (12).

Sathya metaanalizinde; Xinye ve Haga'ninkinden farklı sonuçlar bulmuştur. Sathya meta-analizinde, perioperatif

glisemik hedef olarak Glukoz >200 mg/dl ile karşılaştırıldığında, orta derecede perioperatif glisemik hedefi (glukoz 150-200 mg/dl) olan diyabetli hastalarda postoperatif inme ve mortalitede azalma olduğunu, fakat orta derecede perioperatif glisemik hedefi (150-200 mg/dl) olan hastalarla, ve sıkı (100-150 mg/dl) glisemik kontrol hedefi olan hastalar arasında postop inme ve mortalite açısından anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Bunun nedeni; muhtemelen Sathya'nın çalışmasının sadece diyabetikleri değil, aynı zamanda non-diyabetik hastaları da içermesidir, bu da meta-analizdeki hastaların ameliyat sonrası sonuçlar açısından daha düşük riske sahip olmasına ve daha fazla hastanın büyük olasılıkla glisemik kontrol hedefine ulaşmasına yol açmıştır (13).

İnme, kalp cerrahisi geçiren diyabetli hastalarda başlıca ölüm nedenidir (%30'a varan oranlarda). Postoperatif mortalite riski; diyabetli hastalarda inme ile paraleldir. Xinye, meta-analizinde, intensif ve orta düzey glisemik kontrol stratejileri arasında inme ve mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (11).

Marik'in diyabeti olan ve olmayan yoğun bakım hastalarını kapsayan meta-analizinin sonuçları Xinye'nin sonuçları ile paraleldir (14). Marik intensif tedavi grubu (glukoz hedefi 103-124 mg/dl) ile kontrol grubu (glukoz hedefi 139-171 mg/dl) arasında mortalite oranı açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Marik ayrıca sıkı glukoz kontrolü yapılan hasta grubunda hipoglisemik olayların kontrol grubuna göre 7 kat fazla olduğunu göstermiştir. Xinye ise meta-analizinde intensif tedavi grubunda hipoglisemik olaylarda anlamlı bir artış saptamamıştır. Klinik uygulama ile birleştirildiğinde, bu fark, Xinye'nin meta-analizine dahil ettiği çalışmalarda düşük hipoglisemi insidansına bağlı olabilir. Bu durum; hipoglisemik atakların risklerini daha iyi değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşün-

dürmektedir (10).

Hala tartışmalı olsa da perioperatif hipogliseminin potansiyel zararlı etkilerinin, sıkı bir glisemik kontrolün potansiyel faydaları, ile dengelenebilmesi muhtemeldir.

Akut miyokardiyal enfarktüs ile hastaneye yatırılan hastalar arasında diyabet, mortalitenin ve yeni kardiyovasküler olayların bağımsız bir prediktörü olabilir hem kısa hem de uzun vadeli sonuçlar, diyabetli hastalar için diyabetik olmayanlara göre daha kötüdür ve daha önce tanı konmamış diyabeti olanlarda mortalite daha yüksek bulunmuştur. Bilinen diyabeti olan veya olmayan hastalarda, akut koroner sendrom için hastaneye yatış sonrası hiperglisemiyi tedavi etmek için yaklaşımda şu hususlar gözönünde bulundurulmalıdır:

- PCI (Perkutan koroner girişim) uygulanan STEMI hastalarında yapılan bir çalışmada, hastaneye kabul sırasındaki glukoz düzeyinin hem diyabeti olan hem de olmayan hastalarda 30 günlük mortalitenin prediktörlerinden biri olduğu bulunmuştur. Li, hastaneye yatış hiperglisemisinin hem diyabeti olan hem de olmayan hastalarda yaşamı tehdit eden komplikasyonların ve mortalitenin bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir. Bilinen diyabeti olmayanlarda, hastaneye kabul **sırasındaki** plazma glukozunun, MACE in **öngörülmesindeki önemi** birçok araştırma tarafından **desteklense de** AKS (Akut Koroner sendrom) sonrası mortaliteyi tahmin etmedeki rolü hala belirsizliğini korumaktadır (15-18).
- Diyabet ve STEMI hastalarından HbA_{1c} düzeyleri yüksek olanlarda reperfüzyon sonrası artmış 12 aylık MACE oranları bulunmuştur (15). Glikolize hemoglobinin AKS sonrası mortaliteyi tahmin etmedeki rolü belirsizliğini korumaktadır. Ancak daha önce bilinen diyabeti olmayan hastalarda da MACE in olası bir öngörü-

cüsüdür (19).

- Daha önce bilinen diyabeti olsun veya olmasın tüm hastalarda hastaneye yatış sırasındaki hipoglisemi mortalitenin önemli bir prediktörüdür (19,20).
- Hastane içi Glukoz hedefli insülin ve glukoz infüzyonunun, glukoz-insülin-potasyum infüzyonuna göre avantajları olup olmadığı tartışmalıdır. Spesifik glukoz hedeflerine yönelik insülin ve glukoz infüzyonları, hipoglisemi riskini artırırken AKS sonrası mortaliteyi azaltabilir. GİK infüzyonu, birkaç farklı mekanizma ile mortaliteyi azaltabilir. Ekzojen insülin, iskemik miyokard için toksik olan serbest yağ asitlerinin dolaşımdaki seviyelerini ve miyokardiyal alımını baskılar. Yüksek doz glukoz sağlanması, kalp için tercih edilen yakıt haline gelerek akut iskemi sırasında miyokardiyal enerji üretiminin verimliliğini artırabilir. İskemi sırasında hücre içi potasyum seviyeleri tükendiği için, eksojen potasyum sağlanması miyosit içindeki seviyeleri artırır, böylece ventriküler aritmi eşikliğini yükseltir. CREATE-ECLA çalışması, akut STEMI ile başvuran hastalarda 24 saat boyunca verilen yüksek doz GİK solüsyonunun mortalite, kalp durması ve kardiyojenik şok üzerinde nötr bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (21). Bununla birlikte, insülin ve glukoz sabit bir doz kombinasyonunda infüze edildiğinden ve infüzyon, bir hedef glukoz değerine ulaşmak ve bunu sürdürmek için titre edilmediğinden, GİK kolundaki deneklerin büyük kısmında anlamlı hiperglisemi (glukoz >144 mg/dl) geliştirmiştir. Bu durum; GİK rejiminde insülinin potansiyel faydasını maskeleyiş olabilir.
- Akut kardiyovasküler olay sırasında kullanılan yeni glikoz düşürücü ajan-

ların etkisine ilişkin kanıtlar sınırlıdır (19). Ancak SGLT2 inhibitörlerinden empagliflozinin ve canagliflozinin ve GLP-1 agonistlerinin MACE'yi azalttığı gösterilmiştir (24-26)

SONUÇ

- Bilinen diyabeti olan veya olmayan hastalarda, ACS için hastaneye yatış sırasında hipergliseminin nasıl tedavi edileceği hala tartışmalıdır.
- Akut koroner sendrom (AKS) için hastaneye kabul sırasındaki plazma glukoz düzeyi, özellikle önceden bilinen diyabeti olmayan hastalarda MACE in öngörülmesinde rol oynar.
- Hipoglisemi, akut miyokard enfarktüsünü takip eden süreçte diyabeti olan ve olmayan hastalarda mortalite için önemli bir prediktördür.
- Spesifik glukoz hedeflerine yönelik insülin ve glukoz infüzyonları, hipoglisemi riskini artırırken AKS sonrası mortaliteyi azaltabilir.
- SGLT2 inhibitörlerinden empagliflozinin ve canagliflozinin ve GLP-1 agonistlerinin MACE'yi azalttığı gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, Um-pierrez GE, Dellinger EP, Farrokhi ET, et al. Perioperative Hyperglycemia and Risk of Adverse Events Among Patients with and Without Diabetes. *Ann Surg* (2015) 261:97–103.
2. Sebranek JJ, Lugli AK, Coursin DB. Glycaemic control in the perioperative period. *Br J Anaesth* (2013) 111:18–34.
3. McHugh, K, DeVore, AD, Wu, J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and diabetes: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 602–611.
4. Smiley DD, Umpierrez GE. Perioperative

- glucose control in the diabetic or nondiabetic patient. *South Med J* (2006) 99:580–9.
5. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* (2003) 125:1007–2.
 6. vanden Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* (2001) 345:1359–67.
 7. International diabetes Federation *IDF Diabetes Atlas*, 8th edition International diabetes Federation (2017).
 8. Yates AR, Dyke PC, Taeed R, Hoffman TM, Hayes J, Feltes TF, et al. Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient. *Pediatr Crit Care Med* (2006) 7:351–5.
 9. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* (2007) 146:233–43. 10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00018.
 10. Xinye Jin, Jinjing Wang, Yanfang Ma, Xu-eqiong Li, Ping An¹, Jie Wang, Wenfeng Mao, Yiming Mu, Yaolong Chen, Kang Chen. Association Between Perioperative Glycemic Control Strategy and Mortality in Patients With Diabetes Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020 Dec 17;11:513073. doi: 10.3389/fendo.2020.513073.
 11. Haga KK, McClymont KL, Clarke S, Grounds RS, Ng KY, Glyde DW, et al. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* (2011) 6:3. 10.1186/1749-8090-6-3.
 12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. Tip 2 diyabette yoğun glikoz kontrolünün 10 yıllık takibi. *N Engl J Med*. 2008; 359 : 1577–1589.
 13. Sathya B, Davis R, Taveira T, Whitlatch H, Wu WC. Intensity of peri-operative glycemic control and postoperative outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* (2013) 102:8–15. 10.1016/j.diabres.2013.05.003.
 14. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Chest* (2010) 137:544–51. 10.1378/chest.09-1737.
 15. Ahn, J, Hong, TJ, Park, JS, et al. Clinical influence of early follow-up glycosylated hemoglobin levels on cardiovascular outcomes in diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction after coronary reperfusion. *Coron Artery Dis* 2015; 26: 555–561.

TÜRKİYE BESLENME SAĞLIK ARAŞTIRMASINDAN ÖĞRENDİKLERİMİZ

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

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2017 (TBSA-2017), Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi, Hacettepe Üniversitesi ve Hasan Kalyoncu Üniversitesi iş birliğinde, Adrese Dayalı Nüfus kayıt Sistemi (ADNKS) Aile Hekimliği Veri Tabanına dayalı 15 yaş ve üzeri 12896 kişi üzerinde yürütülmüştür. Araştırmanın hedefleri; Türk toplumunun sağlık durumu ile hastalık görülme sıklıklarını, birçok hastalığa ilişkin tüm ülkeyi temsil edecek bilimsel nitelikli ve güncel verileri elde etmeyi, bireylerin beslenme alışkanlıklarını, fiziksel aktivite düzeylerini, ulusal düzeyde zayıflık ve şişmanlık durumunu, besin güvencesizliği konusunda verileri elde etmeyi, besin desteklerinin kullanım durumunu, yaşa, cinsiyete, fizyolojik duruma (gebelik ve emzilik dönemi) göre besin tüketim miktarları ile enerji ve besin öğeleri alım miktarlarını saptamak olarak belirlenmiştir (1).

Araştırmaya katılan 19 yaş ve üzeri bireylerin antropometrik ölçümlerinin sonuçları değerlendirilmiştir; Beden Kütle İndeksi (BKİ) ortalama değerlerine göre %36,6'sı hafif şişman-BKİ 25,0-29,9 kg/m² (erkeklerin %43,4'ü, kadınların %29,2'si), %34,1'i ise şişman ≥ 30 kg/m² (erkeklerin %26,3'ü, kadınların %42,6'sı) olarak belirlenmiştir. TBSA-2010 (2) verileri ile karşılaştırıldığında her iki cinsiyette hafif şişman olan bireylerin sıklığının arttığı, kadınlarda ise aynı zamanda obezite sıklığının da artış gösterdiği tespit edilmiştir. Gebelerin gebelik öncesi BKİ değerlerinin de gebelik dönemlerine göre 25,6-27,0 kg/m² (hafif şişman) arasında olduğu tespit

edilmiştir. Obez gebelerde gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi ile gestasyonel diyabet en çok görülen istenmeyen gebelik durumlarıdır. Normal vücut ağırlığındaki kadınlarla karşılaştırıldığında, obez gebelerin serum trigliserid, çok düşük dansiteli lipoprotein, insülin ve leptin değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (3). Ayrıca, gebelik öncesi obezite veya gestasyonel diyabeti olan kadınlardan doğan çocukların çocukluk çağında ve erişkinlikte yüksek BKİ'ye sahip olma riskleri sürülmektedir (4).

Aynı zamanda bu araştırmada hem obezite hem de metabolik hastalıklar açısından risk göstergeleri olarak kullanılan bel çevresi, boyun çevresi ölçümleri ile bel/kalça oranları, bel/boy oranları da değerlendirilmiş ve toplam bireylerin %61,2'sinin bel çevresinin, %54,2'sinin bel/kalça oranlarının, erkeklerin %72,8'inin, kadınların %72,9'unun bel/boy oranlarının, yine erkeklerin %73,5'inin, kadınların %58,2'sinin boyun çevre ölçümlerinin referans değerlerin üzerinde olduğu rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda özellikle intra-abdominal (visseral) yağlanmanın inflamasyon, hipertansiyon, ateroskleroz, dislipidemi, ateroskleroz, tromboz, insülin direnci, Tip 2 diyabet, karaciğer yağlanması gibi özellikle kardiyometabolik risklerin artışından sorumlu olduğu gösterilmiştir (5-7).

Bu araştırmada bireylerin fiziksel aktivite düzeyi (PAL) değerlendirildiğinde, %39,9'unun ≤ 1.69 (sedanter veya hafif aktivite), %44,6'sının 1,70-1,99 (aktif veya orta aktif), %15,5'i ise $\geq 2,0$ (çok aktif) olduğu saptanmıştır. Global Fiziksel Aktivite Anketi'nin sonuçlarına göre de

%43,0'ı düşük, %32,6'sı orta, %24,5'i de yüksek aktivite düzeyine sahip olarak değerlendirilmiştir. Yapılan sistematik derleme ve doz-yanıt meta-analiz çalışmasına göre, fiziksel aktivite ile Tip 2 diyabet riski arasında ters bir ilişki olduğunu ve fiziksel aktivitenin tüm alt türlerinin diyabet riskini azaltmada faydalı olduğu ifade edilmiştir (8).

On dokuz yaş ve üzeri bireylerin %13,5'inin sabah öğünü, %24,7'sinin öğle öğünü, %3,7'sinin ise akşam öğünü atlattığı saptanmıştır. TBSA-2010 çalışmasına göre kıyaslandığında TBSA-2017 çalışmasında sabah kahvaltısını atlayan bireylerin sıklığının arttığı saptanmıştır. Yapılan bir meta-analiz ve sistematik derleme çalışmasının sonuçlarına göre, haftada 2 kez kahvaltı öğünü atlandığında Tip 2 diyabet gelişme riski %6 artarken, haftada 4-5 kez kahvaltı öğünü atlandığında Tip 2 diyabet gelişme riski %55 olarak rapor edilmiştir (9). TBSA-2017 çalışmasına göre bireylerin en sık tükettikleri ara öğün de gece öğünü olarak saptanmıştır (%64,5). Uzunlamasına yapılan bir çalışmada, kadınlarda gece yeme alışkanlığı ile metabolik sendrom arasında pozitif yönde önemli bir ilişki bulunmuş, ayrıca gece yeme alışkanlığı hem erkeklerde hem de kadınlarda dislipidemi gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (10).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre Türk toplumunda vejetaryenlik sıklığı %0,7 olarak tespit edilmiştir. Vejetaryenliğin en sık kadınlarda, 15-18 yaş aralığında olanlarda görüldüğü, en yaygın türünün lakto-ovo vejetaryenlik olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar, vejetaryen tip beslenme tarzının diyabetten koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir (11,12). Ancak bu tip beslenme tarzında mikro besin ögesi (B_{12} vitamini, Demir vb) yetersizliklerine de dikkat çekilmektedir.

TBSA-2017 çalışmasına göre Türk toplumunda besin desteği kullanma durumuna ilişkin veriler sunulmuştur. Bu verilere göre, 15 yaş ve üzeri bireylerin %9,9'unun

besin desteği kullandığı, en sık kullanan yaş grubunun 65 yaş ve üzeri bireyler (%14,3) olduğu, en az kullanan yaş grubunun ise 15-18 yaş grubu bireyler (%6,1) olduğu tespit edilmiştir. En sık kullanılan besin desteği de B_{12} ve D vitamini olarak tespit edilmiştir. 2017 yılında Gıda Takviyesi Kullanımı Araştırması sonuçlarına göre Türkiye'de besin takviyesi kullanım sıklığı %13 olarak saptanmış, kadınların, 18-34 yaş grubunun, bekarların, üniversite mezunlarının daha fazla besin desteği kullandıkları ve en fazla vitamin-mineral kullandıkları rapor edilmiştir (13). Pandemi ile birlikte 2020 yılında Gıda Takviyesi ve Beslenme Derneği tarafından yapılan çalışmada ise, besin takviyesi kullananların sıklığı %60 olarak saptanmıştır. Her 10 kişiden 9'u bağışıklık sistemini güçlendirmek için bu takviyeleri kullandığını belirtmiştir. Kadınların erkeklere kıyasla besin takviyesi kullanımı anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. En yüksek gıda takviyesi kullanım sıklığına sahip yaş aralığı 25-34 yaş olarak belirlenmiştir. D vitamini, C vitamini ve multivitaminler en fazla tüketilen besin takviyeleri olarak değerlendirilmiştir (14).

Tüm bireylerin yemek hazırlarken ya da pişirirken tuz ekleme sıklığı %91,9 olarak tespit edilmiştir. Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında, bu alışkanlık erkeklerde %90,2 iken kadınlarda %93,6'dır. Tercih edilen tuz türü incelendiğinde, ilk sırada (%83,9) "iyotlu tuzu"un tercih edildiği belirlenmiştir. Sofrada yemeğin tadına bakmadan tuz ekleyenlerin durumu değerlendirildiğinde, "her zaman /tadına bakmadan eklerim" diyenlerin sıklığı %10,5, "nadiren/bazen eklerim" diyenlerin sıklığı %13,4, "hiç eklemem" diyenlerin sıklığı da %76,1'dir. "Her zaman/tadına bakmadan eklerim" diyen erkek bireylerin sıklığı kadın bireylerden daha yüksektir (sırasıyla; %12,4, %8,5). Bu çalışmaya göre, günlük tuz tüketim ortalaması 10.2 ± 4.34 gramdır. Ülkemizde Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'nin

2008’de gerçekleştirdiği SALTürk-1 Çalışması’nda günlük tuz tüketim miktarının 18 g/gün olduğu saptanmıştır. 2012’de yine Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneğine tekrarlanan “Türkiye’de Tuz Tüketimi Çalışmasında (SALTürk-2)” kişi başı günlük tuz tüketimi 15 g/gün bulunmuştur (15). Bu tüketim miktarı WHO’nun günlük 5g tuz önerisinin oldukça üzerindedir (16).

TBSA-2017 araştırmasına göre, 15 ve üzeri yaş grubundaki tüm bireylerden %65,9’u (erkeklerin %64,4’ü, kadınların %67,3’ü) yenilebilir ot tüketmektedir. Yaş dağılımlarına bakıldığında 51-64 yaş grubu bireylerde tüketim en sıktır (%66,4). Bu yaş grubunu sırasıyla, 65 ve üzeri yaş grubu (%66,4), 19-50 yaş grubu (%64,5), 15-18 yaş grubu (%55,7) izlemiştir. 19 ve üzeri yaş grubun tüketim sıklığı %66,8’dir. Yenilebilir ot türlerin dağılımına bakıldığında en sık tüketilenler; %46,6 ile “Çay olarak tüketilen tıbbi bitkiler”, %37,6 ile “Yaprağı yenilenler”, %37,5 ile “Baharat olarak tüketilen tıbbi bitkiler”, %30,1 ile “Meyvesi yenilenler”, %20,5 ile “Yabani (doğa) mantarları”, %11,7 ile “Sapı ve sürgünleri yenilenler”, %7,7 ile “Kökü yenilenler”, %6,1 ile “Tohumu yenilenler”, %3,4 ile “Çiçeği yenilenler”dir.

Araştırmaya katılan tüm bireylerden (15 ve üzeri yaş) %56,4’ü (Erkek: %56,2, Kadın: %56,5) yiyecek-içecek alışverişini kendisi yapmaktadır. Alışveriş yapanların yaş dağılımına bakıldığında %64,1’i 51-64, %60,8’i 19-50, %48,7’si 65 ve üzeri, %15,2’si de 15-18 yaş grubundadır. Bireylerin alışveriş yaparken satın aldıkları ürünlerde ilk dikkat ettikleri özellikler sırasıyla; son tüketim tarihi (%40,6), markanın güvenilir ve bilinir olması (%31,0), fiyat (%24,5), besin değeri ve içindekiler (%9,4), sağlık ve beslenme beyanı (%4,5), ambalajdaki ifadeler/resimler/hatalar (%2,4), Tarım ve Orman Bakanlığı kayıt/onay numarası (%1,7) ve promosyon (%1,7)’dir. Dikkat etmeyen bireylerin sıklığı da %2,5’tir. Türkiye’de 2017 yılında

düzenlenen ve Resmî Gazete’de yayınlanan Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği, gıda hakkında bilgilendirme usulleri ve tüketicinin bilgilendirme hakkının garanti altına alınmasını sağlayacak tedbirleri ortaya koymaktadır. Ayrıca enerji, protein, karbonhidrat, yağ, lif, tuz/sodyum ve tebliğde geçen vitamin ve mineral bilgilerine ve referans alım (RA) oranlarına yönetmelik hükümlerince, etiket üzerinde isteğe bağlı olarak yer verilebilmektedir (17). Besin etiketleri, tüketicilerin yeterli ve dengeli bir diyet oluşturmalarına, özel diyet uygulamalarına (diyabet gibi) ve satın almaları sırasında en besleyici gıdaları seçmelerine yardımcı olmaktadır (18). Besin etiketleri, tüketicilere ürünlerle ilgili bilgi verdikleri, yanlış bilgilerden korunmalarını ve bilinçli seçimler yapabilmelerini sağladıkları için gıda güvenliğinin önemli parçalarından birini oluşturmaktadır (19).

Araştırmaya katılan bireylerde yemek pişirme yöntemlerine ilişkin veriler de sunulmuştur. Bu verilere göre, bireylerin sebze yemeği ve kurubaklagilleri pişirmede en çok tercih ettikleri yöntem “az veya çok suda pişirme/buğulama” (sırasıyla, %55,9 ve %20,9) yöntemi iken, kırmızı et pişirmede kavurma (%29,2) yöntemi, tavuk eti pişirmede fırınlama/ızgara/teflon tavada yağsız pişirme (%36,9) yöntemi, balık da ise yağda kızartma (%51,8) yöntemidir. Yumurtada “haşlama” (%42,1), makarnada “haşlayıp suyunu dökme”(%74,5). Besinlere uygulanan pişirme yöntemleri, besinde kimyasal bozunmalar sonucunda zararlı kimyasal maddelerin meydana gelmesine neden olmaktadır. Bu maddelerin bazıları; heterosiklik aminler (HCA), nitrozaminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAA), Maillard reaksiyonu sonucu oluşan akrilamid, furan, hidroksimetil furfural (HMF), glikasyon son ürünleri (AGE), yağların yüksek ısıda ısıtılması ile oluşan akrolein, trans yağ asitleri, 4-hidroksi-2-trans-nonenal gibi kimyasal maddelerdir. İmmün sistem, beslenme ile

yakından ilişkili olup, vücuda alınan çeşitli besinlerden ve besinlerin içerisinde bulunan maddelerden hızla etkilenmektedir. Pişirme yöntemleri sonucunda oluşan bu maddelerin belirlenen değerlerin üzerinde alınması durumunda immün sistemi olumsuz yönde etkilemekte, mutajenik ve kanserojenik aktivite gösterebilmektedir (20).

Biyokimyasal parametreler açısından 19 yaş ve üzeri bireylerin bazı biyokimyasal bulguları değerlendirildiğinde, %6,9'unun açlık kan glukozu ≥ 126 mg/dL, %36'sının toplam kolesterol düzeyi ≥ 200 mg/dL, %15,9'unun trigliserit düzeylerinin ≥ 200 mg/dL, %30,3'ünün LDL- kolesterol düzeylerinin ≥ 130 mg/dL olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre toplumda kardiyometabolik belirteçlerin yüksek olduğu değerlendirilmiştir.

Bireylerin beslenme durumlarını saptamak için 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı 10-14 gün arayla 2 kez alınmış ve yapılan değerlendirmede, 19 yaş üzeri erkek bireylerin günlük 2196 kkal, kadın bireylerin ise 1617 kkal enerji aldıkları; erkeklerde enerjinin %50,7'sinin kadınlarda ise enerjinin %49,7'sinin karbonhidratlardan geldiği belirlenmiştir. Enerjinin protein ve yağdan gelen oranları ise erkeklerde sırasıyla %15,4 ve %33,6, kadınlarda ise sırasıyla, %14,8 ve %35,4 olarak saptanmıştır. TBSA-2010 verileri ile karşılaştırıldığında enerjinin karbonhidrattan gelen oranının azaldığı, protein ve yağdan gelen oranlarının ise arttığı saptanmıştır. Toplam enerjinin sükrözden gelen oranı %7,8 olarak tespit edilmiştir. Posa tüketim ortalaması ise erkeklerde 24,4 g/gün, kadınlarda ise 20,1 g/gün olarak belirlenmiş ve IOM (Institute of Medicine) önerilerinin altında olduğu saptanmıştır (21). Yapılan çalışmalarda yüksek basit şeker alımının, yüksek glisemik indeksli (Gİ) beslenmenin ve düşük posa alımının hiperglisemiye neden olduğu, oksidatif strese artışa neden olduğu ve pankreasın beta hücrelerinde glikotoksik etki yarattığı bilinmektedir. Düzenli olarak yeterli miktarda diyet lifi

alımı, diyabetli bireylerde azalmış mortalite ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan prospektif kohort çalışmalarda yüksek diyet lifi tüketiminin (kadınlar için >25 g/gün ve erkekler için >38 g/gün) Tip 2 diyabet riskini %20-30 oranında azalttığı bulunmuştur. Yüksek karbonhidrat alınmaya devam edilse bile diyetin glisemik indeksinin düşürülmesinin Tip 2 diyabet riskini azaltabileceği ifade edilmiştir (22-24). Bunu başarmanın bir yolu olarak da beyaz ekmeği düşük Gİ ekmeklerle değiştirmek olarak da ifade edilmektedir. TBSA-2017 verilerine göre her gün beyaz ekmek tüketen bireylerin sıklığının %72,1 olduğu, halen beyaz ekmeğin tüketiminin toplamumuzda yaygın olduğu gösterilmiştir.

Doymuş yağ asidinin toplam enerjiden gelen oranı %11,3 olarak değerlendirilmiş, omega-6/omega-3 oranı da 15,5 olarak rapor edilmiştir. Tüm bu yağ alımları Amerikan Kalp Birliği'nin önerilerinin üzerinde olarak tespit edilmiştir (25). Yüksek yağlı özellikle de yüksek doymuş yağ asidi alımının; insülin reseptörüne bağlanma kapasitesini azaltma, glukozun taşınmasında bozukluk, glikojen sentaz oranında azalma ve iskelet kasında depo trigliserit birikiminin artması gibi bazı etkileri bildirilmektedir (26).

On dokuz yaş ve üzeri bireylerin mikrobesin ögesi alımlarının Diyetle Referans Alım (DRV) karşılama düzeylerine bakıldığında; kadınlarda vitaminlerden A vitamininin %194,2, E vitamininin %121,6, B1 vitamininin %76,5, B2 vitamininin %75,2, B6 vitamininin %74,5, Folatın %106,8, B12 vitamininin %144,7, C vitamininin %145,6 düzeyinde karşılandığı; erkeklerde ise A vitamininin %251,1, E vitamininin %149,7, B1 vitamininin %100,4, B2 vitamininin %110,3, B6 vitamininin %91,8, Folatın %141,0, B12 vitamininin %325,8, C vitamininin %129,9 düzeyinde karşılandığı saptanmıştır. Minerallerden ise kadınlarda kalsiyumun %86,8, magnezyumun %73,4, demirin %72,6, çinkonun %67,5, potasyumun %56,9, fosforun %145,9 düzeyin-

de, erkeklerde ise kalsiyumun %115,2, magnezyumun %92,7, demirin %107,8, çinkonun %89,1, potasyumun %76,7, fosforun %223,0 düzeyinde karşılandığı belirlenmiştir. FAO ve WHO uzmanlar raporuna göre vitamin ve minerallerin yetersiz alımları primer ve sekonder birçok hastalıklara neden olmaktadır (27).

FAO-2013 Gıda Güvencesizliği Deneyimi Ölçeği (FIES) (28) sorularına ilişkin verilere bakıldığında; %23,4'ünün yeterli gıda bulamayabileceği kaygısı taşıdığı, %22,7'sinin sağlıklı ve besleyici gıda tüketemediği, %22,8'inin tüketilen gıda çeşidinde azalma olduğu, %13,1'inin öğün atlamak zorunda kaldığı, %16,5'inin gerekenden daha az besin tükettiği, %8,4'ünününde karnı aç olmasına rağmen yemek yiyememe sorunu yaşadığı tespit edilmiştir.

TBSA-2017 verilerine göre günlük besin gruplarından alınan besinlerin miktarları TÜBER-2015'e (29) göre değerlendirildiğinde süt ve ürünleri ile sebze ve meyve grubundan günlük tüketilen miktarların yetersiz olduğu saptanmıştır. Oysaki sütte bulunan protein, mineraller, vitaminler ve yağ asitleri; kas yapımında, kan basıncını azaltmada LDL-kolesterolü düşürmede, diş çürümelerini, diyabeti, kanseri ve obeziteyi önlemede büyük öneme sahiptir. On yedi kohort çalışmanın değerlendirme sonuçlarına göre süt ürünleri, az yağlı süt ürünleri ve peynir tüketiminin Tip 2 diyabet riski ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (30). Sebze ve meyvelerde bulunan vitamin ve mineraller ile posanın yanı sıra içermiş oldukları fitokimyasalların da karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi, kas hücresi ve adipozitlerde glikoz alımının iyileştirilmesi ve beta hücre fonksiyonunu ve insülin etkisinin iyileştirilmesi gibi birçok yararlı etkileri bulunmaktadır (31).

Sonuç olarak, yetersiz ve dengesiz beslenme, çeşitli hastalıklara yol açar. Toplumun beslenme durumunu ortaya koymak için bilimsel verilere ihtiyaç vardır. Türkiye

Beslenme ve Sağlık Araştırması-2017 verileri, Türk toplumunun hem beslenme hem de sağlık durumu hakkında son derece önemli bir veri kaynağıdır. Ülkemizde de her beş, en geç on yılda bir Beslenme Sağlık ve Besin Tüketimi Araştırması yapılması ve toplumsal değişimlerin izlenmesi gereklidir. Böylece; Ulusal Beslenme Plan ve Politikalarının oluşturulabilmesi, toplum sağlığının korunması ve iyileştirilmesi sağlanabilecektir. Bu araştırmaların sonuçlarına göre; sağlığı koruyucu gıdaların, güvenilir gıda ve sağlığı geliştirici gıdaların yer aldığı sağlıklı beslenme çevrelerinin oluşturulması, gıdalara katılan tuz/sodyum miktarının azaltılması, gıdalardaki doymuş yağ ve trans yağ asidi oranının azaltılması, gıdalara eklenmiş şeker olarak ilave şeker miktarının azaltılması, aşırı enerji alımını azaltmak için porsiyon büyüklüklerini ve enerji yoğunluğunun azaltılması, posa alımının artırılması büyük önem taşımaktadır. Gıda üreticileri, sektör ve endüstri ile işbirliği ile sağlıklı gıdanın sunulabilirliği ve ulaşılabirliğinin sağlanması, sağlıklı beslenme hakkındaki kamu farkındalığının artırılması, tüketicinin doğru ve kolay bilgilendirildiği etiketlenen geliştirilmesi, her yaş grubunda herkes için fiziksel aktivite eylemlerinin desteklenmesi, aktif ulaşım, aktif dinlenceye katılımın teşvik edilmesi ve tüm bunların sağlanmasına önemli bir destek sağlayacak olan toplumda sağlık ve beslenme okuryazarlık düzeylerinin artırılması büyük fayda sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/TBSA_RAPOR_KI-TAP_20.08.pdf
2. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf>
3. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, et al.

- Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Sep;87(9):4231-7, 2002.
4. Schack-Nielsen L, Michaelsen KF, Gamborg M, et al. Gestational weight gain in relation to offspring body mass index and obesity from infancy through adulthood. *International Journal of Obesity* Jan;34(1):67-74, 2010.
 5. Xu Z, Qi X, Dahl AK, et al. Waist to height ratio is the best indicator for undiagnosed Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* Jun 30(6):e201-207, 2013.
 6. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: association for weight management and obesity prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 30(6):1647-1652, 2007.
 7. Zhang Y, Wu H, Xu Y, et al. The correlation between neck circumference and risk factors in patients with hypertension: what matters. *Medicine* 99:47(e22998), 2020.
 8. Aune D, Norat T, Leitzmann M, et al. Physical activity and the risk of Type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *European Journal of Epidemiology* 30:529-542, 2015.
 9. Ballon A, Neuenschwander M, Schlesinger. Breakfast skipping is associated with increased risk of Type 2 Diabetes among adults: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *The Journal of Nutrition* 149(1):106-113, 2019.
 10. Yoshida J, Eguchi E, Nagaoka K, et al. Association of night eating habits with metabolic syndrome and its components: a longitudinal study. *BMC Public Health* 18:1366, 2018.
 11. Olfert M & Wattick RA. Vegetarian diets and risk of diabetes. *Current Diabetes Reports* 18:101, 2018.
 12. Tonstad S, Stewart K, Oda K, et al. Vegetarian diets and incidence of diabetes in the Adventist Health Study-2. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 23, 292-299, 2013.
 13. https://gtbd.org.tr/wp-content/uploads/2018/04/Gida_ve_beslenme_sayi_2.pdf
 14. <https://gtbd.org.tr/gida-takviyesi-kullanimi-ve-beslenme-aliskanliklari-olcumu-anketi-aralik-2020>
 15. <http://www.turkhipertansiyon.org/pdf/salt-turk-2.pdf>
 16. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>
 17. T.G.K. Türk Gıda Kodeksi Gıda Etiketleme ve Tüketicileri Bilgilendirme Yönetmeliği. Resmi Gazete, 29960, 2017.
 18. Çoşkun F & Kayışoğlu S. Besin etiketi okuma alışkanlıklarına tüketici yaşının etkisinin araştırılması. *Journal of Human Sciences* 13(3), 4876-4890, 2016.
 19. Cheftel JC. Food and nutrition labeling in the European Union. *Food Chemistry* 93, 531-550, 2005.
 20. Güneş FE. Pişirme yöntemleri, oluşan kimyasal maddeler ve immün sistem. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics* 2(2):106-12, 2016.
 21. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary reference intakes: energy, carbohydrates, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids*. Washington, DC: National Academies Press; 2005.
 22. American Diabetic Association (ADA). Standards of medical care in diabetes, *Diabetes Care*, 2021.
 23. Weickert MO & Pfeiffer AFH. Impact of dietary fiber consumption on insulin resistance and the prevention of Type 2 diabetes. *Journal of Nutrition* 148:7-12, 2018.
 24. Hodge AM, English DR, O'dea K, et al. Glycemic index and dietary fiber and the risk of Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:2701-2706, 2004.
 25. AHA Dietary Guidelines Revision 2000: A

- statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the American Heart Association. <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.STR.31.11.2751>
26. Sears B & Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids in Health and Disease* 14:121, 2015.
 27. Food and Agriculture Organization; World Health Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition: Report of a joint FAO/WHO expert consultation, Bangkok, Thailand, 21-30 September 1998. Geneva: WHO and FAO; 2004.
 28. FAO. The Food Insecurity Experience Scale Development of a Global Standard for Monitoring Hunger Worldwide. FAO Technical Paper Version 1.1, Rome, 2013.
 29. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklen-ti/10915,tuber-turkiye-beslenme-rehberipdf.pdf>
 30. Aune D, Norat T, Romindstad P, et al. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition* 98:1066–83, 2013.
 31. Bacanlı M, Dilsiz Aydın S, Başaran N. Effects of phytochemicals against diabetes. *Advances in Food Nutrition Research* 89:209-238, 2019.

İNSÜLİN REZİSTANSINDA YENİ GÖRÜŞLER: YENİ HEDEF MOLEKÜLLER (SERAMİD YOLAĞI, DİAÇİLGİSEROL, AÇİL-COA) VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Prof. Dr. Gülhan AKBABA

Muğla Sıtkı Kocaman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.

İnsülin en temel anabolizan hormonumuzdur. Glikojen, lipid ve protein sentezinde yer alan enzimlerin ekspresyonunu artırırken, bu molekülleri yıkan enzimleri bloke ederek glukoz, aminoasit ve yağ asitlerinin depolanmasını sağlar. İnsülin reseptörü 2 alfa, 2 beta subünitten oluşmaktadır. İnsülin reseptörüne bağlandıktan sonra alfa subünitte yapısal değişikliğe neden olur ve beta subünit tirozin kinaz aktivitesi kazanır. Ardından reseptördeki diğer tirozin rezidüleri ve sitoplazmadaki diğer tirozin reseptör substratları (IRS) fosforile olur. Aktifleşen IRS'ler fosfoinositol-3 fosfat (PI3K) ve Ras-Mitojen aktive protein (MAP) kinaz yolağını aktive eder. PI3K yolağı metabolik etkilerden sorumludur; lipojenez, glikojen ve protein sentezi uyarılırken, glikojenoliz ve glukoneojenez inhibe olur. Map kinaz yolağı ise mitojenik ve vasküler etkileri oluşturur (1,2).

İnsülin direnci periferik dokuların insülin etkisine yanıtının azalması olarak tanımlanır. İnsülin direnci sonucu temel olarak dokuların glukoz kullanımı azalırken, karaciğerden glukoz çıkışı artar. Obezite en önemli insülin direnci nedenidir (3,4). İnsülin direnci ve kilo artışı Tip 2 Diabetes Mellitus dışında hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, inme, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, astım, kanser, polikistik over sendromu gibi birçok hastalıkla ilişkilidir (1).

Mitokondriyal disfonksiyon insülin direnci oluşumundan sorumlu tutulan mekaniz-

madır. Bozulmuş yağ asidi ve glukoz oksidasyonu ile metabolik infleksibilite reaktif oksijen türlerinin artışına ve ektopik lipid birikimine neden olarak mitokondriyal disfonksiyona yol açmaktadır. Mitokondriyal disfonksiyona neden olan diğer bir mekanizma ise endoplazmik retikulum stresidir (5). Yağ dokusunun depolama kapasitesinden daha fazla yağlı beslenme ve obezite yağ dokusundan serbest yağ asidi (SYA) çıkışını artırır, karaciğer ve iskelet kasında ektopik lipid birikimine neden olur ve bu durum lipotoksisite olarak adlandırılır. Artan yağ asitlerinin mitokondride inkomplet beta-oksidasyonu açıl-karnitin seviyelerini artırarak insülin direncine katkıda bulunur. Ayrıca artan yağ asitleri endoplazmik retikulum stresi ve NF-KB artışı ile inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olur (6,7). Bu SYA'lar uzun zincirli-açıl-CoA ya dönüşür ve sonrasında insülin direnci gelişiminde güçlü etkileri olduğu gösterilen seramidler ve diaçilgliserol (DAG) oluşur. Obezlerde adiponektin azalması seramid degradasyonunu sağlayan seramidaz aktivitesini azaltarak, TNF-alfa artışı ise seramid oluşumunda rol alan sfingomiyelinaz aktivitesini artırarak seramid birikimine neden olur (8,9).

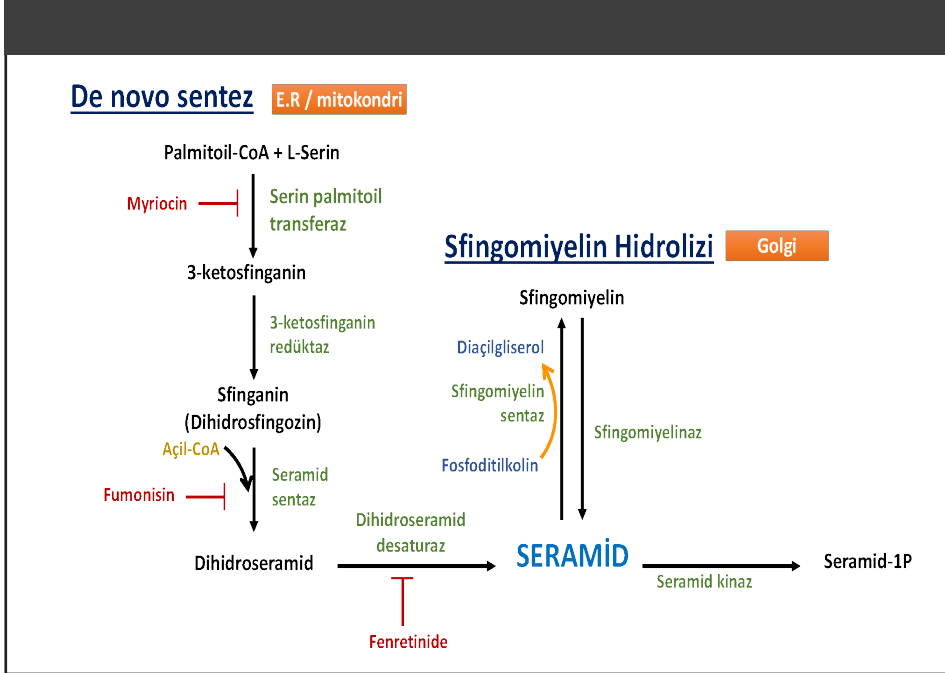
Seramidler ve İnsülin Direnci

Seramidler en fazla endoplazmik retikulumda uzun zincirli yağ asitlerinden de-nova sentezlenirler ancak bunun dışın-

da sfingomiyelin hidrolizi ya da kurtarma yoluyla ile de seramid sentezi gerçekleşir (Şekil-1). İnsanlarda 6 tip seramid sentez (SerS) tanımlanmıştır. İskelet kasında en fazla bulunan izoform SerS1'dir. İskelet kasında insülin direnci ile ilişkisi gösterilmiş olan C18:0-Seramid sentezinden sorumludur (10). SerS6 izoformu ise karaciğerde baskın bulunmaktadır ve hepatic insülin direnci ile ilişkilendirilmiş olan C16:0-Seramid oluşumuna neden olmaktadır (11). SerS5 izoformunun ise plazmada, karaciğerde, kasta ve yağ dokuda C16:0-Seramid düzeyinin idamesinde görevli olduğu gösterilmiştir (12). Seramid ilişkili insülin direncinde etkili mekanizmalardan biri IRS-1 fosforilasyonudur. IRS-1 Ser/Thr rezidülerinin fosforilasyonu insülin sinyal yollarını negatif etkiler. Seramid birikimi PKC'nin farklı izoformlarını (PKC ζ) ve protein fosfataz 2 A'yı aktive ederek Akt/PKB aktivasyonunu azaltır. Glut-4 translokasyonu, glukoz

alımı ve glikojen sentezi inhibe olur (13). Seramidlerin insülin direncine neden olan bir diğer etkisi ise Jun-N-terminal kinaz (JNK) aktivasyonudur (14).

Seramidlerin insülin direnci ve endoplazmik retikulum stresi üzerine etkileri gösterildikten sonra dolaşımdaki seramid düzeylerinin insülin direnci ve diyabet için bir belirteç olup olamayacağı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Avustralya'da 640 kişide gerçekleştirilen bir çalışmada seramidlerin açlık plazma glukozu ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir (15). Amerika'lı 2086 bireyde yapılan başka bir çalışmada ise C16:0 ve C18:0 seramid türlerinin HOMA-IR ile korele olduğu bulunmuştur (16). De-nova seramid sentez yolağında oluşan dihidroseramid metabolik disfonksiyonun güçlü bir belirteçidir. Dolaşımdaki dihidroseramidlerin Tip 2 diyabet ortaya çıkmadan 9 yıl kadar önce diyabeti güçlü bir şekilde öngördüğü gösterilmiştir (17). Dokuda da seramid ve



Şekil 1: Seramid Sentez Yolları

insülin direnci ilişkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Yki-Jarvinen ve arkadaşları 125 karaciğer biyopsisini inceledikleri çalışmalarında C16:0 ve diğer satüre seramidlerin steatozdan bağımsız olarak insülin rezitansı ile güçlü korelasyonu olduğunu kanıtlamışlardır (18). Benzer şekilde kas ve yağ dokusu seramid düzeyleri ile insülin rezitansı ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur (19-22). Ayrıca metformin, pioglitazon, egzersiz ve bariyatrik cerrahi gibi insülin duyarlılaştırıcı tedavilerin kas seramidlerini azalttığı gösterilmiştir (20-22).

Deneysel çalışmalarda seramid sentezinde görevli enzimlerin inhibisyonu ya da seramid yıkımında görevli enzimlerin aktivasyonu ile seramid düzeyleri azaltılmaya çalışılmıştır (Şekil-1). Çalışmalarda seramid de-nova sentez yolağındaki ilk basamağı katalizleyen serin palimitoil transferaz enziminin inhibitörü myriocin ile rodentlerde yüksek yağlı diyet ilişkili insülin direncinin önlendiği ve düzeltilebildiği gösterilmiştir. Myriocinin karaciğer ve kasta insülin ile uyarılan Akt fosforilasyonunu arttırdığı ve plazma seramid düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Preklinik çalışmalar myriocin ile obezite ilişkili insülin direnci ve diyabet gelişiminin önlenebildiğini ve düzeltilebildiğini desteklemektedir (23,24).

De-nova seramid sentezinde görevli bir diğer enzim seramid sentatazdır (SerS). SerS1 ablasyonunun glukoz toleransını düzelttiği ve SerS1 defektif farelerin yüksek yağlı diyet ilişkili obeziteden korunduğu gösterilmiştir (25). Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde SerS1 spesifik inhibitörü P053 ile kas dokusunda mitokondriyal oksidasyon kapasitesinin arttığı gösterilmiştir (26). SerS6 C16:0 seramid üretiminden sorumludur, obezite ve karaciğerde insülin direnci gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Selektif SerS6 ablasyonu yapılan obez farelerde metabolik bozuklukların düzeltildiği gösterilmiştir. SerS6 inhibisyonunun insülin direnci, Tip

2DM ve obeziteyi düzelttiği bildirilmiştir (27). Denova seramid sentezinde dihidroseramidden seramid oluşum basamağını katalizleyen dihidroseramid desaturaz-1 (DES1) enziminin fenretinide ile inhibe edilmesiyle, seramid düzeylerinin azaldığı ve metabolik parametrelerin düzeltildiği gösterilmiştir (28).

Diğer önemli bir biyoaktif lipid ise sfingozin-1 fosfatdır (S1P). Ana kaynağı seramidaz enzimi ile seramidten üretilmesidir. Seramid apoptozis ile ilişkili iken, S1P hücre sağ kalımı ve proliferasyon ile ilişkilidir. Seramid düzeylerini azaltan tedaviler ile seramid/S1P arasındaki dengenin bozulmasının kontrolsüz hücre çoğalmasını uyarıp uyarmayacağı da netleştirilmeyi bekleyen diğer bir sorudur (29).

Diaçilgliserol ve İnsülin Direnci

Yapılan çalışmalarda intrahepatik DAG düzeyleri ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (30,31). DAG insülin sinyalini antagonize eden yeni protein kinaz C (nPKC) aktivasyonuna neden olur. Çalışmalarda özellikle kasta PKC-teta, karaciğerde ise PKC-epsilon aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Kas dokusunda PKC-teta fosfotidil inozitol bağımlı kinaz (PDK1) fosforilasyonu ile Akt/PKB aktivasyonunu inhibe eder. Ayrıca PI3K aktivitesini ihbibe ederek insülin direncine yol açar. PKC-epsilon ise karaciğerde insülin reseptöründe Thr1160 fosforilasyonuna neden olur ve insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesi bozular. PKC-epsilon knockout farelerin yüksek yağlı diyet ilişkili insülin direncinden korunduğu gösterilmiştir (32,33). Başka bir güncel çalışmada ise DAG sentezinde anahtar enzim olan gliserol-3 fosfat açıltransferaz enziminin inaktive edilmesi ile DAG ve Triaçil gliserol (TAG) düzeylerinin azaldığı ve insülin sensitivitesinin arttığı gösterilmiştir (34). DAG TAG dönüşümünü sağlayan diaçilgliserol açıl transferaz 1 (DGAT1) enziminin inhibe edilmesi ile obez fareler-

de leptin ve insülin sensitivitesinde düzelmeye olduğu gösterilmiştir (35).

Deneyssel çalışmalar seramid/DAG sentezinde rol alan enzimlerin inhibisyonu ya da yıkımında görevli enzimlerin aktivasyonu ile obezite ilişkili insülin direncinin önlenilebildiği ya da düzeltilebildiğini göstermiştir. Ancak hala biyolojik aktif lipidlerin obezite ilişkili insülin direncinde rol oynadığı mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu mekanizmaları aydınlatılacak yeni çalışmalar, insülin direnci tedavisinde yeni hedefler oluşturacaktır.

Kaynaklar

1. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr.* 2005;25:391-406. doi: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132155.
2. Raffel L, Goodarzi M. Diabetes mellitus. In: Rimoin D, editor. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics.* New York, NY: Churchill-Livingstone; Elsevier 2013; p. 1-58.
3. Roszczyc-Owsiejczuk K, Zabielski P. Sphingolipids as a Culprit of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 18;12:635175. doi: 10.3389/fendo.2021.635175
4. Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. *Postgrad Med.* 2009 Nov;121(6):21-33. doi: 10.3810/pgm.2009.11.2074
5. da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiol Rep.* 2020 Oct;8(19):e14607. doi: 10.14814/phy2.14607
6. Czech, M.P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat. Med.* 2017, 23, 804-814
7. Badin, P.M.; Langin, D.; Moro, C. Dynamics of skeletal muscle lipid pools. *Trends Endocrinol. Metab.* 2013, 24, 607-615
8. Holland WL, Scherer PE. PAQRs: a counteracting force to ceramides? *Mol Pharmacol.* 2009 Apr;75(4):740-3. doi: 10.1124/mol.109.054817
9. Chaurasia B, Summers SA. Ceramides in Metabolism: Key Lipotoxic Players. *Annu Rev Physiol.* 2021 Feb 10;83:303-330. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-093815
10. Levy M, Futerman AH. Mammalian ceramide synthases. *IUBMB Life.* 2010 May;62(5):347-56. doi: 10.1002/iub.319
11. Raichur S, Brunner B, Bielohuby M, Hansen G, Pfenninger A, Wang B, Bruning JC, Larsen PJ, Tennagels N. The role of C16:0 ceramide in the development of obesity and type 2 diabetes: CerS6 inhibition as a novel therapeutic approach. *Mol Metab.* 2019 Mar;21:36-50. doi: 10.1016/j.molmet.2018.12.008
12. Gosejacob D, Jäger PS, Vom Dorp K, Frejno M, Carstensen AC, Köhnke M, Degen J, Dörmann P, Hoch M. Ceramide Synthase 5 Is Essential to Maintain C16:0-Ceramide Pools and Contributes to the Development of Diet-induced Obesity. *J Biol Chem.* 2016 Mar 25;291(13):6989-7003. doi: 10.1074/jbc.M115.691212
13. Stratford S, Hoehn KL, Liu F, Summers SA. Regulation of insulin action by ceramide: dual mechanisms linking ceramide accumulation to the inhibition of Akt/protein kinase B. *J Biol Chem.* 2004 Aug 27;279(35):36608-15. doi: 10.1074/jbc.M406499200
14. Hage Hassan R, Pacheco de Sousa AC, Mahfouz R, Hainault I, Blachnio-Zabielska A, Bourron O, Koskas F, Górski J, Ferré P, Fougelle F, Hajduch E. Sustained Action of Ceramide on the Insulin Signaling Pathway in Muscle Cells: Implication Of The Double-Stranded Rna-Activated Protein Kinase. *J Biol Chem.* 2016 Feb 5;291(6):3019-29. doi: 10.1074/jbc.M115.686949
15. Huynh K, Barlow CK, Jayawardana KS, Weir JM, Mellett NA, Cinel M, Magliano DJ, Shaw JE, Drew BG, Meikle PJ. High-Throughput Plasma Lipidomics: Detail-

- led Mapping of the Associations with Cardiometabolic Risk Factors. *Cell Chem Biol.* 2019 Jan 17;26(1):71-84.e4. doi: 10.1016/j.chembiol.2018.10.008
16. Lemaitre RN, Yu C, Hoofnagle A, Hari N, Jensen PN, Fretts AM, Umans JG, Howard BV, Sitlani CM, Siscovick DS, King IB, Sotoodehnia N, McKnight B. Circulating Sphingolipids, Insulin, HOMA-IR, and HOMA-B: The Strong Heart Family Study. *Diabetes.* 2018 Aug;67(8):1663-1672. doi: 10.2337/db17-1449
 17. Wigger L, Cruciani-Guglielmacci C, Nicolas A, Denom J, Fernandez N, Fumeron F, Marques-Vidal P, Ktorza A, Kramer W, Schulte A, Le Stunff H, Liechti R, Xenarios I, Vollenweider P, Waeber G, Uphues I, Roussel R, Magnan C, Ibberson M, Thorens B. Plasma Dihydroceramides Are Diabetes Susceptibility Biomarker Candidates in Mice and Humans. *Cell Rep.* 2017 Feb 28;18(9):2269-2279. doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.019
 18. Luukkonen PK, Zhou Y, Sädevirta S, Leivonen M, Arola J, Orešič M, Hyötyläinen T, Yki-Järvinen H. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 May;64(5):1167-1175. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.002
 19. Kolak M, Westerbacka J, Velagapudi VR, Wågsäter D, Yetukuri L, Makkonen J, Rissanen A, Häkkinen AM, Lindell M, Bergholm R, Hamsten A, Eriksson P, Fisher RM, Oresic M, Yki-Järvinen H. Adipose tissue inflammation and increased ceramide content characterize subjects with high liver fat content independent of obesity. *Diabetes.* 2007 Aug;56(8):1960-8. doi: 10.2337/db07-0111
 20. Coen PM, Goodpaster BH. Role of intramyocellular lipids in human health. *Trends Endocrinol Metab.* 2012 Aug;23(8):391-8. doi: 10.1016/j.tem.2012.05.
 21. Coen PM, Hames KC, Leachman EM, DeLany JP, Ritov VB, Menshikova EV, Dubé JJ, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Goodpaster BH. Reduced skeletal muscle oxidative capacity and elevated ceramide but not diacylglycerol content in severe obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Nov;21(11):2362-71. doi: 10.1002/oby.20381
 22. Dubé JJ, Amati F, Toledo FG, Stefanovic-Racic M, Rossi A, Coen P, Goodpaster BH. Effects of weight loss and exercise on insulin resistance, and intramyocellular triacylglycerol, diacylglycerol and ceramide. *Diabetologia.* 2011 May;54(5):1147-56. doi: 10.1007/s00125-011-2065-0
 23. Holland WL, Brozinick JT, Wang LP, Hawkins ED, Sargent KM, Liu Y, Narra K, Hohmann KL, Knotts TA, Siesky A, Nelson DH, Karathanasis SK, Fontenot GK, Birnbaum MJ, Summers SA. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab.* 2007 Mar;5(3):167-79. doi: 10.1016/j.cmet.2007.01.002
 24. Dekker MJ, Baker C, Naples M, Samsondar J, Zhang R, Qiu W, Sacco J, Adeli K. Inhibition of sphingolipid synthesis improves dyslipidemia in the diet-induced hamster model of insulin resistance: evidence for the role of sphingosine and sphinganine in hepatic VLDL-apoB100 overproduction. *Atherosclerosis.* 2013 May;228(1):98-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.041
 25. Turpin-Nolan SM, Hammerschmidt P, Chen W, Jais A, Timper K, Awazawa M, Brodeser S, Brüning JC. CerS1-Derived C_{18:0} Ceramide in Skeletal Muscle Promotes Obesity-Induced Insulin Resistance. *Cell Rep.* 2019 Jan 2;26(1):1-10.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.031
 26. Turner N, Lim XY, Toop HD, Osborne B, Brandon AE, Taylor EN, Fiveash CE, Govindaraju H, Teo JD, McEwen HP, Couttas TA, Butler SM, Das A, Kowalski GM, Bruce CR, Hoehn KL, Fath T, Schmitz-Peiffer C, Cooney GJ, Montgomery MK, Morris JC, Don AS. A selective inhibitor of ce-

- ramide synthase 1 reveals a novel role in fat metabolism. *Nat Commun*. 2018 Aug 21;9(1):3165. doi: 10.1038/s41467-018-05613-7
27. Hammerschmidt P, Ostkotte D, Nolte H, Gerl MJ, Jais A, Brunner HL, Sprenger HG, Awazawa M, Nicholls HT, Turpin-Nolan SM, Langer T, Krüger M, Brügger B, Brüning JC. CerS6-Derived Sphingolipids Interact with Mff and Promote Mitochondrial Fragmentation in Obesity. *Cell*. 2019 May 30;177(6):1536-1552.e23. doi: 10.1016/j.cell.2019.05.008
 28. Bikman BT, Guan Y, Shui G, Siddique MM, Holland WL, Kim JY, Fabrias G, Wenk MR, Summers SA. Fenretinide prevents lipid-induced insulin resistance by blocking ceramide biosynthesis. *J Biol Chem*. 2012 May 18;287(21):17426-17437. doi: 10.1074/jbc.M112.359950
 29. Wigger D, Schumacher F, Schneider-Schaulies S, Kleuser B. Sphingosine 1-phosphate metabolism and insulin signaling. *Cell Signal*. 2021 Jun;82:109959. doi: 10.1016/j.cellsig.2021.109959
 30. Kumashiro N, Erion DM, Zhang D, Kahn M, Beddow SA, Chu X, Still CD, Gerhard GS, Han X, Dziura J, Petersen KF, Samuel VT, Shulman GI. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Sep 27;108(39):16381-5. doi: 10.1073/pnas.1113359108
 31. Magkos F, Su X, Bradley D, Fabbrini E, Conte C, Eagon JC, Varela JE, Brunt EM, Patterson BW, Klein S. Intrahepatic diacylglycerol content is associated with hepatic insulin resistance in obese subjects. *Gastroenterology*. 2012 Jun;142(7):1444-6.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.03.003
 32. Samuel VT, Liu ZX, Wang A, Beddow SA, Geisler JG, Kahn M, Zhang XM, Monia BP, Bhanot S, Shulman GI. Inhibition of protein kinase Cepsilon prevents hepatic insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2007 Mar;117(3):739-45. doi: 10.1172/JCI30400
 33. Petersen MC, Madiraju AK, Gassaway BM, Marcel M, Nasiri AR, Butrico G, Marcucci MJ, Zhang D, Abulizi A, Zhang XM, Philbrick W, Hubbard SR, Jurczak MJ, Samuel VT, Rinehart J, Shulman GI. Insulin receptor Thr1160 phosphorylation mediates lipid-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest*. 2016 Nov 1;126(11):4361-4371. doi: 10.1172/JCI86013
 34. Neschen S, Morino K, Hammond LE, Zhang D, Liu ZX, Romanelli AJ, Cline GW, Pongratz RL, Zhang XM, Choi CS, Coleman RA, Shulman GI. Prevention of hepatic steatosis and hepatic insulin resistance in mitochondrial acyl-CoA:glycerol-sn-3-phosphate acyltransferase 1 knockout mice. *Cell Metab*. 2005 Jul;2(1):55-65. doi: 10.1016/j.cmet.2005.06.006
 35. Chen HC, Smith SJ, Ladha Z, Jensen DR, Ferreira LD, Pulawa LK, McGuire JG, Pitas RE, Eckel RH, Farese RV Jr. Increased insulin and leptin sensitivity in mice lacking acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase 1. *J Clin Invest*. 2002 Apr;109(8):1049-55. doi: 10.1172/JCI14672

DIYABETLİ BİREYLERDE ENERJİ GEREKSİNİMİNİN VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Doç. Dr. Gülşah KANER
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

1. Enerji Gereksiniminin

Değerlendirilmesi

Diabetes mellitus (DM), dünya nüfusunun önemli bir bölümünü etkileyen kronik bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2019 yılında yayınladığı 9. Diyabet Atlası'nda dünyada 463 milyon yetişkinin (20-64 yaş) diyabetli olduğunu bildirmiştir. 2045 yılı tahminleri ise bu sayının 700 milyona ulaşacağı yönündedir (1). Tip 2 diyabet, genellikle yetişkinlikte ortaya çıkan en yaygın DM şeklidir ve vakaların yaklaşık %80'i obezite ile ilişkilidir. Obezitesi olan tip 2 diyabetli bireyleri tedavi etmek için birincil strateji, yaşam tarzı değişiklikleri yoluyla vücut ağırlığı kaybının sağlanmasıdır (2). Bu aşamada, her bireyin günlük enerji gereksinimini dikkate alarak vücut ağırlığını azaltmak amacıyla uygun bir sağlıklı beslenme planının teşvik edilmesi ve desteklenmesi gerekmektedir (3).

Vücudun günlük enerji gereksinimi, dinlenme metabolik hızı (DMH) veya bazal metabolizma hızı (BMH), fiziksel aktivite (FA) ve besinlerin termik etkisinin (TEF) toplamıdır. Total enerji harcamasının çoğunu DMH oluşturur, fiziksel aktivite ise kişiden kişiye değişmektedir (3). Vücut yüzeyi, cinsiyet, yaş, gebelik, kas dokusu, büyüme, endokrin hormonlar, uyku, ateş, çevre ısısı, menstruasyon durumu, hastalık durumu, katekolaminler, bazı ilaçlar ve tedavi girişimleri enerji gereksinmesini etkileyen etmenlerdir (4).

Toplam enerji harcamasının önemli bir bileşeni olan DMH'nin hesaplanmasında en güvenilir yöntem indirekt kalorimetre ile ölçüm yapılmasıdır. İndirekt kalorimetre, solunum gazlarının değişimini analiz ederek, enerji harcamasının hesaplanmasına olanak sağlayan invaziv olmayan bir yöntemdir. İndirekt kalorimetre ölçümü, uygun cihazların (sabit veya taşınabilir metabolik monitör) kullanımı ile genellikle istirahat koşullarında karbondioksit çıkışı (VCO_2) ve oksijen tüketimi (VO_2) ile değerlendirilmektedir. İndirekt kalorimetrenin çalışma prensipleri kursoruza yakın oluşturulmuş olup, enerji hesaplanmasında kullanılan mevcut denklemlerden daha doğru DMH sonuçları vermiş olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (5-8). Ancak indirekt kalorimetrenin sahada kullanımı, yüksek maliyeti ve eğitimli teknik eleman ihtiyacından dolayı sınırlıdır. Dolayısıyla indirekt kalorimetre daha çok klinik alanda ve en yoğun olarak bilimsel araştırmalar esnasında kullanılmaktadır (9).

İndirekt kalorimetreye ulaşım mümkün olmadığına enerji gereksiniminin hesaplanmasında enerji denklemleri kullanılabilir. Enerji denklemleri; genellikle vücut ağırlığı, boy, yaş ve cinsiyet gibi bileşenlerden oluşmaktadır. Bu bileşenlere ek olarak bazı denklemler solunum katsayısı ve vücut sıcaklığı bileşenlerini içerirken, bazı denklemler de obezite, diyabet, yanık, ampütasyon ve travma durumlarına özel ek faktörler içermektedir (9).

Enerji denklemleri, normal sağlıklı bireylerde doğru sonuçlar verebilmesine karşın daha yaşlı veya hasta olan bireylerde yeterince doğru sonuçlar vermemektedir. Dinlenme metabolik hızı yaş, cinsiyet, vücut kompozisyonu, etnik köken ile beraber metabolik stres, kas tonusu, vücut ısısı ve sakinleştirici kullanımı da dâhil olmak üzere birçok faktörden etkilenmesinden dolayı DMH hesaplanmasında kullanılan denklemlerin hedef kitlenin özelliklerine uygun olacak şekilde hassasiyet ile seçilmesi gerekmektedir (10).

Enerji denklemleri arasında çeşitli araştırmalarla geliştirilen; Bernstein, Cunningham, Ganpule, Gougeon, Harris-Benedict, Huang, Ikeda, Lazer, Lührmann, Martin, Mifflin, Müller, Nachmani, Owen, Rodrigues, Schofield, WHO/FAO/UNU gibi formüller bulunmaktadır (11-27). Lazer, Mifflin, Müller, Nachmani, Owen ve arkadaşlarının geliştirdiği denklemler obezitesi olan yetişkinlere yöneliktir (18,21-24). Gougeon, Huang, Ikeda ve Martin'in geliştirmiş olduğu formüller diyabetlilere yöneliktir. (14,16,17,20). Diyabetli bireylere yönelik 2002 yılında geliştirilen Gougeon eşitliğinde açlık kan glikozu da yer aldığı için çalışmalarda DMH ölçümünde kabul edilebilir sonuçlar vermiştir (14).

Harris-Benedict eşitliğinin DMH'yi referans metoda kıyasla daha yüksek tahmin ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir (28,29). Bunun yanı sıra, obezitesi olan bireylere yönelik geliştirilmiş Mifflin eşitliğinin DMH tahmininde iyi sonuçlar verdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (30, 31). İndirekt kalorimetreye ulaşamadığı durumlarda obezitesi olan diyabetlilerde doğruluk oranı yüksek denklemlerin kullanımı enerji gereksinimini belirlemede kolaylık sağlayabilir.

2. Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Antropometrik ölçümler beslenme durumunun saptanmasında; büyüme, yağsız

vücut dokusu ve yağ dokusu miktarının ve vücutta dağılımının göstergesi olması nedeniyle önem taşımaktadır. Boy uzunluğu, vücut ağırlığı, bel, kalça, boyun, üst orta kol çevresi (ÜOKÇ), deri kıvrım kalınlığı (DKK) gibi ölçümler ve bu ölçümlerin kullanılmasıyla geliştirilen Beden Kütle İndeksi (BKİ), Bel Kalça Oranı (BKO), adipozite indeksleri (vücut şekil indeksi, vücut adipozite indeksi, koniklik indeksi, abdominal volüm indeksi, visseral adipozite indeksi vb) gibi formüller, birey ve toplumların sağlık durumlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Hızlı uygulanabilmesi, kolay değerlendirilebilmesi ve güçlü validasyonları nedeni ile antropometrik ölçümler; kronik hastalıklar ve beslenme ilişkisinin değerlendirilmesinde birey ve toplumun sağlık durumlarının belirlenmesinde ve geliştirilmesinde çok önemli bir yere sahiptir (32).

2.1. Beden Kütle İndeksi

BKİ, obezitenin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan, ucuz, girişimsel olmayan kolay bir yöntemdir ve beden yağı ile tümüyle olmasa da yüksek oranda korelasyon göstermektedir. Basit bir tartı ile boy ölçer gerektiren BKİ hesaplamasının çok temel bazı kısıtlılıkları vardır. BKİ değeri tüm vücut şişmanlığı konusunda bilgi verir. Vücut yağ ve yağsız kütle ayrımı ya da yağ kütesinin dağılımı konusunda bilgi vermez. İrk, yüksek kas kütesi, hidrasyon durumundaki değişiklikler BKİ yorumlamasında hatalara neden olabilmektedir. Tip 2 DM metabolik bir bozukluktur ve bu nedenle diyabetiklerin vücut bileşenlerini etkilemektedir. Yaygın kullanılan BKİ, vücut bileşenlerini incelemede kullanılır ancak, kas ve yağ birikimi arasında ayırım yapma durumu sınırlıdır ve vücut şekli hakkında bilgi vermez. Herhangi bir şekilde BKİ'deki artış, yağ kütesi, yağsız kütle veya her ikisindeki artışa bağlı olabilir. Bu da BKİ'nin yağ dağılımını tahmin etmede kullanımını sınırlandırır (33,34).

Birçok çalışmada, tip 2 DM için BKİ'nin

zayıf bir indeks olduğu gösterilse de Hindistan'da yapılan bir çalışmada, BKİ ve bel çevresinin klinik pratikte kullanılabileceği gösterilmiştir (35). Konu ile ilgili **Çin'de yapılan bir araştırmada, diyabetin önlenmesi** ve izleminde MAXBKİ ile bel/boy oranının birlikte kullanımının daha iyi bir seçenek olabileceği belirtilmiştir (36). Bununla birlikte, Kore'de tip 2 DM'li 1130 bireyde yapılan araştırmada; BKİ, bel çevresi, total vücut yağı ve diyabetik retinopati arasında ters ilişki bulunmuştur. Diyabetik bireylerde artmış yağ dokusunun diyabetik retinopati gelişimine karşı koruyabileceği belirtilmiştir (37). Benzer şekilde, Çin'de tip 2 DM'li 2533 bireyde yapılan retrospektif araştırmada; hafif şişman bireylerde normal vücut ağırlığındaki bireylere göre diyabetik retinopati gelişim riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (38). Yine, Singapur Göz Çalışması'ndaki 718 diyabetli bireyin katıldığı araştırmada, BKİ ile diyabetik retinopati arasında ters ilişki belirlenmiştir (39). Asya toplumu üzerinde yapılan, 2278 diyabetli yetişkinin katıldığı araştırmada da BKİ ile diyabetik retinopati arasında ters ilişki belirlenmiştir (40). Bu çalışmalardan farklı olarak, Hollanda'da yürütülen toplum bazlı Hoorn çalışmasında (n:2484, 50-74 yaş) ise artan BKİ'nin diyabetik retinopati riskini artırdığı gösterilmiştir (41).

2.2. Bel Çevresi

Bel çevresi, abdominal adipoziteyi değerlendirmek için en yaygın kullanılan basit antropometrik bir göstergedir. Birçok araştırmada; bel çevresinin BKİ ve BKO'ya göre diyabet hastalığının daha iyi bir prediktörü olduğu belirtilmiştir. **Çin'li** yetişkinler üzerinde yapılan araştırmada, yaklaşık 3 yıllık bir izlem sürecinde, bel çevresindeki değişimin BKİ ya da vücut ağırlığındaki değişime göre diyabet riskini daha iyi öngördüğü gösterilmiştir (42).

Antropometrik ölçümlerin tip 2 DM tanısını koymadaki etkinliğini karşılaştıran bir başka çalışmada ise bel çevresi ve bel/boy

oranının BKİ'ye **göre daha iyi bir risk belirleyici** olduğu saptanmıştır (43). Bunların yanısıra, tip 2 DM'li 2052 birey ile yapılan araştırmada, diyabetik ayak ülseri ile artmış bel çevresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (44).

2.3. Bel çevresi-boy uzunluğu oranı

Bel çevresi boy uzunluğu oranı abdominal yağlanmanın bir göstergesidir. Bel/boy oranı standart yöntemlerle ölçülen boy uzunluğunu kapsar ve bel çevresi ölçümünden kaynaklanabilecek hataları tolere edebilir. Bu nedenle bel/boy oranına bakılması farklı etnik, yaş ve cinsiyet gruplarında yararlı olabilir. Farklı etnik gruplar ile yapılan bir çalışmada bel/boy oranının, bel çevresi ve BKİ'ye göre diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarda hem kadın hem de erkekler için daha iyi bir risk faktörü göstergesi olduğu gösterilmiştir (45).

Konu ile ilgili yapılan bir araştırmada, yeni tanı almış diyabetliler için bel çevresi ve bel/boy oranının BKİ'ye **göre daha belirleyici** olduğu gösterilmiştir (46). Tip 1 DM'li yetişkin bireylerde yapılan farklı bir araştırmada, bel çevresi ve bel/boy oranının metabolik sendrom varlığını tespit etmek için kullanışlı indeksler olduğu gösterilmiştir (47). Benzer şekilde, **Çin toplumunda yapılan bir araştırmada**, visseral adipozite indeksi ile prediyabet arasında güçlü ilişki bulunmuştur. Diyabet izleminde bel/boy oranının bel çevresi ve BKİ'ye **göre daha etkili** olduğu gösterilmiştir (48).

Obezitenin geleneksel göstergeleri olan BKİ, BKO, bel çevresi ve bel/boy oranını karşılaştırmak ve hangisinin tip 2 DM için daha iyi bir gösterge olduğunu saptamak amacı ile yapılan bir meta analiz çalışmasında; bel/boy oranı ve tip 2 DM arasında, BKİ ve BKO oranından daha güçlü bir ilişki bulunmuştur (49). Yapılan bir başka çalışmada ise, BKİ, bel çevresi, BKO ve bel/boy oranı karşılaştırılmış ve tanı kon-

mamış tip 2 DM ve bozulmuş açlık kan glikozu için en iyi göstergenin bel/boy oranı (kesim noktası: ≥ 0.5) olduğu gösterilmiştir (50).

Antropometrik bir gösterge olarak bel çevresi ile boy uzunluğu oranını kullanan çalışmalarda; bozulmuş kan basıncı, kardiyovasküler problemler ve buna bağlı mortalite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom ile güçlü bir ilişki bulunmuş ve ayrıca bel/boy oranının bu gibi hastalıkları değerlendirmede iyi bir antropometrik belirteç olduğu belirtilmiştir (51). Tip 2 DM'li obez 125 birey üzerinde yapılan çalışmada, bel/boy oranı ve bel çevresinin kronik böbrek hastalığının tespitinde kullanılabilir ölçümler olduğu belirtilmiştir (52).

2.4. Boyun Çevresi

Vague ve ark. tarafından 1956 yılında tanımlanmıştır ve her iki cinsiyet ile her yaş aralığına uygun olarak, üst vücut yağ birikimini değerlendirmek için kullanılabilir bir parametre olarak bildirilmiştir. Tokluk-açlık veya solunum hareketlerinden etkilenmeyen ve abdominal obeziteyi tespit etmek için daha tutarlı sonuçlar sağlayan basit, güvenilir ve pratik bir parametredir. Boyun çevresi ölçümü insülin direnci ve tip 2 DM hastalığının tanısında ve izleminde kullanılan birçok antropometrik ve biyokimyasal parametre ile ilişkili olan bir ölçüm aracıdır (53).

Assyov ve arkadaşları, 2017 yılında 255 kişinin katıldığı çalışmalarında, boyun çevresi ile açlık plazma glikozu, açlık insülini ve diyabet riskini ortaya koyan FINDRISC skorları arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (54). Yang ve arkadaşları, 2010 yılında 3182 tip 2 DM'li hasta ile yürüttükleri çalışmalarında ise boyun çevresi ile BKİ, bel çevresi ve MetS ile pozitif yönlü bir korelasyon bulmuşlardır (55). Khalangot ve arkadaşları, 2016 yılında 202 kişi ile yaptıkları çalışmalarında diyabetin izlenmesinde boyun çevresi ölçümünün kullanılabilirliğini göstermişler-

dir (56).

Hindistan'da yapılan bir çalışmada, diyabetli bireyler için abdominal obezitenin belirlenmesinde boyun çevresi için kesim noktası değeri >36 cm olarak belirlenmiştir (57). Yine, Hindistan'da yapılan bir çalışmada, tip 2 DM'li bireylerde hafif şişmanlık ve obezitenin belirlenmesinde boyun çevresinin etkili ve uygun bir araç olduğu belirtilmiştir (58). Bu çalışmaların yanısıra, Avustralya'da 500 diyabetli üzerinde yapılan çalışmada, yüksek BKİ ve artmış boyun çevresi olanlarda diyabetik retinopatinin daha çok ve daha şiddetli gözlendiği gösterilmiştir (59).

2.5. Üst Orta Kol Çevresi

Özellikle vücut ağırlığının doğru ve isabetli ölçümünün gerekli fakat zor olduğu veya tahmin edilmesi gereken uygulamalarda, üst-orta kol çevresi oldukça kullanışlı olabilir. Tip 2 DM'li Çin'li 103 yetişkinde yapılan çalışmada, abdominal obezitenin ve insülin direncinin belirlenmesinde ÜOKÇ'nin basit ve etkili bir araç olduğu gösterilmiştir (60). Benzer şekilde, Çin'de 9787 kişinin katıldığı toplum bazlı çalışmada, ÜOKÇ, bel çevresi, BKİ, açlık insülini ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Artmış ÜOKÇ ile metabolik sendrom arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiş, ÜOKÇ'nin klinikte metabolik hastalıkların izleminde kullanılabilirliği belirtilmiştir (61). Hindistan'da yapılan çalışmada, ÜOKÇ ile BKİ ve postprandiyal kan glikozu arasında pozitif ilişki belirlenmiş, bu nedenle kan glikoz düzeyinin öngörülmesinde ÜOKÇ'nin kullanışlı olabileceği belirtilmiştir (62). Çin'de 6287 yetişkinin katıldığı toplum bazlı çalışmada, artmış ÜOKÇ'nin kardiyometabolik hastalıkların (abdominal obezite, diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi) riskini artırdığı gösterilmiştir (63).

2.6. Deri Kıvrım Kalınlığı

Ölçüm olarak sıklıkla triseps ve subskapu-

lar DKK ölçümleri kullanılmaktadır. Eğer DKK'dan vücut yağ miktarı ve yağsız vücut kütlesi bulunacaksa, o koşullarda sedanter bireyler için triseps ve subskapular DKK'ya ek olarak biceps ve suprailak DKK'da ölçülür. Deri kıvrım kalınlığını doğru bir şekilde ölçmek için iyi eğitilmiş ve deneyimli profesyonellere gereksinim duyulmaktadır. Aksi takdirde sonuçların güvenilirliği değişmektedir. Peru göçmen çalışması analizine göre, 988 yetişkinin 7,6 yıl izlemi sonucunda, subskapular DKK ile tip 2 DM ve hipertansiyon gelişimi arasında güçlü ilişki belirlenmiştir (64). Buna karşın, 12-19 yaş aralığında, 49 sağlıklı 44 tip 1 DM'li adölesan kızlarda yapılan araştırmada, DKK ölçümünün DEXA ölçümüne göre vücut yağını zayıf öngördüğü gösterilmiştir (65).

Özetle, diyabetli bireylerin antropometrik ölçüm değerlendirmesinde; bel-boy oranı; bel çevresi, BKİ ve BKO'ya göre daha doğru sonuç verebilir. Boyun çevresi ve ÜOKÇ ölçümü klinik pratikte kullanışlı olabilir. Obez diyabetlilerde pratikte DKK ölçümü vücut yağı ile ilgili hatalı sonuçlar verebilir. Diyabetli bireylerde kullanılacak parametrelere özgü etnik köken, ırk, yaş ve cinsiyet faktörleri göz önünde bulundurularak kesim noktaları belirlenmelidir.

Kaynaklar

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
2. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes: lifestyle management. *Diabetes Care*. 2020;48(Suppl 1):38–65.
3. Pekcan G. Beslenme Durumunun Saptanması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sağlık Bakanlığı Yayın No:726, Ankara, Klasmat Matbaacılık, 2008.
4. Psota T, Chen KY. Measuring energy expenditure in clinical populations: Rewards and challenges. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(5):436–442.
5. Schadowaldt P, Nowotny B, Straßburger K, Kotzka J, Roden M. Indirect calorimetry in humans: A postcalorimetric evaluation procedure for correction of metabolic monitor variability. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(4):763–773.
6. Jesus P, Achamrah N, Grigioni S, Charles J, Rimbert A, Folope V, Petit A et al. Validity of predictive equations for resting energy expenditure according to the body mass index in a population of 1726 patients followed in a Nutrition Unit. *Clinical Nutrition*. 2015; 34(3):529-535.
7. Frankenfield DC, Ashcraft CM, Galvan DA. Prediction of resting metabolic rate in critically ill patients at the extremes of body mass index. *J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37(3):361-367.
8. De Waele E, Opsomer T, Honoré PM, Diltor M, Mattens S, Huyghens L et al. Measured versus calculated resting energy expenditure in critically ill adult patients. Do mathematics match the gold standard. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(3):272-82.
9. Gündoğdu T, Acar Tek N. Anoreksiya nervoza hastalarında enerji harcamasının belirlenmesinde kullanılan yöntemler. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;10(3):320-326.
10. Wouters-Adriaens MP, Westerterp KR. Low resting energy expenditure in Asians can be attributed to body composition. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(10): 2212-2216.
11. Bernstein RS, Thornton JC, Yang MU, Wang J, Redmond AM, Pierson RN Jr, et al. Prediction of the resting metabolic rate in obese patients. *Am J Clin Nutr*. 1983;37(4):595–602.
12. Cunningham, JJ. Body composition as a determinant of energy expenditure: A synthetic review and a proposed general prediction equation. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(6):963–969.
13. Ganpule AA, Tanaka S, Ishikawa-Takata K, Tabata I. Interindividual variability in sleeping metabolic rate in Japanese subjects.

- Eur J Clin Nutr. 2007;61(11):1256–1261.
14. Gougeon R, Lamarche M, Yale JF, Venuta T. The prediction of resting energy expenditure in type 2 diabetes mellitus is improved by factoring for glycemia. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(12):1547-1552.
 15. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man; Carnegie Inst: Washington DC, USA, 1919. Volume:279.
 16. Huang KC, Kormas N, Steinbeck K, Loughnan G, Caterson ID. Resting metabolic rate in severely obese diabetic and nondiabetic subjects. *Obes Res.* 2004;12(5):840-845.
 17. Ikeda K, Fujimoto S, Goto M, Yamada C, Hamasaki A, Ida M et al. A new equation to estimate basal energy expenditure of patients with diabetes. *Clin Nutr.* 2013;32(5):777–82.
 18. Lazzer S, Bedogni G, Lafortuna CL, Marazzi N, Busti C, Galli R, et al. Relationship between basal metabolic rate, gender, age, and body composition in 8,780 white obese subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(1):71–78.
 19. Lührmann PM, Herbert BM, Krems C, Neuhäuser-Berthold M. A new equation especially developed for predicting resting metabolic rate in the elderly for easy use in practice. *Eur J Nutr.* 2002;41(3):108–113.
 20. Martin K, Wallace P, Rust PF, Garvey WT. Estimation of resting energy expenditure considering effects of race and diabetes status. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1405–1411.
 21. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(2):241–247.
 22. Muller MJ, Bosity-Westphal A, Kutzner D, Heller M. Metabolically active components of fat-free mass and resting energy expenditure in humans: Recent lessons from imaging technologies. *Obes Rev.* 2002;3(2):113–122.
 23. Nachmani M, Lahav Y, Zeev A, Grosman-Rimon L, Eilat-Adar S. Weight change adjusted equations for assessing resting metabolic rate in overweight and obese adults. *Obes Res Clin Prac.* 2021. Doi: 10.1016/j.orcp.2021.03.001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33773945/>
 24. Owen OE. Resting metabolic requirements of men and women. *Mayo Clin Proc.* 1988;63(5):503–510.
 25. Rodrigues AE, Mancini MC, Dalcanale L, de Melo ME, Cercato C, Halpern A. Padronização do gasto metabólico de repouso e proposta de nova equação para uma população feminina brasileira. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(5):470-476.
 26. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985;39(Suppl 1):5–41.
 27. Food and Agriculture Organization (FAO). Energy and protein requirements: Report of a joint FAO/WHO/UNO expert consultation. Geneva: World Health Organization; 1985.
 28. de Figueiredo Ferreira M, Detrano F, Coelho GM, Barros ME, Serrão Lanzillotti R, Firmino Nogueira Neto J, et al. Body composition and basal metabolic rate in women with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Metab.* 2014;2014:574057.
 29. Luy SC, Dampil OA. Comparison of the Harris-Benedict equation, bioelectrical impedance analysis, and indirect calorimetry for measurement of basal metabolic rate among adult obese Filipino patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2018;33(2):152-159.
 30. Canello R, Soranna D, Brunani A, Scacchi M, Tagliaferri A, Mai S, et al. Analysis of predictive equations for estimating resting energy expenditure in a large cohort of morbidly obese patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:367.
 31. Merghani TH, Alawad A, Ballal MA. Measured versus predicted resting metabolic rate in obese diabetic and obese non-diabetic subjects. *IOSR Journal of Dental and*

- Medical Sciences. 2013;10(2): 63-67.
32. Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı, 2008.
 33. Gasier HG, Hughes LM, Young CR, Richardson AM. Comparison of body composition assessed by dual-energy X-ray absorptiometry and BMI in current and former U.S. navy service members. *PLoS ONE* 2015;10:e0132157.
 34. Shah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: The utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS ONE* 2012;7:e33308.
 35. Awasthi A, Rao CR, Hegde DS, Rao N K. Association between type 2 diabetes mellitus and anthropometric measurements - a case control study in South India. *J Prev Med Hyg.* 2017;58(1):E56-E62.
 36. Wei W, Xin X, Shao B, Zeng FF, Love EJ, Wang BY. The relationship between anthropometric indices and type 2 diabetes mellitus among adults in north-east China. *Public Health Nutr.* 2015;18(9):1675-1683.
 37. Hwang IC, Bae JH, Kim JM. Relationship between body fat and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes: a nationwide survey in Korea. *Eye (Lond).* 2019;33(6):980-987.
 38. Lu J, Hou X, Zhang L, Jiang F, Hu C, Bao Y, Jia W. Association between body mass index and diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2015;52(4):701-708.
 39. Lim LS, Tai ES, Mitchell P, Wang JJ, Tay WT, Lamoureux E, Wong TY. C-reactive protein, body mass index, and diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(9):4458-4463.
 40. Rooney D, Lye WK, Tan G, Lamoureux EL, Ikram MK, Cheng CY, et al. Body mass index and retinopathy in Asian populations with diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2015;52(1):73-80.
 41. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoom study. *Diabetes Care.* 2002;25(8):1320-1325.
 42. Fan Y, Wang R, Ding L, Meng Z, Zhang Q, Shen Y, et al. Waist circumference and its changes are more strongly associated with the risk of type 2 diabetes than body mass index and changes in body weight in Chinese adults. *J Nutr.* 2020;150(5):1259-1265.
 43. Hajian-Tilaki K, Heidari B. Is waist circumference a better predictor of diabetes than body mass index or waist-to-height ratio in Iranian adults? *Int J Prev Med.* 2015;6:5.
 44. Khan MIH, Azhar U, Zubair F, Khan ZA. Can we link foot ulcer with risk factors in diabetics? A study in a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci.* 2018;34(6):1375-1380.
 45. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012;13(3):275-286.
 46. Hou X, Chen S, Hu G, Chen P, Wu J, Ma X, et al. Stronger associations of waist circumference and waist-to-height ratio with diabetes than BMI in Chinese adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;147:9-18.
 47. Ferreira-Hermosillo A, Ramírez-Rentería C, Mendoza-Zubieta V, Molina-Ayala MA. Utility of the waist-to-height ratio, waist circumference and body mass index in the screening of metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):32.
 48. Mi SQ, Yin P, Hu N, Li JH, Chen XR, Chen B, et al. BMI, WC, WHtR, VFI and BFI: which indicator is the most efficient screening index on type 2 diabetes in Chinese community population. *Biomed Environ Sci.* 2013;26(6):485-491.
 49. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Heianza Y, Hirasawa R, Yachi Y, et al. Comparisons of the strength of associations with future type 2 diabetes risk among anthropometric obesity indicators, including waist-to-hei-

- ght ratio: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2012;176(11):959-969.
50. Xu Z, Qi X, Dahl AK, Xu W. Waist-to-height ratio is the best indicator for undiagnosed type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2013;30(6):e201-e207.
 51. Corrêa MM, Thumé E, De Oliveira ER, Tomasi E. Performance of the waist-to-height ratio in identifying obesity and predicting non-communicable diseases in the elderly population: A systematic literature review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;65:174-182.
 52. Bulum T, Blaslov K, Duvnjak L. The use of anthropometric measurements of obesity in prediction of microvascular complications in obese type 2 diabetic patients. *Acta Clin Croat.* 2016;55(2):217-223.
 53. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *The Am J Clin Nutr* 1956;4(1):20-34.
 54. Assyov Y, Gateva A, Tsakova A, Kamenov Z. A comparison of the clinical usefulness of neck circumference and waist circumference in individuals with severe obesity. *Endocr Res.* 2017;42(1):6-14.
 55. Yang GR, Yuan SY, Fu HJ, Wan G, Zhu LX, Bu XL, et al. Neck circumference positively related with central obesity, overweight, and metabolic syndrome in Chinese subjects with type 2 diabetes: Beijing Community Diabetes Study 4. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2465-2467.
 56. Khalangot M, Gurianov V, Okhrimenko N, Luzanchuk I, Kravchenko V. Neck circumference as a risk factor of screen-detected diabetes mellitus: community-based study. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8:12.
 57. Aswathappa J, Garg S, Kutty K, Shankar V. Neck circumference as an anthropometric measure of obesity in diabetics. *N Am J Med Sci.* 2013;5(1):28-31.
 58. Sharma R, Joshi S, Grewal H, Goel A. Neck circumference as an anthropometric parameter for obesity/overweight in type 2 diabetes mellitus. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology.* 2018;8(9):1312-1316.
 59. Dirani M, Xie J, Fenwick E, Benarous R, Rees G, Wong TY, Lamoureux EL. Are obesity and anthropometry risk factors for diabetic retinopathy? The diabetes management project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(7):4416-4421.
 60. Zhu Y, Lin Q, Zhang Y, Deng H, Hu X, Yang X, Yao B. Mid-upper arm circumference as a simple tool for identifying central obesity and insulin resistance in type 2 diabetes. *PLoS One.* 2020;15(5):e0231308.
 61. Shi J, Yang Z, Niu Y, Zhang W, Li X, Zhang H, et al. Large mid-upper arm circumference is associated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly individuals: a community-based study. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):78.
 62. Devang N, Nandini M, Rao S, Adhikari P. (2015). Mid Arm Circumference: An alternate anthropometric index of obesity in type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research.* 2015;12(1):1-8.
 63. Hou Y, Jia X, Xuan L, Zhu W, Deng C, Wang L, et al. Association between mid-upper arm circumference and cardiometabolic risk in Chinese population: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9(9):e028904.
 64. Ruiz-Alejos A, Carrillo-Larco RM, Miranda JJ, Gilman RH, Smeeth L, Bernabé-Ortiz A. skinfold thickness and the incidence of type 2 diabetes mellitus and hypertension: an analysis of the PERU MIGRANT study. *Public Health Nutr.* 2020;23(1):63-71.
 65. Särnblad S, Magnuson A, Ekelund U, Åman J. Body fat measurement in adolescent girls with type 1 diabetes: a comparison of skinfold equations against dual-energy X-ray absorptiometry. *Acta Paediatr.* 2016;105(10):1211-1215.

SANAL GERÇEKLİK GÖZLÜĞÜ İLE VERİLEN DİYABET EĞİTİMİNİN KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Araş.Gör. Gamze ÜNVER¹, Hemşire Osman BAL², Dr. Öğr.Üyesi Can ÖZLÜ³

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

²Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Ek Bina-Nöroloji Servisi

³Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri,
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Projenin Adı: Sanal gerçeklik gözlüğü ile verilen diyabet eğitiminin klinik sonuçlara etkisinin incelenmesi

Proje Sorumlusu

Gamze Ünver

Proje Ekibi

Osman Bal, Can Özlü

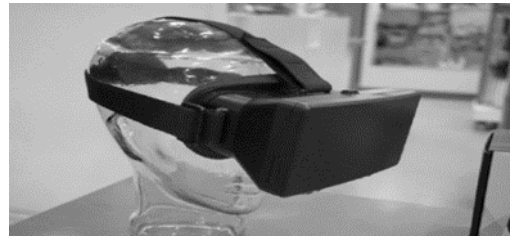
Projenin Amacı

Diabetes Mellitus (DM), bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar arasında yüksek prevalansı ve morbidite ve mortalite göstergeleri üzerindeki etkisi nedeniyle önemli bir sorundur. Diyabet komplikasyonlarının önlenmesi için hastaların ilaç uyumlarının yanısıra diyet, egzersiz, günlük yaşam aktivitelerinin sürdürülmesi gerekmektedir. Komplikasyonların önlenmesi diyabet hastalığının sağlık sistemi üzerine olan yükü, hastanede yatış süresi ve hasta bakım maliyetlerini azaltacaktır. Bu nedenle hastaların, bakım vericiler ve sağlık bakım personelinin diyabet hakkında eğitilmesi önemlidir.

Diyabet eğitim programına dahil edilen diyabetlilerde hastalığın sebep olduğu organ hasarlarının %80, diyabetik ayak ve amputasyonların %50, acil tedavi gerektiren akut komplikasyonların %70 oranında azaldığı bilinmektedir. Diyabet eğitiminde öncelik verilmesi gereken konular kendi kendine glikoz izlemi ve düzenli ilaç kullanımınıdır. Ayrıca diyabet eğitiminin içeriğine diyabetin tanımı ve önemi, belirti ve bulguları, hipoglisemi,

hiperglisemi, acil müdahale yapılması gereken durumlar, kendi kendine kan şekeri izlemi, ilaç yönetimi, beslenme düzeni, egzersiz ve öz bakım davranışlarını içermelidir.

Diyabet hastalarının eğitiminde önemli rol oynayan hemşirelerin güncel literatürü takip ederek gelişen teknolojiyi kullanarak hastaların eğitim ihtiyaçlarını belirlemeleri ve takip etmeleri olası risklerin önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Günümüzde ilerleyen teknolojinin getirdiği bir fırsat olan sanal gerçeklik uygulamaları hasta bakım hizmetlerinde kullanılmasının yanısıra bir eğitim (hasta eğitimi, öğrenci eğitimi) materyali olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalar sanal simülasyon ortamında verilen eğitimin yararlı, güvenilir, etkili ve kullanılabilir olduğunu bildirilmektedir. Sanal gerçeklik ortamı, artırılmış gerçeklik senaryoları ve sanal gerçeklik oyun sistemleri öğrenciler, hastalar ve hemşireler için sürükleyici bir öğrenim deneyimi sağlamaktadır. Bu nedenle teknolojinin sunduğu bu araçlar bakım kalitesinin arttırmak, bireylerin



Şekil 1. Sanal gerçeklik gözlüğü

Bu projede alanında uzman kişiler tarafından oluşturulan 3 boyutlu diyabet eğitiminin sanal gerçeklik gözlükleri (bkz. şekil) aracılığıyla diyabet hastalarına eğitim verilmesi ve hastaların 3 aylık izlemleri sonucunda değişen parametrelerinin incelenmesi (AKŞ, HbA1c, akut ve kronik komplikasyonlar, öz bakım davranışları ve yaşam kalitesi) amaçlanmıştır. Üç boyutlu Diyabet eğitim videosu içeriğinde temel eğitim düzeyine sahip herkesin anlayabileceği bir dilde anlatım yapılırken aynı zamanda görsel olarak içeriklerin aktarılması planlanmaktadır. Eğitim sırasında kullanılan sanal gerçeklik gözlüklerinin günlük yaşamda kullanım sıklığının artması ile hastaların eğitim sırasında eksik kalan bilgilerini tekrarlayabilmeleri, günlük yaşamlarında hastalıkları hakkında doğru bilgiye erişmelerini sağlaması ve olası komplikasyonların görülme sıklığını azaltacağı düşünülmektedir.

Metod/Yöntem:

Ocak- Nisan 2021 dönemine kadar araştırma için planlanan eğitim videolarının hazırlanması ve videoların yazılım mühendisi tarafından 3 boyutlu izlenebilir hale getirilmesi planlanmıştır. Bu süre içerisinde Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi (KSBÜ) Klinik araştırmalar etik kurulundan ve hastanede çalışmanın yapılabilmesi için gerekli olan kurum izinleri Kütahya İl Sağlık Müdürlüğünden alınacaktır. Nisan-Temmuz 2021 döneminde Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniklerine başvuran diyabet hastaları arasından 15 deney ve 15 kontrol hastası olmak üzere 30 gönüllü katılımcı ile yapılması planlanmaktadır. Araştırmanın amacı gönüllülere açık anlaşılır bir dil ile açıklanarak gönüllü onam formu imzalatılacaktır. Uygulama öncesinde hem deney hem de kontrol grubundaki

hastalara sosyodemografik veri formu doldurulacak, diyabete ilişkin özellikleri (akut ve kronik komplikasyonlar) ve hastanın poliklinik muayenesi sırasında doktoru tarafından istenilecek laboratuvar bulgularının sonuçlarını içeren bilgiler alınacaktır. Deney grubundaki hastalara 3 hafta süre ile haftada 2 gün araştırmacının gözetiminde diyabet eğitimi videosu sanal gerçeklik gözlüğü ile izletilecek ve bunun yanısıra rutinde uygulanan diyabet eğitimi de hastanenin diyabet hemşiresi tarafından verilecektir. Kontrol grubundaki diyabet hastalarına ise hastanenin diyabet hemşiresi tarafından rutin diyabet eğitimi verilecektir.

Eğitim videosu sırasında hastaya verilecek gözlüklerin dezenfektan ile temizliği yapılacak ve tek kullanımlık koruyucu aparat kullanılarak gözlüğün hastanın yüzüne teması engellenecektir. Sanal gerçeklik gözlüğü içerisine yerleştirilecek akıllı telefon araştırmacıya ait olacak ve araştırma sonuçlanıncaya kadar videolar hastalar ile paylaşılmayacaktır.

DAHİL OLMA KRİTERLERİ

- **Diyabet tanısı olan**
- **Okuma yazma bilen**
- **Bilişsel sorunu olmayan**
- **Nörolojik hastalığı olmayan**
- **Görme sorunu olmayan**
- **Araştırmaya katılmayı kabul eden**

DIŞLAMA KRİTERLERİ

- **Dahil edilme kriterleri dışında kalan ve araştırmaya katılmaya gönüllü olmayan kişiler**

Beklenen Sonuç ve Kazanımlar

Araştırma sonucunda diyabet hastalarının eğitimi bir kez değil tekrarlayan periyodlar halinde verilmesinin klinik parametreler ve

olası komplikasyonların sıklığı ve şiddetini azaltacağı düşünülmektedir. Elde edilecek sonuçlar doğrultusunda 3 boyutlu verilen eğitim videolarının hastaların günlük yaşamlarında daha sık kullanabilecekleri, diyabetli hastalara bakım verilen klinikler, huzurevleri, aile sağlığı merkezleri gibi hastaların ulaşabilecekleri sağlık merkezlerinde bulundurulacağı diyabet eğitim hemşirelerinin iş yüklerini azaltacağı ve hasta takibine daha fazla zaman ayırabilecekleri düşünülmektedir.

Finansman

Araştırmanın yürütülmesinde gerekli finansman için KSBÜ bilimsel araştırma projeleri desteğine başvurulacaktır. Sonucun olumsuz olması halinde araştırmacılar tarafından karşılanılacaktır.

Ekler:

Ek1- SOSYODEMOGRAFİK VE DİYABETE İLİŞKİN BİLGİLER ANKETİ

Ek2- KSBÜ Üniversitesi Etik kurul Hazırlık dosyası

Kaynaklar

1. Kaptan, G. ve Dedeli, Ö. Endokrin Sistem Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. Teoriden Uygulamaya Temel İç Hastalıkları Hemşireliği. İstanbul : İstanbul Tıp Kitabevi, 2012, s. 361-384.

2. Marques, M. B., Coutinho, J. F. V., Martins, M. C., Lopes, M. V. O., Maia, J. C., & Silva, M. J. D. (2019). Educational intervention to promote self-care in older adults with diabetes mellitus. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 53, e03517-e03517.
3. O'Connor, S. (2019). Virtual Reality and Avatars in Healthcare. *Clinical Nursing Research*. 28: 5, 523-528.
4. Olgun, N. Diyabet (Tip2) ve Bakım. Durna Z. Kronik Hastalıklar ve Bakım. İstanbul. Nobel
5. Paul Pater, Mona Shattell& Paula Kagan (2015) Video Games as Nursing Interventions, *Issues in Mental Health Nursing*, 36:2, 156-160, DOI:10.3109/01612840.2014.978961
6. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2018. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz, C ve ark. (Editörler). 10. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları. Ankara : Bayt Matbaacılık, 2018. ISBN: 978-605-4011-32-2. Tıp Kitapevleri, 2012.
7. Verkuyl, M., Romaniuk, D., &Mastrilli, P. (2018). Virtual gaming simulation of a mentalhealthassessment: A usabilitystudy. *Nurseeducation in practice*, 31, 83-87.

EK

1. SOSYODEMOGRAFİK VE DİYABETE İLİŞKİN BİLGİLER ANKETİ

1. Kaç yaşındasınız?
2. Cinsiyetiniz? a) Kadın b) Erkek
3. Boy (cm) / Kilo (kg) / Bel çevreniz (cm) ?
4. Medeni durumunuz? a) Evli b) Bekar
5. Öğrenim durumunuz?
a) Okur-yazar değil b) İlköğretim mezunu c) Lise mezunu d) Üniversite / yüksek lisans mezunu
6. Kaç yıldır diyabetlisiniz?
7. Diyabet dışında kronik bir hastalığınız var mı?
a) Hipertansiyon b) Astım c) KOAH d) Diğer (açıklayınız).....
8. Diyabetiniz için hangi tedaviyi almaktasınız?
a) Diyet tedavisi b) Ağızdan alınan şeker düşürücü hap
c) İnsülin d) Ağızdan alınan şeker düşürücü hap + İnsülin
9. Diyetinize uygun besleniyor musunuz?
a) Evet b) Hayır c) Diğer (açıklayınız).....
10. Diyabet ile ilgili daha önce eğitim aldınız mı?
a) Hiç eğitim almadım (13. soruya geçiniz) b) Evet eğitim aldım (11. soruya geçiniz)
11. Diyabet eğitimi aldığınız sağlık personeli belirtiniz.
a) Doktor b) Diyabet hemşiresi c) Servis hemşiresi d) Diğer
12. Diyabet eğitimi kaç kere aldığınızı belirtiniz.
13. Herhangi bir diyabet komplikasyonu yaşadınız mı? a) Evet b) Hayır
14. Hipogliseminin belirtilerini biliyor musunuz? a) Evet b) Hayır
15. Hipogliseminin belirtilerini biliyor musunuz? a) Evet b) Hayır
16. Kendi kendinize kan şekeri takibi yapabiliyor musunuz? a) Evet b) Hayır
17. Kendi kendinize kan şekerinizi hangi sıklıkla ölçüyorsunuz?
18. Düzenli ayak bakımı yapar mısınız? a) Evet b) Hayır
19. Son 3 ay içinde diyabete ilişkin aşağıdaki komplikasyonlardan hangisini ne sıklıkla yaşadınız?
- Hipoglisemi Kez
- Hiperglisemi Kez
- Ketoasidoz Kez
- Diyabetik ayak a. Evet ayak yarası oldu. B. Hayır ayak yarası olmadı.
20. Açlık kan şekeri :.....
 HbA1c:

OTONOM NÖROPATİ (TANI TESTLERİ, KLİNİK BULGULAR, TEDAVİ)

Prof. Dr. Güzin FİDAN YAYLALI
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Diyabetik otonomik nöropati (DON) diyabetes mellitus (DM) veya prediyabet varlığında diğer sebeplerin dışlanması sonrası otonom sinir sisteminin bozukluğudur. Sıklıkla periferik polinöropatiyle (PNP) birlikte olup sağkalım ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi olmasına rağmen gözden kaçabilmektedir. Prevelansı tip 1 DM'de %23 ve tip 2 DM'de %34,3 iken Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan itibaren iki yıl içinde DON gelişebildiğini göstermişlerdir. DON kardiyovasküler, gastrointestinal, genitouriner sistemi tutabilir ve metabolik bozukluk veya sudomotor bozukluklar olarak karşımıza gelebilir.

KARDİYOVASKÜLER OTONOMİK NÖROPATİ (KON)

İlk gelişen otonom nöropatidir. Diğer sistem tutulumu varsa sıklıkla KON da vardır. İyi kontrollü diyabette yılda %1,8, Tip 1 DM 'de %2-9, Tip 2 DM'de %25-75 sıklıkla görülebilir.

Kalbi ve vasküler sistemi innerve eden otonom sinir liflerinin hasarlanması sonrası kalp hızında ve vasküler dinamiklerde anormallikler olur, öncelikle vagal sinir hasarına bağlı istirahat taşikardisi görülür. Kötü glisemik kontrol KON progresyonu için major risk faktörü iken sıkı glisemik kontrol ile KON insidansında %50 azalma olur. Hipertansiyon, sigara, obezite ve hiperlipidemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle de ilişkilidir.

Subklinik olarak ancak kardiyovasküler(KV) refleks testlerle tanı konabilecekken, klinik bulgular eşlik ettiğinde yönlendirici bulgular olabilir. (Tablo 1)

Tablo 1: KON'da klinik bulgu ve semptomlar

| Klinik bulgu ve semptomlar |
|---|
| <p>İstirahat taşikardisi</p> <p>Anormal KB regülasyonu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nondipping • Reverse dipping |
| <p>Ortostatik hipotansiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Baş dönmesi ▪ Güçsüzlük ▪ Bayılma hali ▪ Görme bozukluğu ▪ Senkop |
| <p>Ortostatik taşikardi veya bradikardi veya kronotropik inkompetans</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Baş dönmesi ▪ Güçsüzlük ▪ Bayılma hali ▪ Görme bozukluğu ▪ Senkop |
| <p>Egzersiz intoleransı</p> |

İstirahat Taşikardisi

Kalp hızı 90-130/dk'dır. Derin nefes alma, stres, egzersiz veya valsalva manevrası gibi parasempatik vagal tonusu arttıran aktivitelere normalde beklenen kalp hızındaki değişim olmaz ve zamanla fiks kalp hızı gözlenir. İstirahat taşikardisi olması KON'lu hastalarda prognostik faktörlerden biridir.

Egzersiz İntoleransı

Sempatik sistem denervasyonun yetersiz olması egzersizle kardiyak output artışının bozulmasına sebep olur. Bu nedenle KON'lu hastalar egzersiz programına alınmadan önce kardiyak stres test ile değerlendirilmelidir.

Ortostatik (Postural) Hipotansiyon

Ortostatik hipotansiyon (OH) kişi ayağa kalktığı anda, postural değişikliğe cevaben sistolik kan basıncında 20 mmHg, diastolik kan basıncında 10 mmHg üstünde azalma olmasıdır. Splanknik ve periferel vasküler yatakların ikisinde birlikte vazokonstriksiyon olamamasının sonucu oluşur. Ciddi formlarında senkop görülebilir. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla birlikte. Diüretik, vazodilatör, trisiklik antidepresanlar ve insülin kullanımıyla şiddetlenebilir. OH'nun varlığı da kardiyak açıdan bir diğer prognostik faktördür.

Sessiz İskemi

Subklinik nöropati sessiz iskeminin önemli nedenlerinden biridir. KON'lu hastalarda MI sessiz olabileceği gibi öksürük, bulantı, kusma, dispne, yorgunluk, ani gelişen halsizlik, konfüzyon hemoptizi ve aritmi gibi tipik olmayan bulgularla da gelebilir.

Otonom nöropatisi olmayanlarda 5,5 yıldaki mortalite %5 iken, anormal KV refleksi testli olanlarda bu oran %27'dir. ACCORD çalışmasında KON olan hasta-

larda mortalite riskinin olamayanlara göre 1,55-2,14 kat arttığı gösterilmiştir. Bunun dışında artmış perioperatif komplikasyonlarla da birlikte. Bozulmuş yara iyileşmesi ve bozulmuş ilaç metabolizması gibi nedenlerden dolayı perioperatif morbidite 2-3 kat daha fazladır. KON'lu hastalar anestezi induksiyonu sırasında hipotansif ve hipotermik olmaya meyillidir, nabız hızları normale göre düşüktür. Vasodilatör anestetiklere normal vazokonstriktör cevabın bozulması veya yokluğu ile açıklanabilir.

Tanısal Testler

Kardiyovasküler otonom testler

Derin Nefes Alıp Vermeye Kalp Hızı Değişkenliği (HRV)

✓ Hastaya yatar pozisyonda 1 dakika boyunca 5'er saniye süren 6 adet derin inspiyum ve ekspiyum yapılırken EKG çekilir.

✓ Ekspiyumdaki en uzun RR mesafesinin, inspiyumdaki en kısa RR mesafesine oranının 1,17'den fazla olması gerekir.

Ayağa kalkınca kalp hızı cevabı

✓ Hastaya yatay pozisyonda EKG'ye bağlıyken ayakta durur hale geçirilir.

✓ 30:15 RR mesafesine oranlanır,

✓ Bu oranın 1'den küçük olması KON'u düşündürür.

Valsalvaya kalp hızı cevabı

✓ 40 mmHg basınca karşı 15 saniye süreyle zorlu ekspiyum yaptırılarak intratorasik ve intraabdominal basınç artırılır.

✓ Kalp hızında valsalva manevrası sırasında artma, sonrasında azalma beklenir.

✓ Hızlanma dönemindeki en kısa RR mesafesinin, yavaşlamadaki en uzun RR mesafesine oranı 1,2'den küçükse KON düşünülür.

1 anormal kardiyovagal test; Muhtemel veya erken KON

2 anormal kardiyovagal test; Kesin veya konfirme KON

İlave olarak ortostatik hipotansiyon varsa; ciddi veya ilerlemiş KON olarak kabul edilir.

Kardiyak sempatetik bütünlüğün direk değerlendirilmesi raiolebeled NE analoğu (kalpteki sempatik sinir uçları tarafından alınan) 123-I-metaiodobenzylguanidine (MIBG, iobenguane I-123) veya 11-C-hydroxyephedrine sintigrafileri ile de yapılabilir. Kalbin sempatik uyarısının noninvaziv değerlendirmesini sağlar. Ayrıca KV refleksi teste göre daha ufak değişiklikleri tespit edebiliyor olması avantajdır ancak pahalı ve yaygın kullanımda olmaması dezavantajlarıdır.

Tedavi

Diyet, egzersiz ve sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişikliği ile birlikte hipergliseminin düzeltilmesi her diyabetik komplikasyondaki gibi birincil hedefdir. OH varlığında öncelikle nonfarmakolojik tedavide trankeilizan, diüretik veya anti-depresan gibi ilaçların bırakılması, yatak başının 30 cm yükseltilmesi, diyetle tuz tüketiminin, hidrasyonunun artırılması, varis çorabı kullanımı, postür değiştirirken daha yavaş hareket etmesi ve ayağa kalkmadan önce ayağa dorsifleksiyon yaptırmak pratik öneriler içindedir.

Farmakolojik tedavide Fludrikortizon, Alfa adrenoreseptör agonisti (midodrin), intrensek sempatomimetik aktiviteli beta blokerler (pindolol), prostaglandin sentetaz inhibitörleri, antihistaminikler, serotonin reuptake blokerleri (fluoksetin), octreotid (gastrointestinal sistemden vazoaktif peptitlerin salınımını engelleyerek visseral vazokonstriksiyonu artırarak ortalama kan basıncının artmasına neden olur) ve eritropoetin (kırmızı küre hücre sayısını artırarak vasküler tonusu artırır ve kan

basıncı üzerine olumlu etki eder) öneriler içindedir.

GASTROİNTESTİNAL OTONOMİK NÖROPATİ (GON)

GON farklı klinik bulgu ve semptomlarla prezente olabilir. (Tablo 2)

Tablo 2: GON'da klinik bulgu ve semptomlar

| Klinik bulgu ve semptomlar |
|--|
| <p>Gastroparezi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bulantı • Şişkinlik • İştah kaybı • Erken doyumluk • Postprandial kusma • Brittle DM |
| <p>Özafajial disfonksiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Göğüs ağrısı ▪ Katı gıdaları yutarken ağrı |
| <p>Diyabetik diyare</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fazlaca ve sulu diyare ▪ Fekal inkontinans ▪ Arada konstipasyon |
| <p>Konstipasyon</p> |

Gastroparezi

Mekanik obstrüksiyon bulgusu olmadan gastik boşalımın gecikmesi ile ilişkili sendrom olarak tariflenebilir. Tip 1 ve tip 2 DM' de 10 yıllık semptomatik

gastroparezi insidansı sırasıyla %1 ve 5 oranındadır. GON için risk faktörleri mikrovasküler komplikasyonların varlığı, kadın cinsiyet ve 10 yıldan fazla diyabet yaşı olmasıdır. Diyabetik diyare de %8-22 oranında raporlanmıştır.

Vagal tonusun kaybolması ve sempatik sinir sisteminin aktivitesinin artması gastrik disritmiye sebep olur. Sonuçta antral boşalmanın bozulması gastrik retansiyona yol açar ve mide dilate, distonik hale gelir.

Tanı

Öncelikle obstrüksiyonun ekartasyonu için üst gastrointestinal endoskopi gereklidir. Gastrik motiliteyi etkileyen ilaçların kesilmesi ve kan şekeri kontrolünün optimize edilmesi sonrası mide boşalmasının sintigrafik değerlendirilmesi tanıda kullanılır. Mide boşalım sintigrafisi kolloid sülfürle işaretlenmiş solid (yumurtalı tost gibi) veya semi solid yemeğin yedirilmesini takiben 0, 1, 2, ve 4. saatlerde mide görüntülerinde radyoaktivite sayılarak yapılır. Mide boşalma zamanı ya 4. saate midenin boşalması veya radyoaktivitenin %50 azaldığı zaman şeklinde verilir. Wireless kapsül motilite testi, nefes testi ve baryumlu grafi de ek yardımcı testlerdir.

Tedavi

Nonfarmakolojik tedavide öncelikle kan şekeri regülasyonu ve diyet modifikasyonu faydalı olacaktır. Sık aralıklarla alınan yağ ve posadan fakir küçük öğünlerin yanında, mide distansiyonuna neden olmasından dolayı gazlı içeceklerden, gastrik motiliteyi etkilemesi nedeniyle de alkol ve sigaradan kaçınılması önerilir. Trisiklik antidepresanlar, narkotik analjezikler, GLP1 analogları ve amilin analogları gastrik motiliteyi etkilemelerinden dolayı kesilmelidir. Antiemetik ve prokinetik ajanlardan metoklopramid ve domperidon kullanılabilir. Metoklopramid

ramid dopamin antagonisti olup santral etkiyle antiemetik etki gösterir. Uzun süreli kullanımında taşiflaksi gelişir. Tardiv diskinezi yan etkisi nedeniyle uzun süreli kullanımı uygun değildir. Domperidon etkinliği metoklopramide benzeyen, ancak yan etkisi daha az olan bir dopamin antagonistidir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen uygun hastalarda endoskopik tedavi veya semptomatik vakalarda cerrahi (jejunoplasti, kısmi gastrotomi ve piloroplasti operasyonu) de uygulanabilir.

Gastroözafajial Reflü (GER)

Alt özafagus sfinkter (LES) basıncında azalma, hiperglisemiye bağlı geçici LES relaksasyonu sayısında artış, tubuler özafagusun temizleme özelliklerinde azalma ve gastrik boşalmada gecikme GER oluşumuna katkıda bulunan faktörler olup GER için olan diyet önerileri ve proton pompa tedavisi öneriler içindedir.

Diyabetik Diyare

Diyare sulu, ağrısız, ani başlangıçlı ve genellikle nokturnaldır. Tipik olarak aralıklı diyareyi takiben normal barsak alışkanlığı veya hatta konstipasyonla seyredebilir. Fekal inkontinans da görülebilir.

Tanıda anamnez ve fizik muayene sonrası laktöz intoleransı ve çölyak hastalığı dışlanmalıdır. Gaita incelemesi, baryum grafisi, bakteriyel yüklenme için nefes testi veya mukozal biyopsi diğer sebeplerin dışlanması için yapılabilir. Gaita inkontinansı olanlarda proktoskopi ve anorektal manometri yapılır.

Tedavide hidrasyon, elektrolit ve besin desteği gerekli olan hastalarda yapılmalıdır. Bir taraftan altta yatan sebep varsa düzeltilmesi önemlidir. Antidiareal ilaçlardan Loperamid 2 - 4 mg günde 4 kez, Kodein 30 günde 4 kez, Difenoksilat 5 mg günde 4 kez kullanılabilir. Fekal inkontinans için biyofeedback denenebilir.

GENİTOÜRİNER OTONOM NÖROPATİ

İmpotans, erektil disfonksiyon, retrograd ejakulasyon, disparone ve mesane disfonksiyonu genitoüriner otonom nöropatinin sonuçlarıdır. Semptomlar hastaların %50'sinde olabilir.

Erektil Disfonksiyon (ED)

Diyabetik erkeklerde organik seksüel disfonksiyonun en sık sebebidir. İnsidansı %35-75 olarak farklı oranlarda raporlanmıştır. Diyabetik ED sebebi multifaktördür; kullanılan ilaçlar, psikolojik faktörler, nörolojik, vasküler ya da kavernozaal yetmezlikler olabilir. ED jeneralize vasküler hastalığın gelişiğine işaret eder ve kardiyovasküler hastalıkla ilişkilidir.

Tedavide ED'a neden olabilecek tiyazidler, beta blokerler ve santral etkili adrenerjik inhibitörler kullanılıyorsa gözden geçirilmelidir. Tedavide oral fosfodiesterez- 5 inhibitörleri kullanımı ile corpus kavernozauma kan akışı artar ve seksüel uyarı ile ereksiyon elde edilir ve oldukça etkilidirler. Yeterli yanıt alınamayan olgularda eksternal vakum veya penis implantları uygulanabilir.

Diyabetik Sistopati

Afferent otonom innervasyon kaybı sonrası mesane doluluğunu anlayamama, miksiyon sıklığının azalmasına ve mesanenin tam boşalmaması nedeniyle mesane hacminin artmasına sebep olur. Bunun sonucunda da taşma inkontinansı ve idrar yolu enfeksiyonları görülebilir. İleri dönemde vezikoureteral reflü ve sonucunda böbrek hasarına neden olabilir.

Rekürren idrar yolu enfeksiyonu görülen, pyelonefrit geçiren, inkontinansı olan ve fizik muayenede ele gelen mesanesi olanlarda akla gelmelidir. Tanıda ultrasonografi hidronefroz, ureteral dilatasyon veya rezidü idrar miktarı varlığını değerlendirmede yardımcıdır. Sistometri veya voiding

sistometrogram da mesane duyarlılığı ve hacime bağlı mesane içi basınç değişikliklerini göstererek yardımcı olabilir.

Tedavide hedef mesane boşaltılmasının geliştirilmesi ve idrar yolu enfeksiyonu sıklığının azaltılmasıdır. Bunun için Crede veya Valsalva manevrasının hastalara öğretilmesi faydalıdır. Betanekol gibi parasempatomimetik ajanlar mesane kontraksiyonuna yardımcı olur. Uzamış sfinkter gevşemesi prazosin, doksazosin veya fenoksibenzamin ile sağlanabilir. İleri olgulara self-kateterizasyon uygulanabilir.

HİPOGLİSEMİ FARKINDALIĞININ KAYBI

DON varlığında nöroendokrin yanıtlardaki değişim sonucu, hipoglisemiye yanıt olarak salgılanan glukagon ve adrenalin sekresyonunda azalma izlenir. Hastalar hipoglisemik düzeyde kan şekeri olmalarına rağmen kontraregulator yanıtın bozulmasıyla bunun farkına varamaz; noradrenerjik bulguları yaşamadan dolayısıyla kan şekerini yükseltecek tedbirleri alamadan nöroglukopenik semptomları gösterebilir. Dolayısıyla hayati de olacak önemli bir komplikasyondur. Bozulmuş yanıtlar düzeline dek kan şekeri hedeflerinin yükseltilerek hipoglisemiden kaçınılması tedavide ilk adım olmalıdır.

PERİFERAL SUDOMOTOR VE VAZOMOTOR NÖROPATİ

Sudomotor fonksiyonlarda progresif kayıp termoregulasyonda bozulma ve hipertermi ile sonuçlanabilir. Vücudun alt kısmında terleme azlığı olurken, kompensatuar olarak üst kısımda aşırı terleme olur. Özellikle yemek yerken veya stress altındayken terleme artar. Bunun dışında kaşıma, cilt yapısında değişiklikler, ödem, kallus oluşumu, venöz belirginlik, tırnak kaybı, ayakta terleme anormallikleri gibi bulgular görülebilir.

Tüm bunlar yaşam kalitesini bozar ve ayak ülserleri, periferik ödem ve Charcot

artropatiye yol açması açısından önemlidir. Tanı testleri içinde Kantitatif sudomotor akson refleksi testi (QSART) ve küçük fiber için cilt biyopsisi kullanılabilir.

Tedavide amaç ayak enfeksiyon ve ülserasyonunu önlemektir. Kompansatuar proksimal hiperhidrozu engellemeye çalışmak hipertermi riskini arttırabilir. Bunun yerine soğutucu kıyafetler veya ılık ortamlardan kaçınılması ve tarzı yaşam tarzı değişiklikleri uygulanması yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. Vinik AI, Handbook of Clinical Neurology. 3rd ed. Volume 117. Elsevier; 2013. p. 279-94.
2. Ziegler D, Dannehl K, Mühlen H, Spüler M, Gries F A Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy Diabet Med 1992;9(9):806-14
3. Andersen ST , Witte DR , Fleischer J, et al . Risk Factors for the Presence and Progression of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes: ADDITION-Denmark Diabetes Care 2018; 41:2586.
4. Dimitropoulos G , Tahrani A , Stevens M · Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. World J Diabetes. 2014 Feb 15;5(1):17-39.
5. Busui RP. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective Diabetes Care. 2010 Feb;33(2):434-41.
6. Tesfaye S, Boulton A, Dyck P. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285.
7. Vinik AI, Erbas T Diabetic autonomic neuropathy. Handb Clin Neurol 2013; 117:279.
8. Ertürk E. Türkiye Klin J Endoc-Special Topics 2008; 1(1):16-23.
9. Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2012;8(7): 405-16
10. Vinik AI. Maser RE, Braxton D Mitchell BD. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 2003;26(5):1553-79. 2.
11. Vinik AI, Erbaş T. Diabetic autonomic neuropathy. In: Zochodne DW, Malik RA. Handbook of Clinical Neurology. 3rd ed. Volume 117. Elsevier; 2013. p. 279-94
12. Choung RS, Locke GR, Schleck CD. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. Am J Gastroenterol 2012; 107:82.
13. Hasler WL. Gastroparesis. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28:621.
14. Almogbel RA , Alhussan FA, Alnasser SA Prevalence and risk factors of gastroparesis-related symptoms among patients with type 2 diabetes Int J Health Sci (Qassim) 2016; 10:397.
15. Kempler P , Amarenco G, Freeman R, Frontoni S. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2011; 27:665.
16. Masharani U, Lange Greenpan's Basic and Clinical Endocrinology 9th ed. China: McGrawHill Companies; 2011. p. 573-655. Rendell MS, JAMA 1999;281(5):421-6.

PREGESTASYONEL DİYABET: A1C DEĞER KONTROLSÜZ OLAN DİYABETLİDE GEBELİK SÜRECİNDE NE YAPMALIYIZ?

Prof. Dr. Güzin FİDAN YAYLALI
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Pregestasyonel diyabet (PGDM) tip 1 veya tip 2 diyabet olup gebe kalan hastaları ifade etmektedir. Tüm gebeliklerde %1-2, gebelikteki diyabetiklerinden içinde ise %13-21 sıklıkta pregestasyonel diyabet görülmektedir.

Pregestasyonel dönemde ve gebelikteki kontrolsüz hiperglisemi maternal, fetal veya neonatal komplikasyonları beraberinde getirecektir. Pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda konjenital malformasyon (diyabetik embriyopati) riski tip 1 Diabetes mellitus (DM) olan hastaların bebeklerinde %2,9-7,5, tip 2 DM'li hastaların bebeklerinde %2,1-12,3 olasılıkla görülmektedir ve prekonsepsiyonel hiperglisemi derecesi ile ilişkilidir. Bu açıdan dagesebelik sürecinde kritik dönem ilk 9-10 haftadır. Bundan dolayı gebelik öncesinden şeker regülasyonunu sağlayıp bunu gebelik boyunca sürdürmek önemlidir. Bu nedenle ergenlik çağından itibaren doğurganlık çağındaki kadınlarda kontrolsüz kan şekeri ile gebelik halindeki potansiyel komplikasyonları anlatmak, optimum HbA1c (<6%) kontrolü sağlanmasını beklemek, gerekirse bu döneme dek uygun kontrasepsiyon yöntemlerini anlatmak (uzun etkili, geri dönüşümlü) ve daha bu dönemden itibaren bazal komplikasyonları araştırmak (diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon) önemlidir.

Gebelik öncesinde Amerikan Diyabet Cemiyetinin de önerileri doğrultusunda tıbbi beslenme tedavisi, yaşam tarzı değişikliği ve mevcut tıbbi tedavinin gözden geçirilmesi yanında folik asit replasmanının başlanması (400 Mg/gün) prekonsepsiyonel

dönemdeki değerlendirmede yapılmalıdır.

Normal karbonhidrat metabolizması olan kadınlarda, ilk trimesterde açlık kan glukoz seviyeleri hem insülin duyarlılığında hem de insülin üretiminde östrojen kaynaklı artışlar nedeniyle başlangıçtaki seviyeden düşüktür. İkinci ve üçüncü trimesterlerde, açlık kan glukozu hepatik glukoz üretimi arttıkça ve insülin duyarlılığı azaldıkça artar. İnsan plasental laktogen ve progesteron dahil olmak üzere plasental hormonlar, kortizol ve plesentadan salgılanan TNF- α ve IL-6 periferik insülin direncini de artırır. Normal pankreas fonksiyonu olan kadınlarda, artmış insülin sekresyonu, fizyolojik insülin direncinin üstesinden gelmek ve normal kan glukozunu korumak için yeterlidir. Ancak pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda azalmış veya eksik insülin sekresyonu söz konusu olduğu için bu değişiklikler yeterince kompanse edilmezse gebelik hiperglisemi ile komplike olacaktır. Fetüse yeterince glukoz sağlamak amacıyla plesentanın insülininden bağımsız olarak glukozu kullanmasıyla hafif bir açlık hipoglisemisi de eşlik edecektir. Gebelikte hedef kan glukoz değerleri için Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Derneği (ACOG) ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA) önerileri çok benzer olup uzman görüşüne dayanmaktadır. Buna göre;

Açlık kan glukozu <95 mg/dl ve

Postprandiyal 1. saat kan glukozu <140 mg/dl

Postprandiyal 2. saat kan glukozu <120 mg/dl olmalıdır

HbA1c <%6,5 olması konjenital anoma-

liler için en düşük risk ile ilişkili bulunmuştur. Hedef HbA1c, önemli hipoglisemi olmadan elde edilebiliyorsa <6 olmalıdır.

Diyabetik gebede HbA1c yanında, anemi parametreleri, karaciğer ve renal fonksiyonlar, tiroid fonksiyon testleri, özellikle Tip 1 DM'li gebede otoimmün belirteçler ilk değerlendirmede önerilen testlerdir. Bunların yanında mikrovasküler komplikasyonların varlığı da mikroalbuminüri araştırı ve dilate göz dibi muayenesi ile bu dönemde yapılması gereken incelemelerdir. 35 yaşın üstünde diyabetik veya 10 yıldan uzun süredir tip 2 DM veya 15 yıldan uzun süredir tip 1 DM'li ise ve herhangi bir şüpheli semptomatoloji varlığında bazal EKG değerlendirmesi de yapılmalıdır.

PGDM'de tedavi tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ve egzersiz yanında gerektiğinde insülin tedavisi olacaktır. TBT 'de kalori ihtiyacı pregestasyonel vücut ağırlığına göre hesaplanır.

- Düşük kilolu: 30 kcal/kg 1.trimester, 36 - 40 kcal/kg 2. ve 3. trimester
- Normal kilolu: 30 kcal/kg 1. trimester 36 kcal/kg 2. trimester 36 -38 kcal/kg 3. trimester
- Overweight ve obese: 24 kcal/kg tüm gebelik

Günlük kalori dağılımında da kahvaltısı öğün yüzdesi sabah insülin direncinin daha belirgin olması dolayısıyla postprandial hipergliseminin daha belirgin olması nedeniyle daha düşüktür.

- %10-20 kahvaltı
- %20-30 öğlen yemeği
- %30-40 akşam yemeği
- %30 ara öğünlerde

Beslenme içeriğinde de gebelikte artmış olan ketozis riskini arttırmamak adına karbonhidrat düzeylerini belli seviyelerde tutmamız önemlidir.

- %40-50 kompleks yüksek lifli karbonhidrat
- %15-30 protein
- %20-35 unsaturate yağ

Egzersiz eğer herhangi bir kontraendikasyon yoksa haftanın çoklu günlerinde minimum 30 dk yürüyüş önerilmektedir.

Medikal tedavide insülin, gebelikte hem tip 1 hem de tip 2 DM tedavisinde tercih edilen ajandır, plasentayı geçmez. Ancak insüline karşı antikorlar plasentayı geçtiği için immünojenitesi düşük insülinleri seçmek gerekir. İnsülin reguler, aspart, lispro, NPH ve detemir gebelik kategorisi B olarak gebelikte kullanılabilen insülinlerdir. Gebelik boyunca insülin ihtiyacında değişkenlik olmaktadır:

- 3-7 haftada artış
- 7-16 haftada belirgin azalma
- Gebeliğin devamında özellikle 28-32. haftada artış
- 3. Trimester sonu azalma

Özellikle 7- 16 haftalarda insülin ihtiyacında azalma olur ki bu dönemde insülin dozlarını azaltmazsak hipoglisemilerle karşılaşabiliriz. Bunun sonrasında 28-32. Haftalara dek ihtiyaç artar ve neredeyse 2 katına ulaşır. 3. Trimester sonunda da plental yaşlanmaya bağlı bir azalma olacaktır. Bu azalma %15 'ten fazla olursa plental yetmezliği de olasılıklar arasında düşünmeliyiz.

PDGM'li hastalarda sürekli cilt altı insülin infuzyonu(SCII) tedavisi gebelik öncesinde başlanmış ve kullanımı uygunsa gebelikte de devamı önerilir. Gebelik sırasında ancak çoklu insülin tedavisi (MDI) kullanılmasına rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamıyorsa SCII gereklidir. Gebelikte MDI ve SCII tedavisi kıyaslandığında birinin diğerine üstünlüğünü gösterir sağlam kanıtlar yoktur.

ADA kılavuzu GDM veya pregestasyonel diyabetli gebelerde insülin kullanımını önermekte ve metformin ve gliburid tedavisini önermemektedir. ACOG kılavuzu

sonografi aneuploidy, nöral tüp defektleri ve diğer konjenital anomaliler için tarama açısından yapılmalıdır. 12-28. haftada 80 mg aspirin pdiyabetiklerde preeklampsi riskini azalttığı için başlanmalıdır. Üçüncü trimesterde yakın kan şekeri takibi yanında intrauterin kaybı önlemek için fetal monitorizasyon, premature doğuma sebep olabilecek medikal ve obstetrik komplikasyonların izlemi, fazla büyüme ve gelişme geriliğinin izlemi önemlidir. Doğum makrozomi, fetal distress maternal proliferatif retinopati veya vasküler hastalık yoksa 39. haftadan sonra vajinal yolla önerilmektedir. Ancak vasküler komplikasyon var veya kan şekeri regülasyonu iyi değil ise 36. haftadan sonra dikkatli izlem ve tedbirlerle yapılabilir.

Doğum sonrası insülin ihtiyacının hızla azalacağı dikkate alınarak tedavi yeniden düzenlenmeli ve özellikle emziren annede hipoglisemiye dikkat etmelidir. Laktasyon döneminde karbonhidrat içeriği 50 g/gün artırılmalı, emzirmeden önce ara öğün yapılmalıdır. Metformin (%0,4) süte geçer, mutlak kullanılacaksa emzirme ilacın kullanımından önce ya da 3 saat sonra gerçekleştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994-2004 Diabetes Care 2010; 33:768.
2. Deputy NP, Kim SY, Conrey EJ, Bullard KM. Prevalence and Changes in Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Among Women Who Had a Live Birth - United States Morb Mortal Wkly Rep 2018; 67:1201.
3. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020, Diabetes Care. 2020 Jan;43(Suppl 1):S183-S192. doi: 10.2337/dc20-S014.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol 2018; 132:e228.
5. Steel JM, Johnstone FD, Hume R, Mao JH. Insulin requirements during pregnancy in women with type I diabetes Obstet Gynecol 1994; 83:253.
6. Roeder HA, Moore TR, Ramos GA. Insulin pump dosing across gestation in women with well-controlled type 1 diabetes mellitus Am J Obstet Gynecol 2012; 207:324.e1.
7. Martin RB, Duryea EL, Mcintire DD, et al. Fetal Anomaly Detection in Pregnancies With Pregestational Diabetes. J Ultrasound Med 2020; 39:1917.

DIYABET YÖNETİMİNDE GLİSEMİ TAKİP KRİTERLERİNDE YENİ YÖNTEMLER; HBA1C VE ÖTESİ

Arş. Gör. Dr. HaticeTÜLÜCE¹, Dr. Mustafa AYDEMİR²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları

Giriş

Diyabet insülin hormonunun yetersizliği, yokluğu ve/veya eksikliği sonucu oluşan karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, kronik hiperglisemiyle karakterize endokrin ve metabolik bir hastalıktır. Dünyada artan diyabet insidansı göz önünde bulundurulacak olursa kan şekeri takip parametrelerinin güvenilir, hızlı, konforlu ve günlük pratikte kullanılabilir olması tercih edilmektedir. Günümüzde en sık kullanılan glikoz monitorizasyon yöntemleri; kanda HbA1c ölçümü, kendi kendine glukoz ölçümü (Self Monitoring Blood Glucose-SMBG) ve sürekli glukoz takibidir (Continue Glucose Monitoring –CGM). SMBG ve CMG anlık glikoz ölçüm yöntemleri olarak sınıflandırılır.

Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Denemesi (DCCT) yoğun glikozun düşürülmesinin uzun süreli diyabet komplikasyonları riskini azalttığını ilk gösterdiğinde, yoğun glikoz kontrolü kan şekerinin (SMBG) günde en az dört kez kendi kendine izlenmesini, saat 03:00'te haftalık kan şekeri kontrolünü ve HbA1c 'nin düzenli laboratuvar ölçümünü içeriyordu (1). Bugün, çeyrek yüzyılı aşkın bir süredir, bireyselleştirilmiş bakım ve glikoz izleme teknolojisindeki gelişmeler, sürekli glikoz izleme (CGM) teknolojilerinden yararlanma imkanına ve arzusuna sahip bireyler için mevcut olan çok sayıda alternatif glikoz kontrol kalitesi endeksine erişim sağlamıştır. Bu metrikler arasında menzildeki zaman (TIR) günlük yaşam üzerindeki etkisi nedeniyle hastalar tarafından tercih edilen bir ölçü olarak gün yüzüne çıktı

(2). Eş zamanlı olarak, TIR'ın uzun süreli diyabet komplikasyonları (3,4) ve gebelik sonuçları riskini tahmin edebildiğine dair kanıtlar ortaya çıkmaya başlamıştır (5,6). Bununla birlikte, kan şekeri ölçümü ve HbA1c ile desteklenen kanıtlara en aşına olan klinisyenler ve araştırmacılar için, TIR'ın nasıl yorumlanacağını, TIR'ın diğer glikoz ölçümlerine göre nereye konumlandırılacağını ve hastalarla hangi TIR hedeflerinin tartışılacağını bilmek zor olabilir.

En sık kullandığımız HbA1c, glisemik kontrol ile koreledir ve glisemik kontrolün yararını göstermede kullanılan en ulaşılabilir parametredir. Belirli bir süre içerisindeki ortalama glisemik ortalamayı gösteren bir değer olduğundan klinik çalışmalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. CGM, subkutanöz olarak yerleştirilen bir lanset yöntemi ile sürekli olarak glikoz düzeyinin monitorize edilmesidir. Özellikle Tip1 diyabet hastalarında kullanılır. Hastanın kendi kendine tedavinin etkinliğini ve emniyetini kontrol etmesini sağlar, hipogliseminin önlenmesinde kullanılır. SMGB ise parmak delme yolu ile kan glukozunun monitorize edilmesidir. İnsülin kullanan hastalarda, hastanın insülin dozunun hesaplanmasında kullanılan bir yöntemdir.

Dünya Sağlık Örgütü önerilerince glisemik hedefte olan hastalarda, HbA1c'nin yılda iki kez ölçümü yeterlidir. Glisemik hedefleri karşılamayan ve/veya tedavisi değiştirilen hastalarda ise glisemik stabilizasyon sağlanıncaya kadar yılda en az 4 kez ve ihtiyaç oldukça kullanılabilir. HbA1c glisemik indeksi göstermede

| HbA1c (%) | eAG (mg/dL) | eAG (mmol/l) |
|-----------|-------------|--------------|
| 5 | 97 | 5.4 |
| 6 | 126 | 7.0 |
| 7 | 154 | 8.6 |
| 8 | 183 | 10.2 |
| 9 | 212 | 11.8 |
| 10 | 240 | 13.4 |
| 11 | 269 | 14.9 |
| 12 | 298 | 16.5 |

Tablo 1: HbA1c değerine göre tahmin edilen ortalama glikoz değerleri ilişkisi

Lineer regresyon analizine göre tahmini ortalama glikoz ve HbA1c ilişkisi (mg/dl) $= (28.7 * HbA1c) - 46.7$, $r^2 = 0.84$ (Diabetes Care 2008;31:1-6).

güvenilir bir araçtır ancak standardize edilmiş olmalıdır. HbA1c değerine göre tahmin edilen ortalama glikoz değerleri ilişkisi Tablo 1’de verilmiştir.

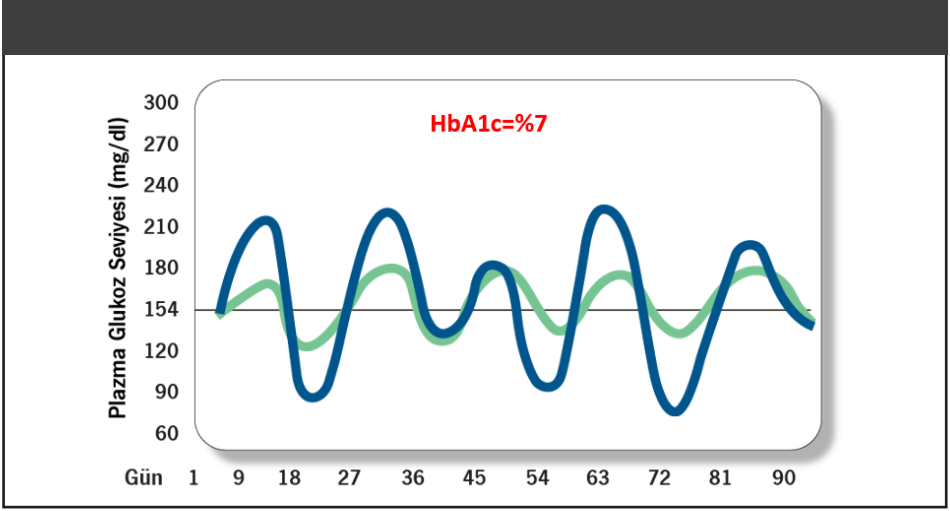
HbA1c’nin kan glikoz düzeyini dolaylı bir yoldan ölçmesi, eritrosit yaşam süresinden ve hemoglobinoopatilerden etkilenebilmesi, glisemik değişkenliği değil ortalama glisemiye göstermesi testin kısıtlılıkları olarak kabul edilebilir. HbA1c değerinin anlık glukoz ölçüm yöntemleri (SMBG ve CGM) ile korele olmadığı durumlarda hemoglobinoopatileri akla getirmek akıllıca olacaktır. Özellikle Tip 1 diyabetik ve insülinopenik Tip 2 diyabetiklerde HbA1c ve SMBG aynı anda kullanılmalıdır.

HbA1c düzeyi son 2-3 aydaki ortalama glisemiye yansıtır ancak glisemik dalgalanmalar hakkında bir bilgi vermez. Aynı HbA1c değerine sahip iki farklı hastanın glisemik dalgalanmaları birbirinden farklı olabilir. Şekil 1’de aynı HbA1c değerine sahip iki farklı hastanın glisemik dalgalan-

ma modelleri açıklanmıştır. Glisemik dalgalanmaların büyüklüğü MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions) ile ifade edilmektedir.

Hiperglisemi nedeniyle 2 patolojik süreç aktive olur: Glikolizasyon ki bu süreç HbA1c düzeyi ile takip edilir. Hipergliseminin aktive ettiği diğer patolojik süreç ise oksidatif strestir. Tüm bu faktörler sonuçta diyabetik komplikasyonların gelişme riskini belirlerler, bu faktörlerin tümü yeterince kontrol edilmezse komplikasyon riski artmaktadır. Diyabetik komplikasyonların riskini azaltmak için sadece HbA1c kontrolü yeterli değildir, bahsedilen tüm faktörler kontrol altına alınmalıdır.

Anlık glikoz ölçüm yöntemlerinin her ikisinde de ağrı ve rahatsızlık hissi olmasının yanında GCM de subkutan ile ölçülen değerler intersitisiyel sıvıdaki glukozu gösterdiğinden gerçek zamanlı plazma glikozunda 6-12 dk sonrasını yansıtabilmektedir. HbA1c’nin hedef düzeyde tutulması



Şekil 1: Aynı HbA1c değerine sahip iki farklı hastanın glisemik dalgalanma modelleri

diyabet kontrolünde kabul gören bir yaklaşımdır. Ancak HbA1c'nin ötesinde daha kapsamlı bir glisemik takip ve kontrol nasıl tarif edilebilir?

Günümüzde kullanılan ve standart kabul edilen glikoz ölçüm yöntemlerinin invaziv yöntemler olması, daha önce bahsedilen glisemik kontrolü yansıtmada kısıtlılıkları olması nedeniyle yeni glikoz ölçüm teknikleri üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir.

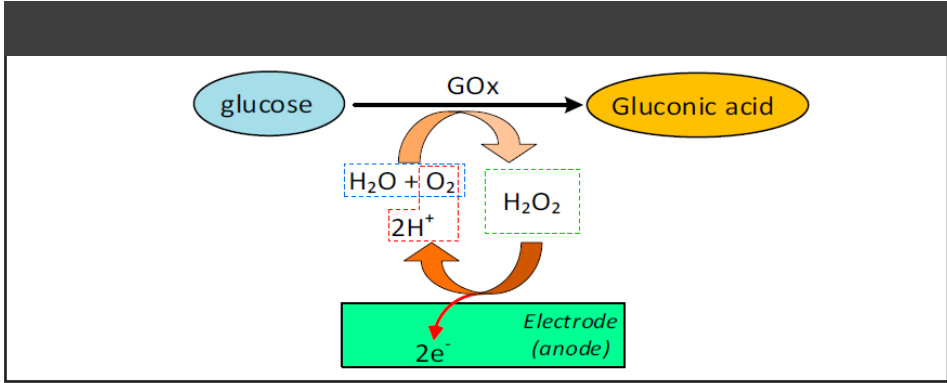
Günümüzde glukoz tam kandan, plazmadan veya serumdan tayin edilebilmektedir. Ancak serum ve plazma hücre içermediğinden tam kana göre daha doğru sonuçlar vermektedir. Laboratuvar tekniği olarak kullanılan teknikler ise başlıca enzimatik yöntem ya da hegzokinaz yöntemi olarak sınıflandırılabilir. Enzimatik yöntemde glukozun glukonik asit oksidaz ile reaksiyonu sırasında oluşan H_2O_2 'nin elektronlarının bir anotta toplanması ile oluşan akımdan yararlanılarak ölçüm yapılır. Hegzokinaz yönteminde ise glukozun hegzokinaz aracılığı ile Glukoz 6 Fosfata dönüşmesi sırasında açığa çıkan NADH moleküllerinin 340 nm dalga boyundaki ışığı absorbe etme özelliğinden yararlanı-

larak glukoz seviyesi tayini yapılır. Her iki yöntemin şematik özetleri sırasıyla şekil 2A ve 2 B de gösterilmiştir.

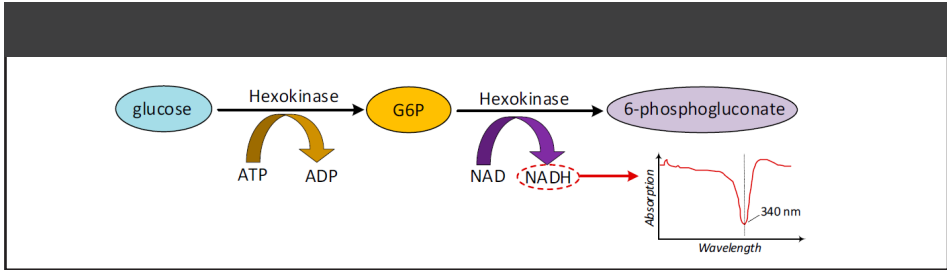
Ülkemizde glukoz ölçüm cihazlarının standardizasyonu Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından ISO (International Organization for Standardization) 'ya göre yapılmaktadır.

Günümüzde hayat kalitesini daha yukarıya çekmek adına minimal invaziv ya da non invaziv glukoz ölçüm teknikleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Minimal invaziv terimi tükürük, göz yaşı gibi vücut sıvılarından ölçüm yapabilen ancak örnek elde etmek için vücudun delinmesine ihtiyaç duymayan yöntemleri tanımlar. Non-invaziv yöntemler ise glukoz seviyesi tayini için herhangi bir vücut sıvısına ihtiyaç duymazlar.

Minimal invaziv yöntemlerden tükürük glukoz ölçümü günümüzde en çok tartışılan konulardandır. Tükürük glukozundan yola çıkarak kan glukozunu belirlemek için yapılan diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada belirli aralıklardaki tükürük glukozuna denk gelen değerler Şekil 3'te **gösterilmiştir** (7). Yine verilen soluktaki havadan non invaziv glukoz ölçümü de



Şekil 2A: Enzimatik Yöntem ile Glukoz Ölçüm Metodu



Şekil 2B: Hezokinaz Yöntemi ile Glukoz Ölçüm Metodu

tartışılan bir konudur (8). Bu yöntemlerin ileride standardize edilebilmesi diyabet hastalarının yaşam kalitesinde önemli bir yükselme meydana getirecektir.

Şekil 3. Tükrük Glukozu Ölçümleri

Son dönemlerde teknolojinin gelişmesi ile CGM için cilt altına implante edilebilen nanoteknoloji cihazların kullanımı da gündeme gelmektedir(9). Yine fotoakustik spektroskopi, termal akustik spektroskopi, infrared spektroskopi, ultrasound, floresans, mikrodalga, metabolik ısı konfirmasyonu gibi yöntemlerin de glukoz ölçümünde yarar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet Yönetimi, HbA1c, Tükrük Glukozu

Kaynaklar

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-independent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329(14):977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
2. Runge AS, Kennedy L, Brown AS et al (2018) Does time-in-range matter? Perspectives from people with diabetes on the success of current therapies and the drivers of improved outcomes. *Clin Diabetes* 36(2):112–119. <https://doi.org/10.2337/cd17-0094>
3. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth T-Detal (2018) Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 42(3):400–405. <https://doi.org/10.2337/dc18-1444>

4. Lu J, Ma X, Zhou J et al (2018) Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 41(11):2370–2376. <https://doi.org/10.2337/dc18-1131>
5. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R et al (2017) Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 390(10110):2347–2359. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32400-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32400-5)
6. Kristensen K, Ogge LE, Sengpiel Vet al (2019) Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia* 62(7):1143– 1153. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4850-0>
7. *J.Diabetes.Sci.Technol*2015Jan;9(1):916. doi:10.1177/ 1932296814552673. Epub 2014 Oct 7.
8. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2018 Jul; 2018:3890-3893. doi: 10.1109/EMBC.2018.8513393.
9. *Nano-Micro Lett.* (2018) 10:32 doi. org/10.1007/s40820-017-0185-x
10. *Diabetologia* (2012) 55:3155–3162 DOI 10.1007/s00125-012-2708-9
11. *Biosensors* 2019, 9, 46; doi:10.3390/bios9010046
12. *Sensors* 2019, 19, 800; doi:10.3390/s19040800

POPÜLER DİYETLERİN UYGULANABİLİRLİĞİ VE SÜRDÜRÜLEBİLİRLİĞİ: KANITA DAYALI ÖNERİLER?

Dr. Öğr. Üyesi Hülya KAMARLI ALTUN
Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya

Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olarak obezite her geçen gün artan önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyadaki yetişkinlerin %39'unun fazla kilolu ve %13'ünün ise obez olduğu bildirilmektedir. 2030 yılına kadarda dünya nüfusunun yaklaşık %20'sinin obez olacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde de durum çok farklı olmamakla beraber 2017 yılında yapılan "Türkiye Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Prevalansı Hanehalkı Sağlık Araştırması" (STEPS, 2017) verilerine göre fazla kilolu olan bireylerin sıklığının %35,6 ve obez olanların sıklığının ise %28.8 olduğu belirtilmiştir. Obezite prevalansının bu kadar yüksek olması ve gün geçtikçe de artması obezite ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, bazı kanser türleri ve tip 2 diyabet gibi kronik hastalıkların sıklığında da artışa yol açmıştır.

Obezitenin ve komorbid hastalıkların dünya çapında artışı, sosyal baskı ve medyanın etkisiyle beden algısına olan ilginin artması ve insanların ağırlık kaybı için kalori kısıtlı diyetlere uyumsuzluğu sonucunda; kısa sürede ve hızlı kilo vermeyi hedefleyen arayışlar popüler diyetlerin doğmasına ve bireylerin de bu diyetleri uygulamaya yönelmesine neden olmuştur. Bu diyetlerin popülerliğine rağmen; popüler diyet yaklaşımlarının ağırlık kaybı ve sağlık üzerindeki etkinlikleri araştırmacılar, beslenme uzmanları ve sağlık profesyonelleri tarafından halen sorgulanmaktadır. Günümüzde internette sıkça aratılan ve bireyler tarafından çoğunlukla uygulanan popüler diyetler arasında; Atkins Diyeti, MIND

Diyeti, Zone Diyeti, FODMAP Diyeti, Paleolitik Diyet, Alkali Diyet, Düşük Glisemik İndeksli Diyet, Dukan Diyeti, Aralıklı Açlık Diyeti, Ketojenik Diyet, Glutensiz Diyet, South Beach Diyeti, Ornish Diyeti, Kazeinsiz Diyet, Fleksitaryen Diyet, Akdeniz Diyeti ve DASH Diyeti gibi diyetler bulunmaktadır.

Obezitenin dünya çapındaki artışına paralel olarak diyabet sıklığı da artış göstermektedir ve özellikle tip 2 diyabetli kişilerin %90'ından fazlası aşırı kilolu veya obezdir. Diyabetin tedavi yöntemlerinden birisi olan tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ile diyabetli bireylerde sağlıklı beslenme modellerinin desteklenmesi, vücut ağırlığı hedeflerine ulaşılması, bireyselleştirilmiş glisemi, kan basıncı ve lipid hedeflerine ulaşılması ve diyabet komplikasyonlarının geciktirilmesi ve önlenmesi amaçlanmaktadır. Aşırı kilolu veya tip 2 diyabetli obez yetişkinlerde, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kan glukozu seviyelerini iyileştirecek ağırlık kaybını sağlamak için hipokalorik bir diyet ile enerji alımının kısıtlanmasını önermektedir. Toplam vücut ağırlığının %5'i kadar küçük bir ağırlık kaybı bile diyabetik hastalarda hemoglobin A1c (HbA1c) seviyelerini iyileştirmeye yardımcı olabilmektedir. ADA tip 2 diyabet ve prediabetin yönetiminde Akdeniz diyeti, DASH diyeti ve bitkisel bazlı diyetler gibi kabul edilebilir çeşitli diyetlerin kullanımını önerirken; literatürde Akdeniz diyeti, düşük ve çok düşük enerjili diyetler, düşük ve çok düşük karbonhidratlı diyetler, yüksek proteinli diyetler, aralıklı açlık diyetleri, Paleolitik diyet, vegan veya bitkisel bazlı (fleksitaryen) diyetlerin etkinli-

ğini karşılaştıran araştırmalar ve meta analizler bulunmaktadır. Tip 2 diyabetli obez bireylerde vücut ağırlığı kaybını sağlamak diyabetin yönetiminde en etkili tedavi seçeneklerinden birisidir ve bu etkinin popüler diyetler ile sağlanıp sağlanamayacağı, bu diyetlerin güvenilirliği, sürdürülebilirliği ve uzun vadeli etkinlikleri ile diyabetli bireylerin tedavisindeki yeri ise hala tartışılmalı olan bir konudur.

POPÜLER DİYETLER VE DİYABET

Düşük Enerjili Diyetler ve Aralıklı Açlık Diyeti; Çok düşük enerjili diyetler 200-800 kkal/gün enerji alımını sağladıkları için başlangıçta çok hızlı ağırlık kaybı sağlamalarına rağmen, bu diyetlerde üçüncü haftadan sonra ağırlık kaybı azalmaya başlamaktadır. Düşük enerjili diyetler ise günlük 800-1200 kkal enerji sağlayan daha çok besin öğeleri ile zenginleştirilmiş içeceklerin kullanıldığı diyetlerdir. Bu kadar düşük kalorili diyetlerin normal yaşam içerisinde diyabetik bireylerde kullanılabilirliği çok mümkün görülmemektedir.

Düşük enerjili diyetlerin biraz daha esnek ve uygulanabilir bir şekli olan aralıklı açlık diyetlerinin popüleritesi ise özellikle son zamanlarda oldukça artmıştır. Zaman kısıtlı beslenme, alternatif günlük açlık, tüm gün açlık gibi açlık ve tokluk döngüleri, öğün zamanlaması ve enerji alımıyla ilişkili olarak farklı aralıklı açlık diyet protokolleri bulunmaktadır. Zaman kısıtlı beslenme haftanın her günü uygulanan 16-20 saatlik açlık ve 4-8 saatlik beslenme periyodunu içermektedir. Alternatif günlük açlık; haftanın ardışık üç gününde günlük toplam enerji gereksinmesinin %25'inin, diğer kalan günlerde istenildiği kadar besin tüketimine izin verilen beslenme düzeyidir. Tüm gün açlık ise; haftanın 1 veya 2 günü gün boyu besin alımının durdurulduğu, enerji alımının sıfırlandığı ve kalan günlerde istenilen kadar besin ve enerji alımına izin veren aralıklı açlık protokolüdür.

İnsan vücudunda biyolojik ve fizyolojik süreçlerin olumsuz etkilenmesinin obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gelişimine yatkınlığı sağlayan metabolik ortamları oluşturduğu belirtilmektedir. Aralıklı açlığın ise sirkadiyen biyoloji, bağırsak mikrobiyomu ve değiştirilebilir yaşam tarzı davranışlarıyla beraber bireylerde tekrar bu metabolik düzenlemeyi sağladığı öne sürülmektedir. Buradan yola çıkarak son yıllarda aralıklı açlığın özellikle diyabet ve obezite üzerindeki etkinliği ile ilgili birçok çalışma yürütülmeye başlanmıştır. Aralıklı açlık diyetine en iyi örneklerden bir tanesi ramazan dönemindeki oruçtur. Tip 2 diyabetli bireylerde ramazan da yapılan bir çalışmada ramazan öncesi ve sonrası arasında HbA1c değerlerinde, beden kütle indeksinde (BKİ) ve vücut yağ kütlesinde anlamlı azalmalar olduğu görülmüştür. Günde 18 saatlik açlık ve 6 saatlik yemek sürecini içeren zaman kısıtlı beslenme programı ile 12 saat açlık ve 12 saat beslenmenin uygulandığı kontrol grubunun kıyaslandığı bir çalışmada zaman kısıtlı beslenme uygulanan prediyabetli bireylerde insülin seviyelerinde azalma, β hücre duyarlılığı ve insülin direncinde iyileşme sağlanmıştır. Aralıklı açlık diyetlerinin diyabet hastalarındaki etkinliklerinin araştırıldığı diğer çalışmalarda ise vücut ağırlığı, açlık kan glukozu ve HbA1c düzeylerinde azalma, postprandiyal kan glukozunda ve insülin direncinde iyileşme, postprandiyal insülin seviyelerinde azalma, oksidatif strese ve inflamasyonda azalma sağladığı belirtilmesine rağmen, diyabet hastalarında metabolik sağlık üzerine etkilerini araştıran daha fazla çalışmanın yapılmasına ve sonuçlarına ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.

Kısa sürede hızlı ağırlık kaybı sağlayan bu diyetler bireylerde yağsız vücut kütlesinde daha çok kayba, bazal metabolizma hızının azalmasına, günlük rutin aktiviteleri yürütmede zorluk yaşanmasına, vücutta serbest yağ asitleri, laktat ve keton cisim-

lerinin (β -hidroksibütirat ve asetoasetat) artmasına, sıvı elektrolit dengesinin bozulmasına ve uzun süreli uygulanabilmesi mümkün olmadığı için de kaybedilen vücut ağırlığının korunamamasına neden olmaktadır. İnsülin ya da insülin sekretagogları gibi hipoglisemik ilaç tedavisi kullanan tip 2 diyabetli bireylerde ise hipoglisemi sıklığında artışa yol açmaktadır. Aralıklı açlık diyetini uygulayan diyabetli bireylerin beslenme konusunda bilgili olmaması durumda vitamin ve mineral yetersizlikleri ve protein yetersizliğiyle karşılaşılabilir. Ayrıca baş dönmesi, mide bulantısı, uykusuzluk, baş ağrısı ve aşırı açlık ataklarının yaşandığı çalışmalarda bulunmaktadır. Bir diyetin ağırlık kaybı devamlılığının ve kaybedilen vücut ağırlığının korunmasını sağlaması için kişilerde davranış değişikliğini sağlaması gerekmektedir. Bu kadar düşük kalorili diyetlerin her birey tarafından uygulanabilir olmaması ve sürdürülebilirliği mümkün olmadığı için bireylerde davranış değişikliğini sağlaması da beklenmemektedir.

Amerikan Diyabet Derneği ise ameliyat öncesi kilo vermesi gereken, daha fazla ağırlık kaybı ve glisemik düzelmeye ihtiyaç duyan dikkatle seçilmiş bireylerde hastane ortamında ve deneyimli sağlık personelleri tarafından sürekli takip altında çok düşük kalorili diyetlerin (800-1000

kkal/gün) kısa süreli (genellikle 3 aya kadar) olarak uygulanabileceğini belirtmektedir (B düzeyi kanıt). Bu tür çok düşük kalorili diyetlerde yeniden vücut ağırlığı kazanımı yaygın olduğundan, ağırlık kaybını ve davranış değişikliğini sürdürmek için uzun vadeli ve kapsamlı vücut ağırlığı koruma stratejileri ile danışmanlığın gerekli olduğu vurgulanmaktadır.

Düşük Karbonhidratlı Diyetler; Düşük karbonhidratlı diyetler yağdan ve/veya proteinden zengin diyetlerdir. Atkins Diyeti, Ketojenik Diyet, South Beach Diyeti, Stilman Diyeti, Dukan Diyeti ve Zone Diyeti gibi diyetler düşük karbonhidratlı diyet örnekleridir.

Düşük karbonhidratlı diyetler 1980'lerin ortalarında popüler hale gelen, Zone Diyetinde olduğu gibi toplam enerjinin %35-40'ından, Atkins Diyetinin erken aşamalarında 20 g'dan az karbonhidrata kadar değişen miktarlarda karbonhidrat alımına izin veren diyetlerdir.

Düşük Karbonhidratlı Yüksek Yağlı Diyetler; Yüksek yağlı diyetlerden en popüler olanları Ketojenik Diyet ve Atkins Diyetidir. Ketojenik diyet ilk kez 1921 yılında Dr. Wilder tarafından epilepsi hastalarının tedavisinde uygulanmaya başlanmasına rağmen, özellikle son yıllarda hızlı vücut ağırlığı kaybını sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.

| Ketojenik Diyetler | Yağ (Enerji %) | CHO (Enerji %) | Protein (Enerji %) |
|---|-------------------|-------------------|-----------------------|
| Klasik ketojenik diyet | 90 | 4 | 6 |
| Modifiye Atkins Diyeti (MAD) | 65 | 10 | 20 |
| Orta Zincirli Trigliseride (MCT) Dayalı Ketojenik Diyet | 70 | 20 | 10 |
| Düşük Glisemik İndekse Dayalı Ketojenik Diyet | 60 | 10 | 30 |

Tablo 1: Ketojenik diyetlerin besin ögesi içerikleri

Ketojenik diyetle benzeyen ancak daha az kısıtlayıcı olan Atkins diyeti ise 1972 yılında kardiyolog Dr. Robert Atkins tarafından geliştirilmiş ve “Dr. Atkins Diyet Devrimi” kitabı ile yayınlamıştır. Yüksek yağlı diyetler günlük karbonhidrat tüketimini minimuma indirerek, enerjinin yaklaşık %70’ini yağlardan karşılayan, vücudun yağını metabolize ederek enerji gereksiminin sağlandığı bir diyet türüdür. Farklı ketojenik diyetlerin besin ögesi içerikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Bu diyetlerde karbonhidrat miktarı sınırlandırıldığı için glukoneogenez ve lipoliz artmakta ve proteinler ile yağlar enerji için kullanılmaktadır. Yağların enerji olarak kullanılmasına başlamasıyla, vücutta keton cisimcikleri artmakta, iştah baskılanmakta ve bireylerde hızlı ağırlık kaybı meydana gelmektedir. Ayrıca yüksek yağ alımı bireylerde doyumunu sağlayarak da besin alımını azaltmakta ve ağırlık kaybına yol açmaktadır. Ketojenik diyetler kan glukozu, insülin ve insülin direnci, BKİ, vücut yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlelerinde de azalma sağlanmaktadır. Tip 2 diyabetli ve aşırı kilolu yetişkinlerde yapılan çalışmalarda ketojenik diyetin düşük glisemik indeksli kalori kısıtlı diyet, ılımlı karbonhidratlı kalori kısıtlı diyetlere kıyasla daha fazla ağırlık kaybı ve HbA1c seviyelerinde de daha fazla azalma sağladığı görülmüş; trigliserit ve total kolesterolde azalma, HDL kolesterolde artış ile LDL kolesterolde bazı çalışmalarda artışa bazı çalışmalarda da önemli olmayan düşüşe neden olduğu görülmüştür. Düşük karbonhidratlı, ketojenik diyetlerde; tahıllar, meyveler gibi karbonhidrat kaynağı olan besinlerin yetersiz alımı posa ile vitamin ve mineral yetersizliğine neden olabilmektedir. Ketojenik diyetin uzun süreli uygulanmasında konstipasyon, dehidratasyon, yorgunluk, halsizlik, konsantrasyon kaybı, baş dönmesi, uyuşukluk, baş ağrısı, uyku hali, ağız kuruluğu, nefes kokusu, bulantı ve kusma, duyu durumu bozukluğu, kas krampları ve besin ögesi (kalsiyum, demir,

çinko, tiamin, magnezyum, potasyum, folat, B6 vitamini, A ve E vitamini) eksiklikleri gibi olumsuz etkilerle karşılaşılabilirliği belirtilmektedir.

Diyetteki karbonhidrat, kan glukoz seviyelerini yükselten birincil makro besin ögesi olduğundan, diyetteki karbonhidratın kontrolü, yüksek kan glukozunu güvenilir bir şekilde düşürmektedir. Ancak aşırı karbonhidrat kısıtlaması, özellikle insülin ve insülin sekretagoları (sülfonilüreler ve inkretin bazlı tedaviler) ile tedavi edilen hastalarda hipoglisemi riskini artırabilmektedir. Amerikan Diyabet Derneği diyetin toplam enerjisinin en az %45’inin karbonhidratlardan gelmesini önermektedir; diyabetli bireylerde öğün başına yaklaşık 30 ile 60 g karbonhidrat ve ara öğünler için yaklaşık 15 ile 30g karbonhidrat alımı önemlidir. Glisemiği iyileştirmek için diyabetli bireylerde toplam karbonhidrat alımının azaltılmasına yönelik kanıtlar gösterilmiştir ve bireysel ihtiyaçlar ile tercihleri karşılayan çeşitli beslenme düzenlerinin uygulanabileceği de belirtilmektedir (B düzeyi kanıt).

Düşük karbonhidratlı diyetlerde belirli besin grupları sınırlandırıldığı için diyetin uzun vadeli sürdürülebilirliğinin zor olduğu ve hızla kaybedilen vücut ağırlığının da beslenme alışkanlıklarında değişiklik sağlanmadığı için hızlıca geri kazanılabileceği belirtilmektedir. Yeterli ve dengeli beslenme önerileri doğrultusunda önerilen makro besin ögesi alım oranlarının dışında önerilerde bulunan ketojenik diyetlerin hastalıklarda kullanımı ve sağlık üzerine etkilerini ortaya koymak için daha fazla bilimsel çalışmanın yürütülmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Düşük Karbonhidratlı Yüksek Proteinli Diyetler: Yüksek proteinli diyetlerin standart bir tanımı olmamakla birlikte genellikle toplam enerjinin %30’dan fazla protein içeren diyetler olarak tanımlanmaktadır. South Beach Diyeti, Stillman Diyeti, Zone Diyeti, Dukan Diyeti ve Paleolitik Diyet gibi diyetler yüksek proteinli popü-

ler diyetlerdir. Bu diyetlerin protein içerikleri toplam enerjinin %30-69'u ve 2.3-4.3 g/kg/gün aralığında değişmektedir. Zone ve Dukan diyeti gibi diyetler protein kaynağı olarak yumurta beyazı, balık, yağsız sığır eti ve düşük yağlı süt ürünleri gibi yağsız saf proteinlerin ve renkli sebzeler ile az miktarda meyvenin diyete eklenmesini önermektedir. Paleolitik diyetle ise sadece avcı-toplayıcı gruplar için mevcut olan yiyeceklerin insan sağlığı için uygun olduğu düşünülmekte ve buradan yola çıkarak diyetle et, sert kabuklu kuruyemişler, meyve ve sebzelerin tüketimi kabul edilebilir iken, tüm tahıllar ve tahıl ürünleri, süt ürünleri ve işlenmiş etlerin tüketimi kabul edilemez olarak nitelendirilmektedir. Diyabetik bireylerde rehberlerin önerdiği tıbbi beslenme tedavileri ile paleolitik diyetin etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda paleolitik diyet tüketen hastalarda HbA1c, diastolik kan basıncı, lipid profili, ağırlık ve bel çevresinde iyileşme gözlenirken, çalışma sonuçlarında paleolitik diyetin geleneksel diyete göre glukoz kontrolü ve kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirdiği belirtilmiştir.

Proteinler genel olarak besinlerin termik etkisini ve yağsız doku kütlelerini artırarak enerji harcamasını artırmakta; bazı gastrointestinal hormonların salınımını artırarak da besin alımını azaltmaktadır. Böylece oluşan negatif enerji dengesi ile ağırlık kaybına yol açmaktadır. Yüksek proteinli diyetlerde yüksek yağlı diyetlerde olduğu gibi vücut yağlarının lipolizine ve yağ asidi metabolizmasında ikincil ürün olarak ketonların üretimine, inatçı bulantı ve kusma gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. Ayrıca kas ve karaciğerdeki glikojen depolarının kullanımıyla vücuttan su kaybına ve dehidratasyon oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Yüksek proteinli diyetlerin uzun süreli kullanımı hiperfiltrasyon, glomerüler aşırı yük ve proteinüriye neden olmakta ve filtre edilmiş protein, böbrek tübüllerine zarar vermekte ve interstisyel dokuya girdikten sonra inflamasyona yol

açmaktadır. Aynı şekilde, proteinden zengin işlenmiş et ürünleri içeren bir diyet, aşırı fosfat alımına ve böylece ikincil hiperparatiroidizm gelişimine neden olmaktadır. Ayrıca yüksek proteinli diyet, ilerlemiş renal bozukluğun bir özelliği olan metabolik asidoz ile de ilişkilidir. Dolayısıyla bu diyetlerin uzun süreli kullanımlarının böbrek ve karaciğer hastalıkları, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklara sebep olarak sağlığı tehdit edebileceği bildirilmektedir.

Renal fonksiyonları normal olan diyabetli bireyler için önerilen protein alımı 0.8-1.0 g/kg/gündür. Düşük karbonhidratlı yüksek proteinli diyetlerin protein kaynaklarının pahalı olması nedeniyle klinik/halk sağlığı uygulamalarında pratik olmadığı belirtilmektedir. Özellikle paleolitik diyetle iki ana iyot kaynağı olan sofrata tuzu ve süt ürünleri diyetle yer almadığı için iyot eksikliği ile karşılaşılabilir. İşlenmiş besinlerin tüketiminin diyetle yasaklanması kronik hastalıkların önlenmesinde faydalı olabilmekte ancak tahıl ürünleri ile süt ve ürünlerinin diyetten çıkarılması B grubu vitaminlerinde ve kalsiyumda yetersizliğe yol açabilmektedir. Ayrıca yüksek proteinli diyetler ile yüksek protein alımı ve yetersiz posa alımı disbiyozise neden olarak birçok kronik hastalığın oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir. Yapılan çalışmalarda yüksek proteinli diyetlerin ağırlık kaybı üzerine kısa dönemli etkilerinden bahsedilse de uzun dönem etkileri ile ilgili sonuçlar ya çelişkili ya da henüz net değildir.

Bitkisel Bazlı Diyetler; Bitkisel temelli diyetler vejetaryen ve vegan tipi beslenmeyi benimseyen diyet yaklaşımlarıdır. Vejetaryen diyetler tüketilen besinler açısından antioksidan besin öğeleri ve posadan zengin iken, özellikle doymuş yağ asidi içeriği ve kolesterol içeriği düşük olan bir diyettir. Bitkisel bazlı diyetler besin örüntüsüne bağlı olarak kan glukoz düzeyi, lipid profili, kan basıncı ve vücuttaki inflamatuvar süreçlerde olumlu etki-

ler sağlamakta ve kronik hastalıklarının oluşumuna karşı koruyucu rol oynamaktadır. Sağlık üzerinde olumlu etkilerinin yanı sıra bu diyetleri uzun süre uygulayan bireylerde hayvansal kaynaklardan alınan B12 vitamini, omega-3 yağ asitleri, kalsiyum, demir ve çinko gibi vitamin ve minerallerin eksiklikleri ile karşılaşılabilir. Vegan diyet ile kalorilik diyabet diyetlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda vegan diyetlerin hem HbA1c, vücut ağırlığı ve LDL kolesterolünü hem de diyabetik ilaç kullanımını önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır. Diyabetik bireylerde vejetaryen diyetlerin kardiyometabolik risk faktörlerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda da vejetaryen diyetler HbA1c, açlık kan glukozu, LDL kolesterol, vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresi ölçümlerini anlamlı olarak azaltmıştır.

Özellikle son yıllarda bitkisel bazlı olmakla beraber haftanın belirli günlerinde et tüketimine izin veren yarı vejetaryen beslenme alışkanlıklarının benimsendiği Fleksitaryen Diyetin hem popüleritesi artmış hem de bu diyet yaklaşımının sağlık üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Diyabetik bireylerde fleksitaryen diyetin etkinliklerini belirlemek için yapılan çalışmalarda yarı vejetaryen olanlarda vejetaryen olmayanlara göre vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ yüzdesi, glukoz ve insülin düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Fleksitaryen diyetteki beslenme alışkanlıkları ile beslenen bireylerde diyabet prevalansının daha düşük olduğu, dolayısıyla bu diyetin diyabete karşı koruyucu olabileceği belirtilmektedir.

Özellikle son yıllarda artan Dünya nüfusuna yetecek kadar besin kaynağının olmadığı ve ileri ki yıllarda besine erişim ile ilgili sıkıntılarının yaşanacağı bildirilerek sürdürülebilir ve sağlıklı bitkisel bazlı bir beslenme örneğine geçilmesi gerektiği belirtilmektedir. Bitkisel bazlı diyetlerin sera gazı emisyonlarını azalttığı ve su tasarrufu sağladığı belirtilerek, sürdürülebi-

li beslenme için her gün 500 g sebze ve meyve içeren, çok az kırmızı et veya hiç et içermeyen, bir diyet yaklaşımı benimsenmesinin önemi de vurgulanmaktadır.

Bitkisel bazlı diyetleri ADA tip 2 diyabetli ve prediyabetli bireylerin yönetiminde kullanılabilecek bir diyet yaklaşımı olarak önermektedir. Bitkisel bazlı diyetlerin kullanımını sırasında besin ögesi eksiklikleri ile karşılaşmamak için diyetlerin alternatif besinler düşünülerek ve kişiye özel olarak planlanması gerekmektedir.

Akdeniz Diyeti ve Dash Diyeti; Akdeniz diyeti 90'lı yıllarda sağlık üzerindeki etkilerinin açıklanmasıyla beraber popülerite kazanıp, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok kronik hastalıktan korunmak için hazırlanan beslenme rehberleri içerisinde de önerilmeye başlanan bir beslenme modelidir. Akdeniz diyeti yüksek oranda meyve, sebze, baklagiller, sert kabuklu yemişler, yağlı tohumlar, tahıllar ve tam tahıl tüketimi; orta-yüksek düzeyde zeytinyağı tüketimi (temel yağ kaynağı olarak); düşük ila orta düzeyde süt ürünleri, balık ve kümes hayvanlarının tüketimi ve düşük kırmızı et tüketimini önermektedir. Tekli doymamış yağ asitlerinden (%70-80 oleik asit) ve α - ve γ -tokoferoller, tokotrienoller, β -karoten, fitosteroller, flavonoidler ve hidrofilik fenolik bileşikler gibi fonksiyonel besin öğelerinden, vitamin ve minerallerden ve posadan zengin Akdeniz diyeti oksidatif stresi azaltarak kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi birçok kronik hastalık riskinin azaltılmasında etkin görev almaktadır. Yürütülen birçok çalışmada Akdeniz diyeti modeline uyan bireylerde Tip 2 diyabet gelişme riskinin daha düşük olduğu ve diyabete karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir. Akdeniz tarzı beslenme ile diğer beslenme modellerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda diyabetik bireylerde Akdeniz diyetinin HbA1c, açlık kan glukozu, açlık insülini, vücut ağırlığı, BKİ, total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol ve HOMA-IR düzeylerini düşürürken, HDL

kolesterolu artirdığı gösterilmiştir.

Akdeniz diyetinin beslenme örüntüsüne oldukça benzer olan DASH diyeti ise hipertansiyonu önlemek için geliştirilmiş bir diyet yaklaşımıdır. DASH diyeti sebzeleri, meyveleri ve az yağlı süt ürünleri, tam tahılları, kümes hayvanlarını, balıkları ve kabuklu kuruyemşilerin tüketimini önerirken, daha az miktarda kırmızı ve işlenmiş et, tatlı ve şeker içeren içeceklerin tüketimini ise önermemektedir. DASH diyeti toplam yağ, doymuş yağ, kolesterol ve sodyum alımını azaltırken; potasyum, kalsiyum, magnezyum ve diyet lifi alımını artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda DASH diyet modelinin iyi kontrollü diyabetli bireylerde dahil hipertansiyonu olan ve olmayan bireylerde sistolik ve diastolik kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir. Kan basıncını düşürücü etkisine ek olarak randomize kontrollü çalışmaların bir meta analizinde DASH diyet modelinin metabolik sendromlu veya diyabetli bireylerde LDL kolesterolü düşürdüğü belirtilmiştir. Tip 2 diyabetli bireyler üzerinde yürütülen bir çalışmada da DASH diyetinin kontrol diyetine kıyasla sistolik ve diastolik kan basıncını, HbA1c'yi, açlık kan glukozunu, LDL kolesterolü, vücut ağırlığını ve bel çevresini azaltırken, HDL kolesterolü yükselttiği gösterilmiştir.

Tüm bu olumlu etkilerinden dolayı ADA, Akdeniz diyetini ve DASH diyetini tip 2 diyabetli ve prediyabetli bireylerin yönetiminde kullanılabilir bir diyet tedavi yaklaşımı olarak önermektedir.

Kısa bir süre içerisinde hızlı bir şekilde vücut ağırlığı kaybına sebep olan popüler diyetlerin bireye özgü olmaması, yaşam tarzı değişikliğini sağlamaması, diyetlerin güvenilir kanıtlarının bulunmaması, diyabetli bireylerdeki riskleri ve birçok besinin doğru miktarda ve doğru şekilde tüketilmemesi nedeniyle bu diyetlere karşı belirlenen yaklaşımların daha tutarlı ve sorgulayıcı olması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Al-Ma'aitah A, Tayyem RF. (2020). Vegetarian Diet: Health Implications and Nutrients' Adequacy. *Pakistan Journal of Nutrition*. 19:468-476.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes— 2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44 (Supplement 1).
3. Anton SD, Hjada A, Heekin K, et al. (2017). Effects of popular diets without specific calorie targets on weight loss outcomes: Systematic review of findings from clinical trials. *Nutrients* 9(8): 822.
4. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. (1997). A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*. 336:1117–24.
5. Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, et al. (2011). Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: A randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care*. 34:55–7.
6. Azadbakht L, Surkan PJ, Esmailzadeh A, et al. (2011). The dietary approaches to stop hypertension eating plan affects C-reactive protein, coagulation, and hepatic function tests among type 2 diabetic patients. *J Nutr*. 141:1083–8.
7. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, et al. (2019). Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 11(5):962.
8. Bowman ND, Westerman DK, Claus CJ. (2012). How demanding is social media: Understanding social media diets as a function of perceived costs and benefits – A rational actor perspective computer. *Hum Behav*. 28:2298-2305.
9. Chen C, Chaudhary A, & Mathys A. (2019). Dietary Change Scenarios and Implications for Environmental, Nutrition, Human Health and Economic Dimensions of Food Sustainability. *Nutrients*. 11: 856.
10. Derbyshire EJ. (2017). Flexitarian Diets and Health: A Review of the Evidence-Based

- Literature. *Front. Nutr.* 3;55.
11. Dhamija R, Eckert S, & Wirrell E. (2013). Ketogenic diet. *Canadian journal of neurological sciences*, 40(2): 158-167.
 12. Ercan A, Arslan S. (2013). Günümüzdeki Moda Diyetlerin Enerji ve Besin Öğeleri Açısından Değerlendirilmesi. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 41(1):50-57.
 13. Fernandes J, Fialho M, Santos R, et al. (2020). Is olive oil good for you? A systematic review and meta-analysis on anti-inflammatory benefits from regular dietary intake. *Nutrition*. 69:110559.
 14. Forestell, CA. (2018). Flexitarian Diet and Weight Control: Healthy or Risky Eating Behavior? *Frontiers in Nutrition*. 5:59.
 15. Freeman TF, Willis B, and Krywko DM. (2014). Acute intractable vomiting and severe ketoacidosis secondary to the Dukan Diet©. *Journal of Emergency Medicine*. 47(4): e109-12.
 16. Ge L, Sadeghirad B, Ball GD, et al. (2020). Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*:369.
 17. Genoni A, Lyons-Wall P, Lo J & Devine A. (2016). Cardiovascular, metabolic effects and dietary composition of ad-libitum Paleolithic vs. Australian guide to healthy eating diets: A 4-week randomised trial. *Nutrients*. 8(5): 314.
 18. Gnanou JV, Caszo BA, Khalil KM, et al. (2015). Effects of Ramadan fasting on glucose homeostasis and adiponectin levels in healthy adult males. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 14(1): 55.
 19. Hicks TM. (2018). Global Provisioning of Red Meat for Flexitarian Diets. *Frontiers in Nutrition*, 5: 50.
 20. Horne BD, Muhlestein JB, and Anderson JL. (2015). Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *The American journal of clinical nutrition*. 102(2): 464-470.
 21. Huo R, Du T, Xu Y., et al. (2015). Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 69: 1200–1208.
 22. Hutchison AT & Heilbronn LK. (2016). Metabolic impacts of altering meal frequency and timing—does when we eat matter? *Bioclimie*. 124: 187-197.
 23. Johnstone AM.(2012). Safety and efficacy of high-protein diets for weight loss. *Proceedings of the Nutrition Society*. 71(2): 339-349.
 24. Jönsson T, Granfeldt Y, Åhrén B, Branell, et al. (2009). Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized cross-over pilot study. *Cardiovas Diabetol*. 8(1): 35.
 25. Kennedy RL, Chokkalingam K, Farshchi HR. (2005). Nutrition in patients with Type 2 diabetes: are low-carbohydrate diets effective, safe or desirable? *Diabetic Medicine*. 22; 821– 832
 26. Leidy HJ, Clifton PM, Astrup A, et al. (2015). The role of protein in weight loss and maintenance. *The American journal of clinical nutrition*. 101(6): 1320-1329.
 27. Lindeberg S, Jönsson T, Granfeldt Y, et al. (2007). A Palaeolithic diet improves glucose tolerance more than a Mediterranean-like diet in individuals with ischaemic heart disease. *Diabetologia*. 50(9): 1795-1807.
 28. Lindeberg S. (2012). Paleolithic diets as a model for prevention and treatment of Western disease. *Am J Hum Biol*. 24(2): 110-115.
 29. Makris A, and Gary DF. (2011). Dietary approaches to the treatment of obesity. *Psychiatric Clinics*. 34(4): 813-827.
 30. Masharani U, Sherchan P, Schloetter M, et al. (2015). Metabolic and physiologic effects from consuming a hunter-gatherer (Paleolithic)-type diet in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 69(8): 944-948.

31. Mazidi M, Rezaie P, Chaudhri O, et al. (2015). The effect of Ramadan fasting on cardiometabolic risk factors and anthropometrics parameters: a systematic review. *Pakistan journal of medical sciences.* 31(5): 1250.
32. Moon J, Koh G. (2020). Clinical Evidence and Mechanisms of High-Protein Diet-Induced Weight Loss. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome.* 29(3):166.
33. Oussalah A, Levy J, Berthezène C, et al. (2020). Health outcomes associated with vegetarian diets: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Clinical Nutrition.* 39(11):3283-3307.
34. Pastore RL, Brooks JT and Carbone JW. (2015). Paleolithic nutrition improves plasma lipid concentrations of hypercholesterolemic adults to a greater extent than traditional heart-healthy dietary recommendations. *Nutr Res.* 35(6): 474-479.
35. Pattersen R. and Sears D. (2017). Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu. Rev. Nutr.* 37:371–93.
36. Pitt CE. (2016). Cutting through the Paleo hype: The evidence for the Palaeolithic diet. *Aust Fam Physician.* 45(1/2): 35.
37. Rocha JP. (2019). Multiple Health Benefits and Minimal Risks Associated with Vegetarian Diets. *Current Nutrition Reports.* 8(4):374-381.
38. Rothschild J, Hoddy KK, Jambazian P, and Varady KA. (2014). Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. *Nutrition reviews.* 72(5): 308-318.
39. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. (2001). Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med.* 344:3–10.
40. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, et al. (2017). Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr & Diabetes .* 7: 304.
41. Seckold R, Fisher E, de Bock M, King BR, Smart CE. (2019). The ups and downs of low-carbohydrate diets in the management of Type 1 diabetes: a review of clinical outcomes. *Diabet Med.* 36(3):326-334.
42. Siervo M, Lara J, Chowdhury S, et al. (2015). Effects of the dietary approach to stop hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 113:1–15.
43. Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. (2018). Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep.* 7(2);172-185.
44. Stookey JD, Constant F, Popkin BM, and Gardner CD. (2008). Drinking water is associated with weight loss in overweight dieting women independent of diet and activity. *Obesity* 16(11): 2481-8.
45. Sutton EF, Beyl R, Early KS, et al. (2018). Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell metabolism.* 27(6): 1212-1221.
46. Tinsley G. and La Bounty P. (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutrition reviews.* 73(10):661-74.
47. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. (2018). Health benefits of the mediterranean diet: metabolic and molecular mechanisms. *The Journals of Gerontology: Series A.* 73(3):318-326.
48. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, et al. (2003). Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 348:2599–608.
49. Vigiliouk E, Kendall CWC, Kahleova H, Rahelic D, et al. (2019). Effect of vegetarian dietary patterns on cardiometabolic risk factors in diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition.* 38(3): 1133-1145.

50. Vitale M, Masulli M, Calabrese I, Rivellese AA, et al. (2018). Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study. *Nutrients*. 10(8):1067.
51. Westman EC, Yancy WS, Mavropoulos JC, et al. (2008). The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a lowglycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab*. 5(1): 36.
52. Wheless, JW. (2008). History of the ketogenic diet. *Epilepsia*, Nov49,Supp 8;3-5.
53. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, et al. (1995). Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 61:1402–6.
54. Wyka j, Malczyk E, Misiarz M, et al. (2015). Assessment of food intakes for women adopting the high protein Dukan diet. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 66(2):137-42.
55. Zhao WT, Luo Y, Zhang Y, Zhou Y, Zhao TT. (2018). High protein diet is of benefit for patients with type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 97(46):13149.

DİYABETTE ATEROSKLEROZU ŞİDDETLENDİREN KOMORBİDİTELER: OBEZİTE

Doç. Dr. İbrahim DEMİRCİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Dünya Sağlık Örgütü güncel verilerine göre dünya erişkin nüfusunun %13'ü obezite hastasıdır. Bu hastalara, kilo fazlalığı olan olguları da eklediğimizde kilo problemi yaşayan insanların oranı %39'a ulaşmaktadır (1). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine baktığımızda ise 2019 yılı itibarıyla obezite ve kilo fazlalığı oranlarımız toplam %55,2'ye ulaşmış durumdadır (2).

Obezite hastaları arasında diyabet oldukça sık görülmektedir. Özellikle vücut kitle indeksi (VKI) ≥ 30 kg/m² olan olgular arasında diyabet prevalansı %50'lere ulaşabilmektedir (3). Ülkemiz verilerine baktığımızda ise TEMD çalışmalarında tip 2 diyabet hastalarının %59'unda kilo fazlalığı bulunduğu, obezitesi bulunan T2DM hastalarının daha kötü metabolik kontrol altında olduğu raporlanmıştır (4).

Dünyada mortaliteye neden olan hastalıkların ilk sıralarında iskemik kalp hastalıkları ve inme, yani aterosklerotik hastalıklar gelmektedir. Adipoz doku yıllarsa açlık – tokluk döngüsü arasında bir enerji deposu olarak düşünülmüştür, ancak son 50 yılda birbiri ardı sıra yapılan çalışmalar yağ dokusunun derece aktif bir endokrin organ olduğunu ortaya koymuştur. Yağ dokusunun tamamen yokluğu yaşamla bağdaşmamaktadır. İlginçtir ki sağlıklı adipoz dokunun bir miktar fazlalığı da kardiyovasküler açıdan daha iyi sonuçlarla ilişkili de çıkabilmektedir. Ancak obezite ilerledikçe adiposit fonksiyonlarında bozulmalar meydana gelmektedir. Pozitif enerji dengesi durumlarında adiposit boyutları giderek artmakta, hipertrofik adipositlerden giderek daha fazla yağ asidi portal dolaşıma salınmaktadır. Ortamda artmış olan

yağ asidi bir süre sonra kas dokusunun oksidasyon kapasitesini aşmakta, ayrıca hem karaciğerden hem de adipoz dokudaki makrofajlardan inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırmaktadır (5). Artan yağ asitleri pankreas üzerinde de potasyum kanalları ve uncoupling proteinler üzerinden insülin salınımının azalmasına neden olmaktadır. Bir yandan hepatik dokulardan glukoz salınımının artması, periferik dokuda insülin direncinin şiddetlenmesi, diğer yandan pankreas beta hücre hasarı ile obezite hastalarında diyabet hastalığı gelişmektedir.

Hem diyabet hem de bozulmuş adiposit fonksiyonları vasküler endotel fonksiyonları bozarak arter ve venlerin vazodilatasyon kapasitesini engellemektedir. Ayrıca artan yağ asitleri kolesterol -ester-transferaz-protein aracılığı ile artan miktarda küçük-yoğun LDL-kolesterol partiküllerine dönüştürülmektedir. Artan LDL partikülleri ise subentotelyal aterom plağının artmasına neden olmaktadır. Obezite hastalarında plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) aktivitesinin azalması ise zaten lümede daralmış olan arterlerdeki aterom plağı üzerindeki endotelial örtünün stabilitesini bozarak, plak rüptürü ve iskemik hadiselerin daha sık gözlenmesine neden olmaktadır (6).

Özetlemek gerekir ise obezite, hem direk adiposit kaynaklı faktörler, hem de eşlik eden ko-morbid hastalıklar vasıtası ile hastalarda ciddi kardiyovasküler mortalite ve morbidite nedenidir. Avrupa ülkeleri arasında diyabet ve obezite prevalansı en yüksek ülke konumunda olmamız sebebi ile özellikle obezite ile mücadelede ciddi

bir sağlık politikası olarak ele alma zorunluluğumuz bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Accessed on May 25th, 2021
2. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=-Turkey-Health-Survey-2019-33661> Accessed on May 25th, 2021
3. Bays HE (2009) "Sick Fat," Metabolic Disease, and Atherosclerosis. *Am J Medicine* 122:S26–S37. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.10.015>
4. Sonmez A, Haymana C, Bayram F, et al (2018) Turkish nationwide survey of glyce-mic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMMD study). *Diabetes Res Clin Pr* 146:138–147. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.09.010>
5. Hajer GR, Haeften TW van, Visseren FLJ (2008) Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 29:2959–2971. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn387>
6. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA (2005) Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Cl En* 19:547–566. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2005.07.009>

İNSAN BAKIM KURAMI VE BAKIM İLİŞKİSİ

Doç. Dr. İlkay BOZ

Akdeniz Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi,
Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

Jean Watson İnsan Bakım Kuramını, insanlar ve yaşam hakkındaki değer ve inançları, psikiyatri hemşireliği çalışmaları, eğitim, klinik ve sosyal psikoloji alanındaki doktora çalışmaları, uzak doğu felsefesi, mevlana ve mesnevîlik, şamanizm, quantum fiziği, ziyaret ettiği birçok ülkenin insanları ve kültürleri, yaşadığı olumsuz deneyimlerden (kaza sonucu bir gözünü kaybetmesi ve Eşinin ölümü) etkilenerek oluşturduğunu belirtmektedir. Kurama göre **bakım**; kişilerarası etkileşimdir. Bilimsel, profesyonel, etik, estetik, yaratıcı ve kişiselleştirilmiş davranış ve tepkilerden oluşur. Bakım duyarlılık, uyum, doğruluk, güvenilirlik, saygı, empati, içtenlik, samimiyet, yüksek ahlaki ve etik sorumluluk içerir. Bakım, sadece yumuşak ve sıcak bir duygu değildir; etik ve adil davranmak üzere ahlaki bir zorunluluk- bir pusuladır. Hemşirelik bakımı insanlığa kendini adamaktır. Hemşire ve birey arasındaki bakım ilişkisi parmak izi gibidir. Bakım sürecinde her ikisi biricik ve özgün olan iki özne arasında fizik ötesi bir bütünlük meydana gelir. Bakım sadece bugüne hitap etmez, geçmiş iyileştirme ve geleceği kurtarma potansiyeline sahiptir. Birey için kilometrelerce öteye gitme gücü vardır. Sıradan hemşirelik ile **İyileştirici Hemşirelik** arasında, kalp merkezli bilincin evriminden kaynaklanan bir farklılık bulunmaktadır. Bakım hemşireliğin özüdür ve bir bilimdir: **Bakım Bilimi**. Watson, ortak bir dil olmadan görünmez olduğumuzu belirtir. İnsan Bakım Kuramı, hemşirelik eğitimi, araştırması ve uygulamasının eşsiz dilidir. Hemşirelik bilimi, insan-evren-sağlık sürecine odaklanan, temel bir bilimdir. Bakım Bilimi hemşireliği postmodern hemşireliğe taşıma potansiyeline sahiptir. Hemşireliğin Bilme Yolları, ampirik,

etik, estetik, kişisel, sosyopolitik, özgürleştirici olarak tanımlanmaktadır. Bu bilme yollarına son olarak İnsan Bakım Kuramına temelli Şefkatli Bilme eklenmiştir.

Kişilerarası Bakım-İyileşme İlişkisi kuramın önemli kavramlarından. Bu ilişkide birey akıl-beden ve ruh uyumundan oluşmaktadır. Bakım hemşirenin bireyin varoluşsal alanına girmesiyle başlar. Varoluşsal alan bireyi “o” yapan deneyimleri, duyguları, düşünceleri, inançları, amaçları, beklentilerini içerir. Kuramın en önemli kavramı **İyileştirici Süreçlerdir**: (1) İyilikle ve sevgiyle davranmak, (2) İnanç ve umudu aşlamak, diğerlerini onurlandırmak, (3) Kendine ve bireylere duyarlı olmak, (4) Yardım edici-güven verici bakım ilişkisi geliştirmek, (5) Duygu ve hislerin ifadesi/kabul ve desteklenmesi, (6) Yaratıcı, bilimsel problem çözme yöntemlerini kullanmak, (7) Öğretme-öğrenme, (8) İyileştirme çevresi oluşturmak, (9) Temel fiziksel, duygusal ve ruhsal gereksinimlere yardım ve (10) Gizemleri ortaya çıkarmak ve mucizelerin olmasına izin vermektir. **Bakım anı ve durumu**, hemşire ve bireyin seçenek ve eylemi içermektedir. Bir araya gelme anı; o anda nasıl olunacağı ve ilişkilerde ne yapılabacağına karar verme için olanak sağlar. Hemşire ve birey diğerine spirital düzeyde bağlı hisseder ve bu bağ iyileşme için yeni olasılık ortaya çıkar. **İyileştirici çevre** Watson’a göre ampirik, etik, estetik ve kişisel bilme yollarıyla oluşturulmalıdır. **Bakım Bilinci**, bakımın hemşire tarafından bilinçli ve farkındalıkla uygulanmasıdır. Watson, bakım bilinci geliştirmede hemşirenin bakımdan haz aldığını, yaşadıklarından anlam bulduğunu, kendini ve çevreyi iyileştirebildiğini, başarı hissi ile mesleki yeterliğin arttığı ve hatta bilimsel bilginin

ötesine geçme olasılığı geliştğini belirtmektedir. Bakım bilincinin gelişmemesi ise şefkat yorgunluğu, tükenmişlik, izolasyon, irama, yalnızlaşma ile sonuçlanarak ve bu kompleks durum bakımın bedeli olarak tanımlanmaktadır. Watson bakım bilinci oluşturma ve arttırmaya yönelik, bilinçli dokunma, otantik varolma, sanatsal dışavurumlar, günlük tutma, oyun-eğlence-mizah, doğaçlama, müzik, nefes egzersizleri/ hayal kurma/ imajinasyon, göz teması kurma, gülümseme ve olumlu beden hareketleri, aktif /otantik dinleme gibi yöntemlerin kullanılabileceğini belirtmektedir. Jean Watson bakım ve iyileştirme bilinci oluşturmak için bizlere rehberlik etmektedir. Bakıma başlarken, güne minnetle başlamamızı, gün boyunca kendimizi bakım anına açmamızı, bütünüyle kendimiz olmaya niyet etmemizi, içimizdeki sevgiyi arttırmamızı ve kendimize ve diğerlerine karşı sevecen olmamızı tavsiye etmektedir. Bakım durumunda ise sessiz anlar oluşturmamızı, hasta odasına girmeden önce veya görüşme anında her birey ve durum için şefkat ve bilinçli bakım sağlamamızı, birey ya da meslektaşlarımızın akıl-beden-ruh uyumundan oluştuğunu görmeye çalışmamızı, tüm gün boyunca tekrarlı şekilde neden burada olduğumuzu kendimize hatırlatmamızı ve sevgi merkezli niyetlerini kendimize tekrar etmemizi önermektedir. Dahası bakım çevresinin yarattığı stresli durumlarda bize “Nefes al, gevşemeye çalış, sakinleş, yavaşla, odaklan, emin değilsen rehberlik al, affedici ol, her durumun özel olduğuna, yaşanan her deneyimin değerine inan ve kontrol edemediğin şeylerin olmasına izin ver.” demektedir. Bakımın sonunda bakım bilincini sürdürmek için sevginin kalbimize girmesine izin vermeli, sevgiyle bakımı üstlenmeli, insanlığı ve bilgeliğimizi geliştirmek için gün içinde yaşadıklarımızı bir ders olarak düşünmeli, günün sonunda ve yaşamımızda sahip olduğumuz döngüye minnettar olmamızı, bu günü daha derin yaşam deneyimlerimize ekleyebilmek için dua etmeli ve ithaf etmeliyiz. Bakımın devamlılığını sağlayabilmek için ise bireysel /varoluşsal amacımızı belirlemeliyiz.

Son olarak İnsan Bakım Kuramında, varlığını sunmak, hazır bulunmak, açık ve ulaşılır olmak, dokunmak, otantik dinlemek, kabul etmek, gülümsemek, göz teması kurmak, rahatlığı sağlamak, tercih ettiği isimle seslenmek gibi **Bakım Davranışları** ile bakımın somutlaşarak, hemşirelik biliminin görünür olabileceği bildirilmektedir. Ülkemizde İnsan Bakım Kuramı pek çok çalışmaya rehberlik etmiştir. Bu noktadan sonra hemşirelik eğitiminde **Bakım Bilim Müfredatına** geçişin tartışılması, incelenmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Arslan-Özkan, İ., & Okumuş, H. (2012). Bakım ve iyileşmenin kesiştiği bir model: Watson’ın İnsan Bakım Modeli. *Turkish Journal of Research& Development in Nursing*, 14(2):61-72
2. Hill M, Watson J, Cara C. *Creating a Caring Science Curriculum, An Emancipatory Pedagogy for Nursing*, Springer Publishing Company , 2021
3. Okumuş H, Boz İ. *Postmodern Hemşirelik, İnsan Bakım Kuramı*. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2020.
4. Sitzman K, Watson J (2017). *Watson’s Caring in the Digital World A Guide for Caring when Interacting, Teaching, and Learning in Cyberspace*. Springer Publishing Company. New York.
5. Sitzman, K, Watson J (2014). *Caring Science, Mindful Practice: Implementing Watson’s Human Caring Theory*. Springer Publishing Company, New York
6. Watson, J. (1988, reprinted 2007). *Nursing: Human Science and Human Care*. CT: Appleton-Century-Crofts. reprinting 2007. NY: NLN.
7. Watson, J. (2005). *Jean Watson’s Theory of Human Caring in Nursing theories and nursing practice*, Edited by Marlyn Parker, Davis Company. (p: 295-302).

EKTOPIK YAĞ DOKUSU: TANIMI VE ÖNEMİ

Prof. Dr. Kevser ONBAŞI
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İç Hastalıkları,
Endokrinoloji ve Metabolizma BD, Kütahya

Son yüzyılda obezite sıklığı tüm dünyada artmıştır. Her ne kadar BMI uygun ve basit bir obezite izleme yöntemi olsa da bazen benzer BMI ne sahip hastalarda sağlık riskleri ve komorbiditeler farklı olabilir. Bireyler arasında yağ oranında büyük bir fark vardır. Bu nedenle, obeziteyi değerlendirmek için yalnızca BMI'ye güvenmek gerekli müdahaleleri engelleyebilir. Son yıllarda “viseral yağ obezitesi” ve “ektopik yağ obezitesi” gibi kavramlar ön plana çıkmıştır (1).

Ektopik yağ denilince ekstra yağ dokusu anlaşılır. Ektopik yağ denilince aslında normalde depolanması gereken yağ dokusunun farklı yerlerde depolanması anlaşılır ki, bu karaciğer, kas, perikardiyal alan, perivasküler bölge ve perirenal bölge gibi yerlerde olabilir. Ektopik yağ depolanması trigliseritlerin subkutan yağ dokusu dışındaki başka bölgelerde depolanmasıdır. Ektopik yağ obezitesi, dislipidemi, diyabet ve kardiyovasküler hastalık ile yakından ilişkilidir (2).

Ektopik yağ dokusunun önemli bir kardiyovasküler ve diyabet risk faktörü olabilmesi için trigliseridler (TG'ler) in farklı dokularda birikimi gereklidir. TG'ler ve ektopik yağ obezitesi arasında anlamlı bir korelasyon vardır ve bu bir U şeklinde bir ters eğri ilişkisi gösterir. Muhtemelen SAT (subkutan yağ dokusunda) fazla yağı depolamak için genetik olarak belirlenmiş bir sınır vardır ve bu sınır aşıldığında ektopik intraabdominal / viseral yağda artış gözlenir (3).

Gelecekteki beklenti bu ektopik yağ dokusu birikimini engellemeye yöneliktir. Ektopik yağ depolanması en-

gellenemezse hastalarda non-alkoloik steatohepatit (NASH); non-alkolik yağlı karaciğer (NALFD); karaciğer sirozu, T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar görülebilir. Subkutan yağ dokusundan ziyade visceral organların çevresinde yağ depolanması daha önemli bir tehlikedir. Karaciğerdeki artmış yağ, insülin direnci, bozulmuş glisemik kontrol ve artmış kardiyak vasküler hastalık riski ile ilişkilidir (4).

Benzer şekilde, kas hücrelerindeki pankreas ve miyokarddaki az miktarda yağ periferik insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve hipertansiyon / kardiyomiyopati ile ilişkili bulunmuştur (5).

Kaynaklar

1. Neeland, I. J., Ross, R., Després, J. P., Matsuzawa, Y., Yamashita, S., Shai, I., et al. (2019). Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *The Lancet Diabetes & endocrinology*, 7(9), 715-725.
2. Ferrara, D., Montecucco, F., Dallegrì, F., & Carbone, F. (2019). Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of cellular physiology*, 234(12), 21630-21641.
3. Zou, Y., Sheng, G., Yu, M., & Xie, G. (2020). The association between triglycerides and ectopic fat obesity: An inverted U-shaped curve. *PloS one*, 15(11), e0243068.
4. Smith, U. (2015). Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *The Journal of clinical investigation*, 125(5), 1790-1792.

5. Britton, K. A., & Fox, C. S. (2011). Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation*, 124(24), e837-e841.
6. Lettner, A., Roden, M. (2008). Ectopic fat and insulin resistance. *Current diabetes reports*, 8(3), 185-191.
7. Okamura, Takuro, et al. "Ectopic fat obesity presents the greatest risk for incident type 2 diabetes: a population-based longitudinal study." *International journal of obesity* 43.1 (2019): 139-148.

ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİNLİĞE METABOLİK HASTALIK PREZENTASYON FARKLARI

Doç. Dr. Mehmet Muhittin YALÇIN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar BD, Ankara

Son yirmi yılda gerek farkındalığın artması gerekse tarama yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde metabolik hastalıklar erişkin yaşta daha çok tanı almaya başladılar. Çok geniş yelpazede semptom ve bulgularla prezente olabilen metabolik hastalıklar aynı zamanda çocukluk ve erişkin dönemleri bulguları açısından da bazı farklılıklar içermektedirler.

Çocukluk ve erişkin dönem metabolik hastalık prezantasyon fark nedenlerini iki ana kategoride tanımlayabiliriz:

1) Rezidüel protein aktivitesindeki farklar:

- a) Random X inaktivasyonu
- b) Genetik İmprinting
- c) Somatik Mozaizm

d) Kompozit Heterozigot

e) Mutasyonel Yük

2) Rezidüel Protein aktivitesi benzer olmasına rağmen;

a) Çevresel Faktörler (Uzamış açlık, katabolik süreçler, bazı diyet tipleri, ilaçlar, gebelik, menstruasyon siklusları, toksik maddeye uzun maruziyet)

b) Ontojenik Faktörler

c) Beyin enerji metabolizmasının yaşla değişimi

Metabolik hastalıklar çocukluk çağında bulguların daha belirgin olduğu, daha gü-rültülü tablolarla prezente olma eğiliminde iken erişkinde daha silik bulgular hakimdir. Çocukluk çağı prezantasyonlarında büyüme gelişme geriliği önemli bir bulgu iken erişkinde büyüme süreci tamamlandı-ğı için büyüme gelişme geriliği semptomu görülmez. Çocuklukta nörolojik bulgular-

la seyreden metabolik hastalıklarda nörolojik semptomlar yaşla değişen oldukça heterojen bir paternde iken nörolojik gelişimi tamamlamış bir erişkinde daha homojen nörolojik bulgular görülür.

Bazı metabolik hastalıkların çocukluk ve erişkinlik dönemi prezantasyonlarını daha yakından değerlendirecek olursak;

Üre siklus defekti olan çocuklar tanıyı daha çok metabolik dekompanasyonla alırken erişkin yaşta en sık dekompanasyon sebebi diyet uyumsuzluğu ve gebeliktir.

Lizozomal depo hastalıklarından biri olan Fabry hastalığında erişkin yaşta neredeyse tüm bulgular belirginleşir. Yaşla birlikte böbrek yetmezliği, serebrovasküler olaylar ve kardiyak yetmezlik bulguları gelişebilir. Sadece akroparezi atakları şiddet ve sıklığı yaşla birlikte azalabilir.

Fenilketonüri geç tanı almış çocukta nörolojik hasar ile prezente olur. Nadiren yetişkin döneme kadar tanı almamış hastalar öğrenme güçlüğü olan yetişkinler olarak karşımıza çıkabilir.

Alkaptonüri bir yaş altındaki çocukta metabolik dekompanasyon ile tanı alabilirken, erişkinde yirmili yaşlarda başlayan sırt ağrısı, ilerleyen yaşlarda tüm eklemelerde ağrılar ve deformasyonlar, ellili yaşlarda ise kalp kapak kalsifikasyonları ile tanı alabilirler.

Glikojen depo hastalıklarına baktığımızda ise tip 1 genellikle çocuklukta tanı alır, ama erişkinde tanı alanlarda en sık bulgu, Büyük hepatik kitleler, steatohepatit ya da hiperlipidemi olabilir. Tip 3'te çocukta hepatomegali, hipoglisemi görülürken; eriş-

kinde kas, iskelet tutulumları ön plandadır. Kas tutulumu ile seyreden glukojen depo hastalıklarında semptomlar çocuklukta başlar ama tanı genç erişkin yaşta koyulabilir.

Galaktozemi hastaları genelde çocukluk çağında tanı alırlar ancak prematur ovaryan yetmezlik, serebral bulgular ve katarakt birlikteliği olan erişkin hastada da galaktozemi akla gelmelidir.

Erişkin yaşta en çok tanı alan metabolik hastalıklar mitokondriyal hastalıklar olup genelde aerobik metabolizmayı çok kullanan organ/sistemler (beyin, kas, karaciğer) daha çok etkilenir. Erken yaşta inme görülmesi MELAS Sendromu açısından değerlendirme gerektirebilir.

Sonuç olarak çocukluk ve erişkin yaşta metabolik hastalıklar farklı bulgularla karşımıza çıkabilirler. Bu konudaki tecrübenin ve bilgi birikiminin artması henüz tanı koyulamamış birçok erişkin hastaya tanı koyulmasına ve hastaların uygun tedavilere ulaşmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Jean-Marie Saudubray, Fanny Mochel. The phenotype of adult versus pediatric patients with inborn errors of metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, Springer Verlag, 2018, 41 (5), pp.753- 756. ff10.1007/s10545-018-0209-9ff.

2. Sirrs, S., Hollak, C., Merkel, M., Sechi, A., Glamuzina, E., Janssen, M. C., ... & SFEIM-A Study Group. (2015). The frequencies of different inborn errors of metabolism in adult metabolic centres: report from the SSIEM Adult Metabolic Physicians Group. In *JIMD Reports*, Volume 27 (pp. 85-91). Springer, Berlin, Heidelberg.
3. Lodato, M. A., Rodin, R. E., Bohrsen, C. L., Coulter, M. E., Barton, A. R., Kwon, M., ... & Walsh, C. A. (2018). Aging and neurodegeneration are associated with increased mutations in single human neurons. *Science*, 359(6375), 555-559.
4. Toquet, S., Spodenkiewicz, M., Douillard, C., Maillot, F., Arnoux, J. B., Damaj, L., ... & Garnotel, R. (2021). Adult-onset diagnosis of urea cycle disorders: Results of a French cohort of 71 patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 44(5), 1199-1214.
5. Wilcox, G. (2018). Impact of pregnancy on inborn errors of metabolism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 19(1), 13-33.

DİYABETİK AYAK ÜLSERLERİ

Kılavuzlardaki değişiklikler

Doç. Dr. Mehtap EVRAN

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

Giriş

Diabetes mellitus (DM) dünyada prevalansı giderek artan epidemik bir hastalıktır (1). Diyabetik bireylerde yaşam boyu diyabetik ayak ülseri (DAÜ) gelişme riski yaklaşık %34'e kadar çıkabilmektedir ve bunların %5-24'ü amputasyon gerektirmektedir (2). Diyabetik ayak ülseri etyolojisinde başta nöropati olmak üzere periferik arter hastalığı (PAH), ayak deformiteleri ve enfeksiyonlar rol oynamaktadır (3). Tanı ve tedavideki gecikmeler ise hastalarda artmış amputasyon, morbidite ve mortalite oranlarıyla ekonomik olarak ciddi yük getirmektedir (4). Diyabetik ayak ülserlerinin yönetimi, kan şekeri regülasyonu, lokal yara bakımı, mekanik offloading, enfeksiyon tedavisi ve revaskülarizasyon gibi kompleks bir süreçten oluşmaktadır (5). Kılavuzlar ise, DAÜ'lerinin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi, sınıflandırılması ve uygun tedavisinin sağlanması için pratik yaklaşımlar sunması açısından önem arz etmektedir (5,6). Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu'nun (IWGDF) bu pratik rehberinde diyabetik ayağın önlenmesi ve yönetimine ilişkin temel ilkeler tanımlanmıştır (7). Bu makalede IWDGF rehberi de baz alınarak DAÜ'lerinin güncel takip ve yönetimi anlatılmaya çalışılacaktır.

Diyabetik Ayak Ülserinde Patofizyoloji ve Risk Faktörleri

Diyabetli hastalarda, ayak ülserlerine yol açabilecek risk faktörleri arasında nöropati nedeniyle gelişen his kaybı, daha önce DAÜ veya amputasyon öyküsü, aşırı basınca yol açan ayak deformitesi, travma, enfeksiyon ve PAH'na bağlı kronik iskemi yer almaktadır.

Bu faktörlerle birlikte diyabetli hastalarda mekanik ve sitojenik faktörlere bağlı iyileşme riski de bulunmaktadır (2). Diyabetli kişilerde kollajen üretiminin azalması ve cilt ve bağ dokusunun non-enzimatik glikozilasyonu ile ayakta biyomekanik değişiklikler gelişebilmektedir. Bu değişiklikler özellikle aşil tendonunda, artan sertlik ve ekimus olarak bilinen ve ayak bileği dorsiflexionunu sınırlayan bir kontüzyona yol açmaktadır. Equinus varlığı, ayakta plantar basıncı artırdığından DAÜ'leri ile ilişkilendirilmiştir (8).

Diyabetik ayak hastalarının %50'sinden fazlasında PAH'na rastlanmaktadır ve bu durum genellikle ateroskleroza bağlıdır. Periferik arter hastalığı yara iyileşmesini bozan ve DAÜ'lerinin amputasyon ile sonuçlanıp sonuçlanmayacağını belirleyen en önemli risk faktörüdür (3). Diyabetik hastalarda diyabetin alt tipi, glisemik kontrol durumu ve destrüksiyonun patojenik şekli gibi faktörlerin ciddi endotelial disfonksiyonuna yol açtığı, dolaşımdaki düşük nitrik oksit (NO) ve yüksek endotelin-1 seviyelerinin bu endotel hasarından ve periferik dolaşımın bozulmasından sorumlu olduğu bildirilmiştir (9). Ayrıca inflamatuvar belirteçlerin de diyabetik hastalarda vasküler lezyonlara yol açarak DAÜ gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir (10). Diyabetik bireylerde de non-diyabetik bireyler gibi büyük ve orta büyüklükteki arterlerde aterosklerotik hastalık gelişebileceği gibi infrapopliteal segmentlerin aterosklerotik hastalığı daha yaygın görülmektedir (mikroanjyopati). Distaldeki dijital arter hastalığı, enfekte bir ülser ile birleşebilmekte ve dijital kollaterallerin kaybına ve gangrene yol açabilmektedir (11). Diyabetik hastalarda ateroskleroz ve azalmış an-

jiogeneze bağlı olarak doku perfüzyonunun bozulması sonucunda, travma sonrası iskemik ülserlerin oluşması, ülserlerde iyileşme gecikmesi ve enfeksiyona yanıtın bozulması ve dolayısıyla amputasyon riskinde artış görülmektedir (4,12).

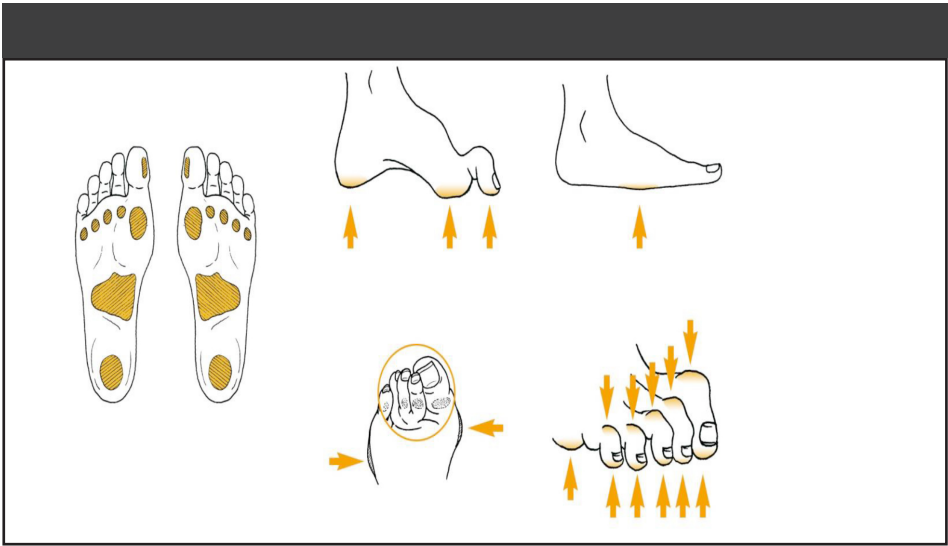
Diyabetik hastaların yaklaşık yaklaşık %60-70'inde saptanan nöropati ayakta duyu kaybına yol açmakta, tekrarlayan stress ise ayakta normal olmayan biyomekanik yüklenmelerle sonuçlanmakta ve anormal bası noktaları gelişmesine neden olan şekil bozukluklarına yol açabilmektedir (7,13). Nöropatili kişilerde minor travmalar bile ayakta yara gelişimini başlatabilmektedir. Motor nöropati, kas atrofisi ve ayak deformitelerine neden olmasına rağmen duyu nöropatisi olan hastalar bu deformitelerin farkına varamamaktadır. Ayrıca otonom nöropatiye bağlı terleme kaybı sonucunda da deride kuruma, çatlaklar ve enfeksiyona eğilim artmaktadır. Charcot ayağı (nöropatik osteoartropati) diyabetli hastalarda çok önemli bir komplikasyondur ve ayak ülseri gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (12).

Diyabetik ayak yarasında enfeksiyon varlığı, ayak ve ekstremiteler için ciddi bir tehdit

oluşturmaktadır. Yaraların neredeyse tamamı potansiyel patojenlerle kontamine olduğu için inflamasyon belirtisi ve bulgularının en az ikisinin varlığı veya pürülan akıntı saptanması ile enfeksiyon tanısı geciktirilmeden konulmalıdır. Bu bulguların nöropati veya iskemik nedeniyle maskelenebileceğini dikkatten kaçırmamak önemlidir, çünkü hafif ve orta düzeyli enfeksiyonlarda sistemik bulgular (ağrı, ateş, lökositöz) genellikle gözlenmez (7). Uygun biçimde tedavi edilmediğinde veya tanıda gecikildiğinde DAÜ olan hastaların yaklaşık yaklaşık 2/3'ünde osteomyelit gelişmekte ve osteomyelit varlığı ülser tedavisini zorlaştırarak amputasyon riskini de önemli ölçüde artırmaktadır (14). Osteomyelitin bir başka yönü de uzun süreli antibiyotik tedavisi, ilaç ilişkili yan etkiler, uzun süreli hastaneye yatış ve yüksek maliyete yol açmasıdır (9).

Klinik Bulgular, Önleme ve Risk Değerlendirmesi Açısından Kılavuzlar

Diyabetik ayak ülserlerinin %85'inin uygun koruyucu yöntemlerle önlenebileceği tahmin edilmektedir (15). Bu yöntemler;



Şekil 1: Ayakta yara açısından yüksek risk taşıyan alanlar

| Kategori | Yara riski | Özellikleri | Sıklık* |
|----------|------------|---|-------------------|
| 0 | Çok düşük | KDK yok. PAH yok | Yılda bir kez |
| 1 | Düşük | KDK ya da PAH | Her 6-12 ayda bir |
| 2 | Orta | KDK +PAH ya da, KDK + ayakta şekli bozukluğu ya da, PAH + ayakta şekil bozukluğu | Her 3-6 ayda bir |
| 3 | Yüksek | KDK ya da PAH, ve aşağıdakilerden biri ya da daha fazlası: - ayak yarası öyküsü - bir alt ekstremitampütasyonu (major ya da minor) - son dönem renal hastalık | Her 1-3 ayda bir |

Tablo 1: IWGDF Risk Düzeyi Sistemi ve karşılık gelen tarama sıklığı*

*Tarama sıklığı uzman görüşlerine dayanmaktadır. KDK: Koruyucu Duyu Kaybı, PAH: Periferik Arter Hastalığı

ayağın günlük muayenesi, sabun ve su ile temizliği, tırnak bakımı ve uygun kesilmesi, cilde nemlendirici uygulanması, sıcak su, ısıtma pedleri ve tahriş edici topikal ajanlardan kaçınılması, ayakkabıların giyilmeden önce mutlaka yabancı cisim varlığı açısından incelenmesi, uygun ayakkabı, küçük yaraların acil tıbbi değerlendirmesi ve tedavisi ve yüksek riskli ayak deformitelerini düzeltmek için profilaktik podiatrik girişimler gibi. Dolayısıyla günümüzde kılavuzlarda diyabetik hastanın bakım ve izleminde multidisipliner bir ekip gerekliliği ve bu ekip içerisinde bir podiatristin de yer alması gerektiği sıklıkla vurgulanmaktadır (7). Ayrıca iyi glisemik kontrol ile birlikte diyabetik hastada sigaranın kesilmesi, hipertansiyon ve hiperlipideminin de kontrol altına alınması, diyabetin kronik komplikasyonlarının ve ayak ülseri ve amputasyon riskinin önlenmesi açısından gereklidir (3,13). Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu'nun (IWGDF) rehberine göre ayakta yara gelişimini önlemek için yapılması gerekenler beş basamakta incelenebilir (7):

1. Risk altındaki ayağın belirlenmesi
2. Risk altındaki ayağın düzenli olarak gözlenmesi ve muayenesi

3. Hastanın, ailenin ve sağlık çalışanlarının eğitilmesi
4. Daima uygun ayakkabıların kullanımının sağlanması
5. Yara gelişimi için risk oluşturan durumların tedavisi.

Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma grubu (IWGDF) risk sınıflamasına göre yara gelişimi açısından çok düşük risk düzeyinde (IWGDF risk 0) bulunan diyabetik hastaların ayakta yara oluşması riskinde artış olup olmadığını belirlemek amacıyla koruyucu duyu kaybı (KDK) ve PAH açısından yılda bir kez muayene edilmesi önerilmektedir (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi). Ayak taraması, özellikle riskli bireylerin saptanmasını sağlamalı ve özellikle diyabetik periferik nöropatiden kaynaklanan KDK ve PAH belirtisi ve bulgularının kontrolünü içermelidir (öyküde, eski yara/alt ekstremitampütasyonu öyküsü, kladikasyon varlığı; vasküler durum değerlendirmesi için ayak nabızlarının palpasyonu; KDK açısından, dokunma duyası muayenesi, bası algısı için Semmes-Weinstein 10 gramlık monofilament, vibrasyon algısı için 128 Hz'lik diyapozon) (13, 16). Ayaklarda en yüksek risk alanları Şekil 1'de gösterilmektedir (7).

| Kategori | Tanım | Puan |
|-----------------------|--|------|
| Yeri | Ön ayak | 0 |
| | Orta ayak ve arka ayak | 1 |
| İskemi | Pedal kan akışı bozulmamış: en az bir palpe edilebilir nabız | 0 |
| | Pedal akışının azaldığına dair klinik kanıt | 1 |
| Nöropati | Koruyucu his bozulmamış | 0 |
| | Koruyucu his kaybı | 1 |
| Bakteriyel enfeksiyon | Yok | 0 |
| | Mevcut | 1 |
| Alan | Ülser <1 cm ² | 0 |
| | Ülser ≥1 cm ² | 1 |
| Derinlik | Deri ve subkutan dokuyla sınırlı ülser | 0 |
| | Kas, tendon veya daha derine ulaşan ülser | 1 |
| Toplam olası puan | | 6 |

Tablo 2: Diyabetik ayak ülserlerinde SINBAD sınıflama sistemi

Diyabetik bireyde risk altındaki bir ayağın (KDK ve PAH olan diyabetikler, IWGDF risk 1-3) ise düzenli olarak gözlenmesi ve muayenesi için daha kapsamlı muayeneler yapılması önerilmektedir: Ayak yarası öyküsü ya da alt ekstremitte amputasyonu, son dönem böbrek hastalığı tanısı, ayakta şekil bozukluğu varlığı ya da var olan şekil bozukluğunun ilerlemesi, eklem hareketliliğinde kısıtlılık, fazla ve büyük nasır ve ayakta yara öncüsü olabilecek herhangi bir bulgu açısından izlenmelidir. Bu izleme IWGDF risk 1 grubundakiler için her 6-12 ayda bir kez, IWGDF risk 2 grubundakiler için her 3-6 ayda bir kez ve IWGDF risk 3 grubundakiler için her 1-3 ayda bir kez tekrarlanmalıdır (güçlü öneri, yüksek kanıt **düzeyi**). Şekil 2'de IWGDF risk düzeyine göre hastalarda taramaların sıklığı ve neler yapılacağı gösterilmiştir. Periferik arter hastalığı varlığı açısından ayak nabız muayenesi dışında doppler ultrasonografi kullanılarak ayak arterlerinin dalga biçimleri, ayak bileği basıncı ve ankle-brakial indeks (ABI) belirlenebilir. Parmak kol basınç indeksinin (TBI) $\geq 0,75$ olması ve ABI'nin 0,9-1,3 düzeyinde bulunması veya ayak nabızlarında trifazik akım saptanması PAH varlığını dışlamak açısından önemlidir (17).

Diyabetik Ayak Ülserinin Değerlendirilmesi ve Sınıflamalar

Diyabetik ayak ülserleri, kişiden kişiye farklı etiyojoloji ve yatkınlık ile birlikte farklı sonuçlara (iyileşme veya amputasyon) sahip olması ve farklı tedavi yöntemleri gerekliliği nedeniyle mutlaka sınıflandırılmalı ve derecelendirilmelidir. **Sınıflandırmaların yararlı olduğu durumlar arasında** sağlık profesyonelleri arasında iletişim kurulması, hastaların bireysel prognozunu değerlendirmek, ekstremitenin revaskularizasyondan yarar görüp görmeyeceğini değerlendirmek ve bölgesel, ulusal, uluslararası verilerin karşılaştırılabilir olmasını sağlamak sayılabilir. Diyabetik ayak ülseri sınıflaması için farklı sistemler bulunmaktadır. Meggitt-Wagner sınıflandırmasının kullanımı basittir, yarayı ülser derinliği ve genişliğine göre sınıflandırmakta ancak PAH varlığı veya enfeksiyonun tanımlanmasına izin vermemektedir. Teksas Üniversitesi (UT) sınıflaması yaranın derinliğine, enfeksiyon ve iskemi varlığına göre sınıflama yapmakta, ancak nöropati ve ülser genişliğini dikkate almamaktadır (18). WIfI (Yara, İskemi ve Ayak Enfeksiyonu), ayak perfüzyon endekslerinin uzman ölçümünün kullanılmasını gerektiren ve büyük amputasyonlar için risk sınıflandırması sağlayan bir

| Klinik bulgular | Enfeksiyon şiddeti |
|--|--------------------|
| Pürülan olmayan veya herhangi bir inflamasyon belirtisi olmayan yara | Enfekte olmamış |
| Enflamasyonun ≥ 2 belirtisinin varlığı (pürülan, eritem, hassasiyet, sıcaklık veya indürasyon), ancak ülserin etrafında ≤ 2 cm uzanan herhangi bir selülit / cilt veya yüzeysel subkutan dokularla sınırlı eritem veya enfeksiyon; başka lokal komplikasyon veya sistemik hastalık yok | Hafif |
| Sistemik olarak iyi ve metabolik olarak stabil olan ancak aşağıdaki özelliklerden ≥ 1 'e sahip bir hastada enfeksiyon (yukarıdaki gibi): > 2 cm selülit, lenfanjitik çizgi, yüzeysel fasya altına yayılma, derin doku apsesi, kangren ve kas, tendon, eklem veya kemik tutulumu | Orta |
| Sistemik toksisitesi veya metabolik dengesizliği olan bir hastada enfeksiyon (örn. Ateş, titreme, taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon, kusma, lökositoz, asidoz, şiddetli hiperglisemi veya azotemi) | Şiddetli |

Tablo 3: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) / Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma grubu (IWGDF) sınıflandırması

sınıflama sistemidir (19). Bunların dışında beş kategori ile değerlendirme yapan PEDİS (perfüzyon, genişlik, derinlik, enfeksiyon, duyu) sınıflaması da kullanılabilir. SINBAD sistemi Tablo 1’de gösterildiği gibi klinik muayenenin dışında uzman ekipman gerektirmediğinden, kullanımı basit ve hızlı olduğundan triyaj yapılmasına izin vermek için gerekli bilgileri içermektedir (20). Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma grubu (IWGDF) diyabetli ve DAÜ olan bir bireyde sağlık çalışanları arasında ülserin özellikleri hakkında iletişim için SINBAD sisteminin kullanılmasını güçlü öneri, orta kanıt düzeyi ile önermektedir. Hasta prognozunu belirlemek için şu anda mevcut olan hiç bir sınıflama sisteminin kullanılmamasını, ancak enfeksiyonun özelliklerini tanımlamak ve yönetmek için Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)/Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma grubu (IWGDF) sınıflandırmasının kullanılmasını (zayıf öneri, orta kanıt düzeyi) önermektedir (7). Tablo 2’de IDSA/IWGDF sınıflandırması gösterilmiştir.

Diyabetik Ayak Ülserlerinde Tedavi Yaklaşımları

Diyabetik ayak ülserlerinin takip ve tedavisinin multidisipliner bir ekip tarafından yapıl-

masının majör amputasyonlarda %75 azalma sağladığı gösterilmiştir (3). Uygulanan tedavilerde temel hedefler, amputasyon, morbidite ve mortalite riskini azaltmak olmalıdır. Tedavi sonuçlarını etkileyen çok sayıda faktör (hastanın yaşı, ülserin derecesi, komorbid durumlar, enfeksiyon varlığı, glisemik kontrol, sigara) olduğundan DAÜ tedavisi özenle ve dikkatle yapılmalıdır (13). Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma grubu (IWGDF) DAÜ’lerinde tedavi önerilerini beş temel başlık altında özetlemektedir (7):

1. Yükten Kurtarma ve Yaradan Korunma

Yükten kurtarma, diyabetli bir kişide nöropatik plantar ayak yarasını iyileştirmek için gerekli olan çoklu girişimlerin en önemlisidir. Bu önerilere uymak, sağlık uzmanlarının ve ekiplerinin ayak yarası olan ve enfeksiyon, hastaneye yatış ve amputasyon riski taşıyan diyabetik hastalara daha iyi bakım sağlama-larına yardımcı olacaktır (21). Ayak tabanında açılan nöropatik yarada önerilen yükten kurtarma yönteminin temeli tam temas alçısı (TTA) veya çıkarılmaz hale getirilmiş yürüme cihazı gibi hastanın çıkarılmayacağı diz-boyu bir cihaz kullanmaktır. Çıkarılmaz

diz-boyu cihaz kontrendike ise veya tolere edilemiyorsa çıkarılabilir bir cihaz düşünülebilir. Yazarlar çıkarılmayan botlar ve TTA'nın çıkarılabilir bot ve tedavi ayakkabısına göre daha ucuz ve daha etkili olmaları nedeniyle diğer yükten kurtarma girişimlerinden üstün olduğu sonucuna varmıştır (22). Biyomekanik yükten kurtarma bu şekilde sağlanamıyorsa uygun ayakkabıyla birlikte kullanmak şartıyla keçeleştirilmiş köpük tabanlı kullanılabileceği belirtilmektedir. Cerrahi olmayan yükten kurtarma başarısız olursa, metatars başı ve parmak yaralarını iyileştirmek için cerrahi yükten kurtarma girişimleri düşünülmelidir. Enfeksiyon ya da iskemi durumunda da yükten kurtarmanın önemli olduğu ve daha dikkatle yapılması gerektiği unutulmamalıdır (23).

2. Doku Perfüzyonunun Düzeltilmesi

Ayak bileği basıncı <50 mmHg veya ABI'si <0,5 olan hastalarda acil olarak vasküler görüntüleme yapılması ve sonuçlara göre revaskülarizasyon düşünülmesi tavsiye edilmektedir. Yine parmak basıncı <30 mmHg veya TcPO₂ 25 mmHg olan hastalarda da revaskülarizasyon akla gelmelidir. Daha yüksek basınçlara sahip hastalarda da aşırı doku kaybı ve enfeksiyon varlığında veya uygun tedavilere rağmen 6 hafta içinde iyileşme göstermeyen ülserlerde revaskülarizasyon akılda tutulmalıdır (24). Özellikle major amputasyon gereken durumlarda da öncelikle revaskülarizasyon denenmelidir. Farmakolojik tedavilerin perfüzyonu artırmada yararı kanıtlanmamıştır. Kardiyovasküler risk faktörlerini azaltıcı önlemlerin (sigara kullanımını bırakmak, hipertansiyonu ve dislipidemiyi kontrol altında tutmak, anti-trombotik ilaçları kullanmak gibi) üzerinde durulmalıdır (3,7).

3. Enfeksiyonun Tedavisi

Hafif enfeksiyonu olan yüzeysel ülserlerde debritleme yapılmalı ve Staphylococcus aureus ve streptokoklara yönelik ampirik oral

antibiyotik başlanmalıdır. Derin veya yaygın enfeksiyonda (orta ve ciddi düzeyde) acil olarak enfekte kemikler de içerecek şekilde nekrotik dokuları uzaklaştırmak, kompartman basıncını düşürmek, abse drenajı gibi cerrahi girişimlerin yanısıra PAH ve revaskülarizasyon düşünülmesi, ayrıca zorunlu anaeroblara da içerecek şekilde, sık rastlanan bakterilere karşı ampirik, parenteral, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır. Ampirik olarak başlatılan tedavi klinik yanıtı, kültür ve duyarlılık testleri sonuçlarına göre yeniden ayarlanmalıdır (25,26).

4. Metabolik Kontrol ve Altta Yatan Durumların Tedavisi

Diyabetik ayak ülseri olan hastalarda optimal glisemik kontrol için gerekirse insulin başlanması düşünülmesi ve hastanın durumuna göre tedavi yoğunlaştırılmalıdır. Ödem, malnutrisyon, sepsis, böbrek yetmezliği gibi durumlar da dikkatle tedavi edilmelidir. Ek komorbid durumların tedavisi mutlaka yapılmalı ve arteriyel tansiyon ve lipid düzeyleri de hedef değerlere getirilmelidir (13).

5. Lokal Yara Bakımı

Diyabetik ayak ülseri diyabetik ayak konusunda deneyimli bir sağlık profesyoneli – mümkünse bir podiatrist- tarafından düzenli olarak takip edilmelidir (27). Yaranın durumuna göre debritleme yapılmalı ve gerekirse bu debritleme tekrar edilmelidir. Aşırı eksüdatasyonu emebilecek ve nemli bir yara ortamı sağlayabilecek yara örtüsü seçilmelidir. Cerrahi sonrası yaralarda negative basınçlı yara tedavisi veya yaranın durumuna göre epidermal büyüme faktörleri uygulanması düşünülmelidir. Uygun bir tedaviye rağmen 4-6 hafta boyunca iyileşmeyen yaralarda diğer tedaviler akla gelmelidir: Örneğin nöro-iskemik ülserlerde sukroz oktasülfat emdirilmiş yara örtüsü; orta düzey iskemisi olan veya olmayan yaralarda çok katlı otolog lökosit, trombosit, fibrin yaması; plasental memb-

ran allogrefti yapılabilir. Revaskularizasyona rağmen iyileşmeyen iskemik yaralarda hiperbarik oksijen tedavisi akla gelmelidir (28,29).

Sonuç olarak; diyabetik hastalarda ayak ülserleri eğitim ve bazı basit tedbirlerle önlenilebilmektedir. Diyabetik ayak ülserleri geliştikten sonra da multidisipliner bir ekip ile takip edilmeli ve hastanın risk durumuna göre tedavi planlanmalıdır. Böylece amputasyon ve ekonomik yük azaltılmalıdır.

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. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care.* 2008; 31:1679.
3. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, et al. International Working Group on the Diabetic Foot. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32 (1):154-168.
4. Gordois A, Scuffham P, Shearer A, et al. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. *Diabetes Care.* 2003; 26:1790-1795.
5. American Diabetes Association: Statistics about diabetes: diabetes from the national diabetes statistics report, 2014 (released 06/10/14). <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/> (Accessed on September 02, 2015).
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Eighth edition 2017. Available from: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/prvious/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf
7. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, et al. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(1): e3273. doi: 10.1002/dmrr.3273.
8. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes.* 2016; 7 (7):153-64.
9. Gerasimchuk PA, Kisil’ PV, Vlasenko VG, et al. Endothelial dysfunction indicators in patients with diabetic foot syndrome. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2014;(5-6):107-110. Russian. doi: 10.15690/vramn.v69i5-6.1053.
10. Tuttolomondo A, La Placa S, Di Raimondo D, et al. Adiponectin, resistin and IL-6 plasma levels in subjects with diabetic foot and possible correlations with clinical variables and cardiovascular co-morbidity. *Cardiovasc Diabetol.* 2010;13: 9-50.
11. Gentile AT, Berman SS, Reinke KR, et al. A regional pedal ischemia scoring system for decision analysis in patients with heel ulceration. *Am J Surg.* 1998; 176(2):109-114.
12. Zimny S, Schatz H, Pfohl M. The role of limited joint mobility in diabetic patients with an at-risk foot. *Diabetes Care.* 2004; 27(4): 942-946.
13. Lipsky BA. International consensus group on diagnosing and treating the infected diabetic foot. A report from the international consensus on diagnosing and treating the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004; 20 (1): S68-77.
14. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, et al. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. *JAMA* 1995; 273(9): 721-723.
15. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA.* 2005; 293(2):217-228.
16. Game F. Classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32:186-194.
17. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, et al. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on diagnosis

- sis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar;36 Suppl 1: e3276. doi: 10.1002/dmrr.3276.
18. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, et al. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems. *Diabetes care.* 2001; 24(1): 84-88.
 19. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIfI). *J Vasc Surg.* 2014; 59 (1): 220-234. e1-2.
 20. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, et al. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care.* 2008;31(5):964-967.
 21. Boulton AJ. Pressure and the diabetic foot: clinical science and offloading techniques. *Am J Surg.* 2004; 187(5A):17S-24S.
 22. Bus SA, Van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Development and methodology of the 2019 IWGDF Guidelines. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020. e3267.
 23. Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2367-2375.
 24. Randhawa MS, Reed GW, Grafmiller K, et al. Prevalence of Tibial Artery and Pedal Arch Patency by Angiography in Patients With Critical Limb Ischemia and Noncompressible Ankle Brachial Index. *Circulation: Cardiovascular Interventions.* 2017;10(5).
 25. 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 Jan-Feb. 103 (1):2-7.
 26. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis.* 2007;44(4):562-565.
 27. Marcinia M, Chantelau E. Evaluation of a multidisciplinary consultation of diabetic foot. Qualified podiatry for rehabilitation of patients with diabetic foot syndrome. A cohort study. *Diabetes Und Stoffwechsel.* 1998; 7:81-85.
 28. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci.* 2018; 1411 (1):153-65.
 29. Tomic-Canic M, Brem H. Gene array technology and pathogenesis of chronic wounds. *Am J Surg.* 2004 188(1A):67-72.

ORGANEL STRES VE GLUKOZ METABOLİZMASI

Prof. Dr. Meral MERT

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,

SBÜ, Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

Bu başlık altında endoplazmik retikulum (ER) stresi ve mitokondriyal stres düşünülebilir.

ER protein, lipid metabolizması, glukoneogenez ve kalsiyum sinyal yolları için anahtar organeldir. ER homeostazındaki bozulmalar genellikle “ER stresi” olarak adlandırılır.

ER stres kalıcı veya geçici fonksiyonel bozulmalara yol açabilir. ER fonksiyon kapasitesini aşan fizyolojik veya patolojik durumlarda lümeninde katlanmamış ya da yanlış katlanmış protein birikimi meydana gelir ve bu durum ER stres olarak isimlendirilmektedir.

ER stres cevabı birkaç kademe özetlenebilir: Katlanamamış protein cevabı (UPR), ER-ilişkili protein degradasyonu (ERAD) ve Otofaji

Bir hücrenin stresi hissetmesi, cevap vermesi ve stresi yenmesi homeostazın sağlanması için gereklidir. Hücrenin stresle mücadele yöntemleri şu şekilde özetlenebilir;

1. ER lümeninde biriken katlanamamış proteinlerin katlanmasını sağlamak için kapasitesini artırır.
2. Katlanmaya destek olan yardımcı moleküllerin sentezi artırılır.
3. Yanlış katlanan proteinler düzeltilemezse ER yükünü azaltmak için yıkıma gönderilir.
4. Hücre yine de adaptasyonu sağlayamazsa çevre dokuya zarar vermemesi için apoptoze yönlendirilir

Evrimsel baskılar, insan vücudunun dikkate değer bir metabolik uyum kapasitesi

ile sonuçlanırken, modern toplum, aşırı beslenmenin ve hareketsiz yaşam tarzlarının giderek yaygınlaştığı çok farklı bir ortamdır. Hep birlikte, bu değişen yenı metabolik dünyada, obezite ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM), alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi ilişkili bozukluklardaki küresel artış, mevcut başlıca halk sağlığı sorunlarından birini temsil etmektedir. Karbonhidratlar metabolik süreçler için kritik rolleri olan hayati bir enerji kaynağıdır.

Diyabetik organ hasarında karaciğerde glukoneogenezin upregülasyonu ve hiperglisemi önemli rol oynar. Glukoneogenez, çeşitli seviyelerde ER işleviyle bağlantılıdır. Metabolik bozukluklarda, ER stresi ile ilişkili hücresel işlev bozulmasının kritik bir özelliği, inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu ve kronik doku inflamasyonudur.

Gluko-lipotoksisite ve yol açtığı oksidatif stres, pankreas β -hücrelerinde mitokondriyal disfonksiyona ve sonucunda insülin sekresyonunda bozulmaya ve diyabet gelişimine yol açar.

Erken dönemde hiperglisemi ve hiperlipidemiye bağlı olarak pankreas β -hücrelerinden insülin salgısı artar, kronik dönemde ise apoptosis ve hücre ölümü gelişir. Bu süreçte ana mekanizma ROS (reactive oxygen species) nedeniyle gelişen mitokondriyal disfonksiyondur.

Öncelikle mitokondri oksijen tüketimini artırarak ATP sentezini artırır. ATP/ADP oranında oluşan bozulma K^+ ATP- kanallarını inhibe eder. Artmış ROS a bağlı sü-

rekli insülin sekresyonu oluşur.

Glukotoksisite ve glukolipotoksisite arasındaki temel farklar AMPK, antioksidan enzimler, ROS, RE stresi, mtDNA hasarı, mitokondriyal fisyon/füzyon, GSIS ve apoptozdaki farklardır.

[Ca²⁺]_c glukolipotoksisitede daha fazla artar. İnsülin depoları toksisite tiplerinden bağımsız olarak etkilenir.

İnsülin direncinin gelişiminde mitokondriyal ROS oluşumunun rolü: Sık hiperglisemi, ETC (Electron transport chain) yoluyla mitokondride ROS üretimini teşvik eder. ER işlevi ve katlama kapasitesi mitokondriyal ROS üretiminden etkilenir. Bu süreç özellikle insülin

üretimi ve salgılanmasından sorumlu olan pankreas β hücrelerinde, özellikle insülin yapım ve salgılanmasında önemlidir. Sürekli hiperglisemi ve hiperinsülinemi periferik dokularda insülin direncine ilerler. β hücreleri daha fazla insülin üretir buda ER stresini artırır. Buna eş zamanlı oksidatif stres mitokondriyal disfonksiyon artar. Mitokondride ve ER daki oksidatif stres, birbirlerine ROS aracılığıyla direkt ve indirekt feedback gönderir sonuçta insülin direnci gelişir. Bu durum β -hücre yetmezliğine ve insülin salınımının bozulmasına ve sonunda T2D gelişimine neden olur.

İnsülin direnci, inflamasyon, lipotoksisite ve otofaji bozukluğu gibi süreçlerle ilişkilidir.

DİABETES MELLİTUS HASTALARININ PRİMER BAKIMINDA YER ALAN TIRNAK BAKIMINDA GELİŞME: AKILLI TIRNAK MAKASI

Hemşire Merve KÖSE¹, HemşireŞuayip KÖSE²

¹Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Endokrinoloji ve Diyabetik Ayak Servisi, Gaziantep

²Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Diyaliz Merkezi, Gaziantep

Erişkinler arasında en yaygın hastalık diabetes mellitus'tur. Diabetes mellitus ülkemizde ve dünyada sıklığı giderek artan, hedef kan glukoz değerine ulaşamadığında sistemik ve kronik komplikasyonlarla seyreden bir metabolizma hastalığıdır. Diyabette, damarsal ve sinirsel değişikliklere bağlı olarak gelişen kronik komplikasyonlar genellikle birlikte görülür ve etkileri birleşir. Diyabete bağlı kronik komplikasyonların etkilerinin görüldüğü beden parçası sıklıkla alt ekstremitelerdir. Ayaklar, diyabeti olan olmayan tüm insanlarda zedelenme, travma ve enfeksiyon oluşumuna en açık organlardır. Diabetes mellitus tanı almış hastalarda ayak yaralanmaları daha kolay ve basit hatalara bağlı gerçekleşmektedir.

Diyabetlilerin %5- %15'i hayatlarının bir döneminde amputasyona maruz kalmakta, travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının %50'si diyabetlilere yapılmakta, diyabetik amputasyona maruz kalan bireylerin

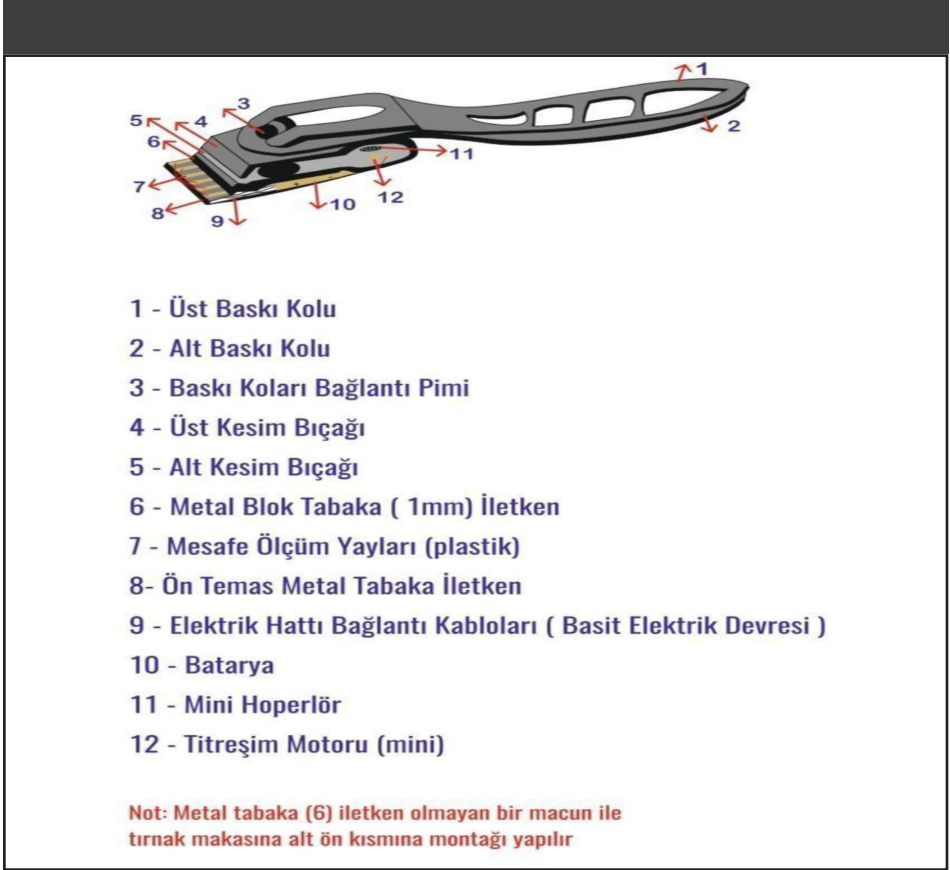
%0,9'dan fazlası hastanedeki yatış süreci içerisinde ölmektedir.

Bu verilere dayanarak tanıdan itibaren düzenli izlem ve diyabetli hastalar eğitilerek koruyucu davranışların kazandırılması önemlidir. Bunun sonucunda diyabetik ayak problemleri önenebilir komplikasyonlar haline gelir.

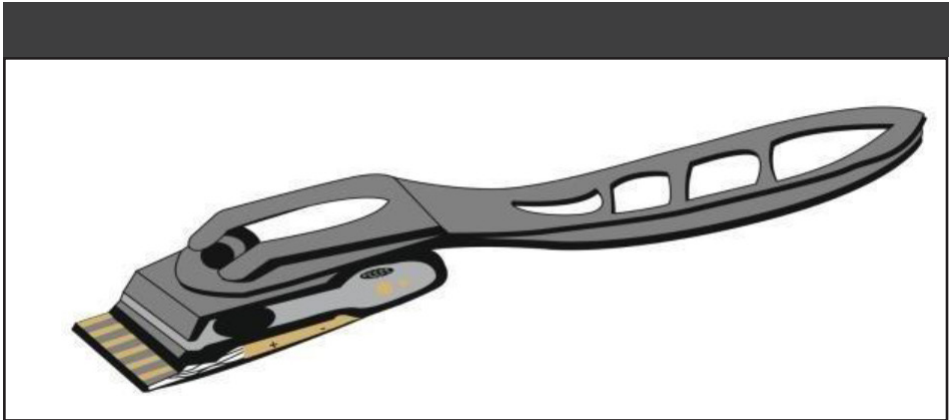
Gelişen teknoloji ile birlikte her gün yeni bir bilgi ve uygulama sağlık hizmetlerine dahil olmaktadır. Bu durum hasta bakımını etkileyen tanı, tedavi uygulamalarını etkilemektedir. Her gün değişen ve gelişen

bu sağlık sistemi içinde hastalara sunulan bakımın kalitesini arttırmak için sağlık bakım hizmetinin inovatif stratejiler ile güçlendirilmesi gerekmektedir. Bu proje hayat bulduğunda seçilen hedef kitlesi sağlıklı diyabetli bireyler ve klinikte izlemi sürdürülen, tedavi ve bakım sürecinde olan diyabetli bireyler olacaktır. Tasarlanan tırnak makası diyabet hastaları ve bunlarda oluşan komplikasyonlardan amputasyona sebep olan diyabetik ayak hastalarına yönelik son derece kullanışlı ve doğru tırnak kesimi yapılabilecektir. Projenin aksanlarını şu şekilde sıralayabiliriz.

- 1: Üst baskı kolu 2: Alt baskı kolu
 - 3: Baskı kolları bağlantı pimi 4: Üst kesim bıçağı
 - 5: Alt kesim bıçağı→6: Metal blok tabaka (1mm) (iletken) 7: Mesafe ölçüm yayları (plastik) →8: Ön temas metal tabaka (iletken)
 - 9: Elektrik hattı bağlantı kabloları (basit elektrik devresi = Pil, anahtar ve bağlantı kablolarından oluşan devreye basit elektrik devresi denir.)
 - 10: Batarya (pil)
 - 11: Mini hoparlörler (diiiiiiiiiiiiiiiiiiitt)
 - 12: Titreşim motoru (mini)
- Yukarıda sıraladığımız malzemelerin birleşimi sonucu ürün ortaya çıkmaktadır.
- Akıllı tırnak makası çalışma mekanizması şu şekildedir;
- Tırnak makasının oynar başlığı istenilen pozisyona göre ayarlanır. Tırnak makasının 4. aksanı ve
5. aksanı olan bıçak kısmı düz kesim ya-



Şekil 1: Akıllı tırnak makası



Şekil 2: Akıllı tırnak makası

DİYABET TEDAVİSİNDE GÖZ ARDI ETTİKLERİMİZ KULLANDIĞIMIZ İLAÇLARIN KONTRENDİKASYONLARI VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ SÜLFONİLÜRELER, MEGLİTİNİDLER, METFORMİN VE AKARBOZ

Doç. Dr. Metin GÜÇLÜ

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

20. yüzyılın başlarına kadar geleneksel yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılan diyabet hastaları insülinin keşfiyle yeni umutlara yelken açmışlardır. 1922 yılında tedavi de insülin kullanılmaya başlanmasıyla o döneme kadar öldürücü olduğu bilinen bir hastalık için çok sayıda hasta yeni bir tedavi şansı bulmuşlardır. İnsülinin keşfi bir yandan tedavinin hızla ilerlemesine, diğer yandan diyabetin fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasına büyük katkılar sunmuştur. Yapılan araştırmalar, hastalık hakkında yeni bilgiler elde edilmesine, tedavi için yeni yolların araştırılmasına ve yeni ilaçların kullanılmasına fırsat sağlamıştır. 20. yüzyılın ortalarına kadar insülin etrafında dönen tedavi çabaları, 1956 yılında sülfoniüreler ve 1959 yılında ise metforminin kullanıma girmesiyle yeni bir boyut kazanmıştır. Artık oral yolla alınan ilaçlarla da kan şekerinin düşürülebileceği görülmüştür. 1984 yılında ikinci kuşak sülfonilüreler, 1995'te alfa glukozidaz inhibitörleri, 1996'da tiazolidinedionlar, 1997 yılında ise meglitinidler diyabetik hastaların tedavisinde oral ajanlar olarak kullanılmaya başlamıştır. 21.yüzyılın başlarında ise tedavide kullanılan gerek parenteral, gerekse de oral tedaviler konusunda yeni gelişmeler sağlanmıştır. İncretin bazı hormonların tanınması ve metabolizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla birlikte bu hormonların etkisini arttırabilen, benzer etkileri taklit edebilen veya yıkımını yavaşlatarak plazma düzeyini arttıran ajanlar kullanılmaya başlanmıştır.

Böylelikle klasik oral tedavilere dipeptidil peptidaz IV enzim inhibitörleri, parenteral insülin tedavisine de glukagon benzeri peptid reseptör analogları eklenmiştir. Son olarak 2013 yılında böbrek glukoz metabolizmasında önemli yeri olan sodyum glukoz transport kanallarını inhibe ederek idrarla glukoz atılımını arttıran ilaçlar tedavide kullanılmaya başlanmıştır.

İnsülinin keşfinden sonraki yüzyıl boyunca tedavi hedefleri ve yöntemleri konusunda çok büyük adımlar atılmıştır. Diyabet fizyopatolojisinin, hastalığın seyrinin, komplikasyonlarının ve tedavi sonuçlarının daha iyi anlaşılmasını sağlayan çok büyük araştırmalar peş peşe yayınlanmıştır. Bilgi düzeyinin ve tedavi seçeneklerinin artması, ilaçların birbiri ile kombine edilmesini de beraberinde getirmiştir. Diyabet bilimcileri hem ulusal hem de uluslararası platformlarda bir araya gelerek her yıl yenilenen tanı, takip ve tedavi kılavuzları yayınlamaya başlamışlardır. Böylece diyabetik hastaların tedavisinde global bir eş güdüm ortaya çıkmıştır. Tedavi hedefleri iyi belirlenmiş ve bu hedeflere gidebilecek standart algoritmalar geliştirilmiştir. Öncelikle sıkı kan şekeri kontrolü sağlayarak diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarını önlemeye dönük çalışmalar ortaya çıkmıştır. Ancak izleyen dönemdeki çalışmalar sıkı glisemik kontrol hedeflerinin her zaman doğru olmayabileceği ve bazı hastalara zarar verebileceğini göstermiştir. Ayrıca sıkı glisemik kontrol sağlansa bile bazı

komplikasyonların gelişiminin yeterince önlenemediği anlaşılmıştır. Bu bulgular sonucunda her hasta için en uygun tedaviyi seçmenin daha bilimsel temelleri ortaya çıkarılmıştır. Hastalık yoktur, hasta vardır ilkesi tedavinin merkezine konulmuştur.

Tedavide kullanılan her ilaç olumlu etkileri yanında istenmeyen etkilere de yol açabilmektedir. Bu etkilere genel anlamda yan etkiler denmektedir. Ayrıca bu ilaçların kullanılmasıyla beklenen olumlu etkisinin önüne geçebilecek, durumu daha da kötüleştirebilecek durumların olduğu anlaşılmış ve buna da kontrendikasyon denilmiştir. Diyabetik hastaların eşlik edebilecek, hipertansiyon, hiperlipide mi, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar nedeniyle çok sayıda ilaç kullandıkları, yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı için antidiyabetik ilaçları kombine olarak almak zorunda kaldıkları iyi bilinmektedir. Çok sayıda ilacın birlikte alınması istenmeyen ilaç etkileşimlerinin gelişmesine sebep olmaktadır. Ayrıca her gün tükettiğimiz çok sayıda besin maddesi bu ilaçlarla etkileşime girerek istenmeyen olaylara yol açabilmektedir. Tıbbın en temel ilkelerinden birisi “primum non nocere, önce zarar vermeyin” ilkesidir. Bu nedenle bir diyabetik hastaya tedavi verilirken, beklenen yarar kadar, istenmeyen olay geliştirme riski, kullanılmasının sakıncalı olduğu kontrendikasyonları, birlikte kullanılan diğer ilaçlarla etkileşme riski ve sıkça tüketilebilen besinlerle etkileşebileceği mutlaka akılda tutulmalıdır. Diyabet tedavisinde görev alan her hekim ve yardımcı sağlık personeli bu durumları yakından bilmek zorundadır. Bu hem hasta sağlığı ve güvenliği açısından hem de hekimlerin karşılaşacağı yasal sorunlar açısından önemli bir konudur.

Bu yazımızda; tip 2 diyabet tedavisinde sıkça kullanılan, sülfonilüre, meglitinid, metformin ve akarbozun kontrendikasyonları, başlıca yan etkileri, ilaç ve besin etkileşimleri konusunda kısaca bilgiler aktarmaya çalışacağız.

A- Sülfonilüreler

Bu ilaçların diyabetik hastaların tedavisinde kullanılmasının ilginç bir hikayesi vardır. Sülfü bileşiklerinin ilk olarak 1940'lı yıllarda antiseptik ve antibakteriyel ajan olarak kullanılmaya çalışılmalarında deney hayvanlarında hipoglisemiye yol açtıkları fark edilmiştir. Daha sonra ikinci dünya savaşı sırasında yaralılarda yapılan yara bakımları sırasında da hipoglisemik etkileri fark edilmiştir. Buradan hareketle diyabet tedavisinde kullanılabilecekleri anlaşılmış ve ilk kez 1956 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Kullanımı konusunda en büyük deneyim bulunan oral antidiyabetik ilaçların başında gelmektedir. Temel etkileri pankreas beta hücresi üzerinde yer alan K-ATPaz kanallarının SUR1 alt birimine bağlanarak bu kanalların glukozdan bağımsız olarak kapanmasını sağlarlar. Kanalların kapanması beta hücre duvarında depolarizasyona yol açarak voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının açılarak kalsiyumun hücre içeresine girmesine, insülinin ise hücre dışına sekrete edilmesine yol açar. Bu ilaçların insülin sekrete ettirici ajanlar tanımı buradan gelmektedir. Sülfonilürelerin bu kanallar üzerindeki etkileri uzun sürelidir. İlk kullanılmaya başlanan klorpropamid, tolbutamide, tolazamide ve asetoheksamid gibi sülfonilürelere 1. kuşak, daha sonra kullanıma giren glibenklamid, glipizid, glimeprid ve gliklazide gibi sülfonilürelere ise 2. kuşak sülfonilüreler denilmiştir. İlk kuşakta tanımlanan klorpropamid dışındaki ajanlar kısa etki süreleri, tamamı ise etki güçlerinin azlığı nedeniyle yerlerini daha güvenilir, etki süreleri ve potensleri daha fazla olan 2. kuşak ajanlara bırakmışlardır.

Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan sülfonilüreler, glibenklamid, glipizid, glimeprid ve gliklaziddir. Temelde aynı reseptör üzerine etkileri nedeniyle benzer kullanım özelliği olan bu ajanların etki süreleri ve glukoz düşürücü güçleri açısından aralarında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin glipizid kısa etki süresi

ve ilk faz insülin yanıtını arttırıcı etkisi nedeniyle daha çok postprandiyal glukoz düzeyleri üzerine etkili iken, glibenklamid ise uzun etki süresi, belirgin olarak ikinci faz insülin sekresyonunu arttırıcı etkisi nedeniyle açlık hiperglisemisi üzerine daha fazla etkilidir. Glipizid ve gliklazidin yavaş salımlı formları geliştirilmiş, etki süreleri uzatılarak günlük kullanım sıklıkları azaltılabilmektedir. Ancak genel kullanım özellikleri, etki ve yan etki potansiyelleri ve kontrendikasyonları açısından bakıldığında benzer yaklaşımlar gösterilebilir. Bu ilaçların kullanımında primer ve sekonder yetmezlik olarak tanımlanabilen, ilaca başından itibaren veya yıllar içerisinde gelişebilen bir yanıtızlık durumu söz konusudur. Bu ilaçlar pankreas beta hücresinden insülin salınımını uyararak etki gösterdiklerinden, rezervi yetersiz %5 kadar hastada başlangıçtan itibaren primer yanıtızlık görülebilir. Ancak daha sık olan durum ise özellikle glisemik kontrolü yeterince sağlanamayan %75 hastada yaklaşık olarak 10 yıl içerisinde gelişebilen sekonder yanıtızlık durumudur. Yapılan

çalışmalar gliklazide karşı daha az sekonder yanıtızlık geliştiğini göstermiştir.

Sülfonilürelerin Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Bu ilaçlarla görülebilen en sık yan etkiler, hipoglisemi ve kilo artışıdır. Özellikle insülin ile birlikte kullanımında, böbrek fonksiyonları bozulmaya başlamış nefropatik hastalarda ve ileri yaşlı hastalarda bu yan etkiler daha belirgin hale gelmektedir. Hipoglisemi, etki süresi uzun ve potansi fazla olan ajanlarla daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Bu ilaçlar ATP duyarlı K kanalları üzerinden etkili olduklarından kalp ve kas dokusunda bulunan K-ATPaz kanallarını da etkileyebilirler. Bu etki sonucunda iskemiye karşı reperfüzyon refleksinde yavaşlama ve akut koroner olaylarda artış görülebileceği düşünülmektedir. Ancak bu alanlarda bulunan ATP duyarlı K kanallarda daha çok SUR2A ve SUR2B alt ünitleri bulunmaktadır. Bu nedenle glibenklamid dışındaki yeni kuşak sülfonilürelerin ve gliklazidin SUR1 sensitif olduk-

| |
|--|
| Sülfa bileşiklerine hipersensitivitesi olanlar |
| Tip 1 DM ve LADA ile ayırıcı tanısı iyi yapılmamış olan insülinopenik hastalar |
| Pankreatik hastalıklara sekonder diyabet |
| Diyabetik Ketoasidoz ve NKHS |
| Dekompanse ve Kronik karaciğer hastalıkları |
| İleri evre böbrek yetmezliği ve Kronik böbrek hastalıkları |
| Gebelik |
| ABD'de gliburidin (glibenklamid) gebelikte kullanımı ile ilgili izin bulunmaktadır |
| Emzirme dönemleri |
| Ağır enfeksiyonlar |
| Hipoglisemi riskinin arttığı ve bunu algılayamayan geriatric hastalarda |
| Serebral dolaşımda yetersizlik durumlarında |
| Öncesinde SU ilişkili ağır hipoglisemi öyküsü olan hastalar |
| Travma, stres ve cerrahi girişimler sırasında |
| Yoğun alkol kullanım öyküsü varsa |

Tablo 1: Sülfonilürelerin genel kontrendikasyonları

| <i>Sülfonilüre etkisini artırarak hipoglisemiye yol açabilen ilaçlar</i> | <i>Sülfonilüre etkisine direnç geliştirerek hiperglisemiye yol açabilen ilaçlar</i> |
|--|--|
| Diğer hipoglisemik ilaçlar İnsülin, Meglitinid | SÜ metabolizmasını arttıranlar Barbitürat Rifampin |
| Albumine bağlanarak SÜ plazma düzeyini arttıran ajanlar Aspirin Fibratlar Trimetoprim | SÜ etkisini eantagonize edebilenler Beta Blokerler İnsülin sekresyon etkisini bloke edebilen ve insülin duyarlılığını azaltabilen ilaçlar Glukokotrikoidler |
| Kompetitif inhibitörler Alkol H2 reseptör blokerleri Antikoagülanlar | Beta Blokerler Diüretikler Fenitoin Östrojenler |
| Böbrek atılımını inhibe edenler Probenesid Allopurinol | |
| Kontregülatuar Antagonistler Beta blokerler Sempatolitikler | |

Tablo 2: Sülfonilürelerin ilaç etkileşimleri

ları ve özellikle kardiyak alandaki SUR 2B kanal tiplerini daha az oranda etkiledikleri öne sürülmektedir. Her ne kadar ABD’de glibenklamid gibi bazı sülfonilürelerin gebelikte ve laktasyonda kullanımı ile ilgili çalışma ve öneriler olsa da ülkemizde tüm sülfonilüreler gebelikte ve laktasyon dönemlerinde kontrendike olarak kabul edilmektedirler. Gebelik dahil olmak üzere sülfonilürelerin genel kontrendikasyonları tablo 1’de toplu olarak verilmektedir

1. Kuşak sülfonilüreler yoğun alkol tüketimiyle birlikte alındığında disülfuram benzeri yan etkiler ve ağır hiponatremiler ortaya çıkabilir. Geçmişte sık görülebilen bu yan etkiler bu ilaçların günümüzde daha az kullanılmasıyla nadir olarak görülme-ye başlamıştır. Bu nedenle SÜ kullanan hastalar yoğun alkol tüketimi konusunda

uyarılmalıdır. Yukarıda değinmiş olduğumuz gibi bazı ilaçlar sülfonilüre etkisine direnç gelişmesine ve hiperglisemiye, bazı ilaçlar ise sülfonilüre duyarlılığı artırarak hipoglisemiye yol açabilirler. Sülfonilüreler ile ilaç etkileşimine yol açabilecek faktörler Tablo 2’de özet olarak verilmiştir

B- Meglitinidler

Sülfonilüreler ile benzer şekilde etki göserdiklerinden insülin sekresyonunu arttıran ilaçlar grubunda yer almaktadırlar. Meglitinid gurubu ilaçların günümüzde kullanılan iki üyesi bulunmaktadır. Bunlardan birisi fenilalanin derivativesi olan nateglinid ve diğeri ise benzoik asit derivativesi olan repaglinid isimli ilaçlardır. Meglitinidler de sülfonilüreler ile aynı etki me-

| |
|--------------------------|
| Gemfibrozil |
| Klopidogrel |
| Ketokonazole |
| Trimethoprim |
| Siklosporin |
| Rifampin |
| Östrojen bazlı tedaviler |
| Simvastatin |
| Nifedipine |
| Klaritromisin |
| Greyfurt suyu |

Tablo 3: Karaciğerde sitokrom peroksidazlar (CYP3A4 & CYP2C8) tarafından elimine edildiği için metabolizması repaglinid tarafından değiştirilebilen ilaçlar ve besinler

kanızmasına sahip olarak, ATP duyarlı K kanalları üzerinden etki gösterirler. Nateglinid K-ATP kanalının üzerinde bulunan ve sülfonilürelerin de bağlandığı bölgeye bağlanarak etkisini gösterirken, repaglinid hemen yakınında bulunan farklı bir bölgesine bağlanır. Her iki ajan da benzer mekanizmayla insülin sekreyonunu arttırmasına karşın repaglinidin etkisinin nateglinide göre daha fazla olduğu öne sürülmektedir. Ancak maksimum dozda sülfonilüre alan hastalarda bu ilaçların insülin sekrete ettirici etkileri gözlenmez. Repaglinid intestinal yolla hızla emilir, temel olarak karaciğerde sitokrom peroksidazlar tarafından metabolize edilir ve %90 safra yoluyla atılır. Etki süresi sülfonilürelerden kısadır ve temel olarak erken faz insülin sekresyonu üzerine etkilidir. Bu nedenle günde üç defa yemek öncesi alınması önerilmektedir. Gençlerde ve yaşlılarda benzer metabolik etkiler gösterdiği, etkisinin glukoz bağımlı olduğu ve hipoglisemi riskinin düşük olduğu öne sürülmektedir. Vücutta bulunan başka bir SUR bölgesine afinitesi olmadığı gösterilmiştir. Sülfonilüre ve nateglinid dışında diğer oral tedaviler ve insülin ile kombine edilebilme özelliği bulunmaktadır. Tamamına yakın

karaciğerden metabolize edildiği için böbrek yetmezliği bulunan hastalarda da kullanılabilme avantajına sahiptir. Bu özelliği nedeniyle de karaciğer hasatlığı varlığında kullanımı önerilmemektedir.

Bu grubun diğer üyesi olan nateglinide ise bir fenilalanin derivativesidir ve sülfonilüreler ile aynı bölge SUR1 üzerinden etki gösterdiğinden benzer özelliklere sahiptir. Etkisinin sülfonilürelere göre daha başladığı hızlı ancak daha kısa süreli olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle özellikle postprandiyal hiperglisemi üzerine etkili olduğu değerlendirilmektedir. Nateglinidin pankreatik K-ATP-SUR1 kanallarına spesifik olarak bağlandığı ve başka herhangi bir organda bulunan farklı SUR kanallarını etkilemediği öne sürülmektedir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanma özelliğine sahiptir ve bu nedenle plazma proteinlerine bağlanan diğer ilaçlarla yüksek oranda etkileşebilirler. Repaglinide benzer şekilde sülfonilüre ve repaglinid dışındaki diğer oral ilaçlar ve insülin kombine olarak kullanılabilirler.

Yukarıda tablo 1'de belirtilmiş olan, sülfonilürelere kontrendikasyonları bulunan hastalarda ve durumlarda meglitinidlerin de kullanımı kontrendikedir. Ayrıca meg-

| |
|--|
| NSAİD |
| Salisilatlar |
| MAO inhibitörleri |
| Non selektif B-Blokerler |
| Flukonazol |
| Amiodorene |
| Mikonazol |
| Oksandrolone ve diğer anabolik hormonlar |

Tablo 4: Plazma proteinlerine bağlama özelliği nedeniyle nateglinidin hipoglisemik etkisini potansiyalize edebilecek ilaçlar

litinidlerin farmakokinetik özellikleri nedeniyle farklı ilaç etkileşimleri istenmeyen etkileri de bulunmaktadır. Bunlardan başlıcası repaglinid ile aynı sitokrom peroksidadlar tarafından metabolize edilen ilaçlardır. Bu ilaçlar repaglinidin, repaglinid de bu ilaçların eliminasyonunu etkileyerek istenmeyen durumlara yol açabilirler. Bu grupta yer alan ilaçlar tablo 3'te genel olarak verilmiştir.

Daha önce belirtildiği gibi nateglinid plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanma özelliği göstermektedir. Bu nedenle plazma proteinlerine benzer bağlama özelliği gösteren ilaçlar nateglinidin etkinliğini değiştirebilirler. Aşağıda tablo 4'te verilen ilaçlar nateglinidin dolaşımında daha fazla oranda bulunmasına ve hipoglisemi yapıcı özelliğinde artışa yol açabilirler.

C- Metformin

Günümüzde tüm dünyada tip 2 diyabetik hastaların tedavisinde en fazla kullanılan ilaç metformindir. Biguanid gurubu ilaçlar 1950'li yıllardan itibaren diyabet tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu gurubun ilk üyeleri olan fenformin ve buformin ciddi hepatotoksisite riski nedeniyle kullanımdan çekilmiştir. İlk üyelerle gelişen bu yan etkiler nedeniyle biguanidlerin kullanımı uzun süre geri planda

kalmıştır. Avrupa'da daha önceden kullanılmaya başlansa da ABD'de tam 40 yıl sonra 1990'lı yıllarda yeniden kullanılmaya başlanmıştır. Ulusal ve uluslararası tüm kılavuzlar tip 2 diyabetik hastaların tedavisinde yaşam tarzı değişikliğiyle birlikte ilk sırada metformini önermektedirler. Tedavide etkin ve maliyeti ucuz ilaçlardır. Temel olarak insülin duyarlılığını artırıcı etkileri olduğu, AMP ile aktive olan protein kinazı aktive ederek karaciğerde glukoneogenezi baskıladığı, kaslarda ise glukoz alımını arttırdığı gösterilmiştir. Bu etkileri nedeniyle temel olarak açlık kan şekerini düşürücü etkisinin daha belirgin olduğu bilinmektedir. Hipoglisemiye yol açmaksızın etkili olduğu bilinmektedir. Polikistik over sendromunda olumlu etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle fertilitate problemi olan kilolu ve obez bayanlarda hastalığın önlenmesi ve fertilitate şansını arttırmak üzere kullanılmaktadır. Bu hastalarda gebelik geliştiğinde ise gebelik süresince kullanımının sürdürülebileceğini bildiren yayımlar bulunmaktadır. Bu nedenle ABD başta olmak üzere bazı ülkelerde gebelik süresince de kullanılabilir ilaçlar arasında gösterilmektedir. Ülkemizde ise hasta bazlı onam alınmak suretiyle kullanılabilir de gebelik süresince yaygın olarak kullanımına dair yasal izin bulunmamaktadır.

| |
|---|
| Metformine karşı hipersensitivite öyküsü olması |
| Diyabetik ketoasidoz, diğer metabolik asidozlar ve laktik asidoz öyküsü olması |
| Ağır hipoksi ve dehidratasyon durumları |
| Kronik alkolizm |
| Hepatik yetmezlikler |
| Laktik asidoz riski artmaktadır |
| Kronik kalp yetmezliği ve akut koroner sendrom sırasında |
| Ağır KOAH olguları |
| >80 yaşın üzerinde kullanımında dikkatli olunmalıdır |
| Tip 1 DM tanısı olanlarda |
| İleri kilolu insülin direnci bulguları olan bazı tip 1 diyabet olgularında kullanılabilir |
| Gebelik ve laktasyon sırasında |
| Özellikle ABD gibi bazı ülkelerde bu dönemde kullanılabileceği bildirilmektedir |
| Major cerrahiler, kontrastlı radyolojik inceleme ve girişimlerden 48 saat öncesinden kesilmesi önerilmektedir |

Tablo 5: Metforminin kontrendike olduğu durumlar

Metformin ilk kullanımda daha belirgin olmak üzere karın ağrısı, gaz, şişkinlik, bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal yan etkilere yol açabilmektedir. Optimal etkili dozun günlük 2 gr olduğu, ancak ilk kullanımda ortaya çıkabilecek gastrointestinal yan etkileri önlemek amacıyla, başlangıçta 500 mg/gün dozunda başlanarak haftalık olarak doz artırılması önerilmektedir. Yemeklerle birlikte veya yemeklerden sonra alındığında gastrointestinal yan etkilerine karşı zamanla tolerans gelişmektedir. En ciddi yan etkisi laktik asidozdur. Özellikle yüksek riskli olgularda bu yan etki nedeniyle kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca metforminin uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımıyla plazma homosistein düzeylerini artırabileceği ve vitamin B12 düzeylerini ise azaltabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle belirli aralıklarla vitamin B12 kontrolü yapılarak, eksiklik durumlarında replasman önerilmektedir. İştah artışı üzerine kısmen baskılayıcı özelliği nedeniyle kilo kaybı

açısından olumlu etkileri vardır. Spesifik etki mekanizması nedeniyle diğer bütün oral ve parenteral antidiyabetik ilaçlarla kombine edilebilme özelliği bulunmaktadır. Tüm dünyada en yaygın kullanılan antidiyabetik olması nedeniyle etkileri, yan etkileri ve kontrendikasyonları iyi tanımlanmış bir ilaçtır. Metformin kontrendikasyonları tablo 5'te genel olarak verilmiştir.

Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımı ile ilgili olarak deneyim giderek artmaktadır. Geçmişte bu hastalarda kullanımı kısıtlı olmasına karşın günümüzde GFR hızı 30 ml/dk düzeyine inene kadar kullanılabilmesi bildirilmektedir. Ancak bu hastaların ve özellikle ileri yaşlı bireylerin yakın takibi önerilmektedir. Bu tip hastalarda kontrastlı radyolojik incelemeler sırasında metformin kullanımının devam ettirilmesi nefropati riskini daha da arttırmaktadır. Hastaların işlem öncesinde iyi derecede hidrasyonunun sağlanarak, girişimden 24-48 saat ön-

| |
|---|
| Hipersensitivitesi olanlar |
| Diyabetik ketoasidoz |
| Karaciğer sirozu |
| Serum kreatinin >2 mg/dl ve böbrek yetmezliği olanlar |
| Inflammatuar barsak hastalıkları |
| Kolonik ülserasyon blunlar |
| İntestinal obstrüksiyon |
| Kronik barsak hastalıkları |
| Malabsorbsiyon sendromları |
| Gebelik ve Emziren annelerde kullanımı önerilmiyor |

Tablo 6: Akarboz ve diğer alfa glukozidaz inhibitörlerinin kontrendikasyonları

cesinden metforminin kesilmesiyle bu risk önenebilmektedir.

Ağır hipoksi ve solunum yetmezliği, kronik alkolizm, karaciğer, kalp ve böbrek yetmezliği, bulunan bireylerde laktik asidoz riskinin daha da arttığı bildirildiğinden bu hastalarda kullanımı yüksek risklidir ve kontrendike olarak kabul edilmektedir. Ağır travmalar ve enfeksiyolar sırasında da laktik asidoz gelişme riski arttığından dikkatli olunmalıdır.

D- Akarboz ve diğer alfa glukozidaz inhibitörleri

Bu ilaçlar intestinal düzeyde karbonhidratların sindiriminde rol alan α glukozidaz ve pankreatik amilaz enzimlerini inhibe ederek, kompleks karbonhidratların parçalanmasını önler ve glukozun emilimini azaltırlar. Bu enzimler başlıca barsak epitel hücreleri sırasındaki kenarlarında yerleşiklerdir. Bu grupta akarboz, miglitol ve vogliboz yer almakta ülkemizde ise sadece akarboz bulunmaktadır. Bu ilaçların etkisi sindirim sistemi ile sınırlıdır, absorpsiyonları zayıftır ve sistemik glukoz metabolizması üzerine etkileri bulunmamaktadır. Bu nedenle antidiyabetik ilaç olarak zayıf etkili oldukları düşünülmektedir. Her ne

kadar prediabetik hastalarda monoterapi etkili oldukları bildirilse de aşikâr diyabetik hastalarda hastalık kontrolünde tek başına kullanımları sınırlıdır ve çoğunlukla kombine tedavi de kullanılmaktadır.

İnce barsaklarda sindirimi azalan kompleks karbondiğeratlar, disakkaridler ve trisakkaridler kolonda yerleşik bakterilerde bulunan glukozidazlar tarafından sindirilebilirler. Çünkü bu bakteriler akarbozu da metabolize ederek etkisini ortadan kaldıracırlar. Karbonhidratların kolonik mukozada aşırı yıkımı bu bölgede yoğun gaz açığa çıkmasına ve bu ilaçların temel yan etkisi olan, aşırı gaz birikimi, şişkinlik ve karın ağrısına sebep olur. Ortaya çıkan bu yan etkiler hasta uyumunu bozar. Bu yan etkilerden kaçınmak ve hasta uyumunu arttırmak için düşük dozlarda başlanarak yavaş olarak doz artırılması ve yemeklerden hemen önce alınması önerilmektedir. Bu ilaçlar Çin ve diğer Asya ülkelerinde daha yaygın olarak kullanılsa da gelişmiş ülkelerde kullanımı giderek azalmıştır. Hem etkisinin azlığı hem de yan etkilerinin şiddeti nedeniyle kullanımı kısıtlıdır ve yerini daha potent antidiyabetik ilaçlara bırakmıştır. Reaktif hipoglisemi tedavisinde kullanımı ile ilgili öneriler bulunmaktadır ve bu tip yakınması olan hastalarda

hipoglisemi sıklığı ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir.

Her ne kadar intestinal emilimi sınırlı ve sistemik antidiyabetik etkileri önemsiz olsa da çeşitli yan etkileri, kontrendikasyonları ve ilaç etkileşimleri bulunmaktadır. Özellikle gebelikte ve laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca kronik böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanımı bırakılmalıdır. Akarbozun kullanımının kontrendike olduğu durumlar tablo 6'da topluca verilmiştir.

Alfa glukozidaz inhibitörleri digoxin ve

valproik asit gibi çok sayıda ilacın intestinal absorpsiyonunu ve sistemik etkilerini azaltabilir. Özellikle insülin ve sülfonilüreler gibi diğer antidiyabetiklerle kombine kullanıldığında hipoglisemi riskini arttırabilirler. Bu nedenle bu ilaçları kombine olarak kullanan yüksek riskli hastalarda kan şekeri dikkatle izlenmelidir. Amilaz, lipaz ve proteaz gibi sindirim enzimleri akarbozun etkinliğini azaltabilirler. Bu ilaçlar Kalsiyum ve B vitaminin intestinal absorpsiyonunda azalmaya yol açarak serum düzeylerini azaltabilirler.

TEKNOLOJİDE GELECEK BEKLENTİLERİ -YAPAY ZEKÂ VE NANO TEKNOLOJİ-

Prof. Dr. Mustafa CESUR

Ankara Güven Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü

Yapay zekâ ile oluşturulan modeller ve nanoteknoloji ile elde edilen yenilikler diyabet yönetiminde yeni ufuklar açmıştır. Teknolojik gelişim; hastalığın önlenmesi ve iyi yönetilmesine yönelik pek çok adımın atılmasına, diyabetlilerde sağlığın gelişmesine ve yaşam kalitesinin artmasına ciddi katkı sağlayacak yenilikler olarak insanlığın hizmetine sunulmaya başlamıştır.

Nanoteknoloji

Nanoteknoloji hastalıkları doğru ve zamanında teşhis etmek için algılama teknolojileri ve minyatür cihazlar sunan önde gelen bir bilimsel tekniktir. Nanoteknolojinin ilaç dağıtım alanında geniş bir uygulama yelpazesi vardır. Ayrıca proteinlerin ve peptitlerin oral absorpsiyonunu basitleştirmek için nano taşıyıcılar spesifik ligandlarla modifiye edilir (1,2).

Nanoteknoloji ile 1 ile 100 nanometre (nm) arasında değişen gelişmiş özelliklere sahip malzemelerin üretilmesi mümkün hale gelmiştir. Biyolojik yapılara benzer; bir kuantum noktası, bazı küçük proteinlerle yaklaşık aynı boyuttadır (<10 nm), ilaç taşıyan nanoyapılar, virüslerle aynı boyuttadır (10 nm) (1,3).

Sağlıkta Kullanımı; algılayan ve onaran, sentetik ve hibrit nano yapılar şeklinde karşımıza çıkar. Atomik boyutta malzemeleri işleme, ölçme ve görüntüleyebilme sayesinde istenilen özellikler verilerek boyutları 1 ile 100 nm arasında değişen gelişmiş özelliklere sahip malzemelerin üretilmesi mümkün hale gelmiştir (4,5). Bu alanda kullanılan önemli yapılar arasında karbon ve polimer temelli yapılar büyük önem taşır (2).

Nanopartiküllerin Avantajları

Parenteral, oral, nazal, oküler, inhaler yolla uygulanabilir. Yüzeylerine spesifik ligandlar ekleyerek, ilaçları spesifik hedef hücrelere yönlendirmek için kullanılabilir. Stabilitate ve terapötik indeksi iyileştirir ve toksik etkileri azaltır. Hem aktif hem de pasif ilaç hedeflemesi, partikül boyutu ve nano partiküllerin yüzey özellikleri manipüle edilerek elde edilebilir (4).

Nanoteknoloji, geleneksel ilaç yükleme ve dağıtımından daha iyi sonuç vermektedir. Toplumlarda diyabetik nüfus oranı görece yüksektir ve prevelans gittikçe artmaktadır. Bu nedenle nanomalzemeler geniş bir kapsamda kullanım alanı bulabilir. Zor moleküller (peptitler ve proteinler) için aslında kolay bir uygulama sistemidir (2).

Diyabet Tedavisinde Nanoteknoloji

Biyolojik olarak uyumlu (biocompatible) bir teknoloji modelidir. Yine biyolojik olarak parçalanabilir (biodegradable) maddelerdir. Etkilidir ve kullanımı güvenli gözükmektedir. Çeşitli ilaç dağıtım sistemlerinin tasarlanması, geliştirilmesi için önemli bir platformdur (6,7).

Nanoteknolojinin Avantajları

Çok etkin bir teknoloji sistemidir ve doğruluk payı yüksektir. Anında sonuçları analiz etmek mümkündür. Çip üzerinden laboratuvar şeklinde kullanım kolaylığı vardır. Diyabetik bireylerin yaşam kalitesini dramatik bir şekilde iyileştirme potansiyeline sahiptir. Mevcut ilaçların etkinliğini artırarak diyabet tedavi-

sinde umut verici sonuçlar sağlayabilir. El-verişsiz ortamların olduğu alanlarda, ilaçların verimli bir şekilde iletilmesi için potansiyel ilaç dağıtım sistemlerine sahiptir. Nanomalzemeler, günümüzde insülin dahil ilaç iletiminde taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Nanofabrikasyon teknikleri, çok küçük boyutlu glikoz sensörleri üretebilir. Ek olarak, küçük boyutları nedeniyle bağışıklık sisteminin yabancı cisim tepkisini potansiyel olarak önleyebilirler ve sonuç olarak daha uzun ömürlü olmaları beklenir. Son olarak, mikro ve nano-elektronik teknolojiler, uygun maliyetli seri üretim imkânı sunabilir (2,5,8-12)

Diyabette Nanoteknolojiye Yaklaşım

Nanoteknoloji diyabette yaygın şekilde kullanım alanı bulmuştur. Özellikle deri altına implante edilen (dövme gibi) biyoyumlu polimerik nanosensörler ilgi çekmektedir. Nanoteknoloji, gastrik asidik ortamı atlayarak insülin moleküllerinin kan dolaşımına doğrudan transferini kolaylaştıran ve böylece günlük deri altı enjeksiyonlarına bir alternatif sunan sağlam insülin iletim araçlarının tasarımını mümkün kılmıştır. Dahası, nanoteknoloji, prediyabet tedavisi için nanodroglar veya biyo-fonksiyonel gıdaların tasarımına uygulanır (8). Ayrıca diyabetik yara iyileşmesinde nanopartiküller ve hidrojeller kombine kullanılabilir (13). Aşağıda bazı kullanım şekilleri görülmektedir:

Tanısal Amaçlı (2,5,6,9,11,12); Mikrofizyometre, İmpalante Edilebilen Sensör (Smart Tattoo- Akıllı Dövme), Görüntüleme Yöntemleri

Tedavi Amaçlı (6,8,12,14-16); Nanopompalar, Nonotüpler, Uzun Süreli Sensor Sistemleri, “Smart Tattoo”lar, Kaplı İnsülin Nano Partikülleri, İnsülin Dışı Antidiyabetikler

Mikrofizyometre

Mikrofizyometre ile kandaki insülin düzeyinin ölçümü mümkün olmaktadır. Glikoz varlığında, insülin molekülleri oksitlenerek sürekli elektron transferine neden olur ve böylece mikrofizyometre (sensör) insülin se-

viyesini tespit eder. Sensördeki akım, hücreler tarafından üretilen insülin molekülleri ile doğru orantılıdır ve bu mekanizma sayesinde insülin konsantrasyonunun izlenmesi yapılabilmektedir (6,7).

Glikoz Sensörleri İçin Nanoteknoloji

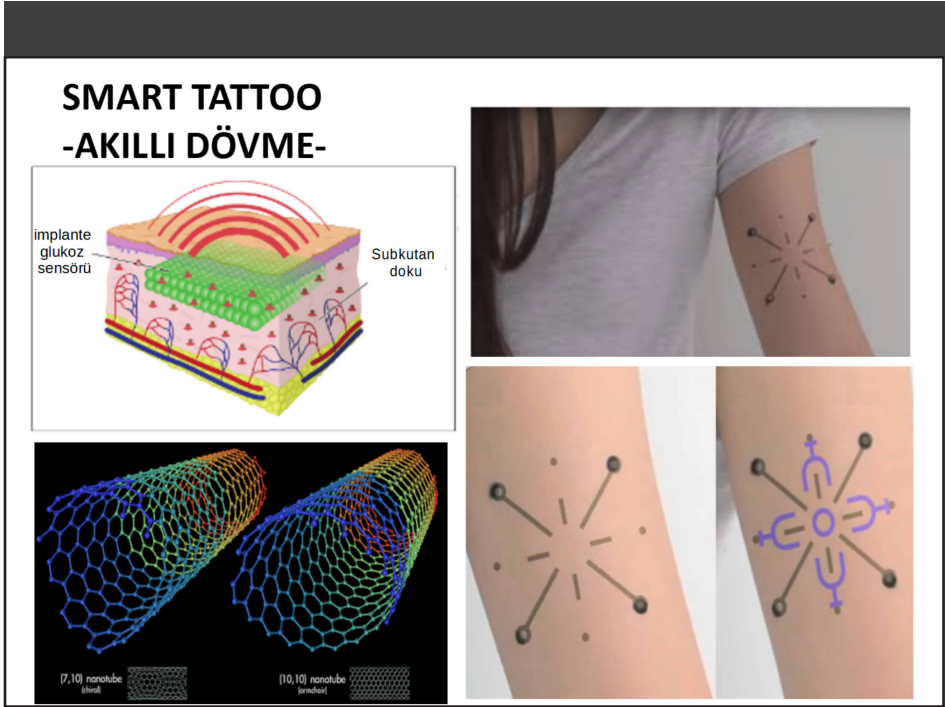
Nanoteknoloji, iki temel yaklaşımı kullanır; birincisi sensörler makro veya mikro ölçekli bileşenler (elektrotlar, membranlar ve destekleyici donanım gibi) kullanılarak tasarlanabilir. Bu tasarıma nanoyapılı bir yüzey veya bir nanomalzeme dahil edilir. Avantajı daha yüksek yüzey alanı elde edilmesinin sağlanmasıdır. Böylece daha büyük akım ve daha hızlı tepki verme mümkün olur (9). Ayrıca geliştirilmiş katalitik aktivite elde edilir. Dezavantajı ise boyutları nedeniyle bu sensörler, sürekli izleme için kullanıldıklarında mevcut teknolojiye benzer şekilde implante edilir. Bağışıklık sistemi yabancı cisim tepkisi verebilir. Sonuç olarak sensör kirlenmesi ve sensör ömrünün azalması dahil olmak üzere mevcut sensörlerle aynı dezavantajları yaşayabilir (9).

İkinci yaklaşım nanofabrikasyon teknikleri ve tüm boyutlarda nano ölçekli glikoz sensörleridir. Avantajı enjekte edilebilir olmasıdır. Daha kolay uygulanır. Küçük boyutları nedeniyle, bağışıklık sisteminin yabancı cisim tepkisini potansiyel olarak önleyebilir. Bu nedenle daha uzun faydalı ömürleri olur. Daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (9).

“Smart Tattoo”- Akıllı Dövme- adı verilen nanotüpler kullanılarak uygulanan sistemler deriye implante edilmek üzere tasarlanmıştır. Belirgin bir kullanım kolaylığı ve göreceli kullanıcı rahatlığı sağlar (Şekil 1) (17,18).

Moleküler Görüntüleme ve Biyomedikal Görüntüleme Araçlarındaki Gelişmeler

Nanoteknoloji, tip 1 ve tip 2 diyabetikler için erken teşhis, evreleme ve hastalık ilerlemesinin izlenmesi için yeni fırsatlar sağlamıştır. Fonksiyonel β -hücrelerinin nicel tespiti mümkündür. Böylece in vivo endojen β -hücre kütlesi, eksojen nakledilen adacıkların ha-



Şekil 1: Akıllı Dövme şeklinde glukoz sensörü. (Birinci şekil 17, ikinci şekil 18, üç ve dördüncü şekil 19 no'lu kaynaktan alınmıştır)

yatta kalmasının takibi, hücre replasman tedavisinde adacık hücrelerinin performansını tespit ve takip etmek mümkün olabilir. Özellikle nakledilen adacıkları görselleştirmek ve akıbetlerini izlemek için çeşitli invaziv olmayan problemler ve işlevselleştirilmiş nanopartiküller geliştirilmiştir (12,20).

Bu noninvaziv, β -hücelere özgül ve yüksek kontrastlı nanoprobalar; bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) için kullanılabilir. Özellikle MRG ile β -hücre görüntüleme için kontrast madde olarak çeşitli manyetik nanoparçacık içeren problemler yüksek duyarlılıkta görülmektedir (12,20).

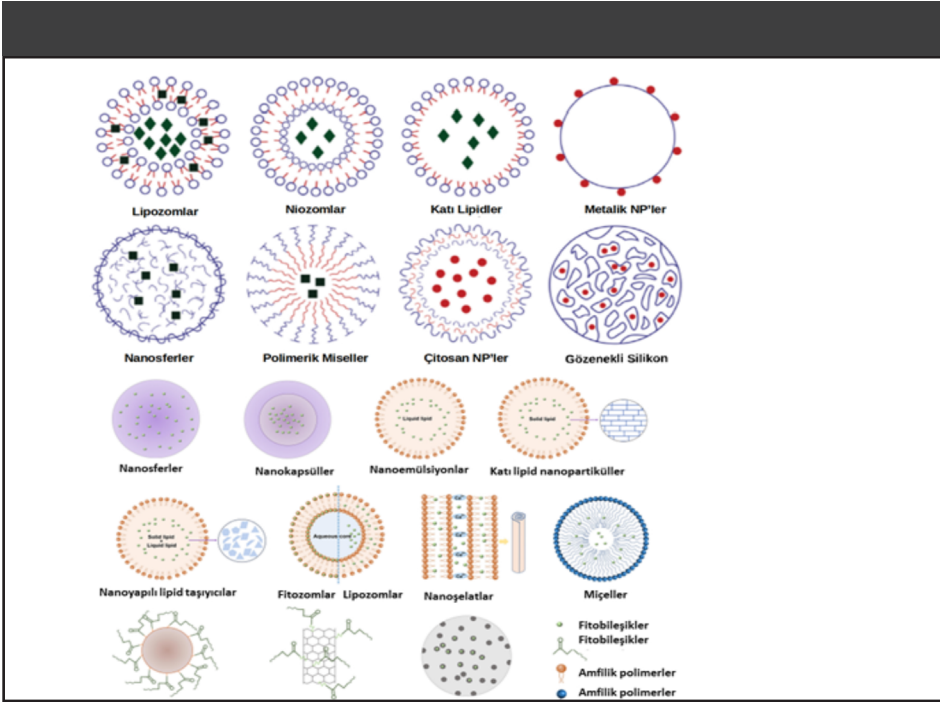
Süperparamanyetik Demir Oksit Nanoparçacıkları (SPION'LAR)

Süperparamanyetik demir oksit MR kontrast maddeleri, dekstran veya karboksidedekstran

ile kaplanmış nano boyutlu demir oksit kristallerinden oluşur (21). Süperparamanyetik özellik bu nanoparçacıkların manyetizma kullanılarak hedeflenmesine, MRG kullanılarak izlenmesine, ilaç salınımı için manyetik tetikleyiciler olarak kullanılmasına olanak tanır (12,20). SPION'lar, diyabet teşhisi için erken teşhis aracı olarak immün hücre infiltrasyonunu, ardından pankreatiti izlemek için geliştirilmiştir. Bir pilot klinik çalışmada, yakın zamanda diyabeti olan hastalarda pankreasın T2 fazında, devam eden adacık inflamasyonu, sağlıklı gönüllülere göre iki kat farklı bulunmuştur (12).

Nanopartikül (NP) İlaç Dağılım Sistemleri

Çok sayıda sistem geliştirilmiştir. Lipozomlar, niozomlar, katı lipidler, metalik NP'ler, nanosferler, polimerik miseller, çitosan NP'leri, gözenekli silikon NP'ler, dendrimerler en sık



Şekil 2: Antidiyabetik ilaçların taşınmasında kullanılan çeşitli nano taşıyıcılar (8,16)

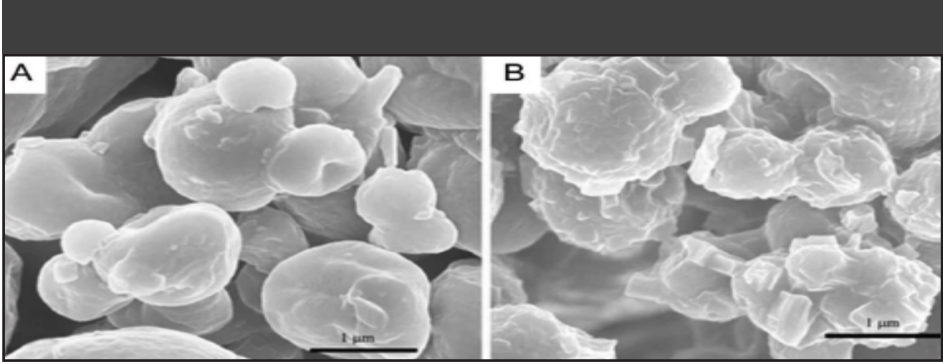
kullanılanlardır (Şekil 2) (8). Fonksiyonel NP şeklinde insülin ve diğer antidiyabetiklerin vücutta dağılımında kullanılırlar. Sürekli salınımlı dağıtım sistemleri ve uyaranlara yanıt veren dağıtım sistemleri de dahil olmak üzere ilaçların subkutan dağıtım sistemlerinde de yer alırlar (15).

Nanopartiküller; sentetik veya yarı sentetik polimerlerden oluşan alt nano boyutta koloidal yapıdır. Boyut aralığı 10-100 nm'dir. İlaç çözülür, hapsedilir, kapsülendir veya bir nanoparçacık matrisine eklenir. Nanokapsüller; ilacın benzersiz bir polimer membranla çevrili bir boşlukla sınırlandığı sistemlerdir. Nanosferler; ilacın fiziksel ve homojen olarak dağıldığı matris sistemleridir (Şekil 2) (16).

Oral ve İnhaler İnsülin

İnsülin dağıtımında polimerik biyolojik olarak parçalanabilen NP'ler, polimerik miseller,

seramik nanoparçacıklar, lipozomlar, dendrimerler kullanılabilir (6). Polimerik NP'ler sayesinde oral ve inhaler insülin kullanımı mümkün olabilir. Böylece insülinin mide asiditesinden etkilenmesi önlenmiş olur. Özellikle çitosan kaplı NP'ler mide ve ince barsaktan geçişte avantaj sağlar (5-8). Hayvan çalışmalarında, insülin yüklü polimerik nanopartiküllerin oral yolla verilmesi için mikropeletler halinde uygulama yapılmış, mikroküreler, insülini etkili bir şekilde taşımak için hem proteaz inhibitörü hem de geçirgenlik artırıcı olarak işlev görmüştür (6). Nanoteknolojik yaklaşımlar ile insülin salınımı daha yavaş ve daha uzun süreli olur, biyoyararlanım artar ve daha az doza ihtiyaç gösterir, yan etkiler azalır (8). Tip 2 diyabet tedavisinde, çitosan nanoparçacıkları, inhalasyon dağıtım sistemi için en uygun yöntem olarak öne sürülmüştür (Şekil 3) (6).



Şekil 3: Elektron mikroskobik görünüşleriyle A: çitosan kaplı lipozomlar, B: β -gliserofosfat/çitosan mikrokomplesleri (8)

Nano Pompalar

Nanomalzemeler kullanılan hibrit insülin pompaları halen kullanıma girmiştir ve yapılan çalışmalarda etkili olduğu görülmüştür (22). Ayrıca nano pompalar ile sürekli subkutan insülin infüzyonu yapılabilir. Nano pompa güçlü bir cihazdır ve tip alanında birçok olası uygulamaya sahiptir. Nano pompanın öncelikli uygulaması insülin dağıtımıdır. Pompa ile hem bazal hem bolus insülin uygulaması mümkün olabilmektedir. Ayrıca sürekli glukoz ölçüm sensörleri ve akıllı telefon algoritmaları ile yapay pankreas modeli için çok daha geniş imkan sağlamaktadır (23).

Akıllı İnsülin Bantları (Smart İnsülin Patch)

Nanosistem uygulamaları ile fizyolojik, glukoz duyarlı, farklı insülin salınım durumları sağlanabilmektedir (24). Bu sayede akıllı bantlar üretilmeye başlamıştır. Akıllı bantlar mikro iğnelerle cilt altına implante edilir. Mikro iğnelere çok sayıda insülin içeren nano partiküller vardır, ayrıca glukozu glukorinik aside çeviren glukoz oksidaz enzimi içerir. Kan şekeri yükselince sistem çalışır ve insülin salgısı olur. Hayvan deneylerinde yaklaşık 30 gün kan şekeri ayarının iyi regüle seyrettiği bildirilmiştir (6,12).

Kapalı Döngü İnsülin Sistemleri (Yapay Pankreas-Bionik Pankreas)

Yapay pankreas sistemi; insülin infüzyon pompası, sürekli bir glukoz monitörü ve yapay zeka ile modellenmiş tedavi algoritmalarını içeren bilgisayar programından oluşur. Mikro düzeyde cihazlar ile insanlarda yapılan faz 3 çalışmaları olumlu sonuç vermiştir. Ancak glukoz ölçümlerinin bu yöntemle gerçek zamanla tam uyum göstermemesi sorun gibi görünmektedir (25). Nano teknoloji uygulanarak üretilen cihazlar da yavaş yavaş kullanıma girmeye başlamıştır ve olumlu sonuçlar bildirilmektedir (22).

Son zamanlarda, kan şekeri seviyelerine yanıt olarak insülin salınımını kendi kendine düzenleme yeteneğine sahip çok işlevli, biyo-inorganik, nanokompozit membranlı, küçük, implante edilebilir, kapalı-loop insülin verme cihazları ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu cihazlarla yapılan hayvan deneyleri olumlu sonuç vermiş görünüyor (26). Çünkü sistem anlık tam doğru kan şekeri ölçümünü gerçekleştirebiliyor. Ayrıca hipoglisemi riskini azaltmak için birlikte glukagon da verilebiliyor. Dezavantajı ise hakkında çok az klinik veri olmasıdır (27). Bu sistemlere daha sonra yapay zekâ ile hazırlanan algoritmalar uygulanırsa doğal pankreas işlevine en yakın sistemin elde edilmesi mümkün görünüyor.

Glikoz Aracılı İnsülin Salınımı için Enjekte Edilebilir Nano Network

Bu sistemde nanoteknolojik, enjekte edilebilir, insülin içeren nanopartiküller jeller kullanılır. Nanopartiküller, vücuttaki glikoz seviyelerini algılar. Uygun miktarda insülin salgılayarak yanıt verir. Tip 1 diyabet oluşturulmuş farelerle yapılan testler, jelin tek bir enjeksiyonunun ortalama 10 gün boyunca normal kan şekeri seviyesi sağladığını göstermiştir (28).

GLP-1 ve Nanoteknoloji

Nanosistemler, GLP-1'in oral yoldan verilmesi için kullanılabilir ve onun bozulmadan aktif olarak korunmasına zemin hazırlar. Çitosan kaplı nanosistemler peptid yapıda bir hormon olan GLP-1'in parçalanmasını önler ve salınımını uzatır. Böylece GLP-1'in etkisini uzatmak mümkün olabilir. Ayrıca nanosistemler GLP-1 ile DPP4 inhibitörlerinin birlikte kullanımını mümkün kılar. Böylece GLP-1/DPP4 inhibitörü birlikteliği potansiyel olarak GLP-1'in tek başına kullanımından daha etkin hale gelebilir (8).

Diğer Antidiyabetikler ve Nanoteknoloji

İlaçların NP'lere kapsüllemesi; ilaç salınımını kolaylaştırmayı ve sistemik dolaşımdaki varlığını uzatmayı amaçlar. Kademeli (yavaş) salınım ile hedef dokulardan ilaç alınımı daha iyi olabilir ve toksisiteyi azaltabilir (16).

Diğer antidiyabetikler için de nano sistemler geliştirilmiş ve hayvan deneylerinde ilaçların klasik formlarına göre daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Gliklazid (29), metformin (30), pioglitazon (31), repaglinid (32), nateglinid (33), sitagliptin (34), vildagliptin (35), eksenatid (36), liraglutid (37), dapagliflozin (38), empagliflozin (39) gibi pek çok antidiyabetik ilaçla yapılan çalışmaların hepsinde, nanoteknoloji klasik yönetime göre çeşitli avantajlar sağlamıştır.

Yapay Zekâ

Bilgiyi analiz eden sistemler ve metodlar oluşturmayı amaçlayan, çok çeşitli uygulamaların derinliğinde karmaşıklığın çözülmesini sağlayan bir bilgisayar bilim dalıdır (40). Makinelere ve cansız nesnelere zekâ ve insan benzeri duygular vermek, çok eski zamanlardan beri büyüleyici bir kavram olmuştur. Ancak yapay zekâ terimi ilk olarak 1956'da John McCarthy tarafından dile getirilmiştir (41). Yapay zekanın fikir babası ise 1950'de "makinelere düşünebilir mi" diye soran Alan Turing olarak kabul edilir (42).

Her ne kadar ilk olarak 70 yıl kadar önce gündeme gelse de aslında ilerleme çok yavaş olmuştur. Bilgi işlem gücündeki gelişmeler ve oluşan "Büyük Veri" patlaması sonucunda günümüzde pek çok alanda popüler olarak uygulanır hale gelmiştir. 1950'lerde sorulan bir bilgisayarda yapay olarak insan zekâsı yaratılıp yaratılmayacağı yönündeydi. Günümüzde hala bunun yakınında değiliz. Bunun yerine, insan olmanın ne olduğunu bilerek ve ek araçlarla zenginleştirilerek zekâyı geliştirme, yaşamı kolaylaştırma aşamasındayız. Sonuçta yapay zekâ; akıllı makineler ve programlar yapma mühendisliğidir.

Yapay Zekâ ve Diyabet

Yapay zekâ kronik hastalıkların yönetiminde artan oranda uygulama alanı bulmaya başlamıştır. Diyabet de bu kronik hastalıkların başında gelmektedir (43). Diyabetin çeşitli alanlarına yönelik verimli bir veri işleme yapılabilir. Diyabet yönetiminde gelişmiş araç ve cihazlarla birlikte kullanılan uygulama ve algoritmalar kullanılabilir. Giyilebilir cihazlar, akıllı telefonlar, sürekli kan şekeri izleme aygıtları bunların başında gelir. Ayrıca hastaların semptomlarının ve hastalık durumunun izlenmesi için yardımcı olabilecek diğer araçlar ve uygulamalar geliştirilebilir (44).

Diyabette uygulanan yapay zeka ile ilgili örnekleri özetlemek gerekirse; diyabet tah-

mini, ayak ülseri tahmini, periferik nöropati ve periferik retinopatiye yönelik programlar, diyet rehberliği, egzersiz rehberliği gibi uygulamalar, cihazlarla birlikte kullanılan insülin dozu önerisi, kan şekeri izleme ve bununla ilişkili hipoglisemi tespit algoritması, diyabet yönetimini kolaylaştıran uygulamalar sayılabilir (44).

Diyabet Bakımında Kullanılabilen Teknikler

Vaka Bazlı Muhakeme (Case Based Reasoning): Benzer geçmiş olaylardan öğrenmeye dayalı, yeni sorunları çözmek için kullanılan bir yapay zekâ tekniğidir, diyabet yönetiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Genellikle Fuzzy Ontology (Bulanık Ontoloji) gibi Fuzzy yönelimli algoritmalar kullanır (45).

Makine Öğrenimi ve Derin Öğrenme (Machine Learning-Deep Learning): Diyabet bakımında dijital destek oluşturmak için çeşitli makine öğrenimi süreçleri kullanılmıştır; Support Vector Machine (Destek Vektör Makinesi), Artificial Neural Network (Yapay Sinir Ağı), Naïve Bayes, Decision Tree (Karar Ağacı), Random Forest (Rastgele Orman), Classification And Regression Trees (Sınıflandırma ve Regresyon Ağaçları), K-Nearest Neighbors (K-En Yakın Komşular) (46-48). Makine öğrenimi programları, genetik ve metabolik faktörlere dayalı olarak diyabet açısından yüksek risk altındaki kişileri belirleyebilir.

Kullanımdaki Örnekler

Vaka bazlı muhakeme (VBM) ile problem çözme metodolojisi geliştirilerek destek verilen tip 1 diyabetli hastalarda 6 haftalık bir pilot çalışma yapılmış. VBM-tabanlı Gelişmiş Bolus Hesaplayıcısı kullanılarak yapılan diyabet yönetimi olumlu yönde etkilenmiştir (49). Makine öğrenme ve derin öğrenme uygulamalarına gelince, bunlardan biri "The 4 Diabetes Support System"-dir. Tip 1 diyabetli bireyler için geliştirilmiş ve özellikle komplikasyonların önlenmesi-

ne ve diyabet regülasyonunun iyileşmesine yönelik bir algoritmayı içerir. Yapılan çalışmada K-Nearest Neighbors karar destek sistemi kullanarak hastalarda anlamlı iyilik durumu sağlanmıştır (50). Support Vector Machine uygulaması ile toplumdaki pre-diyabetik ve diyabetik popülasyonun oranı tespit edilebilir. Örnek bir çalışmada 1999-2004 Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nden -NHANES- elde edilen veriler kullanılmıştır (51). Yine bu uygulama ile elektronik sağlık kayıtlarından belli bir grup hastada tahmini diyabet tanısını koymak mümkün olabilir (52). Artificial Neural Network ile birbirinden farklı bilgileri birbirine bağlamak ve analiz etmek mümkündür. Kişiselleştirilmiş çözümler oluşturmak için sinir ağları oluşturulur. Sinir ağı metodolojisi, diyabet teşhisinde özel ve geniş uygulamalar bulmuştur. Çeşitli faktörlerin glisemik indeksler üzerindeki etkisini incelemek için akıllı algoritmalar oluşturulmuştur (53,54).

Uygulamalar

Yapay zekâ teknikleri ile geliştirilen uygulamalar gün geçtikçe artmaktadır. Otomatik retina taraması, klinik karar desteği, tahmini nüfus risk sınıflandırması, genomik, hasta self-monitör araçları, tele sağlık uygulamaları, diyet ve egzersiz programları için diğer cihazlar diyabetli bireyler için geliştirilmiş yapay zekâ uygulamalarıdır. Özellikle makine öğrenimi teknikleri kullanılarak geliştirilir (40).

Yapay Zekâ Tabanlı Retina Taraması

Diyabetik retinopatinin saptanması ve izlenmesi için uygulanabilir, doğru ve kabul görmüş bir yöntemdir (40). Yakınlarda geliştirilen ve yaygın olarak kullanılmaya başlayan IDx-DR, retinanın ve gözün ön segmentinin yüksek çözünürlüklü renkli görüntülerini elde etmek için tasarlanmış tam otomatik midriyatik olmayan retina kamerası Topcon TRC-NW400 ile alınan retina görüntülerini analiz etmek için yapay

zekâ kullanan bir yazılım programıdır. FDA tarafından 22 yaş ve üzeri diyabetli yetişkinlerde diyabetik retinopati taraması için onaylanmıştır (55). Ayrıca akıllı telefon tabanlı retina görüntüleme, son zamanlarda diyabetik retinopatinin tanımlanması için potansiyel olarak daha etkili, uygun fiyatlı ve erişilebilir bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Yapay zekâ veya teletıp ağları ile birleştiğinde, akıllı telefon oftalmoskopisi, diyabetik retinopati toplu taraması için uygun olabilir (56). Özellikle pahalı retinal görüntüleme ekipmanına ve eğitimli personele sınırlı erişimi olan alanlarda diyabetik retinopatinin belirlenmesinde önemli bir role sahip olabilir. Bulgular, akıllı telefon oftalmoskopisinin diyabetik retinopatiyi tespit etmede etkin olabileceğini gösteriyor. Ancak verilerin ileri çalışmaları geliştirilmesi ve güçlendirilmesi gereklidir (57).

ADA bu sistemleri geleneksel tarama yaklaşımlarına bir alternatif olarak görmekle beraber, bu tür taramanın faydaları ve optimal kullanımının henüz tam olarak belirlenmediğini vurgulamaktadır. Bilinen retinopatisi olan, daha önce retinopati tedavisi gören veya görme bozukluğu semptomları olan hastalarda yapay zekâ sistemlerinin kullanılmamasını önermektedir (58).

Klinik Karar Desteği

Bilgileri toplayıp bir sürecin yönetilmesinde destek sağlayan sistemlerdir ve pek çok yapay zekâ programı ile geliştirilmiş yazılımlar vardır (59). Tip 2 diyabetlilerde insülin tedavisine başladıktan sonra kısa ve uzun vadeli HbA1c yanıtını tahmin etmek için denetimli makine öğrenimi tabanlı klinik karar destek araçları geliştirilmiştir. Bu araçlar aynı zamanda bir hastanın HbA1c yanıtını etkileyebilecek klinik değişkenleri tanımlamaya da yardımcı olur. Makine öğrenimi, ilaç tedavisine uyumdaki müdahaleleri özelleştirebilir. Diyabette hastaneye yatma riskini tahmin etmek için bir yaklaşım geliştirebilir (40). Diyabet bakımı için klinik karar destek sistemi geliştirilmiş bir pilot çalışmada, çeşitli karar destek özelliklerini bünyesinde barındıran Diyabet Panosu kullanımının diyabet yönetimi-

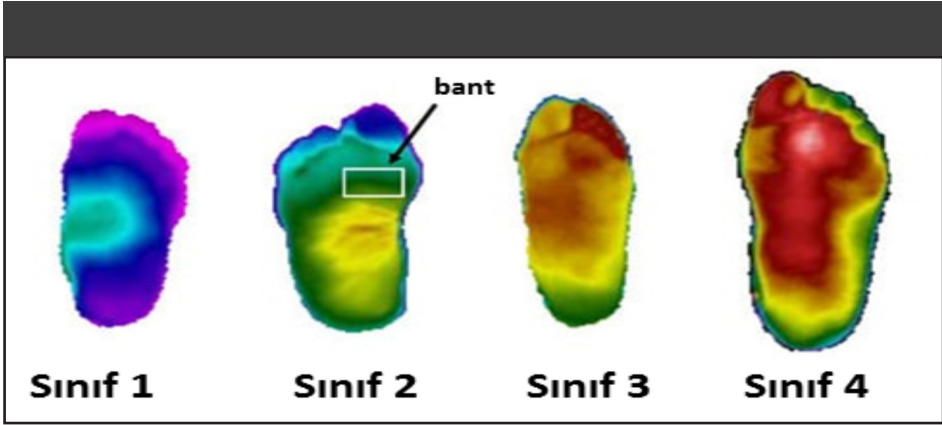
ni iyileştirebileceği gösterilmiştir (60).

Tahmini Nüfus Risk Sınıflandırması

Makine öğrenimi ile veriye dayalı kişiselleştirilmiş medikal tanı ve takibin belirlenebilmesi için uygun bir ortam oluşmaktadır. En geniş potansiyelle sahip uygulamalardan biri tahmini risk sınıflandırmasıdır. Bireyselleştirilmiş hasta risk sınıflandırması, bir hastanın mevcut klinik durumuna ve mevcut geçmişine göre gelecekteki hastalık durumunu tahmin etmek için makine öğrenimi modelleri gerektirir (61).

Diyabetlilerde hastanın yaşam tarzını, fiziksel sağlık faktörlerini, zihinsel sağlık faktörlerini, sosyal ağ faaliyetlerini analiz ederek diyabete yönelik hastalık riskini tahmin etmeye yönelik programlar geliştirilmiştir. Diyabetiklerde komplikasyon gelişme olasılığına ilişkin tahminler oluşturmak için tahmine dayalı modeller oluşturulmuştur (40). Bir çalışmada 42.000 değişkeni içeren, erken ve geç dönem risk faktörlerini kapsayan bir makine öğrenme modeli geliştirildi. 4,1 milyon bireyin idari talepleri, eczane kayıtları, sağlık hizmeti kullanımı ve laboratuvar sonuçları kullanılarak, her bireyin tam sağlık durumu ve geçmiş sağlık sorunları irdelendi. Karşılaştırmak için 21 özellik içeren klasik bir tip 2 diyabetli sorgulama algoritması kullanıldı. Ek bir tarama maliyeti olmaksızın, büyük popülasyonlara ilişkin hazır elektronik talep verilerinden risk değerlendirmesine olanak tanıyan bu modelin, klasik diyabet risk tahmin algoritmalarından çok daha iyi tahmin performansına sahip olduğu görüldü (62).

Ayrıca derin öğrenme modeliyle ayak ısısını yorumlayan ve diyabetik ayak ülserlerinin gelişimini değerlendiren mobil uygulamalar da vardır. Etkilenen ayakta meydana gelen termal değişiklikler analiz edilerek veriler yapay zekâ uygulamalarıyla değerlendirilir ve diyabetli bireylerde diyabetik ayak gelişme riski tahmin edilebilir. Bu amaçla termografa göre 5 dereceli bir risk sınıflaması yapılabilir (Şekil 4) (63). Makine öğrenme yoluyla geliştirilen modeller gestasyonel diyabetli bi-



Şekil 4: Termogramların beş farklı seviye derecesinin görüntüleri (63)

reylerde anlamlı olarak tip 2 diyabet gelişme riskini tahmin etmeyi mümkün kılmıştır. Belki de bu sistemler ileride doğum sonrası tip 2 riskini belirlemek için yapılan oral glukoz testi ihtiyacını da ortadan kaldıracaktır (64).

Genomik

İnsan Genom Projesi 1990 yılında başlayıp 13 yılda tamamlanan bir projedir (65). Bu projenin tamamlanması sonrasında genetik nedenlerin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak araştırmalar daha artmış, hastalık tahmini ve tedavisi için yeni yaklaşımların gelişmeye başlamıştır. Geniş popülasyonlarda genomik ve elektronik sağlık verilerinin ortaya çıkarak kullanılabilir hale gelmesi, diyabetle ilgili araştırmalar için de güçlü bir araç olmaya başlamıştır. Diyabetin öngörülmesi, önlenmesi ve tedavisi için genomün potansiyel uygulamaları vardır. Bununla beraber diyabet bakımında genomik uygulamasının önündeki en büyük engel, henüz eyleme geçirilebilir genomik bulguların olmamasıdır (66).

Genom çalışmaları ile tip 2 diyabet risk varyantlarının envanteri genişlemeye başlamış ve bir çalışmada 403 farklı ilişkilendirme sinyali içeren, 243 lokus ile 135 yatkınlığı belirleyen yeni tespit edilmiş dizilim gösterilmiştir. Ayrıca dokuya özgü epigenomik bilgilerin entegrasyonu yoluyla hassas haritalama

genişletilmiştir (67). Mikrobiyal belirleyicilerin mikrobiyom verileri diyabet gelişme olasılığını tahmin etmek, doğrulanmış diyabeti olan hastalarda tedaviye rehberlik etmek için kullanılabilir (40).

Hasta Self-Monitör Araçları

Diyabetin yönetiminde kendi kendine yönetim en önemli parametrelerin başında gelir. Yapay zekâ uygulamaları diyabetli bireylerin kendi diyabetlerini yönetmelerini kolaylaştıracak pek çok uygulamanın oluşturulmasına imkân tanımıştır. Web tabanlı programlar, cep telefonu ve akıllı telefon uygulamaları diyabetlilerin kendi kendilerini kontrol etmesine katkı sağlar. Yakınlarda yapılan bir meta analizde diyabetlilerde web tabanlı programların diyet davranışı üzerine etkisi değerlendirilmiş ve web tabanlı müdahalelerin, T2DM'li kişilerde diyet davranış değişikliğini desteklemek için etkili bir yol olabileceğini ve potansiyel olarak glisemik kontrolde ve diğer klinik sonuçlarda olumlu değişikliklere yol açabileceğini göstermiştir (68).

Yapay zekâ diyabetlilerin diyet ve aktivite için günlük kararlar almasına izin verir. Uygulamalar, hastaların gıda alımının kalitesini ve kalori değerini değerlendirmesine izin vermek için kullanılabilir (40). Kullanıcıların beslenme gereksinimlerine ve önceki yemek

tercihlerine göre günlük kişiselleştirilmiş yemek planları oluşturmaya odaklanan, gıda tanıma yeteneklerine sahip yemek tavsiye sistemleri de oluşturulmuştur. Diyabetli bireylerin doktor müdahalesi için kan şekeri ölçümlerini, aktivitelerini, tedavilerini mobil uygulama üzerinden doktorlarına iletildiği sistemler diyabetin etkin yönetimi için belirgin kazanım sağlamaktadır (69).

One Drop|Mobil uygulaması kendi kendine bakımı izlemek için geliştirilen bir diyabet destek programıdır ve Nisan 2015'te piyasaya sürülmüştür. iOS, WatchOS ve Android işletim sistemlerinde ücretsiz olarak kullanılabilir. Kullanıcılar kan şekerini, tedaviyi ve fiziksel aktiviteyi manuel ve pasif olarak (HealthKit, Google Fit ve Bluetooth özellikli One Drop | Chrome | Chrome kan şekeri ölçüm cihazı aracılığıyla) uygulamada takip edebilirler. Ayrıca tükettikleri yiyecekleri de kaydedebilirler (gram karbonhidrat olarak ölçülür). Uygulamayla HbA1c ve kilo takibi yapmak da mümkündür. Bir çalışmada 1288 tip 1 ve tip 2 diyabetli hastada 4 ay boyunca denenmiş ve HbA1c'de sırasıyla %1,07 ile %1,27 mutlak düşüş bildirilmiştir (70).

Dijital terapötikler diye adlandırılan uygulamalar ile yapılan çalışmalar olumlu klinik sonuçlar vermiştir. Farewell bunlardan birisidir ve makine öğrenme yöntemiyle oluşturulan yapay zekâ programı kullanılır. Yemek planlama araçları, akıllı alışveriş listeleri, doktor, diyetisyen ve şef-eğitimci tarafından hazırlanan tarifler, kişiselleştirilmiş haftalık hedeflerle günlük kendi kendini izleme özellikleri, iki haftada bir canlı bire bir sağlık koçluğu (dijital koçluk), çevrimiçi üye topluluğu desteği ve Wise Bites adı verilen bir eğitim müfredatı içerir. Farewell ile yapılan bir pilot çalışmada metabolik parametreler ve kilo açısından olumsuz sonuçlar elde edilmiştir (71).

Sonuç olarak gerek yapay zekâ uygulamaları, gerekse nanoteknolojik yöntemler ile diyabetin teşhis ve tedavisinde elde edilecek kolaylıklar, gelecekte diyabetli bireylerin daha sağlıklı ve daha yüksek yaşam kalitesi ile yaşamasına olanak sağlayacak gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Yakar Z. Nanoteknolojinin gelişimi. In: Nanoteknoloji 1. Edits: Ersöz M, Işıtan A, Balaban M. 2018; Sf: 31-46
2. DiSanto RM, Subramanian V, Gu Z. Recent Advances in Nanotechnology for Diabetes Treatment, Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2015;7(4):548-64.
3. Balaban M. Nanometroloji. In: Nanoteknoloji 1. Edits: Ersöz M, Işıtan A, Balaban M. 2018; Sf: 47-52
4. L Zhang, F X Gu, J M Chan, A Z Wang, R S Langer, O C Farokhzad. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. Clin Pharmacol Ther. 2008;83(5):761-9.
5. Arya AK, Kumar L, Pokharia D, Tripathi K (2008) Applications of nanotechnology in diabetes. Dig J Nanomater Biostruct 3: 221-225.
6. Gupta J. Diabetes treatment by nanotechnology. Biotechnol Biomater. 2017; 7:3
7. Bahman F, Greish K, Taurin S. Nanotechnology in insulin delivery for management of diabetes. Pharm Nanotechnol. 2019;7(2):113-128
8. Simos YV, Spyrou K, Patila M, Karouta N, Stamatis H, Gournis D, Dounousi E, Peshchos D. Trends of nanotechnology in type 2 diabetes mellitus treatment. Asian J Pharm Sci. 2021;16(1):62-76.
9. Cash KJ, Clark HA. Nanosensors and nanomaterials for monitoring glucose in diabetes. Trends Mol Med. 2010; 16(12): 584-593.
10. Taguchi M, Ptitsyn A, McLamore ES, Claussen JC. Nanomaterial-mediated biosensors for monitoring glucose. J Diabetes Sci Technol. 2014 Mar;8(2):403-411.
11. Pan W, Zheng X, Chen G, Su L, Luo S, Wang W, Ye S, Weng J, Min Y. Nanotechnology's application in Type 1 diabetes. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2020;12(6):e1645.
12. Veisoh O, Tang BC, Whitehead KA, Anderson DG, Langer R. Managing diabetes with nanomedicine: challenges and opportunities. Nat Rev Drug Discov. 2015;14(1):45-57.
13. Bai Q, Han K, Dong K, Zheng C, Zhang Y,

- Long Q, Lu T. Potential Applications of Nano-materials and Technology for Diabetic Wound Healing. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:9717-9743.
14. Soutter W. Nanotechnology for diabetes treatment[†]. *AZoNano*. 2015. <https://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=3033>
 15. Li C, Wan L, Luo J, Jiang M, Wang K. Advances in subcutaneous delivery systems of biomacromolecular agents for diabetes treatment. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:1261-1280.
 16. Nie X, Chen Z, Pang L, Wang L, Jiang H, Chen Y, Zhang Z, Fu C, Ren B, Zhang J. Oral Nano Drug Delivery Systems for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: An Available Administration Strategy for Antidiabetic Phytocompounds. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:10215-10240
 17. Meetoo D, Wong L, Ochieng B. Smart tattoo: technology for monitoring blood glucose in the future. *Br J Nurs*. 2019;28(2):110-115.
 18. Thomas A, Ramirez A, Zehe A. Nanotechnology tackles problems with noninvasive glucose monitoring. *Euro Pharma Rev*. 2016; 21(2): 68-71.
 19. Powell A. Feeling woozy? Time to check the tattoo. *The Harvard Gazette*. 2017; Sept 27. <https://news.harvard.edu/gazette/story/2017/09/harvard-researchers-help-develop-smart-tattoos/>
 20. Wei W, Ehlerding EB, Lan X, Luo QY, Cai W. Molecular imaging of beta-cells: diabetes and beyond. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019;139:16-31.
 21. Wang YJ. Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application. *Quant Imaging Med Surg*. 2011; 1(1): 35–40.
 22. Brown SA, Forlenza GP, Bode BW, Pinsker JE, Levy CJ, Criego AB, Hansen DW, Hirsch IB, Carlson AL, Bergenstal RM, Sherr JL, Mehta SN, Laffel LM, Shah VN, Bhargava A, Weinstock RS, MacLeish SA, DeSalvo DJ, Jones TC, Aleppo G, Buckingham BA, Ly TT. Multicenter trial of a tubeless, on-body automated insulin delivery system with customizable glycemic targets in pediatric and adult participants with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2021; 44(7): 1630–1640.
 23. Ginsberg BH. Patch Pumps for Insulin. *J Diabetes Sci Technol*. 2019; 13(1):27–33.
 24. Xu C, Lei C, Huang L, Zhang J. Glucose-responsive nanosystem mimicking the physiological insulin secretion via an enzyme-polymer layer-by-layer coating strategy. *Chem Mater*. 2017;29(18):7725–7732.
 25. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, Balliro C, Hillard MA, Nathan DM, Damiano ER. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(4):313-325
 26. Gordijo CR, Koulajian K, Shuhendler AJ, Bonifacio LD, Huang HY, Chiang S, Ozin GA, Giacca A, Wu XY. Nanotechnology-Enabled Closed Loop Insulin Delivery Device: In Vitro and In Vivo Evaluation of Glucose-Regulated Insulin Release for Diabetes Control. *Adv Funct Mat*. 2011; 21:73-82.
 27. Chu MKL, Gordijo CR, Li Jason, Abbasi AZ, Giacca A, Plettenburg O, Wu XY. In vivo performance and biocompatibility of a subcutaneous implant for real-time glucose-responsive insulin delivery. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(4):255-67.
 28. Gu Z, Aimetti AA, Wang Q, Dang TT, Zhang Y, Veisoh O, Cheng H, Langer RS, Anderson DG. Injectable nano-network for glucose-mediated insulin delivery. *ACS Nano*. 2013; 7(5): 4194–4201.
 29. Nazief AM, Hassaan PS, Khalifa HM, Sokar MS, El-Kamel AH. Lipid-based gliclazide nanoparticles for treatment of diabetes: formulation, pharmacokinetics, pharmacodynamics and subacute toxicity study. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:1129–1148
 30. Chen Y, Shan X, Luo C, He Z. Emerging nanoparticulate drug delivery systems of metformin. *J Pharm Investig*. 2020;50:219–230.
 31. Haider M, Kanoujia J, Tripathi CB, Arya M, Kaithwas G, Saraf SA. Pioglitazone loaded vesicular carriers for anti-diabetic activity: development and optimization as per central composite design. *J Pharm Sci Pharmacol*. 2015;2(1):11–20.

32. Dhana lekshmi UM, Poovi G, Kishore N, Reddy PN. In vitro characterization and in vivo toxicity study of repaglinide loaded poly (methyl methacrylate) nanoparticles. *Int J Pharm.* 2010;396(1-2):194-203.
33. Sahoo RK, Biswas N, Guha A, Kuotsu K. Maltodextrin based proniosomes of nateglinide: bioavailability assessment. *Int J Biol Macromol.* 2014;69:430-4.
34. Sharma D, Bhargava S, Kumar B. Formulation and optimization for DPP-4 inhibitor nanomicelles using response surface methodology. *Drug Dev Ind Pharm.* 2020;46(1):70-79.
35. Baig MMFA, Abbas M, Naveed M, Kassim SA, Khan GJ, Sohail M, Ullah S, Hasnat M, Shah K, Ansari MT. Design, synthesis and evaluation of DNA nano-cubes as a core material protected by the alginate coating for oral administration of anti-diabetic drug. *J Food Drug Anal.* 2019;27(3):805-814.
36. Ma Z, Qian P, Shen R, Hu B, He X, Gao F, Shen B, Zhang N, Shan Y, Shen X, Gao T, Jin L. Pharmacological signatures of the exenatide nanoparticles against hepatic ischemia/reperfusion-induced pancreatic injury. *Transplant Proc.* 2019;51(3):960-965.
37. He Z, Nie T, Hu Y, Zhou Y, Zhu J, Liu Z, Liu L, Leong KW, Chen Y, Mao HQ. J Control Release. A polyphenol-metal nanoparticle platform for tunable release of liraglutide to improve blood glycemic control and reduce cardiovascular complications in a mouse model of type II diabetes. 2020;318:86-97.
38. Zafar A. Development of Oral Lipid Based Nano-formulation of Dapagliflozin: Optimization, in vitro Characterization and ex vivo Intestinal Permeation Study. *J Oleo Sci.* 2020;69(11):1389-1401.
39. Khan T, Khan S, Akhtar M, Ali J, Najmi AK. Empagliflozin nanoparticles attenuates type2 diabetes induced cognitive impairment via oxidative stress and inflammatory pathway in high fructose diet induced hyperglycemic mice. *Neurochem Int.* 2021;150:105158.
40. Ellahham S. Artificial intelligence: the future for diabetes care. *Am J Med.* 2020;133(8):895-900.
41. Shuaib A, Arian H, Shuaib. The Increasing Role of artificial intelligence in health care: will robots replace doctors in the future? *Int J Gen Med.* 2020;13:891-896.
42. Turing A. Computing machinery and intelligence. *Mind.* 1950;49(236):433-460.
43. Subramanian M, Wojtuszczyzn A, Favre L, Boughorbel S, Shan J, Letaief KB, Pitteloud N, Chouchane L. Precision medicine in the era of artificial intelligence: implications in chronic disease management. *J Transl Med.* 2020;18(1):472.
44. Li J, Huang J, Zheng L, Li X. Application of artificial intelligence in diabetes education and management: present status and promising prospect. *Front Public Health.* 2020;8:173.
45. El-Sappagh S, Elmogy M, Riad AM. A fuzzy-ontology-oriented case-based reasoning framework for semantic diabetes diagnosis. *Artif Intell Med.* 2015;65(3):179-208.
46. Dankwa-Mullan I, Rivo M, Sepulveda M, Park Y, Snowdon J, Rhee K. *Popul Health Manag. Transforming diabetes care through artificial intelligence: the future is here.* 2019;22(3):229-242.
47. Hathaway QA, Roth SM, Pinti MV, Sprando DC, Kunovac A, Durr AJ, Cook CC, Fink GK, Chevront TB, Grossman JH, Aljahli GA, Taylor AD, Giromini AP, Allen JL, Hollander JM. Machine-learning to stratify diabetic patients using novel cardiac biomarkers and integrative genomics. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):78.
48. Muchira JM, Gona PN, Leveille S, Hayman LL. A Review of methodological approaches for developing diagnostic algorithms for diabetes screening. *J Nurs Meas.* 2019;27(3):433-457
49. Pesl P, Herrero P, Reddy M, Oliver N, Johnston DG, Toumazou C, Georgiou P. Case-Based Reasoning for Insulin Bolus Advice. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(1):37-42.
50. Tyler NS, Jacobs PG. Artificial Intelligence in Decision Support Systems for Type 1 Diabetes. *Sensors (Basel).* 2020;20(11):3214.
51. Yu W, Liu Ti, Valdez R, Gwinn M, Khoury MJ. Application of support vector machine modeling for prediction of common diseases: the case of diabetes and pre-diabetes. *BMC Med Inform*

- Decis Mak. 2010;10:16.
52. Bernardini M, Romeo L, Misericordia P, Frontoni E. Discovering the type 2 diabetes in electronic health records using the sparse balanced support vector machine. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2020;24(1):235-246.
 53. Pradhan N, Rani G, Poonia RC. Diabetes prediction using artificial neural network. In: *Deep Learning Techniques for Biomedical and Health Informatics*. Edits: Agarwal B, Balas VE. 2020; Sf: 327-339
 54. Karan O, Bayraktar C, Gümüşkaya H, Karlik B. Diagnosing diabetes using neural networks on small mobile devices. *Exp Syst Appl.* 2012;39(1):54-60
 55. Savoy M. IDx-DR for Diabetic Retinopathy Screening. *Am Fam Physician.* 2020;101(5):307-308.
 56. Tan CH, Quah WH, Tan CSH, Smith H, Tudor Car L. Use of smartphones for detecting diabetic retinopathy: a protocol for a scoping review of diagnostic test accuracy studies. *BMJ Open.* 2019;9(12):e028811
 57. Tan CH, Kyaw BM, Smith H, Tan CS, Tudor Car L. Use of Smartphones to Detect Diabetic Retinopathy: Scoping Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. *J Med Internet Res.* 2020;22(5):e16658.
 58. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2020; 43(Supplement 1): S135-S151.
 59. Wasylewicz ATM, Scheepers-Hoeks AMJW. Clinical Decision Support Systems. In: *Fundamentals of Clinical Data Science*. Edits: Kubben P, Dumontier M, Dekker A, editors. 2018; 11. Sf: 1-27
 60. Sim LL, Ban KH, Tan TW, Sethi SK, Loh TP. Development of a clinical decision support system for diabetes care: A pilot study. *PLoS One.* 2017;12(2):e0173021.
 61. Beaulieu-Jones BK, Yuan W, Brat GA, Beam AL, Weber G, Ruffin M, Kohane IS. Machine learning for patient risk stratification: standing on, or looking over, the shoulders of clinicians? *NPJ Digit Med.* 2021;4(1):62.
 62. Razavian N, Blecker S, Schmidt AM, Smith-McLallen A, Nigam S, Sontag D. Population-Level Prediction of Type 2 Diabetes From Claims Data and Analysis of Risk Factors. *Big Data.* 2015;3(4):277-87
 63. Cruz-Vega I, Hernandez-Contreras D, Peregrina-Barreto H, Rangel-Magdaleno JJ, Ramirez-Cortes JM. Deep Learning Classification for Diabetic Foot Thermograms. *Sensors (Basel).* 2020;20(6):1762.
 64. Allalou A, Nalla A, Prentice KJ, Liu Y, Zhang M, Dai FF, Ning X, Osborne LR, Cox BJ, Gunderson EP, Wheeler MB. A Predictive Metabolic Signature for the Transition From Gestational Diabetes Mellitus to Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2016;65(9):2529-39.
 65. Chial H. DNA sequencing technologies key to the Human Genome Project. *Nature Education.* 2008;1(1):219
 66. Floyd JS, Psaty BM. The application of genomics in diabetes: barriers to discovery and implementation. *Diabetes Care.* 2016; 39(11): 1858–1869.
 67. Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet.* 2018;50(11):1505-1513.
 68. Dening J, Islam SMS, George E, Maddison R. Web-Based Interventions for Dietary Behavior in Adults With Type 2 Diabetes: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Med Internet Res.* 2020;22(8):e16437.
 69. Sowah RA, Bampoe-Addo AA, Armoo SK, Saalia FK, Gatsi F, Sarkodie-Mensah B, Baffour. Design and Development of Diabetes Management System Using Machine Learning. *Int J Telemed Appl.* 2020;8870141:1-17.
 70. Osborn CY, van Ginkel JR, Rodbard D, Heyman M, Marrero DG, Huddleston B, Dachis J. One Drop | Mobile: An Evaluation of Hemoglobin A1c Improvement Linked to App Engagement. *JMIR Diabetes.* 2017;2(2):e21.
 71. Berman MA, Appelbaum KJ, Edwards KL, Eisenberg DM, Katz DL. FareWell and the how of lifestyle medicine. *Am J Lifestyle Med.* 2017;11(4):314-317.

YENİ NESİL STRES “DİKARBONİL STRES”: TİP 2 DİYABETİN VE KOMPLİKASYONLARININ GELİŞİMİNDE ROLÜ VAR MI?

Doç. Dr. Mustafa KOÇAK
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp, İç Hastalıkları

ÖZET

Dikarbonil stres, yaşlanma ve hastalıkta hücre ve doku disfonksiyonuna katkıda bulunan protein ve DNA modifikasyonunun artmasına yol açan anormal α -oksoaldehit metabolitlerinin birikmesidir.

Yaşlanan bitkilerde artmış metilgliksal (MGO), yaşlanan insan lensinde artan MGO-protein modifikasyonu, diyabette MGO'nin artan plazma ve doku konsantrasyonu ve renal yetmezlikte artmış MGO, gliksal, 3-deoksiglukoza (DG) ve diğer karbonillerin artmış konsantrasyonları bu durumlara örnek olarak verilebilir. Metilgliksal en reaktif dikarbonil ve en yüksek endojen akışa sahiptir.

Dikarbonil stres, dikarbonil metabolitlerinin metabolizmasındaki bir dengesizlikten ve ayrıca eksojen dikarbonillere artan maruziyetten kaynaklanır. Tipik gliksal, MGO ve 3-DG konsantrasyonları insan plazmasında 50-150 nM, bitki ve memeli hücrelerinde 1-4 μ M'dir. Dikarbonil konsantrasyonları bu değerleri geçtiğinde, bozulmuş sağlık ve hastalığa yol açan protein ve hücre disfonksiyonu potansiyeli vardır.

Metilgliksal, proteinlerin ve DNA'nın enzimatik olmayan glikasyonunun başlıca öncüsüdür ve daha sonra gelişmiş glikasyon son ürünlerinin oluşumuna yol açar. MGO ve MGO kaynaklı ileri glukoz ürünleri, organ ve dokuların işlev ve fonksiyonlarını etkileyebilir.

Metilgliksal, diyabet gelişimi, diyabetin vasküler komplikasyonları ve diğer yaşa bağlı hastalıklar ile ilişkilidir. Metilgliksal ile ilişkili komplikasyonları tedavi etmeye yönelik müdahaleler henüz klinik ortamda mevcut olmasada, yıllar içinde MGO'yu düşürmek için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir.

Metilgliksal hedeflemek, ilgili hastalıkları hafifletmek için yeni terapötik uygulamalar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Dikarbonil Stres, Tip 2 Diyabetes Mellitus, Komplikasyonlar

Giriş

Dikarbonil stres, yaşlanma ve hastalıkta hücre ve doku disfonksiyonuna katkıda bulunan protein ve DNA modifikasyonunun artmasına yol açan anormal α -oksoaldehit metabolitlerinin birikmesidir. Bir başka tanımla Dikarbonil stres, hücre içi proteinlere zarar veren, hücre dışı matriks proteinlerini ve plazma proteinlerini değiştiren dikarbonil metabolitlerinin (metilgliksal, gliksal ve 3-deoksiglukoza) birikmesidir.

Yaşlanan bitkilerde artmış metilgliksal (MGO), yaşlanan insan lensinde artan MGO-protein modifikasyonu, diyabette

MGO'nin artan plazma ve doku konsantrasyonu ve renal yetmezlikte artmış MGO, gliksal, 3-deoksiglukoza (DG) ve diğer karbonillerin artmış konsantrasyonları bu durumlara örnek olarak verilebilir. Metilgliksal en reaktif dikarbonil ve en yüksek endojen akışa sahiptir.

Dikarbonil stres, dikarbonil metabolitlerinin metabolizmasındaki bir dengesizlikten ve ayrıca eksojen dikarbonillere artan maruziyetten kaynaklanır. Tipik gliksal, MGO ve 3-DG konsantrasyonları insan plazmasında 50-150 nM, bitki ve memeli hücrelerinde 1-4 μ M'dir¹. Dikarbonil konsantrasyonları bu değerleri geçtiğin-

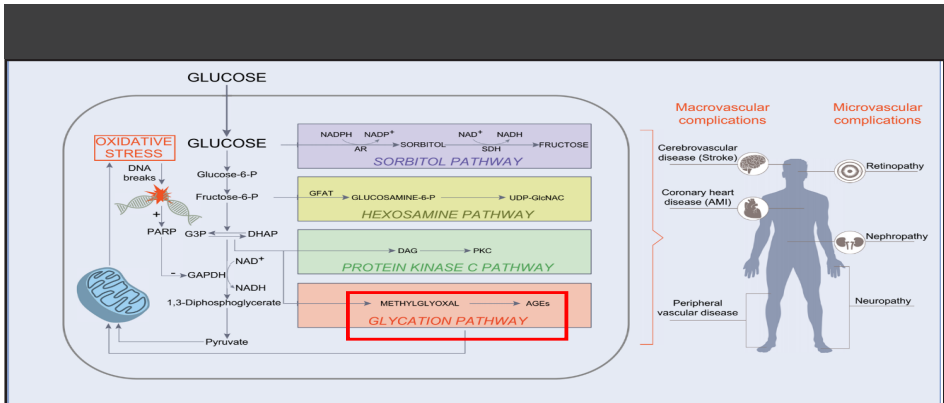
de, bozulmuş sağlık ve hastalığa yol açan protein ve hücre disfonksiyonu potansiyeli vardır.

Metilgliksal oluşumu

Glikozun ve glikolizin aşağı ve yukarı akış ara ürünlerinin damar sistemine ve ardından mikro ve makrovasküler komplikasyonlara zarar verdiği dört potansiyel mekanizma vardır. Fizyolojik koşullar altında glikoz, glikolitik yolla metabolize edilir. Hücre içi glikozda bir artış, örneğin diyabette, **sorbitol yolu** yoluyla sorbitole artan bir glikoz akışına, **heksozamin yolağında** bir artışa, **protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonuna** ve endotel hücrelerinde gelişmiş **glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) oluşumuna** yol açacaktır. Sorbitol yolunda, fazla glikoz, aldo redüktaz (AR) ve sorbitol dehidrojenaz (SDH) tarafından sorbitol ve fruktoza metabolize edilir. Heksozamin yolunda, fruktoz-6-fosfat, glutamin/fruktoz-6-fosfat amidotransferaz (GFAT) enzimi tarafından glukozamin-6-fosfata ve ardından GlcNAC'a dönüştürülür. PKC'nin hiperglisemi kaynaklı aktivasyonundan sorumlu mekanizma, PKC aktivatörü diasilgliserolün (DAG) de novo sentezi ile bağlantılıdır. Bu dört biyokimyasal ve me-

tabolik yol, mitokondride hipergliseminin neden olduğu aşırı oksidatif stres üretimi ile daha da artırılır ve birbiriyle ilişkilidir ve birbirini güçlendirir. Süperoksit anyon radikallerinin, özellikle bağlanmamış mitokondri tarafından aşırı üretimi, DNA iplikçik kırılmalarına, poli (ADP-ribozil) asyon polimerazın (PARP) aktivasyonuna ve gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenazın (GAPDH) inhibisyonuna neden olur. GAPDH'nin poli (ADP-ribozil)asyonu ile. GAPDH'nin inhibisyonu, glikolitik ara ürünlerin daha fazla birikmesine ve ardından sorbitol yolunun, heksozamin yolunun, PKC yolunun ve glikasyon yolunun aktivasyonuna yol açar. Bu yollar diyabetteki mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla bağlantılıdır. MGO esas olarak enzimatik olmayan bozunma ile oluşur. Trioz fosfatlar, gliseraldehit-3-fosfat (G3P) ve dihidroksiaseton-fosfat (DHAP), glikoz metabolizmasının bir yan ürünü olarak meydana gelir. Bu yollar diyabetteki mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla ve akut miyokard enfarktüsü ile bağlantılıdır (şekil 1) (2).

Mitokondriyal aşırı üretim ile reaktif oksijen türlerinin oluşumu, bu dört ana "pieces of the puzzle" hareketine geçirir.



Şekil 1: (Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. Methylglyoxal, a highly reactive dicarbonyl compound, in diabetes, its vascular complications, and other age-related diseases. Physiological Reviews.) alınmıştır

Hastalıklarda Dikarbonil Stres

Diyabette, protein modifikasyonlarına neden olan artan dikarbonil stres mekanizması, glikasyon yolu olarak bilinir. Hiperglisemi aşırı süperoksit üretimine neden olur ve glikolitik enzim gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenazı kısmen inhibe ederek hücre içi dikarbonil oluşumunu tetikleyen artmış bir glukoz akışına yol açar. Dikarboniller, gelişmiş glikasyon son ürünleri adı verilen protein değişikliklerine neden olur.

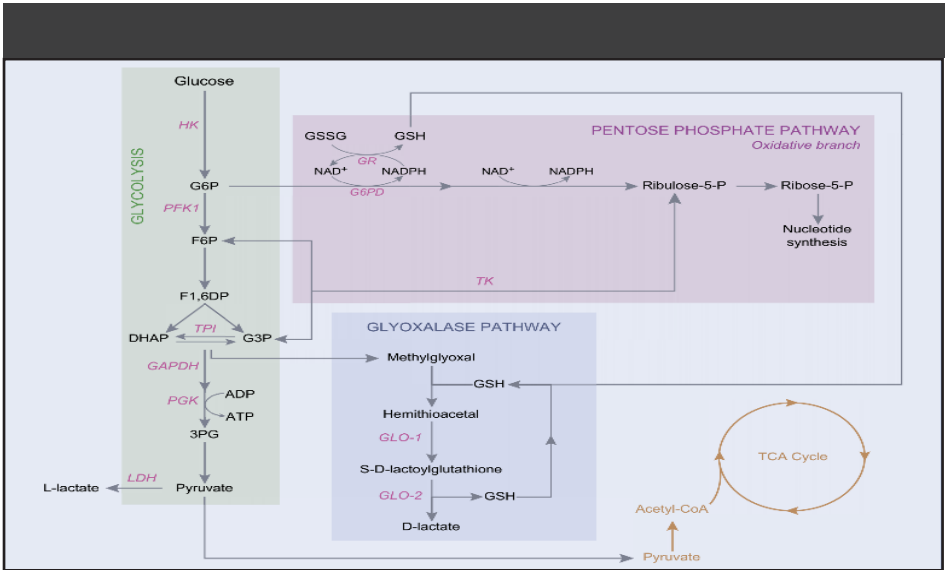
Reaktif dikarboniller MGO, DG ve glioksal, diyabetik hastaların serumunda kan şekeri seviyeleri ile birlikte yükselir (3).

Oldukça reaktif bir dikarbonil bileşiği olan MGO oluşumu ve birikimi, tip 2 diyabetin patogeneğinde, diyabetin vasküler komplikasyonlarında ve diğer bazı yaşla ilişkili kronik enflamatuvar hastalıklarda (kardiyovasküler hastalık, kanser ve merkezi sinir sistemi hastalıkları) rol oynamıştır. MGO esas olarak glikolizin bir yan ürünü olarak oluşturulur ve fizyolojik koşullar altında glioksalaz sistemi tarafından detoksifiye

edilir (şekil 2) (2).

Metilglioksal (MGO), triosefosfat dihidroksiaseton fosfatın (DHAP) ve gliseraldehit-3-fosfatın (G3P) kendiliğinden bozunmasıyla oluşur. Bu triozlar, glikolizin ara ürünleri olarak oluşturulur. Artan MG seviyeleri, glioksalaz sistemi tarafından detoksifiye edilir. Bu sistemde MG, indirgenmiş glutatyon (GSH) ile bir hemitiyoasetal oluşturur. Hemitiyoasetal, glioksalaz 1 (Glo1) için bir substrat görevi görür. Glo1, hemitiyoasetalin tioester S-D-laktoilglutatyona dönüşümünü katalize eder. Glioksalaz 2 (Glo2) enzimi, son ürün D-laktat oluşturmak için S-D-laktoilglutatyona hidrolizini katalize eder. Bu reaksiyon sırasında GSH geri dönüştürülür. MGO oluşumu, pentoz fosfat yolağı (PPP) enzim transketolazını (TK) lipitte çözünür tiamin türevi benfotiamin ile aktive ederek azaltılabilir.

MGO'nun insülin direncinin bir modülatörü olduğuna dair ortaya çıkan kanıtlar da vardır. MGO tarafından insülin molekülü-



Şekil 1: (Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. Methylglyoxal, a highly reactive dicarbonyl compound, in diabetes, its vascular complications, and other age-related diseases. Physiological Reviews.) alınmıştır

nün yapısal ve fonksiyonel anormallikleri insülin direncinin patogeneze katkıda bulunabilir. Ek olarak, MGO kas hücrelerinde, endotel hücrelerinde) ve β -hücrelerinde insülin sinyalleşmesinin karmaşık moleküler yollarına müdahale eder ve bu nedenle doğrudan insülin direnciyle bağlantılıdır. Bu nedenle MGO sadece hiperglisemi akışının bir yansıması değildir, aynı zamanda insülin direncini ve β -hücre disfonksiyonunu indükleyebilir ve dolayısıyla Tip 2 diyabetes mellitusa (T2DM) yatkınlık oluşturabilir².

MGO ve MGO'den türetilen AGE'ler ile diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişki çok sayıda deneysel ve klinik çalışmada araştırılmıştır. AGE'lerin cilt seviyelerinin diyabetik nefropati, diyabetik nöropati ve diyabetik retinopatinin ilerlemesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (3). Fakat, Hansen C. ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında; İyi tedavi edilmiş kısa süreli takipli (~5,8 yıl) diyabetik hastalarda serum MGO seviyelerinin, kardiyovasküler otonomik nöropati, diyabetik periferik nöropati veya ağırlı diyabetik nöropati ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (4).

McLellan ve arkadaşlarının 1994'te yaptıkları bir çalışmada; Metilglioksalin glioksalaz sistemi tarafından metabolizması, diyabetik komplikasyonların gelişimi ile bağlantılı olabileceği belirtilmiştir (5).

MGO'nin, AGE'ler aracılığıyla Anaplastik tiroid kanserinde, tümör-ındükleyici faktör olarak hareket ettiğini ve MGO temizleyicilerinin ve/veya Glo1 aktivatörlerinin bu malignite için potansiyel terapötik stratejiler olarak araştırılabileceğini öngörmüşlerdir (6).

X. Kong ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada: Plazma MGO düzeyi, yeni tanı konmuş T2DM'li hastalarda, kontrol bireylerinden anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiş. Ayrıca MGO'nin plazma seviyesi, glikozile hemoglobin A1c ve malondialdehit ile pozitif korelasyon göstermiştir. Çoklu lineer regresyon analizi hem HbA1c hem de Ma-

londialdehit'in plazma MGO seviyesinin önemli bağımsız belirleyicileri olduğunu ortaya koymuşlardır (7).

Dikarbonil Stresinin Önlenmesi için Terapötik Stratejiler

Yüksek dikarbonil stresin, T2DM'nin karakteristiğidir ve diyabetik komplikasyonların gelişimi ile ilişkilidir. Son araştırmalar, iskelet kasındaki dikarbonil stresinin, insülin direncinin gelişiminde ve T2DM'nin başlangıcında nedensel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Dikarbonil stresine karşı birincil hücresel savunma, Glo1'in protein ekspresyonu ve enzimatik aktivitesi tarafından kontrol edilen glioksalaz enzimatik savunma sistemleridir. Glo1'i indüklemeyi hedefleyen yeni tedaviler, iskelet kasındaki etkilerin göstergesi olarak tüm vücut glikoz kontrolünü iyileştirir ve T2DM için bir sonraki adjuvan tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür (8).

Non-obeş 96 Tip 2 DM hastasında 2011 yılında yapılan bir çalışmada da Metformin ve repaglinid ile 4 aylık tedavi sonrası 3-deoksiglukozanda azalma tespit edilmiştir (9).

GLO1 İndükleyici Tedavi

Nuclear factor-erythroid 2 p45 subunit-related factor 2 (NRF2) uyararak GLO1 protein ekspresyonunu artırır. NRF2, GLO1'in bazal ve indüklenebilir ekspresyonunu destekleyen bir transkripsiyon faktörüdür. İnsan deneyleri, trans-resveratrol ve hesperetin (tRES/HESP) GLO1 protein ekspresyonunu ve aktivitesini arttırmada, plazma MG ve MG-yönelimli protein modifikasyonlarında NRF2 sinyalizasyonu ile azalmalar ile birlikte etkinliğini göstermiştir

Gelecekteki araştırmalar, tRES/HESP tedavisinin dokuya özgü NRF2-GLO1-MG ekseninde karaciğer ve iskelet kası etkileri üzerine yoğunlaşabilir.

Mingzhan Xue ve arkadaşlarının 2016 da yaptığı bir çalışmada Trans-resveratrol ve Hesperetin koformülasyonunun (glyoxalase 1 enzim indükleyicileri), fazla kilolu ve obez bireylerde metabolik ve vasküler sağlık için uygun tedavi olabileceği ifade edilmiştir (10).

Sonuç:

MGO, proteinlerin ve DNA'nın enzimatik olmayan glikasyonunun başlıca öncüsüdür ve daha sonra gelişmiş glikasyon son ürünlerinin oluşumuna yol açar. MGO ve MGO kaynaklı ileri glukoz ürünleri, organ ve dokuların işlev ve fonksiyonlarını etkileyebilir.

MGO, diyabet gelişimi, diyabetin vasküler komplikasyonları ve diğer yaşa bağlı hastalıklar ile ilişkilidir. MGO ile ilişkili komplikasyonları tedavi etmeye yönelik müdahaleler henüz klinik ortamda mevcut olmasada, yıllar içinde MGO'yu düşürmek için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir.

MGO'ü hedeflemek, ilgili hastalıkları hafifletmek için yeni terapötik uygulamalar sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Nigro C, Leone A, Fiory F, et al. Dicarbonyl Stress at the Crossroads of Healthy and Unhealthy Aging. *Cells*. 2019;8(7):749. doi:10.3390/CELLS8070749
2. Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. Methylglyoxal, a highly reactive dicarbonyl compound, in diabetes, its vascular complications, and other age-related diseases. *Physiological Reviews*. 2020;100(1):407-461. doi:10.1152/physrev.00001.2019
3. Brings S, Fleming T, Freichel M, Muckenthaler MU, Herzig S, Nawroth PP. Dicarbonyls and Advanced Glycation End-Products in the Development of Diabetic Complications and Targets for Intervention.

International journal of molecular sciences. 2017;18(5). doi:10.3390/IJMS18050984

4. Hansen CS, Jensen TM, Jensen JS, et al. The role of serum methylglyoxal on diabetic peripheral and cardiovascular autonomic neuropathy: The ADDITION Denmark study. *Diabetic Medicine*. 2015;32(6):778-785. doi:10.1111/DME.12753
5. McLellan AC, Thornalley PJ, Benn J, Sonksen PH. Glyoxalase system in clinical diabetes mellitus and correlation with diabetic complications. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1994;87(1):21-29. doi:10.1042/CS0870021
6. Antognelli C, Moretti S, Frosini R, Puxeddu E, Sidoni A, Talesa VN. Methylglyoxal Acts as a Tumor-Promoting Factor in Anaplastic Thyroid Cancer. Published online 2019. doi:10.3390/cells8060547
7. Kong X, Ma M zhe, Huang K, et al. Increased plasma levels of the methylglyoxal in patients with newly diagnosed type 2 diabetes 2. *Journal of diabetes*. 2014;6(6):535-540. doi:10.1111/1753-0407.12160
8. Mey JT, Haus JM. Dicarbonyl Stress and Glyoxalase-1 in Skeletal Muscle: Implications for Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5(September):1-9. doi:10.3389/fcvm.2018.00117
9. Engelen L, Lund SS, Ferreira I, et al. Improved glycemic control induced by both metformin and repaglinide is associated with a reduction in blood levels of 3-deoxyglucosone in nonobese patients with type 2 diabetes. *European journal of endocrinology*. 2011;164(3):371-379. doi:10.1530/EJE-10-0851
10. Xue M, Weickert MO, Qureshi S, et al. Improved Glycemic Control and Vascular Function in Overweight and Obese Subjects by Glyoxalase 1 Inducer Formulation. *Diabetes*. 2016;65(8):2282-2294. doi:10.2337/DB16-0153

DİYABETTE AKILCI İLAÇ

Gözardı Ettiklerimiz: Kullandığımız İlaçların Kontrendikasyonları ve Etkileşimleri Pioglitazon DPP4 inhibitörleri SLT2 inhibitörleri

Doç. Dr. Nazlı GÜLSOY KIRNAP
Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Xenobiotik (ilaç- toksinler) metabolizması Xenobiotiklerin çoğu dört mekanizma ile metabolize edilir: **Cytochrome P450**

- CYP450 (CYPs)= CYP C Y P kodlayan gen
- Süperaille (300.000 den fazla protein 56 gen)
- Çoğu ilaç deaktive edilir (klopidogrel ve kodein aktive edilir)
- İlaç metabolizmasının %75 inden sorumlu

OAT3 (organic anion transporter)

- Renal proksimal tübül hücre hücrelerinin bazolateral membranında yer alır
- Penisilin Metotreksat İndometazin Siproflaksosin bu yolla metabolize edilir.

UDP-Glukuronosil Transferaz (UGT)

P- gp P-glikoprotein - multidrug resistance protein 1 MDR1

- Kolşisin, tacrolimus, kinidin, dexametazon, digoxin, proteaz inhibitörleri bu yolağın substratıdır.

PIOGLİTAZON

PPR- γ nükleer reseptör aktivatörüdür. PPR- γ enerji dengesi glukoz ve lipid metabolizmasında yer alan gen transkripsiyonunu değiştirir. Orta düzeyde glukoz düşürücü etkinliğe sahiptir.

Kardiyovasküler olay (sekonder koruma) ve inmede (primer koruma) olumlu et-

kilere sahiptir. Nonalkolik steatohepatit (NASH) progresyonunda gerileme çalışmalarında bildirilmiştir. Hipoglisemi riski düşüktür.

Uyarı

Kalp yetmezliği, hızlı kilo alma, dispne, ödem nedeni ile klinik monitorizasyonu ve gerekirse doz azaltımı veya stoplanması önerilir. En yaygın ciddi ilacı bıraktıran advers olay kalp yetmezliğidir. Pioglitazon- plasebo karşılaştırmasında kalp yetmezliği oranları %9 vs %7,7'dir. Bu nedenle ilacı bırakma oranları %1,3 vs %0,6'dır.

Kalp yetmezliği sınıflamasına göre NYHA evre I-II de pioglitazon önerilen dozu 15 mg/gün'dür.

İnsülin ve Sülfonilüre ile kullanımında (3ay-6ay)

Kilo alma, ödem, hipoglisemi, üriner enfeksiyon, üst solunum yolu enfeksiyonu, hipertansiyon görülebilir. Bu nedenle insülin veya insülin sekretakokları ile verilecek ise hipoglisemiye dikkat edilmesi %20 doz azaltımı önerilir.

Mesane kanseri

İki yıllık karsinogenik çalışmada erkek ratlarda 63 mg/kg gün üzerinde dozlarda görülmüştür.

2605 hastanın 14 (%0.54)'ünde 2633 plasebonun 5 (%0,19)'inde mesane kanseri bildirilmiş ve 13 yıllık takip sonuçları plasebodan farklı bulunmamıştır (HR =1,00;

95% CI: 0,59-1,72) (%0,2 vs

%0,08). Amerika Birleşik Devletleri'nde prospektif 10 yıllık çalışmada (HR =1,06 [95% CI0,89-1,26]) risk artışı olmamıştır. İngilterede yapılmış retrospektif bir çalışmada riski arttırdığı bildirilmiştir (HR: 1,63; [%95 CI: 1,22-2,19]). Genetik toksikoloji çalışmalarında mutojenik değildir. Özgeçmişinde veya aktif mesane kanserinde kontrendike uyarısı bulunmaktadır.

Fraktür

Pioglitazon tedavisi sırasında kadın hastalarda kırık riski göz önünde bulundurulmalı standart kemik sağlığının değerlendirilmesine dikkat edilmelidir. 34,5 aylık takibi olan bir çalışmada pioglitazon kullanan kadınlarda %5,1 (44/870) plasebo grubunda %2,5 (23/905) nonvertebral kırık gözlenmiştir. Erkeklerde sonuçlar plasebo ile benzerdir (%1,7-%2,1).

Böbrek

GFR orta (30-50 ml/dk) ve şiddetli (<30 ml/dk) böbrek yetmezliğinde eliminasyon yarı ömrü değişmediğinden doz ayarı gerekmiyor.

Karaciğer

- Child B-C de önerilmiyor
- Başlangıçta karaciğer fonksiyon testlerine bakılması ve 2,5 kat üstü düzeylerde kontrendike
- Bilinen karaciğer hastalığı yok ise takipte monitorizasyon önerilmiyor
- İçerdiği tokoferol yan zinciri nedeni ile troglitazon hepatotoksiktir.

Gebelik

Hayvan deneylerinde organogenezde advers etkisi gösterilmemiştir. İnsanda risk belirlemek için veriler kısıtlıdır. Maternal diyabetik ketoasidoz, preeklampsi, erken doğum eylemi, makrozomi riski vardır.

Laktasyon

Ratlarda yapılan deneylerde sütte tespit ediliyor, İnsanda veri eksikliği nedeni ile önerilmiyor.

DPP4 İNHİBİTÖRLERİ

Etkinlik

Orta düzeyde glukoz düşürücü etkilidir. GLP-1 ve GIP endojen deşragasyonu sağlayan DPP4 enzim inhibisyonu ile insülin sekresyonunda artma, glukagon sekresyonunda azalmaya yol açar. 12 tane DPP4 inhibitörü mevcut olup 4 tanesi FDA tarafından onaylıdır. DPP4 inhibitörlerinin antidiyabetik farmakokinetik mekanizmalar benzer diğer farmakokinetik özellikler farklıdır.

Linagliptin fekal yodan atılır. Diğerleri üriner yolla atılır. Yapılmış kardiyovasküler sonlanım çalışmaları;

- **Sitagliptin:** TECOS
- **Saksagliptin:** SAVOR-TIMI 53*
- **Alogliptin:** EXAMINE
- **Vildagliptin:** Metaanalizler

Bu çalışmalar sonucunda artmış ek kardiyovasküler hastalık risk artışı görülmemiştir. Kalp yetmezliği nedeni ile hospitalizasyonunda artış saksagliptinde bildirilmiştir (3,5% vs. 2,8%; HR, 1,27; %95 CI, 1,07 to 1,51; P=0,007).

Ciddi yan etkiler

Akut pankreatit (fetal ve nonfatal hemorajik ve nekrotizan) Allogliptinin EXAMİNE çalışmasında plaseodan farksız (%0,3-0,4) fatal pankreatit bildirilmemiş. Saxagliptinin SAVOR TİMİ 53 çalışmasında %0,3 ile plasebo ile benzer görülmüştür. Sitagliptinin TECOS çalışmasında fark yoktur (%0,3-0,2). Kaşıntı- Stevens-Jhonson send, **arthralji ciddi- yaygın (RA?)**, oligüri renal fonks kötüleşme, akut böbrek yetmezliği, nefes darlığı, konstipasyon, kilo alma, rabdomiyoliz

Sık yan etkiler: Hipoglisemi (Sülfoni-

lüre- insülin ile birlikte), burun akıntısı, boğaz ağrısı plaseboya göre ÜSYE daha yüksek (%15.5 vs %6.2), kalp yetmezliği riskinde artış (Saxagliptin ve Alogliptin için FDA 2016 uyarısı)

Kontrendikasyon Tip 1 DM, diyabetik ketoasidoz, pankreatit öyküsü

Uyarı

Sitagliptin GFR: 45-90 ml/dk doz ayarı gerekmiyor. GFR: 45-30 ml/dk 50 mg/gün, GFR: <30 veya hemodiyaliz-periton diyalizinde diyaliz zamanlamasına bakılmaksızın 25 mg/ gün. İleri karaciğer hasarında veri yok. Orta düzey karaciğer hasarında (Child <7) kötüleşme bildirilmemiş. Vildagliptin için kullanım süresince belli aralıklarla karaciğer fonksiyon testlerinin monitorizasyonu önerilir.

Gebe-laktasyon

Gebe ratlarda 1000 mg/kg da maternal toksisite oluşmakta. Plasental transfer ve laktasyonda tespit edilmiş. Toksik dozda plazma/süt: 4/1 oranı bildirilmiş. İnsanda veri yok

Pediyatrik yaş grubu- yaşlı hasta

Pediyatrik yaş grubunda önerilmiyor. 3884 hastanın izlendiği Faz III çalışmasında geriyatrik 65 yaş üstü (725 n) 75 yaş üstü (65 n) hastalarda sonuçlar gençlere göre benzer izlenmiştir.

COVID-19

DDP-4 pek çok dokuda immün sistem ve solunum sisteminde bulunur. SARS-COV2 virüsünün bu enzimi kullanarak hücre girişi sağlayabileceğine yönelik veriler var. Klinik çalışmalarda çelişkili veriler mevcuttur. Ağır enfeksiyon yoksa tedaviye devam önerilmektedir.

İlaç Etkileşimleri

Digoxin Pioglitazon warfarin etinil öst-radiol metformin gliburid simvastatin ile önemli etkileşimi yok

SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ

Etkinlik

Proksimal tübülde SGLT2 taşıyıcısını inhibe ederek glukoz reabsorpsiyonunu inhibe eder. Orta düzeyde glukoz düşürücü etkinliğe sahiptir. Kalp yetmezliği nedeni hospitalizasyonu azaltır (NYHA II-IV)

Uyarı- kontrendikasyon

- Tip 1 DM
- Diyabetik ketoasidoz
- Pediyatrik yaş grubu
- GFR<30 ml/dk
- Diyaliz

Kardiyovasküler olay ve kronik böbrek hastalığına progresyonunu azaltır:

- **Empagliflozin: EMPA-REG** çalışmasında kardiyovasküler ölümden azalma, kalp yetmezliği nedeni ile hospitalizasyonda azalma, miyokard infarktüsü veya inme riski plasebo ile benzer (NEJM 2015-ACC 2020) bildirilmiştir.
- **Canagliflozin : CANVAS ve CANVAS-R** çalışmalarında kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü veya inme riski (MECE)'nde azalma, kalp yetmezliği nedeni ile hospitalizasyonda azalma bildirilmiştir.
- **Dapagliflozin: DECLARE** çalışmasında kardiyovasküler ölümden azalma, MACE sonuçları plasebo ile benzer ve kalp yetmezliği nedeni ile hospitalizasyonda azalma bildirilmiştir.

Ciddi Yan Etki

Ketoasidoz (KŞ 250 mg/dl altında bile), ciddi üriner sistem enfeksiyonu, pyelonefrit, hipoglisemi (sülfonilüre ve insülin ile kullanımda), nekrotizan fasciit, alt ekstremitte amputasyonu (Canagliflozin ile 1000 hasta-yılı başına 5,9'a karşı plaseboda 2,8 olay)

Yaygın Yan Etki

Vajinal penil mantar enfeksiyonu, Üst solunum yolu enfeksiyonu, sık idrara çıkma, artmış kemik kırığı riski (canagliflozin 100 hasta yılı başına 1.09-1.59-1.19 (100-200-300 mg)

Renal

GFR> 45 ml/dk doz ayarı önerilmiyor. GFR 30-45 ml/dk aralığında kullanımı tavsiye edilmiyor (KŞ regülasyon endikasyonu amacı ile) . Kardiyovasküler olay ve ve kalp yetmezliği hospitalizasyonu amaçlı endikasyonda doz ayarı önerilmiyor. GFR<30 ml/dk ve diyalizde kontrendikedir.

Karaciğer

Hafif orta KC yetmezliğinde doz ayarı gerektirmez. Ciddi KC hasarında yarar zarar hesabı yapılarak verilmesi önerilmektedir. Labaratuvar

- Hct artışı (%2,3)
- LDL kolesterolde artışı (%2,5)
- Serum HCO₃'da azalma

Gebelik

Gebelik ve laktasyonda önerilmez. Hayvan çalışmalarına göre teratojeniktir. Fetal renal pelvik ve tübüler dilatasyona irreversible neden olmuştur. Laktasyonda sütte tespit edilebilir düzeyde olduğundan önerilmemektedir.

Yaşlı

Dapagliflozinin 65 yaş üstü hastalarda güvenlik ve etkinliği daha genç gruba göre benzerdir (%24 65 yaş üstü %3,5 75 yaş üstü). 65 yaş üstünde hipotansiyon advers olayı daha sık bildirilmiştir. Empagliflozinin 65 yaş üstü (%32) 75 yaş üstü (%6) idrar yolu enfeksiyon oranı yüksek, 25 mg da daha yüksek hipotansiyon görülmüştür.

İlaç Etkileşimleri

Empagliflozin direkt atılır; %55 idrar %41 dışkı ile atılır. CYP'ye inhibisyon induksiyon etkileri yok dekek kadar düşüktür.

Dapagliflozin metabolize olur (UDP-Glukuronosil Transferaz (UGT) ile metabolize edilir

%10 CYP) P-gp ve OAT3 substratıdır. Esas olarak idrarla atılır %15 dışkı

Metformin Pioglitazon Sitagliptin Glimpepid HCT Valsartan Simvastatin Rifampin ile kullanımda doz ayarına gerek yoktur.

Metabolizma-İlaç etkileşimi

Canagliflozin UDP-Glukuronosil Transferaz (UGT) ile metabolize edilir, %7 CYP3A4 ile matabolize edilir. P-gp ve CYP nin zayıf inhibitörüdür.

Rifampin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir UGT indüklediğinden, kanagliflozin için doz artışı düşünülmelidir. Digoxin ile birlikte alındığında Digoxinin plazma konsantrasyonunu %30 arttırdığı bilinmelidir.

Karsinogenez

Canagliflozin ile yapılan fare deneylerinde artmış tümör riski tespit edilmemiştir. Ratlarda lutein hormon (LH) yüksekliğine sekonder artmış testiküler tümör riski bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda erkeklerde LH yüksekliği görülmemiştir. Renal tübüler adenom ve karsinom ratlarda artmıştır.

COVID-19

DKA riski nedeni ile aktif enfeksiyonda kullanımı riskli sayılabilir. Sıvı denge bozukluğu, renal fonksiyon bozukluğunda önerilmez. Ciddi COVID-19 da stoplanması önerilir.

Kaynaklar

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. 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* 2018;61:2461-2498.
2. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2019 executive summary. *Endocr Pract* 2019;25:69-100.
3. Lingvay I. Sodium glucose cotransporter 2 and dipeptidyl peptidase-4 inhibition: promise of a dynamic duo. *Endocr Pract* 2017;23:831-840.
4. Yassin SA, Aroda VR. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors combined with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a review of current clinical evidence and rationale. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:923-937
5. US Food and Drug Administration. Drug safety communication (December 4, 2015). FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>. Accessed February 19, 2020
6. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, Zhang W, Pfister M, Griffen SC, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:47-54
7. Smulders RA, Zhang W, Veltkamp SA, van Dijk J, Krauwinkel WJ, Keirns J, et al. No pharmacokinetic interaction between ipragliflozin and sitagliptin, pioglitazone, or glimepiride in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:937-943.

GELECEKTE ÖN PLANA ÇIKACAK ENDOKRİN DOKU VE HORMONLAR

Prof. Dr. Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ, MD, PhD
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

1. Tip 2 Diabetes Mellitus patofizyolojisinde önemli yeri olan yeni hücreler:

A. Stellate hücreler (Ito hücreler):

Bu hücreler ilk defa olarak Carl von Kupffer tarafından, 1876'da 'Sternzellen' adı ile tanımlandı. Bir asır boyunca hiç üzerinde durulmadı. Daha sonra 1971 yılında Kenjiro Wake tekrar bu hücrelerden bahsetti ve bu hücrelerin bazı hastalıklarda önemi anlaşılmaya başlandı. Stellate hücreleri özellikle karaciğer ve pankreasta bulunmaktadır. Ayrıca akciğerler, böbrek ve barsakta da varlıkları gösterilmiştir. Bu hücreler, retinoidleri lipid vezikülleri içinde depolarlar.

Pankreatik stellate hücreler 1980'li yıllarda tanımlanmaya başladı. Hepatik stellate hücrelere benzedikleri için, pankreastaki hücreleri ayırt etmek daha kolay oldu. Toplam pankreas hücre grubunun %4-7'sini oluşturmaktadırlar. Pankreas stellate hücreler, pankreas dokusunda ekstraselüler matriks yapım ve yıkımını düzenleyerek iskelet yapısının korunmasını sağlar. Bu nedenle pankreas için vazgeçilmez hücrelerdir. Ekzokrin pankreasta ortaya çıkan bir akut stres sonrası asinar hücrelerde nekro/apoptozis gelişmesinde ve amilaz lipaz enzimlerinin yükselmesinde rol alır.

Langerhans adacıklarında ise aktive olmamış sessiz stellate hücrelerin insülin ve glukagon salgılanmasında önemli olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Diyabetin ileri dönemlerinde de izlet fibrozisinden sorumlu olan hücrelerdir. Adacıklar arasındaki stellate hücreler de lipid vezikülleri içinde retinoidleri depolar. PPAR- γ ve A vitamini varlığında, bu hücrelerde lipid veziküllerinde depolanma gerçekleşebilir. All-trans

retinoik asid, stellate hücrelerinin, A vitamini depolamış lipid veziküllere sahip sessiz hücreler olmasını indükler. Bu şekilde sessiz stellate hücreler, diğer adacık hücrelerinin metabolik ve biyolojik homeostazı için işlev görür. Metabolik stres, hipoksi ve bazı toksinler varlığında bu hücreler aktive olur. Hiperglisemi ve hiperinsülineminin pankreas stellate hücreleri aktive ettiği gösterilmiştir. Aktif stellate hücreler ise inflamasyon ve fibrozis gelişimine katkıda bulunur. Tip 2 diyabet sürecinde pankreasta izlet fibrozis gelişimi adacık morfolojisinde yanlış organizasyona yol açarak β -hücre fonksiyon ve hücre kaybının progresyonuna neden olur.

In vitro çalışmalarda ve bazı hayvan çalışmalarında özellikle PPAR- γ agonistlerinin ve diğer çalışmalarda GLP-1 reseptör analogları ve SGLT2 inhibitörlerinin de farklı moleküler yollarla ile pankreas stellate hücreleri inaktive edebildiği gösterilmiştir.

Önümüzdeki yıllarda, tıpkı non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında olduğu gibi, bu hücrelerin Tip 2 diyabet patofizyolojisindeki yeri ve inaktifleşmelerine yönelik geliştirilen alternatif tedaviler oldukça çok günde gelecekteki gibi gözükmektedir (1-10).

B. GLUKOZ SENSÖRLERİ

Bu hücreler 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir. Beyine glukoz seviyelerini sürekli normal seviyede tutmak için periferik glukoz seviyelerini algılayan sensör hücreler vardır.

Aslında beyin interstisyel sıvısındaki glukoz seviyeleri, periferdekinin %20-30'u civarındadır. Sadece dolaşım yolu ile periferdeki glukoz değişimleri, ancak 60-90

dakika sonra beyin interstisyel sıvısında kararlı seviyeye ulaşabilir. Bilindiği gibi arka beyin, ventro-medial hipotalamus gibi kan şekeri regülasyonunda önemli beyin bölgeleri, aslında kan beyin bariyerinin arkasındadır. Bu nedenle periferdeki glukoz değişimlerinin anlık olarak beyine iletilmesi için tıpkı termoreülasyonda olduğu gibi ek mekanizmalar gerekir.

Portal ve süperior mezenterik ven duvarında SGLT3 hücreleri vardır. Bu hücreler glukoz sensör görevi görür. Glukoz için Km seviyeleri çok düşüktür ve plazmada 6 mM glukoz konsantrasyonunu algılayabilirler. Bu durumda glukozun portal ven içinde düşüş ve yükselişlerine hassastırlar. Bu hücreler vagal ve spinal afferent sinirler aracılığı ile portal sistemdeki glukoz miktarı hakkında, nukleus traktus solitarius ve oradan da hipotalamusa bilgi gönderirler.

Tip 2 diyabet patogeneğinde, beyinin periferdeki glukozu algılayamama sorunu, çok önemlidir. Önümüzdeki dönemde periferik glukoz sensörlerinin biyolojik yapısı, anatomik dağılımı, genetik ve/veya edinsel bozukluklarının tip 2 diyabet patogeneindeki yeri ile ilgili çalışmalar ve bunları hedefleyen tedavi seçenekleri daha çok araştırılacak ve konuşulacak gibi gözükmektedir (10,11).

2. Tip 2 diabetes mellitus ve intestinal glukoneogenesis

Portal glukoz miktarının beyin tarafından algılanması ile tokluk hissi ve enerji harcanması ile ilgili yollar aktifleşir. Hepatik glukoz çıkışı azalır. Portal sistemdeki glukoz erken postprandiyal dönemde gıdalardaki karbonhidratlar tarafından belirlenirken, geç postprandiyal dönem ve postabzortif dönemde distal barsaklardaki intestinal glukoneogenesis ile belirlenir. Distal barsak hücrelerde sağlıklı bir glukoneogenesis sonucu portal glukoz sensörler aracılığı ile vagal ve spinal afferent sinirler uyarılır. Dolayısı ile beyinde ilgili merkezlere, portal sistemdeki glukoz miktarı hakkında bilgi gönderilmiş

olur. Bu şekilde beyinde tokluk hissinin ve enerji metabolizmasının artışı ile ilgili iletilerin başlaması söz konusu olur. Intestinal glukoneogenesis yapılabilmesi için ise, protein ve lif içeren gıdaların sindirilmesi ve oluşan oligopeptidlerin portal ven üzerindeki μ -opioid reseptörleri uyarması gerekmektedir. Benzer şekilde barsak mikrobiyotası tarafından, lifli gıdaların sindirilmesi ile oluşan kısa zincirli yağ asitleri de portal sistemdeki FFAR3 reseptörleri uyararak intestinal glukoneogenesis ile ilgili genlerin transkripsiyonunu sağlar.

Sonuç olarak proteinli ve lifli beslenme ile, geç postprandiyal ve postabzortif dönemde intestinal glukoneogenesis aktifleşir ve portal glukoz miktarı artar. Bu durum da tokluk hissi ve enerji metabolizmasının hızlanmasına neden olur (12,13).

Hangi enetrositlerin bu senaryoda rol aldığı, biyolojik yapıları ve intestinal glukoneogenesisi uyaracak moleküllerin keşfi, gelecek dönemde araştırmaya açık konulardır.

3. Lipoksinler

İnflamasyonu kontrol eden molkeüllerdir. İnflamasyon sürecinde makrofajlar tarafından arakidonik asitten sentezlenirler. Reseptörlerine bağlanarak dokudaki inflamasyonun yatışmasına neden olurlar. Önemli bir kontrol mekanizmasını oluştururlar. Bilindiği gibi, Tip 2 diabetes mellitusda kronik, düşük dereceli inflamasyon söz konusudur. Adipoz dokuda inflamasyonun kontrolü için lipoksinler tedavi seçenekleri arasında olabilir (14). Bu bağlamda, gelecekte sentetik lipoksin mimetiklerinin, diyabetin ve komplikasyonlarının tedavisindeki yerini irdeleyen kapsamlı bilimsel araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Stellate cells in health and disease. 271-306, 2015.
2. Carmona R, Barrera S, Chapuli-Mu-

- noz R. Retinoids in Stellate cells: Development, Repair, and Regeneration. *Journal of Developmental Biology* 7(2), 2019.
3. Bynigeri RR, Jakkampudi A, Jangala R ve ark. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. *World J Gastroenterol* 23:382-405, 2017.
 4. Jin G, Hong W, Guo Y, Bai Y, Chen B. Molecular mechanism of pancreatic stellate cells activation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Cancer* 11(6):1505-1515, 2020.
 5. Sarpar M, Cortes E, Lieberthal TJ, Hernandez AR. ATRA modulates mechanical activation of TGF- β by pancreatic stellate cells. *Scientific Reports* 6,27639, 2016.
 6. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 53 (suppl 3): S16-S21, 2004.
 7. Kim JW, Ko SH, Cho JH ve ark. Loss of beta-cells with fibrotic islet destruction in type 2 diabetes mellitus. *Front Biosci* 13:6022-6033, 2008
 8. Cottle L, Gan WJ, Samra JS ve ark. Structural and functional polarisation of human pancreatic beta cells in islets from organ donors with and without type 2 diabetes *Diabetologia* 64,618-629,2021.
 9. Lee E, Ryu GR, Ko SH, Ahh YB, Song KH. A role of pancreatic stellate cells in islet fibrosis and beta cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Research Communications* 485(2):328-334, 2017.
 10. Yang Y, Kim JW, Park HS, Lee EY, Yoon KH. Pancreatic stellate cells in the islets as a novel target to preserve the pancreatic β -cell mass and function. *J Diabetes Investigation* 11:268-280, 2020.
 11. Brain control of blood glucose levels: implications for the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetologia* 64;5-14, 2021.
 12. Bensten MA, Mirzadeh Z, Schwartz MW. Revisiting how the brain senses glucose and why? *Cell Metabolism* 29(1); 11-17, 2019.
 13. Mithieux G, Stein AG. *Diabetes Research and Clinical Practice* 105(3), 295-301, 2014. Soty M, Stein AG, Rajas F, Mithieux . Gut-Brain glucose signaling in energy homeostasis. *Cell Metabolism Perspective*, 1231-1242, 2017.
 14. Recchiuti A, Cianci E, Simiele F, Romano M. Lipoxins, resolvins, and the resolution of Inflammation. *Lipooxygenases in Inflammation* 211-239, 2016. Jayashree A, Walia CNS. Lipoxins: nature's way to resolve inflammation. *Journal of inflammation research*. 2015.

SÜREKLİ GLUKOZ İZLEM SİSTEMİ KULLANIMINDA BESLENME DAVRANIŞININ DEĞERLENDİRİLMESİNİN ÖNEMİ

Uzm. Dyt. Neslihan KOYUNOĞLU BİNGÖL
Neslihan Koyunoğlu Bingöl Muayenehanesi

Diyabet, antihiperglisemik ilaçları kullanımı ile birlikte beslenme tedavisi ile yaşam tarzı ve öz bakım davranışını kendi kendini yönetebilecek bilgi ve deneyime sahip eğitilmiş diyabetli bireyleri gerektiren karmaşık bir sağlık sorunudur (1).

Diyabetli, hedef değerlere ulaşabilmek için kan şekeri sık ölçmesi gerekir. İnsüline bağımlı diyabetliler ile sürekli subkutan insülin infüzyonu (CSII; insülin pompa tedavisi) kullanan diyabetlilerin şeker ölçüm takip değerleri ilaç ve beslenme tedavilerinin ayrılmaz bir parçasıdır.

Diyabet teknolojileri, diyabetlinin yaşam tarzı ve kan şekeri düzeylerini yönetmesine yardımcı olan donanım, cihaz ve yazılımların tümüdür. Ambulatuvar glukoz takip sistemi olarak adlandırılan Continuous Glucose Monitoring (CGM) sistemler, cilt altı dokudaki intertisyel sıvıdan gün boyu sürekli glukoz ölçümü yapar ve kayıt alırlar. Yapılan ölçüm sayısı cihaza göre 288-720 arasında değişir. Bu ürünler, bireysel kullanıma yöneliktir. Diyabetlinin cilt altı dokudaki glukoz değerini, kan şekerinin o andaki düşme veya yükselme meyiline ilişkin cihaz uyarılarını ekrandaki değişim hızı veya trend okları sayesinde gün içindeki glisemik değişkenliği görmesini sağlar. Cihazların birçoğu aile bireyleri veya sağlık profesyonelleri ile sürekli paylaşım (uzaktan izleme) imkânı verir (2).

Teknoloji hızla değişmekle birlikte, her duruma ve bireysel ihtiyaca uygun teknolojik cihazlar henüz mevcut değildir. Diyabet teknolojileri, kullanılan cihazlar, verilen eğitimler ve kan şekeri takip sıklığının artması ile diyabetlinin yaşam ka-

litesini ve sağlığını olumlu yönde etkilemektedir. Teknolojik cihazlar, diyabetlinin ihtiyaçlarına, isteklerine, beceri düzeyine ve cihaza ulaşım durumuna uygun olarak kişiselleştirmesi gerekir (1,2). Ayrıca diyabetlilerin gün içinde yaşadıkları hipo/hiperglisemilerinin beslenme düzeni ve medikal tedavinin etkisini değerlendirme açısından oldukça faydalı araçlar olduğu düşünülmektedir (1).

Diyabetlinin, kendi kendine yönetebilme becerisini sağlamak amacı ile CGM kullanımı, anlık glukoz seviyelerinin yanı sıra cihazın glukoz seviyelerini gösteren değişim yönü ve hızı hakkında bilgi veren (trend) okları sayesinde anında geri bildirim sağlar. Bu bilgiler diyabetli kişilerin beslenme tedavisi, egzersiz etkisi, öğün zamanı ve insülin dozu ile Oral antidiyabetiklerin (OAD) düzenlenmesi ile ilişkili bireye özgü tedavi kararlarının verilmesinde uygun tedavilerin belirlenmesine olanak sağlar (2,3).

Glukoz İzleminde Yeni Kavramlar ve CGM Raporu Değerlendirme

Diyabet ile ilgili uluslararası birçok kurumun yayınladığı, sürekli glukoz ölçüm sistemi bulgularının yorumlanmasında CGM raporunda aşağıdaki bilgilerin bulunması gerekir.

Ambulatuvar Glikoz Profili (AGP) Raporlarının Değerlendirilmesi

AGP gibi görsel ipuçları içeren standartlaştırılmış, tek sayfalık glikoz raporları, tüm CGM cihazları için standart bir çıktı

olarak düşünülmelidir (1).

- Takılı olduğu sürece cihazın aktif olduğu zaman yüzdesi: 14 günlük sürenin $>70\%$ 'ine ait glukoz izlem verisi olmalıdır,
- Ortalama glukoz: Cihazın takılı olduğu süredeki cilt altı doku ortalama glukoz düzeyinin mg/dl cinsinden verir.
- Glukoz yönetim göstergesi (Glukoz management indicator-GMI): Cihazdaki ölçüm sonuçlarına dayanarak hesaplanan tahmini A1c(e Hb1Ac, eA1C) değeridir.
- Glisemik değişkenlik: Kan glukoz düzeylerinin gün içerisinde iniş ve çıkışları, bunların sıklığı ve süresi ile belirlenen bir parametredir. Glisemik kontrolü değerlendirmek için ek bilgi vermektedir. Glukoz iniş çıkışlarının ortalama boyutudur. Glukoz değişkenlik hedefi CV <36 önerilir.

Hedefin üzerinde geçirilen zaman (Time above range-TAR):

- Düzey 2: Glukoz >250 mg/dl arasında geçirilen zamanın oranı ve süresi,
- Düzey 1: Glukoz 181-250 mg/dl aralığında geçirilen zamanın oranı ve süresi,
- TAR düzey 1 $<25\%$ (<6 saat), düzey 2 $<5\%$ (<1 saat 12 dk) olmalıdır. Yaşlı ve yüksek riskli hastalarda glukoz >250 mg/dl olan sürenin $<10\%$ (<2 saat 24 dk) bulunması yeterli kabul edilir.

Hedefte geçirilen zaman (Time in range-TIR):

- Bireyin hedeflenen glukoz aralığında (70-180mg/dl) geçirdiği zamanın oranı ve süresidir. Gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabette TIR $>70\%$ (>16 saat 48 dk) hedeflenir. Yaşlı ve yüksek riskli diyabetlilerde hedef (50% >12 saat) yeterli kabul edilir.

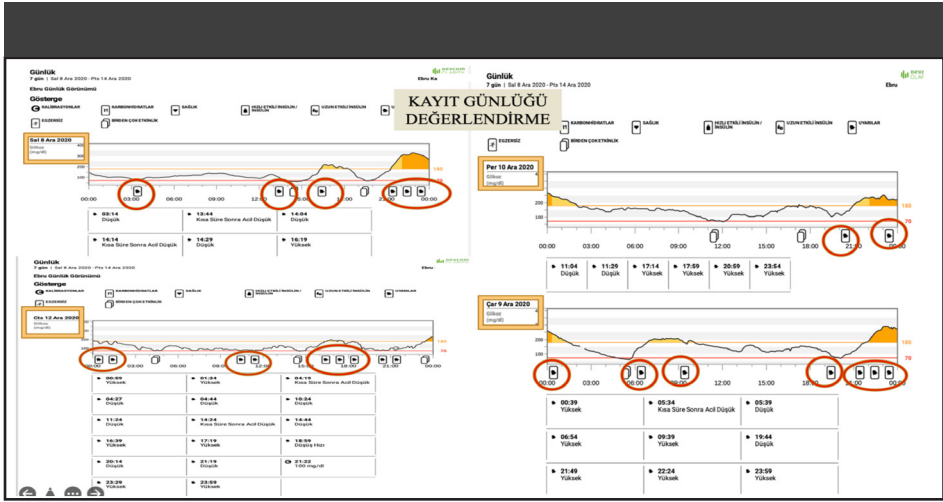
Hedefin altında geçirilen zaman (Time below range- TBR):

- Düzey1: Glukoz 54-69 mg/dl arasında geçirilen zamanında oranı ve süresi
- Düzey2: Glukoz <54 mg/dl aralığında geçirilen zamanın oranı ve süresi
- TBR düzeyi 1 $<4\%$ (<1 saat), düzey 2 $<1\%$ (<15 dk) olmalıdır. Yaşlı ve yüksek riskli hastalarda glukoz <79 mg/dl olan süresinin $<1\%$ (15 dk) bulunması istenir (1,4).

Tip 1 Diyabette CGM Kullanımı ve Beslenme Davranışının Değerlendirilmesi

CGM sistemleri özellikle tip 1 diyabetliler için tedavinin etkinliği ile sağlıklı glukoz değerlerine ulaşmada önemli bir role sahiptir. CGM verilerini değerlendirerek, diyabetlinin ihtiyaçları, glukoz hedefleri, pompa ayarı ve zamanını belirlemek için gerekli sistemlerdir (4). Tip 1 diyabetli olan Ebru Hanım, Diyabet Diyetisyenleri Derneğinin "Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi" önerileri ışığında ilk değerlendirmesi yapıldı (5). Ebru hn, 1988 doğumlu, 20 yıldır tip 1 diyabetli ve gebelik düşünüyor. Kilo 65 kg, boy,1,65 cm, BKI 23, Rize ve İstanbul arasında sık yolculuk yapıyor. Devlet memuru (sedanter) ve Covid dönemi evden çalışmalarını sürdürüyor. Dexom G-6 (real-time) CGM kullanıyor. İnsülin Detemir sabah, akşam 12 IU- 12 IU kullanıyor ve gebelik düşündüğü için İnsülin Glargin' den İnsülin Detemir'e geçiş yapıldığını belirtti. İnsülin Aspart sabah, öğle, akşam sırası ile 9IU-10IU-11IU kullanıyor ve yediği yemeğe göre dozlarını değiştiriyor. 20.11.2020 A1c: 5.74 ve gün içinde sık hipo/hiperglisemiler ile gece uyuma sorunu yaşıyor. Karbonhidrat sayımı eğitimi bilmiyor. Tükettiği besine göre tahmini insülin dozu uyguluyor. Günlük besin tüketim listesi ve kan şeker ölçüm raporlarını diğer görüşmeye kadar istendi, randevu verildi (5).

Diyabetlinin Dexom G-6 (real-time cgm) kayıt günlüğü verileri incelendiğinde



Tablo 1: Tip 1 diyabetlinin ilk Görüşme Kayıt Günlüğü Değerlendirilmesi

(Tablo-1), gün içerisinde, akşam üzeri ve gece 24:00 sonrası glukoz değerleri olması gereken değerlerin altında seyrettiği, akşam öğün sonrası hiperglisemiler yaşandığı gece ve sabaha karşı hipoglisemi yaşadığı görülmektedir.

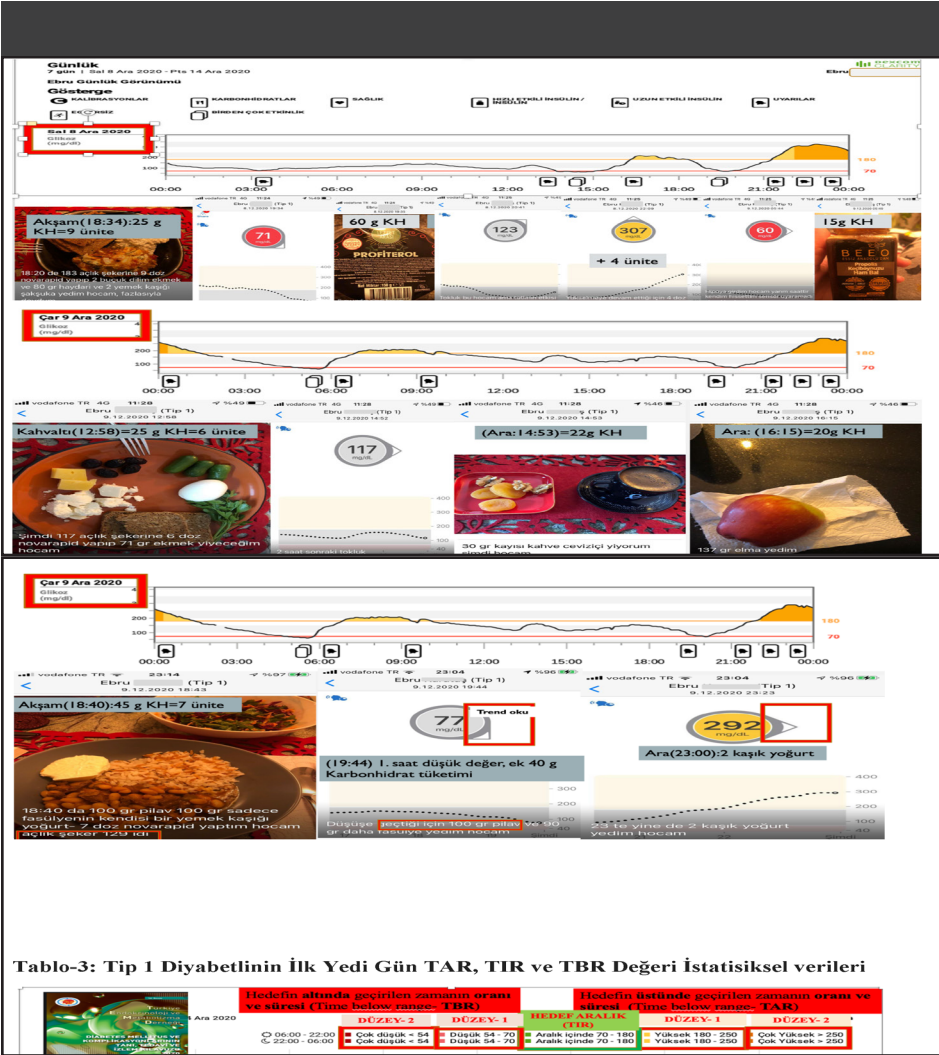
Besin tüketim kayıtları ile CGM kayıtları incelendiğinde (Tablo-2), akşam öğününde karbonhidrat (KH) miktarına bolus insülin dozunun fazla geldiği ardından hipoglisemi yaşandığı, hipoglisemiyi tedavi etmek için tüketilen kh türü ve miktarının uygun olmaması kaynaklı hiperglisemi yaşandığı, ek insülin dozu uygulaması sonucu gece yarısı hipoglisemi yaşandığı anlaşılmaktadır. Diyabetlinin öğün saatleri ve öğün sıklığının, ana ve ara öğünde tüketileceği kh miktarı, kh insülin oranı (K/I), insülin düzeltme faktörü (İDF) ve hipo/hiperglisemi yönetimi bilgisi vererek karbonhidrat sayımı eğitimi verilmesi planlandı.

Tip 1 diyabetli, Dexom G-6 (real-time cgm) raporlarını gönderemediği için AGP raporu yerine 7 günlük istatistiksel verileri incelendi (Tablo-3). Buna göre diyabetli, TAR ve TBR sınır değerlerini bazı günlerde geçtiği, dolayısıyla hipo/hiperglisemileri yaşandığı ve hedef aralık TIR %70

değerine sınıra yakın değerlerde ulaştığı görülmektedir.

Rehberlerde, diyabetlilerin self monitoring of blood glukoz (SBMG) verilerinde olduğu gibi CGM verilerinde ilk hedef hipoglisemi yaşama sıklığını azaltmak olduğu bildirilmiştir. Gerekirse glukoz hedef değerlerinin artırılması önerilmektedir (2,6). Diğer hedefler, gece glukoz değerleri, sabah açlık ve öğün öncesi glukoz değerleri ile postprandial glukoz değerlerinin glukoz regülasyonunun sağlanması için hedeflenmelidir (2).

Diyabetli görüşme sırasında besin tüketim kayıtları, CGM raporları dışında, fiziksel aktivite düzeyi, verilen medikal tedavi, laboratuvar verileri, besin ve beslenmeye yönelik inanç ve tutumları, psikososyal ve ekonomik şartları, gerekli değişimlere istekli olma hali sorgulanmıştır. Böylece beslenme tedavisinin, uygulama becerisini sağlayan içerikte olması hedeflenmektedir (5). Diyabetli ile görüşme sonucunda tüketmesi gereken karbonhidrat miktarı, tüketim kayıtları, besin seçimleri, besine ulaşma ve yaşam tarzına uygunluğu göz önüne alınarak, diyabetlinin uygulayabileceği şekilde planlanmıştır. Buna göre kah-



Tablo 2: İlk Görüşme Besin Tüketim Listesi ve Kayıt Günlüğünün Değerlendirilmesi

valtı 20 g kh, kuşluk 15 g kh, öğle 45 g kh, ikindi 15 g kh, akşam 45 g kh, gece ara 15 g kh tüketmesi hedeflenerek toplam 155 g kh öğün atlamadan tüketmesi önerilmiştir. Öğünlerde kh oranına uygun insülin doz uygulamasının önemi anlatıldı. Doktoraya referans edildi. Haftalık düzenli görüşmelerde, diyabetlinin kh içeren ve içermeyen besinleri, kh içeren besinlerin porsiyonuna düşen kh miktarları hakkında bilgiler ve-

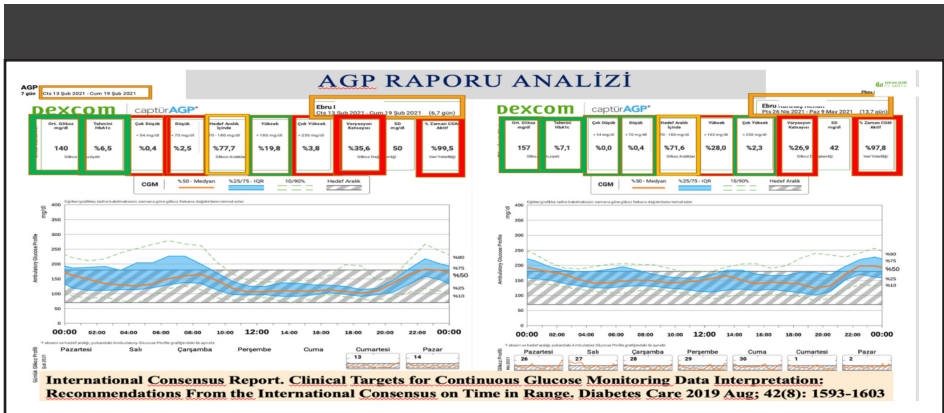
rildi. Besin porsiyonlarını doğru tahmin etmek için besin terazisi kullanması istendi. Besinlerin gram ağırlıkları ve kh bilgileri, diyabetlinin getirdiği günlük besin tüketim listelerinden faydalanılarak tekrar değerlendirildi. Diyabetli karbonhidrat sayımının başından itibaren 1,5 kilo verdi. Toplam insülin dozu 54 IU'den 36-37 IU üniteye düştü. Karbonhidrat sayımının ilk ve son dönemleri TBR değeri karşıla-

| Aralıkta Geçen Süre | Hedefin altında geçirilen zamanın oranı ve süresi (Time below range- TBR) | | | | Hedefin üstünde geçirilen zamanın oranı ve süresi (Time below range- TAR) | | | | | |
|---------------------|---|---------------|---------------|---------------|---|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | DÜZEY-2 | | DÜZEY-1 | | HEDEF ARALIK (TIR) | | DÜZEY-1 | | DÜZEY-2 | |
| | Çok düşük < 54 | Düşük 54 - 70 | Düşük 54 - 70 | Düşük 54 - 70 | Aralık içinde 70 - 180 | Aralık içinde 70 - 180 | Yüksek 180 - 250 | Yüksek 180 - 250 | Çok Yüksek > 250 | Çok Yüksek > 250 |
| Pts | | | | | | | | | | |
| % Çok Yüksek | 0 | 10 | 7 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 17 |
| % Yüksek | 0 | 10 | 20 | 6 | 9 | 9 | 90 | 77 | 77 | 77 |
| % Aralık İçinde | 0 | 6 | 4 | -1 | 12 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| % Düşük | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| % Çok Düşük | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| # Değerler | 33 | 288 | 285 | 270 | 270 | 289 | 210 | | | |
| Min | 92 | 61 | 59 | 69 | 43 | 64 | 86 | | | |
| Maks | 207 | 331 | 293 | 266 | 213 | 232 | 386 | | | |
| Ortalama | 148 | 135 | 153 | 156 | 108 | 116 | 151 | | | |
| Std. Sap. | 37 | 67 | 54 | 45 | 37 | 38 | 60 | | | |
| Çeyrek 25 | 121 | 95 | 117 | 121 | 81 | 84 | 107 | | | |
| Medyan | 145 | 113 | 146 | 154 | 105 | 103 | 134 | | | |
| Çeyrek 75 | 171 | 146 | 187 | 176 | 129 | 144 | 171 | | | |
| IQR | 63 | 44 | 70 | 56 | 48 | 60 | 64 | | | |
| IQ Std. Sap. | 17 | 13 | 19 | 13 | 15 | 16 | 19 | | | |
| SD Ortalama | 6 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 4 | | | |
| %VK | 25 | 50 | 35 | 29 | 34 | 33 | 40 | | | |

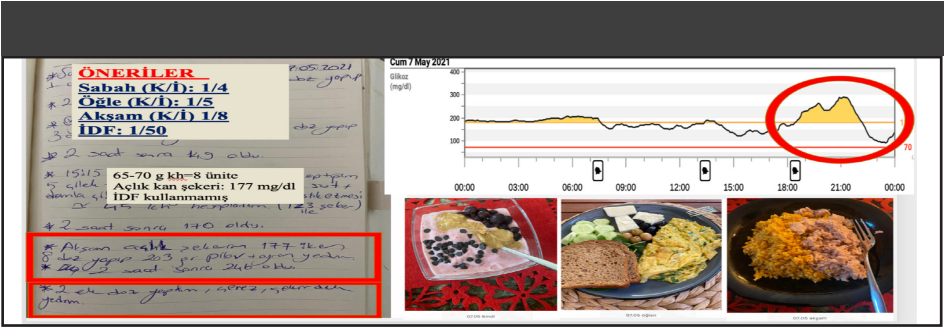
Tablo 3: Tip 1 Diyabetlinin İlk Yedi Gün TAR, TIR ve TBR Değeri İstatistiksel verileri

tırlığında (Tablo-4); ilk dönem çok düşük TBR değer %0,4 ve düşük TBR değer %2,5 iken tedavi sonunda, çok düşük %0,0 ve düşük değer %0,4 değerleri ile daha nadir hipoglisemi yaşadığı, yüksek TAR değerinin %19,8 den %28,0 çıkmasının, hedef kan değerlerinin hipoglisemiyi önlemek için yüksek tutulması kaynaklı olduğu ve bolus insülin dozunun azaltılması sonucu olduğu buna karşın çok yüksek TAR değerinin %3,8 den %2,3 düşmesi ile hiperglisemilerin önüne geçildiğinin ve hipoglisemi sonrası çok yüksek hiperglisemilerin kontrol altına alındığı anlaşılmaktadır.

TIR değeri karşılaştırıldığında (Tablo-4), hedefte geçirilen zaman %77,7 iken %71,6 değerinde gerilediği burada hipoglisemiyi engellemek için hedef değerlerin artırılması kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Glisemik değişkenlik, %35,6 iken %26,9 değerine gerilemiştir. Glukoz yönetim göstergesi (GMI) yani tahmini



Tablo 4: AGP Raporu TBR, TAR, TIR, GMI, Tahmini A1c, Ort. Glukoz, Varyasyon Katsayısı (CV) Değerleri



Tablo 5: Karbonhidrat Sayımı 3. Aşama Besin Tüketim Listesi ve CGM Raporu

A1c değeri %6,5'den %7,1 oranında arttığı, hipoglisemi yaşama sıklığı azalması kaynaklı, tahmini ortalama A1c değerinin arttığı yorumu getirilmiştir.

Tip1 diyabetlinin kan şekeri regülasyonunda hipo/ hiperglisemi yaşama sıklığı azaldığı için karbonhidrat sayımı 3. Aşamaya geçilmesine karar verildi. Sabah karbonhidrat insülin oranı (K/İ) 1/4, öğle K/İ oranı 1/5, akşam K/İ oranı 1/8 ve İnsülin düzeltme faktörü İDF 1/50 hesaplandı. Bununla birlikte hedef aralıkta geçen sürenin yüksek çıkması olarak, İDF faktörünün zaman zaman kullanılmaması olduğu anlaşıldı. Tablo-5'de diyabetlinin hiperglisemi yaşama nedeni araştırıldığında, öğün öncesi hiperglisemilerin hedeflenen değerin altına indirmek için İDF faktörü

kullanmadığı, İDF faktörünü uygulamama nedeni sorgulandığında İDF faktörünü kullanmakta çekindiği, bunun üzerine eğitimin tekrar edilerek etkin kullanımı sağlandı. Uygulama becerisi kazanması için görüşmelere çağrıldı.

Tip 2 Diyabette CGM Kullanımı ve Beslenme Davranışının Değerlendirmesi

CGM sistemleri etkin kullanıldığında, insülin tedavisi ile birlikte gerçek zamanlı ve aralıklı CGM kullanımı, glisemik hedeflere ulaşamayan tip 2 diyabetli için A1c'yi düşürmek ve/veya hipoglisemiyi azaltmak için yararlıdır (1). İnsülin doz ayarlamalarını yapabilmek veya hipoglisemiye neden olabilen medikal ajanların, hipo/hiperglisemi dönemlerini değerlendirmek açısın-



Tablo 6: Tip 2 Diyabet AGP Raporu Değerlendirmesi



Tablo 7: Tıp 2 Diyabetlinin TBT Öncesi Kayıt Günlüğü ve Besin Tüketim Verileri ip 2 Diyabet AGP Raporu Değerlendirmesi

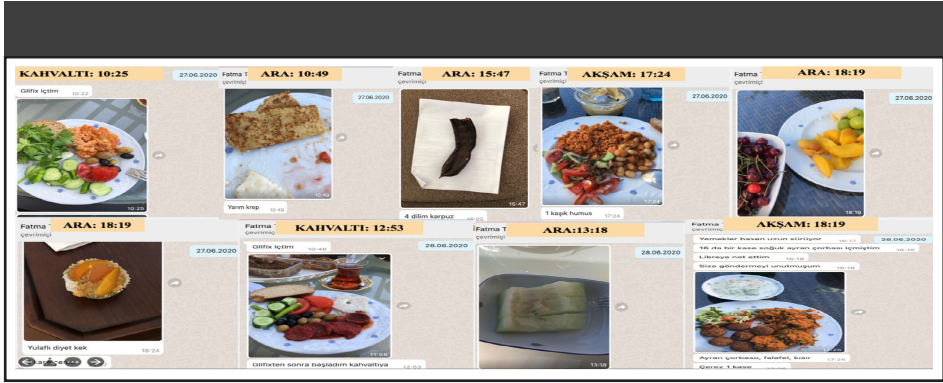
dan yararlı olabilir. Tip 2 diyabette, genellikle tip 1 diyabete oranla daha az glisemik değişkenlik ile hipoglisemiler gözlemlenir. Bu yüzden tip 2 diyabetlilerde, hipoglisemi sıklığı en aza indirmek ve hedef aralıkta geçen süreyi arttırmak mümkündür (7). Tip 2 diyabetli Fatma Hanım, Kbb Hekimi, 53 yaşında, 79 kilo, 171 cm boy, 2005 Over Ca nedeni ile kemoterapi tedavisi almış ve A1c: %6,4, medikal tedavi olarak 2 yıldır piagliptazon ve metformin kullanıyor. AGP rapor değerlendirildiğinde, çok düşük ve çok yüksek değerler yaşamadığı, düşük ve yüksek değerlerin %1 altında ve %98 hedef aralığın içinde olduğu görülmüştür. Glisemik değişkenlik %16,2 ile kan değerlerinin istikrarlı değişkenlik içinde olduğu, ortalama glukoz 120 mg/dl ve tahmini A1c (GMI) %6,2 ile laboratuvar değeri A1c ile benzer değerler göstermiştir (Tablo-6).

Kayıt günlüğü incelendiğinde (Tablo-7), sabah açlıkları ve gün içinde öğün sonrası glukoz değerlerinin yükseldiği, sabah öğün öncesi, öğleden sonraki açlık glukoz değerlerinin daha düşük seyrettiği, gece yarısı glukoz değerlerinin sabah karşı yükseldiği gözlenmektedir.

Besin tüketim verileri incelendiğinde (Şekil-1), sabah kahvaltısı dışında gün içinde öğle öğünü tüketmediği yada geçiştirdiği,

geç saatlerde akşam öğününü tükettiği, gece ara öğünde kh ağırlıklı beslendiği gözlemlendi. Bunun nedeni olarak, gün içerisinde yetersiz beslenmesi sonucunda akşam saatlerinde beslenme isteğinin artması olarak yorumlandı. CGM verileri sonrası sabah açlık ve öğün sonrası postprandial glukoz değerleri regülasyonunu sağlamak için doktor görüşmesi sonrası piagliptazon ve metformin tedavisine ek olarak sitagliptin eklendi. Medikal tedavi değişikliğinin ardından diyabetli, tıbbi beslenme tedavisine başladı. Özellikle öğlen ve ikinci öğünlerini atlamaması yönelik öneriler ve besinlerin karbonhidrat, protein, yağ içerikleri hakkında temel bilgiler verildi. Besinlerin ve kh porsiyon miktarları, öğün saatlerine uyumu sağlayacak pratik, uygulanabilir, ulaşılabilir besin çeşitliliği sağlandı. Bunun yanı sıra doğru besin porsiyonunu ayarlayabilmek için yiyecek terazisi kullanımı önerildi.

CGM'de not bilgisi kullanan diyabetli özellikle sabah öğününde aldığı karbonhidratın diğer öğünlere nazaran daha fazla hiperglisemiye yol açtığını farketti (Tablo-8). Tip 2 diyabetlilerde glukoz değeri günün diğer zamanlarına göre genellikle sabahları daha yüksektir (8,9,10,). Kahvaltısındaki kh miktarını, toplam kalorinin <math><10\%</math> ile sınırlandırıldığında, postpran-



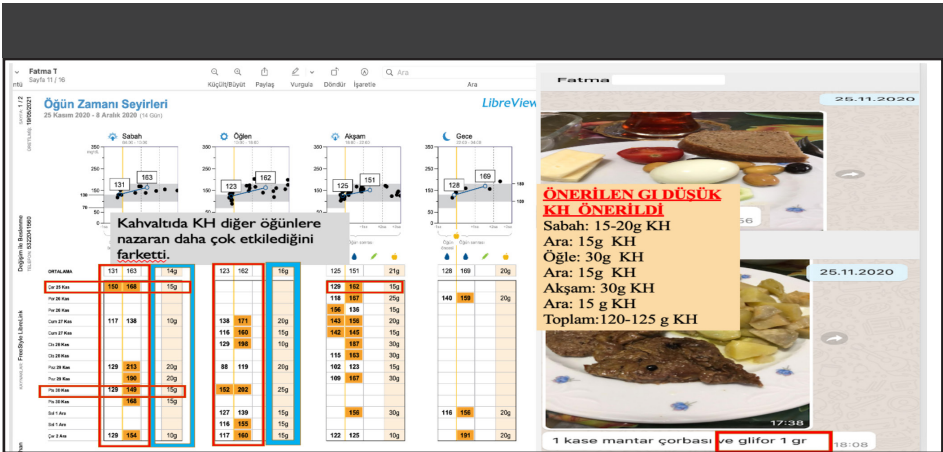
Şekil 1: İlk Dönem Besin Tüketim Kayıtları

dial glukoz yanıtı %74 oranında azaldığı bildirilmektedir (11,12,13,14).

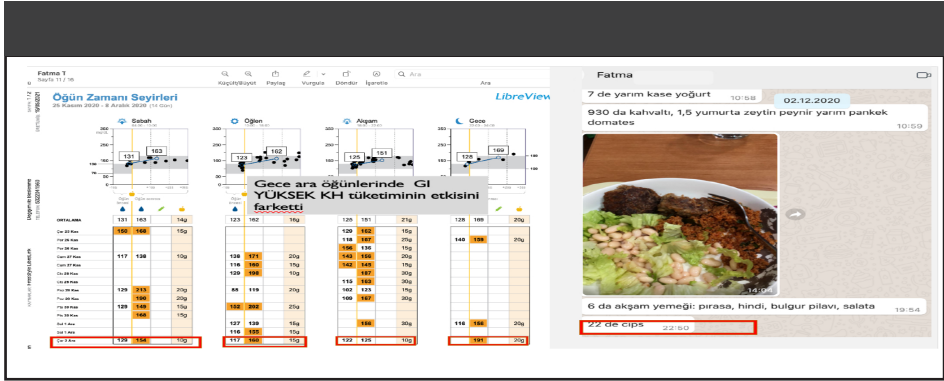
CGM verileri ile günlük alması gereken kh miktarı, kilo kontrolüne dikkate alarak diyabetli birey ile tekrar planlandı. Sabah 15-20 g kh, ara 15 g kh, öğle 30 g kh, ikindi 15 g kh, akşam 30 g kh, gece 15 g kh tüketmesi planlandı. Glisemik kontrolü iyileştirmede kh miktarı ve türü yemek sonrası glisemiyi etkiler. Bununla birlikte birçok diyabetli için hangi besinleri tüketeceği ve nasıl bir beslenme planı uygulayacağını belirlemek kolay olmayabilir (15,16). Sabaha karşı glukoz yüksekliği, bir önceki gün içerisinde ve gece ara

öğünde tüketilen kh türü ve miktarının ve egzersizin önemi hakkında bilgiler verildi (Tablo-9). Diyabetli haftada 3 ile 7 gün, 30-45 dakika arası yürüyüş eklemeye karar verdi. Kh tüketim miktarı egzersiz ile birlikte bazı öğünlerde arttırıldı. Öğle ve akşam kh miktarı 40 g önerildi.

Yaşam tarzında beslenme ve egzersiz ile yapılan değişiklikler ile birlikte, daha iyi glukoz regülasyonu sağlandı (Tablo-10). Doktor önerisi ile piagliptazon, metformin ile eklenen sitagliptin tedavileri yerine uzatılmış salınlı metformine geçiş yapıldı. Egzersiz öncesi 10 g kh ve sonrası 10-15 g kh şeklinde kahvaltı ikiye bölün-



Tablo 8: Öğün Zamanı Seyri ve Besin Tüketim Değerlendirmesi



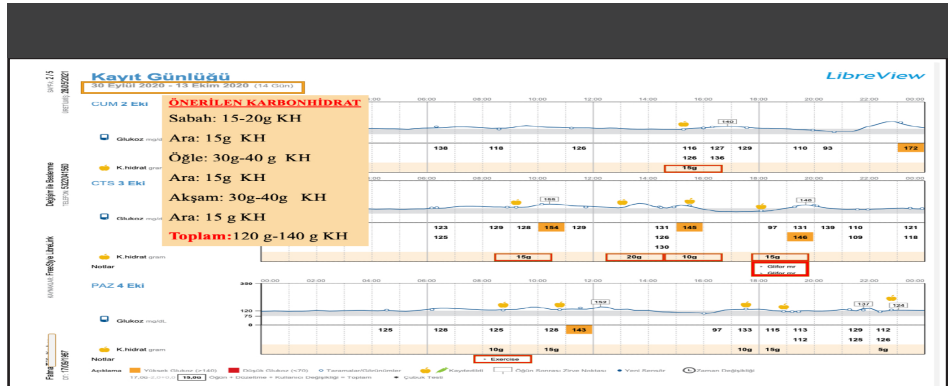
Tablo 9: Öğün Zamanı Seyri ve Besin Tüketim Değerlendirmesi

dü. Günlük toplam önerilen kh miktarını tüketmekte zorlandı. Karbonhidratlar, yemek sonrası hipergliseminin birincil belirleyicisidir. Bu nedenle tip 2 diyabetli bireyler için endişe kaynağı olmaya devam etmektedir (11). Fatma hanım gün içinde ana öğünler harici ara öğünlerde de kh tüketerek günlük toplam kh ihtiyacını tamamlamaya çalıştı.

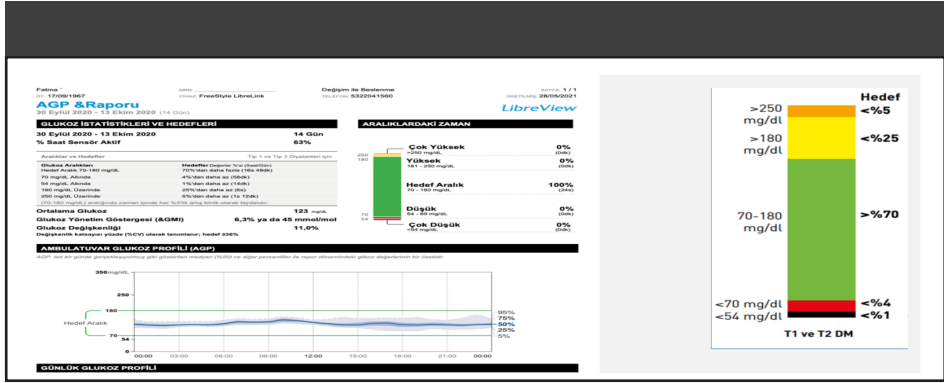
Beslenme görüşmeleri sonunda AGP raporu (Tablo-11) değerlendirildiğinde, hedef değerlere %100 ulaşıldığı, glukoz değişkenliğinin %16'dan %11 değerine gerilediği gözlemlendi.

Gebelikte CGM Kullanımı ve Beslenme Davranışının Değerlendirilmesi

Burcu hanım 2018 yılında tip1 diyabet tanısı aldı. Yaşı 28, kilo 50,5 kg, 1.63 cm boyunda, BKİ 19, kilo kontrolü için düzenli egzersiz yapıyor. Gebelik öncesi karbonhidrat sayımı eğitimini aldı. Beş ay önce ilk gebeliğini yaşadı ve düşük ile sonuçlandı. Hamile olduğunu 1.12.2020 tarihinde (7 hafta+ 6 günlük) öğrendi. SMBG ile beraber CGM kullanımına geçmeye karar verdi. Gebelik nedeni ile İnsülin Glargin'den insülin Detemire geçiş yapıldı. Bazal dozlar 7IU-4 IU ve İnsülin Aspart 4-3-2 IU'dir. Günlük kh tüketme oranı ortalama 100g-130g/gündür. K/İ oranları sa-



Tablo 10: Tıbbi Beslenme Tedavisi Sonrası Kayıt Günlüğü Verileri



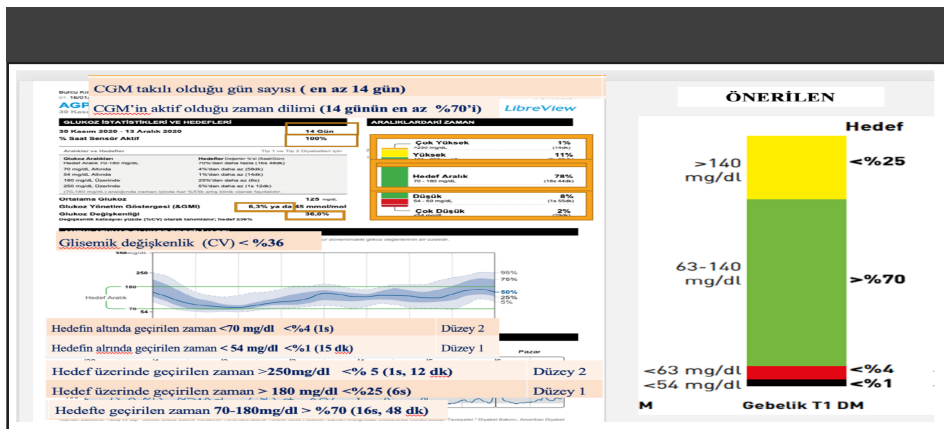
Tablo 11: Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT) sonrası AGP Raporu

bah, öğle, akşam 1/7,5, IDF: 1/40. Birinci gebelikte A1c değeri %6,7 iken psikolojik ve dikkatsiz beslenme sonucu 2.Gebelikte A1c %7,9'dur. Gebeliğin 1.Trimestirinde AGP raporu değerlendirildiğinde (Tablo-12), 14 günde %100 veri bilgisine sahip olduğu, glisemik değişkenliğin %36 ile glukoz dalgalanmasının istikrarsız seyrettiği, TBR değeri düşük değerlerde %8, çok düşük değer %2 olduğu bu durumda sıklıkla hipoglisemi yaşadığı, bu yüzden GMI %6,3 ve ortalama glukoz 125 mg/dl gerçek değerleri yansıtmayacağı söylenebilir. Çok yüksek %1 ve yüksek %11 değerleri hiperglisemi değerleri yaşadığını, hedefte geçirilen sürenin %78 olduğu

görülmektedir.

Diyabetlinin kayıt günlüğü ve besin tüketim listesi sorgulandığında (Tablo-13)

Uyku döneminde hipoglisemi yaşadığı gece ara öğününde 15 g kh içinde ek insülin dozu uyguladığı ayrıca akşam öğün öncesi glukoz değerleri sıklıkla düşme eğiliminde (Tablo-14-15) olduğu anlaşılmıştır. Diyabetliye bu durum sorulduğunda, öğle ile akşam öğün aralarının uzadığı, yoğun iş temposu nedeni ile ara öğün tüketemediği, akşam aç sofraya oturduğu bilgisini verdi. Akşam öğün sonrası kh ağırlıklı atıştırmalar için ek insülin dozu uyguladığı gece yarısı hipoglisemi yaşadığı



Tablo 12: Gebelik Öncesi AGP Raporu

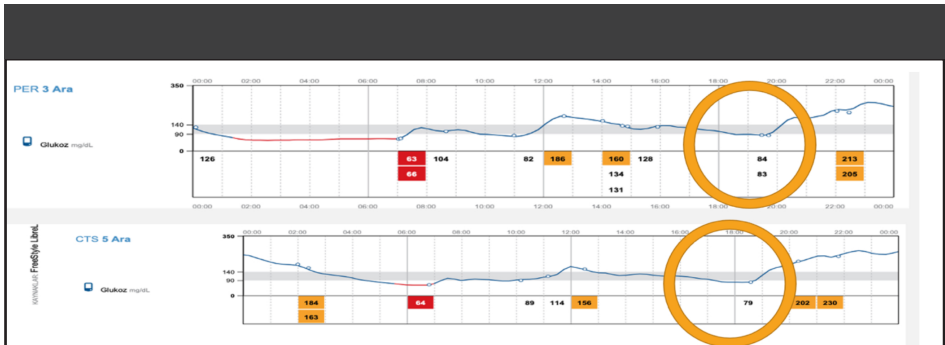


Tablo 13: Birinci Trimestir Kayıt Günlüğü ve Besin Tüketim Bilgileri Değerlendirilmesi

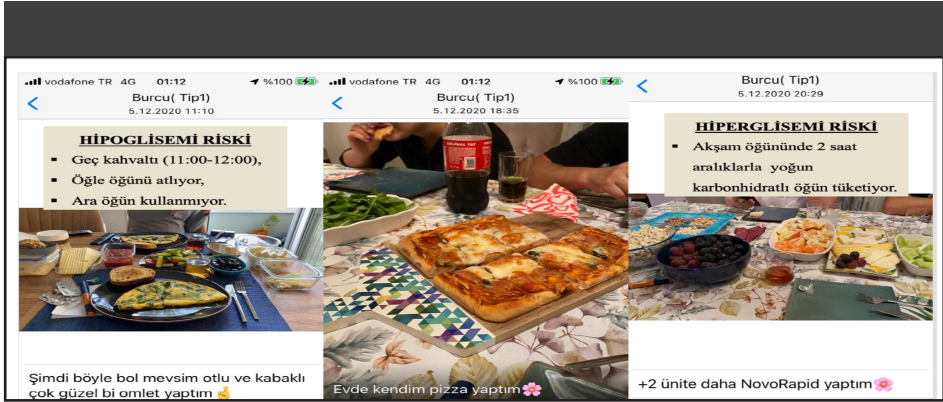
ği anlaşılmıştır.

Burcu hanımın, Diyabet Diyetisyenleri Derneğinin ‘Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıt Dayalı Beslenme Tedavisinde Rehberi’ önerileri ışığında ilk değerlendirmesi yapıldıktan sonra, hipoglisemi ve hiperglisemilerin kontrolünü sağlamak amacıyla, öğün saatlerine uyumunu sağlayacak, gebeliği uygun besin türleri ve miktarları hakkında bilgiler verildi. Haftalık yapılan görüşmelerde, karbonhidrat insülin oranının hesabı tekrar gözden geçirildi. Gebelikte sağlıklı beslenme, uygun kilo artışı, gebeliğe uygun besin seçimleri, doğru pişirme yöntemleri hakkında temel eğitimler verildi. Gebelik dönemi alınması gereken karbonhidrat miktarının 175

g/gün altında olmamasına dikkat edildi. Öğünlerde alınması gereken karbonhidrat miktarı ve dağılımı diyabetlinin uyumunu kolaylaştıracak şekilde planlandı. Gebeliğinin 27. Haftasında, 59 kilo, K/İ sabah 1/4, öğle, akşam 1/6 olarak değiştirildi. İDF 1/40 hesaplandı. Endokrin doktoru ile düzenli görüşerek, insülin Detemir sabah, akşam 14 IU-8IU, toplam insülin Glargin sabah, öğle, akşam, 5 IU-10IU-10IU ile toplam insülin dozu 47 IU/gün olarak değişti. Günlük kh tüketim oranı, sabah 25-30 g, kuşluk 15 g, öğle 60 g, ikindi 15 g, akşam 60 g, gece 15 g toplamda 200 g kh olarak planlandı. Genellikle gece ara öğünde kana hızlı karışan karbonhidrat tüketimi sonrası doğru zamanda ek insülin kullanmaması kaynaklı hiperglisemiler



Tablo 14: Birinci Trimestir Kayıt Günlüğü



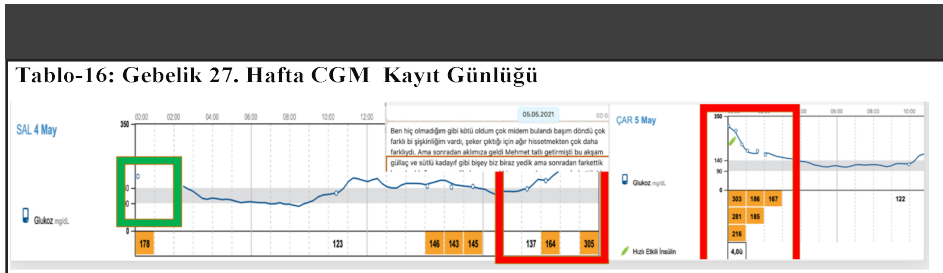
Tablo 15: Trimestir Besin Tüketim Kaydı

yaşamaları üzerine (Tablo-16) gerekli uyarılarda yapıldı.

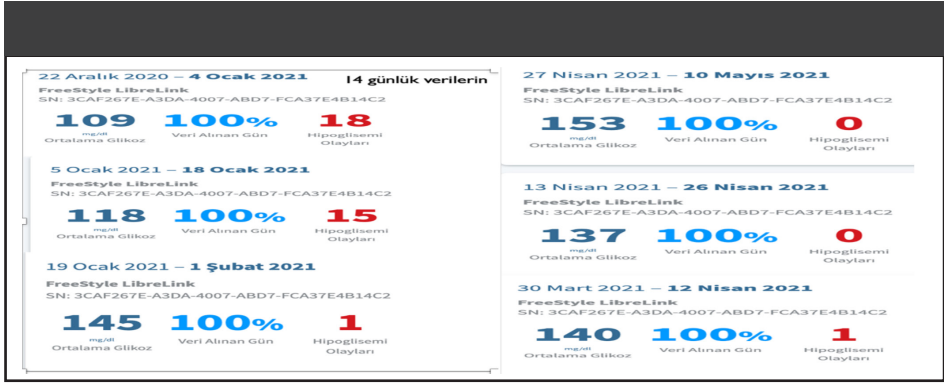
Tip1diyabetli gebenin,14 günlük sensör özet raporları incelendiğinde,zaman içinde hipoglisemi sıklığı azaldığı. Ortalama glukoz değerinin 140 mg/dl civarında seyrettiği gözlemlendi (Tablo-17).

Burcu hanım düzenli görüşmeler sonucunda glukoz değerleri ile beslenme düzenini kontrol altına aldı. Gebeliğin ilerlemesi nedeni ile sorun yaşanırsa görüşme planlanmasına karar verildi. Gebeliğin 7. Haftasında ve 30. Haftasında 50,5 kg'dan 60 kg çıkarak 9,5 kg artış yaşadı. K/İ ve İDF oranı 27. Hafta ile aynı oranlardaydı. İnsülin Detemir doktor görüşmesinde 16IU-10 IU, İnsülin Glargin, tükettiği kh miktarına uygun 7IU-10IU-10IU, toplamda 53 IU/gün ulaştı. Günlük kh tüketimi Sabah 30 g, kuşluk 15 g, öğle 60 g, ikindi

15 g, akşam 45 g, gece 15 g toplamda 180 g k/gün olarak belirlendi. AGP raporunda, 14 günde %100 ve %93'lük veri bilgisine sahipti. Hedefte kalma süresi (Tablo-18), %78 den %83 çıktı. Çok düşük TBR ve düşük TBR değerinin %0 gerilemesi hipoglisemi yaşamadığını göstermektedir. Çok yüksek TAR değeri %1 den %0'a, düştü ve hipoglisemi yaşamadığı için yüksek TAR değeri %11'den %17 artmıştır şeklinde yorumlandı. Tekrar insülin dozlarının gözden geçirmesi için doktoruna referans edildi. TIR değeri, %78'den %83 çıkarak hedef değerde kalma süresi arttı. Glukoz değişkenliği (CV) %36'dan %25,4 gerileyerek daha istikrarlı şeker dalgalanması yaşandığı, ortalama glukozun 125 mg/dl'den 144 mg/dl artması ile hipoglisemi olaylarının azalması kaynaklı ortalamanın artmış olduğu şeklinde yorumlandı. En son görüşmede A1c değeri %7,9'dan



Tablo 16: Gebelik 27. Hafta CGM Kayıt Günlüğü



Tablo 17: Günlük Sensör Özeti Raporları

%7,1'e gerilemişti.

Sonuç

CGM sistemleri tip 1 ve insülin kullanan tip 2 diyabetlilerde hipoglisemi önlemede ve daha iyi kan şekeri kontrolü sağlama etkilidirler (2). Yoğun insülin tedavisi alan diyabetlilere, daha uygun fiyatlı, alternatif CGM seçenekleri belirlenerek,

diyabet kontrolü zayıf bireyler için, tedaviye uyumu artırılması hedeflenebilir (1,17,18). Yoğun insülin tedavisi alan veya CSII kullanan çoğu diyabetli birey öğün öncesi ve atıştırma öncesi, uyku öncesi, egzersiz öncesi ve sonrası, düşük kan glukoz değerlerinde şüphelendiklerinde veya hipoglisemi öncesi ve sonrası, araç kullanımı öncesi ve sonrası, tedavide nor-



Tablo 18: Gebeliğin 7. Haftası ve 30. Haftası AGP Raporu Karşılaştırması

moglisemiye sağlayana kadar glukoz seviyelerini değerlendirmede CGM kullanımı teşvik edilmelidirler (1). Tip 2 diyabetli-de, ilaç doz ayarlamalarını yapmak için hipoglisemiye neden olabilen ajanlar kullanan diyabetlilerde hipoglisemi dönemlerini değerlendirmek için özellikle CGM sistemleri yararlı olabilir. Diyabetliler hiperglisemi dönemlerini değerlendirmek açısından CGM kullanımı faydalı olabilir. Profesyonel veya aralıklı CGM kullanımı her zaman diyabetli için analiz ve yorumlamalar ile beraber OAD düzenlemesi ve yaşam tarzı değişimleri için gerektiği şekilde eğitim ile birleştirilerek diyabetlinin regülasyonunun sağlamada etkili olabilirler (1). Gebelikte optimal pre- ve postprandiyal glisemik hedeflere ulaşmak için CGM kullanımı önerilebilir. Ancak CGM verileri, SMBG ile teyit edilmesi gerekir (2). Gebelikte öğün öncesi ve sonrası SMBG'ye ek olarak CGM kullanımı, diyabet ve gebelikte A1c hedef değerine ulaşmaya yardımcı olabilir (1,2,6,19).

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S85–S99.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, 2020.
3. Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes* 2020 Jan ;38(1):10-38.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes* 2020 Jan;38(1):10-38.
5. Diyabet Diyetisyenleri Derneği (DDD). *Diyabetin Önlenmesi ve tedavisinde Kanıtla Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi*, 2019.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes* 2021 Jan;39(1):14-43.
7. Rama Chandran S, Tay WL, Lye WK, et al. Beyond HbA1c: Comparing glycemic variability and glycemic indices in predicting hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:353–362.
8. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism* 2018;84:11–27.
9. Franc S, Dardari D, et al. Can postprandial blood glucose excursion be predicted in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1913–8.
10. Pearce KL, Noakes M, Keogh J, Clifton PM. Effect of carbohydrate distribution on postprandial glucose peaks with the use of continuous glucose monitoring in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):638–44.
11. Sheard NF. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2266–71.
12. Pedersen E, Lange K, Clifton P. Effect of carbohydrate restriction in the first meal after an overnight fast on glycemic control in people with type 2 diabetes: A randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(5):1285–91.
13. Kang X, Wang C, et al. Effects of different proportion of carbohydrate in breakfast on postprandial glucose excursion in normal glucose tolerance and impaired glucose regulation subjects. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(7):569–74.
14. [Monique E Francois, and Jonathan P Little](#). Restricting carbohydrates at breakfast is sufficient to reduce 24-hour exposure to postprandial hyperglycemia and improve glycemic variability. *Am J Clin Nutr*. 2019 May; 109(5): 1302–1309. (Published online 2019 Apr 9).
15. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American association of clinical

- cal endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract* 2015;21 Suppl 1:1–87.
16. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2019 Executive Summary. *Endocr Pract* 2019;25:69–100.)
 17. Halbron M, Bourron O, Andreelli F, et al. Insulin pump combined with flash glucose monitoring: A therapeutic option to improve glycemic control in severely nonadherent patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:409–412.
 18. Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: A review of flash glucose monitoring. *Diabet Med* 2018;35:472–482.
 19. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al.; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2347–2359.
 20. International Consensus Report. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019 Aug; 42(8): 1593-1603.

TİP 1 DİYABET, ÇÖLYAK VE SELEKTİF İGA EKSİKLİĞİ İLE TAKİPLİ OLGU

Uzm. Hem. Nurdan YILDIRIM

S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH

Tip 1 diyabet, çocukluk çağı kronik hastalıkları arasında en sık görülen otoimmün hastalıklardan biridir. Tip 1 diyabet tanılı çocuk ve adolesanlarda; Çölyak hastalığı ve otoimmün tiroid hastalığı gibi başka otoimmün hastalıklar da görülebilmektedir. Bu nedenle, Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda tanı ve izlemde ek otoimmün hastalık taramaları yapılmaktadır. Tanı testlerinin ve gerekli tedavinin zamanında yapılması komplikasyonlar açısından büyük rol oynamaktadır. Diyabetli çocuk ve adolesanın izleminde; ek otoimmün hastalıkların erken yakalanması ve tedavisine erken başlanması için hemşirelik gözlemi ve yaklaşımı açısından son derece önemlidir. Burada kan şekeri izleminin bozulması, büyümede gerilik, gastrik yakınmalar ve sık enfeksiyon ile Çölyak hastalığı ve İga eksikliği tanıları alan Tip 1 diyabetli olgu sunulacak ve hemşirelik hizmetleri açısından tartışılacaktır.

Olgu: Bir aydır çok su içme, çok idrara çıkma iştahsızlık, kilo kaybı ve yorgunluk şikâyeti ile hastanemiz acil kliniğine getirilen iki yaş üç aylık kız olgu; biyokimyada glukozu 450 mg/dl, kan pH 7,29, HCO₃:5,6, Na 132, K 4,2 ve kan ketonu pozitifliği ile diyabetes mellitus tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Fizik incelemesinde; boy 85,2 (-0,4 sds), vücut ağırlığı 12,5 kg (0,3 sds) idi ve orta derece dehidratasyon bulguları vardı. Öz ve soygeçmişinde; term, 3000 gr, normal spontan vajinal yolla doğan olgunun, annesinin annesinde ve babasının babasında diyabet ve kolesterol yüksekliği, teyzesinde guatr olduğu öğrenildi. Diyabetik ketoasidoz tedavisi sonrası endokrin servisine

alınan ve çoklu insülin tedavisi, diyabetik beslenme başlanan olguya diyabet eğitimi verildi. Çölyak hastalığı açısından bakılan İga ve İgG antikorları negatif iken, serum İga düzeyi <2 sds [İga: <6,67 mg/dl (26-80), İgG: 1070 mg/dl (613-1030), İgM: 54mg/dl (58-126)], izohemaglutininin titresi pozitif olan olguya selektif İga eksikliği tanısı konuldu. Bu tür olgularda hemşirelik takibi ile erken tanıya varma, oluşabilecek komplikasyonlar ve tedbirler açısından önem arz etmektedir. Bu olguda da izlem de kan şekeri kontrollerinde; balayı dönemine rağmen tokluk kan şekeri düşüklükleri olması, yemek sonrası karında şişlik ve gaita çıkarma isteğinin olması ve hekim kontrolünde yıllık büyümesinin yetersiz olması üzerine Çölyak taraması tekrarlandı, doku transglutaminaz İga düzeyi selektif İga eksikliği nedeniyle düşük olmasına rağmen İgG düzeyi ve anti endomisyum antikor düzeyleri yüksek bulunarak, gastroenteroloji bölümünce bağırsak biopsisi yapıldı ve Çölyak hastalığı tanısı konuldu. Aile bireylerinde de Çölyak hastalığı lehine şikayetler olması üzerine baba, babanın babası, amca ve amca oğlu da Çölyak hastalığı tanısı aldı. Glutensiz diyet sonrası Çölyak antikorları (İgG antikorları) negatifleşen, kilo alımı gözlenen ve büyümesi düzelme gösteren olguda insülin pompası ve sensör kullanımına geçildi. Olguya sık diyabet hemşiresi, beslenme uzmanı ve psikolog eşliğinde destek verildi.

Tip 1 diyabetli olgularda, diğer otoimmün hastalıklar aklıda tutulmalı ve tarama yapılmalıdır. Diyabet hemşirelerinin diyabetli aile ve çocuklarla daha uzun soluklu

eğitim ve görüşmeler yapması nedeni ile bu sorunlar mutlaka sorgulanmalı, eğitimlerde bilgi verilmelidir. Anlamlandırılmayan tokluk hipoglisemileri, HbA1c düşüklüğü, karın Őiřliđi varlığı fark edilmesi, dışkılama değişikliklerinin sorgulanarak saptanması, muayene sürelerinin kısıtlılığı nedeni ile hekime iletilemeyen Őikayetlerin varlığının sorgulanması diyabet hemşireliği desteği açısından önemlidir. Diyabet ve lyak açısından; tanı, takip ve tedavide aile, ocuk ve diyabet ekibi iş birliği önemlidir.

GLUKOTOKSİSİTE VE LİPOTOKSİSİTENİN KARACİĞER ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Prof. Dr. Okan BAKINER

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

ÖZET

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) basit yağlanmadan nonalkolik yağlı karaciğer iltihabına (NASH) ve ileri evre karaciğer fibrozisine kadar ilerleyebilen geniş bir spektruma sahiptir. Karaciğerde artan aşırı yağ birikimi ilk vuruşu yaparak basit karaciğer yağlanmasına yol açarken glukotoksisite ve lipotoksisite sonucu olan ikinci vuruş; mitokondrial disfonksiyon ve Endoplazmik Retikulum (ER) stresi üzerinden karaciğer hücre apoptozisine yol açar. Bunun sonucunda ortamda artan inflamatuvar sitokinler Kuppfer ve daha sonra stellate hücrelerini aktive ederek fibrojenizi başlatabilir ve karaciğer sirozuna doğru ilerleme olabilir.

Alkol dışı metabolik sebeplere bağlı karaciğer yağlanmasına nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) adı verilmiştir. Karaciğerde ağırlığının %5'inden fazla yağ birikimi ile karakterlidir. NAFLD (nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı) basit yağlanmadan nonalkolik yağlı karaciğer iltihabına (NASH) ve ileri evre karaciğer fibrozisine kadar ilerleyebilen geniş bir spektruma sahiptir. NASH'de Karaciğerde hücrel yağlanmanın yanında inflamasyon bulguları ve balonlaşma nekrozu gözlenebilirken erken evre fibrozis olabilir ya da olmayabilir. Karaciğer fibrozisinde F1 den F4 e kadar dört değişik evrede ilerleyici olabilen fibrozis bulguları vardır. Toplumun %20-30 unda bulunabilen NAFLD %90-95 basit yağlanma ile seyrederken %5-10 'u NASH'a dönüşür bunda %30 kadarı karaciğer sirozuna dönebilir. Herhangi bir evrede nadir de olsa karaciğer kanseri gelişebilir. Hangi hastada basit yağlanma kalacağı veya hangi hastanın NASH ve fibroza gideceği konusu tartışmalıdır ancak eldeki kanıtlar genetik faktörler kadar glukotoksisite ve lipotok-

sisitenin bu durumu belirlemede rol oynadığını göstermektedir. Basit yağlanma ile NASH arasındaki en önemli fark karaciğer hücre apoptozisi ve bununla beraber seyreden inflamatuvar durumdur. Karaciğer hücre apoptozisi; karaciğerde inaktif haldeki makrofajları temsil eden kuppfer hücrelerini uyarak aktif hale getir ve inflamatuvar sitokinleri salgılamasına yol açar. Kuppfer hücrelerini aktive eden bir başka olay ise intestinal disbiyosis sonucu portal dolaşıma geçen lipopolisakkarid ve endotoksinlerdir. Kuppfer hücrelerinin aktivasyonu ile ortama salınan sitokinler ve uyarıcılar karaciğerde normalde A vitamini metabolizmasında görev alan Stellate hücreleri aktive eder ki bu durum: stellate hücreler tarafından fibroblast büyüme faktörü gibi fibrosiste görev alan faktörlerin salınımına ve kollajen sentezinde artışa yol açarak fibrojenesisin başlamasını sağlar (1).

Karaciğer yağlanmasında esas olan karaciğere dışardan gelen serbest yağ asitlerinin artmasının dışında de novo karaciğerdeki lipojenezinde artmasıdır. Serbest

yağ asidi aşırı yağlı diyetle gelebileceği gibi, yağ dokusu üzerindeki insülin direncine sekonder olarak lipoliz sonucu olarak da gelebilir. Yine yağ dokusunda insülin direncinin ve anormal farklılaşmanın bir başka bulgusu da karaciğer ve vücudun diğer bölgelerinde proinflatuar etki gösteren interlökin-6, tümör nekroze edici faktör -alfa gibi adipositokinlerin ortamda artması, buna mukabil önemli bir antiinflatuar olan adiponektinin azalmasıdır. Adipokinlerin bu dengesizliği karaciğerde basit yağlanmadan, NASH'e geçişte önemli etkiler yapacaktır. Karaciğerde olan de novo lipogenez için substratlar aminoasit metabolizması ürünlerinden, karaciğerdeki glukoz metabolizması ürünlerinden ya da en önemlisi früktoz ve sukrozdan sağlanır. Tüm bu ürünlerin metabolizmasındaki ara yollardan biri trigliseridin ön maddesi olan gliserol 3 fosfat oluşumudur ki bu durum basit yağlanmadan sorumlu olan karaciğerdeki lipid damlalarını oluşturur. Bu durumun aslında klinik olarak pek önemi yoktur. Hepatik insülin direnci de novo lipogenezde görev alan ChREBP ve SREBP-1C transkripsiyon faktörlerini artmasına yol açarak de novo lipogenezi %5'lerden %26'lara kadar çıkarır. Artmış früktoz metabolizması sonucu da adı geçen transkripsiyon faktörlerinde artış gözlemlenebilir. Sonuç olarak hem hepatik insülin direnci hemde artmış früktoz metabolizması karaciğerdeki de novo lipogenezi artırarak basit yağlanmaya katkıda bulunur. Ancak de novo lipogenez sırasında özellikle früktoz metabolizması sırasında ortaya çıkan serbest yağ asitleri metabolize olarak ara ürün olan seramide dönüşebilirler. Seramidler gibi satüre yağ asitleri, lifosfatidil kolin, serbest kolesterol ve safra asitleri ileri peroksidasyonları sırasında artmış oksidasyona yol açarak hücre içi oksidatif stresi artırır. Artan hücre içi oksidatif stres sonucu mitokondrial stres ve endoplazmik retikulum stresi artar ki bu durum daha sonra hücre içi apoptotik yolları uyararak karaciğer hücre apoptozisine yol açar (2).

Benzer şekilde karaciğer hücresinde glukozun aşırı birikimi ve metabolize olması sonucu polyol yolağı aktivasyonu, AGE oluşumu, PKC yolağı aktivasyonu gibi glukotoksisitenin ortak aktive ettiği yollar hücre içi oksidasyon artışına ve bu da ER stresine yol açarak karaciğer hücre apoptozisini uyarabilir. Bu nedenle diyabet ve NASH arasında yakın bir ilişki vardır (3). Sonuçta karaciğerde artan aşırı yağ birikimi ilk vuruşu yaparak basit karaciğer yağlanmasına yol açarken glukotoksisite ve lipotoksisite sonucu olan ikinci vuruş; mitokondrial disfonksiyon, ER stresi karaciğer hücre apoptozisine yol açar. Bunun sonucunda ortamda artan inflammatuar sitokinler Kupffer ve daha sonra stellate hücrelerini aktive ederek fibrojenizi başlatabilir ve karaciğer sirozuna doğru ilerleme olabilir.

Kaynaklar

1. Gastaldelli A Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. *JHEP Rep.* 2019 Jul 19;1(4):312-328.
2. Mota M, Banini AB Cazanave SC, Sanyal AJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2016 Aug;65(8):1049-61
3. Gjorgjieva M, Mithieux G, Rajas F. Hepatic stress associated with pathologies characterized by disturbed glucose production. *Cell Stress.* 2019 Jan 28;3(3):86-99.

YENİ KUŞAK İNSÜLİN POMPALARI, ENDİKASYONLARI VE KULLANIM ALANI

Doç. Dr. Özen ÖZ GÜL
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

Diabetes mellitus (DM), yüksek prevalansı ve komplikasyonlarına bağlı morbidite ve mortalite nedeniyle iyi tedavi edilmesi gereken önemli bir sağlık sorunudur. DM hastalarında, sağlıklı bireylerdeki insülinin fizyolojik salınımına yakın bir tedavi uygulaması diyabet komplikasyonlarının önlenmesiyle doğrudan bağlantılıdır. İyi glisemik kontrol sağlanması, uzun dönem komplikasyonlar olan kardiyovasküler ölüm, retinopati ve nefropati riskini azaltmaktadır. İnsülin tedavisi tip 1 DM hastalarında; egzersiz, diyet, oral antidiyabetik tedaviye cevap vermeyen tip 2 DM hastalarında endikedir. Günümüzde DM hastalarında endojen insülini taklit eden iki uygulama şekli bulunmaktadır. Bunlar pompa ile devamlı subkutan insülin infüzyonu (pompa insülin) ve çoklu günlük insülin enjeksiyonudur (“multiple daily injections”). Pompa ile kısa-etkili insülinin devamlı akışı ve devamlı bazal insülin düzeyi elde edilmesi sağlanabilir. İnsülin pompa uygulaması ile bazal insülin infüzyon ayarlanabilmekte, bolus insülin uygulaması her an yapılabilen, çok düşük dozlarda insülin uygulanabilmekte, uygulanan dozlar retrospektif incelenebilmektedir. Bu sayede kahvaltı öncesi kan glukozunda artış, egzersiz sırasında hipogliseminin önlenmesi için insülinin azaltılması ya da yüksek yağlı yiyeceklere göre insülinin düzenlenmesi sağlanabilir. Bu nedenle pompa ile devamlı subkutan insülin infüzyonu mevcut olan en fizyolojik insülin uygulama yöntemidir. Normal insülin profilini çok iyi taklit etmesi ve

major hipoglisemi ataklarının sıklığının çok az olması nedeniyle, pompa insülin uygulaması tip 1 ve tip 2 DM hastaları tarafından giderek artan oranda kullanılmaktadır. Pompa insülin uygulaması ile insülin gereksinimi çok hassas bir şekilde ayarlanabilir. Ayrıca, pompa insülin uygulamasının yaşam kalitesi ve hasta memnuniyeti açısından da enjeksiyon insülin uygulamasına üstün olduğu gösterilmiştir. İnsülin pompası ile görülen başlıca komplikasyonlar; hipoglisemi, ketoasidoz, infüzyon yerinde enfeksiyon, pompa ve setlerle ilgili teknik sorunlardır. Son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle yeni pompalar kullanıma girmiştir, hasta memnuniyetinin artışı yanı sıra başta hipoglisemi olmak üzere komplikasyonlarda da azalma sağlanmıştır.

Evde glukoz takibi tedavinin bütüncü bir parçası olarak diyabetik hastalarda uygulanmalıdır. Major tedavi değişikliklerinde ve araya giren hastalık durumlarında evde glukoz takip sıklığı artırılmalıdır. Gebelik planlayan veya halen gebe olan diyabetiklerde evde glukoz takip sıklığı artırılmalıdır. İnsülin pompası kullanan kişiler en azından her öğün öncesinde, gece yatmadan önce, egzersiz öncesinde, gerektiğinde postprandiyal dönemde ve sabaha karşı glukoz ölçümlerini yapmalıdırlar. Yeni teknolojilerle insülin pompa uygulamalarıyla birlikte sürekli glukoz monitorizasyonu (CGM) gündeme gelmiştir. CGM ile sürekli kan şekeri takibiyle, hipoglisemilerin ve hiperglisemilerin ön-

lenmesi sağlanabilmektedir. CGM sistemi sensör, transmitter ve monitör içermektedir. Glukoz ölçümünü gerçek zamanlı (dolaşıma göre 5-15 dakika gecikmeli) gösterebilmekte ve glukoz düzeylerinde eğilim hakkında bilgi verebilmektedirler. CGM ile 1-5 dk aralıklar ile cilt altı interstisyel sıvı glukozunu ölçülebilir, glukoz azalması-artışları görülebilir, tahmin edilebilir. Glukoz düzeyleri retrospektif olarak değerlendirilebilir, data-grafikler elde edilebilir, hipo-hiperglisemilerde alarm verebilir. Sayılan bu avantajlarının yanında sensörlerin belli periyotlarla değiştirilme ve kalibrasyon gereği, kullanıcı ve sağlık çalışanın deneyiminin gerekli olması gibi bazı dezavantajları da mevcuttur. Yapılan birçok çalışmada CGM kullanımı ile hipoglisemi sıklığında artış olmaksızın HbA1c düzeylerinde azalma sağlandığı gösterilmiştir. CGM'nun endikasyonları konusunda farklı kuruluşların farklı görüşleri olsa da özellikle hipoglisemiye eğilimli tip 1 diyabetik veya yoğun insülin tedavisi kullanan tip 2 diyabetik hastalarda kullanımı önerilmektedir. CGM sistemlerinin gelişmesi ile glisemik kontrolde iyileşme sağlanırken, teknolojiadaki gelişmelerle de CGM sistemlerinin daha da gelişmesi mümkün olabilecektir.

İnsülin pompalarındaki en önemli gelişme sensör teknolojisi ile birlikte kullanımlarıdır. İlk olarak sensör entegre insülin pompaları kullanıma girmiştir ki, burada sürekli glukoz ölçüm (CGM) sistemlerinin pompaya entegre edilmesi söz konusudur. CGM ile entegre edilmiş insülin pompalarında önceden belirlenmiş, düşük glukoz düzeye gelindiğinde otomatik olarak alarm çalmakta ve insülin infüzyonu durmaktadır. Eğer hiçbir müdahale olmazsa 2 saat sonra pompa tekrar bazal insülin salgısını başlatır. Sensör entegre insülin pompaları ile hipoglisemi artışına neden olmadan daha iyi glisemik kontrol sağlandığı görülmüştür. Daha sonra sensörle güçlendirilmiş insülin pompaları geliştirilmiş, düşük glukoz düzeyine ulaşmadan

önce, önceden belirlenen glukoz sınırına gelindiğinde insülin infüzyonunun durdurulması, belirlenen hipoglisemi sınırlarından çıktıktan sonra tekrar insülin infüzyonunun başlanması sağlanmıştır. Sensörle güçlendirilmiş insülin pompaları ile hipoglisemik olaylarda azalma sağlanmıştır. Bu gelişmeleri hibrid kapalı döngü yapay pankreas sistemlerinin (closed loop system-artificial pancreas, CL/AP) gelişmesi takip etmiştir. Bu sistemde CGM ile ölçülen glukoz değerleri bilgisayara gönderilmekte, bilgisayardaki algoritmalar glukoz değerine göre verilecek insülin miktarını hesapladıktan sonra insülin pompası ile insülin infüzyonu düzenlenmektedir. CGM değerlerinin doğruluğu ve algoritmaların gelişmesi sistemlerin daha etkin olmasını sağlayacaktır. Hibrid kapalı sistemlerle hedef glisemik aralıkta geçirilen sürede artış, HbA1c'de düşüş, yaşam kalitesinde iyileşme, hipoglisemik olay insidansında azalma görülmüştür. Özellikle otomoda kullanım süresi arttıkça hedef glisemik aralıkta geçirilen sürede artış görülmüştür. Otomoda kullanıma devam etmemenin en sık nedenleri olarak sensör kalibrasyon ve alarmlarla ilgili nedenler, malzeme temininde yaşanan zorluklar, hipoglisemi korkusu olarak saptanmıştır. Son yıllarda kullanıma patch pompalar girmiştir. Patch pompa içindeki insülin haznesi atılabilir, yeniden doldurulabilir veya yeni pompalarda önceden doldurulmuş bir kartuş içerebilir. En önemli avantajı infüzyon seti ve ilgili sorunların olmamasıdır. Patch pompa ile infüzyon setli pompalar arasında glisemik kontrol, hipoglisemik olaylar açısından fark görülmemiştir. Sensör ile entegre edilmiş patch pompalar mevcut olup, hasta tercihi, ihtiyacı ve maliyetine göre karar verilebilir. Patch pompalarla birlikte algoritmaların kullanılması ile ilgili gerçek yaşam çalışmaları devam etmektedir. Hibrid kapalı sistemlerindeki gelişmeleri, tam kapalı sistem (full closed-loop control, FCLC) çalışmaları takip etmektedir. FCLC sistemleri ile hastanın hiçbir müdahalesi olmaması hedeflenmek-

tedir. Ancak bu sistemlerin önündeki en önemli sorunlar öğün/karbonhidrat, fiziksel aktivite uyarısının olmaması ve bunun sonucu görülebilen glisemik dalgalanmalardır. Yapılan çalışmalarla bu sorunların aşılması hedeflenmektedir. Kapalı döngü sistemlerinde insülinle birlikte glukagon, pramlintid, glukagon like peptid-1 kullanımları ile hedef glisemik aralıkta geçirecek süresinin arttırılması, hipoglisemilerin ve öğün sonrası hiperglisemilerin azaltılması amaçlanmaktadır.

Kaynaklar

1. Nimri R, Nir J, Phillip M. Insulin Pump Therapy. *Am J Ther.* 2020 Jan/ Feb;27(1):e30-e41.
2. Peters A.L, Ahmann A. J, Battelino T, Evert A, Hirsch I.B, Murad M.H, Winter W.E, Wolpert H. Diabetes technology—continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, 101(11):3922–3937.
3. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: 21–39.
4. Ilkowitz J.T, Ramchandani N. Research update—closed loop/artificial pancreas. *US Endocrinology* 2016;12(1):31–6.
5. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Sensor-augmented pump therapy for a1c reduction (star 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care* 2011;34(11):2403-2405.
6. McAuley SA, Lee MH, Paldus B, et al. Six months of hybrid closed-loop versus manual insulin delivery with fingerprick blood glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2020 Dec;43(12):3024–3033.
7. Lal RA, Basina M, Maahs DM, et al. One year clinical experience of the first commercial hybrid closed-loop system. *Diabetes Care* 2019;42(12):2190–2196.
8. Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Digital Health* 2019; 1: e17–25
9. Baumstark A, Mende J, Uchiyama J, et al. Description of a novel patch pump for insulin delivery and comparative accuracy evaluation. *J Diabetes Sci Technol* 2021, 19; 19322968211000441.
10. Boscarl F, Avogaro A. Current treatment options and challenges in patients with Type 1 diabetes: Pharmacological, technical advances and future perspectives. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* (2021) 22:217–240.

KARACİĞER YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA DİYABET TEDAVİSİ

Doç. Dr. Özlem ÇELİK

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Tip 2 diyabet (T2D), özellikle genetik yatkın bireylerde insülin direncinde artış, insülin sekresyonunda azalma ve inkretin hormonlarındaki yetersizlik nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. 2017 IDF Diyabet Atlası verilerine göre; 2045 yılında 629 milyon diyabetli olacağı öngörülmektedir. Ülkemizde de diyabet dünyaya benzer şekilde hızla artmaktadır (1). TURDEP II çalışması sonuçlarına göre ülkemizde %13,7 (2013 IDF Atlası'na göre %14,85) bilinen diyabetli vardır (2). Diyabet diyabetik ketoasidoz, hiperozmoloz durum ve hipoglisemi gibi akut komplikasyonların yanı sıra retinopati, nefropati, nöropati ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere kronik komplikasyonlar ile seyrederek. Bunların yanısıra diyabetik hastalarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) da oldukça sıktır. NAFLD, metabolik sendromun hepatik bir sonucu olarak düşünülür. Metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon, diyabet, hipertrigliseridemi ve düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değeri ile karakterizedir. İnflamasyon ya da fibroz olmadan sadece hepatositlerde yağ birikiminden (basit hepatosteatoz, nonalkolik yağlı karaciğer [NAFL]), fibroz olsun ya da olmasın nekroinflamatuvar komponenti olan hepatosteatoza (nonalkolik steatohepatit [NASH]) kadar bir histolojik spektrumu içerir. NASH, %20 kadar hastada siroza ilerleyebilir ve kriptojenik sirozun önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Ayrıca kronik karaciğer hastalarında da glu-

koz metabolizma bozuklukları ve T2D sık görülmektedir (3). Diyabetin kronik karaciğer hastalığının farklı evrelerine olan etkisi tablo 1 'de gösterilmiştir (4).

Diyabet ve Kronik Karaciğer Hastalığı

T2D karaciğer sirozu gelişimi ve progresyonu için risk faktörüdür. Diyabet karaciğer sirozunu ve kronik karaciğer hastalığından ölümü 2-2,5 kat arttırmaktadır. İnsülin direnci ile karaciğer fibrozisi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Diyabetin kendisi diğer metabolik sendrom parametrelerinden bağımsız olarak fibrozisi etkilemektedir. Son kohortlar diyabetin hepatit B ve hepatit C'nin yol açtığı sirozun bağımsız bir prediktörü olduğunu ortaya koymuştur (5). Karaciğer hastalığındaki birçok yapısal bozukluk karaciğerin insülin ekstraksiyonunu bozar ve bu durum sistemik insülin düzeylerinde artışa yol açabilir. Karaciğer hücre kitlesinin azalmasına bağlı insülin klirensinin azalması ve porto-sistemik venöz kollaterallerin oluşumu ile karaciğerin ilk geçişte insülin alımını azaltır. Bu yapısal değişimler karaciğer insülin klirensindeki azalmaya yol açar. Oluşan hiperinsülinemi insülin resistansına yol açarak reseptör düzeyinde down regülasyonuna neden olur.

Lee WG ve ark. Larının yaptığı 58 çalışmayı içeren bir derlemede 9705 sirozlu hasta alınmıştır. Diyabet prevalansı ortalama %31 bulunmuştur. Bu oran NASH %56, kriptojenik siroz %51, HCV bağlı siroz %32, HBV bağlı siroz %27,3, alkolik siroz %22 olarak tespit edilmiştir (6). Çalışmalarda T2D'li

hastaların %69-87'sinde NAFL var, (görün-
tüleme ve histoloji), NAFL olan hastaların
%21-45 inde DM bulunur. HCV enfeksiyo-
nunda 1,5 kat yeni T2D riski artar, insülin
direnci ve T2D kronik HCV nin metabolik
komplikasyonlarındandır.

Sirozlu Hastalarda Diyabet Tanısı ve Klinik

Sirozlu hastalarda glukoz metabolizma bo-
zuklukları glukoz intoleransı aşamasında
olabileceği gibi aşikâr diyabet de gözlene-
bilir. Sirozlu hastaların %30'u normal glu-
koz toleransı, %30-50'si bozulmuş glukoz
toleransı ve %30'u aşikâr diyabet olabilir.
Sirozlu hastalarda diyabet oranları genel
populasyondan yüksektir. Bu hastalarda
tanı koymak kolay olmayabilir çünkü siroz-
lu aşikâr diyabet olgularının %23'ünün aç-
lık kan şekerleri başlangıçta normal olabilir.
Bu olgularda oral glukoz tolerans testi ya-
rarlı olur. İzole hepatojen diyabeti olan ol-
gularda karaciğer nakli glukoz intoleransını
ve insülin sensitivitesini normalize edebilir.
Bu bulgu diyabetin karaciğer ile ilgili olabi-
leceği tezini destekler. Bunun tersine post-
transplant diyabet sık bir durumdur. Kara-
ciğer nakli olan olguların %30'unda diyabet
vardır. Post-transplant diyabet olgularında
diyabet gelişimini ilerlemiş yaş, diyabet aile
hikâyesi ve vücut kütle indeksini etkileyebi-
bilir. Diyabet hepatit C ve alkol ile ilişkili
siroz olgularında daha sık gözlenir. HbA1c
ölçümü sirozlu hastalarda glisemik durumu
net olarak gösteremez (7). Non-diyabetik si-
roz olgularının %40'ında ise HbA1c düzey-
leri normal düzeylerin altında olabilir. Siroz
ve diyabeti olan olguların HbA1c değeri
%4-6 arasında olabilir. Diyabet ve sirozu
olan olguların küçük bir kısmında HbA1c
normalin üstündedir. Kısılmış eritrosit ya-
şam süresi HbA1c ölçümlerini etkiliyor ola-
bilir. Fruktozaminin sirozlu hastalarda daha
doğru olabileceği düşünülmektedir (8).

Sirozlu Hastalarda Diyabet Tedavisi

Hem diyabeti hem de sirozu olan olgularda

sirozun komplikasyonlarının riski diyabetin
komplikasyonlarının riskinden yüksektir.
Sirozu ve diyabeti birlikte olan hastaları he-
def alan klinik çalışmalar oldukça azdır.

Sirozlu olguların %50'sinden fazlasında
malnutrisyon vardır bu durumda hipokalo-
rik diyet için uygun değildir. Beslenmede
günlük kalori 30-35 kcal/kg/gün olacak
şekilde (asit-ödeme bağlı sıvı retansiyonu
nedeniyle kilo düzeltilerek) hesaplanmalı-
dır. Hafif asit için %5, orta %10, ağır asitte
%15, periferik ödem için de %5'i çıkarılır.
Diyabetik sirozlu hastalarda kadınlarda
1200-1500 kcal/gün, erkeklerde 1500-1800
kcal/gün gibi düşünülebilir. Protein alımı ise
1.2-1.5 g/kg/gün (et ürünlerinin, süt ürün-
leri ve bitkisel proteinler ile değiştirilmesi)
olarak hesaplanır. Dallı-zincirli aminoasit
suplemantasyonları kullanılır. Sirotik-T2D
kilolu-obez hastalarda yeterli protein alımı
sağlanarak, \geq %5-10 kilo kaybı önerilmek-
tedir, obez diyabetik sirozlarda >1.5 gr/kg/
gün protein ile orta dereceli (-500 ve -800
kcal) hipokalorik diyet ile kilo kaybı sağla-
nabilir (9). Hepatitis C Antiviral Long-Term
Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) ça-
lışmasında >%5 kilo alımı hastalık progres-
yonunu artırmıştır (10).

Steatore varlığında uzun zincirli yağasit-
lerini (YA) azaltıp, kısa ve orta zincirli YA
artırılmalı ve pankreatik enzim replasma-
nı yapılmalıdır. Yağda eriyen vitaminlerin
eksikliği sıktır. A ve özellikle K vit desteği
verilir. Kronik Kc hastalarında 25OH-D dü-
zeyi <20 ng/ml oranı %64-92 gibi, özelli-
kle kolestatik durumlarda, Child Pugh (CP)
skoru ile ters orantılıdır. D vitamini düzeyi
ile HCV ve NASH tedavi cevabı arasında
korelasyon olduğu gösterilmiştir. 25OH-D
düzeyi >30 ng/ml olacak şekilde tedavi edil-
melidir. Özellikle alkolik sirozda thiamine
başta olmak üzere B6, B9, B12 vitamini
desteği verilmelidir. Tuz alımı 2 gr sodyuma
denk gelecek şekilde 5gr tuz/ gün şeklinde
önerilmektedir (11)

Asteni, sarkopeni ve asit nedeniyle fiziksel
aktivite sınırlıdır. Özellikle diyabetik si-
rozlarda daha düşük volüm ve intensitede

egzersiz önerilmektedir. Kısa süreli çalışmalarda orta intensitede aerobik ve rezistan egzersiz kombinasyonunun etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (12).

Farmakolojik tedaviler

Farmakolojik seçenekler sirozlu hastalarda ve diyabetli hastalarda farklı değildir. Yalnızca karaciğer fonksiyonları ileri derecede bozulmuş siroz olgularında ilaç metabolizması değişir.

Metformin

Metformin teorik olarak sirozlu hastalarda ilk basamak tedavi için uygun bir seçenektir. Metformin tedavisinin insülin direncini iyileştirmesi, kardiovasküler koruması, potansiyel anti-neoplastik etkileri, subklinik enflamasyon ve endotel fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri düşününce tedavide ilk tercih olarak düşünülmelidir (13). Çalışmalarda hepatoselüler karsinom (HCC) riskini %50-70, hepatik ensefalopatiji 8 kat azalttığı gösterilmiştir (14,15). Yağlı karaciğer hastalığında iyileşme sağlar ancak 2 büyük meta-analizde metforminin karaciğer histolojisini düzeltmediği gösterilmiştir (4). Teorik olarak laktik asidoz riskini artırdığı söylene de laktik asidoz çok nadir gözlenir. Zhang ve ark. yaptığı bir çalışmada 250 sirozu ve T2D olan hastada metformin tedavisine devam edilmiş, hastalarda laktik asidoz görülmemiş, survi için bağımsız predikte edici tehlike oranı 0.43 bulunmuştur (16). Renal disfonksiyonu olmayan sirozlu hastalarda metformin kullanılabilir. Metforminin karaciğer hasarını arttıracığı düşünülmektedir. Metforminin karaciğer toksitesini gösterdiği çalışmaların çoğu vaka takdimlerinden oluşmaktadır. Olguların çoğunda belli oranda renal yetersizlikte mevcuttur. Birçok komorbiditesi olan örneğin böbrek, karaciğer ve kalp yetersizliği hastası olup ani olarak kötüleşen hastalarda metformin kullanımı daha fazla laktik asidoza yol açıyor denebilir. ADA başta olmak üzere diyabet tanı ve tedavi klavuzları ciddi karaciğer

yetersizliği ve ciddi alkol alanlarda kullanılmamasını önermemektedir. Bir derlemede ise stabil kronik karaciğer hastalarında metformini verilebileceğini ancak dozun maksimum 1500 mg olmasını önermiş. Metformin CP-A'da 1500 mg/gün, CP-B doz azaltarak, CP-C'de kullanımı önerilmez. GFR<30 ml/dak, ciddi solunum yetersizliği, NYHA klas III-IV kontrendikedir.

Tiazolidindionlar (TZD)

PPAR- γ agonistleri olan TZD'ler karaciğerde sitokrom-P450 aracılı metabolize olur, karaciğer yetmezliğinde serbest plazma fraksiyonu artar. Sıvı retansiyonu, kilo alımı, osteoporoz, ödem ve asiti artırabilir. Hepatotoksisite daha çok troglitazonla bildirilmiş. 20.000'den fazla hastada yapılan bir çalışmada pioglitazona bağlı karaciğer yetmezliği, ALT anormalliği bildirilmemiştir (17). DM olan ve olmayan NASH'de, karaciğer enzimlerinde azalma, steatoz, inflamasyon, insülin duyarlılığı üzerine etkili, fibrozis üzerine hepsinde olmasa da çoğu çalışmada olumlu etkiler bildirilmiştir (4,18). Karaciğer enzimleri 3 kattan daha fazla yükselmiş ise kullanılmaz. CP-A sınıfında kullanılabilir. CP- B ve C de önerilmez.

İnsülin sekretagoları

Aktif ve inaktif metabolitlerine karaciğerde metabolize olan sülfoniürelere (SÜ) karaciğer yetmezliğinde hipoglisemi yan etki riski artar. Alkolik siroz ve hemokromatozis gibi hastalılarda β hücre hasarı olacağından etkili olmayabilir (19). Gliklazid glimepride göre %50 daha az hipoglisemi oluşturur. Glipizide ve glyburide gibi yarı-ömrü kısa olan ajanlar tercih edilebilir. Repaglinidin eliminasyonu uzadığı için ciddi karaciğer yetersizliğinde kullanımı kontrendikedir. Bazı olgu sunumlarında hepatotoksisite ve kolestatik hepatit bildirilmiştir. Nateglinidde karaciğerde eliminasyonunda önemli bir değişiklik olmadığından nateglinidin doz ayarlamasına gerek yoktur. Hafif orta kara-

ciğer yetersizliklerinde kullanılabilir ancak ciddi karaciğer yetersizliğinde kullanımı ile ilgili veri yoktur. Nateglinidin NASH hastalarında plasebo kontrollü çalışmasında etkin ve güvenli bulunmuştur. Kronik karaciğer hastalıklarında hipoglisemi riskinden dolayı SÜ'lerden kaçınılmalıdır. Eğer kullanılacaksa düşük dozlarda CP-A ve B olanlara dikkatli verilebilir. Sing S ve ark. nın bir metaanalizinde 22.650 HCC tanısı alan 334.307 T2D hastada SÜ'ler ile HCC riski, hiç SÜ almayanlara göre %62 daha yüksek (OR: 1.62) bulunmuş, metforminle %50 HCC risk azalması gösterilmiştir (20).

Alfa glukozidaz inhibitörleri

Gastrointestinal sistemde metabolize olduğundan sistemik bio-availabilitesi düşük olduğundan diyabetik kronik karaciğer hastalarında kullanımı özellikle post-prandial glukoz yükseklikleri için uygun olabilir. Hafif hepatik ensefalopatisi (grade 1-2) olan sirozlu diyabetik hastalarda akarboz 3x100 mg kan amonyak düzeylerini azaltmış, entellektüel fonksiyonları iyileştirmiş, %33 açlık, %50 post prandial glisemiği düzelttiği gösterilmiştir (21). Nadiren akarboz ilişkili akut hepatit vaka sunumları vardır (22). CP A ve B hastalarında kullanılabilir. CP-C de önerilmez.

DPP-4 inhibitörleri

Tüm DPP-4 inhibitörleri karaciğerde metabolize olur. Sitagliptin, saxagliptin, linagliptin ve alogliptin doz ayarlaması yapılmadan hafif-orta sirozda kullanılabilir (4). Ancak vildagliptin aminotransferazların 2.5-3 kat artışında kontrendikedir. DPP4 karaciğerde yoğun ekspresyon gösterir, HCV, HCC ve NASH gelişimine katkıda bulunabilir. Serum DPP4 aktivitesi NASH'te ki histolojik evre ile korelasyon göstermiştir. Bu nedenle karaciğer hasarının serolojik göstergesi olarak kullanılabilir mi sorusu akla gelmektedir (23). HCV ile enfekte hastalarda karaciğer ve serumlarında DPP4 up-regulation ve GLP-1 inaktivasyonu gösterilmiştir. HCV

ilişkili insülin direncinde muhtemel mekanizmada rol oynadığı düşünülmektedir. NASH hayvan modellerinde DPP4 inhibisyonu hepatik steatozu hafifletmiştir. Sitagliptinle 2 açık etiketli çalışmanın birinde diyabetik NASH hastalarında intra-hepatik lipid azalmış, diğerinde hepatik steatoz ve balonlaşmada iyileşme gözlenmiş (24,25). Diğer randomize kontrollü çalışmalarda ise gösterilememiştir (4).

GLP-1 agonistleri

GLP-1 agonistleri, proteolitik degradasyon ve glomerular filtrasyon ile eliminasyona uğradığı için karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yoktur. Ancak ciddi karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmez. Liraglutide ve dulaglutide farmakokinetik çalışmaları nedeniyle CP A-B de önerilmektedir. NASH hastalarda glukoz-indüklediği GLP-1 sekresyonu, hepatik GLP-1 reseptör ekspresyonunun eksik olması NASH patogenezinde rolüne dikkat çekmektedir (26). Küçük çalışmalarda diyabetik NASH hastalarında liraglutide tedavisiyle hepatik steatozda, aminotransferaz düzeylerine ve karaciğer fibrozis skorlarında düzelmeye gösterilmiştir (27). AWARD çalışmalarında dulaglutide ile ALT, AST, GGT değerlerinde iyileşme, D-LIFT çalışmasında hepatik yağ içeriğinde azalma gösterilmiştir (4, 28).

SGLT-2 inhibitörleri

Tüm SGLT-2 inhibitörleri benzer farmakokinetiği gösterir. Uzun yarı ömürleri sayesinde günde tek doz olarak kullanılır. Karaciğerde glukuronizasyona uğrar. Küçük bir kısmı ise böbrekler yolu ile elimine edilir. SGLT 2 inhibitörlerinin meta analizleri ve faz 2 ve faz-3 çalışmaların sonuçlarına göre dapaglifozin, canaglifozin ve empaglifozin hepatotoksititeye yol açmamaktadır. Klinik çalışmalarda steatozda iyileşme görüntüleme ve serolojik belirteçlerde gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında hepatoma hücre dizilerinin proliferasyonu yavaşlatarak HCC

gelişimini, karaciğer yağlanması ve fibrozisini azaltabileceği gösterilmiştir (29,30). Empagliflozinin T2D ve NASH olan hastalarda karaciğer yağlanmasını azalttığı bildirilmiştir (31). Sirozlu hastalarda doz değişmeden kullanılabilir, ağır yetmezlikte dapagliflozin dozu azaltılabilir, CP A ve dikkatli B de kullanılabilir. Dehidratasyon ve hipotansiyona dikkat edilmelidir.

İnsülin

Kronik karaciğer hastalığının her evresinde kullanılabilir, insülinin %50'si kc'de metabolize olur. Kompanse dönemde insülin direnci olduğu için daha yüksek doz insülin gereksinimi olur, dekompanse durumda insülin metabolizması yavaşlayacağından insülin ihtiyacı azalır (32). HCV'ye bağlı siroz vakalarının %62 sinin insülin tedavisinde olduğu gösterilmiştir. Hipoglisemi, kilo alımı, SÜ benzer şekilde meta-analizlerde HCC artışı (OR: 2.6) yan etkilidir (4). Özafagus varisleri olan hastalarda kullanılan beta-blokerler hipogliseminin semptomatik olmasını engelleyebilir. Sıkı takip, kısa etkili insülinler, hipoglisemi riski düşük yeni insülinler kullanılabilir (33).

Kaynaklar

1. IDF Diabetes Atlas. Eight Edition 2017
2. Satman I, Yılmaz T,etal. Population based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25:1551-6.
3. Kim H, Lee DS, An TH, Park HJ, Kim WK, Bae KH, Oh KJ. Metabolic Spectrum of Liver Failure in Type 2 Diabetes and Obesity: From NAFLD to NASH to HCC. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 26;22(9):4495.
4. Chung W, Promrat K, Wands J. Clinical implications, diagnosis, and management of diabetes in patients with chronic liver diseases. *World J Hepatol.* 2020 Sep 27;12(9):533-557.
5. Huang YW, Yang SS, Fu SC, Wang TC, Hsu CK, Chen DS, Hu JT, Kao JH. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology.* 2014 Sep;60(3):807-14.
6. Lee WG, Wells CI, McCall JL, Murphy R, Plank LD. Prevalence of diabetes in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019 Sep;35(6):e3157.
7. Lahousen T, Hegenbarth K, Ille R, Lipp RW, Krause R, Little RR, Schnedl WJ. Determination of glycated hemoglobin in patients with advanced liver disease. *World J Gastroenterol.* 2004 Aug 1;10(15):2284-6.
8. Trenti T, Cristani A, Cioni G, Pentore R, Musini C, Ventura E. Fructosamine and glycated hemoglobin as indices of glycemic control in patients with liver cirrhosis. *Ric Clin Lab.* 1990 Oct-Dec;20(4):261-7.
9. Chapman B, Sinclair M, Gow PJ, Testro AG. Malnutrition in cirrhosis: More food for thought. *World J Hepatol* 2020 27; 12(11): 883-896.
10. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology* 2009; 137:549–557.
11. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019 Jan;70(1):172-193.
12. Berzigotti A, Saran U, Dufour JF. Physical activity and liver diseases. *Hepatology.* 2016 Mar;63(3):1026-40.
13. Nkontchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif I, Ganne-Carrie N, Grando-Lemaire V, Vicaut E, Trinchet JC, Beaugrand M. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;96(8):2601-8.
14. Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G. Metformin and reduced risk of

- hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2010; 30: 750-758
15. Ampuero J, Ranchal I, Nuñez D, Díaz-Hertero Mdel M, Maraver M, del Campo JA, Rojas Á, Camacho I, Figueruela B, Bautista JD, Romero-Gómez M. Metformin inhibits glutaminase activity and protects against hepatic encephalopathy. *PLoS One*. 2012;7(11):e49279.
 16. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM, Roberts LR, Chaiteerakij R. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology*. 2014 Dec;60(6):2008-16.
 17. Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int*. 2016 Jul;36(7):936-48
 18. Kawamori R, Kadowaki T, Onji M, Seino Y, Akanuma Y; PRACTICAL Study Group. Hepatic safety profile and glycemic control of pioglitazone in more than 20,000 patients with type 2 diabetes mellitus: postmarketing surveillance study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 May;76(2):229-35.
 19. Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, Hazel MW, Jones DL, Kushner JP, McClain DA. Oxidative stress, beta-cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology* 2004; 145: 5305-5312.
 20. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 881-891.
 21. Gentile S, Turco S, Guarino G, Oliviero B, Annunziata S, Cozzolino D, Sasso FC, Turco A, Salvatore T, Torella R. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab*. 2001 Feb;3(1):33-40.
 22. Diaz-Gutierrez FL, Ladero JM, Diaz-Rubio M. Acarbose-induced acute hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 481.
 23. Balaban YH, Korkusuz P, Simsek H, Gokcan H, Gedikoglu G, Pinar A, Hascelik G, Asan E, Hamaloglu E, Tatar G. Dipeptidyl peptidase IV (DDP IV) in NASH patients. *Ann Hepatol* 2007; 6: 242-250.
 24. Yan J, Yao B, Kuang H, Yang X, Huang Q, Hong T, et.al. 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: 2414-2426
 25. Alam S, Ghosh J, Mustafa G, Kamal M, Ahmad N. Effect of sitagliptin on hepatic histological activity and fibrosis of nonalcoholic steatohepatitis patients: a 1-year randomized control trial. *Hepat Med* 2018; 10: 23- 31
 26. Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, Anania FA. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology* 2010; 51: 1584-1592
 27. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2011; 31: 1285-1297.
 28. Ahmadiéh H, Azar ST. Liver disease and diabetes: Association, pathophysiology, and management. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Apr;104(1):53-62.
 29. Honda Y, Imajo K, Kato T, Kessoku T, Ogawa Y, Tomeno W, Kato S, Mawatari H, Fujita K, Yoneda M, Saito S, Nakajima A. The Selective SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin Has a Therapeutic Effect on Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice. *PLoS One* 2016; 11: e0146337
 30. Jojima T, Tomotsune T, Iijima T, Akimoto K, Suzuki K, Aso Y. Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-al-

- coholic steatohepatitis and diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8: 45.
31. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, Bansal B, Kaur P, Jevalikar G, Gill HK, Choudhary NS, Mithal A. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care* 2018; 41: 1801-1808
 32. Khan R, Foster GR, Chowdhury TA. Managing diabetes in patients with chronic liver disease. *Postgrad Med* 2012; 124: 130-137.
 33. Gangopadhyay KK, Singh P. Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. *Indian J Endocrinol Metab* 2017; 21: 341-354.

>500 MG/DL HİPERTRİGLİSERİDEMİYE METABOLİK BAKIŞ AÇISI İLE YAKLAŞIM

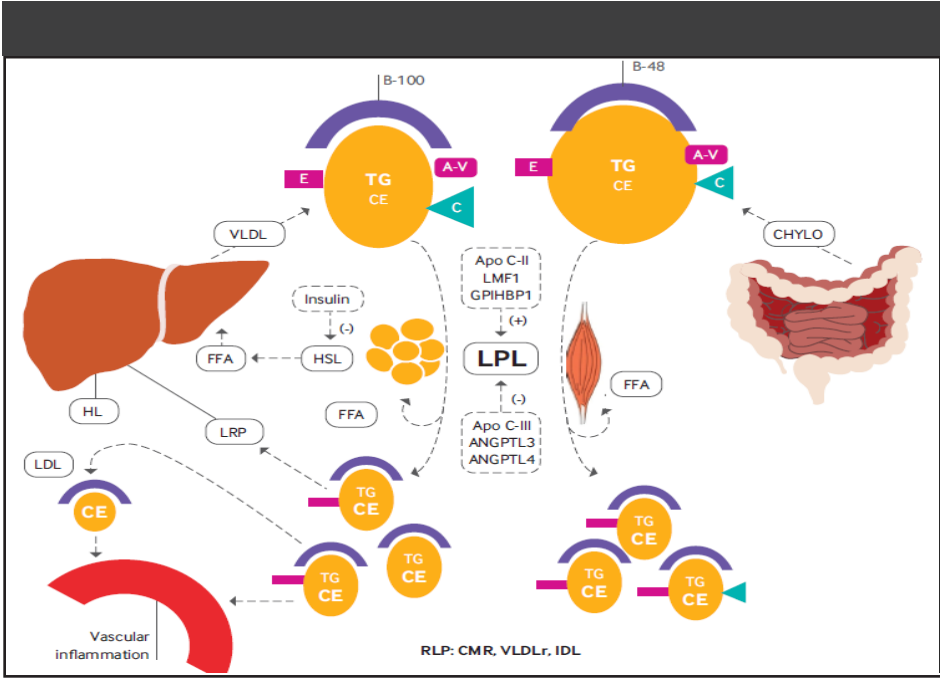
Doç. Dr. Özlem SOYLUK SELÇUKBİRİCİK
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

Trigliserid Molekülü ve Metabolizması

Trigliserid (TG), 1 gliserol ve 3 adet yağ asidi molekülünden oluşmaktadır. TG hidrofobik yapıda olduğu için dolaşımda dış yüzeyi amfipatik lipid ve proteinlerden oluşan lipoprotein moleküllerinin çekirdeğinde taşınmakta ve nihayetinde yağ dokusunda depolanmaktadır. TG molekülünün dolaşımını sağlayan başlıca iki lipoprotein vardır ve bu iki lipoprotein ekzojen kaynaklı trigliserid moleküllerinin transferini sağlayan şilomikron (ŞM) ile endojen trigliserid molekülünden sorumlu olan çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)'dir. ŞM barsaktan sekrete edilirken VLDL de karaciğerde sentezlenir. TG yağ ve kas dokusunda eksprese olan lipoprotein lipaz (LPL) enzimi ile hidrolize olur ve açığa çıkan serbest yağ asitleri (SYA) kas ve yağ dokusuna enerji sağlar. TG hidrolizi sonucu SYA dışında açığa çıkan şilomikron kalıntısı veya "remnant" (ŞMr), VLDL kalıntısı (VLDLr) ve ara yoğunluklu lipoprotein (IDL) gibi kalıntı lipoproteinler de ya karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir ya da hepatik lipaz enzimi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) molekülüne dönüşürler. LDL'ye benzer şekilde kalıntı lipoproteinler damar duvarında birikerek vasküler inflamasyon ve aterosjeneze katkıda bulunabilirler. TG'den zengin lipoproteinlerin yapısında bulunan primer apolipoprotein, apolipoprotein B olmakla beraber ŞM daha küçük olan apolipoprotein B-48'i, VLDL'de daha büyük olan apolipoprotein B-100'ü yapısında

bulundurur. Ayrıca, bazıları dolaşımdaki yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) molekülünden elde edilmiş olan A-V, C-II, C-III, E apolipoproteinlerini de içerirler. TG'den zengin lipoproteinlerin hidrolizini sağlayan kritik enzim LPL, insülin, apolipoprotein C-II ve apolipoprotein A-V gibi anahtar proteinler tarafından aktive edilmekte iken, apolipoprotein C-III ve anjiyopoetin-benzeri protein 3 ve 4 (ANGPTL3-4) tarafından inhibe edilmektedir. ŞMr molekülleri apolipoprotein E'nin ligand olarak kullanılması ile karaciğerdeki LDL reseptör ve ilişkili proteinler aracılığı ile dolaşımdan alınır. VLDLr molekülleri de benzer şekilde dolaşımdan temizlenirken bazıları hepatik lipaz tarafından daha ileri hidrolize uğrayarak tamamen kolesterol ester ve apolipoprotein B'den oluşan LDL moleküllerine dönüşürler. Karaciğer tarafından alınan bu kalıntı lipoprotein molekülleri, VLDL sentezi için lipid kaynağı sağlar. Diğer kaynaklar yağ dokusundan hormon duyarlı lipaz (HSL) enzimi aracılığı ile sekrete edilmiş olan SYA ve genellikle basit şeker tüketimi ile karaciğerde denovo lipogenez sonucu oluşan lipidlerdir (Şekil-1) (1).

TG'den zengin lipoproteinlerden ŞM moleküllerinin %86'sı, VLDL moleküllerinin %55'i, IDL moleküllerinin de yaklaşık %23'ü TG'den oluşmaktadır. HDL ve LDL moleküllerinde de TG bulunmaktadır ama oranları %10'dan daha azdır. Normal LPL aktivitesi ile ŞM yarı ömrü yaklaşık 10 dakika, VLDL yarı ömrü ise yaklaşık



Şekil 1: TG'den zengin lipoproteinlerin metabolizması (1)

(1) numaralı "Simha V. BMJ 2020" kaynağından alınmıştır.

ANGPTL 3/4=angiopoetin-benzeri protein 3 ve 4; Apo=apolipoprotein; A-V=apolipoprotein A-V; C=apolipoprotein C; CE=kolesterol ester; E=apolipoprotein E; GPIIIBP1=glikozilfosfatidilin ositol-bağlı yüksek yoğunluklu lipoprotein bağlayıcı protein-1; LMF=lipaz maturasyon faktörü; TG=Trigliseridler

9 saattir. Metabolize olmamış ŞM molekülleri, boyutunun büyük olması nedeni ile köpük hücrelerinin prekürsörü olan makrofajlar tarafından hücre içine alınmazlar. Köpük hücreleri aterosklerotik plak oluşumuna katkısı olan hücrelerdir. Ancak LPL aktivitesi sonrası oluşan ŞMr molekülleri köpük hücrelerinin pekürsörü olan makrofajlar tarafından hücre içine alınabilecek ve aterosklerotik plak formasyonunda yer alacak kadar küçük moleküllerdir. VLDLr molekülleri de sadece TG'den fakir olmayıp kolesterol ester transfer protein (CETP) aracılığı ile HDL den elde edilen kolesterol esterleri nedeni ile kolesterolden de zengin moleküllerdir. ŞMr, VLDL, VLDLr ve LDL molekülleri-

nin hepsi aterojeniktir (2).

Hipertrigliseridemi Sebepleri

TG'den zengin lipoprotein moleküllerinin üretiminde artış veya katabolizmasında azalma olması TG düzeylerinde artışa yani hipertrigliseridemiye yol açar. Hipertrigliseridemi sebepleri başlıca primer ve sekonder olmak üzere 2 gruba ayrılabilir. Primer hipertrigliseridemi başlığı altında genetik kökenli LPL eksikliği, ApoCII/CIII/AV mutasyonları gibi monogenik ve ailevi sendromlar veya daha sık görülen poligenik kökenli tablolar yer almaktadır. Sekonder hipertrigliseridemi ise diyabet, hipotiroidi, nefrotik sendrom,... gibi

hastalıklar, bazı ilaçlar ve belirli beslenme alışkanlıklarına sekonder ortaya çıkar (Tablo-1) (2).

Alkol kullanımı, obezite ve tip 2 diyabet karaciğerde VLDL sentezini artırarak hipertrigliseridemiye yol açarlar. İnsülinin HSL üzerindeki süpresif etkisi olmayınca aşırı SYA salınımı ve karaciğere aşırı SYA akışı olur ve dolayısı ile karaciğerde VLDL sentezi artar. İnsülin eksikliği veya fonksiyon kaybında LPL aktivitesi ve dolayısı ile TG'den zengin lipoproteinlerin klirensi azalır. Antipsikotik ilaçlar, tiyazid diüretikler, oral östrojenler trigliserid düzeylerinde yükselmeye yol açarken transdermal östrojenler karaciğerde metabolize edilmedikleri için lipid metabolizmasına belirgin etkileri yoktur (2-4).

Hipertrigliseridemide Klinik Bulgular

Hipertrigliserideminin klinik bulguları arasında eruptif, tüberöz veya tüberoerup-

tif ksantomlar, palmar ksantomlar, lipemia retinalis ve pankreatit sayılabilir ki genellikle ciddi TG yüksekliklerinde ortaya çıkarlar. Şilomikronemi durumunda gece bekletilen plazmanın üst tarafında krema tabakası oluşması da tipik bir bulgudur (5,6)

Hipertrigliseridemi Sınıflaması

Lipid tedavi kılavuzlarında genellikle 150 mg/dL'nin üzerindeki TG seviyeleri yüksek, 500 mg/dL'nin üzerindeki seviyeler ise ciddi TG yüksekliği olarak kabul edilmektedir (7-11) (Tablo-2). Özellikle 500 mg/dL'nin üzerindeki TG seviyeleri pankreatit açısından yüksek risk taşımakta olup 500 mg/dL'nin altındaki yüksekliklerin özellikle aterosklerotik kalp hastalığı için risk oluşturduğu ileri sürülmektedir (2).

Hipertrigliseridemi sınıflamalarında belirtilen TG seviyeleri açlık TG düzeylerine göre belirlenmiştir. Ancak tokluk TG dü-

| Primer | | |
|--|---|--|
| Genetik sendromlar (nadir) | Diğer genetik sendromlar (nispeten sık) | Primer genetik yatkınlık |
| LPL eksikliği Apo CII/CIII/AV mutasyonu Disbetalipoproteinemi GPIIIBP1 eksikliği Primer Lipodistrofiler | Familyal hipertrigliseridemi Familyal kombine hiperlipidemi | Metabolik sendrom |
| Sekonder | | |
| Hastalıklar | İlaçlar | Diyet |
| DM Obezite Metabolik Sendrom İnaktivite Hipotiroidi Nefrotik sendrom, KBY Biliyer Siroz Gebelik GDH Sepsis Otoimmün hast (SLE) Paraproteinemi | Beta-bloker Tiyazid Glukokortikoid Tamoksifen Raloksifen Oral östrojen Proteaz inhibitörü Antipsikotikler İmmüsupresifler L-asparaginaz Fenotiyazinler Retinoik asit | ↑ Alkol tüketimi ↑ Basit karbonhidrat ↑ Doymuş yağ |
| LPL: Lipoprotein lipaz, GPIIIBP1: glikozilfosfatidilinositol-bağlı yüksek yoğunluklu lipoprotein bağlayıcı protein-1 | | |

Tablo 1: TG'den zengin lipoproteinlerin metabolizması (1)

| Primer | | |
|--|---|--|
| Genetik sendromlar (nadir) | Diğer genetik sendromlar (nispeten sık) | Primer genetik yatkınlık |
| LPL eksikliği Apo CII/CIII/AV mutasyonu Disbetalipoproteinemi GPIHBP1 eksikliği Primer Lipodistrofiler | Familyal hipertrigliseridemi Familyal kombine hiperlipidemi | Metabolik sendrom |
| Sekonder | | |
| Hastalıklar | İlaçlar | Diyet |
| DM Obezite Metabolik Sendrom İnaktivite Hipotiroidi Nefrotik sendrom, KBY Biliyer Siroz Gebelik GDH Sepsis Otoimmün hast (SLE) Paraproteinemi | Beta-bloker Tiyazid Glukokortikoid Tamoksifen Raloksifen Oral östrojen Proteaz inhibitörü Antipsikotikler İmmünsupresifler L-asparaginaz Fenotiazinler Retinoik asit | ↑ Alkol tüketimi ↑ Basit karbonhidrat ↑ Doymuş yağ |
| LPL: Lipoprotein lipaz, GPIHBP1: glikozilfosfatidilinositol-bağlı yüksek yoğunluklu lipoprotein bağlayıcı protein-1 | | |

Tablo 2: Kılavuzlara göre hipertrigliseridemi sınıflamaları (7-12)

AHA: American Heart Association, ACC: American College Cardiology, NCEP-ATPIII: The US National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel, Endocrine society: Amerikan endokrin cemiyeti, EAS: European Atherosclerosis Society, ESC: European Society of Cardiology, TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

zeylerinin aterojenik TG'den zengin kalınlı lipoproteinlerin birikimi ve kardiyak riske işaret etmesi açısından daha iyi bir gösterge olduğu bildirilmekte olup TG düzeylerinin açlık ya da tokluk sırasında ölçümü ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. LDL düzeyleri direkt ölçülebilir ise Friedewald formülü ile hesaplamaya ve o zaman mutlaka açlık TG ölçmeye gerek kalmayabilir. Bu nedenle özellikle ilk tarama için açlık durumunun şart olmadığı şeklinde bir genel görüş bulunmaktadır.6 Özellikle tokluk TG düzeyinin 400 mg/dL'nin üzerinde olduğu, hastanın bilinen hipertrigliseridemi hastası olduğu, hipertrigliseridemi ilişkili pankreatit sonrası, hipertrigliseridemi yapabilecek ilaç planlandığı ve eşzamanlı bakılacak glukoz gibi açlık gerektiren testlerin de yapılacağı durumlarda açlık TG ölçümü önerilmektedir.10 Ancak tokluk TG düzeyleri

için belirlenmiş eşik değerler yoktur. Normal şartlarda standart düşük yağlı bir diyet sonrası TG düzeyinde sadece %15-20 oranında yükselme olması beklenmektedir. Genellikle yağ tüketiminden yaklaşık 4-6 saat sonra TG düzeylerinin dolaşımında zirve düzeye ulaştığı ve metabolik olarak sağlıklı kişilerde de postprandiyal TG düzeyinin 400 mg/dL'yi geçmediği kabul edilmektedir (6-12).

Hipertrigliseridemi genel popülasyonda en sık görülen dislipidemi formudur. Erkeklerdeki sıklık kadınlardan daha yüksektir. Sağlık merkezlerine başvuranların %15-25'inde TG yüksekliği saptanmaktadır. Hipertigliseridemi insidensi, obezite, metabolik sendrom ve diyabet ile paralel olarak artmaktadır. Diğer taraftan diyabetiklerin de %50' sinde hipertrigliseridemi görülmektedir (13).

Hipertrigliserideminin derecesine göre değerlendirilirse hipertrigliseridemik hastaların %80'inde TG düzeyi 150 – 400 mg/dL arasında, %15'inde 400 – 1000 mg/dL arasında, %5'inde ise 1000 mg/dL'nin üzerindedir (6).

Hipertrigliseridemiye Bağlı Komplikasyonlar

Hipertrigliserideminin sebep olduğu komplikasyonlar başlıca 3 başlık altında değerlendirilebilir;

- 1) Ateroskleroz
- 2) Akut pankreatit
- 3) Metabolik disfonksiyon (Lipotoksiste)

1) Ateroskleroz

TG'den zengin lipoproteinler apolipoprotein B içermektedir. Tüm apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin aterojenik etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Ancak daha önce de ifade edildiği üzere metabolize olmamış ŞM moleküllerinin boyutları çok büyük olduğu için aterogenezde görevli köpük hücreleri tarafından hücre içine alınamamaktadır. Bu nedenle de ŞM moleküllerinin kalıntı moleküllere dönüştürülemediği şilomikronemi sendromlarında yüksek TG düzeylerine bağlı artmış aterojenik etki beklenmemektedir. Fakat kalıntı lipoproteinler LDL'nin 5-20 katı kolesterol bulundurmakta ve endotel bariyerini de kolaylıkla geçip ordaki makrofajlar tarafından düzensiz bir şekilde hücre içine alınabilecek boyuttadırlar. Böylece köpük hücresi oluşturup ateroskleroza katkıda bulunurlar (2,14).

2) Akut Pankreatit

Özellikle TG düzeylerinin 500-1000 mg/dL'nin üzerinde olduğu seviyelerde pankreatit riski artmaya başlamakta ve ailevi şilomikronemi sendromlarında pankreatit için risk en yüksek seviyelere ulaşmaktadır. Akut pankreatit riski TG düzeyi arttıkça yükselmekte olup TG düzeyi 1000 mg/

dl'nin üzerinde iken pankreatit riski %10, TG düzeyi 2000 mg/dl'nin üzerinde iken pankreatit riski %20 ve TG düzeyi 5000 mg/dL'nin üzerinde iken de pankreatit riski %50 olarak bildirilmektedir (8). Safra taşı ve alkolden sonra en sık pankreatit nedeni hipertrigliseridemidir. Akut pankreatitlerin de yaklaşık %2-10 kadarının hipertrigliseridemiye sekonder ortaya çıktığı bildirilmektedir. TG yüksekliğinde, viskozite artışı ile kan akımının azalması, lipaz enzimi ile TG'den oluşan aşırı düzeydeki SYA'nın yol açtığı serbest radikal hasarı pankreatit gelişiminden sorumlu mekanizmalar olarak ileri sürülmektedir (15,16).

3) Metabolik disfonksiyon

Çok yüksek TG düzeyleri hücrel lipotoksiste ile metabolik disfonksiyona yol açmaktadır. Yağ dokusu diyetle alınan lipidi depolayarak tamponlamaya çalışır ancak diyetle aşırı lipid alımı veya yağ dokusu metabolizmasında bozukluk olması durumunda bu mekanizma bozulur. Yağ doku hücrelerinde aşırı miktardaki lipidlerin alternatif non-oksidatif yollara girmesi ile yağ dokusunun depolama kapasitesi aşılmış olur. Okside olmamış uzun zincirli yağ asitlerinin aşırı birikimi ile yağ dokusundan yağ dokusu dışındaki dokulara doğru hücrelerin ihtiyaçlarından çok daha fazla miktarda lipid akışı ve bu dokularda ektopik lipid birikimi gelişir. Yağ dokusu dışındaki dokularda ektopik lipid birikimi hemen her hücrede olur ama bu birikimden en çok hepatositler, miyositler, pankreas beta hücreleri ve nöronlar gibi hücreler etkilenirler. Ektopik lipid birikimi, hücrelerde endoplazmik retikulum (ER) stresine, katlanmamış protein cevabının aktivasyonuna ve sonuçta oksidatif stresin oluşmasına ve proinflamatuvar bir sinyalizasyon kaskadının başlamasına yol açar (17). ER fonksiyon kapasitesini aşan fizyolojik veya patolojik durumlarda lümeninde katlanmamış ya da yanlış katlanmış protein birikimi meydana gelir ve bu durum ER stresi olarak isimlendirilmek-

tedir. ER stresi lipotoksisite ile beraber insülin duyarlılığını azaltır. Lipotoksik yollarlar hem hücre fonksiyonlarının azalmasına hem de apoptotik hücre ölümüne sebep olabilir. Bu lipotoksik yolların çoğu insülin sinyali iletiliminin azalmasına ve dolayısı ile insülin direncinin oluşmasına yol açar. Aşırı düzeyde SYA moleküllerine maruz kalan hücrelerde diasilgliserol ve seramid molekülleri birikerek hücre döngü arresti, apoptoz, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif fosforilasyon kapasitesinde azalma gibi sonuçlara sebep olurlar (17). Hepatositlerde lipidlerin indüklediği insülin direncinin gelişme mekanizması; diasilgliserolün yol açtığı PKCε aktivasyonu sonucu insülin sinyalizasyonunun inhibisyonunu, seramid birikimine bağlı Akt2 inhibisyonu sonucu glukoneogenezin artmasını ve glikojen sentezinin azalmasını kapsar. 18 Kas hücrelerinde de lipidlerin indüklediği insülin direnci mekanizması diasilgliserol birikimi sonucu PKCq aktivasyonu ile insülin sinyalizasyonunun azalmasından ve Akt2 aktivasyonunun azalması ile GLUT4'ün hücre membranına taşınarak glukozun hücre içine alınımını ve glikojen sentezinin inhibisyonundan oluşmaktadır. 18 Neticede pankreas, kas ve karaciğer hücrelerine aşırı lipid akışı sonucunda hücre içinde biriken aşırı miktardaki diasilgliserol ve seramid molekülleri pankreastan insülin salınımını, kas hücrelerinde hücre içine glukoz alınımını ve karaciğerde glukoz üretiminin inhibisyonunu baskılayarak lipotoksik etkilerini göstermiş olurlar (17,19). Nitekim bazal açlık trigliserid düzeylerinin artışı ile tip 2 diyabet gelişme riskinin arasında pozitif korelasyon olduğuna dair veriler de mevcuttur. 20 Ayrıca lipotoksisitenin neden olduğu değişiklikler sonucunda karaciğer, iskelet kası, kalp kası ve kemikten salgılanan insülin direncine ve inflamasyona yol açan proteinlerin üretiminde artış, insülin duyarlılığını artıran ve antienflamatuvar etki gösteren proteinlerin üretiminde ise azalma olması lipotoksisitenin sebep olduğu metabolik disfonksiyonu artırmaktadır (20-22).

Tedavi

Hipertrigliseridemik hastada öncelikle olası sekonder sebepler (hipotiroidi,...) değerlendirilmeli ve varsa tedavi edilmelidir. İlk basamak tedavi yaşam tarzı değişikliğinden oluşmaktadır ve TG düzeylerinde %70'e varan oranlarda azalma sağlayabilir. Yaşam tarzı değişikliğinin temel prensipleri beslenmede alkol, basit karbonhidrat ve hayvansal yağ tüketimini azaltmak, haftada en az 2,5 saat orta şiddetli egzersiz yapmak gibi değişiklikleri kapsar. Günlük kalori alımının %20'den azının yağdan alınması, doymuş yağ oranının %7'nin altına indirilmesi, günlük kolesterol tüketiminin de günde 200 mg'dan az olması ve diyetteki lif içeriğinin artırılması önerilmektedir. Eğer TG düzeyi 1000 mg/dL'nin üzerinde ise diyetteki yağ oranının total kalorinin %10'unu geçmesine izin verilmemelidir. Özellikle santral obezite veya metabolik sendromu olanlarda kilo kaybı TG düzeylerinde azalma sağlanması açısından etkilidir. Diyabetik hastalarda kan şekeri kontrolü tip 1 diyabetiklerde TG düzeylerinin normale gelmesini, tip 2 diyabetiklerde de normale gelmesine bile %70'e varan oranlarda azalmasını sağlar. Diyetle standart yağlar yerine şilomikron gerekmeden emilerek taşınan orta zincirli TG'lerin alınması TG yüksekliğine neden olmaz ve önerilen tedavi seçenekleri arasındadır.

Farmakoterapide genellikle ilk seçenek ajanlar fibratlardır. TG düzeylerinde %30-50 oranında azalma sağlarlar. Omega-3 yağ asitleri de 3-4 gram/gün dozunda alındığında fibratlara benzer düzeyde TG düşüşüne yol açabilirler. Bir tedavi seçeneği de niasin veya nikotinik asit olup TG düzeylerinde %20-30 oranında düşüş sağlamaktadır. Diğer tedavi seçenekleri arasında TG düzeyini azaltma etkinlikleri daha geri planda olan statinler ve PCSK9 inhibitörleri yer alır. Safra asidi bağlayıcıları TG düzeyini artıracığı için hipertrigliseridemide kullanımı kontrendikedir (2,6,23).

TG düzeyleri 500 mg/dL'den düşük olan

hastalarda primer tedavi hedefi kardiyovasküler riski azaltmak olup öncelikle LDL-kolesterol düzeyinin hedeflenmesi önerilmektedir. Ancak TG düzeyinin 500 mg/dL'nin üzerinde olduğu durumlarda ise primer hedef pankreatit gelişimini önlemek olmalı ve bu nedenle de TG düzeyini düşürmek üzere tedavi yoğunlaştırılmalıdır (6).

Kaynaklar

1. Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ*. P: 1-19. 2020
2. Katarzyna Rygiel. Hypertriglyceridemia - Common Causes, Prevention and Treatment Strategies. *Current Cardiology Reviews*. 14, 67-76. 2018
3. Baronia GS, Pierantonella I, Torquato P. Lipidomic biomarkers and mechanisms of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 144, 293–309. 2019
4. Packard CJ, Boren J, Taskinen MR. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 14;11:252. 2020
5. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. (19)30264-5. 2019
6. Parhofer KG, Laufs U. The diagnosis and treatment of hypertriglyceridemia. *Dtsch Arztebl Int*. 116: 825–32. 2019
7. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 17;106(25):3143-421. 2002
8. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 97: 2969–2989. 2012
9. Catapano AL, Graham I, Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 37, 2999–3058. 2016
10. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 139(25):1082-1143. 2019
11. TEMD Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1-78. 2019
13. Kushner PA, Cobble ME. Hypertriglyceridemia: the importance of identifying patients at risk. *Postgrad Med*. 128(8):848-858. 2016
14. Gustafson B, Smith U. Regulation of white adipogenesis and its relation to ectopic fat accumulation and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 241:27-35. 2015
15. Stefanutti C, Julius U. Treatment of primary hypertriglyceridemia states - General approach and the role of extracorporeal methods. *Atheroscler Suppl*. 18:85-94. 2015
16. Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman ES. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Diabetology*. 13:159. 2014
17. Montgomery MK, De Nardo W, Watt MJ. Impact of Lipotoxicity on Tissue “Cross Talk” and Metabolic Regulation. *PHYSIOLOGY* 34: 134–149. 2019
18. Yazıcı D and Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 277-304. 2017
19. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 444(7121):840–6. 2006
20. Seghieri M, Trico D, Natali A. The impa-

- ct of triglycerides on glucose tolerance: Lipotoxicity revisited. *Diabetes Metab.* 43(4):314-322. 2017
21. Baronia GS, Pierantonellia I, Torquato P. Lipidomic biomarkers and mechanisms of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease. *Free Radical Biology and Medicine.* 144, 293–309. 2019
22. Lair B, Laurens C, Van Den Bosch B, et al. Novel Insights and Mechanisms of Lipotoxicity-Driven Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 21, 6358. 2020
23. Karalis DG. A Review of Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertriglyceridemia: A Focus on High Dose Omega-3 Fatty Acids. *Adv Ther.* 34:300–323. 2017

İNSÜLİN KULLANAN HASTADA BESLENME TEDAVİSİ VE EGZERSİZİN HEKİM GÖZÜYLE KRİTİK NOKTALARI

Doç. Dr. Özlem TURHAN İYİDİR

Başkent Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Beslenme ve İnsülin Tedavisi

Diyabetin tedavisinin ana bileşenleri, kendi kendine diyabet yönetimi eğitimi ve desteği, tıbbi beslenme tedavisi, rutin fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması için gereken desteğin sağlanması ve psikososyal bakımdır. Birçok hasta için tıbbi beslenme tedavisi, diyabet tedavisinin en zorlayıcı kısmıdır. Her diyabetik birey tanıda ve hayatı boyunca gerektiğinde tıbbi beslenme tedavisi eğitimi almalıdır Tıbbi beslenme tedavisi, bireyi diyabet tedavi hedeflerine ulaştıracak şekilde, bireyin fiziksel aktivitesi ve kullandığı farmakolojik ajanlara paralel olarak planlanmalıdır. Her ne kadar düşük karbonhidrat (KH) ve düşük yağ içerikli diyetler önerilse de diyetin makronutrient komponentleri bireyin kilo hedefi, beslenme tercihleri ve metabolik ihtiyaçlarına göre düzenlenmelidir (1).

İnsülin kullanan diyabetik hastalarda iki kritik sorun hipoglisemi ve kilo almıdır. Bu nedenle tıbbi beslenme tedavisi, insülin tedavisi başlanması planlanan Tip 2 diyabetik hastada ve Tip 1 diyabetik hastada ayrı önem taşır.

İnsülin kullanan diyabetik hastalarda besin içeriklerinin glisemiye katkılarının bilinmesi önemlidir. Postprandiyal glisemik yanıtı etkileyen en önemli bileşenler öğündeki KH miktarı ve dolaşımdaki insulin düzeyidir. Benzer miktarda karbonhidrat içeren öğünler farklı glisemik yanıtlara neden olabilir. Karbonhidrat kaynağı, pişirilme şekli ve beraberinde tüketilen yağ ve protein miktarı postprandiyal glisemiyi etkiler. Karbonhid-

ratların kan glukozuna etkilerinin in vivo ölçümü glisemik indeks olarak isimlendirilir. Yüksek glisemik indekse sahip besinlerin postprandiyal glisemiye etkisi daha belirgindir. Yüksek glisemik indekse sahip KH içeren öğünlerde benzer glisemik düzeye erişmek için 1.5 kat daha fazla insülin gerektiği gösterilmiştir (2). Öğünde tüketilen yağ ise geç postprandiyal hiperglisemiye (>3 saat) neden olur. Yağlar mide boşalmasını geciktirir ve glukozun tepe yapma süresi gecikir. Proteinler ise tek başlarına veya KH ile beraber tüketilmelerinde farklı glisemik yanıtı neden olurlar. Karbonhidratsız tüketilen protein miktarı 75 gr ve üzerindeyse postprandiyal glukozu etkilerken, KH ile beraber tüketildiğinde protein miktarı 30 gr ve üzerinde ise etkisi belirginleşir (3).

Bazal-bolus insülin şeması ile tedavi edilen Tip 1 diyabetik hastalarda tıbbi beslenme tedavisi, yemek yeme zamanı ve içeriği (özellikle karbonhidratlar), planlanan egzersiz ve glukoz verilerinin değerlendirilmesi konusunda rehberlik etmelidir (4).

Tip 1 diyabetik bireylerin yaşam tarzlarına ve öğrenebilme kapasitelerine göre karbonhidrat sayımı öğretilmelidir. Karbonhidrat sayımı ve öğün planlanması ile insülin dozlarında uygun düzeltmeler yapılabilir ve glisemik dalgalanmaların önüne geçilebilir. Karbonhidrat/ insülin oranı ve düzeltme faktörlerinin hesaplanması ve diyabetik bireye öğretilmesi önemlidir. Bu hesaplamalar ile birey daha esnek yaşayabilir. Başlangıç düzey karbonhidrat sayımı, yiyecekler, fiziksel aktivite ve kan glukoz düzeyi ara-

| | <60 dak tek egzersiz | >90 dak egzersiz (aktif gün, toplam süre) |
|--|-------------------------|---|
| Aerobik (Orta-zor sürekli egzersiz) | Doz azaltmaya gerek yok | %20-30 doz azalt |
| Direnç: ağırlık kaldırma | Doz azaltmaya gerek yok | %10-20 doz azalt |
| Mixt: İntermitan aerobik ve anaerobik | Doz azaltmaya gerek yok | %20-30 doz azalt |

Tablo 1: Egzersiz sürelerine göre bazal insülin için önerilen doz azaltma şeması (Insulin Management Strategies for Exercise in Diabetes; Zaharieva Dessi, Riddel M; Can J Diabetes. 2017 Oct;41(5):507-516'den adapte edilmiştir.

sındaki ilişkinin anlaşılması için, ileri düzey karbonhidrat sayımı ise Karbonhidrat/insülin oranlarının ve düzeltme faktörlerinin nasıl kullanılacağını anlamaya yöneliktir (5). Yağ ve protein sayımı son yıllarda gündeme gelen bir diğer konudur. Yüksek yağ içerikli öğünlerde (>40 gr) öğün öncesi insülin dozunun artırılması, hesaplanan bu ek dozun yemeğe başladıktan 1 saat sonra yapılması veya ikili yayma bolus yapılması önerilmektedir. Öğünde KH ile beraber tüketilen protein miktarının 40gr'ı geçmesi durumunda yine insülin dozu artırılmalıdır. Ancak diyabetlinin kan şekeri takibine göre bireysel farklılıklar görülebileceği unutulmalıdır (6).

Her ne kadar insülin kullanan tip 2 diyabetik hastalar, tip 1 diyabetiklere göre hipoglisemiye daha dirençli kabul edilseler de her iki hasta popülasyonuna karbonhidrat sayımının anlatılması önemlidir. Bu şekilde insülin dozları alınacak karbonhidrat miktarına göre planlanabilir. Sabit dozlarda kısa ve veya orta etkili insülin kullanan hastaların öğün saatlerinin ve öğünde aldıkları karbonhidrat miktarlarının tutarlı olması önemlidir. Ancak bu şekilde glisemik dalgalanmaların önüne geçilebilir ve hipoglisemi önlenir. Tip 2 diyabetik bireylerde protein tüketimi, diyetle alınan karbonhidratlara insülin cevabını artırabilir. Bu nedenle özellikle hipoglisemiyi tedavi etmek için yüksek pro-

| | Öğün öncesi Egzersiz | | Öğün sonrası Egzersiz |
|--|-------------------------|--------------------|-------------------------|
| | Egzersiz ~30 dak | Egzersiz ~60 dak | |
| Aerobik (Orta-zor sürekli egzersiz) | %25-50 bolus azalt | %50-75 bolus azalt | %50 bolus azalt |
| Direnç: ağırlık kaldırma | Doz azaltmaya gerek yok | %25-50 bolus azalt | Doz azaltmaya gerek yok |
| Mixt: İntermitan aerobik ve anaerobik | %25 bolus azalt | %50 bolus azalt | %50 bolus azalt |

Tablo 2: Egzersiz sürelerine göre bolus insülin için önerilen doz azaltma şeması (Insulin Management Strategies for Exercise in Diabetes; Zaharieva Dessi, Riddel M; Can J Diabetes. 2017 Oct;41(5):507-516'dan adapte edilmiştir.

tein içerikli ürünlerden (süt veya fındık gibi) kaçınılmalıdır (7).

Egzersiz ve İnsülin Tedavisi

İnsülin kullanan diyabetik bireylerde diğer bir önemli sorun kilo alımıdır. Bu durum diyete uyumsuzluk, hipoglisemiden kaçınmak için sık beslenme ve artmış kalori alımı, sedanter yaşam biçimi ve periferel dokuların artmış insülinzasyonu ile ilişkilidir. Diyabetik bireyin beslenme şekli ve yaşam tarzı insülin tedavisine uygun olarak düzenlenmeli, birey kalori alımını monitörize etmeli ve haftanın en az 5 günü en az 30 dakika egzersiz yapmalıdır (8).

İnsülin kullanan bütün diyabetik hastalar egzersiz programına başlamadan önce mikro ve makrovasküler komplikasyonlar açısından taranmalıdır. Egzersiz programı komplikasyonlara göre yeniden düzenlenmelidir.

Aerobik egzersiz büyük kas gruplarının tekrarlayan ve devamlı hareketini içerir. Yürümek, bisiklet sürmek, jogging yapmak ve yüzmek gibi egzersizler aerobik egzersizlere örnek olarak verilebilir. Direnç (rezistans) egzersizleri, bir dirence karşı veya ağırlıklar yardımıyla kas kuvvetini artırmaya yönelik egzersizlerdir. Ağırlık kaldırma, ağırlık çalışmak için makineler veya elastik bantlar yardımıyla bu egzersizler yapılabilir. Fleksibilite egzersizleri eklemlerin hareket açıklığını geliştirirken, denge egzersizleri ise yürüme biçimine yarar sağlar ve düşmeyi engeller. Tai chi ve yoga gibi egzersizler fleksibilite, denge ve direnç egzersizlerini kombine eder. Aerobik egzersizler mitokondriyal yoğunluğu, insülin duyarlılığını, oksidatif enzimleri, damarların komplians ve reaktivitesini, akciğer fonksiyonlarını, immün sistemi ve kardiyak atımı artırarak Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi azaltır. Diyabet, kas gücünde ve fonksiyonunda azalmaya neden olabilir. Direnç egzersizleri ile kas kitlesi, vücut kompozisyonu, kemik mineral yoğunluğu, kan basıncı ve kardiyovasküler belirteçlerde iyileşme olur (9).

Egzersiz sırasında ve sonrasında kan glukoz düzeyleri birçok faktörden etkilenir. Egzersizin tipi, süresi, zamanlaması ve yoğunluğu; başlangıçtaki kan glukoz düzeyi, dolaşımdaki insülin miktarı, tüketilen öğün içeriği, yükseklik, ısı ve nem gibi çevresel faktörler, fiziksel ve mental stres, menstrual durum, kondisyon kapasitesi gibi çevresel faktörler kan glukoz düzeyinin belirleyicileridir (10).

İnsülin kullanan diyabetik hastalarda egzersiz sırasında ve sonrasında glukoz regülasyonunda zorluklar yaşanır. Bu hastalarda egzersiz sırasında insülin baskılanamaz ve hepatik glukoz çıkışı kasın ihtiyacını karşılamada yetersiz kalır. Ayrıca insülin enjekte edildiği kas dokusundan artmış absorpsiyonu söz konusudur. Gerekli önlemler alınmazsa, uygunsuz yüksek insülin ve düşük glukoz seviyeleri ciddi hipoglisemi ile sonuçlanır. Diğer taraftan egzersiz öncesi insülin çok azaltılır veya fazla karbonhidrat tüketilirse ciddi hiperglisemi hatta ketozis gelişebilir (11). Egzersiz sırasında ve sonrasında artmış hipo ve hiperglisemi nedeniyle egzersiz öncesi kan glukoz düzeyleri 90-250 mg/dl arasında olmalıdır. Egzersiz öncesi kan glukoz düzeyi 250 mg/dl ve üzerindeyse egzersizin ertelenmesi önerilir, 90 mg/dl altındaysa egzersiz öncesi 15-30 gr hızlı emilen karbonhidrat alınmalı ve her 30 dakikada bir tekrar edilmelidir (12).

İnsülin kullanan hastalarda egzersizin en çok korkulan yan etkisi hipoglisemidir. Hipoglisemi egzersiz sonrası 6-15 saat içinde görülebilir. Bazal- bolus insülin tedavisi uygulanan hastalarda bazal ve bolus dozları egzersiz süresi ve gün içindeki zamanına göre (öğün öncesi, öğün sonrası vb.) düzenlenmelidir. Egzersiz günü bazal insülini yaklaşık %20 oranında azaltmak egzersiz sonrası düşük glisemik indeksli karbonhidrat tüketmek hipoglisemi riskini azaltır (Tablo-1). Bazal insülin gece yapılıyorsa egzersizden bir gece önce doz azaltmak, sabah yapılıyorsa egzersiz sabahı doz azaltmak önerilmektedir. Egzersiz günü gece bazal dozu da noktörmal hipoglisemiyi ön-

lemek için azaltılabilir

Bolus insülinlerin ise egzersizin zamanlanması ve süresine göre azaltılması önerilmektedir (Tablo-2).

Sürekli subkutan insülin infüzyon sistemlerini kullanan diyabetik bireylere egzersiz öncesi, sırası ve/veya sonrasında bazal insülin dozlarında değişiklik yapmaları önerilir. Benzer şekilde egzersize hazırlık aşamasında bolus insülin dozları da planlanan aktivitenin öğün zamanı ile ilişkisi göz önünde bulundurularak değiştirilebilir. Örneğin egzersiz postprandiyal dönemde yapılacaksa bolus insülin dozları, eğer egzersiz öğünden 3 veya daha uzun süre sonra yapılacaksa bazal insülin dozlarının değiştirilmesi önerilmektedir. Ancak egzersizin subkutan dokudan insülin absorpsiyonunu artıracığı bilinmelidir. Ayrıca bazal insülin dozunun uzun süre (>2sa) azaltılmasının da hiperglisemiye neden olabileceği akılda tutulmalıdır (13).

Sonuç olarak, beslenme ve egzersiz, insülin tedavisi uygulanan diyabetik hastalarda, özellikle insülinin hipoglisemi ve kilo alımı yan etkileri de düşünüldüğünde, tedavi başlangıcında ve süresince yeniden gözden geçirilmesi gereken konulardır.

Kaynaklar

1. Evert, A.B., et al., *Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report*. Diabetes Care, 2019. **42**(5): p. 731-754.
2. Ryan, R.L., et al., *Influence of and optimal insulin therapy for a low-glycemic index meal in children with type 1 diabetes receiving intensive insulin therapy*. Diabetes Care, 2008. **31**(8): p. 1485-90.
3. Smith, T.A., et al., *Insulin strategies for dietary fat and protein in type 1 diabetes: A systematic review*. Diabet Med, 2021. **38**(11): p. e14641.
4. Scavone, G., et al., *Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in Type 1 diabetic subjects: a pilot study*. Diabet Med, 2010. **27**(4): p. 477-9.
5. Matteucci, E. and O. Giampietro, *Dietary strategies for adult type 1 diabetes in light of outcome evidence*. Eur J Clin Nutr, 2015. **69**(3): p. 285-90.
6. Herron, A., et al., *Late to the Party: Importance of Dietary Fat and Protein in the Intensive Management of Type 1 Diabetes. A Case Report*. J Endocr Soc, 2017. **1**(8): p. 1002-1005.
7. Franz, M.J., 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. **117**(10): p. 1659-1679.
8. King, A.C., et al., *Physical Activity Promotion: Highlights from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Systematic Review*. Med Sci Sports Exerc, 2019. **51**(6): p. 1340-1353.
9. Norton, K., L. Norton, and D. Sadgrove, *Position statement on physical activity and exercise intensity terminology*. J Sci Med Sport, 2010. **13**(5): p. 496-502.
10. Colberg-Ochs, S.R., *From Froot Loops to Fitness: My Journey as an Educator and Person With Diabetes*. Diabetes Spectr, 2017. **30**(1): p. 58-63.
11. Chiang, J.L., et al., *Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association*. Diabetes Care, 2014. **37**(7): p. 2034-54.
12. Colberg, S.R., et al., *Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association*. Diabetes Care, 2016. **39**(11): p. 2065-2079.
13. Delvecchio, M., et al., *Effects of moderate-severe exercise on blood glucose in Type 1 diabetic adolescents treated with insulin pump or glargine insulin*. J Endocrinol Invest, 2009. **32**(6): p. 519-24.

GLUKOZÜRİK AJANLAR: SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ

Prof. Dr. Ramazan SARI

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

Giriş

Tip 2 diyabetin güncel tedavi seçeneklerinin etki mekanizmaları arasında insülin sekresyonunun artırılması, insülin duyarlılığının artırılması, karbohidrat emiliminin azaltılması ya da geciktirilmesi, üriner glikoz atılımının artırılması sayılabilir. Glukozürük ilaçlar veya gliflozinler şeklinde de adlandırılan Sodyum Glukoz ko-transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-İ), renal proksimal tubülde SGLT2 inhibisyonu yaparak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar ile glukoz atılımını artırır. Bu grup ilaçlardan canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ve ertugliflozin'in klinik kullanımı onaylanmış olup, ülkemizde de dapagliflozin ve empagliflozin bulunmaktadır.

Etki mekanizması

SGLT2 proksimal tubülde eksprese edilir ve glukoz reabsorpsiyonunun yaklaşık %90'ından sorumludur. SGLT2-İ'leri glukoz reabsorpsiyonunu bloke ederek idrar glukoz atılımını artırır ve kan glukoz düzeyinin azaltır. Glukoz düşürücü etkilerinin yanında orta düzeyde kan basıncı azalması ve kilo kaybı yapabilirler.

Klinik kullanımları

Bu ilaçlar orta derecede glukoz düşürme gücüne sahiptir. SGLT2-İ'leri monoterapi olarak kullanıldığında açlık kan şekerinde 20-30 mg/dl, HbA1c düzeyinde ise %0,5-1 arasında bir azalma yapabilmektedir. Bu grup ilaçlardan canagliflozin, dapagliflozin

ve empagliflozin'in HbA1c'yi düşürme açısından etkinlikleri birbirlerine yakındır.

SGLT2-İ'leri tip 2 diyabetik hastaların çoğunluğunda birinci ilaç seçeneği olarak önerilmemektedir. Klinik kullanımda özel bir durum olmadıkça diyet, yaşam tarzı değişimi ve metformin tedavisinden sonraki aşamalarda önerilmektedir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı, kalp yetmezliği veya nefropatisi olan tip 2 diyabetik hastalarda kullanımı özellikle önerilmektedir. Metformin tedavisi alan ve kan şekeri kontrolü sağlanamayan hastalarda ikinci ya da üçüncü seçenek ilaç olarak oral hipoglisemik ilaçlarla ya da enjektabl ilaçlarla birlikte kullanılabilir.

Metformin kullanan ve bilinen aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü olan tip 2 diyabetik hastalarda bu grup ilaçları kullanmaya karar verildiğinde empagliflozin bu grubun diğer üyelerine tercih edilmelidir. Kalp yetmezliği ve nefropatisi olan tip 2 diyabetik hastalarda tüm SGLT2-İ'leri kullanılabilir.

Bu ilaçların glukozürük özellikleri nedeniyle bir miktar kilo kaybı (yaklaşık 2 kg) sağlayabilme potansiyeli olması önemli bir avantajdır. Hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmesi diğer önemli avantajlarındandır.

Yan etki ve kontraendikasyonları

SGLT2-İ'leri gebelikte, laktasyon döneminde, Tip 1 diyabetik ve daha önce diyabetik

ketoasidoz öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır. Bu grup ilaçların yan etkileri arasında poliüri, sıvı kaybı, dehidratasyon, hipotansiyon, baş dönmesi sayılabilir. Loop diüretikleri kullanan hastalarda ve yaşlı hastalarda dehidratasyon açısından dikkatli olunmalıdır.

SGLT2-İ'leri başlanmadan önce hastanın kırık riski, volum durumu ve böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir. Hipovolemisi olan hastalarda SGLT2-İ başlanmadan önce hipovolemi düzeltilmelidir. SGLT2-İ kullanan hastalarda hafif derecede dehidratasyon olabileceği için akut böbrek hasarına yol açabilecek ilaçlarla (nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar, diüretikler ve renin anjiotensin aldosteron sistemini etkileyen ilaçlar) birlikte kullanımlarında dikkatli olunmalıdır. Bu ilaçların başlanmasından sonraki ilk 4 hafta içinde bazı hastalarda serum kreatinin düzeyi ve tahmini glomerular filtrasyon hızında genellikle geçici olarak bir miktar kötüleşme olabilir.

SGLT2-İ'leri kullanan hastalarda glukozüri ve sıvı kaybına bağlı olarak öglisemik ya da hafif-orta derecede hiperglisemi ile seyreden diyabetik ketoasidoz gelişebilme riskini göz önünde bulundurmak gerekir. Diyabetik ketoasidoz öyküsü olan, ketoza yatkın tip 2 diyabetiklerde, diyabetik ketoasidoz için yatkınlık oluşturabilecek özelliği olan hastalarda bu grup ilaçları kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Özellikle kadınlarda olmak üzere genital enfeksiyonlar sık görülen yan etkilerdendir. Kadınlarda vulvovajinal kandidiyazis insidansının 2-4 kat arttığı ve kadınların yaklaşık %10-15'inde görüldüğü bildirilmiştir. Bunun yanında riskli hastalarda ürosepsis ve pyelonefrit gibi daha ciddi üriner sistem enfeksiyonları açısından dikkatli olmak gerekir. Ayrıca Fournier gangreni riski açısından da dikkatli olunmalıdır. Sık bakteriyel üriner sistem enfeksiyonu ya da perine bölgesi enfeksiyonu geçiren hastalarda bu grup ilaçları kullanmaktan kaçınılmalıdır. Diyabetik ayak ülseri olan hastalarda ve kırık öyküsü ya da riskli olan hastalarda da bu ilaçları kullan-

maktan kaçınmak gerekir.

Bu grup ilaçların LDL-kolesterol düzeyini hafif düzeyde arttırabileceğini unutmamak gerekir.

Tahmini glomerular filtrasyon hızının 30 ml/dk'nın altında olduğu hastalarda glisemi üzerine olumlu etkileri sınırlı olduğu için bu ilaçların başlanması önerilmez. Kalp yetmezliği ve nefropati açısından olumlu etkileri göz önünde bulundurularak, bu özellikleri olan tip 2 diyabetik hastalarda tahmini glomerular filtrasyon hızının 30 ml/dk'nın üzerinde olması durumunda özellikle kullanılmaları önerilmektedir.

Sonuç

Günlük klinik kullanımda SGLT2-İ'leri tip 2 diyabetik hastalarda başlangıç tedavisi olarak önerilmemekle birlikte her türlü kombinasyon tedavilerinin içinde yer alabilirler. Özellikle kardiyovasküler olay öyküsü olan hastalarda olası olumlu etkileri nedeniyle SGLT2-İ grubu ilaçlar, özellikle de empagliflozin ve canagliflozin tercih edilmelidir. Tahmini glomerular filtrasyon hızının uygun olması koşuluyla kronik böbrek hastalığı olan hastalarda SGLT2-İ grubu ilaçların kullanılması renal fonksiyonlarda kötülüştürmeyi yavaşlatabileceği için tercih edilmelidir. Ayrıca SGLT2-İ grubu ilaçlar kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azalttıkları için kalp yetmezliği olan tip 2 diyabetik hastalarda tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2021. Diabetes Care 2021; 44 (Supplement 1): S111-S124.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-57.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapag-

- liflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2019;380:347-57.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28.
 5. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Are They All the Same? A Narrative Review of Cardiovascular Outcome Trials. *Diabetes Ther.* 2021 Jan;12(1):55-70.
 6. Taylor SI, Yazdi ZS, Beitelshees AL. Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2021;131(2):e142243.
 7. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J.* 2021 Feb;232:10-22.

DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİ VE KALP YETMEZLİĞİ

Prof. Dr. Ramis ÇOLAK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZET

Diyabetik kardiyomiyopati, diyabetin mortalite ve morbiditesi yüksek olan önemli bir komplikasyonudur. Diyabetik kardiyomiyopati; koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulması ile gelişen kalp yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), kalp yetmezliği (KY) olan hastalarda sık görülür ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Diyabet kalp yetmezliği insidansını 2 ila 4 kat artırır. DbKMP Pathogenezi açık olmamak ile birlikte yol götürülmektedir. Hiperglisemi, lipid oluşturmada uygulama, hiperinsülinemi ve insülin direnci, mikrovasküler iskemi, RAS etkisi, kardiyak otonom nöropati rol alır. Diyabetik kardiyomiyopati: kısıtlayıcı ve genişlemiş fenotipleri olan iki yüzlü bir hastalıktır.

Diyabetik kardiyomiyopati (DMCMP) için tanı kriterleri: DMCMP restriktif / HFPEF fenotipi: 1. DM varlığı, 2- KAH, kapak veya konjenital kalp hastalığı dışlanması, 3- Hipertansif kalp hastalığı dışlanması (=DBP<90 mmHg), 4- Endomiyokardiyal biyopsi ile infiltratif kalp hastalığı dışlanması, 5- LVEF >%50 ; LVEDVI <97mL/m²;

DMCMP dilate / HFPEF fenotipi: 1. DM varlığı, 2- KAH, kapak veya konjenital kalp hastalığı dışlanması, 3- Hipertansif kalp hastalığı dışlanması (=DBP<90 mmHg), 4- Endomiyokardiyal biyopsi ile miyokardit dışlanması, 5- LVEF <%50; LVEDVI >97mL/m²

Diyabetik kardiyomiyopati oluşmasını engellemek için iyi kan şekeri regülasyonu önemlidir. İyi glisemik kontrolün diyabetik kardiyomiyopati de düzelme sağladığı gösterilmiştir. Güncel kılavuzlarda kalp yetmezliğinde metformin kullanımı, ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği ile semptomatik ileri kalp yetmezliği dışında, tedavide ilk tercih edilecek ajanlardan biri olarak yer almıştır. Kalp yetmezliğinde Sülfanilüre kullanımı ile ilgili Randomize klinik çalışma yoktur. Diyabet ve semptomatik KY'li hastalarda glitazonlar önerilmemektedir. DPP4-İ grubu genellikle KV açıdan nötr (güvenli) ilaçlardır, ancak standart tedaviye göre KV yönden üstünlükleri yoktur. Bu gruptan saxagliptin (ve muhtemelen alogliptin) kalp yetersizliği riskini artırmaktadır. Tüm GLP1-RA'ların, plasebo kontrollü RCT'lerinde kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riski üzerinde nötr etkilidir. Diyabet ve Kalp Yetmezliği hastalarında dikkate alınmaları gerekir. SGLT2 inhibitörleri, Kalp yetmezliği riski yüksek diyabetli hastalar için önerilmektedir. Kalp yetmezliği tedavisi, ciddi advers olay riski nedeniyle diyabetli hastalarda önerilmeyen aliskiren dışında, tedavi etkileri diyabetik ve non-diyabetiklerle benzerdir. HFpEF'li hastalar için az sayıda kanıt dayalı tedavi mevcuttur. HFpEF olanlarda kanıtlanmış prognostik yararı olan hiçbir ilaç yoktur. Bu nedenle tedavi stratejileri semptom odaklıdır. Diyabetik Kardiyomiyopatinin dilate / HFREF fenotipli kalp yetmezliği tedavisi, mevcut kılavuzlara göre yapılmalıdır. ESC Kalp Yetmezliği kılavuzunda, ACE'leri, ARB'ler, beta-blokerleri, aldosteron antagonistleri, ivabradin ve resenkronizasyon tedavisinin kombinasyonunu önerilmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Diyabetik kardiyomiyopati, Kalp yetmezliği, diabetes mellitus

SUMMARY

Diabetic cardiomyopathy is a major complication of diabetes which has high morbidity and mortality. Diabetic cardiomyopathy is defined as the heart failure resulting from left ventricular systolic and diastolic dysfunction which is independent from factors such as coronary artery disease and hypertension. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is common in patients with heart failure (HF) and associated with considerable morbidity and mortality. 2 to 4-fold increase incidence of heart failure in diabetes. Although the pathogenesis of DbKMP is not clear, the path is being taken. Hyperglycemia, administration in lipid formation, hyperinsulinemia and insulin resistance, microvascular ischemia, RAS effect, cardiac autonomic neuropathy play a role. Diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes

Diagnostic criteria for diabetic cardiomyopathy (DMCMP): DMCMP restrictive / HFPEF phenotype: 1. Presence of DM, 2- Exclusion of CAD, valvular or congenital heart disease, 3- Exclusion of hypertensive heart disease ($=DBP < 90$ mmHg), 4- Exclusion of infiltrative heart disease by endomyocardial biopsy, 5- LVEF $> 50\%$; LVEDVI < 97 mL/m²; DMCMP dilated / HFPEF phenotype: 1. Presence of DM, 2- Exclusion of CAD, valvular or congenital heart disease, 3- Exclusion of hypertensive heart disease ($=DBP < 90$ mmHg), 4- Exclusion of myocarditis by endomyocardial biopsy, 5- LVEF $< 50\%$; LVEDVI > 97 mL/m²

Good blood sugar regulation is important to prevent diabetic cardiomyopathy from developing. Good glycemic control has been shown to improve diabetic cardiomyopathy. In current guidelines, the use of metformin in heart failure has been listed as one of the agents of first choice in the treatment, except for severe renal and hepatic failure and symptomatic advanced heart failure. There are no randomized clinical studies on the use of Sulfanilurea in heart failure. Glitazones are not recommended in patients with diabetes and symptomatic HF. The DPP4-I group is generally CV neutral (safe) drugs, but they do not have a CV advantage over standard treatment. Of this group, saxagliptin (and possibly alogliptin) increases the risk of heart failure. Neutral effect on the risk of hospitalization for heart failure in placebo-controlled RCTs of all GLP1-RAs. They should be considered in patients with Diabetes and Heart Failure. SGLT2 inhibitors are recommended for patients with diabetes at high risk of heart failure. Treatment effects are similar to diabetic and non-diabetic, with the exception of aliskiren, which is not recommended for patients with diabetes because of the risk of serious adverse events. Few evidence-based treatments are available for patients with HFpEF. There are no drugs with proven prognostic benefit in those with HFpEF. Therefore, treatment strategies are symptom-focused. Treatment of Diabetic Cardiomyopathy with dilated / HFREF phenotype heart failure should be done according to current guidelines. The ESC Heart Failure guidelines recommend a combination of ACEi's, ARBs, beta-blockers, aldosterone antagonists, ivabradine, and resynchronization therapy.

KEYWORDS: Diabetic cardiomyopathy, Heart failure, diabetes mellitus

Birçok çalışmada diyabetin, koroner arter hastalığı veya kan basıncında değişiklik olmaksızın kardiyak yapı ve fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir. İlk kez 1954'te Lundbaek, koroner arter hastalığı veya hipertansiyon tutulumu olmaksızın spesifik bir diyabetik kalp kası hastalığının varlığını öne sürmüştür (Lundbaek K Lancet 1954).

1972 yılında Rubler ve ark. tarafından tanımlandığı gibi koroner arter hastalığı veya hipertansiyondan bağımsız olarak ortaya çıkan ventriküler disfonksiyona "diyabetik kardiyomiopati" denilmektedir. Ayrıca, diyabetik kardiyomiopati, daha çok hipertansiyon veya miyokardiyal iskemi olduğunda görülen diyastolik disfonksiyon ile ilişkili

bulunmuştur.

Diabetes mellitus (DM) da kalp yetmezliği gelişmesinde iyi bilinen bir risk faktörüdür. Framingham Hearth Study tarafından bu durum, yaş karşılaştırmalı kontrol grubuna göre kalp yetmezliği sıklığı diyabetli kadınlarda iki kat, diyabetli erkeklerde beş kat fazla bulunarak desteklenmiştir. Diyabetik hastalarda kalp yetersizliğindeki bu artış yaş, hipertansiyon, obezite, hiperkolesterolemi ve koroner arter hastalığının düzeltilmesine rağmen devam etmektedir (Rubler S. Am J Cardiol 1972).

Diyabetik kardiyomiopati, diyabetin morbidite ve mortalitesini artıran ciddi komplikasyonlarından biridir. Diyabet, diyabetik

kardiyomiyopatiye neden olarak iskemik kalp hastalığından bağımsız olarak kalp yetmezliğine neden olmaktadır. Diyabetli hastaların yaklaşık %9-22'sinde kalp yetmezliği gelişmektedir. Asemptomatik diastolik disfonksiyon sıklığı ise %52-60'dır. Framingham çalışmasına göre diyabetik hastalarda KY erkeklerde 2.1 kat, kadınlarda ise 5 kat daha fazla görülmektedir (Kannel WB . JAMA 1979). Bu risk artışı yaş, hipertansiyon, obezite, KAH ve hiperlipidemi gibi faktörlerden bağımsızdır.

Kalp yetmezliği de tek başına diyabet gelişimi için bir risk faktörüdür. KY'li hastalarda DM sıklığı %13-47. Kalp yetmezliği saptanan yaşlı hastaların %28'inde 3 yıl içinde diyabet gelişmektedir (Amato L Diabetes Metab 1989). KY gelişimi ile kan şekeri regülasyonu arasındaki ilişki de gösterilmiştir. UKPDS çalışmasında HbA1c düzeyinde her %1 artış, KY sıklığını %8 artırmıştır. Diyabetli hastalarda KY morbidite ve mortalitesi, diyabet saptanmayanlara göre artmaktadır (Iribaren C Circulation 2001).

Diyabetik hastalarda kalp yetersizliğindeki artış yaş, hipertansiyon, obesite, hiperkolesterolemi ve koroner arter hastalığının düzeltilmesine rağmen devam etmektedir. Diyabetik kardiyomiyopati ateroskleroz, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon gibi kardiyovasküler komplikasyonlar diyabete bağlı morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Nondiyabetik hastalar ile karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda kalp yetmezliği gelişme riski artmakta ve pompa yetersizliği ile ilişkili mortalite (% 6'a % 11) ve kardiyovasküler mortalite (% 19'a % 28) daha yüksek olmaktadır

Epidemiyoloji

Diyabetli hastaların yaklaşık %9-22'sinde kalp yetmezliği gelişmektedir. Asemptomatik diastolik disfonksiyon sıklığı ise %52-60'dır. DbKM kliniğe özellikle diastolik disfonksiyon olarak yansımaktadır. Sistolik disfonksiyon olmaksızın oluşabilir. Doku ve akım doppleri ile hem tip 1 hem tip 2 diya-

betiklerde koroner arter hastalığı olmaksızın diastolik disfonksiyon %40-75 oranında saptanmıştır. Kalp yetmezliği de tek başına diyabet gelişimi için bir risk faktörüdür. KY'li hastalarda DM sıklığı %13-47 oranında bildirilmektedir.

DbKM'de olaya koroner arter hastalığı ve hipertansiyon eklenirse süreç hızlanır. Kalp yetmezliği daha da derinleşir. Diyabetli hastaların yaklaşık %9-22'sinde kalp yetmezliği gelişmektedir. Asemptomatik diastolik disfonksiyon sıklığı ise %52-60'dır. Framingham çalışmasına göre diyabetik hastalarda KY erkeklerde 2.1 kat, kadınlarda ise 5 kat daha fazla görülmektedir. Bu risk artışı yaş, hipertansiyon, obezite, KAH ve hiperlipidemi gibi faktörlerden bağımsızdır. (Kannel WB . JAMA 1979).

Kalp yetmezliği de tek başına diyabet gelişimi için bir risk faktörüdür. KY'li hastalarda DM sıklığı %13-47. Kalp yetmezliği saptanan yaşlı hastaların %28'inde 3 yıl içinde diyabet gelişmektedir. Kalp yetmezliği saptanan yaşlı hastaların %28'inde 3 yıl içinde diyabet gelişmektedir. UKPDS çalışmasında HbA1c düzeyinde her %1 artış, KY sıklığını %8 artırmıştır. Diyabetli hastalarda KY morbidite ve mortalitesi, diyabet saptanmayanlara göre artmaktadır. KY diyabetiklerde mortalite ve morbiditeyi olumsuz etkiler.

Tüm bu epidemiyolojik veriler sonucu, diyabetin iskemik dahil tüm diğer faktörlerden bağımsız olarak, kalpte bazı fonksiyonel, biyokimyasal ve morfolojik bozukluklara yol açtığı ve bu değişikliklerden bazılarının diyabetin çok erken döneminde başladığı sonucuna varılmıştır (Rubler S Am J Cardiol 1972).

Diyabetik Kardiyomiyopati: Tanım / Patofizyoloji / Tanı

Diyabetik kalp hastalığı ("Diyabetik Miyokardiyal Hastalık") "Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı, hipertansiyon veya kapak hastalığı olmadan ortaya çıkan miyokardiyal disfonksiyon" olarak tanımlanır. Miyokardiyal dilatasyon ve

hipertrofi, sol ventrikülün sistolik ve diastolik fonksiyonunda azalma vardır. İskemik kalp hastalığı veya hipertansiyonun bir arada bulunmasında bağımsız olarak gelişir. Klinik semptomların veya belirtilerin ortaya çıkmasından önce uzun süre subklinik olabilir. Hiperglisemi, kardiyak miyosit seviyesinde anormalliklere neden olan ve sonunda yapısal ve fonksiyonel anormalliklere yol açan ana patogenetik faktördür. (Voulgari C, Vascular health and risk management. 2010).

Diyabetik Kardiyomiyopati Patogenezi

DbKMP Pathogenezi açık olmamak ile birlikte birçok mekanizma suçlanmaktadır. Hiperglisemi, lipid metabolizmasında değişiklikler, hiperinsülinemi ve insülin direnci, mikrovasküler iskemi, RAS etkisi, kardiyak otonom nöropati rol alır. (De Rosa S. Front Endocrinol 2018;9:2.)

Hiperinsülinemi ve insülin direnci: Hiperinsülinemi nedeniyle oluşan çeşitli genetik ve epigenetik değişiklikler transkripsiyon faktörleri ve protein ekspresyon düzeylerini değiştirir. Bu nedenle kardiyak miyositer hipertrofi oluşmaktadır. Hiperinsülinemi ve insülin direnci durumlarında BNP düzeyleri artmaktadır.

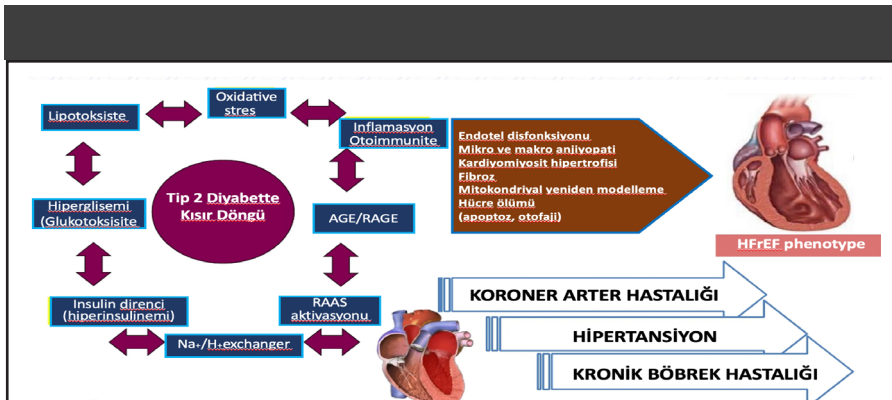
Mikrovasküler İskemi: Diyabetik hastalar-

da, arteriollerde hiyalin değişiklikler, kapiller bazal membran kalınlaşması, küçük damarlarda mikro anevrizmalar, perivasküler fibrosis nedeniyle kardiyak mikrovasküler iskemi oluşur.

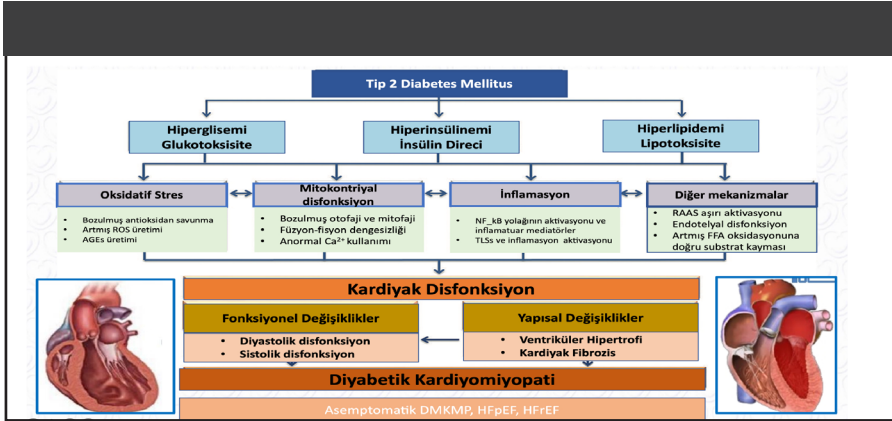
RAS: Hiperglisemi intra-kardiyak RAS'ı aktive eder. Diyabetik hastalarda kardiyomiyositler içindeki AT II seviyesi diyabetik olmayanlara göre 3-4 misli artmıştır. Sitoplazmik AT II kardiyak miyosit hipertrofisine ve kardiyak fibroblast proliferasyonuna yol açar.

Kardiyak Otonom Nöropati: KON uzun süreli diyabetik hastalarda %60'a varan oranlarda gelişir. KON gelişen hastalarda anormal sempatik tonus nedeniyle, vasküler elastisite bozulmuştur, periferik vasküler direnç artar. KON ciddiyeti ile diastolik disfonksiyon sıklığı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Tabloya İKH, HT ve KBY eşlik ediyorsa süreç hızlanır ve ağırlaşır. (Seferovic P, Eur Heart J 2015; Owan TE N Engl J Med. 2006; Van Heerebeek L. Circulation. 2012;) DbKMP Pathogenezi Şekil 1 ve Tablo 1 de özetlenmektedir.

Diyabetik Kardiyomiyopati: Restriktif ve dilate fenotiplere sahip iki yüzlü bir hastalıktır. LV diastolik disfonksiyon, hem pre diyabet hem de aşikar diyabette sıktır ve ciddiyeti, insülin direnci ve glikoz düzen-



Şekil 1: Diabetes Mellitusta Sol Ventrikül Disfonksiyonunun Mekanizmaları

**Tablo 1:** DbKMP Pathogenezi

sizliğinin derecesi ile ilişkilidir. Diyabetli hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu HFpEF veya HFrEF olarak ortaya çıkabilir. HFpEF genellikle tip 2 diyabetin erken evrelerinde, hafif diyabet komplikasyonları ile ilişkilirken, HFrEF daha şiddetli diyabet komplikasyonları ile ilişkilidir. HFPEF ve HFrEF’de Miyokardiyal Disfonksiyon ve Remodeling’ Feneyipe özgü mekanizmalar vardır (Paulus W. J Am Coll Cardiol Heart Fail 2018). Diyabetik Kardiyomiyopati: Restriktif ve dilate fenotiplere sahip iki yüzlü bir hastalıktır (Seferovic PM. Eur Heart J 2015) Tablo 2’de bu iki tip arasındaki farklar özetlenmektedir.

Diyabetik kardiyomiyopati-Klinik

Diyabetik kardiyomiyopati kliniğinde görülen en erken bulgu diastolik disfonksiyondur. Hipergliseminin şiddeti ve süresinin sol ventrikül disfonksiyonunun gelişimi için önemli olduğunu düşünülmektedir. Diastolik disfonksiyon gelişmesinden, ventriküler hipertrofi ve fibrozis sorumludur. Diyabetik kardiyomiyopatinin ileri evrelerinde sistolik disfonksiyon da gelişir ve kalp yetmezliği ağırlaşır.

Diyabetik kardiyomiyopati-Tanı:

Diyabetik kardiyomiyopati restrictive and dilate fenotiplere sahip iki yüzlü bir hastalıktır.

| | Restrictive/HFpEF fenotipli DMKMP | Dilate/HFrEF fenotipli DMKMP |
|-----------------------------------|--|-------------------------------------|
| Hiperglisemi | +++ | + |
| Lipotoksiste | +++ | + |
| AGE birikimi | +++ | +++ |
| Mikrovasküler seyrekleşme | +++ | +++ |
| Otoimmünite | - | +++ |
| İnsülin direnci / Hiperinsülinemi | +++ | - |

Tablo 2: Diyabetik Kardiyomiyopati

| DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİ | |
|---|---|
| Tanı : | |
| Restrictive/ HFPEF fenotipli DMCMP | Dilated/HFrEF fenotipli DMCMP |
| DM (başlıca T2DM, Obez) | DM (başlıca uzun süreli T1DN) |
| Dispne ve konjesyon belirtileri, S4 Gallop | Dispne ve konjesyon belirtileri, S3 Gallop |
| KAH, kapak veya konjenital kalp hastalığının dışlanması | KAH, kapak veya konjenital kalp hastalığının dışlanması |
| Hipertansif kalp hastalığının dışlanması (= DBP <90 mmHg) | Hipertansif kalp hastalığının dışlanması (= DBP <90 mmHg) |
| İnfiltratif kalp hastalığının endomiyokardiyal biyopsi ile dışlanması | İnfiltratif kalp hastalığının endomiyokardiyal biyopsi ile dışlanması |
| LVEF>% 50; LVEDVI <97mL / m ² | LVEF<% 50; LVEDVI 797mL / m ² |
| Diastolik LV disfonksiyon | Diastolik LV disfonksiyon |

Tablo 3: Diyabetik kardiyomiyopati-Tanı

Tanı kriterleri Tablo 3 ve Tablo 4 de özetlenmektedir. (*Seferovic PM. Eur Heart J 2015; 36: 1718–27*)

Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Antihiperglisemik Ajanların Kullanımı

Diyabetik kardiyomiyopati oluşmasını engellemek için iyi kan şekeri regülasyonu önemlidir. Hayvan ve insan çalışmalarında iyi glisemik kontrolün diyabetik kardiyomiyopati de düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. (Sherma AK *Eur J Pharm Sci* 2009; Aboukhouidir F. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012)

Klasik OAD'ler (SU ve metformin) ile yüksek KV riski olan tip 2 diyabetli hastalarda yapılmış randomize-kontrollü, uzun süreli KV güvenlik çalışmaları mevcut değildir. 2007 yılında TZD grubu ilaçlardan rosiglitazonun KV olay ve KV ölüm riskini artırdığına yönelik meta-analizler yayımlanmış ve sonrasında ilaç, dünyanın pek çok ülkesinde kullanımdan kaldırılmıştır. Buna karşılık aynı gruba mensup PİO ile yapılan çalışmaların yakın zamanlı bir meta-analizinde, PİO'nun birleşik

major KV olay (Mİ ve inme) riskini anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Ancak sonlanımlar ayrı ayrı incelendiğinde, KV ölüm, Mİ ve inme riskindeki azalmalar anlamlı bulunmamıştır. Aslında sonuçları 2005 yılında yayınlanan PROactive çalışmasında da makrovasküler olay kanıtları olan tip 2 diyabetli hastalarda PİO ile sekonder sonlanım (herhangi bir nedenle ölüm, nonfatal Mİ, inme) riskinde anlamlı azalma görülmüşse de tek tek sonlanımlarda anlamlı bir risk azalması saptanmamıştır. Rosiglitazon deneyimi sonrasında, FDA ve EMA tarafından diyabet tedavisinde kullanılacak yeni ilaçların randomize-kontrollü, uzun süreli KV güvenlik çalışmalarının yapılması istenmektedir. DPP4-İ grubu ilaçlardan saksagliptin, alogliptin, sitagliptin ve linagliptinin yüksek KV riskli hastalarda kullanıldığı, sırası ile SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS ve CARMELINA çalışmalarında bu grup ilaçların KV riski artırmadığı bildirilmiş, plaseboya göre de kardiyovasküler yarar açısından üstünlükleri olmadığı görülmüştür.

| | HFpEF | HFmrEF | HFrEF |
|-----------------|--|--|--|
| Kriter 1 | Belirtiler ve/veya bulgular ^a | Belirtiler ve/veya bulgular ^a | Belirtiler ve/veya bulgular ^a |
| Kriter 2 | LVEF > %50 | LVEF % 40-49 | LVEF < % 40 |
| Kriter 3 | 1. Artmış natriüretik peptit ^b 2. En az bir ek kriter: | 1. Artmış natriüretik peptit ^b 2. En az bir ek kriter: | Hiçbiri |
| | a) Yapısal kalp hastalığı (LVH ve/veya LAE gibi) | a) yapısal kalp hastalığı (LVH ve/veya LAE gibi) | |
| | b) Diyastolik fonksiyon bozukluğu | b) Diyastolik fonksiyon bozukluğu | |

HF = kalp yetmezliği; HFmrEF = orta seviye ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği; HFpEF = korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği; HFrEF = azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği; LAE = sol atriyal genişleme; LVEF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVH = sol ventrikül hipertrofi; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. ^a semptomlar erken bir aşamada veya diüretik alan hastalarda mevcut olmayabilir. B-type natriuretic peptide > .35 pg/mL ve/veya NT-proBNP > .125 pg/mL.

Tablo 4: 2019 ESC kılavuzuna göre fenotiplere göre diyabetik kardiyomiyopati tanı kriterleri

Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Metformin Kullanımı

Metformin: KY hastalarında laktik asidoz riskini arttırdığı için bazı ülkelerde kontrendike kabul edilmektedir. Ancak kalp yetmezliği hastalarında tek başına veya SU ile kombine kullanıldığında, tek başına SU kullanan hastalara göre mortaliteyi azaltmıştır. Birçok retrospektif veri analizleri de benzer sonuçlar vermektedir. Bu nedenle kalp yetmezliği tedavi kılavuzlarında metformin renal disfonksiyonu olmayan aşırı kilolu veya obez tip 2 diyabetik hastalarda ilk sıradaki tedavi ajanı olarak kabul edilmektedir. Yakın zamanlara kadar laktik asidozdan kaynaklanan endişeler nedeniyle kalp yetmezliğinde metformin kullanımı çekinceyle yaklaşıyordu. Yapılan çalışmalar ve araştırma sonuçları bunu değiştirmiştir. Kalp yetmezlikli diyabetik hastalarda farklı glukoz düşürücü tedavi rejimlerinin etkileri ve KY ile ilişkisini araştıran sekiz çalışmanın değerlendirildiği bir metaanaliz sonucunda KY için olumsuz etkileri olmayan tek ajan metformin olarak bildirilmiştir (MacDonald MR Diabetes Care 2010; Eurich

DT BJM 2007)

Diyabetik kalp yetmezliği olan hastaların yer aldığı vaka kontrol çalışmasında metformin kullanımı tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur. Diyabetik kalp yetmezliği olan hastaların yer aldığı vaka kontrol çalışmasında Metformin kullanımı tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatan diyabetik hastalarda metformin kullanımı, insülin ve sülfonilüre kullananlara göre bir yıllık mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada metformin kullanan bireylerde hastane yatışı ve tekrar hastane müracaatı diğer tedavi rejimlerine göre daha az izlenmiştir (Kosiborod M Circulation 2005; MacDonald MR Diabetes Care 2010) kalp yetmezliği hastalarında tek başına veya SU ile kombine kullanıldığında, tek başına SU kullanan hastalara göre mortaliteyi azaltmıştır. Bir çok retrospektif veri analizleri de benzer sonuçlar vermektedir (Romero Int J Cardiol 2011, Eurich DT BMJ, 2007; Dickstein Eur J Heart Fial 2008;) Metformin ;GFR < 30 ml/dk'nın al-

tında ise olası laktik asidoz gelişimi açısından tedavide metformin kullanılmamalıdır. GFR <60 ml/dk ise dikkatli ve yakın takip ile kullanılmalıdır. Güncel kılavuzlarda kalp yetmezliğinde metformin kullanımı, ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği ile semptomatik ileri kalp yetmezliği dışında, tedavide ilk tercih edilecek ajanlardan biri olarak yer almıştır (Eurich DT BMJ, 2007; Romero Int J Cardiol 2011 .Dickstein Eur J Heart Fial 2008).

Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Sülfanilüre Kullanımı

Kalp yetmezliğinde Sülfanilüre kullanımı ile ilgili Randomize klinik çalışma yoktur. Veri tabanı taramasına dayalı bir çalışmada metformin ile kıyaslandığında mortalite (2.5±2 yıllık izlemede %52 vs %33) ve hospitalizasyon artmıştır (%85 vs %77). Kanada’ da yapılan bir çalışmada metformin ile karşılaştırıldığında SU kullanan hastalarda kalp yetmezliği gelişme riski %24 artmıştır. (Eurich DT Diabetes Care 2005; McAlister FA Eur J Herat Fail 2008). Kalp yetmezliği olan diyabetik hastalar ve tedavi ajanlarının değerlendirildiği metanalizde sülfonilüre kullanımı ile mortalite arasında ilişki bulunmamıştır. Metformin ile kıyaslandığında ise daha faydalı gözükmediği bildirilmiştir. Başka bir metaanalizde de kardiyovasküler olay sıklığında ve mortalitede artış ile sülfonilüre kullanımı arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir. Bunlara karşın 90 binden fazla hasta ve 15 yıllık süreyi kapsayan retrospektif bir çalışmada ise metformine kıyasla sülfonilüre kullanımı ile tüm nedenlere ve kardiyak nedenlere bağlı mortalitede ve kalp yetmezliği gelişme riskinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir (Eurich DT BJM 2007; Gangji AS Diabetes Care 2007; Tzoulaki I, BMJ. 2009)

Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Glitazon Kullanımı

Glitazonlar: Yağ ve kas dokusu yanında kalpte de glukoz transporterlerin sunumu ve

fonksiyonunu düzeltir. Miyokard tarafından esterleşmemiş yağ asidi kullanımını azaltır. Ancak sıvı retansiyonu yaptığı için kalp yetmezliğinde dikkatli kullanımı önerilmektedir. Diyabet ve kalp yetmezlikli hastalarda 6 ay süreyle pioglitazon kullanımı, gliburid kullanımına göre kardiyovasküler mortaliteyi değiştirmeden, kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyonu artırmıştır. Büyük bir meta analizde pioglitazon kullanımı tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmış ancak kalp yetmezliği istatistiksel anlamlı olmasa da artırmıştır. Diyabet ve semptomatik KY’li hastalarda glitazonlar önerilmemektedir (Dargie HJ J Am Coll Cardiol 2007, Giles J Card Fail 2008, Mannucci Diabetes Obes Metab 2008).

Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri Kullanımı:

DPP4-İ grubu genellikle KV açıdan nötr (güvenli) ilaçlardır, ancak standart tedaviye göre KV yönden üstünlükleri yoktur. Bu gruptan saxagliptin (ve muhtemelen alogliptin) kalp yetersizliği riskini artırmaktadır. Saxagliptin kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyon riskini önemli ölçüde artırmıştır ve kalp yetmezlikli diyabetli hastalarda önerilmemektedir.

Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri Kullanımı

GLP-1A grubundan liksisenatid ile yapılan ELIXA ve eksenatid haftalık formu ile yapılan EXSCEL çalışmalarında KV riski yüksek hastalarda bu ilaçların KV olayları artırmadığı, fakat plaseboya da üstün olmadıkları gösterilmiştir. Bununla birlikte eksenatid ile tüm nedenlerden ölüm anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Aynı gruptan liraglutid ile yapılan LEADER ve semaglutid ile yapılan SUSTAIN-6 çalışmalarında, birleşik KV sonlanım (KV ölüm, nonfatal Mİ, nonfatal inme) riskinde anlamlı azalma görülmüştür. Sonuçlar ayrıntılı olarak gözden geçirildi-

ğinde; liraglutid'in KV ve tüm nedenlere bağlı ölüm ile Mİ risklerini; semaglutid'in ise nonfatal inme ve revaskularizasyon risklerini anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Haftada bir albiglutid ile yapılan HARMONY çalışmasında ise birleşik KV sonlanım ve Mİ açısından anlamlı risk azalması görülmüştür. REWIND çalışmasında KV hastalığı olan veya KV hastalık riski olan diyabetli hastalarda haftada bir dulaglutide plasebo ile karşılaştırılmış ve birleşik KV sonlanımında azalma saptanmasına karşın tüm nedenlerden ölüm benzer bulunmuştur. Tüm GLP1-RA'ların, plasebo kontrollü RCT'lerinde kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riski üzerinde nötr etkilidir. Diyabet ve Kalp Yetmezliği hastalarında dikkate alınmaları gerekir.

Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde SGLT2 inhibitörleri Kullanımı

SGLT2-İ grubu ilaçlardan empagliflozinin kullanıldığı EMPA-REG ve canagliflozin'in kullanıldığı CANVAS/CANVAS-R ve CREDENCE çalışmalarında benzer şekilde birleşik (3'lü) KV sonlanım (KV ölüm, nonfatal Mİ, nonfatal inme) riskinde anlamlı azalma saptanmıştır. KV sonlanım sonuçları ayrıntılı olarak gözden geçirildiğinde; empagliflozinin ve canagliflozin'in kardiyovasküler ölüm ve herhangi bir nedene bağlı ölüm risklerini azalttığı görülmüştür. Dapagliflozin ile yapılan DECLARE-TİMİ çalışmasında ise dapagliflozinin birleşik KV sonlanım üzerinde plaseboya üstün olmadığı gösterilmiş, fakat kardiyovasküler ölüm riski daha düşük bulunmuştur. Bütün bu çalışmalarda empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozinin kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılma riskini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. SGLT2-i grubundan empagliflozin ve canagliflozinin üçlü birleşik major KV olay (nonfatal Mİ, nonfatal inme ve KV ölüm) riskini düşürdükleri; KV olaylar ayrı ayrı incelendiğinde empagliflozinin KV nedenli ölüm riskini düşürdüğü; ayrıca empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozinin kalp yetersizliği nedeniyle

hastaneye yatış riski ile hafif ve orta dereceli nefropatinin ilerlemesini (eGFR üzerinden) yavaşlattıkları; ek olarak empagliflozinin tüm nedenlere bağlı ölüm riskini düşürdüğü bildirilmiştir. SGLT2 inhibitörleri, Kalp yetmezliği riski yüksek diyabetli hastalar için önerilmektedir (Athithan World J Diabetes 2019).

Kalp Yetmezlikli Diyabetiklerde İnsülin Kullanımı

İnsülinin miyokard dokusu üzerinde (+) inotropik etkisi vardır ve kalp yetmezliğinde hemodinamiyi düzeltir. UKPDS çalışmasında yoğun tedavi grubunda kalp yetmezliği sıklığı daha düşüktür. Diyabet ve kalp yetmezliği (EF<%40) saptanan 496 hastanın incelendiği bir çalışmada, insülin kullanan grupta mortalite artmıştır. (HR 1.66 (%95 CI 1.20-2.31) Bu artmış riskin insülin kullanımıyla mı yoksa uzun süreli diyabetle mi ilgili olduğu belirsizliğini korumaktadır. 16417 diyabet ve kalp yetmezliği saptanan hastanın incelendiği başka bir çalışmada mortalite insülin kullanan veya kullanmayan grupta farklı bulunmamıştır. (Murcia Arch Intern Med 2004; Masoudi Circulation 2005; 1UKPDS 33 Lancet 1998)

LVD / Kalp Yetmezliğinde Tedavi Prensipleri

Kalp yetmezliği tedavisi, ciddi advers olay riski nedeniyle diyabetli hastalarda önerilmeyen aliskiren dışında, tedavi etkileri diyabetik ve non-diyabetiklerle benzerdir.

Restrictive/Korunmuş Sol Ventriküler Ejeksiyon Fraksiyon Fenotipli Kalp Yetmezlikli – HFpEF- Diyabetik Kardiyomiyopatinin Tedavisi

HFpEF'li hastalar için az sayıda kanıt dayalı tedavi mevcuttur. HFpEF olanlarda kanıtlanmış prognostik yararı olan hiçbir ilaç yoktur. Bu nedenle tedavi stratejileri semptom odaklıdır.** Diüretiklerin hastanın sıvı durumuna göre verilmesi,** Yeterli kan basıncı kontrolünün sağlan-

ması** ve atriyal fibrilasyonda kalp hızının kontrol edilmesi şeklindedir. Koroner hastalığın ve anjınının farmakolojik veya revaskülarizasyon yoluyla tedavisi de önerilir.

Diüretik/aquaiüretik tedavi: Mortaliteyi azalttıklarına ilişkin kanıt olmasa da diüretikler, sistemik ve pulmoner konjesyonu olan semptomatik olguların tedavisinde kullanılan temel ajanlardır. HFrEF, HFmrEF veya HFpEF olup olmadığına bakılmaksızın, semptomların rahatlatılması için diüretikler kullanılmalıdır. HFpEF’de anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi’ler), anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB’ler) ve mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin kullanıldığı çalışmalar, genel mortalite, kardiyak mortalite veya hastaneye yatma ihtiyacı gibi son noktalar için nötr sonuçlar bildirilmiştir.

HFpEF’de beta-blokerlerin kullanımı da tartışmalıdır. HFpEF’de beta -bloker kullanımını değerlendiren bir çalışmada, özellikle kadınlarda semptomlar veya hastaneye yatış ihtiyacı açısından daha kötü sonuçlar ortaya koymuştur.

Ejeksiyon Fraksiyonu Korunmuş Diyastolik Disfonksiyon ve Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Mineralokortikoid Reseptör Antagonistlerinin Kalp Yapısı ve İşlevi Üzerine Etkisi: Metaanaliz sonuçunda: HFpEF ve bozulmuş diyastolik fonksiyonu olan hastalarda MRA tedavisinin, diyastolik disfonksiyon ve miyokardiyal fibroz üzerinde yararlı bir etki yapabileceğini göstermektedir. Diyastolik fonksiyondaki bu olumlu değişikliklerin anlamlı klinik iyileşmeye dönüşüp dönüşmediğini belirlemek için uzun vadeli takip ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. (Pandey J Am Heart Assoc.2015)

Diüretik/aquaiüretik tedavi: Mortaliteyi azalttıklarına ilişkin kanıt olmasa da diüretikler, sistemik ve pulmoner konjesyonu olan semptomatik olguların tedavisinde kullanılan temel ajanlardır.

Minerolokortikoid reseptör antagonistleri: spironolakton ile tüm nedenli mortalitede %30 rölatif risk azalması gözlenmiştir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri: enalapril uygulaması plasebo ile karşılaştırıldığında mortalite 6 ayda %40, 1 yılda %31 azaltmıştır

Beta bloker tedavi karvedilol ile tüm nedenlere bağlı mortalitede %35 rölatif risk azalması

Hangisi olursa olsun sonuçta relatif ölçümler nedensel gücün ölçümüdür. Relatif ölçümün 1.0 olması maruz kalan ve kalmayan grup için hastalık insidanslarının eş olduğunu gösterir. Relatif ölçüm 1.0’dan büyük ise maruziyet ile risk arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu riskin arttığını, aksine 1.0’dan küçük ise riskin maruziyet ile azaldığını, riske maruz kalmanın koruyucu olduğunu ifade etmektedir. (Zhang Herz 2016 , Liu PLoS One 2014.)

Dilate/Azalmış Ejeksiyon Fraksiyon Fenotipli Kalp Yetmezlikli – HFrEF-Diyabetik Kardiyomiyopatinin Tedavisi

Diyabetik Kardiyomiyopatinin dilate / HFREF fenotipli kalp yetmezliği tedavisi, mevcut kılavuzlara göre yapılmalıdır. ESC 2016 Kalp Yetmezliği kılavuzunda, ACEi’leri, ARB’ler, beta-blokerleri, aldosteron antagonistleri, ivabradin ve renin-kronizasyon tedavisinin kombinasyonunu önerilmektedir. Hemen hemen tüm HFrEF hastalarında, semptomları ve konjesyon belirtilerini azaltmak için diüretikler kullanılmalıdır. Diüretik kullanımı, hasta başka bir ilaç aldığı anda geçici olarak kesilebilir veya azaltılabilir, fakat sonunda hastaların çoğunun diüretik kullanmaya devam etmesi gerekir. ACEi ve MRA doz ayarlaması sırasında cevaba göre diüretik dozunda azalma yapılabilir.

Tedaviye ACEi/ARB (ACEi tolere edilemeyen hastalarda) ve beta blokör ile başlanır. Semptomlar devam ederse, spironolakton veya eplerenon gibi bir MRA da eklenebilir. (NYHA fonksiyonel sınıf

| Öneriler | Sınıf ^a | Seviye ^b |
|--|--------------------|---------------------|
| ACEI'ler ve beta blokerleri , KY'nin hastaneye yatma ve ölüm riskini azaltmak için HFrEF ve DM'li semptomatik hastalarda endikedir | I | A |
| MRA'lar , ACEI'ler ve beta blokerlerle tedaviye rağmen semptomatik kalan HFrEF ve DM'li hastalarda, KY'nin hastaneye yatma ve ölüm riskini azaltmak için endikedir. | I | A |
| Genel KY olan popülasyonda olduğu gibi, DM'li hastalarda ICD, CRT veya CRT-D ile cihaz tedavisi önerilir. | I | A |
| ARB'ler , ACEI'leri tolere etmeyen semptomatik HFrEF ve DM'li hastalarda, KY'nin hastaneye yatma ve ölüm riskini azaltmak için endikedir. | I | B |
| Sakubitril / valsartan , ACEI'ler, beta blokerleri ve MRA'larla tedaviye rağmen semptomatik kalan HFrEF ve DM'li hastalarda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatma ve ölüm riskini azaltmak için ACEI'ler yerine endikedir. | I | B |
| Diüretikler , semptomları iyileştirmek için sıvı tıkanıklığı belirti ve / veya semptomları olan HFpEF, HFmrEF veya HFrEF hastalarında önerilir. | I | B |
| SGLT2 inhibitörleri (empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozin) DM'li hastalarda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmak için önerilmektedir. | I | A |
| Metformin EGFR stabil ve > 30 mL / dak / 1.73 m ² ise KY hastalarında DM tedavisi için düşünülmelidir. | IIa | C |
| GLP1-RA'lar (lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide ve dulaglutide) kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatma riski üzerinde nötr bir etkiye sahiptir ve KY hastalarında DM tedavisi için düşünülebilir. | IIb | A |
| DPP4 inhibitörleri (sitagliptin ve linagliptin), kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatma riski üzerinde nötr bir etkiye sahiptir ve KY hastalarında DM tedavisi için düşünülebilir. | IIb | B |
| Tiazolidinedionlar (pioglitazon ve rosiglitazon), DM'li hastalarda artmış KY riski ile ilişkilidir ve KY riski olan (veya daha önce KY'si olan) hastalarda DM tedavisi için önerilmemektedir. | III | A |
| İnsülin İleri sistolik HFrEF'li hastalarda düşünülebilir. | IIb | C |
| CABG cerrahisi ile kardiyak revaskülarizasyon, DM'li ve DM'siz KAH'li hastalarda uzun vadeli ölüm riskinin azaltılması için benzer faydalar göstermiştir ve önemli bir LAD stenozu dahil olmak üzere iki veya üç damar KAH olan hastalar için önerilmektedir. | I | B |
| İvabradin , beta blokerler, ACEI'ler / ARB'ler, ve MRA'larla tedaviye rağmen semptomatik kalan, istirahat kalp hızı > 70 / dakika olan sinüs ritminde KYK ve DM'li hastalarda KY hastaneye yatış ve ölüm riskini azalttığı düşünülmelidir. | IIa | B |
| Aliskiren (doğrudan bir renin inhibitörü), yüksek hipotansiyon, kötüleşen böbrek fonksiyonu, hiperkalemi ve inme riski nedeniyle HFrEF ve DM'li hastalarda önerilmemektedir. | III | B |

Tablo 5: ESC 2019 kılavuzuna göre diyabetli hastalarda kalp yetersizliği tedavisi için öneriler

lamasına göre sınıf II-IV). Semptomlar bu üç ilacın ve diüretiklerin kullanımına rağmen hala devam ederse, hasta sinüs ritminde ise, LVEF <%35 ve tolere edilebilen en yüksek dozda beta blokör kullanımına rağmen kalp atım hızı >70 atım/dk olduğunda ivabradin kullanılabilir.

Beta blokerler, diyabetli hastalarda HF rEF için tüm nedenlere bağlı ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmada etkilidir

Diğoksin, ACEİ'lerle tedavi edilen HF rEF'de HF hastaneye yatma riskini azaltabilir.

Yeni Tedavi Seçenekleri ARNİ (Anjiyotensin Reseptör Nefrilizin İnhibitörü)

Valsartan(ARB)/sakubitril (nefrilizin inhibitörü) kombinasyonudur. Nefrilizin bir nötral endopeptidazdır. Natriüretik peptidlerin yıkımına aracılık eder ve düzeylerini azaltır. Tek başına etkinliği güçlü değildir. Valsartan ile etkisi potansiyalize olur. Koruyucu vasoaktif nöropeptidlerin (natriüretik peptit, bradikinin, adrenomedüllin) etkisini güçlendirir. Aşırı aktif renin anjiyotensin sisteminin inhibisyonu yoluyla sempatik tonusu, aldosteron seviyelerini ve sodyum retansiyonunu azaltır. Sakubitril/Valsartan (LCZ696) HF rEF'lı hastalarda KV olumsuz sonuçları azaltır. Sakubitril/valsartan: PARADIGM HF çalışmasında ACEİ yerine kullanıldığında ACEİ tedavisine göre KV mortalite veya KY hospitalizasyonu %20, tek başına KV mortaliteyi %20, tek başına KY hospitalizasyonu %21 ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %16 azalmıştır. LCZ696, HbA1c konsantrasyonu ve diabetes mellitus durumundan bağımsız olarak yararlı olmuştur. (Kristensen Circ Heart Fail. 2016)

İvabradin

Kardiyak dokuda pacemaker üreten If kanal inhibitörüdür. HF rEF'li ayaktan tedavi

planlanan hastalarda ivabradin verilmesi hastaneye yatışları ve mortalite oranını azalttığı gösterilmiştir. EF<%35, stabil KY belirtileri olan, tolere edilebilen en yüksek dozda beta blokör kullanımına rağmen kalp hızı >70 atım/dk olan hastalarda endikedir. Ivabradin, diyabeti olan ve olmayan hastalarda karidyovasküler ölüm ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış riskinde önemli ölçüde azaltmıştır. Bu hastalarda diyabetik durumdan bağımsız olarak ivabradin etkili ve güvenlidir. (Komajda European Journal of Heart Failure 2015)

Tablo 5'te ESC 2019 kılavuzuna göre diyabetli hastalarda kalp yetersizliği tedavisi için öneriler özetlenmiştir.

Sonuç

Diyabetik kardiyomiyopati nadir değildir ve diyabetli hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Diyabetik kardiyomiyopatiden sorumlu mekanizmaların aydınlatılması, diyabette kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmak için uyarlanmış yeni tedavilerin üretilmesini daha da motive edecektir. Hedefe yönelik tıbbi tedavilerin agresif kullanımını teşvik etme stratejileri, diyabetik kalp yetmezliği gelişme riski ve mortalitede azalmalar sağlayacaktır

Kaynaklar

1. Aboukhouir F, Reik S. Left ventricular systolic function deterioration during dobutamine stress echocardiography as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy and reversal by optimized therapeutic approach Int J Cardiovasc Imaging 2012, 18:1329-1339
2. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al; Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group Diabetes Metab 1989;23(3):213-218.

3. Athithan L , Gulsin GS, GP, et al. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, theories and evidence to date World J Diabetes 2019 October 15; 10(10): 490-510
4. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA, 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 J Am Coll Cardiol 2007 Apr 24;49(16):1696-704.
5. De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. Front Endocrinol 2018 Jan 17;9:2.
6. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) Eur J Heart Fail . 2008 Oct;10(10):933-89.
7. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure Diabetes Care 2005 Oct;28(10):2345-51.
8. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. BJM 2007; 335: 497.
9. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin Diabetes Care 2007 Feb;30(2):389-94
10. Giles TD, Miller AB, Elkayam U, et al. Pioglitazone and heart failure: results from a controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus and systolic dysfunction J Card Fail 2008 Aug;14(6):445-52.
11. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Lancet 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
12. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al; Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. Circulation 2001;103:2668-2673)
13. Kannel WB, McGee DL.. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study JAMA. 1979;241:2015-2038).
14. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial Eur J Heart Fail 2015 Dec;17(12):1294-301.
15. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes Circulation 2005 Jun 14;111(23):3078-86.
16. Kristensen S.L., Preiss, D, Jhund P.S.,Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial Circ Heart Fail. 2016;9:e002560.
17. Liu F, Chen Y, Feng X, et al. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis PLoS One 2014 Mar 5;9(3):e90555.
18. Lundbaek K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease Lancet 1954 Feb 20;266(6808):377-9. Diabetes Care. 2010 Jun;33(6):1213-8
19. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials Diabetes Obes Metab 2008 Dec;10(12):1221-38.

20. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study *Circulation* 2005; 111(5): 583-90.
21. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, et al. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy *Eur J Heart Fail* 2008 Jul;10(7):703-8.
22. Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA et al. Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction *Arch Intern Med* 2004 Nov 8;164(20):2273-9.
23. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction *N Engl J Med* 2006 Jul 20;355(3):251-9.
24. Pandey A, Garg S, Matulevicius, S. A. , Effect of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Cardiac Structure and Function in Patients With Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis and Systematic Review *J Am Heart Assoc.*2015;4:e002137
25. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 23;62(4):263-71.
26. Petar M. Seferovic PM, Andrew J.S. Coats A.J.S, Ponikowski P, European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure *European Journal of Heart Failure* (2020) 22, 196–213
27. Romero SP, Andrey JL, Garcia-Egido A, et al. Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community *Int J Cardiol* 2013 Jun 20;166(2):404-12.
28. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al; *Am J Cardiol* 1972;30:595-602)
29. *Eur J Pharm Sci.* 2009 Dec 8;38(5):433-44.
30. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, 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* 2009 Dec 3;339:b4731.
31. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction *Circulation.* 2012 Aug 14;126(7):830-9.
32. Voulgari C, Papadogiannis D. , Tentolouris D. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies *Vascular Health and Risk Management* 2010;6 883–903
33. Zhang Q, Chen Y, Liu Q, et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on mortality, hospitalization, and diastolic function in patients with HFpEF. A meta-analysis of 13 randomized controlled trials *Herz* 2016 Feb;41(1):76-86.
34. Zhang, C, Sun A, Zhang S, et al.; Effects of intensive glucose control on incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis *Annals of Medicine.* 2010; 42: 305–315.

KAS VE YAĞ DOKUSUNDA GLUKOTOKSİSİTE VE LİPOTOKSİSİTE: KLİNİĞE YANSIMALARI

Prof. Dr. Rüştü SERTER

Acıbadem MMA Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Obezite sıklığında artış ile ilişkili olarak yapılan çok sayıda araştırmada adipoz dokunun normal fizyolojiye etkisi ve obeziteye bağlı komplikasyonların gelişmesinde oynadığı role dair bilgiler her geçen gün artmaktadır. Adiposit biyolojisi metabolik hastalıkların merkezinde konumlandırılmaktadır. Adipoz dokudan salınan endokrin hormonlar, exozomlar, miRNA'lar, lipidler, inflamatuvar sitokinler, parakrin ve endokrin etki gösteren peptid hormonlar metabolizmayı etkilemektedir. Adiposit fonksiyonlarını oluşturan, insüline duyarlı enerji üretimi ve depolanması, lipoliz ile lipogenez arasındaki homeostaz, TAG (triacilgliserol), hormon, miRNA, exozom ve kompleman salgısında gelişebilecek herhangi bir bozulma sistemik metabolik disfonksiyona yol açabilmektedir (1,2).

Sindirim sisteminden karbonhidrat alımı ve absorpsiyonu sonrasında gelişen postprandiyal hiperglisemi sonucunda pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı ve insüline bağımlı olmayan hücrelere ise direkt glukoz girişi olur. Karaciğerde glikojen depolanması ve protein sentezi, insüline bağlı adipoz ve kas hücrelerine glukoz girişi olurken, öte yandan lipoliz, glikojenoliz ve glukoneogenez inhibisyonu gelişir. Tip 2 diyabet patogeneğinde insülin etkisinde azalma ile beraber progresif insülin salınım kapasitesinde azalma rol oynar. İnsülin etkisinin azalması ile insüline bağımlı dokularda mitokondri fonksiyonu azalır ve serbest yağ asidi (SYA) birikimi olur. Hiperglisemi beta

hücrelerinden insülin salınımında azalmaya ve hedef organlarda insülin direncinin artmasına yol açar. Lipotoksosite ise hepatik glukoneogenezde artışa, kasta glukoz metabolizmasının inhibisyonuna ve beta hücre fonksiyonunda azalmaya sebep olur (3,4).

Kas ve Adipoz Dokuda Glukotoksosite

Deneysel diyabetik STZ farelerde ve hücre kültürlerinde yapılan çalışmalar tek başına hipergliseminin insüline bağlı glukoz alımını azaltabileceğini göstermiştir. Mevcutta insülin direnci olsun veya olmasın hiperglisemi hem kas hem de yağ hücresinde insülin duyarlılığını daha da azaltır. Oksidatif strese yol açarak glukoz transport sisteminin aktivitesinde azalma, GLUT4'in membrana translokasyonunun bozulması, glukozun hexozamin yolağında (HY) metabolize olması mekanizmayı oluşturur. HY aktivasyonu proteinlerde glikozilasyon ve buna bağlı olarak enzim ve transkripsiyon fonksiyonlarında değişikliğe yol açar. Bu tabloya glukozla uyandırılmış insülin direnci veya glukotoksosite adı verilir ve glukoz seviyelerinin düşürülmesi ile iyileşir (4,5). Bu durum kötü glikemik kontrollü tip 1 diyabetikler için de geçerlidir ve yoğun insülin tedavisi ile düzelir. Kronik hipergliseminin adipoz hücrelerde oksidatif strese ve belirgin insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (5). Kas ve adipoz dokuda glukoz transport hızında artış tüm vücuttaki insülin duyarlılığında artma ile paralel gösterir.

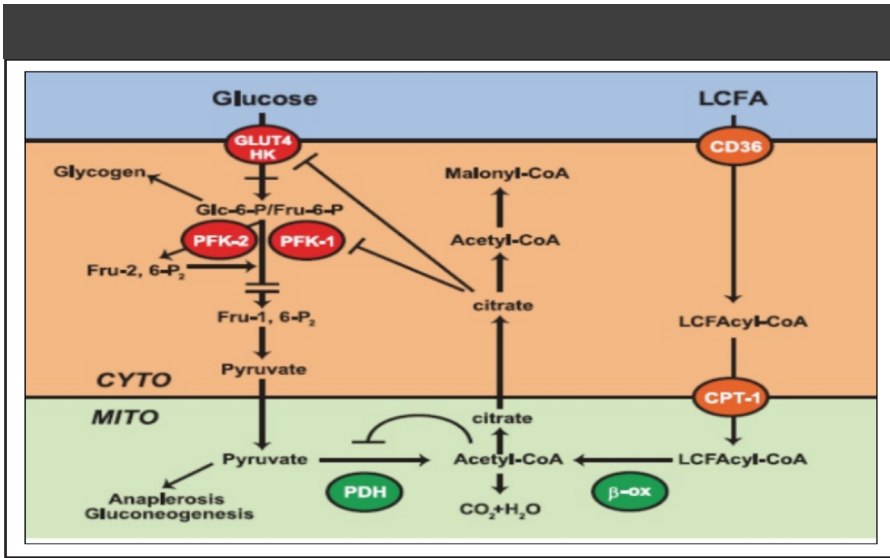
Adipoz Dokuda Lipotoksisite

Yağ dokusunda aşırı yağ birikimi büyük visceral adipositlerde fonksiyon bozukluğuna yani adipozopatiye yol açar. Adipositlerde yağ depolama kapasitesinde azalma, SYA sekresyonunda artış, adipokin salınımında değişiklikler, azalmış PPAR-gama aktivasyonuna bağlı olarak APM (adiposit spesifik sekretuar protein), GLUT4, FA-BP4'de azalma ve inflamasyon gelişir (6). Adipoz doku, karaciğer, kas, beyin ve barsaklar başta olmak üzere birçok metabolik dokuda gelişen kronik düşük dereceli inflamasyona metaflamasyon denir. Adipoz dokuda inflamasyon metabolik disfonksiyonda önemli rol oynar ve obezite, diyabet gibi metabolik hastalıkların temelinde yer alır (7). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda lipoliz dışında adipositlerden lipid yüklü veziküllerin de salınabildiği, bu yolla lokal makrofajlara lipid aktarılabildiği gösterilmiştir (8). Egzersiz yapan farelerden transfer edilen sağlıklı subkutan yağ dokusunun egzersiz yapmayan alıcı fare-

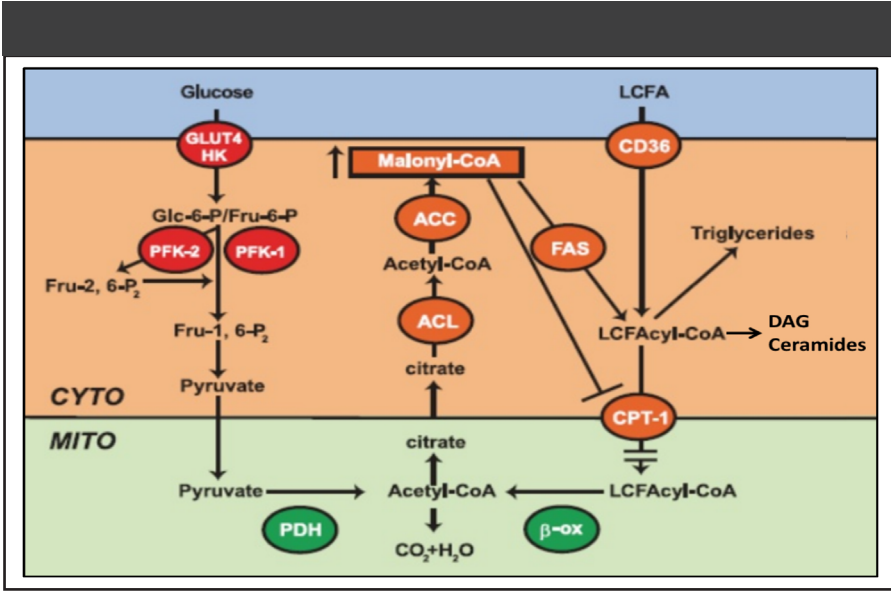
lerde insülin direncinde ve glukoz toleransında düzelmeye sağladığı gösterilmiştir. (9) Buna göre egzersiz adipoz dokuyu sistemik metabolik sağlığı düzeltmeye yönelik modellemektedir. Açlık sırasında adipoz dokuda ölçülen insülin direncindeki artış ile glukoz intoleransına ve tip 2 diyabete gidiş arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (10).

Kasta Lipotoksisite ve İnsülin Direnci:

Sağlıklı bireylerde iskelet kası insüline bağlı glukoz tüketiminin %80'inden sorumludur. Bu nedenle lipotoksisitenin kasta yarattığı insülin direncinin klinik tabloya yansımaları fazladır. Adipositlerden salgılanan adiponektinin iskelet kasında glukoz alımını ve YA oksidasyonunu artırdığı, insülin duyarlılığını düzelttiği gösterilmiştir (5,11). İnsanlarda adiponektinin bu etkiyi AMPK (AMP ile aktive olan kinaz) aktivasyonu ile gerçekleştirdiği, tip 2



Şekil 1. Artan yağ asit oksidasyonuna bağlı olarak glukoz kullanımının inhibisyonu (Lipotoksisite ile insülin direnci gelişimi) (14) (anaplerosis: biyokimyasal yolda ara ürün derişiminin artması; LCFA: uzun zincirli yağ asitleri)



Şekil 2. Yağ asitleri oksidasyonunun aşırı glukoz alımı ile inhibe edilmesi (Glukotoksisite) (14)

diyabetiklerde ve obezlerde bu yanıtın bozulduğu bilinmektedir (11,12). Hiperinsülinemik-öglisemik klemp çalışmalarında kas hücresinde yağ oranı yüksek olanlarda periferel glukoz metabolizmasının azaldığı gösterilmiştir. Yine lipotoksisitenin kalp kasında kardiyomyopatiye yol açtığı bilinmektedir (13).

Kas dokusundaki lipid miktarı ile insülin direnci arasındaki ilişki beslenme ve egzersiz dengesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. SYA fazlalığı PKC, NF-kapab'yi ve IRS-1 in serin fosforilasyonunu aktive eder. Aşırı yağ asidi (YA) oksidasyonu sonucu sitozolde artan sitrat seviyelerine bağlı olarak 6-fosfofrukto-1 kinaz (PFK) seviyesinde ve glukoz alımında inhibisyon gelişir. Bu inhibisyonlar nedeniyle glukoz glikojen sentezine yönlendirilir. Daha şiddetli seviyede inhibisyon ise mitokondride aşırı YA oksidasyonu ile artan asetil-CoA ve NADH düzeylerine bağlı olarak piruvat dehidronez (PDH) seviyesinde gelişir (Şekil 1). Artan piruvat düzeyleri glukoneogenezi a greve eder (11).

Sonuçta glukoz transportu azalır ve insülin direnci gelişir. Azalmış mitokondrial fonksiyon da insülin direncinde önemli rol oynar. Hereditör insülin direncinde kas ATP sentez defekti rol oynarken, akkiz insülin direncinde yani nutrisyonel obezitede aşırı SYA birikimi mitokondrial fonksiyonu bozar. Artan hücre içi SYA lipid oksidasyonunun azalmasına neden olur ve hücre içi SYA düzeyi daha da artar. Artan nonesterifiye YA, CoA ve karnitin esterleri, seramid sentezinde artışa neden olur. Artmış olan diaçilgliserol (DAG) ile beraber seramidler PKC aktivasyonuna, endoplazmik retikulum stresine, PPAR aktivasyonunda azalmaya, reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna yani hücrel lipotoksisiteye neden olur. Hücrel disfonksiyon, proinflatuar süreç gelişir (14,15).

Şekil 1. Artan yağ asit oksidasyonuna bağlı olarak glukoz kullanımının inhibisyonu (Lipotoksisite ile insülin direnci gelişimi)

(14) (anaplerosis: biyokimyasal yolda ara ürün derişiminin artması; LCFA: uzun zincirli yağ asitleri)

Glukolipotoksisite

Lipotoksisite lipidin adipoz doku dışında ve adipositlerde aşırı birikmesi ile gelişir. Yağ artışı toksisiteye yol açan faktörün kendisi midir? Yoksa sadece bir marker midir? Ağır antrenmanlı atletlerde kas dokusunda trigliserid biriktiği bilinmektedir, buna rağmen insülin duyarlılığı artmıştır. Etkin yağ oksidasyonunu sağlayabilen kas hücrelerinde aşırı yağ birikiminin insülin direncine yol açmayacağı düşünülmektedir.

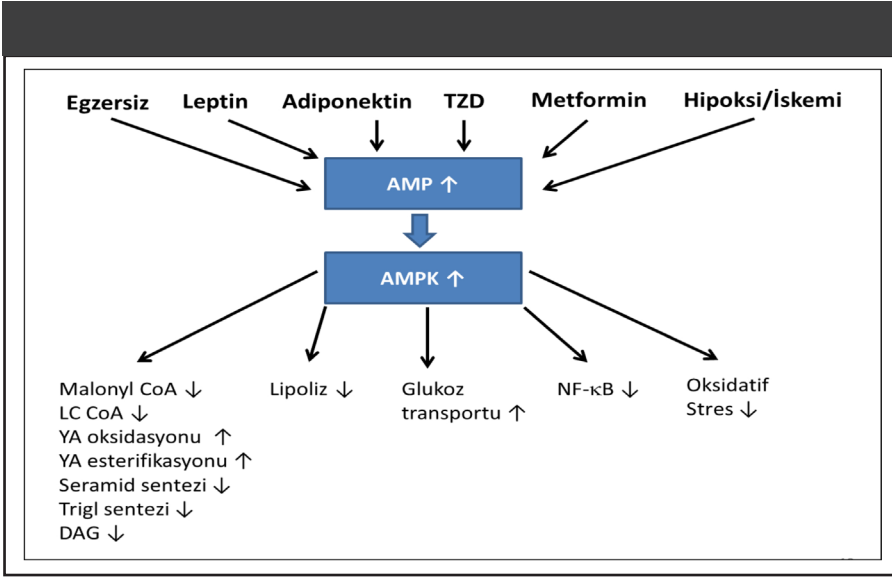
Tek başına hipergliseminin veya tek başına dolaşımdaki artmış SYA ların hücrelere çok fazla zarar vermeyeceği öne sürülmüştür. Glukoz tek başına yüksek olduğunda kas hücresinde oksidize edilir. Tek başına SYA yüksek olduğunda ise glukozun yerine oksidize edilir. Açlıkta SYA yükselir ama hiperglisemi olmadığı için hücrelere zarar vermez. Hem glukoz hem SYA yüksek olduğunda glukozu bağı malonyl CoA artacağından SYA esterleri oksidize edilemez. Bunun yerine SYA esterlerinden trigliserid sentezi artar, seramidler ve digliseridler gibi sitotoksik maddeler ortaya çıkar (Şekil 2) (4,14). Uzun zincirli YACoA, seramidler ve digliseridler lipotoksisiteye yol açan moleküllerdir. Malonyl CoA artışı diyabetik hastalarda aşırı glukoz oksidasyonunun sonucudur. Bu tablo glukolipotoksisite olarak tanımlanır ve trigliserid birikimi aşırı yağın bir markeridir. Lipotoksik moleküller ise yağdan kaynaklanan digliseridler(DAG), seramidler vb. dir (16). Bu toksik moleküller PKC aktivasyonuna, endoplazmik retikulum stresine, PPAR aktivasyonunda azalmaya, reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna, bu yolla hücrel disfonksiyon ve proinflatuar sürece yol açar.

Şekil 2. Yağ asitleri oksidasyonunun aşırı glukoz alımı ile inhibe edilmesi (Glukotoksisite) (14)

Lipotoksisite tedavi edilebilir mi?

Glukotoksisitede etkin kan şekeri regülasyonu tedavinin zeminini teşkil eder. Lipotoksisitenin tedavisi ise çok daha komplikedir. Diyet + egzersiz, metformin ve TZDler ile yapılmış klinik çalışmalar vardır ve diyabet gelişimini etkin olarak azaltabildikleri gösterilmiştir. Diyabet gelişiminde azalma glukolipotoksisitede azalmanın klinik yansması olarak kabul edilir. 3234 prediyabetik hastayla gerçekleştirilen DPP çalışmasında metformin veya sıkı yaşam tarzı değişikliği (diyet+egzersiz) uygulanmış, plaseboya göre metformin ile %31, yaşam tarzı ile %58 diyabet gelişim riskinin azaltılabileceği gösterilmiştir (17). 522 glukoz intoleranslı hastada gerçekleştirilen Finnish Diabetes Prevention Study çalışmasında ise günlük 30dk egzersiz ve diyet ile 6 yılda %7 kilo veren grupta plasebo grubuna göre diyabet gelişme riski %58 azalmıştır (18). ACT NOW çalışmasında ise pioglitazon kullanan 303 glukoz intoleranslı hastada plasebo alan 299 hastaya kıyasla 2,4 yılda diyabet gelişme riski %72 daha düşük tespit edilmiştir (19).

Metabolik sistemde yaygın olarak bulunan ve birçok proteini ve metabolik yolağı kontrol eden AMPK metabolik bir sensördür ve egzersiz, leptin, adiponektin, metformin ve tiazolinedion ile aktive edilebileceği gösterilmiştir. AMPK artışı malonyl CoA, uzun zincirli YA-CoA, seramid sentezi, lipoliz, NF-kappaB ve oksidatif streste azalmaya yol açarken YA oksidasyonu, YA esterifikasyonu ve glukoz transportunu artırır (Şekil 3) (20). Daha basit bir söylemle hem lipotoksisite hem de glukotoksisiteyi düzeltmektedir. Öte yandan PPAR coactivator-1 (PGC-1) mitokondrial oksidatif fosforilasyonda rol oynayan birçok genin ekspresyonunu aktive eden bir regülatördür. 48 saat lipid infüzyonunun



Şekil 3. AMP artışı ile aktive olan AMPK hem lipotoksosite, hem de glukotoksosite parametrelerinde düzelleme sağlamaktadır (20).

plazma SYA'lerini artırarak PGC-1 ekspresyonunu ve dolayısı ile kaslarda mitokondrial oksidatif fosforilasyonu azalttığı gösterilmiştir. PPAR-gama aktivatörü olan pioglitazon ile kas hücrelerinde azalan yağ ve YA-CoA düzeyleri sonucu insüline bağlı glukoz alımının düzeldiği görülmüştür (21).

PPAR-gama aktivatörü olan TZD'lerin hücre kültürlerinde ve in vivo çalışmalarında AMPK'yı aktive ettikleri gösterilmiştir. TZD ile adiponektinin arttığı; karaciğer, pankreas beta hücrelerinde, iskelet ve kalp kasında, damarda lipid depolanmasının azaldığı ve insülin duyarlılığının arttığı bilinmektedir. Endotelial hücre disfonksiyonu, vasküler inflamasyon azalmakta, IL-6 ve CRP düzeyi düşmektedir. En önemli etkisini adipoz doku disfonksiyonunu düzelterek göstermektedir. Metformin de başta karaciğer ve kasta olmak üzere AMPK'yı aktive etmektedir.

Egzersiz ile AMPK aktive olup malonyl-CoA düşmektedir. Aç bırakılan

farelerde karaciğerde AMPK aktivitesi, beslenen farelere göre belirgin yüksek bulunmuştur (20). Diyet + egzersizin, temelde adipoz doku disfonksiyonu – insülin direncinin yer aldığı metabolik sendromun tüm componentleri üzerine olumlu etki göstermesi bu metabolik değişiklikler ile ilişkilidir. 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside (AICAR) deneysel olarak en çok kullanılan AMPK aktivatörüdür ve çalışmalarda diyet + egzersiz, metformin ve TZD'ler ile benzer metabolik etkiler göstermiştir (20).

Kronik metabolik hastalıkların temel mekanizmasında metaflamasyon olduğundan immünregulatuvar ve antienflamatuvar tedavilerin lipid kaynaklı inflamasyon, hücre disfonksiyonu ve ölümünü azaltabileceği düşünülmektedir. Buna karaciğer ve makrofajlarda serbest kolesterol birikimini azaltan statinler örnek olabilir. Kolşisin ve metotretate gibi antiinflamatuvar ilaçlar azalmış kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. Salisilatların NFκB yolağını inhibe ederek glukoz metabolizmasında

ve diyabette düzelme sağlayabildiği bilinmektedir. TNF-alfa üzerine etkili olabilecek anti-sitokin ilaçların etkisini araştıran çalışmalar devam etmektedir. Lipid duyarlı yolları antagonize eden TLR4 (toll-like receptor 4) antagonistleri ve PKR (protein kinaz R) inhibitörleri ile inflamasyon azaltıcı tedavi çalışmaları devam etmektedir. Tauro-ursodeoksikolik asit (TUDCA) ve 4-fenilbutirik asit gibi endoplazmik retikulum stresini azaltan ajanlar ile inflamasyon etkisinde düşme sağlanmıştır. Bu ajanlarla obez farelerde ve insanlarda JNK aktivitesinde düşme ile beraber insülin duyarlılığında ve glukoz metabolizmasında düzelme tespit edilmiştir. Ayrıca Palmi-toleate, FAHFA'lar (fatty acid – hydroxy fatty acid) ve w-3 fatty acid gibi bioaktif lipidlerle diyabet ve obezitede anti anflamatuar etki ile düzelme sağlanabildiğine dair veriler de mevcuttur (7).

Sonuç

Lipotoksisite ve glukotoksisite karaciğerde olduğu gibi hem iskelet kasında hem de adipositede insülin direncine yol açar. Yağın ektopik birikimi lipotoksisitenin göstergesidir. Artan non-oksidatif lipid metabolitleri birçok yolağı ve dolayısı ile hücre fonksiyonunu etkileyerek altta yatan lipotoksisite mekanizmasını oluşturur. Hiperglisemi lipid oksidasyonunu inhibe ederek lipotoksisiteyi ağırlaştırır. Öglisemiye sağlamak ve lipid metabolizmasını oksidasyona yönlendirmek geçerli bir tedavi yöntemi gibi görünmektedir. AMPK, metabolik bir sensördür ve aktivasyonu hem lipotoksisite hem de glukotoksisitenin olumsuz metabolik etkilerinde düzelme sağlamaktadır. AMPK'nın aktive edilmesi tedavide bir hedef olarak kabul edilmektedir. Diyabet tedavisinde kullanılmakta olan metformin ve daha da etkili olarak pioglitazonun bu yönde etkili olduğu bilinmektedir. Metaflamasyona yönelik immünregulatuvar ve antiinflamatuvar tedavilerin lipid kaynaklı inflamasyonu ve bu şekilde lipotoksisiteyi azaltabileceği dü-

şünülmektedir. Bunlar içerisinde statinler, salisilatlar, kolşisin, metatrexate, bioaktif lipidler, anti-sitokinler vardır ve hücre içerisinde inflamasyonu azaltabilecek diğer moleküller ile ilişkili araştırmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Allison JR et al. Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction in Endotext. org 04 April 2020
2. Virtue S & Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome--an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:338-349
3. Virtue S & Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome--an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:338-349
4. Weir GC. Glucolipotoxicity, β -Cells, and Diabetes: The Emperor Has No Clothes. *Diabetes* 2020;69(3):273–278
5. Kawahito S, Kitahata H, Oshita S. Problems associated with glucose toxicity: Role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2009; 15(33): 4137-4142
6. Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J. Clin. Invest.* 2017;127(1):74.
7. Ertunc ME & Hotamisligil GS. Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. *J. Lipid Res.* 2016. 57: 2099–2114.
8. Flaherty SE, Grijalva A, Xu X, Ables E, Nomani A, Ferrante AW. A lipase-independent pathway of lipid release and immune modulation by adipocytes. *Science* 2019;363(6430):989–993.
9. Stanford KI, Middelbeek RJW, Townsend KL, et al. A novel role for subcutaneous adipose tissue in exercise-induced improvements in glucose homeostasis. *Diabetes* 2015;64(6):2002–2014.

10. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes* 2017;66:815–822
11. Chadt A et al. Molecular links between Obesity and Diabetes: “Diabesity” in Endotext. org 13 Jan 2018
12. Chen MB, McAinch AJ, Macaulay SL, et al. Impaired activation of AMP-kinase and fatty acid oxidation by globular adiponectin in cultured human skeletal muscle of obese Type 2 diabetics. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(6):3665–3672.
13. Morino K, et al. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in Humans and Their Potential Links With Mitochondrial Dysfunction. *Diabetes* 2006, 55 (Suppl. 2):S9–S15,
14. Hue L, Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297(3):E578-E591
15. Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney International* (2006) 70, 1560–1566
16. Zhang W, et al. Skeletal Muscle TRIB3 Mediates Glucose Toxicity in Diabetes and High-Fat Diet–Induced Insulin Resistance. *Diabetes* 2016;65:2380–2391
17. The DPP Research Group *NEJM* 2002 346: 393-403
18. Tuomilehto J, et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *NEJM* 2001; 344:1343-1350
19. DeFronzo RA, et al. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med* 2011; 364:1104-1115
20. Ruderman & Prentki. AMP kinase and malonyl-CoA: Targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004; 3(4):340-351
21. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2009, 58:773-795

TİP 1 DİYABET VE ÇÖLYAK HASTALIĞI

Prof. Dr. Semra ÇETİNKAYA

TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Sami Ulus Kadın-doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

Tip 1 diyabetli olguların; yaklaşık %5 kadarında ince bağırsak biopsisi ile, %5-10 kadarında ise; anti endomisyal antikor veya doku transglutaminaz antikor pozitifliği ile Çölyak hastalığı (gluten duyarlı enteropati) tanısı konulmaktadır (1). Çölyak hastalığı olgularının %79 kadarı, Tip 1 diyabet tanısından sonraki beş yıl içinde tanı almaktadır (2). Çölyak hastalığı için risk faktörleri; kız cinsiyet, erken yaşta başlayan ve uzun süreli Tip 1 diyabet varlığı, otoimmün tiroid hastalığı varlığı olarak bildirilmektedir. Yaşamın erken döneminde geçirilen sık enfeksiyonların Çölyak hastalığı riskini arttırabileceği öne sürülmektedir. Çölyak hastalığı ve Tip 1 diyabet birlikteliğinde; insan lökosit antijeni (HLA) DR3-DQ2 ve DR4-DQ8 haplotipleri artmış risk ile, DQB1 * 06:02 ve DRB1 * 04 alelleri ise koruyuculuk ile ilişkilendirilmektedir (3). Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda; Çölyak hastalığı belirtileri: besin intoleransı, besinlerden kaçınma, gastrointestinal rahatsızlık, ishal, beslenme-egzersiz-insülin ile ilişkilendirilemeyen beklenmeyen kan şekeri değerleri, tekrarlayan hipoglisemi atakları, kötü glisemik kontrol, besinlerin bağırsaklardan yetersiz ve düzensiz emiline bağlı büyüme geriliği ve düşük kemik mineral yoğunluğu, HDL kolesterol düşüklüğü, mikrobeyin ve vitaminlerde dengesizlik olarak sayılabilir. Tip 1 diyabetli ve Çölyak hastalığı birlikteliği olan olgularda; glutensiz diyet ile, HDL kolesterolde artma objektif olarak gösterilmişken, glisemik kontrolde iyileşme durumu

net değildir. Glütensiz diyetin; insülin gereksinimlerini değiştirmedeği/arttırdığı, glisemik kontrolü değiştirmedeği/glisemik sapmaları arttırdığı, vücut kitle indeksini arttırdığı, kemik mineral yoğunluğunu iyileştirdiği, şiddetli hipoglisemi ataklarına iyileşme sağladığı, HbA1c düzeylerini değiştirmedeği, diyabetin kronik komplikasyonlarını değiştirmedeği yönünde değişik çalışmalar vardır (4,5). Tip 1 diyabetli olgularda, biyopsi kanıtı Çölyak hastalığı varlığında; %85'inin semptom bulunmadığından tarama önerilmektedir (6). Çölyak hastalığının prevalansı ve Tip 1 diyabetli olgular üzerindeki potansiyel klinik etkisi nedeniyle, Tip 1 diyabetli tüm çocuk ve adolesanlar Çölyak hastalığı açısından taranmalıdır3. Diyetle glutene maruziyet var ise; Çölyak hastalığı açısından antikor taraması önerilebilir. Tip 1 diyabetli olgular tanıdan hemen sonra doku transglutaminaz IgA antikorları ile Çölyak hastalığı açısından taranmalıdır. IgA eksikliği mevcut ise; doku transglutaminaz IgA antikorları saptanamayabileceği için, tarama sırasında kantitatif serum IgA seviyesi de ölçülmesi önerilmektedir. IgA eksikliği varsa; IgG-deamide gliadin peptidleri veya doku transglutaminaz IgG ölçülerek tarama yapılması gerekmektedir. Tip 1 diyabet ile Çölyak hastalığında klinik uygulamalar için; Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin rehberi 15 Nisan 2021'de çıkarılmıştır (7). Çölyak hastalığına genetik yatkınlığı belirlemek için HLA DQ2/DQ8 testi ile trama Çölyak hastalığı taraması için önerilmemektedir.

Bunun nedeni Tip 1 diyabetli bireylerin çoğunun bu risk allellerini zaten taşıyor olmasıdır. Doku transglutaminaz IgA antikor seviyesi normalin üst sınırının üç katından daha yüksek ise; tarama pozitif kabul edilir ve bağırsak biopsisi için gastroenterologa yönlendirme gerekir. İnce bağırsak biopsisi de Çölyak hastalığı ile uyumlu ise; glutensiz diyetle geçiş yapılmalıdır. Glutensiz diyet ile antikor titrelerinde azalma ile birlikte mevcut semptomların çözülmesi de Çölyak hastalığını destekler bulgulardandır (8). Tip 1 diyabet ve Çölyak hastalığı birlikteliğinde; beslenme planı hem diyabet için hem de Çölyak hastalığı için verilmekte, bu beslenme planına geçiş aile ve hasta açısından önem arz etmektedir. Bu süreçte verilecek beslenme danışmanlığı hem diyabet hem de Çölyak hastalığı olan hastaların bakımında deneyime sahip bir diyetisyen tarafından sağlanmalıdır. Glutensiz diyet içeriği genellikle karbonhidrat içeriği bakımından yüksektir ve kabul edilebilir karbonhidrat içeriğine sahip glutensiz ürünlerin belirlenmesi, bu hastaların başarılı yönetimi için çok önemlidir. İlginç olarak, Tip 1 diyabetli olgularda, Çölyak hastalığı gelişiminin yaşam kalitesi üzerindeki etkisi minimum olarak saptanmıştır (4). Glutensiz diyet uygulanan olgularda doku transglutaminaz IgA antikor düzeyleri diyetle uyumun değerlendirilmesinde yararlıdır. Asemptomatik çocuklar ve aileleri glutensiz beslenmeyi reddedebilmektedirler veya glutensiz diyet uyumu bozuk olabilmektedir. Bu durumlarda; semptomların takibi, 25-hidroksi vitamin D düzeylerinin takibi ve kemik mineralizasyonunun takibi özellikle yapılmalıdır (9).

Doku transglutaminaz IgA titresi normalin üst sınırının 10 katından daha yüksek ise, ince bağırsak biopsisi yapılmadan da Çölyak hastalığı tanısı konulabilir. Bu durumda da glutensiz diyet ile antikor titeresinde normale dönüş anlamlı kabul edilir. Doku transglutaminaz IgA titresi normalin üst sınırının 3-10 katı kadar yük-

sek ise (orta düzey yükseklik kabul edilen değerler); ampirik glutensiz diyet yerine bağırsak biopsisine ikna edilmelidir. Çünkü Tip 1 diyabet ve Çölyak hastalığının birlikte ömür boyu yönetimi güçtür. Doku transglutaminaz IgA titresi normalin üst sınırının 1-3 katı kadar yüksek ise ve semptom yok ise; anti endomisyal antikorlar veya deamidat gliadin peptid gibi ikinci bir Çölyak spesifik antikor ölçümü önerilebilir. Bundan sonra mevcut risk kategorize edilir veya bağırsak biopsisine, ya da yakın monitörizasyona karar verilir. Doku transglutaminaz IgA titresi düşük ise; Tip 1 diyabet tanısından sonraki iki yıl içinde ve ardından beş yıl sonra tekrar Çölyak hastalığı için tarama önerilmektedir. Tip 1 diyabet tanısı üzerinden beş yıl geçtikten sonra; Çölyak hastalığını düşündüren semptomlar geliştiren olgularda (gastrointestinal semptomlar, yetersiz büyüme, kilo kaybı veya sık hipoglisemi atakları) veya birinci derece akrabalarında Çölyak tanısı olan olgularda; daha sık tarama ve tekrar tarama önerilmektedir. Tip 1 diyabet ve Çölyak hastalığı birlikteliğinde; tek başına Tip 1 diyabet veya tek başına Çölyak hastalığı olanlara göre, özellikle daha ileri yaşta olma, kız cinsiyette olma ve aşırı kilolu olma durumlarında yeme davranışı bozukluğunun üç kat daha yüksek sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. Glutenli besin tüketmekte olan olgularda 'American College of Gastroenterology' ve 'American Gastroenterological Association' önerilerine uygun olarak; bulbustan iki, distal duodenumdan en az dört biyopsi örneği alınması önerilmektedir. Biopsiler MARSH sınıflamasına göre değerlendirilir: Marsh 0 dışındaki Marsh I olgular ve Çölyak hastalığı tanısı alan Marsh II-III olgular endokrinoloji ve gastroenteroloji klinikleri ile birlikte takip edilirler (10). Çölyak hastalığı tanısı almış olgularda ömür boyu glutensiz sıkı bir diyet uygulanması önerilir. Glutensiz diyetle, buğday, arpa, çavdar, yulaf, bunların hibrid türleri ve bu tahıllardan üretilen besinler beslenme planından çıkarılır. Hazır besin-

lerin, ilaçların, ilaç takviyelerinin, dudak ve deriye uygulanan bazı topikal ürünlerin ve vitaminlerin de gluten içerme durumları içerik bilgilerinden kontrol edilir. Dış macunları, ağız gargaraları, pul ve zarf yapışkanları, kenarı kıvrık karton bardaklar da gluten içerdiklerinden bu konularda hasta ve ailesi bilgilendirilir. Glutensiz ürünler hazırlanma, pişirilme ve saklanma aşamalarında ayrı tutulmalıdır. Tip 1 diyabet ve Çölyak hastalığı birlikteliğinde; ana öğünlerde karbonhidrat kaynakları olarak; pirinç, patates, mısır, teff, amarant, karabuğday, kinoa, sorgum önerilebilmektedir. Glutensiz besinlerin makro besin ögesi içeriklerinin; sıklıkla posa ve protein içerikleri düşük, karbonhidrat, yağ ve glisemik indeks değerleri yüksektir. Bu da glukoz yükselmesinin daha hızlı ve yüksek düzeyde olmasına neden olabilir (11). Glutensiz besinlerin makro besin ögesi içeriklerine göre insulin dozları ve insulin yapıma zamanları ayarlanmalıdır. Ana karbonhidrat yükü öncesi etli-sebzeli çorba veya salata tokluk kan şekerini ve kan şekeri dalgalanmalarını dengeleyebilmektedir. Bazı glutensiz ürünlerin düşük karbonhidrat bulundurabileceği ve hipoglisemiye neden olabileceği akılda tutulmalıdır (12). Tokluk kan şekeri yüksekliklerini önlemek için; öğünlere yoğurt, ayran, kefir, yumurta, et, tavuk, balık gibi protein kaynakları konulabilir. Glutensiz diyetin kalitesinin artırılması için protein ve posaya ek olarak; demir, kalsiyum, B vitaminleri alınmalarına dikkat edilmelidir. Diyete uyum için düzenli beslenme uzmanı ile görüşme önerilmektedir. Çölyak hastalığı veya gluten duyarlılığı olmayanlara; gluten kısıtlaması önerilmemekte, gluten kısıtlamasının faydası ile ilgili veri bulunmamaktadır. Olgulara psikolojik destek de düzenli olarak sağlanmalıdır (4).

Kaynaklar

1. Aktay AN, Lee PC, Kumar V, et al. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33:462.
2. Crone J, Rami B, Huber WD, et al. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:67.
3. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008; 359:2767.
4. Abid N, McGlone O, Cardwell C, et al. Clinical and metabolic effects of gluten free diet in children with type 1 diabetes and coeliac disease. *Pediatr Diabetes* 2011; 12:322.
5. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43:S163.
6. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, et al. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics* 2015; 136:e170.
7. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Tip 1 diyabet ve Çölyak hastalığı rehberi, 15 Nisan 2021 (Ulaşım tarihi: 23 Nisan 2021), <http://cocukendokrindiyyabet.org/uploads/Tip%201%20Diyabet%20ve%20C%CC%A7o%CC%88lyak%20Hastal%C4%B1g%CC%86%C4%B1%20OrtakRehberi-SONMETI%CC%87N17Nisan2021.pdf>
8. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, et al. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 2010; 33:2010.
9. Fröhlich-Reiterer EE, Kaspers S, Hofer S, et al. Anthropometry, metabolic control, and follow-up in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and biopsy-proven celiac disease. *J Pediatr* 2011; 158:589.
10. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020.

- J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020; 70:141.
11. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, et al. Greater postprandial glucose excursions and inadequate nutrient intake in youth with type 1 diabetes and celiac disease. *Sci Rep* 2017; 7:45286.
 12. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, et al. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:37.

DİYABET KOMPLİKASYONLARININ PATOGENEZİNDE VE TEDAVİSİNDE YENİ OYUNCULAR (RAGE inh. Lipoksinler, uzun kodlanmayan DNA)

Doç. Dr. Soner CANDER
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Tip 2 diyabet tüm dünyada giderek artan sıklıkta görülen ve yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle sağlığı ciddi bir şekilde tehdit eden bir halk sağlığı sorunu olarak önemini her geçen gün arttırarak devam ettirmektedir. Diyabetle ilişkili mikro ve makro vasküler komplikasyonlar, diyabetle ilişkili morbidite ve artan mortalitenin en önemli nedenidir. Bu komplikasyonların gelişiminde hipergliseminin etkisi ve glisemik kontrolün önemi iyi bilinmektedir. Glisemik kontrolde yaşanan birçok gelişmeye rağmen diyabetik komplikasyonların önlenmesinde günümüzde çok fazla mesafe alınamamıştır. Bu nedenle bu komplikasyonlarda rolü olabilecek ek mekanizmalar ve bunların tedavisine ilişkin araştırmalar sürekli devam etmektedir.

Gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE'ler), Maillard reaksiyonu yoluyla sakkaridler (glikoz, fruktoz ve pentoz) tarafından makromoleküllerin (proteinler, lipidler ve nükleik asitler) enzimatik olmayan modifikasyonları ile üretilir. Oluşan AGE molekülleri, renal proksimal tübül hücrelerde glioksalaz I ve II tarafından katabolize edilebilir ve temizlenebilir. AGE'ler, AGE için reseptörlere (RAGE'ler) bağlanarak, proinflamatuvar sitokinlerin, reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen ara ürünlerinin (RNI) oluşturulması yoluyla enflamasyonu tetikler ve diyabet ve ilişkili komplikasyonları da içeren AGE ilişkili hastalıkların oluşumunda rol oynarlar. Bu patolojik moleküller, AGE ile ilişkili hastalıklarda vasküler endotelial / düz kas /

bağ dokusu hücresi ve renal mezanjiyal / endotelial / podositik hücre hasarına neden olurlar (Tablo 1). RAGE inhibitörlerinin, geleneksel hipoglisemik ve anti-hipertansif ajanlara ek olarak AGE ile ilişkili hastalıkları olan hastalar için yeni terapötik stratejiler haline gelmesi beklenmektedir.

Bu patolojik moleküller, AGE ile ilişkili hastalıklarda vasküler endotelial düz kas, bağ dokusu hücreleri ve renal mezanjiyal/endotelial/podositik hücre hasarına neden olur. AGE-RAGE etkileşimi sinyalleri dört yol üzerinden iletir: JAK-2-STAT 1, PI3K-AKT, MAPK-ERK ve NADPHoxi-dase-ROS.

AGE inhibitörleri 4 kategoride sınıflandırılabilir: (1) AGE oluşumunun inhibitörleri; (2) önceden oluşturulmuş AGE'lerin kırıcıları; (3) AGE-RAGE eksenini sinyallemesinin bloke edilmesi ve (4) hücre içi glioksalaz, ubikuitin-proteazom ve otofaji yollarının indükleyicileri. Bu potansiyel tedavi ajanları şu an için bazı deneysel çalışmalarla etkinlikleri çalışılmış ve umud vaat edilen bazı sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Lipoksijenaz etkileşim ürününün kısaltılması olan lipoksin (LX veya Lx), çeşitli hücre tipleri tarafından yapılan araşidonik asidin biyoaktif bir otakoid metabolitidir. Klasik olmayan eikosanoidler ve çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) metabolitlerinin uzmanlaşmış pro-çözücü mediyatörler (SPM'ler) ailesinin üyeleri olarak kategorize edilirler. Diğer SPM'ler gibi, LX'ler de inflamatuvar yanıtlar sırasında oluşur ve

| AGE oluşumunu etkileyen faktörler: | AGE ilişkili hastalıklar |
|---|---|
| <p># Endojen faktörler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yaşlanma • Hiperglisemi • Obezite • Otoimmün ve inflamatuvar reaksiyonlar • Kronik böbrek yetmezliği • Glyoxalase I ve II eksikliği • Oksidatif stres ve kronik inflamasyon <p># Çevresel faktörler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diyet: Yüksek KH, yüksek kal, yüksek ısıda pişirilmiş, UV / IRady maruz kalmış besinler • Hava kirliliği • Sigara içmek, • Sedanter yaşam tarzı | <ul style="list-style-type: none"> • Fizyolojik yaşlanma, • Nörodejeneratif/nöroinflamatuvar hast, • Parkinson • Alzheimer • Diabetes mellitus (DM) ve komplikasyonları • Otoimmün/inflamatuvar romatizmal hast <ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematozus • Romatoid artrit • Sistemik skleroz • Erişkin başlangıçlı still's hastalık • Psöriazis, • Dejeneratif kemik hastalıkları, osteoporoz • Kronik böbrek hastalıkları. |

Tablo 1. AGE oluşumunu etkileyen faktörler ve AGE ile ilişkili hastalıklar

ardından bunları çözmek için harekete geçer. Başlangıçta, iki lipoksin tanımlanmış; lipoksin A4 (LXA4) ve LXB4, ancak daha yeni çalışmalarda bu iki LX'in epimerleri de tanımlanmıştır; epi-lipoksinler, 15-epi-LXA4 ve 15-epi-LXB4.

Lipoksin analogları; Nispeten stabil, yani metabolik olarak dirençli, LX'lerin ve aspirin ile tetiklenen 15-epi-LXA4'lerin sentetik analogları, doğal LX'lerin arzu edilen anti-enflamatuvar, "pro-çözülme" eylemlerinin çoğunu taklit edebilir ve klinik kullanım için test edilmektedir. Erken faz çalışmalarında bu analogların diyabetle ilişkili vasküler komplikasyonlar bağlamında terapötik potansiyele sahip olabileceğine, yerleşik diyabetik komplikasyonları tersine çevirebildiğine ve inflamasyonun çözülmesini teşvik etmek için terapötik bir paradigmayı desteklediğini

gösteren sonuçlar elde edilmiştir.

Lipoksin (LX veya Lx) analogları ile tedavi potansiyeli:

- Nörolojik hastalıklar
 - Alzheimer hastalığı
 - İnme
- Kardiyovasküler hastalıklar
 - Ateroskleroz
 - Miyokardiyal iskemi / reperfüzyon hasarı
 - Miyokardit
- Solunum hastalıkları
 - Akut akciğer hasarı
 - Astım
 - İdiyopatik pulmoner fibrozis
 - Kistik fibrozis
- Böbrek hastalıkları

- Renal iskem/reperfüzyon hasarı
- Renal fibroz
- Diyabetik böbrek hastalığı
- Periodontal hastalıklar
- Artrit ve romatik hastalıklar

Kodlamayan DNA dizileri (ncDNA), bir organizmanın DNA'sının protein dizilerini kodlamayan bileşenleridir. Bazı ncDNA'lar, protein kodlamayan işlevsel RNA moleküllerine (örn. Transfer RNA, ribozomal RNA ve düzenleyici RNA'lar) kopyalanır. Kodlamayan DNA'nın diğer işlevleri, protein kodlama dizilerinin, iskele bağlanma bölgelerinin, DNA replikasyonunun kökenlerinin, sentromerlerin ve telomerlerin transkripsiyonel düzenlemesini içermektedir. RNA karşılığı, kodlamayan RNA (ncRNA)'dır. Mikro RNA'lar (miRNA'lar), uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA'lar) ve dairesel RNA'lar (Circ RNA'lar) gibi ncRNA'lar diyabetik vasküler komplikasyonda transkripsiyonel düzenleme uyguladıkları bulunmuştur. NcRNA'lar epigenetik bileşenler olarak kabul edilmese de, epigenetik modifikasyonlarda rol oynarlar. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları dahil epigenetik modifikasyonlar, diyabetik vasküler komplikasyonların ilerlemesinde önemli roller oynar.

Çalışmalar, lncRNA'ların metabolizma ve bağışıklık gibi önemli fizyolojik süreçlere büyük ölçüde katıldığını ve tümörlerin, kardiyovasküler hastalıkların, sinir sistemi bozukluklarının, nefropatinin ve diğer hastalıkların oluşumu ve gelişimi ile yakından ilişkili olduğunu doğrulamıştır. lncRNA'ların biyobelirteçler veya müdahale hedefleri olarak uygulanması, hastalıkların tanı ve tedavisine yeni bakış açıları sağlayabilir.

lncRNA'ların diyabet ve diyabetik komplikasyonlardaki fonksiyonel rollerinin değerlendirilmesi ancak son yıllarda başlamıştır. Aslında, tip 1 diyabet (T1D) ve tip 2 diyabet (T2D) ile ilişkili bir dizi insan

tek nükleotid polimorfizmini (SNP'ler) gösteren çalışmalar, lncRNA lokuslarında yer almaktadır, bu da lncRNA'ların diyabette rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Shen CY, Lu CH, Wu CH, et al. The Development of Maillard Reaction, and Advanced Glycation End Product (AGE)-Receptor for AGE (RAGE) Signaling Inhibitors as Novel Therapeutic Strategies for Patients with AGE-Related Diseases. *Molecules*. 2020;25(23):5591. Published 2020 Nov 27. doi:10.3390/molecules25235591
2. Sanajou D, Ghorbani Haghjo A, Argani H, Aslani S. AGE-RAGE axis blockade in diabetic nephropathy: Current status and future directions. *Eur J Pharmacol*. 2018;833:158-164. doi:10.1016/j.ejphar.2018.06.001
3. Hou B, Qiang G, Zhao Y, et al. Salivanic Acid A Protects Against Diabetic Nephropathy through Ameliorating Glomerular Endothelial Dysfunction via Inhibiting AGE-RAGE Signaling. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(6):2378-2394. doi:10.1159/000486154
4. Matsui T, Higashimoto Y, Nishino Y, Nakamura N, Fukami K, Yamagishi SI. RAGE-Aptamer Blocks the Development and Progression of Experimental Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 2017;66(6):1683-1695. doi:10.2337/db16-1281
5. Yamagishi SI, Matsui T. Therapeutic Potential of DNA-aptamers Raised Against AGE-RAGE Axis in Diabetes-related Complications. *Curr Pharm Des*. 2018;24(24):2802-2809. doi:10.2174/1381612824666180829110124
6. Brennan EP, Mohan M, McClelland A, et al. Lipoxins Regulate the Early Growth Response-1 Network and Reverse Diabetic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(5):1437-1448. doi:10.1681/ASN.2017101112

7. Brennan EP, Mohan M, McClelland A, et al. Lipoxins Protect Against Inflammation in Diabetes-Associated Atherosclerosis. *Diabetes*. 2018;67(12):2657-2667. doi:10.2337/db17-1317
8. Murphy AJ, Febbraio MA. Immune-based therapies in cardiovascular and metabolic diseases: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(10):669-679. doi:10.1038/s41577-021-00580-5
9. Brennan E, Kantharidis P, Cooper ME, Godson C. Pro-resolving lipid mediators: regulators of inflammation, metabolism and kidney function. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(11):725-739. doi:10.1038/s41581-021-00454-y
10. Lu J, Huang Y, Zhang X, Xu Y, Nie S. Non-coding RNAs involved in DNA Methylation and Histone methylation, and acetylation in Diabetic Vascular Complications [published online ahead of print, 2021 Feb 24]. *Pharmacol Res*. 2021;105520. doi:10.1016/j.phrs.2021.105520
11. Kyono Y, Kitzman JO, Parker SCJ. Genomic annotation of disease-associated variants reveals shared functional contexts. *Diabetologia*. 2019;62(5):735-743. doi:10.1007/s00125-019-4823-3

NEDEN VE NE ZAMAN KAPİLLER KAN GLUKOZ ÖLÇÜMÜ, SÜREKLİ GLUKOZ ÖLÇÜM SİSTEMLERİ KULLANALIM? NASIL YORUMLAYALIM?

Doç. Dr. Süheyla GÖRAR

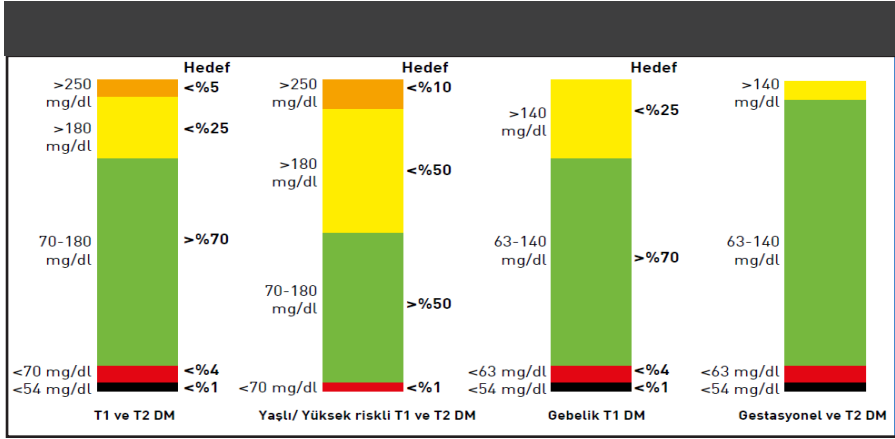
SBÜ Antalya Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Antalya

Diabetes Mellitus tedavisinde amacımız, diyabetik bireyin açlık ve tokluk kan şekerinin kabul edilebilir sınırlarda seyrini sağlamak ve hedeflenen HbA1c düzeyine ulaşmaktır. Diyabet tanısı konulmasından sonra öncelikli yaklaşımımız yaşam tarzı değişikliği, tıbbi beslenme ve egzersiz programlarının düzenlenmesidir. Daha sonra eklenecek olan medikal tedavi; bireyin yaşına, yaşam koşullarına, ek hastalıklarına, mevcut diyabetik komplikasyonlarına göre bireyselleştirilerek yönetilir.

Yapılan çalışmalar yoğunlaştırılmış diyabet tedavisinin HbA1c kontrolünde daha başarılı sonuçlara ulaşıldığını, diyabet komplikasyonları, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümleri azalttığını göstermektedir. Hipergliseminin nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavilerle kontrol altına alınması, hedef HbA1c'ye ulaşmada öncelikli yaklaşımdır. Diğer taraftan, yoğunlaştırılmış tedaviyle artan hipoglisemi riski ve buna bağlı komplikasyonlar da artmaktadır. Hipoglisemi Tip 1 ve Tip 2 diyabetin glisemi yönetiminde başlıca sınırlayıcı faktördür. Hipoglisemik olay sıklığının artması, diyabetin mikro/makrovasküler komplikasyonların, kardiyovasküler/ nonkardiyovasküler/ tüm nedenlere bağlı ölümlerin artmasıyla ilişkilendirilmektedir. Ayrıca hipoglisemi ile nörokognitif fonksiyonların olumsuz etkilediği bildirilmektedir. Bu açıdan diyabet yönetiminde bireysel glisemi hedeflerinin gözetilmesi (çocuk, erişkin, gebe, yaşlı, çoklu komorbiditeler, diyabetik komp-

likasyonların varlığı), hipoglisemi riski yaratmadan tedavi ve izlemin yapılması önerilmektedir. Ayrıca tedavi hedefi olarak HbA1c de ideal sonuçlara ulaşmak, her zaman mükemmel bir glisemik seyrin varlığını bildirmede yetersiz kalabilmektedir. Tedavi sırasındaki glisemik seyrin aşırı uçlarda hiper-hipoglisemiler ataklar (glisemik değişkenlik) göstermesi de diyabet komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmekte dolayısıyla hipergliseminin kontrolü, hipogliseminin engellenmesi, kan glukozunun belli sınırlar içerisinde seyrinin sağlanması diyabet tedavi takibinin esas hedefi olarak görülmektedir. Şekil 1. Farklı diyabet popülasyonlarında CGM temelli glukoz hedefleri

Diyabet tedavisinde belirlenen hedefler doğrultusunda takibin yapılabilmesinde, kan şekeri ölçüm sistemleri hızla gelişmekte ve çeşitlenmektedir. Parmak ucu kapiller kan glukoz ölçüm cihazı (SMBG), sürekli glukoz ölçüm sistemleri (CGM) günlük pratiğimizde önemli bir yer tutmaktadır. SMBG ve CGM sistemlerinin etkin kullanımı; hekim için, hedeflenen HbA1c'ye güvenli glisemik aralıklar içinde ulaşmasını, tıbbi beslenme, fiziksel aktivite, tedavi yönetimini daha kolay düzenlemesini, böylece diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarını önlemesini, hastanın yaşam süresinin uzatmasını sağlayacaktır. Diyabetli birey açısından bireysel farkındalığının artması, olumlu davranış değişiklikleri, kendisi ve ailesi için kontrollü, güvenli bir hayat ve artmış yaşam kalitesi



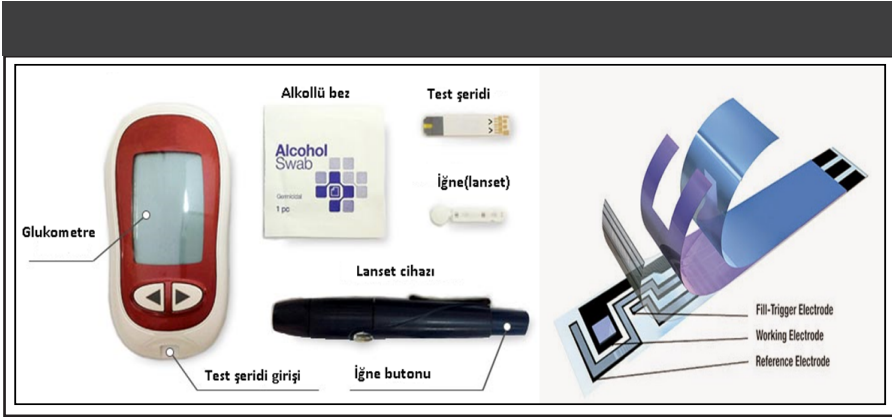
Şekil 1. Farklı diyabet popülasyonlarında CGM temelli glukoz hedefleri

getirecektir.

Yeni tanı alan ve tedavi başlanan diyabetli bireylerde, tedavide değişiklikler yapılanlarda, HbA1c hedefinde olmayanlarda, hipoglisemi şüphesi ve öyküsü olanlarda, diyabet komplikasyonları olanlarda, gebeliği olan veya gebelik planlayanlarda, ağır stres, enfeksiyon, DM dışı ek tedavi başlananlarda, yaşam şeklinde değişiklikler yaşayanlarda, egzersiz, öğün değişiklikleri, dikkat gereken görev ve işler başlayanlarda, kullanmaya istekli, takibe gönüllü kişilere, beceri düzeyine ve tercihe uygun şekilde glukoz ölçüm sistemleri temin edilmelidir. Bu ölçüm sistemlerinin kullanım önerileri uluslararası kılavuzlarda da sunulmakla birlikte ulusal 'TEMĐ Diyabetes Mellitus Tanı ve Tedavi Kılavuzunda' kapsamlı olarak özetlenmiştir. SMBG; a- Tip 2 DM TBT ve OAD ile izlenen tip 2 diyabetlilerde, glisemik kontrol düzeyi, tedavi şekli ve kişisel özelliklere göre haftada 3-4 kez, b- Tip 2 DM yalnızca bazal insülin ile birlikte OAD kullananlarda en azından günde 1 kez ve farklı zamanlarda, c- Tip 1 DM, Tip 2 DM bazal-bolus insülin, gebe (GDM/pregestasyonel) günde 3-4 kez öğün öncesi, gerektiğinde öğün sonrasında, haftada bir gün gece, yatarken

ayda bir gün sabaha karşı saat 02-04 arasında, d- Gebelerde, açlık ve 1.st tokluk PG ölçümleri, e- Tedavi değişikliği yapılan dönemlerde, akut hastalık ve özel durumlarda, insülin pompası kullananlarda daha sık aralıklarda ölçüm yapılması önerilir. CGM; a- Yoğun insülin tedavisi alanlar, b- Sık hipoglisemi yaşayanlar, c- Aşırı glukoz değişkenliği olanlar, d- Glukoz seyrini etkileyen değişken, yoğun günlük aktivitesi olanlar, e- Daha iyi glisemik kontrol hedefleyenler, f- Eğitim amaçlı ve istekli hastalarda önerilir.

SBMG cihazları kullanımında kapiller kan örneği almak için parmak ucu delinmesi gerekliliği, gün içerisinde 4-10 kez tekrarlanması ve bunun yarattığı ağrı, acı, tedirginlik hissi kısıtlayıcı durumlardır. Glukometre cihazlarının farklı standartizasyonlarda, farklı kesinlik değerlerine sahip olabilmeleri, ölçüm yapan test çubuklarının dış etkenlerden etkilenmesi (O₂, ısı, ürik asit, galaktoz, ksiloz, asetaminofen, askorbik asit, L-DOPA) cihaz özel teknik faktörlerdir. Ayrıca diyabetli bireyin kanı doğru şekilde alıp almadığı (parmak ucunun temizlenmesi, ilk damlanın silinmesi, 2.damlanın çubuğa alınması yeterli miktarda kan örneği alabilme),



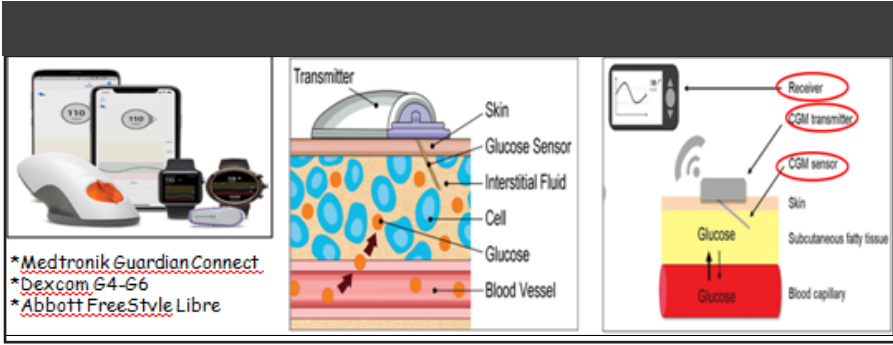
Şekil 2. Parmak ucu kapiller kan glukoz ölçüm cihazı (SMBG)

kullanılan test çubuklarını cihazla eşleştirmesi, doğru takması, kullanma tarihine ve kalibrasyonuna dikkat etmesi önemli noktalar. Aynı zamanda diyabetli bireyin ölçüm yapmak için cihazı yanında taşıma ve vakit ayırması gereklidir, çevresinden çekinmesi veya uyku saatlerinde ölçüm yapamaması kan şekeri takibinde yetersizliğe neden olabilir. Bunların yanı sıra kolay temin edilebilmeleri, uygun fiyatlara sahip olmaları ve ülkemizde test çubukları geri ödeme kapsamında olmaları avantajlarıdır. SMBG cihazı tercih edilen diyabetli bireyin, aldığı tedavi, kişisel yetenek ve imkanları doğrultusunda, yapılandırılmış kan glukoz takip çizelgeleri kişiselleştirilmeli ve birey bilgilendirilmelidir.

CGM cihazlar, SBMG'lere kıyasla daha teknolojik ve kompleksdirler. Cihazların doğru kullanımı için eğitim alınması, teknik özelliklerinin öğrenilmesi şarttır. CGM cihazları uygulandıktan sonra ortalama 7-14 gün, 24 saat boyunca ortalama 250 ölçüm (cihazlar arası ölçüm sayısı farklılıklar gösterebilir) yaparlar. Cihazın uyarı sistem özelliği mevcut ise; kan glukozunun hedeflenen alt-üst sınırlarına göre ayarlanarak diyabetli bireyi uyarması sağlanabilir (örn. 70-180 mg/dl arasında). Cihazın ölçüm yaptığı kan glukoz değer-

lerinin düşme veya yükselme seyri 'eğilim (trend) okları' ile takip edilebilir. Alarm uygulaması olan cihazlarda hızlı düşme veya yükselme eğilimi diyabetli bireyi uyarabilir. Kalibrasyon yapılması gereken CGM cihazında, SBMG ile kan glukoz takibi gerekliliği veya gecikme zamanının olacağı bilinmelidir (bazı CGM cihazlarında kalibrasyon gerekli, SBMG ile arasında 10-15 dk lık gecikme olabilir). CGM cihazlarının sensörleri genellikle kollar, karın, kalçalar veya uylukların ön kısmına yerleştirilir, bu durum ciltte irritasyon, allerjik reaksiyon olasılığı yaratabilir. Bu cihazlar SBMG'lere göre daha pahalıdır ve ülkemizde geri ödeme kapsamında değildirler.

CGM cihazları: 1. Gerçek zamanlı (Real-time) sürekli doku sıvısındaki glukoz değerlerinin ortalamasını 5 dakikada bir göstermekte, 2. Aralıklı (intermittant-flash) doku sıvısındaki glukoz düzeylerini sürekli ölçerek transmitterde depolamakta, ancak okuyucu yaklaşıldığında glukoz değerlerini göstermekte, 3. Profesyonel CGM'ler gerçek zamanlı ve aralıklı ölçüm sistemlerinden farklı olarak, sağlık profesyonelleri için geliştirilmiş, hastanın ölçümlerini retrospektif değerlendirmek için uygundur.



Şekil 3. Sürekli glukoz ölçüm sistemleri (CGM)

SBMG ve CGM cihazları; diyabetli bireyin kan glukozunun takibi ve tedavisinin yönetiminde, ideal tedavi oluşuncaya kadar en iyi izlem araçlarıdır. Kişisel tedavi yönetimi yapmak, güvenli glisemik hedefler içinde kalmak, glisemik değişkenlik ve/veya hipoglisemiyi tespit etmek, tıbbi beslenmeyi ve fiziksel aktiviteyi düzenlemek, düzenli ölçümler sayesinde sağlanabilir. Bu cihazlar değişen ve gelişen teknoloji dünyasının diyabet yönetimine olumlu bir yansımasıdır. Özellikle pandemi süresince teletıp uygulamaları kanalıyla sağlık ekonomisine de önemli katkı sağladığı yayınlarda bildirilmektedir. Diğer taraftan, kan glukozunun takibinde bireysel farkındalık yaratarak diyabetli bireyde olumlu davranış değişiklikleri sağlanması, diyabetli birey ve ailesi için kontrollü, güvenli izlem olanağı vermesi ve dolayısıyla yaşam kalitesinin artması bu cihazların kullanımının önemini arttırmaktadır.

Özet olarak; kullanılacak glukoz ölçüm sistem cihazlarının (SMBG veya CGM) özellikleri iyi bilinmelidir. Diyabetli bireye ve yakınlarına, SMBG veya CGM cihaz kullanımı üzerine mutlaka eğitim desteği verilmelidir. Diyabetli bireyin kan şekeri yönetimine katılımı sağlanmalı ve buna cesaretlendirilmelidir. Ölçüm cihazlarının kullanımı ve takibi iyi bir ekip çalışması (diyabet hemşiresi, diyetisyen, teknik destek...) ile daha kolay ve etkili olacaktır.

Diyabet teknolojileri ile tanışmalı ve etkin kullanılmalıdır. Tedavinin düzenlenmesinde diyabetli birey için öngörülen glukoz hedef aralıkları gözetilmelidir. Tedavi yönetimi, hipoglisemide geçen sürenin azaltılması yönünde olmalıdır. SMBG ve CGM cihazlarının geri ödeme koşullarının iyileştirilmesi, diyabetli bireylere ve takip eden hekimlere kolaylık sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 14. Baskı. Ankara: Bayt Yayınları; 2020
2. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care 2019;42(8):1593-1603.
3. American Diabetes Association. Diabetes Technology-2021. Diabetes Care 2021; 44 (Supplement 1): S85-S100.

DİYABET YÖNETİMİNDE DİJİTAL SAĞLIK UYGULAMALARI: FAYDALARI VE ZORLUKLARI

Dyt. Tuğba GÖKÇE
Koç Üniversitesi Hastanesi
Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

İnsülin tedavisi ve diyabet teknolojilerindeki gelişime rağmen, diyabetli bireylerin %50'den azı istenen glisemik hedeflere ve klinik sonuçlara ulaşmaktadır (1) Dünyada 20 yaş altında yaklaşık 1.211.900, 20-79 yaş arasında 33.000.000 kadar diyabetli olduğu tahmin edilmektedir. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde diyabet tedavisine ve diyabet eğitimine erişimdeki güçlüklerin devam etmesi önemini korumaktadır (2).

Diyabet tedavisini başlatmak ve yoğunlaşmak, tedaviye uyumun ve tüm bunların sürekliliğinin sağlanması glisemik kontrolün en önemli belirleyicileri arasındadır. Tedaviyi yoğunlaştırmanın en önemli bileşenlerinin doğru, yeterli, anlaşılır bilgiye erişim olduğu bildirilmiştir (3). Tele sağlık ve dijital diyabet teknolojilerini kullanmanın önemi ve ihtiyacı, COVID-19 salgını ile daha belirgin hale gelmiştir. İnternet kullanıcılarının %26'sının sağlıkla ilgili konularda dijital medyayı kullandığı, yetişkin internet kullanıcılarının ise %72'sinin Web'de tıbbi destek ve tıbbi bilgi aradığı bildirilmiştir. Dijital medya diyabetli bireyler arasındaki etkileşimi artırması, bilgi paylaşımına imkan tanınması, bireylerin sosyal ve duygusal desteğe erişebilirliğini de artırması bakımından önemli bir yere sahiptir (4).

Diyabet yönetimi; insülin yönetimi ve tıbbi beslenme tedavisinin yanı sıra glukoz izlemi, fiziksel aktivite, problem çözme becerisi ve komplikasyonlardan korunmak

gibi çok yönlü motivasyon ve destek bakımından süreklilik gerektiren bir durumdur. Dijital diyabet kliniği uygulamasında olduğu gibi diyabet ekibinin tedavi düzenlemesini yapabildiği dijital uygulamaların yanısıra e-sağlık kavramı tedaviye destek amaçlı bilgi paylaşımına imkân sağlayan uygulamaların genel ifadesi için kullanılmaktadır. E-sağlık ifadesinin sanıldığı gibi yalnız "elektronik" anlamı bulunmamaktadır. E-sağlığın neyle ilgili olduğunu ortaya koyan 10-e ifade edilmektedir. Bunlar şu şekildedir;

1. Encouragement (Teşvik):

Hasta ve hekim arasında alınacak kararlara olan ortaklığı teşvik etmek

2. Enhancing Quality of Care (Bakım Kalitesini Artırmak):

Sağlık hizmetlerinin kalitesinin artmasını sağlamak

3. Evidence Based (Kanıt Dayalı):

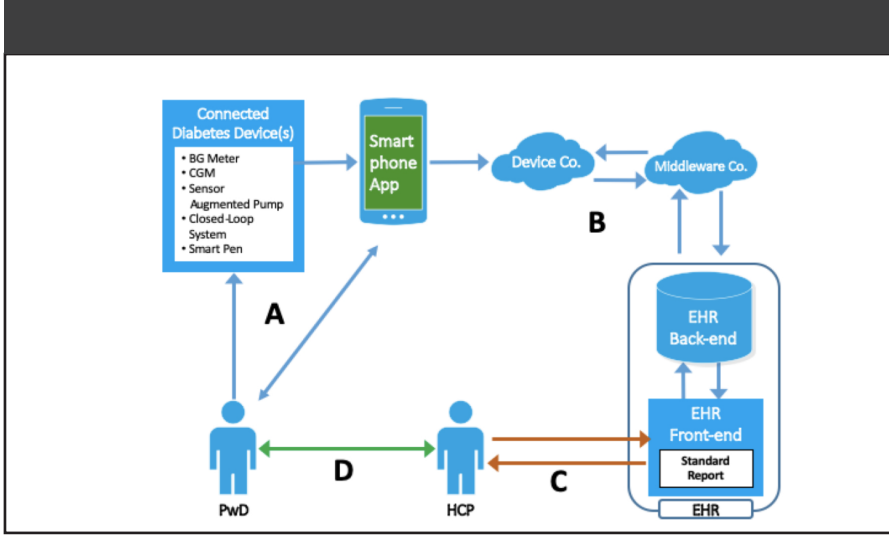
Etkinlik ve verimliliği bilimsel değerlendirmeler ile kanıt dayalı bir şekilde gerçekleştirmek

4. Efficiency (Verimlilik):

Gereksiz teşhis veya tedaviyi önleyerek verimliliği arttırmayı böylece maliyetleri düşürmeyi hedeflemek

5. Empowerment of Consumer and Patients (Tüketici ve Hastaların Güçlendirilmesi):

Tıp ve kişisel elektronik kayıtların bilgi tabanlarına internet üzerinden tüketicilerin ulaşmasını sağlayarak hasta merkezli sağlık hizmeti sunumu için yeni yollar açmak



Şekil 1. Dijital Sağlık Uygulamaları'nın en gelişmiş modeli: Dijital Diyabet Kliniği

6. Education (Eğitim):

Çevrimiçi kaynaklar aracılığıyla diyabet ekibine ve diyabetlilere eğitim fırsatı sağlamak

7. Enabling information (Bilgi Sağlama):

Sağlık kurumları arasında standardize bir şekilde bilgi alışverişi ve iletişim sağlamak

8. Extending the Scope of Healthcare (Sağlık Bakımı Kapsamının Genişletilmesi): Sağlık hizmetlerinin kapsamını geleneksel sınırların ötesine geçirmek

9. Equity (Eşitlik): Sağlık hizmetlerinin daha eşitlikçi olmasını vaad ederken kırsal ve kentsel nüfuslar, zenginler ile fakirler, gençler ile yaşlılar ve birçok alanda bulunan dijital uçurumu azaltmak

10. Ethics (Ahlak): Hasta-hekim etkileşim biçimi ile aydınlatılmış onam, gizlilik ve eşitlik gibi konular açısından yeni zorluklar ve tehditleri dikkate almak

Eysenbach bu 10 maddeye ilave olarak

e-sağlığın; (easy to use) kullanım kolaylığı, (entertaining) eğlendirici ve (exciting) heyecan verici olma özelliklerini de eklemektedir (5). Bu bağlamda diyabet alanında uzman sağlık personeli tarafından temel diyabet eğitime dair bilgiler ve diyabetli bireylerin deneyimlerini paylaştığı ‘‘Arkadaşım Diyabet Online Kamp’’ e-sağlık uygulamalarına örnek gösterilebilir (6). Türkiye'nin her yerinden yaklaşık 11.000 kişiye ulaşıldığı bu uygulamada diyabet ekiplerinin olmadığı (belki de endokrinoloji uzmanının dahi olmadığı) bölgelerde yaşayan diyabetli bireylerin paylaşılan bilgiye erişmesine imkân verilmiştir.

Teletıp; sağlık uzmanlarının diyabetlilerin izlemine sürdürebilmelerine olanak sağlamaktadır. Web portalları veya mesaj gönderme imkanlarının kullanıldığı bir sistemdir (7). Diyabetlilerde teletıp ve uzaktan izleme müdahalelerinin aktif bir şekilde kullanıldığında diyabet yönetimi ve metabolik kontrolde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (7, 8).

Diyabet teknolojilerindeki gelişmeler, ilgili diyabet verilerini otomatik olarak

toplayan, aktaran ve daha bilinçli tedavi kararlarını kolaylaştıracak şekillerde yorumlayan dijital diyabet teknolojilerinin kullanımıyla diyabetli bireyin ve sağlık profesyonellerinin bu engelleri aşmasına yardımcıdır. Bu nedenle günümüzde dijital sağlık uygulamalarının en gelişmiş modeli olan Dijital Diyabet Klinikleri'nden bahsedilmektedir. Bu sistemde diyabet teknolojilerinden (glukoz ölçüm sistemleri veya insülin verme sistemleri) gelen veriler akıllı telefon aracılığıyla otomatik olarak buluta aktarılır. Kullanılan bazı uygulamalar bu verileri özel bir yazılım ile standartlaştırılmış bir rapora dönüştürerek diyabetli bireyler ve sağlık profesyonelleri ile paylaşır. Bu veriler neticesinde diyabet ekibi gerekli tedavi önerilerini uygulama üzerinden diyabetli birey ile paylaşarak bireyin tedavisini düzenler (3). Uluslararası Çocuk ve Adolesan Diyabet Birliği (ISPAD) uzlaşısı raporunda diyabetli çocuk ve adolesanların, her 3 ayda 1 kez (gerekirse daha sık) diyabet ekibi tarafından izlenmesi önerilmektedir (9). Teletıp araçlarından biri olan dijital diyabet kliniği uygulaması ile diyabetli bireyin hastane ziyaretleri artmaksızın sık izlemine imkan tanımaktadır (Şekil 1.) (3).

Tip 1 Diyabet (T1D) ve tip 2 diyabetli (T2D) bireyler için geliştirilen Mobil Sağlık Uygulamaları; temel olarak diyabet eğitimi ile kendi kendine diyabet yönetimini sağlamak amacıyla geliştirilen uygulamalar ve bu özelliklere insülin yönetiminin de entegre edildiği uygulamalar olmak üzere 2 ana başlıkta toplanmaktadır.

Diyabet eğitimi amacıyla geliştirilen uygulamalarda beslenme bilgisi, vücut ağırlığı yönetimi, motivasyonel mesajlar gibi mesajla iletilen bilgilerin yanısıra geribildirimlerin verilmesi, ilaç ve glukoz ölçümleri için hatırlama gibi bireyin kendi kendine diyabet yönetimini geliştiren uygulamalarıdır. Yalnızca bilgi paylaşımına dayalı olan bu uygulamalar her düzeyden bilgi sahibi olan bireylerin kullanımına sunulmaktadır. Aynı zamanda dijital sağlık

uygulamaları ile bireylerin sağlıklı besin seçimi, sağlıklı vücut ağırlığına ulaşmak ve korumak gibi genel sağlık davranışları da şekillenmektedir. İnsülin yönetiminin de entegre edildiği uygulamalarda ise geçerliliği kanıtlanmış (valide edilmiş) algoritmalara ihtiyaç vardır. Bu uygulamalar glukoz ölçümü (kapiller veya CGM) ile birlikte karbonhidrat (KH) alımı, fiziksel aktivite durumu, karbonhidrat insülin oranı (K/İ) ve İnsülin duyarlılık faktörü (İDF) değerleri ve basal insülin dozları gibi bireye özgü verilerin de kaydedildiği ve bu bilgilere göre öğün dozu ve glukoz yönetimi ile ilgili önerilerde bulunduğu uygulamaları kapsamaktadır (10). Birçok diyabetli günlük yaşamda uygun bazal ve/veya bolus insülin dozlarını hesaplamakta güçlük yaşamakta ve bu da hipoglisemi veya hiperglisemi ataklarına yol açmaktadır. Karbonhidrat sayımı, bolus insülin dozlarını hesaplama, insülin titre etme teknikleri ve hesaplama becerisine sahip olmak gereklilikleri T1D ve T2D için dijital sağlık uygulamalarını özellikle değerli kılmaktadır (10). Diyabetlinin tedaviye bireysel (yemek, egzersiz, uyku, stress vb) yanıtlarını günlük olarak gözden geçirmesi, glisemik hedeflere güvenli bir şekilde ulaşıp ulaşılmadığını değerlendirmesine, dolayısıyla kendi kendine diyabet yönetim becerisi kazanmasına olanak sağlamaktadır (11).

Mobil Sağlık (M-sağlık); sağlık hizmetlerinin sunulması için mobil ve kablosuz cihazlar aracılığıyla sağlık sonuçlarının iyileştirilmesi için bu cihazlar tarafından desteklenen tıbbi ve halk sağlığı uygulamaları olarak tanımlanmaktadır (12, 13). Bu uygulamaların çoğu birden fazla özelliğe sahip olması nedeniyle ve yalnızca diyabeti yönetmek için değil, sağlıklı beslenme ve fiziksel aktiviteyi koruması amacıyla da kullanılabilir.

Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği ve Amerikan Diyabet Derneği Diyabet Teknolojisi Çalışma Grubu tarafından yayınlanan uzlaşısı raporunda diyabet yönetiminin

de kullanılan dijital sağlık uygulamaları 6 ana başlıkta toplanmıştır (14).

1. Beslenme Uygulamaları

Carbs and Cals, CarbControl, Foodily, Healthy, Low Carb Program gibi besinlerin makrobesinögesi ve kalori bilgilerinin yer aldığı uygulamalardır.

2. Fiziksel Aktivite Uygulamaları

My Fitness Pal, Nike+Running, Track3 gibi bireyin fiziksel aktivite açısından motivasyonunu sağlayan, günlük aktivitesi ile ilgili geribildirim veren uygulamaları içerir.

3. Glukoz İzlem Uygulamaları

Diyabetlinin glukoz verileri ile ilgili günlük geribildirim alması, her gün diyabet yönetimini gözden geçirmesi için çok önemlidir. Özellikle çocuk ve adolesan diyabetliler için CGM verilerinin ebeveynleri ile paylaşılmasına imkan tanıyan Dexcom Share gibi uygulamalar acil durumlarda erken müdahala imkanı sağlamaktadır. Diabetic, Diabetes Comparison Diabetes in Check, Glooko Mobile App onay alan diğer glukoz izlem uygulamaları arasındadır. Tidepool Mobile gibi uygulamalar ise kapiller glukoz ölçümlerinin birleştirilerek bir rapora dönüştürüldüğü aracı uygulamalardır. MySugr, OneDrop, DIY Loop, InPen, ugar Sense, One touch Reveal, Accu-check Connect ve Apple Health app bunlardan bazılarıdır (14).

CGM kullanımının glukozun hedefte olma yüzdesini (Time in Range – TIR) artırdığı, HbA1c'de anlamlı azalma sağladığı, hipoglisemik ve hiperglisemik olayların erken müdahale etmeye imkân tanıması ile sıklığında azalma sağladığı, akut komplikasyonlar ve tüm nedenlere bağlı hastaneye yatışı azalttığını gösteren çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu olumlu faydalar glukozun hedefte olduğu zaman yüzdesinin artışı ile ilişkilendirilmektedir (3, 15-18). Glukoz izlem uygulamaları bi-

reyin glukozunu günlük olarak gözden geçirmesine ve bireysel diyabet yönetiminde ustalaşmasına imkân tanımaktadır (19).

4. İnsülin Titrasyon Uygulamaları

Bu uygulamalar diyabetli bireye özgü KH alımı, K/İ ve İDF değerleri gibi bazı parametrelere göre insülin doz titrasyon önerilerinde bulunmaktadır. WellDoc Blue Star, Volintis Insulia, My Dose Coach, Glooko Mobile Insulin Dosing System FDA onaylı uygulamalar arasındadır.

5. İnsülin Verme Uygulamaları

Çoklu doz insülin tedavisi alan bireyler için geliştirilen bu uygulamalar telefona indirilen bir uygulama ile bireye özgü K/İ ve İDF değerleri kaydedildiği takdirde bu verilere göre insülin miktarını hesaplamaktadır. Medical InPen bu uygulamalara örnek olarak verilebilir. Enjeksiyon kalemi ile uygulanan insülin dozu bluetooth aracılığı ile telefondaki uygulamaya eşzamanlı aktararak kaydedilir ve aktif insülin zamanını hesaba katar. Sürekli Subkutan İnsülin İnfüzyon Tedavisinde (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion-CSII) elde edilen gibi standardize edilmiş bir logbook raporu oluşturulur ve hem diyabetli birey hem diyabet ekipleri ile bu raporun paylaşılmasını sağlar.

İnsülin verme uygulamalarından bir diğeri olan Medtronic Sugar.IQ insülin, yiyecek, günlük rutinler ve gerçek zamanlı glukoz verilerini bir yerde toplayıp sürekli analiz eder. Bu şekilde bir patern oluşması durumunda diyabetli bireyle bu patern bilgisini paylaşır. Örneğin son 1 haftada nokturnal hipoglisemi yaşanması durumunu bildirir. Öğün yönetimi için ise; pizza gibi yağlı yiyecekler sonrasında yaşanan uzun süreli hipergliseminin kaydedilerek bir sonraki pizza öğünü bilgisi girildiğinde bireye bir önceki pizza öğünü sonrası glukoz seyri hakkında bilgi verir.

Bigfoot Unity™ Diyabet Yönetim Sistemi Çoklu Doz insülin tedavisi (Multiple Daily Injections-MDI) tedavisi alan 12

yaş bireylerde FDA onayı alan en güncel insülin verme uygulamasıdır. Bu uygulama; akıllı insülin kalem kapakları, bir mobil uygulama ve entegre FreeStyle Libre 2 iCGM sensörünü içermektedir. Akıllı insülin kalem kapakları hızlı etkili insülin analogları (Beyaz kapak) ve uzun etkili insülin analogları (Siyah kapak) için ayrı renklerde. Bu kapaklarda en son uygulanan insülin dozları kaydedilmekte olup bu şekilde unutulma nedeni iki kez enjeksiyon yapılmasının önüne geçilmesi veya insülin dozunun hatırlatılması amaçlanmıştır. Diyabetli bireyin K/İ ve İDF değerlerinin kaydedilmesi durumunda düzeltme bolusu ve öğün bolusu önerisi de verilmektedir. Hipoglisemide (<70mg/dL) uyarı veren bu insülin kapakları tüm hızlı ve uzun etkili insülin kalemleri ile uyumludur. Akıllı kalem kapaklarının iCGM verileri ve doz zamanı verileri, hücresel veri veya WiFi mevcut olduğunda otomatik olarak buluta yüklenir. Bu verilerden standardize edilmiş bir rapor oluşturarak diyabetli birey ve diyabet ekibi ile paylaşımına imkân tanır.

6. Otomatik İnsülin Verme Sistemleri

Tam kapalı insülin gönderme sistemlerinde (Hybrid Closed-Loop System-HCL) ise; bazal insülin iletimi diyabetli bireyin geçmiş glukoz bilgisini hesaba katarak otomatik olarak her 5 dakikada bir güncellenmektedir (11). Medtronic MiniMed 670G/Guardian Sensörü 3, bazal insülin infüzyonunu otomatikleştiren ilk FDA onaylı hibrit Otomatik İnsülin Verme Sistemi'dir. Bu sistemlerdeki tüm veriler otomatik olarak buluta gönderilir ve rapora dönüştürülerek diyabetli birey ve diyabet ekibi ile paylaşılabilir.

Dijital sağlık uygulamaları diyabetli bireyler için uzaktan izlem imkânı tanımının yanı sıra sağlık profesyonelleri için de klinik yükü azaltmaktadır. Bazı diyabet klinikleri tarafından hastalık zamanı yönetimi, KH hesaplayıcı ve KH-Bolus hesaplayıcı uygulamalar geliştirilmiştir

ve klinikte rutin olarak kullanılmaktadır. DISIDA, CalorieKing, Arkadaşım Diyabet Karbonhidrat Bolus Hesaplayıcı uygulamaları bunlardan bazılarıdır. Bu uygulamalar yalnızca diyabetli bireyler için değil, diyabet ekiplerinin klinik yükünü azaltmak açısından da kolaylık sağlamaktadır.

Diyabetli bireyler için geliştirilen mobil uygulamalarla ilgili yapılan 13 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, bu uygulamaları kullanan kişilerin HbA1c değerleri kullanmayanlara kıyasla % 0,44 daha düşük bulunmuştur (4.8 mmol / mol,% 95 CI% 0.29,% 0.59). Bu durumun mobil uygulama kullanıcıları arasında öz bakım algısının artması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (20). 22 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde ise; T1D ve T2D tanılı 1657 bireyde CGM verileri SMS yoluyla diyabet ekibine gönderilerek öneriler alınmıştır. 6 ayın sonunda HbA1c değerlerinin kontrol grubuna kıyasla %0,5 daha az olduğu gözlenmiştir (21). Dijital sağlık uygulamalarının sınıflandırmasına göre beslenme uygulamaları ve insülin titrasyonu uygulamalarının hibrit versiyonu olan Diabeo uygulaması uzun etkili insülin ve hızlı etkili insülin hesaplamasını entegre ederek verilerin gerçek zamanlı izlenmesine, insülin tedavisine yönelik kararların alınmasını sağlayan bir teletıp uygulamasıdır. Bolus hesaplayıcıları; glukoz değerlerini, karbonhidrat alımını, fiziksel aktiviteyi, K/İ ve İDF değerlerini ve bazal insülin dozu için klinisyen tarafından belirlenen parametreleri dikkate alan algoritmalar kullanır. KH-Bolus hesaplayıcı özelliğinin yanı sıra sağlık uzmanlarıyla iki haftada bir telefonla görüşme özelliği de bulunmaktadır. Kayıtlı veriler diyabet ekibine SMS yoluyla iletilir ve tedavide önerilen değişiklikler diyabetli bireye mesajla geri gönderilebilir. Çok merkezli olan DIABEO TELESAGE randomize kontrollü çalışmasına ortalama yaşı 38.5 13,8 yıl olan 665 T1D ve T2D tanılı birey katılmıştır. Katılımcıların %62,7'si standart diyabet tedavisi alırken %25,1'i

yalnızca DIABEO uygulaması kullanmış, %37,6'sı ise hem DIABEO uygulamasını kullanmış hem diyabet eğitim hemşireleri tarafından 2 haftalık sıklıkla izlenmiştir. Hemşire izlemi alsın veya almasın DIABEO kullanan bireylerin HbA1c değerleri standart bakım alan bireylere kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur (P = 0,001). DIABEO uygulamasını kullanan ve teletıp desteği alan grubun HbA1c düşüşünün en fazla olduğu saptanmıştır (P ≤ 0,001)(22).

Dijital sağlık uygulamalarının birçok faydası olmakla birlikte bazı riskleri de barındırmaktadır. Sağlık okuryazarlığı ve diyabetli bireyin temel diyabet eğitimi alma durumu bu risklerin oluşumunda önemli parametrelerdir. Özellikle insülin titrasyonu sağlayan uygulamalarda yanlış kullanıma bağlı fazla miktarda insülin verilmesine neden olabilir. Kılavuzlarda tanıdan itibaren diyabet eğitiminin sağlanması, her 3 ayda 1 kez (gerekirse daha sık) diyabet ekibi tarafından izlem önerilmektedir (23, 24). Dijital sağlık uygulamalarının destekleyici rolü olduğu vurgulanmalıdır.

Kanıtla dayalı uygulamalar; akıllı telefon tabanlı uygulamalar ve glukoz ölçüm cihazına dayalı mobil uygulamalar olmak üzere 2 başlıkta yer almaktadır. Akıllı telefon tabanlı uygulamalar; Blue Star (WellDoc), Share (Dexcom), Diabeo (Voluntis), Diabetes Diary (Norwegian Centre for Integrated Care and Telemedicine), Diabetes Interactive Diary (DID) (METEDA), Glooko Mobile App (Glooko) iken, glukoz ölçüm cihazına dayalı mobil uygulamalar ise; Accu-Chek Aviva Expert (Roche), Accu-Chek Connect (Roche), Dario (LabStyle Innovations) Diabetes Interactive Guidance System (Hygeia), FreeStyle InsuLinx (Abbott), Gmate (Philosys), Livongo (Livongo Health), Telcare (Telcare) şeklindedir (19).

Sonuç

Tip 1 diyabet tedavisinde insülin tedavisi, tıbbi beslenme tedavisi, psikososyal destek ve egzersiz yönetimi gibi tedavi bileşenlerinin yanısıra bireyin kendi kendine diyabet yönetim becerisi kazanması önerilmektedir (25). Dijital sağlık uygulamaları yaşam kalitesinde artış ve HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüş ile ilişkili bulunmuştur (19). Ayrıca diyabet ekibi ile etkileşimi artırması, bilgiye erişimi kolaylaştırması, diyabetli akranlar ile iletişimi artırarak diyabetli ekosisteminden yararlanmak gibi ek faydaları bulunmaktadır (3). Telefona indirilebilen uygulamalar düşük maliyetli olup diyabet ekibine ulaşamayan özellikle kırsal kesimde yaşayan bireyler için genel diyabet kontrolünün iyileştirmesinde önemli bir yere sahiptir. Diyabet tedavisinin sık gözden geçirilmesi ve geribildirim alınmasına bağlı olarak hastaneye yatış ve acil başvurularında azalma sağlaması nedeniyle sağlık hizmetleri ve ilaç maliyetlerinde de uzun vadede azalmaya yardımcıdır (19). Ayrıca hem T1D hem T2D'li bireylerde kullanılabilen fiziksel aktivite ile ilgili uygulamaların motivasyonel açıdan destekleyici özellikleri bireylerin fiziksel aktifliğini artırmaktadır (26). Genel diyabet yönetiminde ise HbA1c'de azalma sağlayarak diyabet tedavi hedeflerine ulaşılmasındaki bariyerleri azaltmaktadır (27). Öte yandan; kanıtla dayalı hizmet eksikliği, sağlık okuryazarlığının olmaması, cihazların birbiri ile uyumlu olmaması ve sosyoekonomik yoksunluklar özellikle insülin titrasyonunun entegre olduğu uygulamalar için risk teşkil etmektedir (14). Bununla birlikte uygulamada yer alan bilgilerin sürekli olarak güncelleme ve geliştirme gerekliliği zorluklar arasındadır. T1D sıklıkla çocuk ve adolesanlarda, T2D ise çoğunlukla ileri yaşta görülmektedir. Geliştirilen uygulamalarda hedef kitlenin özellikleri gözetilerek bu yaş grubunun ihtiyaçlarına uygun içerik ve arayüz oluşturulması önerilmektedir (3).

Kaynaklar

1. Charalampopoulos D, Hermann JM, Svensson J, Skriverhaug T, Maahs DM, Akesson K, et al. Exploring Variation in Glycemic Control Across and Within Eight High-Income Countries: A Cross-sectional Analysis of 64,666 Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(6):1180-7.
2. IDF Diabetes Atlas 10th edition: International Diabetes Federation; 2021.
3. Phillip M, Bergenstal RM, Close KL, Danne T, Garg SK, Heinemann L, et al. The digital/virtual diabetes clinic: the future is now—recommendations from an international panel on diabetes digital technologies introduction. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021;23(2):146-54.
4. Petrovski G, Zivkovic M. Impact of Facebook on glucose control in type 1 diabetes: a three-year cohort study. *JMIR diabetes*. 2017;2(1):e9.
5. Gunther E. What is e-Health? *Journal of Medical Internet Research*. 2001;3(2):e20.
6. Hatun Ş, Mutlu GY, Gökçe T, Can E, Muradoğlu S, Eviz E, et al. “The My Friend Diabetes Camp” was Held Online in Turkey This Year Due to the COVID-19 Pandemic Hatun Ş et al. The My Friend Diabetes Online Camp. 2020.
7. Faruque LI, Wiebe N, Ehteshami-Afshar A, Liu Y, Dianati-Maleki N, Hemmelgarn BR, et al. Effect of telemedicine on glycosylated hemoglobin in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cmaj*. 2017;189(9):E341-E64.
8. Charpentier G, Benhamou P-Y, Dardari D, Clergeot A, Franc S, Schaepelynck-Belicar P, et al. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study). *Diabetes care*. 2011;34(3):533-9.
9. Cameron FJ, Garvey K, Hood KK, Acerini CL, Codner E. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: diabetes in adolescence. 2018.
10. Shan R, Sarkar S, Martin SS. Digital health technology and mobile devices for the management of diabetes mellitus: state of the art. *Diabetologia*. 2019;62(6):877-87.
11. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S97-S112.
12. Lee TT, Kesselheim AS. US Food and Drug Administration precertification pilot program for digital health software: weighing the benefits and risks. *Annals of internal medicine*. 2018;168(10):730-2.
13. Kay M, Santos J, Takane M. mHealth: New horizons for health through mobile technologies. *World Health Organization*. 2011;64(7):66-71.
14. Fleming GA, Petrie JR, Bergenstal RM, Holl RW, Peters AL, Heinemann L. Diabetes Digital App Technology: Benefits, Challenges, and Recommendations. A Consensus Report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care*. 2020;43(1):250-60.
15. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, et al. Continuous glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2017;167(6):365-74.
16. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a mul-

- ticentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10128):1367-77.
17. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;388(10057):2254-63.
 18. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-603.
 19. Drincic A, Prahalad P, Greenwood D, Klonoff DC. Evidence-based Mobile Medical Applications in Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(4):943-65.
 20. Bonoto BC, de Araújo VE, Godói IP, de Lemos LL, Godman B, Bennie M, et al. Efficacy of Mobile Apps to Support the Care of Patients With Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017;5(3):e4.
 21. Liang X, Wang Q, Yang X, Cao J, Chen J, Mo X, et al. Effect of mobile phone intervention for diabetes on glycaemic control: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2011;28(4):455-63.
 22. Franc S, Hanair H, Benhamou PY, Schaepepynck P, Catargi B, Farret A, et al. DIABEO System Combining a Mobile App Software With and Without Telemonitoring Versus Standard Care: A Randomized Controlled Trial in Diabetes Patients Poorly Controlled with a Basal-Bolus Insulin Regimen. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(12):904-11.
 23. American Diabetes A. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S180-S99.
 24. 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 27:136-54.
 25. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Supplement_1):S208-S31.
 26. Bonn SE, Alexandrou C, Steiner KH, Wiklander K, Östenson C-G, Löf M, et al. App-technology to increase physical activity among patients with diabetes type 2-the DiaCert-study, a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1-7.
 27. Klonoff DC, Kerr D. Overcoming barriers to adoption of digital health tools for diabetes. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 2018. p. 3-6.

AĞRILI NÖROPATİ TEDAVİSİ

Doç. Dr. Umut MOUSA (MARAŞUNA)
Cyprus Central Hospital
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

Diyabetik Nöropati

Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonudur. Diyabetik bir hastada diğer sebeplerin dışlanmasından sonra tanı konulan bir sinirsel disfonksiyondur. Diyabetiklerin hayatlarının bir döneminde DN olma olasılıkları %50'lerde. Tedavi yöntemlerinin başarısının sınırlı, komplikasyonlar oluşuktan sonra geri dönüşüm zordur. Ana hedef bu komplikasyonu önleme ve tanıyı erken koymadır. Diyabetik nöropatilerin %50'si asemptomatiktir. Fark edilmezse diyabetik ayak için artmış risk meydana gelmektedir.

DSPN (Diffüz Simmetrik Polinöropati)

DSPN tüm diyabetik nöropatilerin %75'ini oluşturmaktadır. Diyabet süresi 20 yıl ve üzeri olan T1DM'lilerin en az %20 sinde ortaya çıkmaktadır. Yeni tanı T2DM'lilerin %10-15'inde mevcuttur. Ayak ülserlerinin en sık sebebidir. Gelişim patogenezi multifaktoryeldir. Ana risk faktörler kötü glisemik kontrol, hasta yaşı, diyabet süresi ve vasküler risk faktörleridir. Aynı zamanda boy, vücut ağırlığı, sigara içme, kan basıncı ve lipid parametreleri ile ilişkilidir. Tanı konduktan 5 yıl sonra T1DM de ve T2DM de tanı anından başlayarak DSPN açısından yıllık değerlendirme yapılmalıdır (ADA 2021).

En uzun sinirler tutulur, bulgular ayak ve ayak parmaklarında en distalden ve simmetrik olarak başlar. Hastaların %15-20'sinde ağrı eşlik etmektedir. Ağrı

hayat kalitesini daha da bozmaktadır. Ağrı, küçük miyelinize liflerin tutulmasıyla ortaya çıkmaktadır. Disestezi, Allodini ve Hiperalgezi ortaya çıkmaktadır. Disestezi; yanma, elektriklenme ve batma şeklinde kendini gösterebilmektedir. Allodini: ağrı oluşturmayacak bir uyarının ağrı oluşturmamasıdır. Hiperalgezi: ağrı oluşturacak bir uyarının gereğinden fazla ağrı oluşturmamasıdır. Büyük liflerin tutulması ise uyusukluk, ağrısız karıncalanma ve korunma hissinin kaybına yol açarak diyabetik ayak ülserleri için risk oluşturmaktadır.

DSPN tanısı **klirik** olarak konmaktadır

- Aile hikâyesi
- İlaç ve madde kullanım hikayesi
- Tiroid fonksiyon testleri
- Vitamin B12
- Folik asit
- Tam kan sayımı
- Serum protein elektroforezi
- Biyokimyasal analizle nöropatinin diğer sebepleri ekarte edilmelidir

DSPN tanısı, anamnez, ve diğer nörolojik faktörlerin dışlanması ile konur. Bunun için:

- Küçük lif değerlendirilmesi: pinprick, ısı testi (sıcak/soğuk)
- Büyük lif değerlendirilmesi: vibrasyon algılama (128Hz diapozon), propriosepsiyon testi, 10g monofilamen ve aşil tendonu refleksi

| |
|--|
| <p>Diabetic neuropathies</p> <p>A. Diffuse neuropathy</p> <p>DSPN</p> <ul style="list-style-type: none">• Primarily small-fiber neuropathy• Primarily large-fiber neuropathy• Mixed small- and large-fiber neuropathy (most common) <p>Autonomic</p> <p>Cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none">• Reduced HRV• Resting tachycardia• Orthostatic hypotension• Sudden death (malignant arrhythmia) <p>Gastrointestinal</p> <ul style="list-style-type: none">• Diabetic gastroparesis (gastropathy)• Diabetic enteropathy (diarrhea)• Colonic hypomotility (constipation) <p>Urogenital</p> <ul style="list-style-type: none">• Diabetic cystopathy (neurogenic bladder)• Erectile dysfunction• Female sexual dysfunction <p>Sudomotor dysfunction</p> <ul style="list-style-type: none">• Distal hypohydrosis/anhidrosis,• Gustatory sweating <p>Hypoglycemia unawareness</p> <p>Abnormal pupillary function</p> <p>B. Mononeuropathy (mononeuritis multiplex) (atypical forms)</p> <p>Isolated cranial or peripheral nerve (e.g., CN III, ulnar, median, femoral, peroneal)</p> <p>Mononeuritis multiplex (if confluent may resemble polyneuropathy)</p> <p>C. Radiculopathy or polyradiculopathy (atypical forms)</p> <p>Radiculoplexus neuropathy (a.k.a. lumbosacral polyradiculopathy, proximal motor amyotrophy)</p> <p>Thoracic radiculopathy</p> <p>Nondiabetic neuropathies common in diabetes</p> <p>Pressure palsies</p> <p>Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy</p> <p>Radiculoplexus neuropathy</p> <p>Acute painful small-fiber neuropathies (treatment-induced)</p> |
|--|

Patogenez multifaktoryeldir.

EMG DN taramasında seyrek olarak gerekmektedir. Sadece Klinik bulgular atipik, tanı açık değil, farklı etyolojiden şüphelenildiğinde faydalanılmalıdır (ADA 2017).

Tedavi

- Glisemik kontrol
- Yaşam Tarzı Değişikliği
- Farmakoterapi
- Diğer

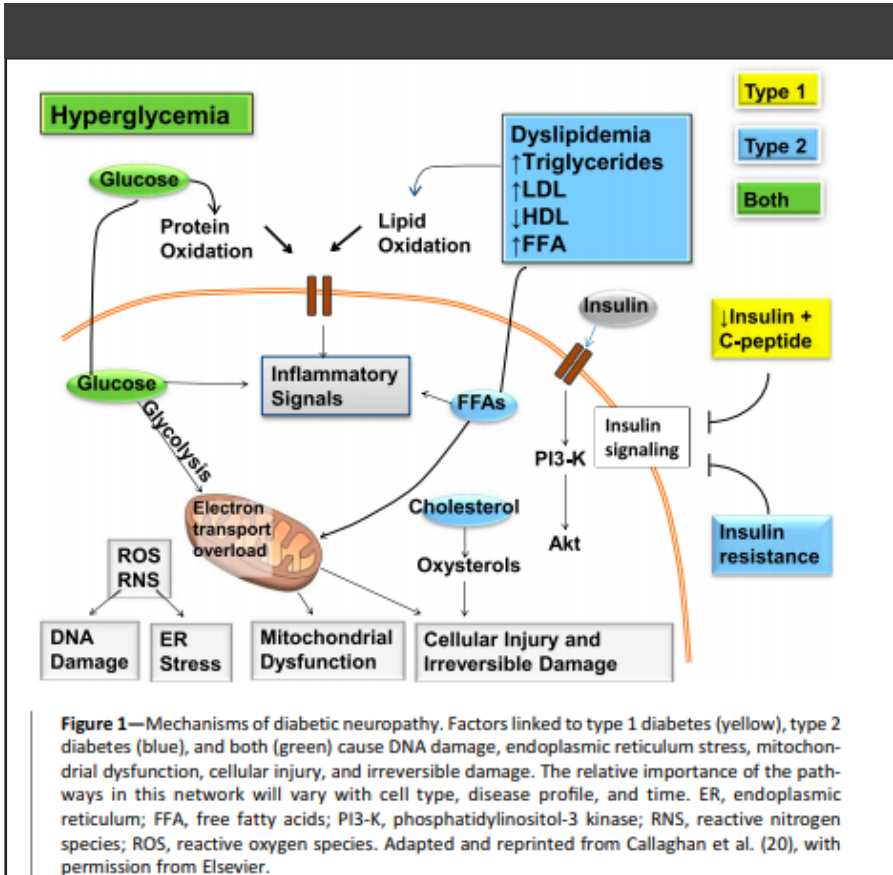
Glisemik Kontrol

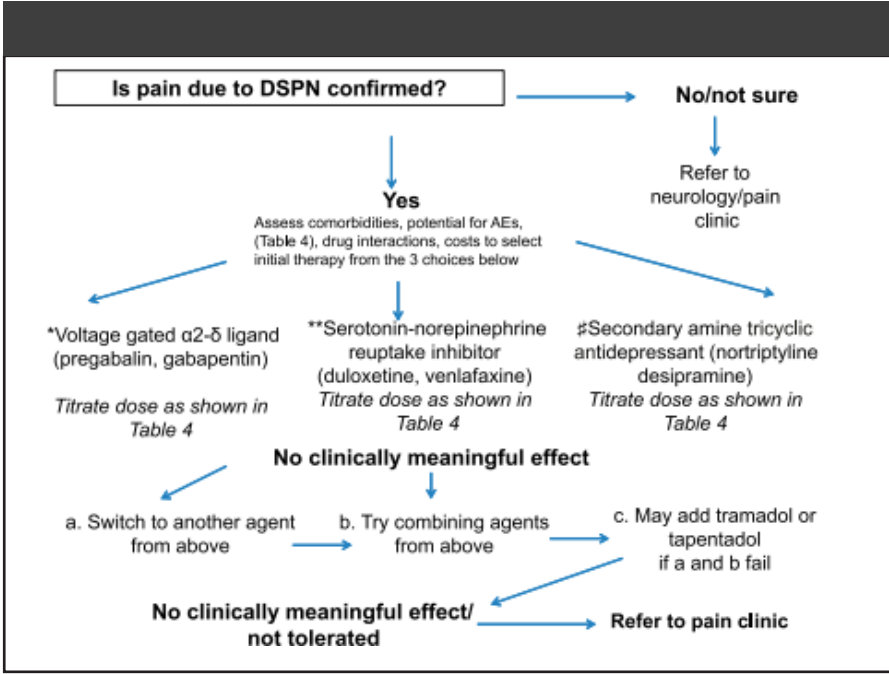
Tip 1 diyabette sıkı glisemik kontrolün DSPN'yi geciktirebileceği hatta engelleyebileceği gösterilmiştir. Tip 2 DM de bu ilişki daha az belirgindir. Tip 1 DM de DSPN'yi önlemek ya da geciktirmek için optimal glisemik kontrol (A) ADA 2021. Tip 2 DM de DSPN progresyonunu yavaşlatmak için optimal glisemik kontrolü (B) ADA 2021. Sıkı glisemik kontrol T1DM'de DSPN insidansını azaltıyor (%78 risk azalması). Sıkı glisemik kontrol T2DM'de DSPN insidansını hafif azaltı-

yor (%5-9). DSPN Tip 2 DM de iyi glicemik regülasyona rağmen gelişiyor? (Poli-farmasi, kilo alma, hiperlipidemi, insulün direnci, başka faktörler.

Yaşam tarzı değişikliği

- Normal vücut ağırlığının sağlanması
 - Bireysel glicemik, ideal kan basıncı ve ideal lipid düzeylerinin sağlanması
 - Haftada 150dk orta-ağır aerobik aktivite yapılması
 - 2-3 kez haftada direnç antrenmanı
- (Güç antrenmanı)
- Ayak bakımı: Hastalar günlük olarak ayaklarını incelemelidirler. Cilt kuruluğu, çatlaklar, fissürler, plantar kallus oluşumu, erken enfeksiyon bulgularının tespiti için hastalar eğitilmelidir
 - Ev egzersizleri, fiziksel tedavi, ev güvenliği değerlendirilmesi gibi yöntemlerin denge ve yürüme sorunu olan hastalara öğretilmesi düşme riskini azaltmaktadır
 - B12 eksikliği değerlendirilmesi: Metformin kullanan hastada





ADA 2017 algoritması

Farmakoterapi

Farklı gruplardan farklı ajanlar monoterapi ve kombinasyon olarak kullanılabilirler. Tüm ajanlar plasebo ile karşılaştırmalı olarak etkili bulunmuşlardır. Kafa kafaya karşılaştırmalı çalışmalar azdır. Farmakoterapi seçimi bireyselleştirilmelidir. İlaç seçiminde hastanın yaşı, QoL hedefleri, fiziksel durum, komorbiditler, verilecek ilacın yan etkileri ve etkileşimleri, ilacın maliyeti göz önünde bulundurulmalıdır. Antidepresan almayan bir hastada: Serotonin Norepinefrin Reuptake İnhibitörü; Uyku sorunu olan bir hastada: Trisiklik antidepresan; Huzursuz bacak sendromu olan bir hastada: Gabapentinoid tercih edilebilmektedir.

SSRI'lar

- Duloksetin
- Venlafaksin

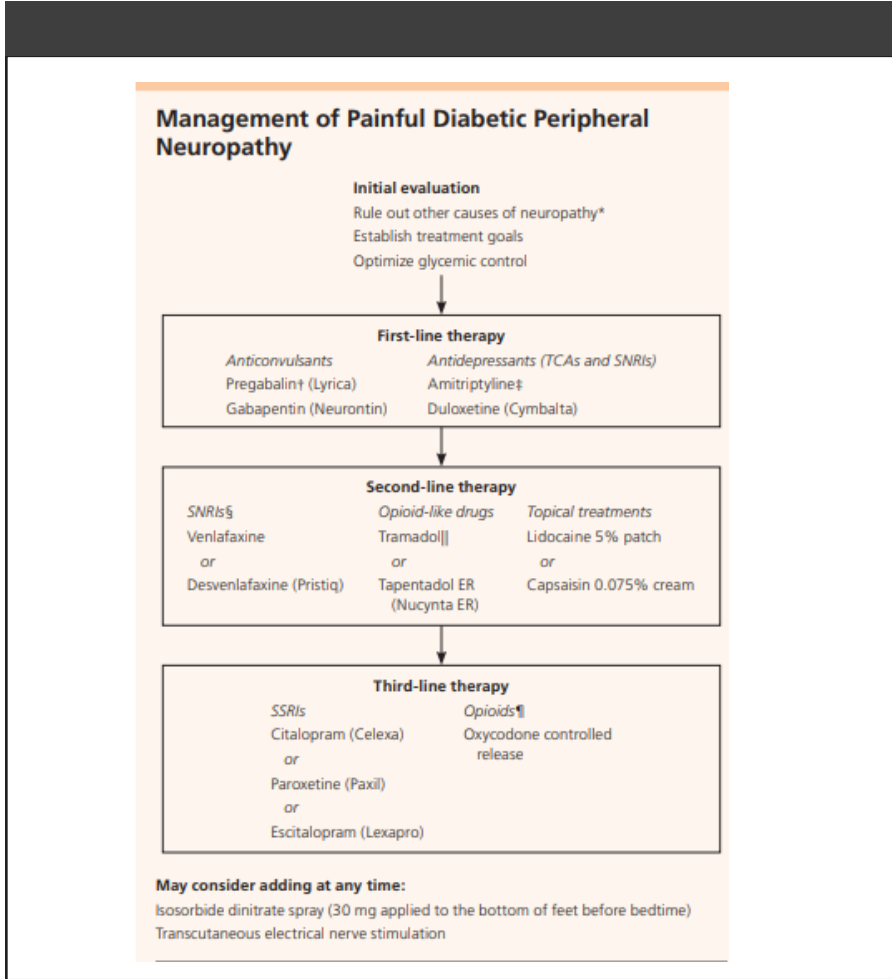
- Desvenlafaksin

Duloksetin

Diyabetik Nöropati ile ilişkili nöropatik ağrıda first-line seçenek. Depresyon, aksiyete ve fibromiyaljide de etkili. Sinaptik Norepinefrin artışı ve santral ağrı persepsiyonu üzerine olan etkisi ile ağrı modülasyonuna yol açmaktadır. 20-30mg/gün başlanıp yanıtı göre 60-120mg/gün dozlarına çıkılabilir. Bulantı yapabilmekten dolayı tok karna alınmalıdır. Tedavinin birinci haftasında ağrı yanıtı alınabilmektedir. Pregabalin ve Gabapentin ile kombine edilebilir. Nöropati ilişkili hayat kalitesinde artmaya neden olur. Diyabetik Nöropati için FDA onayı var.

Trisiklik Antidepresanlar

- Amitriptilin
- Desipramin



AAFP algoritması

- Nortriptilin

Bu grup ilaçlar Diyabetik Nöropatik ağrıda dikkatle verilmelidir. Ciddi yan etkileri vardır. Santral monoaminler üzerinde etki ederek ağrının algısını değiştiriyorlar. Kullanmaya başlamadan hastalar kardiyak patoloji açısından araştırılmalıdırlar. Amitriptilin ve Nortriptilin 10-25mg/gün başlanıp 100mg/gün'e a kadar, Desipramin 25mg başlanıp 200mg/gün'e kadar verilebilmektedir. Sedatif etkilerinden do-

layı Amitriptilin ve Nortriptilin bed time verilmelidir. Nortriptilin'in antikolinergik etkileri daha az belirgindir. Diğer serotonerjik ilaçlarla kombine edilmemelidirler.

Antikonvülzanlar

- Pregabalin
- Gabapentin

Pregabalin

Antidepresanlara alternatif olarak kullanı-

labilen bir ajandır. Günde 300mg'a kadar FDA onayı mevcuttur.

Gabapentin

Diyabetik nöropatik ağrıda faydası olduğu gösterilmiş. Venlafaksin ile kombinasyon ilave fayda sağlar. American Academy of Neurology, DSPN tedavisinde pregabalinden sonra gabapentini second line ilaç olarak önermektedir (pregabalinden daha ucuz). 100-300mg (1-3x) başlanıp 900-3600mg/gün (3 doza bölünmüş) olarak verilebilir. CrCl <30ml/dk 300mg/gün verilmeli. FDA onayı yoktur.

Opidler

- Tramadol
- Tapentadol
- Kontrollü salınım Oksikodon

Opidlerden Tapentadol'un ağırlı nöropati tedavisinde FDA onayı mevcuttur.

Bunun dışında topikal tedaviler (isosorbid dinitrat sprey, lidokain %5 patch, kapsaisin %0.075 krem, kapsaisin %8 patch), alternatif tedaviler (alfalipoik asit, akupunktur, Transkutan elektriksel sinir stimulasyonu (TENS), diğer SSRI lar kullanılabilir.

Hiçbir first line tedavi her hastaya eşit derecede etkili değildir, eşit derecede tolere edilmiyorlar. Etkiyi gözlemlemek için tedaviye başladıktan sonra 2-3 ay beklenmelidir. Yeterli titrasyona rağmen yeterli etki göstermeyen bir tedaviden sonra ya başka bir gruptan bir first line tedaviye geçilmesi, ya da ilave edilmesi önerilmektedir. Sık kombinasyonlar (duloksetin + Pregabalin, Nortriptilin + Gabapentin).

TİP 2 DİYABET PATOFİZYOLOJİSİNDE TATLI TAT RESEPTÖRLERİNİN ROLÜ VE ANTİDİYABETİK İLAÇLARIN BU RESEPTÖRLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş

Tat duygusu iştah açıcı maddelerin tanımlanmasına ve tüketilmesine; potansiyel olarak toksik ve nahoş bileşiklerden kaçınılmasına izin verir.

Dil, damak ve epiglot epitelinde yer alan tat tomurcukları, tat alma duyusunun periferik organlarıdır. Tat tomurcuklarındaki tat reseptör hücreleri (TRC'ler) tükürükte çözünen kimyasal uyaranlara yanıt vererek beş farklı tat niteliğinin saptanmasına olanak tanır. Bunlar tuzlu, tatlı, acı, ekşi (asit) ve umami (amino asitlerin tuzlu tadı) tadıdır.

İnsan tatlı tat reseptörleri (tat reseptörü tip 1 üye 2 ve 3, T1R2/T1R3) ilk defa 2001 yılında dilde tanımlanmıştır.

Basitçe fizyoloji

Oral alınan karbondioksit dilde tatlı tat reseptörü tarafından algılanır. Tatlı tat reseptörleri bağırsakta fırçamsı kenar ve entero-endokrin hücrelere lokalizedir ve G proteininin alfa-alt birimi olarak alfa-gustadusin ile birliktedir. Tatlı tat reseptörleri şekerleri, d-amino asitleri, tatlı proteinleri ve yapay tatlandırıcıları tanır. Bunlarla aktive olur. Tatlı tat reseptörlerinin aktivasyonunda entero-endokrin hücrelerde GLP-1 yanıtı bununla ilişkili olarak enterositlerde SGLT1 artışı ve glikoz emilimi olur. Parakrin etki ile glukoz emilimi artarken; endokrin etki ile de inkretin aktivite olur.

Özetle tatlı tat reseptörleri (STR'ler) glukoz homeostazında inkretin salgısını ve

glukoz emilimini düzenleyerek yer almaktadırlar.

Tatlı tat reseptörleri sadece dilde ve bağırsakta bulunmaz. Vücutta birçok yerde bulunmaktadır. Ekstra-oral dokularda da tatlı tat reseptörleri mevcuttur.

Pankreasta tatlı tat reseptörleri insülin salınımında rol alır. Tatlı tat reseptörü sinyali insülin salınımı ve glikozun kullanımında da rol alır. Pankreas T1R2/T1R3, kandaki doğal şekerlere ve yapay tatlandırıcılara yanıt vererek insülin salgısını düzenler. Bağırsak STR'leri, SGLT-1 ve GLUT-2 yoluyla glikoz emilimini düzenlerken, pankreas STR'leri, bağırsak-pankreatik ekseninde GLP-1/GLP-1R sinyal yolu aracılığıyla insülin salgılanmasını teşvik eder.

Bağırsakta glikoz emilimi, sodyum-glikoz yardımcı taşıyıcı 1 (SGLT-1) ve glikoz taşıyıcı 2 (GLUT2) dahil olmak üzere esas olarak glikoz taşıyıcıları tarafından gerçekleştirilir.

SGLT1, ince bağırsağın apikal zarı boyunca sodyuma bağımlı, aktif glikoz alımından sorumludur. Pankreas ve gastrointestinal dokularda, tatlı tat reseptörü şekeri algılamak, glikoz homeostazi ve tokluk hormonu salınımında rol oynar. Beyindeki tatlı tat, duyuşal zevke yol açan oldukça pozitif bir hedonik değer, ödül oluşturur.

Tip2 DM ve tatlı tat reseptörleri

Önceki preklinik çalışmalarda Tip 2 diyabette intestinal SGLT1'lerin arttığı ve bunların glukoz emilimini artırdığı göste-

rilmiştir. Açlık kan glukozu ile ilgili çalışmalarda ise Tip 2 DM'li ile kontrol grubu arasında glikoz Emilimi açısından bir fark izlenmezken; tokluk kan şekeri için ise Tip 2 DM'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseklik gözlenmiştir. Çeşitli araştırmalar, bağırsak T1R2/T1R3'ün sindirim sisteminden gelen doğal şekerlere ve yapay tatlandırıcılara tepki verdiğini, glikoz Emilimini ve glukagon benzeri peptit 1'in (GLP-1) salınımını düzenlediğini göstermiştir. Diyabette oral GLP-1 azalır.

Gözlemsel çalışmalarda Tip 2 Diyabetik hastalarda tat duyarlılığı azalmıştır. Özellikle dilde tatlı tatlara duyarlılık azalmıştır. Tip 2 diyabetik hastalarda sürekli tatlı yemeği istediğinin nedeni bu duyarlılık azalması olabilir. Tip 2 DM hastalarında yetersiz GLP-1 sekresyonu ve artmış glukoz taşıyıcı ekspresyonu gözlemlenmiştir. Bağırsakta glikozu algılayamamaya bağlı glukoz sensör artışı ve sonuçta aşırı glikoz Emilimi olmaktadır. Ayrıca pankreasta bozulmuş insülin salgısı ve azalmış doyumluk hissi söz konusudur.

Doğal tatlı tat reseptör inhibitörleri

Gymnema Sylvestre(Gurmar) kas dokusunda glukoz kullanımını artırır. Pankreasta insülin sekresyonunu artırır. Beta hücre apoptozisini önler. Barsaktan glikoz Emilimini önler. Bağırsakta alfa-glikozidaz aktivitesini baskılamaktadır.

Bir diğer tatlı tat reseptörü inhibitörü de gıda katkısı olan laktizoldür. Laktizol(T1R3 antagonisti). Geniş etkili bir tatlı antagonist olan laktizol, şekerlerin, protein tatlandırıcıların ve yapay tatlandırıcıların tatlı tadını bastırır. Laktizolün başlıca kullanımını, büyük miktarlarda şeker içeren jöleler, reçeller ve benzeri meyve ürünlerindedir. Bu ürünlerde şekerin tatlılığını bastırarak meyve aromalarının ortaya çıkmasını sağlar.

Sonuç olarak tatlı tat reseptörleri şekeri algılama, glikoz metabolizmasında ve tokluk hissi oluşumunda önemlidir. Diyabette

tatlı tat reseptörlerinin fonksiyonunda bozulma, sayılarında azalma olur. Diyabette artmış glukoz transporterler, azalmış GLP-1, azalmış tat alma duyusu söz konusudur. Sitagliptinle yapılan çalışmalarda bağırsakta bozulmuş olan tatlı tat reseptör ile ilgili disfonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Bozulmuş tatlı tat reseptörleri mekanizmasını düzelterek anti-diyabetikler GLP-1 analogları, DPP-4 inhibitörleri ve SGLT-1 inhibitörleri olarak görünmektedir. Yapay tatlandırıcıların insülin salgısını artırma potansiyeli gelecek çalışmalar için ilham vericidir. Gurmar ve laktizol tatlı tat antagonistleri olarak ilgi uyandırmaktadırlar. Tip 2 DM patofizyolojisinde tatlı tat reseptörlerinin rolü henüz berraklaşmamıştır.

Kaynaklar

1. Expression of taste molecules in the upper gastrointestinal tract in humans with and without type 2 diabetes. *Gut*, 58, 337–346.
2. Greenfield JR, Chisholm DJ. How sweet it is: intestinal sweet taste receptors in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013 Oct;62(10):3336-7. doi: 10.2337/db13-1018. PMID: 24065793; PMCID: PMC3781458.
3. Gut Mechanisms Linking Intestinal Sweet Sensing to Glycemic Control. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 741.
4. Kreuch, D., Keating, D. J., Wu, T., Horowitz, M., Rayner, C. K., & Young, R. L. (2018).
5. Laffitte, Anni; Neiers, Fabrice; Briand, Loïc Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care17(4):379-385, July 2014.
6. Roper S.D., Chaudhari N. Taste buds: cells, signals and synapses. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(8):485–497. doi: 10.1038/nrn.2017.68.
7. S. Wasalathanthri, P. Hettiarachchi, S. Prathapan Sweet taste sensitivity in pre-diabetics, diabetics and normoglycemic controls: A comparative cross sectional study *BMC Endocrine Disorders*, 14 (2014), p. 67

8. Witt M., Reutter K. In: Handbook of olfaction and gustation. 3rd ed. Doty L.R, editor. Wiley & Sons, Inc.; USA: 2015. Anatomy of the tongue and taste buds; pp. 637–664.
9. Yang L, Cui M, Liu B. Current Progress in Understanding the Structure and Function of Sweet Taste Receptor. J Mol Neurosci. 2021 Feb;71(2):234-244. doi: 10.1007/s12031-020-01642-4. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32607758.
10. Young, R. L., Sutherland, K., Pezos, N., Brierley, S. M., Horowitz, M., Rayner, C. K., & Blackshaw, L. A. (2009).

ISBN: 978-605-74449-4-3