



TÜRKİYE  
ENDOKRİNOLOJİ VE  
METABOLİZMA  
DERNEĞİ

# GEÇMİŞTEN GELECEĞE DİABETES MELLİTUS

Editörler

**Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU**

**Prof. Dr. İlhan SATMAN**

**Prof. Dr. N. Sema AKALIN**

**Doç. Dr. Serpil SALMAN**

**Prof. Dr. Candeğer YILMAZ**





TÜRKİYE  
ENDOKRİNOLOJİ VE  
METABOLİZMA  
DERNEĞİ

# GEÇMİŞTEN GELECEĞE DİABETES MELLİTUS

Editörler

**Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU**

**Prof. Dr. İlhan SATMAN**

**Prof. Dr. N. Sema AKALIN**

**Doç. Dr. Serpil SALMAN**

**Prof. Dr. Candeg er YILMAZ**

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2015

*Bu kitap, TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu tarafından eğitim amaçlı olarak hazırlanmıştır. Yazıların içeriğinin sorumluluğu yazarlara aittir. Basılı ve dijital basın, yayın hakkı TEMD'e aittir, izinsiz çoğaltılamaz ve dağıtılamaz.*

ISBN: 978-605-4011-24-7

1. Baskı: Aralık 2015



## TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12  
Kızılay 06420, Ankara  
Tel. (0312) 425 2072  
Faks (0312) 425 2098  
<http://www.temd.org.tr>



*Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri*

**BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.**

Ziya Gökalp Cad. 30/31, Kızılay 06420, Ankara

[www.bayt.com.tr](http://www.bayt.com.tr)

Tel. (0312) 431 3062

Faks (0312) 431 3602

*Baskı*

**Pelin Ofset Matbaacılık Ltd. Şti.**

İvedik O.S.B Matbaacılar Sitesi 1514. Sk. No: 28

Yenimahalle / Ankara

Tel. (0312) 395 25 80

Baskı Tarihi: Aralık 2015



**“BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,  
MÜŞTEREK MESA-İ İLE KABİL-İ TEMİNDİR.”**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925



SUNUŞ

ÖNSÖZ

KATKIDA BULUNANLAR

KISIM: 1

**DİABETES MELLİTUSUN TARİHÇESİ 1****01 DİYABETİN TARİHÇESİ 3**

- 1.1 GİRİŞ 3
- 1.2 İNSÜLİNİN KEŞFİNE KADAR KLİNİK BİLGİLERİNİN DURUMU 4
- 1.3 ÜLKEMİZDE DİYABET TARİHİ 4

**02 İNSÜLİNİN KEŞFİ 9**

KISIM: 2

**DİABETES MELLİTUS SINIFLAMASI VE TANI 15****03 DİYABET SINIFLAMASI VE TANI 17**

- 3.1 GİRİŞ 17
- 3.2 DİYABET SINIFLAMASI 17
- 3.3 DİYABET TANISI 20

KISIM: 3

**DİABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİSİ 25****04 TİP 1 DİYABET EPİDEMİYOLOJİSİ 27**

- 4.1 GİRİŞ 27
- 4.2 PREDİSPOZAN FAKTÖRLER 30
- 4.3 DÜNYADA TİP 1 DİYABETLİ NÜFUS 33
- 4.4 SONUÇ 33

**05 TİP 2 DİYABET EPİDEMİYOLOJİSİ 35**

- 5.1 TANIM VE TARİHÇE 35
- 5.2 PATOGENEZ 36
- 5.3 PREVALANS 37
- 5.4 İNSİDANS 39
- 5.5 TÜRKİYE'DE DİYABET 39
- 5.6 BÖLGE ÜLKELERİNDE DİYABET 41
- 5.7 TİP 2 DİYABET RISK FAKTÖRLERİ 42
- 5.8 TİP 2 DİYABET RISKİ YÜKSEK GRUPLAR 43
- 5.9 SONUÇ 43

**06 PREDİYABET EPİDEMİYOLOJİSİ 47**

- 6.1 GİRİŞ 47
- 6.2 TİP 1 DİYABETİN PREDİYABET DÖNEMİ 47
- 6.3 TİP 2 DİYABETİN PREDİYABET DÖNEMİ 48
- 6.4 ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA PREDİYABET 52
- 6.5 PREDİYABET MALİYETİ 52

xii KISIM: 4

**PANKREASIN ENDOKRİN FİZYOLOJİSİ 55**

xiii

**07 ADACIK FONKSİYONLARI VE İNSÜLİN SEKRESYONU 57**

- 7.1 PANKREAS ADACIKLARININ YAPISI 57
- 7.2 ADACIK HÜCRELERİNİN ÖZELLEŞMESİ, HORMONLARININ SENTEZİ, DEPOLANMASI VE SALGILANMASI 59
- 7.3 ADACIK HORMONLARININ SALGILANMA BİÇİMLERİ 64
- 7.4 SONUÇ 65

xiv

**08 İNSÜLİN ETKİSİ: İNSÜLİN RESEPTÖR KİNETİĞİ, İNSÜLİN DİRENCİ VE TİP 2 DİYABET 69**

- 8.1 İNSÜLİN SENTEZİ VE SEKRESYONU 70
- 8.2 İNSÜLİNİN ETKİLERİ 73
- 8.3 İNSÜLİN VE KANSER 76

**09 HORMONLAR VE OBEZİTE 79**

- 9.1 VÜCUT AĞIRLIĞININ DÜZENLENMESİ 80
- 9.2 VÜCUT AĞIRLIĞINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER 80
- 9.3 VÜCUT AĞIRLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ 81
- 9.4 VÜCUT AĞIRLIĞI VE İNSÜLİN 82
- 9.5 İNSÜLİN DİRENCİNİN MEKANİZMASI 83
- 9.6 YAĞ DAĞILIMI VE İNSÜLİN DİRENCİ 83
- 9.7 OBEZİTE TEDAVİSİ 84
- 9.8 VÜCUT AĞIRLIĞININ DÜZENLEMESİNİN METABOLİK ETKİLERİ 85

KISIM: 5

**DİABETES MELLİTUSUN PATOGENEZİ 87****10 TİP 1 DİYABET İMMÜNOPATOGENEZİ 89**

- 10.1 İNSÜLİTİS 89
- 10.2 OTOANTİJENLER VE OTOANTİKORLAR 90
- 10.3 İNFLAMATUVAR MEDİYATÖRLER VE T-REGÜLATÖR HÜCRELER (T-reg) 91
- 10.4 GENETİK FAKTÖRLER 91
- 10.5 ÇEVRESEL FAKTÖRLER 92
- 10.6 SONUÇ 92

**11 TİP 1 DİYABETİN GENETİĞİ 95****12 TİP 1 DİYABET FENOTİPLİ DİĞER DİYABET TÜRLERİ 97**

- 12.1 KETOZA YATKIN DİYABET 97
- 12.2 MONOGENİK BEBEKLİK ÇAĞI DİYABETİ 98
- 12.3 WOLFRAM SENDROMU (DIDMOAD) 100
- 12.4 MITOKONDRİYAL DİYABET 100
- 12.5 STİFF-MAN SENDROMU (STİFF-PERSON SENDROMU) 100

<b>13 OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER SENDROMLAR VE TİP 1 DİYABET</b>	<b>103</b>	18.4 ANTİVİRAL AJANLAR	158
13.1 OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER SENDROMLARA GENEL BAKIŞ	103	18.5 ANTİPSİKOTİKLER	159
13.2 OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER SENDROM-1 (OPS-1)	106	18.6 ANTİHIPERTANSİFLER VE KARDİYOVASKÜLER AJANLAR	159
13.3 OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER SENDROM-2 (OPS-2)	109	18.7 STATİNLER	160
13.4 IPEX SENDROMU	110	18.8 NİASİN (NİKOTİNİK ASİT)	161
13.5 OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER SENDROM İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR	111	18.9 İMMÜNSUPRESİF AJANLAR	161
13.6 POLİGLANDÜLER OTOİMMÜN SENDROMLAR VE TİP 1 DİYABET	113	18.10 FLOROKİNOLONLAR	161
<b>14 TİP 2 DİYABETİN GENETİĞİ</b>	<b>117</b>	18.11 BÜYÜME HORMONU (SOMATOTROPİN)	161
14.1 GİRİŞ	117	<b>19 ENDOKRİN NEDENLERE BAĞLI DİYABET</b>	<b>163</b>
14.2 TİP 2 DİYABETİN GENETİĞİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR	118	19.1 GİRİŞ	163
14.3 GELECEĞE BAKIŞ	122	19.2 AKROMEGALİ VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS	164
<b>15 TİP 1 VE TİP 2 DİYABETTE METABOLİK DÜZENSİZLİKLER</b>	<b>125</b>	19.3 BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS	164
15.1 KARBONHİDRAT METABOLİZMASI	125	19.4 CUSHİNG SENDROMU VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS	165
15.2 TİP 1 ve TİP 2 DİABETES MELLİTUSTA LİPİD METABOLİZMASI	129	19.5 PRİMER ALDOSTERONİZM VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS	165
15.3 TİP 1 VE TİP 2 DİABETES MELLİTUSTA PROTEİN METABOLİZMASI	130	19.6 FEOKROMOSİTOMA VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS	166
15.4 KARŞI DÜZENLEYİCİ (KONTREGÜLATUVAR) HORMONLAR	130	19.7 NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS	166
15.5 DİYABETİK KETOASİDOZ	131	19.8 TİROİD HASTALIKLARI VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS	167
15.6 DİABETES MELLİTUSTA METABOLİZMA BOZUKLUKLARININ KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ	131	19.9 PRİMER HİPERPARATİROİDİ VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS	167
<b>16 DİYABET VE OBEZİTE</b>	<b>135</b>	19.10 POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS	168
16.1 OBEZİTE KOMPLİKASYONLARI	136	19.11 SONUÇ	168
16.2 İNSÜLİN DİRENCİ VE OBEZİTE	136	<b>20 GENETİK SENDROMLARA EŞLİK EDEN DİYABET FORMLARI</b>	<b>171</b>
16.3 OBEZİTE - DİABETES MELLİTUS İLİŞKİSİ	138	20.1 ALSTRÖM SENDROMU	171
16.4 SONUÇ	143	20.2 DOWN SENDROMU	172
<b>KISIM: 6</b>		20.3 FRIEDREICH ATAKSİSİ	172
<b>DİABETES MELLİTUSUN DİĞER FORMLARI</b>	<b>147</b>	20.4 HUNTINGTON KOREŞİ	173
<b>17 GENÇLİKTE ORTAYA ÇIKAN ERİŞKİN TİP DİYABET (MODY)</b>	<b>149</b>	20.5 BARDET-BIEDL SENDROMU	173
17.1 GİRİŞ	149	20.6 WOLFRAM (DIDMOAD) SENDROMU	173
17.2 GENETİK ANALİZ İÇİN ENDİKASYONLAR	150	20.7 TURNER SENDROMU	174
17.3 MODY SINIFLANDIRMASI	150	20.8 PRADER-WILLI SENDROMU	174
17.4 HANGİ HASTALARA, HANGİ GENETİK TEST YAPILMALIDIR?	154	20.9 KLINEFELTER SENDROMU	175
17.5 SONUÇ	155	20.10 MİYOTONİK DİSTROFİ (STEINERT SENDROMU)	175
<b>18 İLAÇLARIN NEDEN OLDUĞU DİYABET</b>	<b>157</b>	20.11 PORFİRİA KUTANEA TARDA	175
18.1 GLUKOKORTİKOIDLER	157	20.12 LEPRECHAUNISM (DONOHUE SENDROMU)	175
18.2 ORAL KONTRASEPTİFLER	158	20.13 RABSON-MENDENHALL SENDROMU	176
18.3 GONADOTROPİN RELEASİNG HORMON AGONİSTLERİ	158	<b>21 EKZOKRİN PANKREAS HASTALIKLARI VE DİYABET</b>	<b>179</b>
		21.1 PANKREAS HASTALIKLARINA BAĞLI GELİŞEN DİABETES MELLİTUSUN PREVALANSI	180
		21.2 EKZOKRİN PANKREAS VE DİABETES MELLİTUS İLİŞKİSİ	180
		<b>22 RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI DİYABET</b>	<b>185</b>
		22.1 TANI VE EPİDEMİYOLOJİ	185
		22.2 KLİNİK YAKLAŞIM VE TEDAVİ	186



## KISIM: 7

**DİABETES MELLİTUSLU HASTANIN İZLEM VE BAKIMI**

189

<b>23 DİYABETİN KLİNİK TABLOSU</b>	<b>191</b>
23.1 TİP 1 DİABETES MELLİTUS	191
23.2 TİP 2 DİABETES MELLİTUS	197
<b>24 DİYABETLİ HASTALARIN İZLEMİNDE AMAÇ VE HEDEFLER</b>	<b>201</b>
24.1 DİYABETLİ HASTALARIN İZLEMİNDE AMAÇLAR	201
24.2 DİYABET HASTALARININ İZLEMİNDE HEDEFLER	202
<b>25 DİYABETLİ HASTANIN EĞİTİMİ</b>	<b>207</b>
25.1 DİYABET EĞİTİMİ	207
25.2 SONUÇ VE ÖNERİLER	212
<b>26 YAŞAM DEĞİŞİKLİKLERİ: TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ</b>	<b>221</b>
26.1 SPESİFİK POPÜLASYONLAR İÇİN ÖĞÜN PLANI	221
26.2 BESLENME TEDAVİSİ UYGULAMA AŞAMALARI	222
26.3 TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ	225
26.4 KANITA DAYALI BESLENME TEDAVİSİ ÖNERİLERİ	226
26.5 SPESİFİK POPÜLASYONLAR İÇİN BESLENME TEDAVİSİ	228
26.6 DİYABETLE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİNDE BESLENME	228
26.7 SAĞLIK BAKIMI UYGULAMALARINDA BESLENME TEDAVİSİ	229
26.8 ÖĞÜN PLANLAMASINDA KARBONHİDRAT SAYIMI YÖNTEMİ	229
<b>27 YAŞAM DEĞİŞİKLİKLERİ: DİYABETTE FİZİKSEL AKTİVİTE VE EGZERSİZ</b>	<b>233</b>
27.1 FİZİKSEL AKTİVİTE VE EGZERSİZİN HEDEFLERİ	233
27.2 EGZERSİZ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME	234
27.3 EGZERSİZDE GLİSEMİNİN DÜZENLENMESİ	234
27.4 EGZERSİZ TİPLERİ VE ZAMANLAMASI	234
27.5 EGZERSİZ İLE İLİŞKİLİ SORUNLAR	235
27.6 SONUÇ	235
<b>28 DİYABETLİ HASTANIN SOSYAL YAŞAMDAKİ GÖRÜNÜMÜ VE PROBLEMLERİ</b>	<b>237</b>
28.1 DİYABET VE RUHSAL HASTALIKLAR	238
28.2 DİYABETLİ HASTANIN SOSYAL YAŞAMDAKİ GÖRÜNÜMÜNE GENEL BAKIŞ	238
28.3 ÜLKEMİZDE DİYABETLİLERİN KARŞILAŞTIĞI SORUNLAR	239
<b>29 DİYABETLİ HASTANIN İZLEMİ</b>	<b>243</b>
29.1 GLİSEMİK KONTROLÜN TAKİBİNDE KULLANILAN TESTLER	243
29.2 EVDE DİYABET YÖNETİMİ	245

**30 DİYABETTE DİYABET DIŞI NEDENLERLE İLAÇ TEDAVİSİ**

251

30.1 DİYABETİK HASTADA HİPERTANSİYON TEDAVİSİ İÇİN İLAÇ KULLANIMI	251
30.2 DİYABETLİ HASTADA DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİ İÇİN İLAÇ KULLANIMI	254
30.3 DİYABETLİ HASTADA ANTI-TROMBOSİT TEDAVİSİ	256
30.4 DİYABETLİ HASTADA KORONER ARTER HASTALIĞI İÇİN İLAÇ KULLANIMI	256
30.5 DİYABETLİ HASTADA OBEZİTE TEDAVİSİ İÇİN İLAÇ KULLANIMI	257

**31 DİYABET VE AŞILAMA**

259

31.1 GİRİŞ	259
31.2 İNFLUENZA İNFEKSİYONU VE AŞILAMA	260
31.3 PNÖMOKOK İNFEKSİYONLARI VE AŞILAMA	260
31.4 DİYABETLİLERDE HEPATİT B İNFEKSİYONU VE AŞILAMA	261

## KISIM: 8

**DİABETES MELLİTUSTA İLAÇ TEDAVİSİ**

263

**32 İNSÜLİN TEDAVİSİ**

265

32.1 İNSÜLİN TÜRLERİ	265
32.2 İNSÜLİN PREPARATLARININ SAKLANMA KOŞULLARI	267
32.3 CİLT ALTI İNSÜLİN UYGULAMA TEDAVİSİ	268
32.4 İNSÜLİN TEDAVİSİ KULLANIM ALANLARI	268
32.5 FİZYOLOJİK İNSÜLİN SEKRESYONUNA GÖRE İNSÜLİN TEDAVİ PRENSİPLERİ	269
32.6 İNSÜLİN TEDAVİSİNİN KULLANIM HEDEFLERİ	269
32.7 TİP 1 DİYABETTE İNSÜLİN TEDAVİSİ	270
32.8 DÜZELTİCİ İNSÜLİN TEDAVİSİ DOZLARININ HESABI	270
32.9 TİP 2 DİYABETTE İNSÜLİN TEDAVİSİ	271
32.10 İNSÜLİNİN CİLT ALTI YOLUNDAN BAŞKA YOLLARLA UYGULANMASI	272

**33 İNSÜLİN KULLANIMINDA YENİ TEKNOLOJİLER: İNSÜLİN POMPALARI VE GLUKOZ SENSÖRLERİ**

275

**34 DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN ORAL İLAÇLAR**

281

34.1 GİRİŞ	282
34.2 KARBONHİDRAT EMİLİMİNİ İNHİBE EDEN İLAÇLAR	283
34.3 İNSÜLİN DUYARLILIĞINI ARTIRAN (SENSİTİZER) İLAÇLAR	285
34.4 İNSÜLİN SALGILATICI (SEKRETOGOG) İLAÇLAR	291
34.5 İNSÜLİNOMİMETİK İLAÇLAR	295
34.6 SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ (SGLT2-İ, GLUKORETİKLER, GLİFLOZİNLER)	297

**35 DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN İNSÜLİN DIŞI PARENTERAL İLAÇLAR**

301

35.1 GLP-1 VE GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİ	301
35.2 AMİLİN VE AMİLİN ANALOGLARI	304

<b>36 TİP 2 DİYABETTE KOMBİNASYON TEDAVİSİ</b>	<b>307</b>	<b>40 HİPERGLİSEMİK ACİLLER</b>	<b>331</b>
36.1 KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN TARİHÇESİ	307	40.1 YETİŞKİNLERDE DİYABETİK KETOASİDOZ	332
36.2 KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLER	309	40.2 NONKETOTİK HİPEROZMOLAR HİPERGLİSEMİK DURUM	339
36.3 İNSÜLİN VE ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇ KOMBİNASYONU	309	40.3 LAKTİK ASİDOZ	341
36.4 ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLARIN KOMBİNASYONU	309		
36.5 İNSÜLİN TEDAVİSİ VE ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇ KOMBİNASYONLARI	310		
<b>37 DİYABETLİ HASTADA HASTANEDE TEDAVİ VE CERRAHİ İŞLEMLER</b>	<b>313</b>	<b>KISIM: 10</b>	
		<b>DİABETES MELLİTUSUN</b>	
<b>38 DİYABET TEDAVİSİNDE BARIYATRİK CERRAHİNİN YERİ VE SONUÇLARI</b>	<b>317</b>	<b>MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI</b>	<b>343</b>
38.1 BARIYATRİK CERRAHİNİN TANIMI VE TARİHİ	317		
38.2 BARIYATRİK CERRAHİNİN AĞIRLIK VE GLİSEMİ REGÜLASYONU ÜZERİNDEKİ ETKİ MEKANİZMASI	317	<b>41 DİYABET VE GÖZ</b>	<b>345</b>
38.3 OBEZİTE VE TİP 2 DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN BARIYATRİK CERRAHİ YÖNTEMLERİ	318	41.1 GİRİŞ	345
38.4 BARIYATRİK CERRAHİNİN TİP 2 DİYABET TEDAVİSİNDEKİ BAŞARISI	318	41.2 PATOGENEZ	345
38.5 BARIYATRİK CERRAHİNİN KİLO KONTROLÜ VE GLİSEMİ REGÜLASYONU DIŞINDAKİ OLUMLU ETKİLERİ	318	41.3 SINIFLAMA	346
38.6 BARIYATRİK CERRAHİNİN KOMPLİKASYONLARI VE YAN ETKİLERİ	319	41.4 EPİDEMİYOLOJİ	347
38.7 BARIYATRİK CERRAHİ ÖNERİLEN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ	319	41.5 DİYABETİK RETİNOPATİ TARAMASI	348
38.8 TİP 2 DİYABET TEDAVİ ALGORİTMALARINDA BARIYATRİK CERRAHİNİN YERİ	319	41.6 DİYABETİK RETİNOPATİ TEDAVİSİ	348
38.9 BARIYATRİK CERRAHİ SONRASI TİP 2 DİYABET OLGULARININ YÖNETİMİ	319		
38.10 BARIYATRİK CERRAHİ DİYABET TEDAVİSİNDE YENİ BİR DÖNEM BAŞLATABİLİR Mİ?	320	<b>42 DİYABET VE BÖBREK</b>	<b>351</b>
		42.1 DİYABETİK NEFROPATİ RİSK FAKTÖRLERİ	351
		42.2 DİYABETİK NEFROPATİ PATOGENEZİ	352
		42.3 HEMODİNAMİK FAKTÖRLER	352
		42.4 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	353
		42.5 DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI	354
		42.6 KRONİK BÖBREK HASTALIĞINI ÖNLEME VE TEDAVİ	355
		<b>43 DİYABET VE SİNİR SİSTEMİ: PERİFERİK NÖROPATİ</b>	<b>363</b>
		43.1 GİRİŞ	363
		43.2 DİYABETİK NÖROPATİNİN PATOGENEZİ	363
		43.3 DİYABETİK NÖROPATİNİN TANIM, SINIFLAMA VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	365
		43.4 DİYABETİK PERİFERİK NÖROPATİNİN TANISI	366
		43.5 DİYABETİK PERİFERİK NÖROPATİNİN TEDAVİSİ	367
		43.6 DİYABETİK NÖROPATİNİN İZLEMİ	369
		<b>44 DİYABET VE SİNİR SİSTEMİ: OTONOM NÖROPATİ</b>	<b>371</b>
		44.1 DİYABETİK KARDİYOVASKÜLER OTONOM NÖROPATİ	371
		44.2 DİYABETİK GASTROİNTESTİNAL OTONOM NÖROPATİ	375
		44.3 DİYABETİK GENİTOÜRİNER OTONOM NÖROPATİ	378
<b>KISIM: 9</b>		<b>KISIM: 11</b>	
<b>DİABETES MELLİTUSUN</b>		<b>DİABETES MELLİTUSUN</b>	
<b>AKUT KOMPLİKASYONLARI</b>	<b>321</b>	<b>MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI VE</b>	
		<b>ATEROSKLEROZ</b>	<b>381</b>
<b>39 DİYABETTE HİPOGLİSEMİ</b>	<b>323</b>	<b>45 KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ</b>	<b>383</b>
39.1 HİPOGLİSEMİ SIKLIĞI	323	45.1 KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİ	383
39.2 HİPOGLİSEMİYE FİZYOLOJİK YANIT	324	45.2 SONUÇ	385
39.3 DİYABETLİ HASTALARDA HİPOGLİSEMİ SINIFLANDIRILMASI	326		
39.4 DİYABETLİ HASTALARDA HİPOGLİSEMİ NEDENLERİ	326	<b>46 DİYABETİK DİSLİPİDEMİ VE TEDAVİSİ</b>	<b>387</b>
39.5 HİPOGLİSEMİ SEMPTOMLARI	327	46.1 KLİNİK YAKLAŞIM	387
39.6 HİPOGLİSEMİNİN GÜNLÜK YAŞAMA ETKİSİ	328	46.2 DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİ VE LİPID HEDEFLERİ	388
39.7 TANI	328		
39.8 HİPOGLİSEMİNİN TEDAVİSİ	328		
39.9 HİPOGLİSEMİDE MORBİDİTE VE MORTALİTE	329		
39.10 HİPOGLİSEMİYİ ENGELLEYEN STRATEJİLER VE ÖNERİLER	329		

<b>47 DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİ</b>	<b>393</b>	54.3 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA KIRIKLARIN İYİLEŞMESİ	460
47.1 DİYABET VE KALP HASTALIKLARI	393		
47.2 DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİDE KLİNİK YAKLAŞIM	394	<b>55 DİYABET VE ALZHEİMER HASTALIĞI</b>	<b>463</b>
47.3 DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİDE KLİNİK BULGULAR	397	55.1 DİYABET VE NÖRODEJENERASYON İLİŞKİSİ	464
47.4 DİYABET VE KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ	397	55.2 VASKÜLER KOGNİTİF BOZUKLUK, VASKÜLER DEMANS VE VASKÜLER DEPRESYON	465
<b>48 DİYABETTE SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR</b>	<b>401</b>	55.3 GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI	466
<b>49 DİYABETTE PERİFERİK VASKÜLER HASTALIKLAR</b>	<b>405</b>	55.4 MEDİKAL TEDAVİLERİN ETKİSİ	466
49.1 KLİNİK YAKLAŞIM	405	<b>56 DİYABET VE İNFEKSİYONLAR</b>	<b>469</b>
49.2 KLİNİK BULGULAR	407	56.1 GİRİŞ	469
49.3 TEDAVİ	408	56.2 KULAK BURUN BOĞAZ İNFEKSİYONLARI	471
		56.3 GENİTOÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI	471
		56.4 DİYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARI	473
		56.5 HEPATOBİLİYER SİSTEM İNFEKSİYONLARI	474
		56.6 SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARI	474
<b>KISIM:12</b>		<b>57 DİYABETTE AĞIZ, DIŞ VE DIŞETİ SORUNLARI</b>	<b>477</b>
<b>DİABETES MELLİTUSUN DİĞER KOMPLİKASYONLARI</b>	<b>413</b>	57.1 GİRİŞ	477
<b>50 DİYABETLİ HASTADA AYAK PROBLEMLERİ</b>	<b>415</b>	57.2 KLİNİK	477
50.1 DİYABETİK AYAK ÜLSERLERİ	415	57.3 SONUÇ	481
50.2 DİĞER RISK FAKTÖRLERİ	417	<b>58 DİYABET VE KANSER</b>	<b>483</b>
50.3 DİYABETİK AYAK ÜLSERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI	417	58.1 KANSER RİSKİNİ ARTIRAN KLİNİK FAKTÖRLER	483
50.4 DİYABETİK AYAĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ, TEDAVİ VE HASTA EĞİTİMİ	418	58.2 DİYABET VE KANSER İLİŞKİSİ	483
50.5 HASTA EĞİTİMİ	420	58.3 KANSER KEMOTERAPİSİ VE HİPERGLİSEMİ/ DİYABET ARASINDAKİ İLİŞKİ	485
50.6 SONUÇ	420	58.4 DİYABET TEDAVİLERİNİN KANSER GELİŞİMİNDE ROLÜ OLABİLİR Mİ?	486
<b>51 DİYABETLİ KADIN VE ERKEKTE SEKSÜEL DİSFONKSİYON</b>	<b>421</b>	<b>59 DİYABETTE OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS)</b>	<b>491</b>
51.1 DİYABETLİ ERKEKTE SEKSÜEL DİSFONKSİYON	421		
51.2 DİYABETLİ KADINDA SEKSÜEL DİSFONKSİYON	425	<b>KISIM:13</b>	
<b>52 DİYABETTE GASTROİNTESTİNAL KOMPLİKASYONLAR</b>	<b>429</b>	<b>ÖZEL GRUPLARDA DİABETES MELLİTUS</b>	<b>497</b>
52.1 GİRİŞ	429	<b>60 ÇOCUKLUK DÖNEMİ DİYABETİ</b>	<b>499</b>
52.2 ORAL BOZUKLUKLAR	429	60.1 TİP 1 DİABETES MELLİTUS	499
52.3 ÖZOFAGUS KOMPLİKASYONLARI	430	60.2 TİP 2 DİABETES MELLİTUS	503
52.4 MİDE KOMPLİKASYONLARI	430	60.3 MONOGENİK DİYABETLER	504
52.5 İNTESTİNAL KOMPLİKASYONLAR	432	<b>61 DİYABETLİ BİREYLERİN PEDİYATRİK BAKIMDAN ERİŞKİNE GEÇİŞİ</b>	<b>507</b>
52.6 DİYABET VE NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI	433	61.1 DİYABETTE GEÇİŞİ ETKİLEYEN DURUMLAR	507
52.7 DİYABET VE DİĞER GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ	434	61.2 DİYABETTE GEÇİŞİ DEĞERLENDİREN ÇALIŞMALAR	508
<b>53 DİYABETTE CİLT SORUNLARI</b>	<b>437</b>	61.3 GEÇİŞ MODELLERİ	509
53.1 DİYABETE SPESİFİK CİLT PROBLEMLERİ	437	61.4 DİYABETLİ BİREYLERİN PEDİYATRİK BAKIMDAN ERİŞKİNE GEÇİŞİ İLE İLGİLİ ÖNERİLER	509
53.2 DİYABETE EŞLİK EDEBİLEN SPESİFİK OLMAYAN CİLT BOZUKLUKLARI	440	<b>62 YAŞLILIKTA DİYABET</b>	<b>515</b>
53.3 DİYABET İLE İLİŞKİLİ BAZI CİLT SORUNLARI	441	62.1 YAŞLI DİYABETLİLERDE TANI KRİTERLERİ	516
53.4 DİYABET TEDAVİSİNİN DERMATOLOJİK KOMPLİKASYONLARI	441	62.2 İLAÇ TEDAVİSİ	516
<b>54 DİYABETTE KEMİK VE EKLEM SORUNLARI</b>	<b>443</b>	62.3 GLUKOZ DÜZEYLERİNİN İZLENMESİ	518
54.1 DİABETES MELLİTUS'TA KEMİK VE EKLEM SORUNLARI	443	62.4 DİYABETLE İLİŞKİLİ GERİYATRİK SENDROMLAR	519
54.2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA OSTEOPOROZ TEDAVİSİ	459		

<b>63 DİYABETE PSİKİYATRİK BAKIŞ: UYUM SORUNLARI VE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR</b>	<b>521</b>	67.4 GESTASYONEL DİYABETİN TANIMINA İLİŞKİN SORUNLAR	557
63.1 HASTALIK VE TEDAVİYE UYUM	521	67.5 GESTASYONEL DİYABETLİ GEBELERİN İZLEMİ	558
63.2 KAN GLUKOZ KONTROLÜ VE PSİKOLOJİK ETKİLER	522	67.6 MEDİKAL TEDAVİ	558
63.3 DİYABET VE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR	522	<b>KISIM:15</b>	
63.4 DİYABET VE OBEZİTE BİRLİKTELİĞİNDE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR	524	<b>DİABETES MELLİTUSTA BAKIM VE ORGANİZASYON</b>	<b>561</b>
63.5 YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ VE MOTİVASYONEL DEĞERLENDİRME	524	<b>68 DİYABET BAKIM ÜNİTELERİ</b>	<b>563</b>
63.6 SONUÇ	524	68.1 EĞİTİM HİZMETLERİ	564
<b>64 ÖZEL DURUMLARDA DİYABET YÖNETİMİ</b>	<b>527</b>	68.2 TIBBİ BAKIM HİZMETLERİ	564
64.1 EŞLİK EDEN SAĞLIK SORUNLARINDA DİYABET YÖNETİMİ	527	68.3 DİĞER HİZMETLER	565
64.2 GÖRÜNTÜLEME AMAÇLI TETKİKLER ESNASINDA DİYABET YÖNETİMİ	531	68.4 DESTEK HİZMETLERİ	565
64.3 DİYABETTE SOSYAL HAYAT	533	68.5 TELETIP UYGULAMALARI	565
<b>65 RAMAZANDA DİYABET</b>	<b>537</b>	<b>KISIM:16</b>	
65.1 RAMAZAN VE ORUÇ	537	<b>DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE YENİ GELİŞMELER</b>	<b>567</b>
65.2 DİYABET HASTALARINDA UZUN SÜREN AÇLIĞIN YOL AÇTIĞI PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	537	<b>69 TİP 1 DİYABETTE YENİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ</b>	<b>569</b>
65.3 DİYABET HASTALARINDA UZUN SÜREN AÇLIK İLE İLİŞKİLİ RİSKLER	538	69.1 YENİ İNSÜLİNLER	570
65.4 RAMAZANDA ORUÇ TUTMAYI PLANLAYAN DİYABET HASTALARINDA RİSK SINIFLANDIRMASI	539	69.2 TİP 1 DİYABETTE İNSÜLİN DIŞI FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR	571
65.5 RAMAZANDA ORUÇ TUTMAYI PLANLAYAN DİYABET HASTALARINA YAKLAŞIM	539	69.3 PANKREAS VE ADACIK HÜCRE TRANSPLANTASYONU	575
65.6 RAMAZANDA TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARIN YÖNETİMİ	540	<b>70 TİP 2 DİYABETTE YENİ GELİŞTİRİLEN İLAÇLAR</b>	<b>579</b>
65.7 RAMAZANDA TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARIN YÖNETİMİ	541	70.1 PANKREAS BETA HÜCRESİNE YÖNELİK YENİ TEDAVİLER	579
65.8 GEBELİK VE ORUÇ	543	70.2 İNSÜLİN DİRENCİNE YÖNELİK YENİ TEDAVİLER	582
<b>KISIM:14</b>		70.3 İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNDEN ETKİLİ DİĞER İLAÇLAR	583
<b>DİABETES MELLİTUS VE GEBELİK</b>	<b>545</b>	70.4 YAĞ DOKUSU VE İSKELET KASINDAKİ İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİLİ YENİ İLAÇLAR	583
<b>66 PREGESTASYONEL DİYABET</b>	<b>547</b>	70.5 DİĞER YENİ GELİŞTİRİLEN ANTİDİYABETİKLER	584
66.1 DİYABETE BAĞLI MATERNAL KOMPLİKASYONLAR	547	<b>71 PANKREAS TRANSPLANTASYONU (NAKLİ)</b>	<b>587</b>
66.2 FETAL KOMPLİKASYONLAR	548	71.1 PANKREAS TRANSPLANTASYONUNA ADAY KİŞİLER	590
66.3 GLİSEMİK DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ HEDEFLERİ	549	71.2 PANKREAS TRANSPLANTASYONU İÇİN ADAYIN DEĞERLENDİRİLMESİ	590
66.4 TEDAVİ	549	71.3 PANKREAS TRANSPLANTASYONUNUN YARARLARI	591
66.5 PREGESTASYONEL DİABETES MELLİTUSLU HASTANIN YÖNETİMİ	551	71.4 PANKREAS TRANSPLANTASYONUNUN DİYABET KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ	592
66.6 GEBELİKTE İZLEM	552	71.5 TRANSPLANTASYON SONRASI PANKREAS KAYBININ NEDENLERİ	592
<b>67 GESTASYONEL DİYABET</b>	<b>555</b>	<b>72 DİYABET TEDAVİSİNDE PANKREAS ADACIK TRANSPLANTASYONU VE ÜLKEMİZDEKİ DURUM</b>	<b>595</b>
67.1 FETAL KOMPLİKASYONLAR	555	72.1 ALLOJENİK ADACIK TRANSPLANTASYONU	595
67.2 MATERNAL KOMPLİKASYONLAR	556	72.2 ADACIK TRANSPLANTASYONUNDA ÇÖZÜLMESİ GEREKEN SORUNLAR	598
67.3 GESTASYONEL DİYABET TARAMA VE TANI KRİTERLERİ	556	72.3 ADACIK TRANSPLANTASYONUNDA SORUNLARIN ÇÖZÜMÜNE YÖNELİK YAKLAŞIMLAR	599

72.4	ADACIK OTOTRANSPLANTASYONU	600
72.5	ÜLKEMİZDEKİ DURUM	600
<b>73</b>	<b>DİYABET TEDAVİSİNDE İNKRETİN TABANLI GEN TRANSFER STRATEJİLERİ</b>	<b>603</b>
73.1	GİRİŞ	603
73.2	VİRAL OLMAYAN GEN TRANSFERİ YAKLAŞIMLARI	605
73.3	VİRAL GEN TRANSFER YAKLAŞIMLARI	606
73.4	GLP-1 ARACILI GEN TERAPİ YAKLAŞIMLARINDA STRATEJİK NOKTALAR	607
73.5	SONUÇ	611
<b>74</b>	<b>DİYABETTE KÖK HÜCRE ESASLI TEDAVİ YAKLAŞIMLARI</b>	<b>615</b>
74.1	GİRİŞ	615
74.2	BETA HÜCRE/ADACIK REPLASMANI	616
74.3	KAN/BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN YENİDEN KURULMASI	620
74.4	İMMÜNÖTERAPİ (OTOİMMÜN ATAKLARI DURDURMAYA YÖNELİK GİRİŞİMLER)	621
74.5	ADACIK NAKLİNDE KÖK HÜCRELERİN KORUYUCU ETKİLERİ	622
74.6	DİYABETE BAĞLI SEKONDER KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİNDE KÖK HÜCRE ESASLI YAKLAŞIMLAR	622
<b>75</b>	<b>TİP 1 DİYABET ÖNLEME ÇALIŞMALARI</b>	<b>625</b>
75.1	GİRİŞ	625
75.2	BİRİNCİL ÖNLEME ÇALIŞMALARI	626
75.3	İKİNCİL ÖNLEME ÇALIŞMALARI	627
75.4	ÜÇÜNCÜL ÖNLEME ÇALIŞMALARI	629
75.5	SONUÇ	630
<b>DİZİN</b>		<b>633</b>

**Değerli Meslektaşlarım,**

**T**ürkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği olarak kuruluşumuzdan bu yana, yapmış olduğumuz çalışmalarımızda ve dernekçe düzenlediğimiz tüm faaliyetlerimizde, meslektaşlarımıza yararlı olduğumuz düşüncesiyle hareket etmekteyiz. Yoğun iş temposu içinde bulunan siz değerli meslektaşlarımız için, Diabetes Mellitus gibi ülkemizde ve Dünyada sıklığı giderek artan, yol açtığı, morbiditeler ve mortaliteler göz önüne alındığında hemen hemen tıbbın bütün disiplinlerini ilgilendiren bir hastalıkla ilgili, kanıta dayalı son bilimsel çalışmaları içeren, ülkemiz koşullarına da uygun olacak Tanı, Takip ve Tedavi ile ilgili güncel öneriler paketi sunan temel bir başucu kitabına olan gereksinim aşikardır. Bu amaçla Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği olarak Diyabet Çalışma grubu üyelerimizin çok büyük bir özveri ile hazırladıkları *“Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus”* isimli kitabımızı Türk Tıbbının hizmetine sunmaktan dolayı büyük bir mutluluk duymaktayız. Bu kitap bütünüyle derneğimiz tarafından, hazırlanmış ve yayınlanmıştır. Gıda, diyagnostik ve ilaç endüstrisi gibi başka bir kaynaktan destek alınmadığından bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Tüm meslektaşlarımıza yararlı olması dileği ile bu kitap projesini gerçekleştiren başta Editör Prof. Dr. Şazi İmamoğlu hocamız olmak üzere Yardımcı Editörler Prof. Dr. İlhan Satman, Prof. Dr. Sema Akalın, Prof. Dr. Candeğer Yılmaz, Doç. Dr. Serpil Salman hocalarımıza ve kitabın hazırlanmasına katkıda bulunan tüm üyelerimize TEMD yönetim Kurulu olarak şükranlarımızı sunarız.

**Prof. Dr. Mustafa Sait Gönen***TEMD Başkanı*

**Değerli Meslektaşlarım,**

**T**ürkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabet Çalışma Grubu'nun organizasyonu ve dernek yönetim kurulunun uygun kararı ile hazırladığımız "*Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus*" isimli kitabımızın ilk baskısını sunmanın heyecanını sizlerle paylaşmak istiyoruz.

Türkiye'de ve Dünya'da sıklığı giderek artan diyabet, tıbbın üzerinde en çok araştırma yaptığı ve her gün yeni bilgilere ulaştığı alanlarından birisi olmaya devam etmektedir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabet Çalışma Grubu'nda meslektaşlarımız ile yaptığımız toplantılarda Türkiye'de önemli ve böylesine güncel olan diyabet hakkında yeni bilgileri içeren bir kitabın gerekli olduğu konusundan hareketle kitabımızı hazırlamaya karar verildi. "*Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus*" kitabımızı oluşturma teklifimizi memnuniyetle kabul eden ve bu konuda bize destek veren meslektaşlarımıza teşekkür ediyoruz.

Kitabımızın en güzel ve özel tarafı, yazar kadromuzun Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin değerli üyeleri tarafından oluşturulmuş olmasıdır. Meslektaşlarımız yoğun görevleri arasında özverili çalışmaları ile yurdumuzun dört bir tarafından güncel bilgileri en ideal şekilde derleyip bilgi ve deneyimlerini kitabımıza aktararak kitabımızın hayat bulmasını sağlamışlardır.

Kitabımızda, diabetes mellitus alanında tarihçe, fizyopatolojik mekanizmalar, tanı, tedavi, izlem parametre ve kriterler ile yeni gelişmekte olan bilgi ve deneyimleri sizlere kolay anlaşılabilir, en açık ve en sade bir anlatımla sunmayı amaçladık.

Kitabımızda diabetes mellitusla ilgili konular farklı bölümler halinde sunulmakta olup her bir bölüm farklı meslektaşlarımız tarafından kaleme alınmış ve bu metodla farklı bilgi ve deneyimlerin bir arada yoğunlaşarak bilgi zenginliği yaratılmak istenmiştir.

Yazarlarımız tarafından gönderilen yazılar çok değerli editörlerimizin özverili çalışmaları ile basım aşamasına getirilmiştir. Editörlük görevini yüklenen, özveri ile yerine getirerek, gerekli inceleme ve düzeltmeleri yapan değerli meslektaşlarımızın kitabımızın hayat bulmasında çok önemli ve büyük katkıları olmuştur. Kendilerine burada teşekkür etmek isterim.

Bizlere bu projenin birer parçası olma şansı veren Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yönetim Kurulu üyelerine ve Diyabet Çalışma Grubu üyelerine, tüm editör ve yazar meslektaşlarım adına teşekkür etmeyi borç bilirim.

Bu kitabın tamamlanmasında yoğun emekleri geçen ve sorumluluk üstlenen değerli meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Diyabet biliminde uzman olan bir gurubun hazırladığı bu kitabın ülkemizin önemli bir eksiğini tamamlayacağına inanıyoruz. Kitabımızın bu ilk basımı ile ilgili görüşlerinizin daha sonraki basımlarda büyük katkılar sağlayacağı düşüncesi ile kitabımızı siz değerli meslektaşlarımızın hizmetine sunuyoruz.

*Editör ve Yazarlar Adına*

**Prof. Dr. Şazi İmamoğlu**

**Uz. Dr. Saygın ABALI**

Marmara Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

**Doç. Dr. Mine ADAŞ**

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

**Prof. Dr. N. Sema AKALIN**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi - İSTANBUL

**Prof. Dr. Esen AKBAY**

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

**Prof. Dr. Fulya AKIN**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, DENİZLİ

**Doç. Dr. Barış AKINCI**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İZMİR

**Prof. Dr. Hasan ALTUNBAŞ**

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ANTALYA

**Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ**

Sağlık Bakanlığı, İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, İSTANBUL

**Yrd. Doç. Dr. Cüneyd ANIL**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, ANKARA

**Doç. Dr. Şenay ARIKAN DURMAZ**

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

**Uz. Dr. Emre ARSLAN**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, ANKARA

**Prof. Dr. Metin ARSLAN**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, ANKARA

**Doç. Dr. Yusuf AYDIN**

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, DÜZCE

**Prof. Dr. Göksun AYYAZ**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

**Prof. Dr. Mitat BAHÇECİ**

İzmir Kent Hastanesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı, İZMİR

**Prof. Dr. Işın BARAL KULAKSIZOĞLU**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Yaşlılık Psikiyatrisi Birimi, İSTANBUL

**Uz. Dr. Yalçın BAŞARAN**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Endokrinoloji Ünitesi, ANKARA

**Prof. Dr. Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, ANKARA

**Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İZMİR

**Prof. Dr. Fahri BAYRAM**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, KAYSERİ

**Prof. Dr. Rüveyde BUNDAK**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

**Prof. Dr. Mustafa CESUR**

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

**Doç. Dr. Evrim ÇAKIR**

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ANKARA

**Prof. Dr. Bekir ÇAKIR**

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı; Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

**Diab. Hemş. Dr. Selda G. ÇELİK**

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

**Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN**

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

**Prof. Dr. Şevki ÇETİNKALP**

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

**Dr. Uğur ÇIKRIKÇILI**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Yaşlılık Psikiyatrisi Birimi, İSTANBUL

**Prof. Dr. Ramis ÇOLAK**

Öndokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, SAMSUN

**Uz. Dr. Nujen ÇOLAK BOZKURT**

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ANKARA

**Prof. Dr. Demet ÇORAPÇIOĞLU**

Ankara Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

**Prof. Dr. Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İZMİR

**Prof. Dr. Taner DAMCI**

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diabet Bilim Dalı, İSTANBUL

**Prof. Dr. Tuncay DELİBAŞI**

Hacettepe Üniversitesi, Kastamonu Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

**Uz. Dr. M. Mustafa DEMİRPENÇE**

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı

**Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL

\*Soyadına göre alfabetik dizin yapılmıştır.



**Prof. Dr. Nevin DİNÇÇAĞ**

*İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL*

**Doç. Dr. Cevdet DURAN**

*Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Klinik Eğitim Görevlisi; Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı, KONYA*

**Prof. Dr. Tomris ERBAŞ**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, ANKARA*

**Doç. Dr. Mehmet ERDOĞAN**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İZMİR*

**Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK**

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

**Uz. Dr. Tayfun GARİP**

*Emsey Hospital, İSTANBUL*

**Prof. Dr. Mustafa Sait GÖNEN**

*İstanbul Bilim Üniversitesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İSTANBUL*

**Uz. Dr. Nurdan GÜL**

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL*

**Prof. Dr. Serdar GÜLER**

*Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ANKARA*

**Doç. Dr. Ali Osman GÜROL**

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı; Diyabet Araştırma ve Uygulama Merkezi (DİYAM); Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE), İmmünojenetik Anabilim Dalı, İSTANBUL*

**Prof. Dr. H. Hüsrev HATEMİ**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Metabolizma Hastalıkları ve Diabet Bilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi, İSTANBUL*

**Dr. Vedat HEKİMSOY**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA*

**Prof. Dr. Hasan İLKOVA**

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Diyabet ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL*

**Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU**

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi, BURSA*

**Prof. Dr. Şehnaz KARADENİZ**

*İstanbul Florence Nightingale Hastanesi Göz Hastalıkları Bölümü ve İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL*

**Prof. Dr. Feridun KARAKURT**

*Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA*

**Prof. Dr. Erdal KARAÖZ**

*Liv Hospital Rejeneratif Tıp Kök Hücre Üretim ve Araştırma Merkezi, İSTANBUL*

**Prof. Dr. Ahmet KAYA**

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

**Doç. Dr. Meral KELLEÇİ**

*Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, SİVAS*

**Uz. Dr. Fatma Ela KESKİN**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Diyabet ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL*

**Doç. Dr. Gürcan KISAKOL**

*Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, BURSA*

**Doç. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM**

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL*

**Prof. Dr. Mustafa KUTLU**

*Bayındır Söğütözü Hastanesi, Endokrinoloji Ünitesi, ANKARA*

**Doç. Dr. Meral MERT**

*Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, İSTANBUL*

**Prof. Dr. Nermin OLGUN**

*Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, İSTANBUL*

**Prof. Dr. Zeynep OŞAR SİVA**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Diyabet ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL*

**Doç. Dr. Aysin ÖGE**

*Özel Muayenehane Hekimi, İZMİR*

**Uz. Dr. Elif ÖNDER**

*Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, DÜZCE*

**Uz. Dr. Özgür ÖZÇELİK**

*Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ANKARA*

**Doç. Dr. Didem ÖZDEMİR**

*Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı; Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA*

**Prof. Dr. Dyt. Emel ÖZER**

*Bilgi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İSTANBUL*

**Uz. Dr. Çiğdem ÖZKAN**

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

**Prof. Dr. Bilgin ÖZMEN**

*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi, MANİSA*

**Doç. Dr. Ufuk ÖZUĞUZ**

*Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, AFYONKARAHİSAR*

**Prof. Dr. Canan ÖZYARDIMCI ERSOY**

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

**Prof. Dr. Mücahit ÖZYAZAR**

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Metabolizma Hastalıkları ve Diabet Bilim Dalı, İSTANBUL*

**Prof. Dr. Sümer Belbez PEK**

Michigan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi, AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ

**Doç. Dr. Şükran POYRAZOĞLU**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

**Doç. Dr. Serpil SALMAN**

Ulus Liv Hospital, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

**Doç. Dr. Zeliha Fulden SARAÇ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı, İZMİR

**Prof. Dr. Ramazan SARI**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ANTALYA

**Prof. Dr. İlhan SATMAN**

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

**Yrd. Doç. Dr. İrmak SAYIN**

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

**Doç. Dr. Sabri SAYINALP**

Özel Bayındır Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, ANKARA

**Uz. Dr. Müyesser SAYKI ARSLAN**

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ANKARA

**Uz. Dr. Ferda SEVİMLİ BURNİK**

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Klinik Eğitim Görevlisi; Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı, KONYA

**Prof. Dr. Y. Alper SÖNMEZ**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA), İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

**Prof. Dr. Tümay SÖZEN**

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hast. Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ünitesi, Lefkoşa, KKTC

**Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN**

Ankara Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

**Prof. Dr. Salih ŞANLIOĞLU**

Akdeniz Üniversitesi Gen ve Hücre Tedavi Merkezi, ANTALYA

**Prof. Dr. İlhan TARKUN**

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

**Uz. Dr. Şenay TOPSAKAL**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, DENİZLİ

**Prof. Dr. Armağan TUĞRUL**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, EDİRNE

**Prof. Dr. Serap TURAN**

Marmara Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

**Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU**

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

**Prof. Dr. Ali Rıza UYSAL**

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

**Yrd. Doç. Dr. Rıfki ÜÇLER**

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, VAN

**Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHIZIRCI**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, KAYSERİ

**Uz. Dr. Mehmet Muhittin YALÇIN**

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

**Uz. Dr. Mehmet YAŞAR**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL

**Doç. Dr. Dilek YAZICI**

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL

**Prof. Dr. İlhan YETKİN**

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

**Prof. Dr. Candeğer YILMAZ**

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

**Prof. Dr. M. Temel YILMAZ**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı; Diyabet Araştırma ve Uygulama Merkezi (DİYAM); Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE), İmmünoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

**Uz. Biol. İrem YILMAZ**

Liv Hospital Rejeneratif Tıp Kök Hücre Üretim ve Araştırma Merkezi, İSTANBUL

**Prof. Dr. Başak YÜCEL**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İSTANBUL

KISIM: 1

# DIABETES MELLİTUSUN TARİHÇESİ



**Prof. Dr. H. Hüsrev HATEMİ**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Metabolizma Hastalıkları ve Diabet Bilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi, İSTANBUL*

**ÖZET**

Bu bölüm meslektaşlarımıza dünyada ve ülkemizde diyabetin tarihçesini anımsatmak üzere hazırlanmıştır. Ülkemizde diyabet biliminin gelişimi ile ilgili bilgiler 1990'lı yıllara dek ele alınmıştır. Burada anlatılanlar, ülkemizde modern diyabetolojinin kurulması ile ilgili, özellikle 1990 sonrası gelişmeleri içermemektedir.

**1.1 GİRİŞ**

Diyabet tarihçesi hakkındaki bilgiler, ilk çağa kadar uzanan kayıtlardan kaynaklanmaktadır. Eski Mısır ve Hint papirüslerinde çok su içen ve çok idrar çıkaran hastaların idrar kalıntılarının sinek ve karıncaları çektiği, bu bakımdan idrarlarında tatlı bir madde olabileceği yazılmıştır<sup>1,2</sup>. Milattan sonra birinci yüzyılda Anadolu'da Kapadokya bölgesinde yaşamış olan Arateus, idrarın tatlılığından bahsetmeden, sadece idrar fazlalığından bahsederek hastalığın 'Diabetes' olarak adını koymuştur. Bundan sonra hastalığın adı, İslam hekimliğinde de 'Diabitis' olarak devam edecektir. Ancak, idrarın tatlı olduğu bilinmemekte, sadece idrar çokluğu ve hastalığın semptomları ile komplikasyonları dikkat çekmektedir. Bütün Ortaçağ ve Yeniçağ'da, Hint ve Eski Mısır tıp yazmalarına ilgi kalmamıştır.

1674 yılında bir İngiliz hekimisi olan Thomas Willis, idrarı diline dokundurarak tatlı olduğunu saptamış ve 'mellitus' adını ekleyen Willis olmuştur. 1776 yılında İngiltere Manchester'den Dobson, idrarı kaynatarak suyunu buharlaştırdıktan sonra şeker tadında kristalleri gözlemlemiştir<sup>1-3</sup>.

Diabetes mellitusun tanınması semptomları aracılığıyla, oldukça erken bir dönemde gerçekleştiği halde, bütün tıp dallarında olduğu gibi, kimya ve biyokimya bilimi henüz gelişmediğinden metabolizma hastalıkları bilgisinde de gelişme beklenemezdi. Onsekizinci yüzyıl sonlarına kadar kimya bilgisi, geleneksel ve daha çok alşimi (simya) çerçevesi içinde kalmışken, 18. yüzyılda Lavoisier tarafından atılan ilk adımlar, 19. yüzyılda hızlandı. Ondokuzuncu yüzyıl ortalarında organik kimya ve biyokimya bilim dalları doğup şaşırtıcı bir hızla gelişmeye başladı.

Biyokimya biliminin gelişmesinde Alman kimyacı Liebig'in emekleri büyüktür. Fransa'da Claude Bernard, kandaki glukozun bir kısmının, karaciğerdeki glukoz deposundan kana verildiğini buluşu, karaciğeri, diyabet patogeneğinde merkez konumuna getirdi. 1889 yılında Oscar Minkowski, pankreatektomi uyguladığı bir köpeğin diyabetik olduğunu gözlemleyince, diyabette asıl merkezi organın pankreas olduğu keşfedildi. Bu keşiften sonraki yıllar, pankreasın bu salgısının aranması ile geçti. Pankreastan yapılan ekstrakt çalışmalarında pankreasın ekzokrin hormonları, insülini parçaladığı için önceleri pankreas ekstratlarında hipoglisemi yapıcı etki gösterilemişti. 1921 yılında Toronto Üniversitesi'nde bir cerrah olan Dr. Banting ve öğrencisi

Best, *ductus pancreaticus* ligatüründen sonra ekstraksiyon yapmayı denediler. Duktusun bağlanması, ekzokrin hormonların insülini parçalamasını önlemiş ve böylece insülin keşfedilmiş oldu.

İnsülinin keşfinden sonra, kanda insülin tayin metodlarının gelişmesi, diyabet patogenezinin aydınlanması için önemli bir şart olduğu halde, bu keşif ancak 40 yıl kadar sonra radioimmunoassay'in bulunması ile gerçekleşti.

## 1.2 İNSÜLİNİN KEŞFİNE KADAR KLİNİK BİLGİLERİNİN DURUMU

1889 ile 1921 arasında hazırlanmış iç hastalıkları kitapları, Minkowski'nin keşfinden sonra yazıldıklarından, daha öncekilere göre daha aydınlatıcıdır. Özellikle Paris Tıp Fakültesi Profesörü Marcel Labbé, protein bilançosu çalışmaları ile, diabetes mellitusun iki ayrı tipte olduğunu, insülin keşfinden önce ileri sürmüştür<sup>4</sup>. Marcel Labbé'ye göre bir kısım diyabetik protein kaybederek kaşeksiye girerlerken, bazı diyabetikler ise fazla protein kaybı göstermez. Böylece, Prof. Labbé, tip 1 ve tip 2 diyabetin farkına varmıştı. Labbé, 1920 yılında şöyle söylemişti;

*İki ayrı diyabet kategorisini birbirinden ayırabildim. Bu ayrımı protein denütrasyonu olup olmadığına göre yaptım. Ayrıca gördüm ki önemli derecede azot (protein) kaybeden diyabetikler, hiperglisemi sebebiyle değil, protein kaybı ile ölüyorlar. Diyabet tipine göre hazırlanmış bir diyet rejimi, ilaçlardan daha önemlidir. Bazıları bu anlayışımı fazla yüksek bulmayacaklar. Fakat tedavide eylemler, sözlerden daha değerlidir<sup>4</sup>.*

Marcel Labbé, 1920 yılında diyabetin kaşeksiye giden tipinde asidozun sık görüldüğünü, hastaların zayıf olduğunu, protein kaybetmeyen tiplerde asidozun nadir olduğunu belirtmiş, Amerika'da Macleod'un da 1914 yılında yayınladığı bir yazısında, bazı diyabetiklerdeki önemli protein kaybına dikkat çektiğini bildirmiştir<sup>4</sup>.

İkinci Dünya Savaşı bitiminden sonra Avrupa'da yayınlanan kitaplarda, insülinin keşfinden savaş bitimine kadar diabetes mellitus konusunda yapılan biyokimyasal araştırmalar ve görüşler yeterli bir şekilde incelenmiş ve yorumlanmıştır<sup>5,6</sup>.

## 1.3 ÜLKEMİZDE DİYABET TARİHİ

Osmanlı Devleti'nden önceki yıllarda Selçuklular İslam Medeniyeti yolu ile, Hipokrat, Galenos ve İbn-i Sina tıbbını, yani Batı ile ortak olan tıp bilimini benimsemişlerdi.

Ondokuzuncu yüzyıl ortalarına kadar Batı Tıp dünyası diyabet hakkında ne biliyorsa, Osmanlılar da aynı bilgilere

sahipti. 1838'de II. Mahmut'un Mekteb-i Tıbbiye'yi açması ve öğretim üyesi olarak C.A. Bernard'ı getirmesi ile, Batı ile aramızdaki bilgi mesafesi biraz daha daraldı<sup>7</sup>.

Tıp eğitiminin 1838'de modernleşmesi ile eş zamanlı olarak, Avrupa'da biyokimya ve organik kimya süratle gelişmeye başlamıştı. Artık idrarda şeker bulunduğu bilinmekle kalmıyor, diyabet tanısında, idrarda bakır reaktifi ile glukoz aranıyordu.

1861 yılında, o zaman Sarayburnu'nda olan Tıp Mektebi'nde yatan bir poliüri hastasında, Laboratuvar Şefi Faik Paşa Della Suda, glukozüri aradı. Bulunmayınca, hastanın hekimini Binbaşı Ahmet Bey (ileride Dr. Ahmet Remzi Paşa olarak anılacaktı) bu vakayı, Fransızca bir makale ile, bizdeki ilk '*Diabetes Insipidus*' vakası olarak yayınladı<sup>8</sup>.



Resim 1.1. İlk biyokimya laboratuvarını kuran Della Suda Faik Paşa

1870'li yıllardan sonra, Türkiye'deki tıp eğitimine Fransa'nın büyük etkileri oldu. Fizyoloji Biliminin kurucularından olan Claude Bernard'ın yanında çalışan Şakir Paşa, 1908'de ölümüne kadar, kendisini fizyoloji öğretimine adadı.

Şakir Paşa'nın ölümünden sonra, 1943 yılına kadar, kendisinin yetiştirdiği Prof. Dr. Kemal Cenab Berksoy, sekretin, gastrin ve genel fizyoloji ile ilgili çalışmalar yaptı. 1922 yılında İstanbul'a gelerek Haydarpaşa Tıbbiyesinde altı konferans veren Prof. Marcel Labbé'nin, Türk hekimleri üzerinde etkisi büyük oldu. Kendisi Cenevre'de çalışmış olan Prof. Dr. Âkil Muhtar Özden, Prof. Labbé'nin yanında çalışmaları yolunda, öğrencilerini ve asistanlarını teşvik etti. Dr. Süheyl Ünver (ileride Ord. Prof. olacak) ve Dr. Muzaffer Şevki Yener (ileride '*Türk Diabet Cemiyeti*'nin kurucusu Prof. Dr. Muzaffer Şevki Yener diye anılacak), diyabete olan ilgisini 1957 yılında ölümüne kadar sürdürdü. Taksim'de Şoförlere Cemiyeti lokalinde kurduğu '*Türk Diabet Cemiyeti*'ne daha sonra Harbiye Meyva Sokak (şimdiki adı Celâl Öker Sokak)



Resim 1.2. İlk fizyoloğumuz Şakir Paşa



Resim 1.3. Prof. Dr. Akil Muhtar Özden

adresindeki bir apartman dairesini başıladı (şimdiki Türk Diabet Cemiyeti Binası'nın başlangıcı bu başıdır).

Prof. Dr. Muzaffer Şevki Yener'den Türk Diabet Cemiyeti'ni devir alan Prof. Dr. Celâl Öker oldu. 1976'da bir uçak kazası ile ölümüne kadar *Diyabet Taramaları* ve *Diyabet Kongreleri* düzenlemekle uğraştı. Benim (Dr. Hatemi) genel endokrinoloji alanında birinci derecede öğretmenim Prof. Dr. Suphi Artunkal, diyabet alanındaki öğretmenim ise Prof. Dr. Celâl Öker oldu. Haseki Tedavi Kliniği'nde yer alan Dr. Sedat Tavat'ın kliniğinde, Prof. Dr. Âkil Muhtar Özden'den sonra Labbé'nin etkileri de görülmeye başlamıştı.

Prof. Dr. Celâl Öker, hem Labbé etkisini hem kendisi Alman Lisesi'nden mezun olduğu için Frank etkisini, hem de İkinci Dünya Savaşı sona erdikten sonra hızlanan Amerika etkilerini, hiç sorun yapmadan birleştiren bir kişiliğe sahipti.

Çapa (Vakıf Gureba) Hastahanesi'nde yer alan III. Dahiliye Kliniği'nin kıdemli hocaları olan Prof. Dr. Tevfik Sağlam ve Prof. Dr. Ekrem Şerif Egeli de diyabet eğitiminde ekol farkı gözetmezlerdi. Fakat İstanbul Tıp Fakültesi (Vakıf Gureba) Hastanesi'nde yer alan II. Dahiliye Kliniği'nde 1933-1957 yılları arasında Prof. Dr. Erich Frank görev yaptığından Prof. Dr. Nebil Bilhan ve Prof. Dr. A. Ferhan Berker, Alman ekolünden sayılırlardı. 1960'lı yılların hemen başlarında (ben 1962 mezunuyum), Prof. Dr. Erich Frank, Prof. Dr. Âkil Muhtar Özden ve Prof. Dr. Muzaffer Şevki Yener artık hayatta değildi.

İstanbul Tıp Fakültesi kliniklerinde, bütün dünyadaki eğilime uygun olarak –kendileri de Amerika'ya gönderilmiş olan Prof. Dr. A. Ferhan Berker, Prof. Dr. Haluk Alp, Prof. Dr. A. Sevim Büyükevrim, Prof. Dr. Özkan Sandalcı ve Prof. Dr. Nihat Bostancı Amerikan ekolünü izlediler<sup>8</sup>.



Resim 1.4. Prof. Dr. Erich Frank klinik mensuplarıyla,1943

Prof.Dr.FRANK  
Guraba Hastanesinde, doktorlar arasında  
(Prof.Frank'ın solundaki Prof.Dr.Nebil Bey)



Resim 1.5. Prof. Dr. Haluk Alp

üyeleri General Orhan Sargın ve General Lütfi Vural idi. Ege Tıp Fakültesi'nde ise diyabete en fazla ilgi duyan Prof. Dr. Vehbi Göksel idi.

1970'lerden sonra Türkiye'de Diyabet, Obezite, Metabolizma Hastalıkları ve Endokrinoloji alanında mutluluk verecek gelişmeler oldu.

1961 yılında Türk Diabet Cemiyeti ile Pfizer işbirliği ile Ortaköy (İstanbul) Pfizer binasında yapılan ilk '*Diabet Simposiumu*', 1963 yılında İzmir'de, 1964'de Ankara Tıp Fakültesi Cebeci Kampusu'nda, 1965'de Adana'da, 1966'da Bursa Merinos Fabrikası'nda, 1967'de İstanbul Orman Fakültesi'nde, 1968'de Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ile birlikte İzmir'de devam etmişti. 1969'da, İstanbul Belediye Sarayı'nda daha büyük katılımlı '*Türk-Fransız Diyabet Günleri*', 1970 yılında '*Ankara Diyabet Günleri*', 1971 yılında

Ankara Tıp Fakültesi, çoğunlukla Gülhane hocaları tarafından kurulduğundan, Süleyman Numan Paşa'nın ve Alman diyabetologlarının etkisinde iken, 1960'dan sonra, özellikle Prof. Dr. Selâhattin Koloğlu, artık uluslararası bir görünümde olan Amerikan ekolünü izledi. Ankara Numune Hastanesi İç Hastalıkları şefi olan Dr. İhsan Aksan, 1926'da İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezun olmuş ve Almanya'da ihtisas yapmıştı. Alman ekolüne ve özellikle kendi hocalarına bağlı kaldı. 1966'daki emekliliğine kadar insülini '*inzulin*' şeklinde telaffuz etti. Oral antidiyabetik ilaç (OAD) tedavisi, İkinci Dünya Savaşı Almanya'sında başladığı halde, İhsan Aksan Hoca OAD tedavisinin zararsızlığına inanmaz, yanında OAD tedavisinden bahsedeni '*Diyabetin diyet, ekzersiz ve insulinden başka tedavisi yoktur*' diyerek susturdu. Aynı yıllarda, Gülhane'de diyabetle ilgili olan öğretim



Resim 1.6. Danimarka'lı Diyabetolog Dr. Poulsen İstanbul'da, 1971



Resim 1.7. 1972 Ulusal Tıp Kongresi açılışı





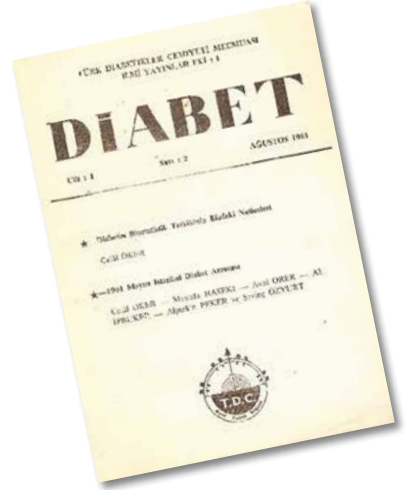
Resim 1.8. Dr. D.A. Pyke İstanbul'da

İzmir'de Danimarka'lı Diyabetolog Dr. Poulsen'in katılımı ile 'Türk-İskandinav Diyabet Günleri' ve 1972'de İstanbul'da 'Türk-İngiliz-Amerikan Diyabet Günleri' düzenlendi.

Diyabet Günlerine katılımcı sayısı yıldan yıla artmaktaydı. 1976'da Çanakkale'de düzenlenen Diyabet Günleri yine 'Türk-İngiliz-Amerikan Diyabet Günleri' şeklinde düzenlenmiş ve konferansçı olarak Prof. Dr. Ellenberg (USA) ve Dr. D.A. Pyke (UK) katılmışlardı.

Bu toplantı, Prof. Dr. Celâl Öker'in katıldığı son Diyabet Günleri oldu.

1976'da Prof. Dr. Celâl Öker'in vefatından sonra Ulusal Diyabet Toplantıları, 'Ulusal Diyabet Kongresi' kimliği ile 1998'e kadar sürdürüldü. 1998'de Ankara'da yapılan Ulusal Diyabet Kongresi'nde, Prof. Dr. Nazif Bağrıaçık, Doç. Dr. Ali İpbüker, Prof. Dr. Hüsrev Hatemi, Prof. Dr. Temel Yılmaz ve Prof. Dr. Hasan İlkova'nın kabul ettiği bir protokol ile, dönüştürülmüş olarak bir yıl Türkiye Diyabet Vakfı, ertesi yıl Türk Diabet Cemiyeti tarafından Ulusal Diyabet Kongrelerinin düzenlenmesi kararı alındı<sup>8</sup>.



Resim 1.9. Türkiye'nin ilk diyabet dergisi (Kurucu: Celal Öker)

1980'den sonraki 35 yıl, büyük gelişmeler (diyabet taramaları, yeni fakülteler, yeni klinikler) dönemidir.

Bu gelişmeler döneminin tarihçesinin de 1980'den başlayarak yazılması gerekir. Bu dönemin tarihçesini başka bir yazıya veya başka bir yazara bırakmak uygun olur.

#### KAYNAKLAR

1. Barnett DM, Krall LP. The History of Diabetes. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th edition. Eds: Kahn CR, Weir CG, King GL, Smith AJ. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, p. 1-15.
2. Medvei VC. *The History of Clinical Endocrinology*. Parthenon Publishing Group. New York, 1993, p. 97.
3. Frank E. *Karbonhidrat Metabolizması Patolojisi* (Çeviren F. Berker), Mazlum Kitabevi, İstanbul.
4. Labbé M. *Le Diabete Sucre* Masson Editeurs. Paris, 1920; 1,2
5. Ambar L, Trautmann S, Kuhlmann MD. *Le Diabete et sa Pathogénie* Masson Edit. Paris, 1945.
6. De Duve CH. *Glucose, Insuline et Diabète* Goemaere Edit. Bruxelles, 1945.
7. Ahmet Bey. *Un cas de Diabète insipide*. Gazette Médicale L'Orient. Volume 1861.
8. Hatemi H. *Türkiye'de Endokrinoloji ve Diyabet Tarihi*. Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2013.



Resim 1.10. Prof. Dr. Celal Öker ve Ord. Prof. Dr. Sedat Tavat saygı duruşunda



## İNSÜLİNİN KEŞFİ

Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi, BURSA

### ÖZET

Üç-dört bin yıldır bilinen ve tedavisi olmayan ölümcül bir hastalık olarak kabul edilen diabetes mellitusu, ölümcül olmaktan çıkan mucize ilaç insülinin keşfedilmesi uzun yıllar bilim adamlarını uğraştırmış ve yeni bir ilacın keşfedilmesi konusunda yeri doldurulamayacak önemli etik dersler, deneyim ve bilgiler ortaya çıkmıştır.

Şeker hastalığı ile ilgili ilk kayıtlara, 1862 yılında Leipzig Üniversitesi'nden Mısır Tarihi ve Papirüsleri konusunda uzman (*Egyptiologist*) Georg Ebers'in, Mısır'da Thebes'in mezarından bulup çıkararak dünyaya tanıttığı, Dr. Heys Ra'ya ait ve MÖ: 3000-1500 yılları dolaylarında yazıldığı hesaplanan papirüslerde rastlanır.

Hastalık için *diabetes mellitus* ismi, ilk defa M.S. 2. yüzyılda Türkiye/Kapadokya'lı Aretaeus ve Yunanistan/Memphis'li Appolonius tarafından kullanılmıştır ("*diabetes*" eski

Yunanca'da herhangi bir işlem yapılmaksızın (*metabolize olmadan*) borudan geçer gibi, '*mellitus*' ise eski Latince'de '*tatlı/bal*' anlamına gelir).

Diyabetin pankreasla ilişkisi, ilk defa 1889 yılında Strasbourg Tıp Fakültesi'nde klinisyen Friedrich Caspar Joseph von Mering ile fizyopatolog Oscar Minkowski'nin yağ sindiriminde rolü olan pankreas enzimlerini araştırmaları sırasında fark edilmiştir. Bu araştırmacılar köpeklerin pankreaslarını çıkardıklarında poliürik olduklarını ve idrarlarında glukoz



Georg Ebers



Aretaeus



**Paul Wilhelm Heinrich Langerhans**  
1847-1888

çıkarmaya başladığını, buna karşılık pankreasları çıkarmadan duodenuma açılan pankreas kanalını bağlayıp pankreas sıvısının duodenuma akmasını önlediklerinde yağ sindiriminde minör problemlerin olduğunu fakat poliüri ve glukozürinin (diyabet) gelişmediğini bildirdiler.

1893 yılında Fransız araştırmacı Louis Hédon, diyabet gelişmesi için pankreasın tamamının çıkarılmasının gerektiğini gördü. Pankreas sıvısının duodenuma akışı bloke edilir ve pankreasın çoğu çıkarılıp küçük bir kısmı cilt altına yerleştirilirse diyabetin gelişmediği, fakat cilt altından pankreas parçası çıkarılırsa hemen diyabetin ortaya çıktığını bildirdi.

1890'lı yıllarda hipotiroidi tedavisinde tiroid ekstrelerinin kullanılmaya başlanması ile pankreas ekstrelerinin de ağızdan uygulanmasının diyabet tedavisinde kullanılabileceği düşünülerek çok sayıda araştırma yapıldı fakat ne yazık ki hiçbirinde yeterince olumlu sonuç elde edilemedi.

1908 yılında Berlin Tıp Fakültesi'nde klinisyen Georg Ludwig Zuelzer, dana pankreası üzerinde araştırmalara başladı. Dana pankreasının duodenuma açılan kanalını bağlayıp



**Gustave Eduard Laguesse**  
1861-1927

bir müddet bekledikten sonra pankreası çıkarıp elde ettiği pankreas ekstresi ile köpeklerde kan şekerini düşürebildiğini gösterdi. Elde ettiği bu ekstreye 'Acomatrol' adını verdi ve patentini aldı. Seri üretim için bir ilaç şirketi ile anlaşma da yaptı. Komada olan 5 hastaya injekte etti. Başlangıçta kan şekerini etkileme yönünden fayda sağladı, idrarda glukoz kayboldu, fakat daha sonra hastalar ilacın yan etkilerinden kaybedildiler. Acomatrol'un tedavide kullanılması kabul edilemez sonucuna varıldı ve araştırmalar sonlandırıldı.

1901 yılında Pensilvanya Üniversitesi'nde Eugene Lindsay Opie, diyabet gelişiminin pankreasın internal sekresyonunu yapan Langerhans adacıklarındaki hücrelerin harabiyeti ile ilgili olduğunu öne sürdü. Bu adacıklar ilk defa Berlin Tıp Fakültesi Patoloji Doktora Öğrencisi Paul Wilhelm Heinrich Langerhans tarafından fark edilip pankreasın asiner hücrelerinin arasında üzüm salkımına benzetilmiş ve herhangi bir isim verilmemişti. Yirmi beş yıl sonra 1894 yılında Paris Tıp Fakültesi Patoloji Enstitüsü'nde Histopatolog Gustave Eduard Laguesse, ilk tanımlayan olduğu için bu adacıklara Langerhans'ın adını vermişti.



**Friedrich Caspar Joseph von Mering**  
1849-1908



**Oscar Minkowski**  
1858-1931



**John James Rickhard Macleod**  
1876-1935



**James Bertram Collip**  
1892-1965

1920 yılında genç bir Ortopedi Cerrahı Fredrick Grant Banting, Toronto Üniversitesi Fizyoloji Laboratuvarı'nda öğrencilere yarım gün mesaisi olarak fizyoloji deneylerinde eğitici (demonstratör) olarak göreve başladı. Banting'in okuduğu bir makalede (*'Relation of the Islets of Langerhans to Diabetes with Special Reference to Cases of Pancreatic Lithiasis' by Moses Barron in Surgery, Gynecology and Obstetrics, Nov. 1920*) pankreaslarında lityazis gelişen hastaların Langerhans adacıklarında harabiyet geliştiği ve harabiyetin gelişimi ile bu hastalarda diyabet ortaya çıkması arasında yakın bir ilişki olduğu bildiriliyordu<sup>1-3</sup>. Bu makaleden esinlenen Banting, pankreasta bulunduğu tahmin edilen ve kan glukozunu düşüren maddeyi araştırmaya karar verdi. 1921 yılının başlarında bu kararını Toronto Üniversitesi Fizyoloji Kürsü Başkanı ve aynı zamanda Kanada Diyabet Araştırmaları Sorumlusu olan John James Rickard Macleod'a bildirdi. Macleod önceleri konuya çok olumsuz yaklaştı. Banting'in çok ısrarlı olması üzerine Toronto Üniversitesi araştırma yapması için ona bir laboratuvar, laboratuvar ekipmanı ve 10 köpek verdi. Banting araştırmada yardımcı olarak Fizyoloji Öğrencisi Charles Herbert Best'i buldu. Laboratuvar olarak ikinci katta küçük bir oda verilmişti. Yardımcıları yoktu, her sabah köpekleri doyurarak işe başlıyorlardı. Operasyon odaları iki kat yukarıda gün ışığı ile aydınlanan çatı katıydı. Banting ve Best beklenenden çok fazla eksikleri olmasına rağmen 1921 yılının yaz döneminde araştırmaya başladılar. İlk deneylerini Macleod'un önerisi üzerine Hédon'un metodu ile yaptılar, pankreasın tamamı yakınına çıkarıp küçük bir parçasını cilt altına yerleştirdiler ancak başarı sağlayamadılar ve köpek öldü. Daha sonra yöntemi değiştirdiler ve Banting'in en başta düşündüğü gibi önce pankreasın duodenuma açılan kanalını bağladılar, birkaç hafta sonra pankreası çıkarıp ekstresini elde ettiler. Bu ekstreyi pankreası çıkarılmış ve diyabet gelişmiş köpeğe injekte ettiler. İdrar şekerini izlediler. İlk başlarda etki dramatik değildi ancak kan şekerini düşürüyordu.

Toronto'lu iki doktor (Starr ve Henderson) araştırmaya ilgi gösterip Banting ve Best'e şartları daha iyi olan laboratuvar

ve bir miktar para verdiler. Araştırma bütün hızıyla devam ediyordu ve 1921 yılının Ekim ayında Toronto Üniversitesi Fizyoloji Bölümü dergisinde (*The Journal Club of the University of Toronto, Department of Physiology*) ve daha sonra Laboratuvar ve Klinik Tıp dergisinde (*The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*) araştırmalarının ilk sonuçlarını yayınladılar<sup>1-3</sup>.

Banting ve Best'in bundan sonraki hedefi diyabetik köpekleri uzun süreli yaşatmaktı. Birkaç hafta diyabetik köpeklere bol miktarda şeker yedirip ekstre uygulayarak gece ve gündüz kan ve idrar glukozunu izlemeye çalıştılar. Köpeklerdeki yaşam çalışması için yaptıkları ilk araştırmalar çok başarılı olmadı, hatta ilk araştırmaya aldıkları köpek anafaktik şoktan kısa sürede kaybedildi. Diyabetli köpeği yaşatmaktan çok uzak olduklarının farkına vardılar. Bu iş için yeterli miktarda ekstre elde edemiyorlardı ve yan etkiler ortaya çıkıyordu. Bütün bunların yanında kan şekerini kontrol altında tutabilmek için çok miktarda pankreas ekstresi gerekiyordu ve gerekli miktardaki ekstreyi bu şekilde elde etmeleri imkansızdı. Taze ekstreyi kullanmayı düşündüler ancak sonuç alamadıklarını görünce bu hipotezlerinin yanlış olduğuna, saflaştırılmış internal sekresyonun gerekli olduğuna karar verdiler. Kaynatma ile ve tripsin ile yaptıkları denemeler olumsuz sonuçlandı. Bu arada ekstreyi ağızdan ve rektal yoldan vermeyi de denediler ama denemeler başarısız oldu, sadece intravenöz injeksiyon yolu ile etkili oluyordu. Macleod'un önerisi ile cilt altına uyguladıklarında intravenöz kadar başarılı olduğunu gördüler<sup>1-3</sup>.

Bu dönemde Macleod'un daveti üzerine başarılı ve deneyimli bir araştırmacı olan Biyokimya Kürsü Başkanı James Bertram Collip araştırmaya katıldı. Araştırma pankreas kanalına ligasyon yapmadan taze pankreas ekstreyini kullanabilmek için çeşitli hayvanların taze pankreas ekstreyinin incelenmesi yönünde gelişmeye başladı. Bu araştırmalar sırasında Banting doğmamış ve yeni doğmuş buzağuların pankreaslarının daha az asiner hücre ve dolayısıyla daha az sindirim enzimi içerdikleri hakkında bilgi sahibi oldu. Bundan sonra



**Fredrick Grant Banting**  
1891-1941



**Charles Herbert Best**  
1899-1978



mezbahalardan buzağı pankreası temin etmeye başladılar, yoksa araştırma olumsuz bitecekti. Bu arada yeni geliştirilmiş olan bakteriyel filtreleri kullanarak daha steril ekstre elde edebileceklerini gördüler ve bu yöntemle yan etki görülme sıklığı ve çeşitliliği oldukça azaldı<sup>1-3</sup>.

Elde ettikleri pankreas parçalarını su ve tuz karışımı olan bir sıvının içerisine koyup pankreastaki parçalayıcı enzimlerin daha ileri aşamalara devam edip proteinleri parçalamasına engel olmak için yarı donmuş hale getiriyorlar ve daha sonra ekstre elde edip filtre ediyorlardı. Araştırmalarına tuzlu su yerine alkol kullanmayı deneyerek devam ettiler. Bu yöntemde alkolü uçurmak daha kolaydı ve erişkin pankreasları da kullanılabilirdi<sup>1-3</sup>.

Bu arada Collip tavşan pankreası üzerinde araştırmaya başladı, elde ettiği ekstre sağlıklılarda da kan şekerini düşürüyordu ancak son filtrasyon işleminden sonra etkinliği oldukça azalıyordu. Bu durumda son filtrasyon işleminin değiştirilmesi gerektiğine karar verdiler.

Collip idrar ve kan glukozunun yanında idrarda keton ve karaciğerde glikojen miktarlarını da ölçmeye başladı ve artık uygulanan ekstrelerin bu etkilerini de inceleyebiliyorlardı.

Collip kişisel yapı olarak biraz kendi kendine yeten, deneyimli bir araştırmacıydı ve tabii ki Banting ve Best'ten araştırmacı olarak çok daha iyiydi. Banting araştırma gurubu içerisinde ilişkilerin kötüye gitmeye başladığını ve kendisinin ortaya attığı ve önemli bir bölümünü geliştirdiği fikrinin yavaş yavaş elinden kaçmakta olduğunu fark etti<sup>2-3</sup>.

Bu ilişkilerdeki bozulma nedeni ile büyük bir heyecanla bekledikleri insana uygulama basamağını öne alıp bir an önce denemeye karar verdiler. Banting ve Best, Toronto Hastanesi'nde (*The Toronto General Hospital*) İç Hastalıkları Uzmanı olan Dr. Walter Campbell ile iletişime geçip elde ettikleri ekstreği orada yatan genel durumu çok kötü olan diyabetik 14 yaşındaki Leonard Thompson'a uygulamak istediklerini bildirdiler. Çocuğun babası ile konuştuklarında babası bu konuyu oğlu ile konuşmalarının gerektiğini ve onun karar verebilecek yaş ve olgunlukta olduğunu söyledi. Dr. Campbell çocuğa çok açık olarak yapılacak iğnenin ilk defa insana uygulanacağını anlattı ve Leonard "Evet ben bunun bana uygulanmasını istiyorum" dedi. Nihayet 11 Aralık 1922 tarihinde 14 yaşında diyabet nedeni ile ölmek üzere olan Leonard Thompson'a ilk injeksiyonu uyguladılar. Klinik semptomlarda beklenen iyileşme olmadı üstelik injeksiyon yerinde steril abse gelişti ve tablo ağırlaştı. Aslında zamanlama yanlıştı, çok erkendi ve ekstre beklenildiği kadar iyi değildi<sup>1-2</sup>.

Prof. Collip hızla daha farklı saflaştırma ve filtrasyon yöntemlerini denemeye başladı ve alkol konsantrasyonunu %90'a çıkarırsa yabancı proteinlerin ekstreten daha iyi ayrılacağını gördü. 23 Ocak 1923 tarihinde Collip'in saflaştırdığı ekstreği uyguladılar, ciddi bir yan etki görülmedi ve yüksek olan kan glukozu normale geldi, idrarda keton kayboldu ancak birkaç gün içerisinde steril abse gelişti ve tablo tekrar ağırlaştı ancak kan glukozu kabul edilebilir sınırlar içerisinde devam ediyordu. Collip'in tekrar farklı uygulama ile saflaştırdığı ekstreği 15 Şubat 1923 tarihinde injekte ettiklerinde bir yan etki görülmedi, kan glukozu normal düzeylere geldi, çocuk birkaç gün içerisinde kilo almaya başladı. Ekstre insanda kullanılabilir özellikte gelmişti. Collip

## Leonard Thomson



11.12.1922



15.02.1923



30'lu yaşlarda

bu ekstreya 'Isletin' adını koyarak patentini aldı. Nisan ayı içerisinde ismi 'İnsülin' olarak değiştirildi<sup>1-3</sup> ('İnsula', Latince kökenli bir kelime olup eski Yunanca'da 'ada' anlamına gelir.)

İnsülinin keşfi 3 Mayıs 1923 tarihinde resmen ilan edildi<sup>1</sup>.

Askeri eczacı olan Elli Lilly, 1 yıl içerisinde 'Iletin' adı altında seri üretime geçti<sup>2</sup>.

Bu arada zooloji kökenli, fizyolog ve Fizyoloji alanında Nobel ödülü kazanmış August Krogh ve Çocuk Hastalıkları Uzmanı olan eşi Marie Krogh Metabolik Hastalıklar konusunda araştırmalar yapmakta idi. August Krogh ve Marie Krogh 1922 yılında Amerika'ya seyahate giderken bu seyahat sırasında Kanada'lı iki bilim adamının diyabeti siğir pankreasından elde ettikleri bir ilaçla tedavi ettiklerini duydular. Marie Krogh diyabetikti. August Krogh ve eşi Marie Danimarka'ya dönünce Hans Christian Hagedorn'la birlikte August Kongsted'in finansal desteği ile 21 Aralık 1922 tarihinde Nordisk laboratuvarını kurarak insülin çalışmalarına başladılar. Nordisk laboratuvarı siğir pankreasından insülin elde etmeyi kısa sürede başardı ve seri üretime geçti<sup>1-3</sup>.

Tedavisi olmayan kısa sürede ölüme yol açan diyabetin tedavisinde mucize bir adım olan insülinin bulunuşu için '1923 Yılında Nobel Tıp Ödülü' Banting ile Macleod'a verildi. Banting Best'in ödüle dahil edilmemesini eleştirerek ödülünü Best ile paylaştı. Macleod da gecikmeden ödülünü Collip ile paylaştı<sup>1</sup>.

İnsülinin patenti 1 dolar karşılığında Toronto Üniversitesi'ne satıldı<sup>1</sup>.



Nicolae Constantine Paulescu  
1869-1931



August Krogh ve Marie Krogh



**Fredrick Sanger**  
1918-2013



**Dorothy Crowfoot Hodgkin**  
1910-1994

Bu arada insülinin keşfinden adının anılması gerekli olan önemli bir araştırmacı daha vardır: Romanya'lı fizyolog Nicolae Constantine Paulescu. Paulescu 1890'lı yıllarda Paris'te pankreasın internal sekresyonu üzerinde araştırmalar yapmış deneyimli bir fizyologdur<sup>4</sup>. 1916 yılında bu araştırmalarına Bükreş'te tekrar başladı ancak 1. Dünya Savaşı'nın araya girmesi ile çalışmalarına 1919 yılına kadar ara vermek zorunda kaldı<sup>1,4</sup>. 1920-1921 yılları arasında pankreasta kan şekerini kontrol eden hormonu izole etti. 'Pancrein' ismini verdiği bu ekstremin farenin kas dokusunda glukozu düşürdüğünü gösterdi ve 1921 yılında bu araştırmasının sonuçlarını yayınladı. Daha sonra bu maddenin patentini de aldı. Romanyalı bilim adamları, Paulescu'nun Banting'ten daha önce yayınladığını ve insülini keşfeden kişi olma ünvanının Paulescu'ya ait olduğunu ileri sürdüler. Ne yazık ki bu yayının varlığı ancak 50 yıl sonra kabul edildi<sup>1,4</sup>.

İnsülin molekülünü oluşturan aminoasit zincirinin dizilimi İngiliz moleküler biyolog Frederick Sanger tarafından belirlendi ve '1958 Yılı Nobel Kimya Ödülü' bu buluşu için Sanger'e verildi<sup>3</sup>. İnsülin molekülünün üç boyutlu yapısını, proteinlerin kristal yapıları konusunda araştırmalar yapan, Dorothy Crowfoot Hodgkin gösterdi. '1964 Yılı Nobel Kimya Ödülü' bu buluşu için Dorothy Crowfoot Hodgkin'e verildi<sup>3</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Bliss M. Banting's, Best's, and Collip's accounts of the discovery of insulin. *Bull Hist Med* 56(4): 554-68, 1982.
2. King KM, Rubin G. A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. *Br J Nurs* 12(18):1091-5, 2003.
3. Shah SN, Joshi SR, Parmar DV. History of insulin. *J Assoc Physicians India Suppl* 1:4-9, 1997.
4. Murray I. Paulesco and the isolation of insulin. *J Hist Med Allied Sci* 26(2):150-7, 1971.



KISIM: 2

## **DIABETES MELLİTUS SINIFLAMASI VE TANI**



Prof. Dr. N. Sema AKALIN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi, İSTANBUL

#### ÖZET

Diyabet sınıflaması hastalığın patogenezinin dayanarak yapılabilir ve tedaviye yön vermesi açısından önemlidir. Temel olarak tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, çeşitli spesifik diyabet tipleri ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olarak sınıflanabilir.

Diyabet tanısında kan glukoz düzeyi ve HbA1c ölçümleri kullanılmaktadır. Açlık, tokluk veya oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında elde edilen değerlere göre aşikar diyabet, bozulmuş açlık glukozu (IFG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve GDM tanıları konabilir.

### 3.1 GİRİŞ

Diabetes mellitus oldukça kompleks bir kronik hastalık olup insülin eksikliği ve insülin etkisindeki defektler sonucu organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinleri uygun şekilde kullanamamasıyla ortaya çıkar. Hastalığın akut komplikasyonlarının önlenmesi ve uzun vadeli komplikasyonlarının (retinal, renal, nöral, kardiyak, periferik vasküler ve serebral) riskinin azaltılması için hasta, toplum ve sağlık çalışanlarının sürekli eğitimi hayattır.

### 3.2 DİYABET SINIFLAMASI

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında 1997 yılından itibaren Diyabet Tanı ve Sınıflamasında Uluslararası Uzmanlar Komitesi, Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından çeşitli kriterler yayınlanmıştır<sup>1-3</sup>.

Bu bölümde esas olarak ADA'nın 2014 yılında güncellenen kriterleri temel alınmıştır<sup>3</sup>.

Diabetes mellitus dört klinik kategoride sınıflanabilir:

- ❑ Tip 1 diyabet: Beta hücresi destrüksiyonu sonucunda gelişen mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir.
- ❑ Tip 2 diyabet: İnsülin direnci zemininde gelişen ilerleyici insülin salınım defekti mevcuttur.
- ❑ Diğer sebeplere bağlı başka spesifik diyabet tipleri: Örneğin, beta hücresi disfonksiyonunda genetik defektler, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis gibi) ve ilaç ya da kimyasalların indüklediği (organ transplantasyonu sonrası veya HIV/AIDS tedavisi) diyabet formları bu grupta yer alır.
- ❑ Gestasyonel diabetes mellitus (GDM): Gebelik öncesinde aşikar olmayan ve gebelik sırasında tanı konan diyabet formudur.

Tablo 3.1. Diabetes mellitusun etyolojik sınıflamas<sup>17</sup>

<b>I. Tip 1 diyabet</b> Beta hücre destrüksiyonu, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açar. A. Otoimmün B. İdiyopatik
<b>II. Tip 2 diyabet</b> Ön planda insülin direnci ile birlikte kısmi insülin eksikliğinin olduğu tablodan, ön planda insülin salınım defekti ile birlikte insülin direncinin olduğu tabloya kadar değişebilir.
<b>III. Diğer spesifik tipler</b> A. $\beta$ -hücresi fonksiyonunun genetik defektleri <input type="checkbox"/> Kromozom 20, HNF-4 $\alpha$ (MODY1) <input type="checkbox"/> Kromozom 7, glukokinaz (MODY2) <input type="checkbox"/> Kromozom 12, HNF-1 $\alpha$ (MODY3) <input type="checkbox"/> Kromozom 13, insülin promoter faktör-1 (IPF-1, MODY4) <input type="checkbox"/> Kromozom 17, HNF-1 $\beta$ (MODY5) <input type="checkbox"/> Kromozom 2, Neuro D1 (MODY6) <input type="checkbox"/> Kromozom 2, KLF11 (MODY7) <input type="checkbox"/> Kromozom 9, CEL (MODY8) <input type="checkbox"/> Kromozom 7, PAX4 (MODY9) <input type="checkbox"/> Kromozom 11, INS (MODY10) <input type="checkbox"/> Mitokondriyal DNA <input type="checkbox"/> Kromozom 11, Neonatal DM (Kir 6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) <input type="checkbox"/> Diğerleri B. İnsülin etkisindeki genetik defektler <input type="checkbox"/> Tip A insülin direnci <input type="checkbox"/> Lipoatrofik diyabet <input type="checkbox"/> Leprechaunizm <input type="checkbox"/> Rabson Mendenhall sendromu <input type="checkbox"/> Diğerleri C. Ekzokrin pankreas hastalıkları <input type="checkbox"/> Pankreatit <input type="checkbox"/> Travma/pankreatektomi <input type="checkbox"/> Neoplazi <input type="checkbox"/> Kistik fibroz <input type="checkbox"/> Hemokromatozis <input type="checkbox"/> Fibrokalküloz pankreopati <input type="checkbox"/> Diğerleri D. Endokrinopatiler <input type="checkbox"/> Akromegali <input type="checkbox"/> Cushing sendromu <input type="checkbox"/> Glukagonoma <input type="checkbox"/> Feokromositoma <input type="checkbox"/> Hipertiroidi <input type="checkbox"/> Somatostatinoma <input type="checkbox"/> Aldosteronoma <input type="checkbox"/> Diğerleri E. İlaç veya kimyasal ajanlar <input type="checkbox"/> Glukokortikoidler <input type="checkbox"/> Atipik anti-psikotikler <input type="checkbox"/> Antiviral ilaçlar <input type="checkbox"/> Beta-adrenerjik agonistler <input type="checkbox"/> Diazoksid <input type="checkbox"/> Fenitoin türevleri <input type="checkbox"/> Alfa-interferon <input type="checkbox"/> Nikotinik asit <input type="checkbox"/> Pentamidin <input type="checkbox"/> Proteaz inhibitörleri <input type="checkbox"/> Tiroid hormonu <input type="checkbox"/> Tiyazidler <input type="checkbox"/> Vacor <input type="checkbox"/> Diğerleri F. İnfeksiyonlar <input type="checkbox"/> Konjenital rubella <input type="checkbox"/> Sitomegalovirüs <input type="checkbox"/> Diğerleri G. İmmün mekanizmalarla nadir diyabet formları <input type="checkbox"/> Anti-insülin reseptör antikorları <input type="checkbox"/> Stiff-man sendromu <input type="checkbox"/> Diğerleri H. Diyabetle bazen birlikte görülen diğer genetik sendromlar <input type="checkbox"/> Down sendromu <input type="checkbox"/> Klinefelter sendromu <input type="checkbox"/> Turner sendromu <input type="checkbox"/> Wolfram (DIDMOAD) sendromu <input type="checkbox"/> Friedreich ataksisi <input type="checkbox"/> Huntington korea <input type="checkbox"/> Laurence-Moon-Biedl sendromu <input type="checkbox"/> Miyotonik distrofi <input type="checkbox"/> Porfiriya <input type="checkbox"/> Prader-Willi sendromu <input type="checkbox"/> Alström sendromu <input type="checkbox"/> Diğerleri
<b>IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)</b>

Bazı hastaların net olarak tip 1 veya tip 2 olarak sınıflanması söz konusu olabilir. Her iki tip diyabette de tanı sırasında ve daha sonraki hastalık seyrinde pek çok değişiklikler görülebilir. Diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başlangıç, tipik olarak tip 1 diyabette bildirilmekle birlikte, bazen tip 2 diyabette de görülür. Çocuk, ergen ve erişkinlerde tanı zamanında aşikar hale gelebilir<sup>3</sup>.

Diabetes mellitusun etyolojik sınıflaması Tablo 3.1'de verilmiştir.

### 3.2.1 Tip 1 Diyabet

#### İmmün mekanizmalara bağlı diyabet

Bu tip diyabet pankreasın beta hücrelerinin hücresel-araçlı otoimmün tahribatı sonucu gelişip tüm diyabetiklerin %5-10'unda görülür. Bu tahribatın otoimmün belirteçleri adacık hücresi antikorları (islet cell cytoplasmic antibody: ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asid dekarboksilaz 65 antikoru (anti-GAD), anti-tirozin fosfataz (insulinoma associated protein 2: IA-2) ve anti-fogrin (IA-2 $\beta$ ) gibi otoantikorlar olup genellikle açık hiperglisemisi ilk saptandığında bireylerin %85-90'ında mevcuttur<sup>4-7</sup>.

Ayrıca hastalığın kuvvetli HLA ilişkisi olup DQA ve DQB genleriyle bağlantılıdır, ayrıca DRB genlerinden etkilenir<sup>8,9</sup>. Bazı HLA-DR/DQ alelleri predispozan, bazıları ise koruyucu olabilir<sup>10</sup>.

Beta hücresi tahribat hızı çok değişken olup bazen çok hızlı (sıklıkla bebek ve çocuklarda), bazen yavaş (başlıca erişkinlerde) gelişebilir. Bazı hastalar ilk belirti olarak DKA, diğerleri orta derecede açlık hiperglisemisi gösterip infeksiyon ya da diğer streslerin varlığında hızla ve şiddetli hiperglisemi ya da DKA'ya ilerleyebilirler. Bazen de, özellikle erişkinler, uzun yıllar DKA'yı önleyecek kadar beta-hücre fonksiyonunu koruyup sonunda insülinsiz yaşayamayacak kadar düşük plazma C-peptid düzeylerine ulaşırlar. Nadiren 80'li veya 90'lı yaşlarda bu klinik tablo görülebilir. Çeşitli genetik predispozisyonların bazı çevresel faktörlerle etkileşimiyle  $\beta$ -hücrelerinin otoimmün tahribatı olmaktadır. Bu hastalardaki genetik predispozisyon; Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, myastenia gravis, Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, otoimmün hepatit, çölyak hastalığı ve vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklara da yol açabilir. Her ne kadar hastalık başlangıcında kişiler nadiren obez ise de, obezite varlığı tanıyı ekarte ettirmez<sup>11</sup>.

### İdiyopatik diyabet

Tip 1 diyabetin bazı formlarında etyoloji bulunamaz ve HLA ilişkisi yoktur. Bu hastaların bazılarında insülinopeni ile birlikte DKA'ya yatkınlık vardır ama otoimmünite belirteçleri yoktur. Bu kategoriye giren az sayıda hasta siyah ya da sarı ırktan olup epizodik DKA gösterirler<sup>12</sup>. Mutlak insülin gereksinimi, bu hastalarda bazen var bazen yok olabilir<sup>3</sup>.

### 3.2.2 Tip 2 Diyabet

Diyabetin bu şekli hastaların %90-95'inde görülür. İnsülin rezistansı ile birlikte kısmi insülin eksikliği mevcuttur. Bu hastalarda, en azından başlangıçta, bazen de hayat boyu, insülin tedavisi gerekmez. Beta hücrelerinin otoimmün tahribatı söz konusu değildir. Tip 2 diyabetiklerin çoğu kilolu veya obezdir ve obezitenin kendisi bir derece insülin direncine yol açar. Obez olmayan hastalarda da abdominal bölgede yağlanma artışı görülebilir. Spontan DKA nadiren görülür, hastalık genellikle infeksiyon gibi bazı hastalıkların stresi ile başlar. Tip 2 diyabet tanısı genellikle geç konur, çünkü hiperglisemi yavaş yavaş arttığı için hasta diyabetin klasik belirtilerini farkedemez. Kan insülin düzeyleri normal veya yüksek olmakla birlikte, fizyolojik kan glukoz düzeylerini kontrol edemeyecek şekilde yetersizdir. İnsülin rezistansı kilo kaybı veya ilaç tedavisi ile düzelse de nadiren normale döner. Bu tür diyabet daha önce GDM öyküsü olan kadınlarda, hipertansiyon veya dislipidemisi olan bireylerde daha sık görülür. Tip 2 diyabet riski yaş, obezite ve inaktif yaşam tarzı ile artar. Kompleks genetik etkilerle ortaya çıkan tip 2 diyabette, tip 1 diyabete göre daha güçlü genetik bir yatkınlık vardır<sup>13</sup>.

### 3.2.3 Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

#### Beta hücresinin genetik defektleri

Beta hücresi fonksiyonundaki monogenetik defektlerde hiperglisemi erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlar. Bu gruba '*maturity-onset diabetes of the young (MODY)*' adı verilir. MODY, insülin etkisinde minimal veya sıfır defekt ile birlikte bozulmuş insülin salınımı ile karakterizedir<sup>14</sup>. Otozomal dominant kalıtım söz konusudur. En sık görülen şekli (MODY3), 12. kromozom üzerindeki *hepatosit nükleer faktör-1 $\alpha$*  (HNF-1 $\alpha$ ) isimli transkripsiyon faktörünün mutasyonu ile gelişir. Bu formda şiddetli hiperglisemi genellikle puberteden sonra ortaya çıkıp tip 1 diyabet tanısı almalarına yol açabilir. MODY3 hastalarında sülfonilürelelere duyarlılık korunmakla birlikte, diyabetik retinopati ve nefropati sıklıkla gelişebilir.

İkinci bir form (MODY2) 7. kromozomun kısa kolu üzerindeki glukokinaz geni mutasyonu ile ilişkilidir. Glukokinaz, glukozu glukoz-6-fosfata çevirip bunun metabolizması sonucu insülin sekresyonunu uyarır, yani glukokinaz bir glukoz sensörü görevi görür. Glukokinaz geni defektif olduğunda, normal insülin sekresyonunu sağlamak için daha yüksek plazma glukoz düzeylerine ihtiyaç olur. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Nadiren mikrovasküler hastalık geliştirip, farmakolojik tedavi gerektirirler. Bunların dışında daha nadir görülen transkripsiyon faktörleri mutasyonları HNF-4 $\alpha$ , HNF-1 $\beta$ , *insülin promoter faktör-1 (IPF-1)* ve *neuro-D1* olarak sayılabilir. MODY5 (HNF-1 $\beta$ ) pankreatik atrofi, renal morfolojik ve fonksiyonel bozukluklar, genital traktus ve karaciğer testlerinde bozukluk gibi çoklu organ anormallikleri ile birlikte görülür<sup>11</sup>.

Mitokondriyal DNA'da noktasal mutasyonlar diyabet ve sarırlık ile ilişkili olarak rapor edilmiştir<sup>15</sup>. Mitokondriyal diyabette en sık görülen mutasyon 3243. pozisyonda tRNA<sub>L</sub>ösin geninde bulunup *alanin* yerine *glisin* geçişine yol açar<sup>16</sup>. '*Mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve stroke-benzeri (MELAS) sendromu*'nda benzer bir lezyon olmakla birlikte diyabet gelişmez. Bu sebeple farklı bir fenotipik ekspresyon olduğu sanılmaktadır.

Proinsülinin insüline dönüşmesinin olmadığı otozomal dominant genetik anormallikler nadir ailelerde bildirilmiştir ve glukoz intoleransı genellikle hafiftir. Benzer şekilde, mutant insülin molekülleri reseptörlerine güç bağlanarak glukoz toleransının bozulmasına yol açarlar.

#### İnsülin etkisinde genetik defektler

İnsülin reseptör mutasyonları hiperinsülinemi – orta derecede hiperglisemi – ciddi diyabet ekseninde değişebilir. Bu mutasyonu olan bazı bireylerde akantozis nigrikans vardır. Kadınlarda virilizasyon ve büyümüş, kistik overler görülebilir. Eski terminolojide bu sendroma 'tip A insülin rezistansı' denmekteydi. *Leprechaunizm* ve *Rabson-Mendenhall sendromu* insülin reseptör geninde mutasyonla giden iki

pediyatrik sendromdur. Leprechaunizm, tipik yüz görüntüsü ve erken yaşlarda ölümcül olmasıyla karakterizedir. İkincisi ise pineal bez hiperplazisi ve saç-tırnak anormallikleri ile karakterizedir<sup>17</sup>.

Lipoatrofik diyabette ise post-reseptör sinyal ileti yollarında patoloji olduğu düşünülmektedir<sup>17</sup>.

### Ekzokrin pankreas hastalıkları

Kanser dışında pankreası diffüz şekilde zedeleyen her süreç diyabete yol açabilir; adenokarsinomlar ise pankreasın küçük bir kısmını tutmalarına rağmen diyabete yol açabilirler. *Fibrokalküloz pankreatopati* sırta yayılan karın ağrısı ve pankreasta kalsifikasyonlar ile karakterizedir<sup>13</sup>. Ekzokrin kanallarda kalsiyum taşları ve otopsiyerde pankreatik fibrozis bulunur.

### Endokrinopatiler

Tablo 3.1'de belirtilen endokrin hastalıklar genellikle daha önce mevcut insülin sekresyon defekti olan bireylerde diyabete yol açabilir<sup>17</sup>. Hormon fazlalığı ortadan kaldırılınca tipik olarak diyabet düzelir.

Somatostatinoma ve aldosteronomaların indüklediği hipokalemi, kısmen insülin sekresyonunu inhibe ederek diyabete sebep olabilir.

### İlaç veya kimyasallarla indüklenen diyabet

Vacor (sıçan zehiri) ve intravenöz pentamidin beta hücrelerinde kalıcı hasar yapar. Nikotik asit ve glukokortikoidler insülin etkisini engeller. Hastalar  $\alpha$ -interferon aldığı anda adacık hücreleri antikorları ile birlikte insülin eksikliği ortaya çıkabilir<sup>17</sup>. Bazı ilaçlar ise insülin rezistansı olanlarda diyabeti tetikleyebilir.

### İnfeksiyonlar

Çeşitli virusler, örneğin konjenital rubella, koksaki-B virusu ve sitomegaloviruslar diyabetle ilişkili bulunmuşlardır<sup>17</sup>.

### İmmün mekanizmalı nadir diyabet formları

Santral sinir sisteminin otoimmün bir hastalığı olan '*Stiff-man sendromu*', aksiyal adalelerde ağırlı spazmlarla birlikte sertlik ve yüksek titrede anti-GAD otoantikorları ile karakterizedir<sup>18</sup>. Yaklaşık 1/3 hastada diyabet gelişir. Anti-insülin reseptör antikorları, insülin reseptörlerine bağlanarak insülin etkisini ortadan kaldıracakları gibi, bazen de insülin agonisti gibi etki edip hipoglisemiye yol açabilirler. Bu antikorlar, bazen sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklarda bulunabilir. Hastalarda sıklıkla akantosis nigrikans görülür. Eski terminolojide bu sendroma '*tip B insülin rezistansı*' denilmektedir.

### Diyabetle ilişkili diğer genetik sendromlar

Birçok genetik sendromda diyabet insidansı artmıştır. Bunlardan Wolfram (DIDMOAD) sendromu, otozomal resesif olarak geçer ve otopside beta-hücrelerinin yokluğu ile karakterizedir. Ek olarak diabetes insipidus, hipogonadizm, optik atrofi ve sensorinöral sağırılık bulunur<sup>19</sup>.

### 3.2.4 Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

İlk olarak gebelik sırasında ortaya çıkan diyabete gestasyonel diyabet (GDM) adı verilip pregestasyonel diyabeti olanlar bu tanının dışında tutulur. Tüm gebeliklerin yaklaşık %7'sinde (popülasyona göre %1-14 arasında değişen oranlarda) GDM görülmektedir<sup>2,3,17,20</sup>.

## 3.3 DİYABET TANISI

Kişi için diyabet tanısının yaşam boyu etkileri vardır. Dolayısıyla hem tanıyı koyan hekimin hem de test edilen kişinin tanıya tam olarak inanması gerekir. Semptomatik bireyde bu kolayken, asemptomatik bireyde bir kere anormal bir test bulununca başka bir test ile bu teyit edilmelidir. Tip 2 diyabeti olan bireylerin %30-50'si asemptomatikdir<sup>17,20</sup>.

### 3.3.1 Semptomatik Bireylerde Diyabetin Klinik Tanısı

Klasik diyabet semptomları olan susuzluk, çok su içme ve sık idrara çıkma, kilo kaybı, tekrarlayan infeksiyonlar ve daha ciddi vakalarda prekoma ya da koma varlığında tek bir yüksek plazma glukoz değeri tanıyı kesinleştirmek için yeterlidir. Eğer venöz plazma glukoz düzeyi 200 mg/dL üstünde ise tanı konur. WHO, 90-200 mg/dL arası değerleri tanı koymak için yetersiz bulur ve aşağıda anlatılacak ek testlerin yapılması gerekir<sup>20</sup>.

### Tanısal diyabet testleri

Diyabet tanısı 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrasında açlık plazma glukozu (APG) veya 2. saat plazma glukozu (2.saat-PG) değerlerine dayanarak konur<sup>20</sup>. Son zamanlarda Uluslararası Uzmanlar Komitesi HbA1c'yi diyabet tanısı için üçüncü seçenek olarak bildirmiştir<sup>21</sup> (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Diyabet tanı kriterleri<sup>3</sup>

1). HbA1c $\geq$ %6.5 bulunması. (Test NGSP sertifikalı bir metod kullanan laboratuvarlarda yapılmalı ve DCCT metoduna göre standardize edilmiş olmalıdır.)
VEYA

Tablo 3.2. Diyabet tanı kriterleri<sup>3</sup>

2). APG $\geq$ 126 mg/dL bulunması. (Açlık, en az 8 saat hiç kalori alınmaması olarak tanımlanır.)
VEYA
3). OGTT 2.saat-PG $\geq$ 200 mg/dL bulunması. (Test, WHO tarafından tanımlandığı şekilde, suda eritilmiş 75 g anhidros glukoz eşdeğeri içeren solüsyon kullanılarak yapılmalıdır.)
VEYA
4). Klasik hiperglisemi semptomları olan veya hiperglisemik kriz ile gelen hastada rastgele bakılan plazma glukozunun $\geq$ 200 mg/dL olması.

### Glikozillenmiş HbA1 (HbA1c)

Yapılan HbA1c testinin ölçüm yöntemi *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) tarafından sertifikalandırılmış olmalıdır<sup>20</sup>.

APG ve OGTT'ye göre HbA1c ölçümü avantajları arasında kolaylık (açlık gerekmemesi), daha fazla preanalitik stabilite ve stres veya hastalık sırasında günden güne dalgalanmanın daha az olması şeklinde sıralanabilir. Buna karşılık maliyet, bazı yörelerde HbA1c testinin bulunmaması ve ortalama glukoz ile HbA1c arasında tam korelasyon olmaması göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı anemi ve hemoglobinopatilerin varlığında HbA1c düzeylerini yorumlamak problem yaratabilir. *Sickle cell trait* gibi anormal hemoglobin fakat normal kırmızı küre döngüsü olan hastalarda anormal hemoglobinlerle interferans yapmayan bir HbA1c ölçüm yöntemi kullanılmalıdır. Gebelik, yakın zamanda kan kaybı veya transfüzyonu, veya bazı anemilerde kırmızı küre döngüsü anormal olduğundan, diyabet tanısı için sadece glukoz kriterleri kullanılmalıdır<sup>3</sup>. *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*'e göre APG eşik değeri ( $\geq$ 126 mg/dL)'ne kıyasla HbA1c eşik değeri ( $\geq$ %6.5) 1/3 oranında daha az hastaya tanı koydurur<sup>22</sup>. Buna karşın iki saatlik OGTT değeri ise daha fazla kişiye tanı koydurmaktadır<sup>23</sup>.

İki farklı testte diskordans varsa tanı için eşik değer in üstünde olan test tekrarlanmalıdır.

### Prediyabet (diyabet riskinin arttığı kategori)

Diabetes mellitusun tanı ve sınıflaması için kurulan komite kan glukoz değerleri diyabet kriterlerini tutmayan ama normal sayılmayacak kadar yüksek olan gruba APG: 100–125 mg/dL ise bozulmuş açlık glukozu (IFG), OGTT testinde 2.saat-PG: 140–199 mg/dL ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanımını yapmıştır<sup>24</sup>. WHO ise IFG için eşik değeri 110 mg/dL kabul etmektedir<sup>2</sup>.

Prediyabet, IFG veya BGT bulunan bireyler için kullanılır ve ileride diyabet gelişme riskinin yüksek olduğunu gösterir. Bu kategorideki bireylerde obezite, özellikle abdominal veya viseral obezite, yüksek trigliserid veya düşük HDL-kolesterol düzeyleri olan dislipidemi ve hipertansiyon görülebilir.

Buna karşılık HbA1c değerleri %5.5 ile 6.0 arasında olanlarda 5-yıllık kümülatif diyabet insidansı %9-25, %6.0 ile 6.5 arasında olanlarda ise %25–50 olacak şekilde, diyabet riski artar. Bu risk, HbA1c değeri %5.0 olanlara göre 20 misli bir artışı temsil etmektedir<sup>25</sup>. *Dolayısıyla HbA1c değeri %5.7–6.4 arasında olanlar da prediyabetik kabul edilmektedir.*

### 3.3.2 Asemptomatik Bireylerde Diyabet Testleri

Kilolu veya obez (BKİ  $>$ 25 kg/m<sup>2</sup>) olup diyabet için bir veya daha fazla risk faktörü olan bireylerde prediyabet ve tip 2 diyabeti saptamak için test yapılmalıdır. Bu risk faktörleri olmayanlarda testlere 45 yaşında başlanmalıdır. Testler normal ise 3 yıllık aralıklarla testler tekrarlanmalıdır<sup>3</sup>. Diyabet veya prediyabet tanısı için HbA1c, APG veya 2 saatlik 75 gram glukozlu OGTT yapılması uygundur. Prediyabet saptanan kişilerde diğer kardiyovasküler risk faktörleri araştırılmalı ve mevcutsa tedavi edilmelidir. Bu kişiler diyabet gelişimi açısından ise yılda bir kez test edilmelidir.

Diyabet için risk faktörleri arasında; fiziksel inaktivite, diyabeti olan birinci dereceden bir akrabanın olması, GDM öyküsü olan veya 4 kg üstünde (makrozomik) bebek doğurmuş olan kadınlar, hipertansiyon (kan basıncı  $\geq$ 140/90 mmHg olanlar) ve antihipertansif alanlar, HDL-kolesterol  $\leq$ 35 mg/dL veya trigliserid düzeyi  $\geq$ 250 mg/dL olanlar, polikistik over sendromu olan kadınlar, daha önce HbA1c %5.7-6.4, IFG veya BGT bulunmuş olanlar, insülin rezistansı ile ilişkili diğer durumları olanlar (örneğin, akantozis nigrikans) ve kardiyovasküler hastalık hikayesi olanlar sayılabilir<sup>17</sup>.

### 3.3.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanısı

İlk prenatal görüşmede risk faktörü olanlar standart testler kullanılarak taranmalıdır. GDM taraması ise 24-28. gebelik haftasında yapılmalıdır<sup>3,17</sup>. GDM tanısı konulmuşsa postpartum 6-12. haftalarda 75-g OGTT ile gebelik dışı kriterler kullanılarak tarama yapılmalıdır<sup>20,23</sup>. GDM öyküsü olup prediyabet saptanan kadınlara yaşam tarzı önerileri yapılmalı veya metformin tedavisi düşünülmelidir.

Obezite ve diyabet epidemisine paralel olarak çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda tip 2 diyabet sıklığının artmış olması, tanı konmamış tip 2 diyabetli kadın sayısında artışa yol açmıştır. Bu nedenle risk faktörleri olan kadınları ilk prenatal muayenede standart testler ile taramak gerekir.

Gestasyonel diyabet (GDM) taraması iki yoldan yapılabilir:

1. Tek basamaklı, 2-saatlik 75-g glukozlu OGTT ile
2. İki basamaklı, rastgele bir zamanda 1-saatlik 50-g glukoz yüklemesi ve pozitif sonuç alınarlarda, 3-saatlik 100-g glukozlu OGTT ile (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Gestasyonel diyabet tanı ve tarama testleri<sup>20</sup>

Tek basamaklı test (IADPSG konsensusu)
Daha önce aşikar diyabet tanısı olmayan kadınlarda 24.-28. gestasyon haftalarında , en az 8 saat açlığı takiben sabah 75-g glukozlu OGTT yaparak açlık, 1.saat ve 2.saat plazma glukoz ölçümleri yapılır. Aşağıdaki plazma glukoz kesim değerlerinden herhangi biri yüksek bulunursa GDM tanısı konur: <ul style="list-style-type: none"><li>• APG &gt;92 mg/dL</li><li>• 1.saat-PG &gt;180 mg/dL</li><li>• 2.saat-PG &gt;153 mg/dL</li></ul>
İki basamaklı test (NIH konsensusu)
<b>1. Basamak:</b> Daha önce aşikar diyabet tanısı olmayan kadınlarda gebeliğin 24.-28. haftalarında (açlık olmaksızın) 50-g glukozu takiben 1.saat plazma glukoz ölçümü $\geq 140$ mg/dL ise 2. Basamak teste geçilir. <b>2. Basamak:</b> En az 8 saat açlığı takiben sabah 100-g glukozlu OGTT testi uygulanır. Bu testte aşağıdaki plazma glukoz kesim değerlerinden en az ikisi yüksek bulunursa GDM tanısı konur: <ul style="list-style-type: none"><li>• APG <math>\geq 95</math> mg/dL</li><li>• 1.saat-PG <math>\geq 180</math> mg/dL</li><li>• 2.saat-PG <math>\geq 155</math> mg/dL</li><li>• 3.saat-PG <math>\geq 140</math> mg/dL</li></ul>

Amerikan Diyabet Cemiyeti tarafından 2011 yılında yayınlanan rehberde, 'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups' (IADPSG) konsensus toplantısına dayanarak, daha önce diyabeti olduğu bilinmeyen tüm kadınlarda 24.-28. gestasyonel haftalarda 75-g glukoz ile OGTT yapılması önerilmiştir<sup>11</sup>. Tanımlanan açlık, birinci ve ikinci saat eşik glukoz değerlerinin GDM prevalansını %5-6'dan yaklaşık %15-20'ye çıkaracağı öngörülmüştür<sup>26</sup>. Çünkü bu testte iki değil sadece bir anormal değer tanıyı koymaya yeterli olmaktadır. Bu kriterlerle tanı konduğunda GDM sıklığındaki artışın maliyeti ve tıbbi alt-yapı kapasitesini etkileyeceği ve daha önce normal kabul edilen gebeliklere tıbbi müdahalenin artacağı ileri sürülmüştür. Ancak dünyadaki obezite ve diyabet sıklığındaki artış nedeniyle, anne ve bebeklerin sağlığını korumak için bu kriterler kabul edilmiştir. Daha düşük glukoz eşiklerinde tedavi yapılması iri doğumları (large-for-gestational age: LGA) azaltabilir ama sezeryanları azalttığı gösterilmemiştir. Bu kadınların takip sıklığı ve kriterleri de standardize edilmemiştir.

Bu önerilere karşılık, National Institutes of Health (NIH) paneli, aynı verileri gözden geçirerek iki-adımlı yaklaşımı, yani 1-saatlik 50-g glukozlu tarama testi sonrası pozitif çıkanları 3-saatlik, 100-g glukozlu OGTT ile test etmeyi tavsiye etmiştir<sup>27</sup>. Bu şekilde daha yüksek eşikli maternal hiperglisemi tedavisinin, neonatal makrozomi, LGA, omuz distosisi sıklığını azaltıp küçük bebeklerin (SGA: small-for-gestational-age) doğumunu arttırmayacağı bildirilmiştir<sup>28</sup>.

İki grup tarafından farklı önerilerin verilmesi, yeterli veri eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Her toplum mevcut

alt-yapı, maliyet ve zarar/yarar hesaplarına göre kriterlerini saptamalıdır.

### 3.3.4 Glukoz Ölçümleri

Açlık sırasında arteriyel, venöz ve kapiller kandaki glukoz düzeyleri benzer. Yemek sonrası ise kapiller ve arteriyel kan glukoz düzeyleri venöz değerlere göre oldukça yüksek olabilir; zira dokular, kandaki glukozu arterlerden kapillerlere ve sonra venlere geçerken tüketirler.

Glukoz tam kan, plazma veya serumda ölçülür. Tarihsel olarak kan glukoz değerleri tam kanda verilirken, çoğu laboratuvar artık plazma veya serum glukoz değerlerini ölçmektedir. Eritrositlerin protein (hemogloblin) konsantrasyonu seruma göre daha yüksek olduğundan, serum su içeriği daha yüksektir ve dolayısıyla tam kana göre daha fazla erimiş glukoz bulunur. Tam kan glukoz değerleri, 1.15 ile çarpılırsa genellikle serum/plazma düzeylerine ulaşılır.

Normalin üstünde eritrosit veya lökosit varlığında aşırı glikoliz nedeniyle, örnek yeterince çabuk işleme tabi tutulmazsa glukoz düzeylerinde önemli düşme olabilir. Plazma/serumun santrifüj ve ayrılmasından önce kan örneğinin tutulduğu ısı da glukoz düzeylerini etkiler. Buzdolabı ısısında ise birkaç saat boyunca glukoz stabil kalır. Glukoz kaybı florürlü (gri tıpalı) tüpler kullanılarak önenebilir; çünkü florür glikolizi inhibe eder. Bu tüpler bir laboratuvaradan diğerine nakil yapılacaksa kullanılabilir. Kırmızı tıpalı tüpler de, santrifüj edilerek serum hücrelerden ayrıldığında, glukozu korur<sup>29</sup>.

### KAYNAKLAR

3. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 20 (7):1183-97, 1997.
4. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org, 1999.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. *DiabetesCare*, 37(Suppl 1): S14-S80, 2014.
6. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet*, 367(9513): 847-58, 2006.
7. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, et al. Prediction of autoantibody and progression to type 1 diabetes: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab*, 89(8): 3896-902, 2004.
8. Vardi P, Ziegler AG, Matthews JH, et al. Concentration of insulin autoantibodies at onset of type 1 diabetes. Inverse log-linear correlation with age. *Diabetes Care*, 11(9): 736-9, 1988.
9. Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, et al. Participating Laboratories. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes. Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes*, 47(12): 1857-66, 1998.
10. Pugliese A, Bugawan T, Moromiso R, et al. Two subsets of HLA-DQA1 alleles mark phenotypic variation in levels of insulin autoantibodies in first-degree relatives at risk for insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest*, 93(6): 2447-52, 1994.
11. Nejentsev S, Howson JM, Walker NM, et al. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature*, 450 (7171): 887-92, 2007.



12. Morahan G. Insights into type 1 diabetes provided by genetic analyses. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 19(4): 263-70, 2012.
13. ADA Clinical Practice Recommendations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 34(Suppl 1): S62-S69, 2011.
14. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, et al. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev*, 29(3): 292-302, 2008.
15. Alberti KGMM. The classification and diagnosis of diabetes mellitus. Textbook of Diabetes. 4th edition. Eds: Holt RIG, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. Singapore, WileyBlackwell, 2010, p. 24-30.
16. Timsit J, Bellanne-Chantelot C, Dubois-Laforgue D, Velho G. Diagnosis and management of maturity-onset diabetes of the young. *Treat Endocrinol*, 4(1): 9-18, 2005.
17. Maassen JA, 'T Hart LM, Van Essen E, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes*, 53(Suppl 1): S103-S109, 2004.
18. Maassen JA, Jahangir Tafrechi RS, Janssen GM, et al. New insights in the molecular pathogenesis of the maternally inherited diabetes and deafness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 35(2): 385-96, 2006.
19. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 36(Suppl 1): S67-S74, 2013.
20. McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, et al. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes. *Arc Neurol*, 69(2): 230-8, 2012.
21. d'Annunzio G, Minuto N, D'Amato E, et al. Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes, optic atrophy and deafness): clinical and genetic study. *Diabetes Care*, 31(9): 1743-5, 2008.
22. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37(Suppl 1): S81-S90, 2014.
23. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 32(7):1327-34, 2009.
24. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the US population in 1988-2006. *Diabetes Care*, 33(3): 562-8, 2010.
25. Picon MS, Murri M, Munoz A, et al. Hemoglobin A1C versus oral glucosetolerance test in postpartum diabetes screening. *Diabetes Care*, 35(8): 1648-53, 2012.
26. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26: 3160-7, 2003.
27. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systemic review. *Diabetes Care*, 33(7): 1665-73, 2010.
28. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33(3): 676-82, 2010.
29. Vandorsten JP, Dodsden WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements*, 29(1): 1-31, 2013.
30. Horvath K, Koch K, Jettler K, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 340:c1395, 2010.
31. Chiaohsin Y, Chiawei C, Jenshinn L. A comparison between venous and finger-prick blood sampling on values of blood glucose. *Int Proc Chem Biol Environ Eng*, 39: 206-10, 2012.



KISIM: 3

# **DIABETES MELLITUS EPİDEMİYOLOJİSİ**



Prof. Dr. Candeğer YILMAZ<sup>1</sup>, Prof. Dr. İlhan SATMAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İZMİR

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL

## ÖZET

Tip 1 diyabet, pik sıklığı daha çok puberte yıllarında görülmekle birlikte, hemen her yaşta ortaya çıkabilir. Tip 1 diyabet insidansı, dünyanın çeşitli toplumları arasında 50-100 kat farklılık gösterir. En yüksek insidans, Kuzey Avrupa ve Avrupa kökenli topluluklarda görülmektedir. Çocukluk çağında her iki cinsiyette eşit oranda görülse de genç yetişkin yaşlarda erkeklerde biraz daha yüksek oranda rastlanır.

Tüm toplumlarda çocukluk çağı tip 1 diyabet insidansı hızla artmaktadır. Avrupa'da, özellikle 5 yaş altı tip 1 diyabet insidansı, son 20 yılda iki kat artmıştır. Tip 1 diyabet epidemiyolojisi ile ilgili bilgilerimiz, çoğunlukla çocukluk çağı (15 yaş altı) insidans çalışmalarına dayanmaktadır. Oysa tip 1 diyabetin 15 yaş üstü, hatta erişkin bireylerde görülen formları da mevcuttur. İlk kez 1995 yılında bir grup araştırmacı tarafından '*erişkinde latent otoimmün diyabet*' (latent autoimmune diabetes in adults: LADA) adı verilen ve başlangıçta insülin gerektirmediği için tip 2 diyabet ile karışabilen, farklı bir tip 1 diyabet formu tanımlanmıştır. Erişkin yaşlarda tip 1 diyabet ile tip 2 diyabet arasında ayırım yapmak her zaman kolay değildir. Bu nedenle tip 1 diyabetin yaşam boyu gerçek insidansı bilinmemektedir.

Tip 1 diyabet insidansındaki artış, yaşam tarzının değişmesi ve çevresel faktörlerin katkısını yansıtmakla birlikte; virüsler, immünizasyon, yaşamın ilk aylarında inek sütü bazlı mama ile beslenme ve D vitamini eksikliği gibi spesifik faktörlerin rolü halen tartışmalıdır.

## 4.1 GİRİŞ

Tip 1 diyabetin görülme sıklığı; yaş, cinsiyet, aile öyküsü, etnik köken ve coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Her yaşta görülebilmekle beraber genellikle çocuklarda veya genç erişkinlerde görülür.

Tip 1 diyabetli sayısı hem zengin hem de fakir ülkelerde gün geçtikçe artmaktadır. Dünyadaki genel ortalama yıllık artış %3'tür<sup>1</sup>. Tip 1 diyabet insidansındaki yıllık artış Avrupa, Orta Doğu ve Avustralya'da %2-5 arasında bildirilmektedir<sup>2-6</sup>. Aynı şekilde Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)'nde de çoğu yaş ve etnik grupta tip 1 diyabet sıklığının arttığı

görülmektedir<sup>7-8</sup>. Philadelphia'da 5 yaşından küçük çocuklarda 1985 ve 2004 yılları arasındaki artış oranının %70 olduğu rapor edilmiştir<sup>9</sup>.

Avrupa'da 17 ülkede 0-4, 5-9, 10-14 yaş gruplarındaki çocuklarda, tip 1 diyabetin yıllık artış oranlarını araştıran EURODIAB çalışmasında, 1989-2003 yılları arasında bu yaş gruplarında sırasıyla; %5.4, %4.3 ve %2.9 artış oranları saptanmıştır. Takip edilen 15 yıllık sürede ortalama yıllık artışın ise %3.9 olduğu bildirilmiştir<sup>6</sup>. Aynı çalışmada 2005-2020 yılları arasında, en hızlı artışın 5 yaşından küçük çocuklarda gerçekleşerek insidansın, yaklaşık iki kat artacağı, genel olarak 0-14 yaş grubunda ise 15 yıl içinde %60 oranında artış görüleceği öngörülmektedir.

#### 4.1.1 Tip 1 Diyabet Neden Artıyor?

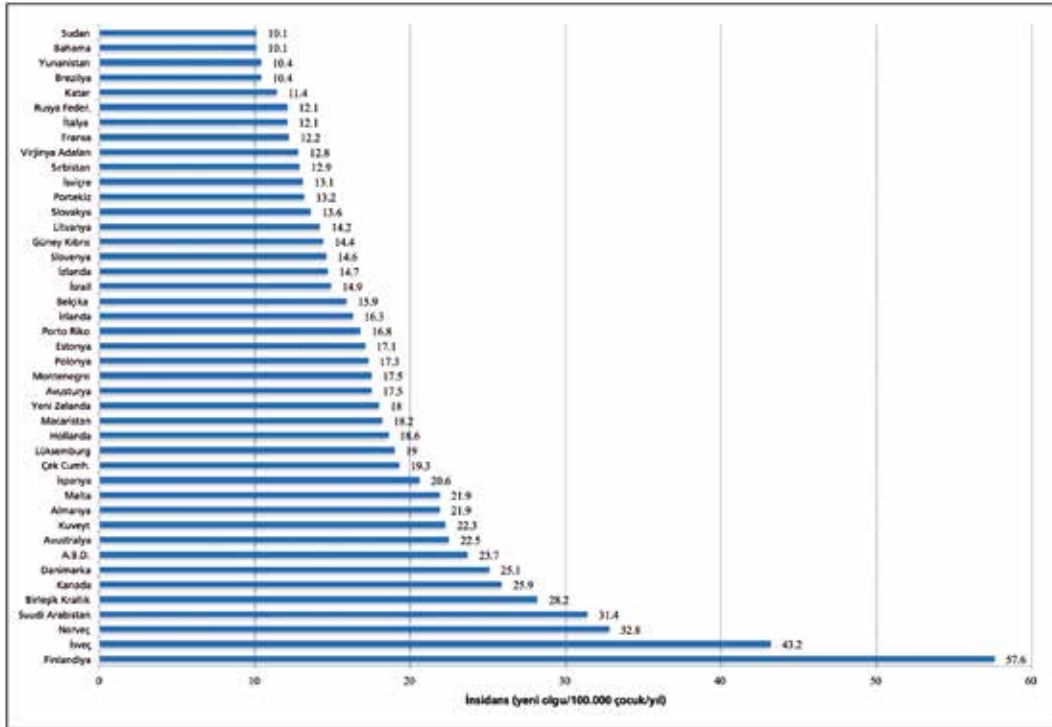
Tip 1 diyabetteki artışın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Fakat çevresel risk faktörleri, intrauterin yaşamdaki olaylar, erken yaşamdaki diyet ve viral enfeksiyonlar bu artışa neden olabilir<sup>10</sup>. Yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren tip 1 diyabetli olguların artmasını açıklamak için iki ayrı hipotez ileri sürülmüştür<sup>11</sup>: 1) *Hızlandırıcı hipotez*: Birinci derece yakını tip 1 diyabetli olduğu halde çoğu kişide diyabet gelişmemesi, uzun yıllar çevresel faktörlerin koruyucu rolü ile açıklanmıştır. Fakat günümüzde aşırı beslenme sonucu, insülin rezistansının çocukluktan itibaren artması ile otoimmünitenin tetiklendiği ve bu durumun hastalığın daha küçük yaşlarda başlamasına yol açtığı düşünülmektedir<sup>12</sup>. 2) *Hijyen hipotezi*: Gelişmiş toplumlarda enfeksiyonlar ve paraziter hastalıkların azalması sonucu antijenik uyarımlarla temasın azalması, çocuklarda immün savunma mekanizmalarının geç olgunlaşmasına neden olur. Bu durumda alerjik ve otoimmün hastalıklara yatkınlığın artabileceği ileri sürülmüştür<sup>11</sup>. Gelişmekte olan toplumlarda ise çocukluk çağı hastalıklarının eradikasyonu sağlanmadığı için yaşamın ilk haftalarından itibaren zorunlu aşılama programları uygulanmaktadır. Aşılamanın immün savunma sistemlerini güçlendirdiği, bu sebeple tip 1 diyabetin daha az görüldüğü de ileri sürülmektedir. Aslında bu düşünce de dolaylı yoldan hijyen hipotezini desteklemektedir.

#### 4.1.2 Çocukluk Çağı (0-14 Yaş) Tip 1 Diyabet İnsidansı

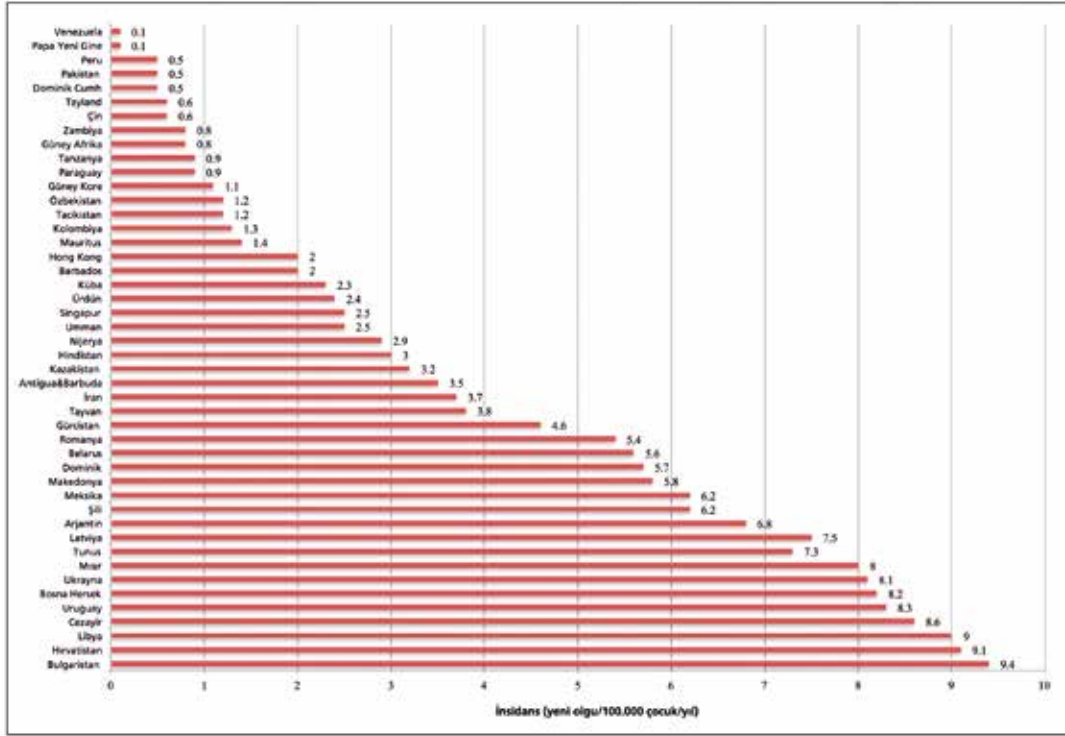
Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından yayınlanan Diyabet Atlası'nın son verilerine göre çocukluk çağı (0-14 yaş) tip 1 diyabet insidansının yüksek ( $\geq 10/100.000$  çocuk/yıl) ve düşük ( $< 10/100.000$  çocuk/yıl) olduğu ülkeler, sırası ile Şekil 4.1A ve Şekil 4.1B'de gösterilmiştir<sup>1</sup>.

Tip 1 diyabet, Avrupa kökenli olan topluluklarda daha sık görülmektedir. Avrupa içinde özellikle İskandinav ülkeleri ve Kuzey Batı Avrupa ülkeleri en yüksek insidansa sahiptir. Finlandiya'da 0-14 yaş tip 1 diyabet insidansı 57.4/100.000 çocuk/yıl iken, Makedonya'da insidans 3.9/100.000 çocuk/yıldır<sup>6</sup>. Tip 1 diyabet, genetik olarak birbirleri ile ilişkili popülasyonlarda da farklı sıklıkta görülmektedir. Tip 1 diyabetin, İzlanda'da yaşayan Norveç asıllı çocuklara göre, Norveç'li çocuklarda; benzer şekilde Estonya'da yaşayan Fin asıllı çocuklara göre, Finlandiya'lı çocuklarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir<sup>13</sup>.

Danimarka, Finlandiya, Sardunya, Birleşik Krallık ve A.B.D. verileri, tanı araçlarının da artması ile birlikte, tip 1 diyabet insidansının 20. yüzyılın ortalarında arttığını göstermiştir<sup>5</sup>. Finlandiya'dan yayınlanan son verilerde çocukluk çağında, yaşa göre standardize edilmiş tip 1 diyabet insidansının 25 yıl içinde (1980'de 31.4/100.000 çocuk/yıl iken, 2005'te 64.2/100.000 çocuk/yıl) ikiye katlandığı bildirilmiştir<sup>14</sup>.



Şekil 4.1A. Çocukluk çağı (0-14 yaş) tip 1 diyabet insidansı yüksek ülkeler<sup>1</sup>



Şekil 4.1B. Çocukluk çağı (0-14 yaş) tip 1 diyabet insidansı düşük ülkeler<sup>1</sup>

Halen insidansın en yüksek olduğu ülkelerin, belki de bu artış eğilimini gösteren ilk ülkeler olduğu düşünülmektedir. Bunu destekleyen kanıtlar, daha önce insidansın düşük olduğu bilinen Orta ve Doğu Avrupa'daki bazı ülkelerde tip 1 diyabetin hızla artmakta olduğunu gösteren çalışmalardır<sup>6</sup>.

Avrupa kökenli olmayan topluluklarda tip 1 diyabet insidansı, genel olarak düşük bulunmakla birlikte, son yıllarda tip 1 diyabetin pek çok toplulukta arttığı rapor edilmiştir. Örneğin Suudi Arabistan ve Kuveyt'te insidansın sırası ile 31.4 ve 22.3/100.000 çocuk/yıl'a ulaştığı saptanmıştır<sup>1</sup>. Aynı şekilde, Polonya'da da 15 yaş altı çocuklarda tip 1 diyabet insidansının 1989'dan (5.4/100.00 çocuk /yıl), 2004'e (17.7/100.000 çocuk/yıl) arttığını bildiren bir çalışma yayınlanmıştır<sup>15</sup>. Diğer taraftan Çin ve Hindistan'da insidansın çok düşük olduğu (sırası ile 3/100.000 çocuk/yıl ve 0.6/100.000 çocuk/yıl) bildirilmekle birlikte, tip 1 diyabetli çocuk sayısı bakımından bu ülkeler ilk sıralarda gelmektedir<sup>1</sup>.

Burada önemli olan bir nokta da tip diyabetin insidans oranları ile ilgili bilgilerimizin genellikle 15 yaş altı çocuklardaki verilere dayanmasıdır. Otuzlu, 40'lı yaşlara kadar yeni tanı almış tip 1 diyabetlilerin arşivlendiği seriler yok denecek kadar azdır. Bu sebeple de tip 1 diyabetin yaşam boyu gerçek insidansı bilinmemektedir. Özellikle İsveç ve Belçika'dan gelen verilerde tip 1 diyabetin 15 yaş altı çocuklarda arttığı, buna karşılık 15 yaş üstü grupta tip 1 diyabet sıklığının azaldığı bildirilmektedir<sup>11</sup>. Gerçekten de tip 1 diyabet insidansının puberte yaşlarında pik yaptığı ve gelişmiş toplumlarda puberte başlangıcının giderek daha erken yaşlara kaydığı düşünülürse bu gözlem doğru olabilir.

Sonuç olarak bu konuda iki hipotez ileri sürülmektedir: 1) Tip 1 diyabetin insidansı gerçekten artmaktadır. 2) Hastalık aslında artmamakta, sadece başlangıç yaşı giderek küçülmektedir. Bunlardan hangisinin geçerli olduğu şimdilik bilinmemektedir.

#### 4.1.3 Erişkinde Latent Otoimmün Diyabet (LADA)

İlk kez Irvine ve ark., 1976 yılında adacık antikor (islet cell antibody: ICA) pozitif olan tip 2 diyabetli bireylerde, ICA negatif olanlara göre, insülin gereksiniminin çok daha hızlı bir şekilde ortaya çıktığını bildirmişlerdir<sup>16</sup>. Erişkinde latent otoimmün diyabet tanımı ise klinik olarak tip 2 diyabetli olarak sınıflandırıldığı halde; GAD veya diğer adacık otoantikorları (ICA, IA-2, IAA, ZnT8, vb.) pozitif olan olguları tanımlamak üzere 1995 yılında literatüre kazandırılmıştır<sup>17</sup>. Bu olguların %80'inde, tanıdan itibaren beş yıl içinde insülin ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Aslında bu bireyler tip 1 diyabet fenotipine sahiptir. Bu sebeple güncel rehberlerde tip 1 diyabetin alt grubu olarak sınıflandırılmaktadır. Klasik tip 1 diyabetten başlıca farkları; insülin gereksiniminin nispeten daha geç ortaya çıkması ve diyabetin biraz daha ileri yaşlarda başlamasıdır.

Tip 1 ve tip 2 diyabet arasında kalan diyabet formlarını tanımlamak için 'tip 1.5 diyabet', 'insülin gerektirmeyen otoimmün diyabet' veya 'yavaş seyirli tip 1 diyabet' gibi terimler de kullanılmaktadır. LADA tanımı, heterojen klinik tabloları içerisinde barındırmaktadır. Fenotipik özellikleri ile tip 1

diyabete yakın olan formunda serumda yüksek titrede anti-GAD antikorları bulunmaktadır<sup>17,18</sup>.

Avustralya'da yapılan bir çalışmada LADA'nın beş karakteristik özelliği belirlenmiştir<sup>18</sup>:

1. Diyabetin 50 yaşından önce başlaması
2. Tanıda akut belirtilerin olması
3. BKİ <25 kg/m<sup>2</sup> olması
4. Otommün hastalık öyküsü
5. Ailede otoimmün hastalık öyküsü

Eğer bu faktörlerden en az ikisi mevcut ise LADA tanısı %71 özgüllük ile konulmakta, buna karşılık bu kriterlerin hiçbirisi bulunmadığında negatif prediktif değeri %99 olmaktadır<sup>18</sup>. Ancak bu kriterler diğer toplumlar için valide edilmemiştir.

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (*United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS*)'nın 25-34 yaş grubundaki genç katılımcıları arasında adacık antikorları prevalansı %34 iken, 55-65 yaş grubunda antikor pozitifliği oranı %9'dur. Avrupa'da genel olarak tip 2 diyabetlilerin %10'unda otoimmün diyabet olduğu varsayılmaktadır<sup>19</sup>.

## 4.2 PREDİSPOZAN FAKTÖRLER

### 4.2.1 Yaş ve Cinsiyetin Etkisi

Çocukluk çağındaki tip 1 diyabetin ortaya çıkmasında başlıca iki pik görülmektedir. Birinci pik 4-6 yaşlarında iken, ikinci pik 10-14 yaşlarında olmaktadır<sup>20-22</sup>. Çocukluk çağında tip 1 diyabetin görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında belirgin farklılık yoktur. Avrupa'da 13 yaş ve üzerindeki bir grupta, tip 1 diyabetin görülme sıklığı bakımından Erkek/Kadın oranı 3/2 iken; başka bir çalışmada 6 yaşından küçük çocuklarda Kadın/Erkek oranı 3/2 bulunmuştur<sup>13,23,24</sup>.

### 4.2.2 Ailesel ve Genetik Faktörler

Tip 1 diyabetli bir hastanın diğer aile bireylerinde, yaşam boyu tip 1 diyabet gelişme riski artmaktadır<sup>25,26</sup>. Ailesinde diyabetli olmayanlarda tip 1 diyabet görülme sıklığı %0.4'dür<sup>10</sup>. Aile öyküsü olanlarda ise; annesi tip 1 diyabetli olanlarda %3 iken<sup>1-4</sup>, babası tip 1 diyabetli olanlarda görülme sıklığının %6 olduğu bildirilmiştir<sup>3-8</sup>. Hem anne hem de babası diyabetli olan çocuklarda ise bu oran çok daha yüksektir (%30)<sup>10</sup>. Dizigot ikizlerde tip 1 diyabet görülme sıklığı %8'dir. Monozigot ikizlerde 1. ikiz eşinde tip 1 diyabet tanısından sonraki 10 yılda 2. ikiz eşinde %30 oranında tip 1 diyabet görüldüğü bildirilmiştir<sup>27-30</sup>.

Kardeşi tip 1 diyabetli olanlarda diğer kardeşlerin tip 1 diyabet geliştirme riski, kardeşlerin paylaştığı *human lökosit antijenleri* (HLA) haplotip sayısı ile ilişkilidir. Kardeşlerde benzer haplotip bir tane ise risk %6 iken bu durum, iki

haplotip benzerliğinde %12-25'e yükselmektedir. Benzerlik tek yumurta ikizlerinde %25-50'lere ulaşmaktadır<sup>31,32</sup>. Bu verilere bakıldığında, aile öyküsü ve genetiğin tip 1 diyabetin ortaya çıkmasında önemli olduğu görülse de bu ilişki, tip 2 diyabetteki kadar güçlü değildir. Tip 1 diyabetli olup ailesel birliktelik gösterenlerin en az yarısında 6. kromozomun kısa kolundaki HLA'ların major histokompatibilite kompleksi (MHC) gen lokusu suçlanmaktadır. Bu MHC gen lokusu immün yanıtta görev alan yakın sıralanmış genleri içermektedir. Bunlardan tip 1 diyabetin gelişmesinde en önemlileri HLA Sınıf II moleküllerindeki DQ ve DR'yi kodlayan genlerdir. DR haplotiplerinden tip 1 diyabete yakınlık yaratan majör risk faktörleri DR3 ve DR4'tür. Tip 1 diyabetli bireylerin %95'inde DR3 veya DR4 haplotipleri ya da her ikisi bulunur<sup>31,32</sup>.

### 4.2.3 Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler tip 1 diyabetin ortaya çıkmasında, en az genetik faktörler kadar rol oynamaktadır. Bakıldığında tip 1 diyabetli kişilerin pek çok aile bireyinde diyabet gelişmektedir. Tip 1 diyabet gelişmesinde etkili olan çevresel faktörler arasında; kabakulak, koksaki B4, konjenital rubella gibi virüsler, nitrofenilüre içeren vacor maddesi (fare zehiri) gibi toksik kimyasal ajanlar ve sitotoksinler (topiaca veya meyan kökü gibi) bulunmaktadır<sup>10,31,32</sup>.

#### Virüsler

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, virüslerin hem beta hücrelerinin doğrudan infekte ederek hem de beta hücre yıkımı ile etkili oldukları ya da bu hücrelere karşı otoimmün atağı tetikleyebildikleri gösterilmiştir<sup>33,34</sup>. Koksaki B4 virüsünün yapısındaki F2C proteini ile glutamik asit dekarboksilaz (GAD) arasında önemli homolojinin bulunması, bu moleküler benzerlik (molecular mimicry) nedeniyle virüslerin otoimmüniteyi tetikleyici olarak rol oynayabileceğini akla getirmiştir<sup>35,36</sup>. Bu hipotez, virüslerin indüklediği otoimmünite veya moleküler benzerliğin etkili olduğu konjenital Rubella'lı bazı çocukların uzun dönem izlemlerinde tip 1 diyabet geliştiğinin gösterilmesi ile de desteklenmiştir<sup>37,38</sup>. Bununla beraber, literatürde bu görüşlerin tersini ileri süren yayınlar da mevcuttur. Bu yayınlar, koksaki B4 virüsünün geçici bir süre için anti-GAD antikorları oluşturduğu ve tip 1 diyabeti artırmadığı yönündedir<sup>39</sup>.

#### Diğer predispozan faktörler

Bu faktörler arasında immünizasyon, diyet (özellikle yaşamın ilk aylarında inek sütüne maruz kalınması), yüksek sosyoekonomik durum, obezite, D vitamini eksikliği ve prenatal faktörler yer alır<sup>12,40,41</sup>.

Çocukluk çağı immünizasyonunun, daha sonra gelişen tip 1 diyabet dahil, kronik hastalıklarla ilişkili olabileceği yönünde kaygılar vardır. Fakat bu durum genetik olarak predispoze kişilerde, tip 1 diyabet artışı ile ilişkili bulunmamıştır<sup>42</sup>.



İnek sütü ile ilk 6 ay beslenen çocuklarda anne sütü ile beslenenlere göre, tip 1 diyabet daha fazla ortaya çıkmaktadır. Bunun olası nedeni, inek sütündeki proteinler gibi gözükse de daha güçlü kanıtlar, bunun daha çok anne sütünün otoimmün hastalıkları azalttığı şeklindedir. Sığır serum Albüminin otoimmün yanıtı tetiklediği düşünülmektedir<sup>43</sup>. İnek sütündeki 'beta kazein'in otoimmüniteyi tetiklediği ileri sürülmüştür. Fakat beta kazein tüketimi ile Tip 1 diyabet gelişimi arasında da güçlü bir ilişki saptanmıştır<sup>44,45</sup>. Literatürde inek sütüne yaşamın erken döneminde maruziyet ile tip 1 diyabet sıklığının artmadığı yönünde de yayınlar bulunmaktadır<sup>46</sup>.

Vitamin D desteği, tip 1 diyabetin gelişiminde koruyucu olabilmektedir. Tahıl ürünlerine doğumdan sonra erken dönemde (3-6 ay) maruziyetin, adacık hücrelerine karşı otoantikör oluşturduğu ve dolayısı ile tip 1 diyabet riskini arttırdığı tespit edilmiştir<sup>47,48</sup>. Omega-3 yağ asitlerinin alımı ile tip 1 diyabetin ve otoimmünitenin gelişmesinin artacağı düşünülmektedir<sup>49,50</sup>.

Modern toplumlarda kadının çalışma yaşamına katılması ile birlikte kadınlar giderek daha geç aile kurmaya ve daha ileri yaşlarda çocuk sahibi olmaya başlamıştır. İngiltere'de tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında yapılan bir çalışmada, anne yaşının 25'ten ileri olmasının çocukta tip 1 diyabet riskini arttırdığı saptanmıştır<sup>23</sup>. Aynı şekilde annede preeklampsisi olması; ayrıca neonatal solunum sıkıntısı hastalığı ve sarılık (özellikle ABO kan grubu uyumsuzlukları nedeniyle) öyküsü gibi olumsuz perinatal faktörleri olanlarda tip 1 diyabet gelişimi ile ilgili küçük bir risk artışı olduğu saptanmıştır. Buna karşılık, düşük doğum kilosu ve kısa boy ise koruyucu faktörlerdir<sup>51</sup>.

### Mevsimsel değişiklikler

Bazı çalışmalarda tip 1 diyabet insidansında mevsimsel değişikliklerin etkili olduğu görülmüştür. Özellikle çocuklarda soğuk aylarda sıcak aylara göre daha fazla diyabet olduğu

bildirilmiştir<sup>12,40,41</sup>. Diğer bazı çalışmalarda ise kızlarda diyabet sıklığında mevsimsel değişikliğe rastlanmazken, erkeklerde yaz aylarında yüksek insidans rapor edilmiştir<sup>52</sup>.

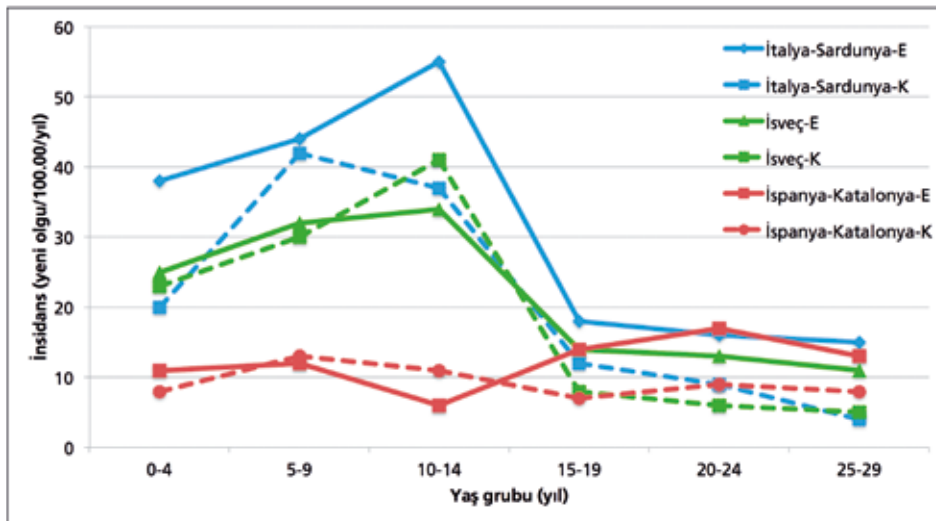
Çevresel faktörlerin tip 1 diyabete nasıl yol açtığı ile ilgili mekanizmalar net bilinmemekle birlikte; bazı vakalarda beta hücresine olan otoimmün saldırının bir başlangıcı veya var olan otoimmün olayın hızlandırıcısı olabileceği, bazen de bu çevresel ajanların doğrudan beta hücresine zarar verebileceği ileri sürülmüştür. Bazen de immün sistem; moleküler benzerlik nedeniyle bazı viral ya da yabancı peptidlerle homoloji gösteren beta hücresi proteinlerini, yanlışlıkla hedef alarak diyabete neden olabilir<sup>8,53</sup>.

### Coğrafi farklılıklar

Dünyada tip 1 diyabet insidansını sistematik olarak incelemek ve coğrafi farklılıkları belirlemek amacı ile üç major işbirliği projesi (DIAMOND<sup>54</sup>, EURODIAB<sup>6</sup> ve 'the SEARCH for Diabetes in Youth study'<sup>7,55</sup>) yürütülmüştür. Ulusal ya da bölgesel bazda yeni tanı alan tip 1 diyabetlilerin izlendiği bu çalışmalarda standart tanım ve takip yöntemleri kullanılmıştır.

Tip 1 diyabet insidansı coğrafik bölgeler arasında çok büyük farklılıklar göstermektedir. Onbeş yaşından küçük çocuklarda en yüksek insidansa Finlandiya ve Sardunya'da rastlanmıştır. En düşük insidans ise Çin ve Venezuela'dadır (Şekil 4.1A ve Şekil 4.1B)<sup>1,56,57</sup>.

Avrupa'da EURODIAB çalışması kapsamında İtalya'nın Sardunya Adası, İsveç ve İspanya'nın Katalonya Bölgesi'nde yaşayan, 0-29 yaş kadın ve erkeklerde, 1996-1997'de tip 1 diyabet insidansları karşılaştırılmıştır<sup>6,58</sup> (Şekil 4.2). Bu üç toplum arasında en yüksek insidans Sardunya'da, en düşük insidans ise Katalonya'da görülmüştür. Sardunya'da tüm yaşlarda erkeklerdeki insidans, kadınlardan daha yüksektir. İsveç ve Katalonya'da ise çocukluk çağı'nda kız ve erkekler arasında bir fark yok iken, 19-29 yaş gruplarında



Şekil 4.2. 1996-1997 yıllarında üç Avrupa ülkesindeki kadın ve erkeklerde, diyabet başlangıç yaşına göre tip 1 diyabet insidansı (0-29 yaş)<sup>6,58</sup>

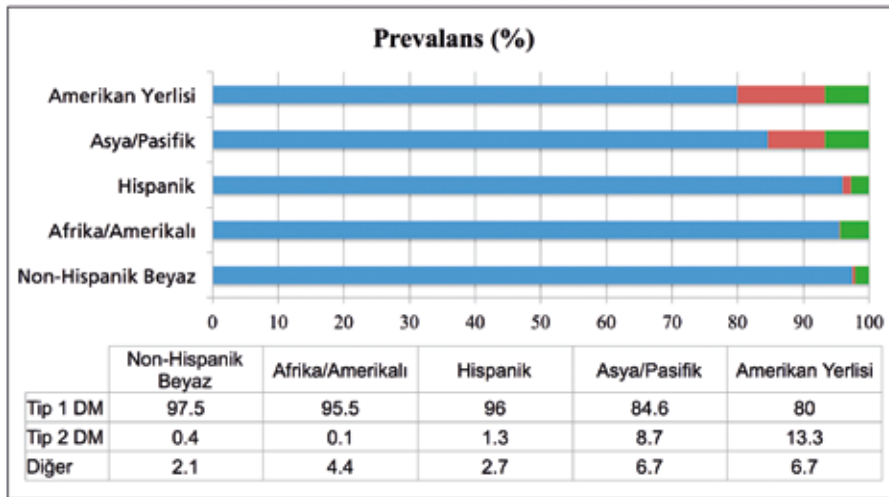
insidansın erkeklerde hafifçe daha yüksek olduğu görülmüştür. Hem Katalonya'da hem de İsviçre'de tip 1 diyabet insidansı 10-14 yaş grubunda bariz bir artış göstermiş, buna karşılık Katalonya'da ise 19-29 yaş grubunda, çocukluk çağına göre hafif bir artış olduğu saptanmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan SEARCH çalışmasında farklı ırk/etnik kökene mensup topluluklarda çocuk ve ergenlerde yeni ortaya çıkan diyabet tipleri araştırılmıştır. Bu çalışmada Hispanik (İspanyol) kökenli olmayan beyaz ırkta çocuk ve adolesanlarda tip 1 diyabet insidansı 23.6/100 bin çocuk/yıl, prevalansı ise %0.2'dir. Bu oranlar, A.B.D.'de diğer ırk ve etnik gruplarda (Afrikalı Amerikalı, İspanyol, Asya Pasifik Adaları, Amerikan Yerlisi) önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur<sup>7,55</sup>.

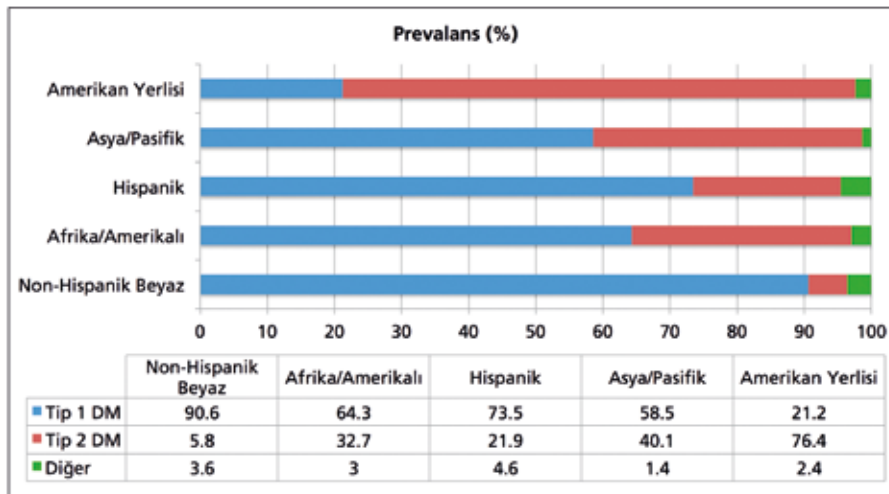
Yukarıda adı geçen SEARCH çalışması, A.B.D.'de yaşayan 20 yaş altı çocuk ve ergenlerde görülen diyabet tiplerinin ırksal ve etnik özelliklere göre önemli ölçüde farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur<sup>7,55</sup>. On yaşından küçük çocuklarda, İspanyol kökenli olmayan beyaz ırka mensup, Afrika kökenli

Amerikalı ve İspanyol kökenli diyabetli çocukların sırası ile %97.5, %95.5 ve %96'sı tip 1 diyabetli iken; Asya Pasifik Adaları kökenli ve Amerikan yerlisi olan çocuklarda diyabetlilerin, sırası ile %84.6'sı ve %80'i tip 1 diyabetlidir. Buna karşılık 10-19 yaş grubunda olan ergenlerde, durum tamamen farklıdır. Bu yaş grubunda İspanyol kökenli olmayan beyaz ırka mensup diyabetlilerin %90.6'sında tip 1 diyabet mevcut iken; Afrikalı Amerikalıların %64.6'sı, İspanyol kökenlilerin %73.5'i, Asya Pasifik orijinli olanların %58.5'i ve Amerikan yerlilerinin ancak %21.2'sinde tip 1 diyabet olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.3A ve Şekil 4.3B). Bir başka deyişle, bu gruplarda özellikle obezitenin etkisi ile tip 2 diyabetin başlangıç yaşı çocuk ve ergen yaşlara inmiştir.

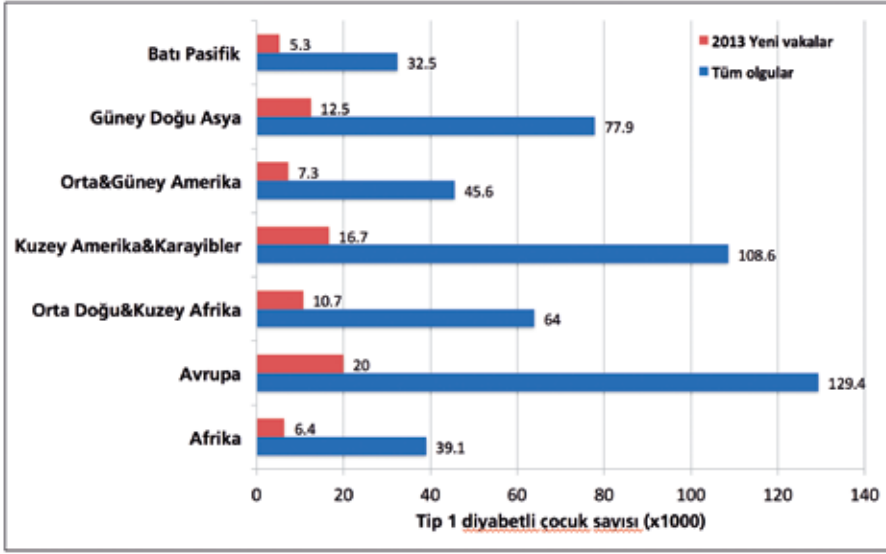
Kanada'nın bir kısmı da A.B.D.'den daha yüksek oranda (36/100.000 çocuk/yıl) tip 1 diyabet insidansına sahiptir<sup>59</sup>. Almanya'nın farklı bölgelerinde 1993-1995 yılları arasında 5 yaş altı çocuklarda tip 1 diyabetin araştırıldığı çalışmada tip 1 diyabet insidansı, ülkenin Kuzey bölgelerinde, Güney'den daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca insidansın, yaz ve sonbahar aylarında kış aylarındakinden daha yüksek olduğu



Şekil 4.3A. A.B.D.'de 0-9 yaş çocuklarda ırk ve etnik gruplara göre diyabet sıklığı (SEARCH for Diabetes in Youth Çalışması)<sup>7,55</sup>



Şekil 4.3B. A.B.D.'de 10-19 yaş çocuklarda ırk ve etnik gruplara göre diyabet sıklığı (SEARCH for Diabetes in Youth Çalışması)<sup>7,55</sup>



Şekil 4.4. Coğrafi bölgelere göre tip 1 diyabetli çocuk sayısı (15 yaş altı)<sup>10,63</sup>

bildirilmiştir<sup>60</sup>. Avrupa ve Çin’de coğrafi enlem arttıkça risk artışı görülür<sup>57,61,62</sup>. A.B.D.’de ırk ve etnik çeşitlilik ayarlandıktan sonra Kuzey-Güney arasında fark bulunmamıştır<sup>62</sup>.

sağlığının gelişmesi ve modernleşme sürecinde bazı koruyucu faktörlerin azalmasının tip 1 diyabet sıklığındaki artıştan sorumlu olabileceği sanılmaktadır.

### 4.3 DÜNYADA TİP 1 DİYABETLİ NÜFUS

Uluslararası Federasyonu’nun Diyabet Atlası’nda yayınladığı verilere göre, dünyada 15 yaşından küçük çocuklar arasında global olarak 497.100 çocukta tip 1 diyabet olduğu sanılmaktadır<sup>1</sup>. Yine aynı yayında 2013 yılında tüm dünyada 79.100 çocuğun yeni tip 1 diyabet tanısı aldığı tahmin edilmektedir<sup>1</sup>.

Dünyanın coğrafi bölgelerine göre toplam tip 1 diyabetli ve 2013 yılında yeni tanı alan tip 1 diyabetli çocuk sayıları Şekil 4.4’te gösterilmiştir<sup>63</sup>. Toplam olarak 0-14 yaş tip 1 diyabetli çocukların %26’sı (129.400 çocuk) Avrupa, %22’si (108.600 çocuk) Kuzey Amerika ve Karayipler ve %15.7’si ise Güney Doğu Asya ülkelerinde yaşamaktadır<sup>1</sup>. Coğrafi bölgelerde 2013 yılı içinde, mevcut tip 1 diyabetli sayılarının %15.4 ile %16.7’si kadar çocukta yeni tip 1 diyabet görülmüştür<sup>63</sup>. Buna göre 2013 yılında Avrupa’da 20.000, Kuzey Amerika ve Karayipler’de 16.700, Güney Doğu Asya’da ise 12.500 çocuk, tip 1 diyabet tanısı almıştır.

### 4.4 SONUÇ

Tip 1 diyabete ilişkin epidemiyolojik bilgiler, hastalığın sağlık sistemi gelişmiş ülkelerde (İskandinav ülkeleri) daha sık görüldüğüne, buna karşılık üçüncü dünya ülkelerinde nispeten daha seyrek rastlandığına işaret etmektedir. Hastalık insidansı batı ülkelerinde ve hızlı gelişen ülkelerde giderek artmaktadır. Prevalans ülkelerin zenginliği ile paralellik göstermekte olup zengin ülkelerde daha yüksektir. Halk

### KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. The global burden. In: *IDF Diabetes Atlas*, Sixth edition, IDF Publ, Bruxelles, 2013, p. 29-48.
2. Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, et al. Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990-2001. *Acta Paediatr*, 92(6): 737-739, 2003.
3. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes Care*, 22(7): 1066-1070, 1999.
4. Scott CR, Smith JM, Craddock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics*, 100(1): 84-91, 1997.
5. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med*, 317(22): 1390-1398, 1987.
6. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*, 373(9680): 2027-2033, 2009.
7. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, D’Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*, 297(24): 2716-2724, 2007.
8. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth. *Diabetes Care*, 30(3): 503-509, 2007.
9. Lipman TH, Levitt Katz LE, Ratcliffe SJ, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in youth: twenty years of the Philadelphia Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care*, 36(6): 1597-1603, 2013.
10. International Diabetes Federation. Global trends in childhood type 1 diabetes. *IDF Diabetes Atlas*, Third edition, IDF Publ, Bruxelles, 2006, p. 154-191.
11. Gale EA. Spring harvest? reflection on the rise of type 1 diabetes. *Diabetologia*, 48(12): 2445-2450, 2005.
12. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia*, 44(7): 914-922, 2001.
13. Podar T, Solntsev A, Karvonen M, et al. Increasing incidence of childhood-onset type 1 diabetes in 3 Baltic countries and Finland 1983-1998. *Diabetologia*, 44(Suppl): B17-B20, 2001.

14. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*, 371(9626): 1777-1782, 2008.
15. Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A, et al. Rapid increase in incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia*, 54(3): 508-515, 2011.
16. Irvine WJ, Gray RS, McCallum CJ. Pancreatic islet-cell antibody as a marker for asymptomatic and latent diabetes and prediabetes. *Lancet*, 308(7995): 1097-1102, 1976.
17. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care*, 18(7): 1050-1064, 1995.
18. Fourlanos S, Perry C, Stein MS, et al. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*, 29(5): 970-975, 2006.
19. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: Autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*, 1997 350(9087): 1288-1293, 1997.
20. Felner EI, Klitz W, Ham M, et al. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*, 6(4): 213-220, 2005.
21. Durruty P, Ruiz F, Garcia de los Rios M. Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile (Southern hemisphere). *Diabetologia*, 17(6): 357-360, 1979.
22. Elamin A, Omer MI, Zein K, Tuvemo T. Epidemiology of childhood type 1 diabetes in Sudan, 1987-1990. *Diabetes Care*, 15(11): 1556-1559, 1992.
23. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia*, 44(1): 3-15, 2001.
24. Quinn M, Fleischman A, Rosner B, et al. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr*, 148(3): 366-371, 2006.
25. Tillil H, Köbberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes*, 36(1): 93-99, 1987.
26. Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, et al. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care*, 28(2): 296-300, 2005.
27. Guo SW, Tuomilehto J. Preferential transmission of type 1 diabetes from parents to offspring: fact or artifact? *Genet Epidemiol*, 23(4): 323-334, 2002.
28. Tuomilehto J, Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E. Evidence for importance of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring of IDDM parents. *Diabetologia*, 38(8): 975-982, 1995.
29. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, et al. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia*, 31(10): 747-750, 1988.
30. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, et al. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med*, 359(26): 2849-2850, 2008.
31. Gardner DG, Shoback D. Greenspan. *Basic Clinical Endocrinology*. 9th edition. Eds: Masharani U, German MS. 2013, p. 573-655.
32. Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR. Principles of endocrinology. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th edition. Eds: Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, Polonsky KS. Philadelphia, WB Saunders, 2008, p. 1391-98.
33. Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*, 300(21): 1173-1179, 1979.
34. Szopa TM, Titchener PA, Portwood ND, Taylor KW. Diabetes mellitus due to viruses - some recent developments. *Diabetologia*, 36(8): 687-695, 1993.
35. Kaufman DL, Erlander MG, Clare-Salzler M, et al. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 89(1): 283-292, 1992.
36. Atkinson MA, Bowman MA, Campbell L, et al. Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxsackie virus in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest*, 94(5): 2125-2129, 1994.
37. Menser MA, Forrest JM, Bransby RD. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet*, 1(8055): 57-60, 1978.
38. Hyöty H, Taylor KW. The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia*, 45(10): 1353-1361, 2002.
39. Cainelli F, Manzaroli D, Renzini C, et al. Coxsackie B virus-induced autoimmunity to GAD does not lead to type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 23(7): 1021-22, 2000.
40. Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, Wilkin TJ. Testing the accelerator hypothesis: the relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 26(10): 2865-2870, 2003.
41. O'Connell MA, Donath S, Cameron FJ. Major increase in type 1 diabetes: no support for the accelerator hypothesis. *Diabet Med*, 24(8): 920-923, 2007.
42. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 350(14): 1398-1404, 2004.
43. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, Ylönen K, Rasanen L, Aro A, Knip M, et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia*, 37(4): 381-387, 1994.
44. Cavallo MG, Fava D, Monetini L, et al. Cell-mediated immune response to beta casein in recent-onset insulin-dependent diabetes: implications for disease pathogenesis. *Lancet*, 348(9032): 926-928, 1996.
45. Elliott RB, Harris DP, Hill JP, et al. Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus and cow milk: casein variant consumption. *Diabetologia*, 42(3): 292-296, 1999.
46. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, et al. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA*, 276(8): 609-614, 1996.
47. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*, 290(13): 1713-1720, 2003.
48. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*, 290(13): 1721-1728, 2003.
49. Krishna Mohan I, Das UN. Prevention of chemically induced diabetes mellitus in experimental animals by polyunsaturated fatty acids. *Nutrition*, 17(2): 126-151, 2001.
50. Kleemann R, Scott FW, Wörz-Pagenstert U, et al. Impact of dietary fat on Th1/Th2 cytokine gene expression in the pancreas and gut of diabetes-prone BB rats. *J Autoimmun*, 11(1): 97-103, 1998.
51. Stene LC, Magnus P, Lie RT, et al. Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ*, 322(7291): 889-892, 2001.
52. Zalloua PA, Terwedow H, Shbaklo H, et al. Host and environmental factors defining the epidemiology of type 1 diabetes mellitus in a group of Lebanese children and young adults. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 16(5): 759-769, 2003.
53. Silink M. Childhood diabetes: a global perspective. *Horm Res*, 57(Suppl 1): 1-5, 2002.
54. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med*, 23(8): 857-866, 2006.
55. Bell RA, Mayer-Davis EJ, Beyer JW, et al. Diabetes in non-Hispanic white youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*, 32(Suppl 2): S102-S111, 2009.
56. Yang Z, Wang K, Li T, et al. Childhood diabetes in China. Enormous variation by place and ethnic group. *Diabetes Care*, 21(4): 525-529, 1998.
57. Plotnick LP, Klingensmith GJ, Silverstein JH, Rosenbloom A. Diabetes mellitus. In: *Principles and Practice of Pediatric Endocrinology*, Kappy MS, Allen DB, Geffner ME (Eds), Charles C Thomas, Springfield, 2005, p.635.
58. Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, et al. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia*, 47(3): 377-384, 2004.
59. Newhook LA, Curtis J, Hagerty D, et al. High incidence of childhood type 1 diabetes in the Avalon Peninsula, Newfoundland, Canada. *Diabetes Care*, 27(4): 885-888, 2004.
60. Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, et al. Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia*, 42(9): 1055-1059, 1999.
61. Waldhör T, Schober E, Karimian-Teherani D, Rami B, Austrian Diabetes Incidence Study Group. Regional differences and temporal incidence trend of Type I diabetes mellitus in Austria from 1989 to 1999: a nationwide study. *Diabetologia*, 43(11): 1449-1450, 2000.
62. Liese AD, Lawson A, Song HR, et al. Evaluating geographic variation in type 1 and type 2 diabetes mellitus incidence in youth in four US regions. *Health Place*, 16(3): 547-556, 2010.
63. International Diabetes Federation. Regional overviews. *IDF Diabetes Atlas*, Sixth edition, IDF Publ, Bruxelles, 2013, p. 51-68.

## Prof. Dr. İlhan SATMAN

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL*

## ÖZET

Son 50 yılda yaygınlaşan yaşam tarzı değişiklikleri ve küreselleşme; tüm toplumları, sağlık politikalarını, çevreyi ve insan davranışlarını olağanüstü değiştirmiştir. Bunun sonucunda hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde obezite ve diyabet, önemli ölçüde artmış ve artık 'global pandemi'den bahsedilmeye başlanmıştır. Bu durum sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir yük oluşturmakta ve özellikle sosyal açıdan dezavantajlı grupları ve yerli azınlıkları derinden etkilemektedir.

İlk kez 1971 yılında 35 yaş üstü Amerikan Pima yerlilerinde diyabet prevalansının %50 olduğu, hemen ardından Pasifik Adaları'nda yaşayan Nauru yerlilerinde 15 yaş üstü bireylerde diyabet sıklığının %34'ü aştığı bildirildiğinde, hiç kimse bunun küresel bir boyuta varacağını hesaplayamamıştı. Aslında her iki örnekte de bu durum, toplumun kısa sürede zenginleşmesini takiben, özellikle beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının hızla değişmesi ve bir nevi 'Coca-kolonizasyon'a uğraması ile açıklanmaktadır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2003 yılı verileri, dünya genelinde 122 milyon yetişkin diyabetlinin yaşamakta olduğunu ve 2025 yılında diyabetli sayısının 243 milyona ulaşacağını öngörmekteydi. Fakat diyabetli sayısı, beklenenden o kadar hızlı bir biçimde arttı ki daha 2025'e 10 yıl varken, IDF tarafından düzenli aralıklarla güncellenen Diyabet Atlası'nın 7. Baskısı'na göre 2015 yılı sonunda, dünya diyabet nüfusunun 415 milyona ulaştığını gördük. Diyabetlilerin neredeyse yarısı orta (40-59) yaş grubundadır, kentlerde yaşayan diyabetlilerin yarısına yakını, kırsal bölgelerde ise üçte biri daha önce tanı konmamış olgulardır ve yine yarıdan fazlası düşük-orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. Daha da önemlisi, eğer önlem alınmazsa 2040 yılında diyabetli nüfusun 642 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.

Ülkemizde de diyabet, epidemik boyutlarda artmaktadır. 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II)'nin verileri, erişkin yaş grubundaki Türk toplumunda diyabet prevalansının %13.7'ye ulaştığını göstermiştir. IDF'in 2013 yılı Diyabet Atlası'na göre Türkiye, hem nüfus hem de prevalans olarak Avrupa'da diyabetin en yüksek olduğu ilk üç ülkeden birisidir.

Bu bölümde önemli bir halk sağlığı sorunu olan tip 2 diabetes mellitusun çeşitli toplumlarda ve ülkemizdeki epidemiyolojik özelliklerine ilişkin bilgiler gözden geçirilecektir.

## 5.1 TANIM VE TARİHÇE

## 5.1.1 Tanım

*Epidemiyoloji* bir toplumda hastalıkların dağılımı ve belirleyici özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Epidemiyolojik çalışmalar hastalıkların nasıl geliştiğini, gelişme ve ilerleme sürecine hangi faktörlerin katkıda bulunduğunu araştırır. Uygun klinik ve laboratuvar araştırmalar ile birlikte, bu çalışmalar, hastalıkların sebeplerini ortaya çıkarmaya yarar. Toplumda bir hastalığın beklenenden daha çok sayıda görülmesi

'epidemi' olarak ifade edilir. Diyabet epidemiyolojisi, 20. yüzyılın son çeyreğinde gündeme gelmiştir. Özellikle 1990'lı yıllardan itibaren diyabetli sayısının artması ve 21. yüzyılın ilk çeyreği için öngörülen artışların önüne geçmesi, 'diyabet epidemisi' nitelemesini haklı kılmaktadır<sup>1-3</sup>.

Bir hastalığın epidemiyolojik değerlendirmesinde *insidans* ve *prevalans* terimleri kullanılmakta ve bu iki terim sıklıkla birbirini ile karıştırılmaktadır. *Prevalans*, hastalığın topluma yükünü ölçer ve kesitsel bir zamanda, toplumda spesifik hastalığı (ör. diyabeti) olan birey sayısının toplum nüfusuna oranı (%) ile ifade edilir. *İnsidans* ise daha nadir görülen

hastalıklar için kullanılan bir terim olup belirli bir zaman dilimi içinde ve belirli bir yaş grubunda yeni tanı alan hasta (diyabetli vaka) sayısını gösterir. Örneğin çocukluk çağı diyabeti için insidans; 15 yaş altındaki her 100.000 çocuk için, son bir yıl içinde yeni tanı alan diyabetli çocuk sayısı olarak hesaplanarak ifade edilir.

### 5.1.2 Tarihçe

Diyabet epidemiyolojisinin öncüsü olan *Kelly West*, ilk kez 1966 yılında, uğraştığı disiplin için '*epidemioloji*' deyimini kullanmıştır<sup>4</sup>. *West*'e göre diyabet epidemiyolojisinin dört ana unsuru vardır:

1. *Diyabet tanı ve sınıflaması*: Uzman araştırmacı grupları tarafından mevcut bilgiler ışığında hastalığın tanı kriterleri belirlenir, sınıflaması yapılır, yeni bilgiler toplandığında tanı kriterleri ve sınıflama güncellenir.

2. *Tanımlayıcı epidemiyoloji*: Hastalık ya da belirtilerinin zaman, yer, kişiler ve hastalığın doğal seyrine göre toplumdaki dağılım özelliklerini inceler.

3. *Analitik epidemiyoloji*: Hastalıkla ilişkili risk faktörlerini ve etyolojik özelliklerini inceleyen çalışmaları kapsar.

4. *Deneyel epidemiyoloji*: Hastalıktan korunma ve hastalığın tedavisi için klinik çalışmaların tasarlanması ve değerlendirilmesini içerir. Ayrıca tedavi ile ilgili hipotezleri doğrulamak için yapılacak deneysel çalışmaların geliştirilmesi de bu kapsamda yer alır.

*William Osler*, 1892'de yazdığı tıp kitabında diyabete 10 sayfa ayırırken, tüberküloz için 65 sayfa ayırmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.) Massachusettes Genel Hastanesi'nde 1824-1898 yılları arasında hastaneye yatırılan 44.899 hastadan yalnızca 172'sine (%0.004) diyabet tanısı konulmuştur<sup>4</sup>.

*Elliot Joslin* (1870-1962), yaşam sigortası verilerinden yararlanarak ilk kez diyabet istatistiklerini yayınlamış ve *Kely West* de diyabetin gelişmesinde obezitenin rolü olduğunu gösterdiği ilk sistematik tanımlayıcı çalışmasında *Joslin*'i referere etmiştir<sup>4</sup>.

İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra araştırmacılar, toplumsal hastalıkları ileriye dönük çalışmalarla incelemeye başlamışlardır. Bu alandaki ilklerden birisi olan *Framingham* Çalışması'nda, A.B.D.'nin Framingham Kasabası'nda yaşayan topluluk, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gelişimi açısından izlemeye alınmıştır. Araştırmacılar, bu hastalıkların gelişmesinden hipertansiyon, hiperlipidemi ve hiperglisemi üçlüsünün sorumlu olduğunu bildirmişler<sup>5</sup>; daha sonraları da bu üçlünün santral (abdominal) obezite ve hiperinsülinemi/insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir<sup>6</sup>. Günümüzde

bu hastalıklar topluluğu '*metabolik sendrom*' olarak adlandırılmaktadır.

Bugün diyabet tanısında kullandığımız açlık plazma glukoz (APG), 75 gram glukozlu oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nde 2. saat plazma glukoz (2.st-PG) ve HbA1c kriterleri; Mısır'da 20 yaş üzeri 1018 kişiyi kapsayan bir çalışmada diyabetik retinopatinin görüldüğü kesim noktaları esas alınarak belirlenmiştir<sup>7</sup>. Öte yandan glukoz metabolizmasının ara dönem bozukluğunu ifade eden '*bozulmuş glukoz toleransı (BGT)*' ise kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için müdahale edilecek en uygun aralığı kestirmek amacıyla arbitrer olarak belirlenmiştir<sup>8-13</sup>. Aynı amaçla önce APG'ye göre normal ile diyabet sınırları arasında kalan ve glukoz metabolizmasının diğer bir ara bozukluğu olan '*bozulmuş açlık glukozu (BAG)*', daha sonra da HbA1c'ye göre '*yüksek risk grubu*' belirlenmişse de bu üç prediyabet grubu birbiri ile çok az örtüşmektedir<sup>11-17</sup>.

## 5.2 PATOGENEZ

Tip 2 diyabet, erişkin toplumda en yaygın görülen metabolizma hastalığıdır. Gelişmiş ülkelerde toplumun %5-15'i, gelişmekte olan toplumlarda ise %10-25'i tip 2 diyabetlidir<sup>18,19</sup>. Genellikle orta-ileri yaş hastalığı olarak kabul edilmekle beraber, özellikle son 20-25 yılda daha genç yaşlarda, hatta çocuk ve adölesanlarda bile tip 2 diyabet görülmeye başlamıştır<sup>19,20</sup>.

Mikro- ve makroanjyopatik değişimlerden kaynaklanan kronik komplikasyonları nedeniyle diyabetin, ulusal sağlık bütçeleri üzerindeki ekonomik yükü oldukça yüksektir<sup>19-22</sup>. Tip 2 diyabetli olguların %85'i kilolu veya obezdir. Görme kaybı, böbrek yetersizliği ve ayak ampütasyonu nedenlerinin başında diyabet gelmektedir. Diyabetli olmayan yaşlılarına kıyasla, tip 2 diyabetlilerde kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir, ayrıca tip 2 diyabetlilerin %75'inde mortalite koroner arter hastalıklarından kaynaklanmaktadır<sup>18</sup>.

Heterojen bir hastalık olan diyabetin bu formunda, iki metabolik defekt söz konusudur. İnsülinin *hem etkisi hem de sekresyonu azalmıştır*. Sıklıkla insülin etkisindeki bozukluk/yetersizlik nedeniyle *insülin rezistansı* (direnci) gelişmiştir fakat insülin sekresyonu da insülin direncini kompanse etmekten uzaktır. Genelde bu bozukluklardan birisi daha ön plandadır<sup>6,11,12</sup>. Tip 2 diyabetin oldukça karmaşık bir genetik temeli vardır ve bir dizi aday gen sorumlu tutulmaktadır. Yaşam tarzından kaynaklanan düzensiz ve dengesiz beslenme ile birlikte, fizik aktivite azlığı gibi çevresel faktörler, hastalığın ortaya çıkışını hızlandırmaktadır. Çoğu olguda hastalık, klinik tanı konulmadan yıllarca önce başlamış ve beta hücre fonksiyon kapasitesi önemli ölçüde azalmıştır.

*Thrifty genotip* (tutululuk) hipotezinde ileri sürülen genlerin modern yaşam tarzının gerektirdiği şartlara adapte

olamaması, epigenetik değişikliklere maruz kalması ya da *thrifty fenotip* teorisinde ileri sürüldüğü gibi intrauterin malnütrisyon ortamına göre ayarlanmış metabolizmanın ileri yaşlardaki zengin beslenme tarzına uyum gösterememesi veya basitçe enerji alımının enerji tüketimini aşması sonucu gelişen obezite, bu epidemiden sorumlu tutulan en önemli risk faktörüdür<sup>23-25</sup>. Sebebi ne olursa olsun, diyet ve egzersiz ile tip 2 diyabet ve onun kardiyovasküler komplikasyonlarının önlenilebileceği, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

### 5.3 PREVALANS

Çeşitli toplumlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, tip 2 diyabet, risk faktörleri ve komplikasyonların dağılımları ile ilişkili bilgilerimizin artmasını sağlamıştır. Diyabet prevalansı, kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak değişmektedir. 1990'lı yılların ortalarına dek yayınlanmış epidemiyolojik çalışmaların büyük çoğunluğu Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu (*National Diabetes Data Group: NDDG*)-1979 ve Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization: WHO*)-1980 ve WHO-1985 tanı kriterlerine göre değerlendirilmiştir<sup>8-10</sup>. Günümüzde geniş kabul gören ve Amerikan Diyabet Derneği (*American Diabetes Association: ADA*)'nin inisiyatifini ile 1997 yılında toplanan Diyabet Uzmanlar Komitesi tarafından belirlenen yeni tanı kriterleri veya WHO'nun 1999 tanı kriterlerinin kullanılması durumunda çok farklı rakamlara ulaşılmaktadır<sup>11-13</sup>. Örneğin 1995 yılında Hong Kong'da yapılan çalışmanın verileri, WHO-1985 kriterleri ile değerlendirildiğinde diyabet prevalansı %9.2 bulunurken, Diyabet Uzmanlar Komitesi-1997 kriterleri ile %6.2 ve WHO-1999 kriterlerine göre ise %9.8 gibi, birbirinden çok farklı rakamlar elde edilmiştir<sup>26</sup>. APG'ye dayalı 1997 kriterlerine göre normal bulunan kişilerin %15'inde OGTT'de 2.st-PG (140-199 mg/dL) ile BGT saptanmıştır<sup>27</sup>. Avrupa'nın çeşitli toplumlarında yapılmış prospektif çalışmaları birlikte değerlendiren DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*) çalışmasında OGTT'de 2.st-PG değerlerinin kardiyovasküler mortalite riskini gösterdiği, buna karşılık APG'nin böyle bir prediktif değerinin olmadığı ileri sürülmektedir<sup>27,28</sup>. Buna dayanarak 2003 yılı Diyabet Uzmanlar Toplantısı'nda APG için normal üst sınır 100 mg/dL olarak değiştirilmiş ve böylece normal ile diyabet arası APG düzeylerini (100-125 mg/dL) ifade eden BAG kategorisinin BGT'ye yakın bir riski yansıtmaması hedeflenmiş de sorun çözülememiştir<sup>13</sup>. Ayrıca daha sonraki yıllarda kabul edilen HbA1c'ye dayalı prediyabet (yüksek risk grubu) (HbA1c: %5.7-6.4) ve diyabet (HbA1c  $\geq$  %6.5) tanı kriterleri, bu karmaşayı daha da derinleştirmiştir<sup>16</sup>. Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (*National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES*) 2005-2010 katılımcılarında HbA1c'nin diyabet (%6.5) veya prediyabet (%5.7) için güncel kesim noktasının sensitivitesi düşük (sırası ile %24.9 ve %35.4) fakat spesifitesi yüksek (sırası ile %99.5 ve %83.4) bulunmuştur<sup>29</sup>.

Aslında fenotipik olarak tip 2 diyabeti ayırmak kolaydır, ancak genç erişkinlerde görülebilen latent otoimmün diyabet (*latent autoimmune diabetes of adult; LADA*) ve gençlerin erişkin tipli diyabeti (*maturity onset diabetes of the young: MODY*) ve diğer sekonder diyabet formları yanlışlıkla tip 2 diyabet ile karıştırılabilir. Ayrıca yukarıda sözü edilen çocuk-adölesan çağı tip 2 diyabet vakaları da daha sık görülmeye başlanmıştır<sup>18,20,30</sup>. A.B.D.'nin bazı bölgelerinde tip 2 diyabet vakalarının %2 kadarının 20 yaş altında başladığı bildirilmiştir<sup>18</sup>. Bununla beraber, diyabetlilerin gelişmiş ülkelerde %85'i, gelişmekte olan ülkelerde %90'ı ve bazı etnik gruplarda ise %95'i tip 2 diyabetlidir. Tip 2 diyabet sıklığı toplumdan topluma büyük farklılıklar gösterir<sup>1-3,18,19</sup>. Çalışmaları karşılaştırmayı kolaylaştırmak amacı ile yaşa göre standardizasyon yapılması önerilmektedir<sup>3</sup>.

Dünya diyabet prevalansı ve nüfusu ile ilgili tahminler, 1993 yılından bu yana WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (*International Diabetes Federation; IDF*) tarafından düzenli olarak yayınlanmaktadır<sup>1-3,18,19</sup>. 1994'te 110 milyon olarak hesaplanan diyabet nüfusunun 2010 yılında 239 milyona ulaşacağı tahmin edilmiştir<sup>31</sup>. King ve ark., 1995 yılına kadar yayınlanmış çalışmalara dayanarak dünya diyabet nüfusunun 1998 yılında 135 milyon olduğunu hesaplamış ve 2025 yılında diyabetli sayısının 300 milyonu bulacağını tahmin etmişlerdir<sup>2</sup>. Daha sonra 2000 yılında, WHO'nun araştırmacıları dünya diyabet nüfusunun 171 milyon olduğunu ve 2030 yılına dek bu sayının 366 milyona ulaşacağını bildirmişlerdir<sup>3</sup>. Fakat ne yazık ki diyabet tahminleri hep gerçeğin altında kalmaktadır. IDF 6. Diyabet Atlası'nda 2013 yılında diyabet nüfusunun aslında 2030 yılı için öngörülen 380 milyon rakamını aşarak 382 milyona ulaştığı bildirilmiş ve bu sayının 2035 yılına dek 592 milyon olacağı tahmin edilmiştir<sup>18,19</sup>. 14 Kasım 2015 tarihinde '*Dünya Diyabet Günü*' IDF tarafından açıklanan ve '*7. Diyabet Atlası*'nda yer alan son rakamlar, dünyada erişkin diyabetli sayısının 415 milyona ulaştığını ve önlem alınmazsa bu sayının 2040 yılında 642 milyona ulaşacağını ortaya koymuştur<sup>32</sup>.

Tip 2 diyabet prevalansında oldukça belirgin bir coğrafi farklılık görülmektedir. En yüksek diyabet oranları Amerika Arizona'da Pima yerlileri (%50) ile Güney Pasifikteki Nauru adalarında yaşayan yerlilerde (%30-50) görülmektedir<sup>3,19,33</sup>. Buna karşılık Çin ve Şili'nin bazı kırsal bölgelerinde yaşayan topluluklarda diyabet prevalansının <%1 olduğu bildirilmektedir<sup>33,34</sup>.

Bölgesel ve etnik farklılıkların çevresel faktörler ve genetik yatkınlık özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Örneğin Birleşik Krallığın Southall bölgesinde yaşayan Hindistan kökenli toplulukta diyabet prevalansı, beyaz ırka mensup Avrupa toplumlarına göre dört kat daha yüksektir<sup>35</sup>.

Diğer taraftan tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından yüksek riski yansıtan BGT de epidemiyolojik olarak birçok araştırmacı tarafından sıklıkla araştırılmıştır<sup>19,32,36</sup>. Tip 2 diyabet prevalansı istikrarlı bir artış trendi içindedir.

**Tablo 5.1. 2013 yılında en yüksek diyabet nüfusuna sahip ilk on ülke ve 2035 yılı tahminleri<sup>19</sup>.**

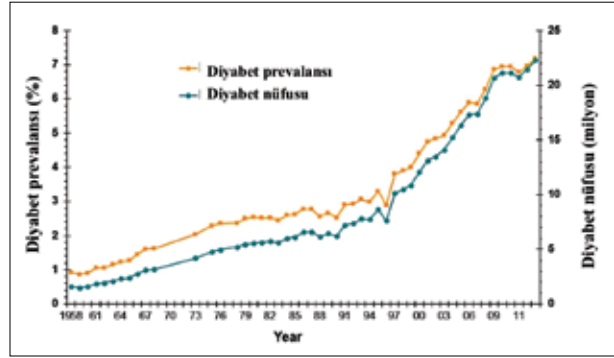
Sıra No.	2013 yılı ülke sıralaması	2013 yılı diyabet nüfusu (milyon)	2035 yılı ülke sıralaması	2035 yılı diyabet nüfusu (milyon)
1	Çin	98.4	Çin	142.7
2	Hindistan	65.1	Hindistan	109.0
3	A.B.D.	24.4	A.B.D.	29.7
4	Brezilya	11.9	Brezilya	19.2
5	Rusya	10.9	Meksika	15.7
6	Meksika	8.7	Endonezya	14.1
7	Endonezya	8.5	Mısır	13.1
8	Almanya	7.6	Pakistan	12.8
9	Mısır	7.5	Türkiye	11.8
10	Japonya	7.2	Rusya	11.2

2013 yılında diyabetin en sık görüldüğü 10 ülke ile 2035 yılında en yüksek diyabet prevalansına sahip ilk 10 ülke, Tablo 5.1'de gösterilmiştir. 2013 yılındaki diyabetli birey sayısı itibarıyla Çin (98.4 milyon) Hindistan (65.1 milyon) A.B.D. (24.4 milyon), Brezilya (11.9 milyon) ve Rusya Federasyonu (10.9 milyon) olarak görülmektedir<sup>19</sup>. Bu tabloda Türkiye, 2035 yılı için ilk 10 ülke arasında gösterilmiştir. 2013 yılında en yüksek prevalanslı ilk 10 ülkede diyabet sıklığının %23-37 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Sıklık sırası ile bu ülkeler; Tuvalu, Mikronezya Federe Devletleri Marshall Adaları, Kiribati Vanuatu, Cook Adaları, Suudi Arabistan, Nauru, Kuveyt ve Katar'dır<sup>19</sup>.

Özellikle Asya'nın Güneyindeki bazı etnik gruplar, Amerikan yerlileri ve Meksika kökenli Amerikalılarda tip 2 diyabete genetik yatkınlık daha fazladır<sup>19,37,38</sup>. Etnik bazı gruplar sosyoekonomik olarak daha gelişmiş bölgelere göç ettiklerinde diyabet prevalansında çok hızlı bir artış olduğu bilinmektedir<sup>39</sup>. Diyabet prevalansındaki bölgesel ve etnik farklılıklarda genetik yatkınlık ile birlikte yaşam tarzı da belirleyici olmaktadır.

Amerikan NHANES araştırmalarında, A.B.D.'li yetişkin popülasyonda 1988-1994 yıllarında HbA1c veya APG'ye dayalı, yaşa göre standardize diyabet prevalansı totalde %9.8 (%95 GA: %9.5-12.0) iken, 2001-2002 katılımcılarında %10.8'e ve 2011-2012 katılımcılarında ise %12.4'e yükselmiştir. Diyabet artışı tüm yaş gruplarında, her iki cinsten, tüm etnik grup/ırklarda, tüm eğitim kategorilerinde ve sosyoekonomik gruplarda anlamlı olarak gerçekleşmiştir<sup>40</sup>.

2011-2012 NHANES katılımcılarında HbA1c, APG veya OGTT 2.st-PG'ye dayalı diyabet prevalansı, totalde %14.3 (%95 Güven Aralığı-GA: %12.2-16.8), bilinen diyabet %9.1 (%95 GA: %7.8-10.6) ve yeni diyabet ise %5.2 (%95 GA: %4.0-6.9) bulunmuş ve diyabetlilerin %36.4 (%95 GA:



**Şekil 5.1. A.B.D. toplumunda 1958-2013 yılları arasında diyabet prevalansı ve nüfusunun değişimi<sup>41</sup>.**

%30.5-42.7)'ünün daha önceden tanımadığı, ayrıca pre-diyabet prevalansının %38.0 (%95 GA: %34.7-41.3) olduğu bildirilmiştir<sup>40</sup>.

Aynı çalışmada beyaz ırktan non-Hispanik katılımcılarda yaşa göre standardize edilmiş diyabet prevalansı %11.3 (%95 GA: %9.0-14.1) iken; siyah ırktan katılımcılarda %21.8 (%95 GA: %17.7-26.7), Asya kökenlilerde %20.6 (%95 GA: %15.0-27.6) ve Hispanik kökenli katılımcılarda %22.6 (%95 GA: %18.4-27.5) bulunmuştur. Asya (%50.9) ve Hispanik (%49) kökenlilerde diyabetlilerin yarısı daha önce tanı almamış vakalardır<sup>40</sup>.

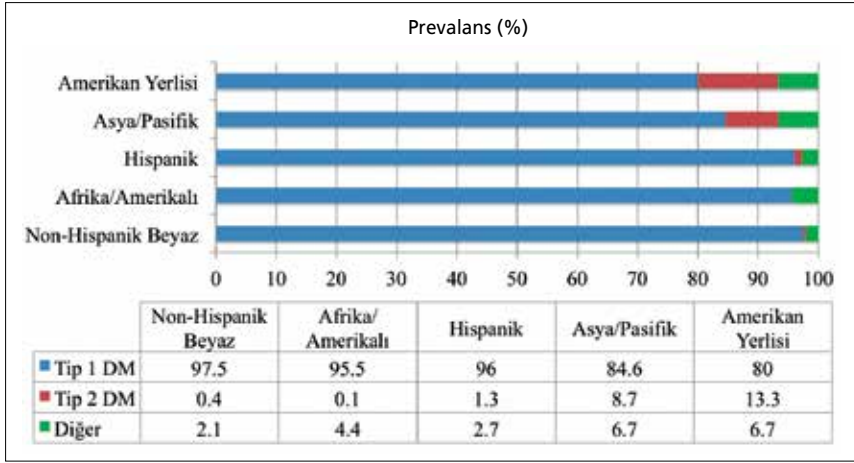
Amerika'da Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'ne göre, A.B.D. toplumunda diyabet prevalansının 1958'de %0.93'ten 2013 yılında %7.18'e, diyabetli birey sayısının da aynı dönemde 1.6 milyondan 22.3 milyona yükseldiği gösterilmiştir (Şekil 5.1)<sup>41</sup>.

1999-2010 döneminde 12-19 yaş grubu NHANES katılımcılarının %0.5'inin diyabetli olduğu, bunların yaklaşık yarısının tip 2 diyabetli ve üçte birinin daha önce farkına varılmamış diyabet vakaları olduğu saptanmıştır<sup>42</sup>. A.B.D.'de çocuklar ve 20 yaş altı gençlerde diyabetin etyolojisini inceleyen SEARCH çalışmasında, 10 yaşından önce ortaya çıkan diyabetin tipinin etnik kökene göre değiştiği; nonhispanik beyazlarda %0.4, siyah ırka mensup olanlarda %0.1, Hispaniklerde %1.3, Asyalılarda %8.7 ve Amerikan Yerlilerinde %13.3'e varan oranlarda tip 2 diyabet görüldüğü bildirilmektedir (Şekil 5.2A). Aynı çalışmada 10-20 yaş grubunda diyabet ortaya çıkan çocuklarda aynı etnisite sırasına göre %5.8, %32.7, %21.9, %40.1 ve %76.4 oranında tip 2 diyabet bulunduğu görülmüştür (Şekil 5.2B)<sup>43,44</sup>.

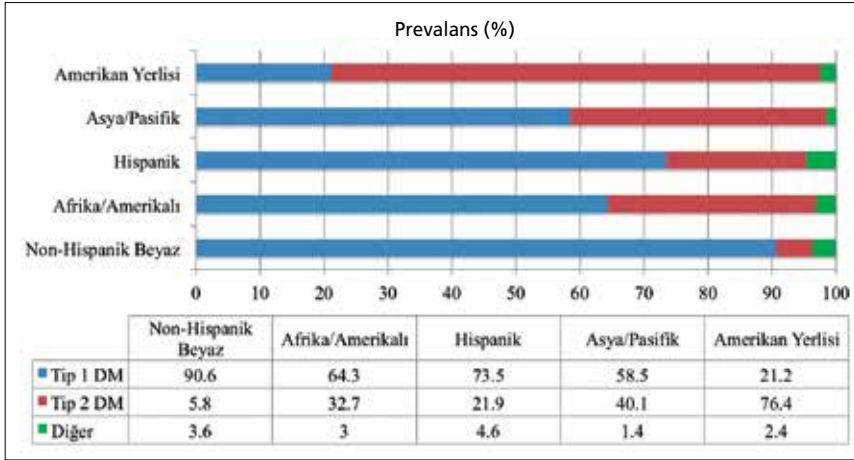
Birleşik Krallık'ta yaklaşık 3 milyon, bilinen tip 2 diyabetli olduğu ve buna ilave olarak 800.000 civarında henüz tanı almamış diyabet vakası olabileceği tahmin edilmektedir<sup>34</sup>.

'The German Health Interview and Examination Survey for Adults (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland-DEGS1) Çalışması'nın 2008-2011 yılı verilerine göre 18-79 yaş grubu Alman toplumunda, tahmini diyabet prevalansının





Şekil 5.2A. A.B.D.'de 0-9 yaş çocuklarda ırk ve etnik gruplara göre diyabet sıklığı (SEARCH for Diabetes in Youth Çalışması)<sup>43,44</sup>.



Şekil 5.2B. A.B.D.'de 10-19 yaş çocuklarda ırk ve etnik gruplara göre diyabet sıklığı (SEARCH for Diabetes in Youth Çalışması)<sup>43,44</sup>.

%7.2 (kadın %7.4, erkek %7.0) olduğu ve bu rakamın 1998 yılı değerlendirmesine göre %2 puan artmış olabileceği ileri sürülmüştür<sup>45</sup>.

CDC'nin 2012 yılı verilerine göre, A.B.D.'de 20 yaş ve üzeri yaklaşık 86 milyon prediyabetli (BAG ya da BGT) Amerikalı olduğu ve eğer yaşam tarzlarında bir değişiklik yapmazlarsa 5 yıl içinde bu kişilerin %15-30'unda diyabet gelişeceği bildirilmiş; bu verilere dayanarak beden kütle indeksi (BKİ) 25 kg/m<sup>2</sup> veya üzerinde olan 40-70 yaş grubundaki Amerikalı bireylerde kardiyovasküler hastalık taramasının bir bileşeni olarak diyabet ve prediyabet taraması yapılması önerilmiştir<sup>46</sup>.

1995-1997 yılları arasında A.B.D.'de tip 2 diyabet insidansı araştırılmış ve 780.000 yeni diyabet vakası saptanmıştır. Bu rakam Amerika'da her gün 2200 kişide yeni diyabet ortaya çıktığını göstermektedir<sup>39</sup>.

Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada Danimarka'da 2000-2011 yıllarında yıllık diyabet insidansının %5 olduğu hesaplanmıştır<sup>49</sup>. Japonya'da ise 33 çalışmanın meta-analizine göre tip 2 diyabet insidansının 8.8/1000 hasta/yıl olduğu bildirilmektedir<sup>50</sup>.

## 5.4 İNSİDANS

Literatürde tip 2 diyabet insidansı ile ilgili çalışmalar az sayıdadır. Tip 2 diyabet insidansının 1980 yılından 1994 yılına kadar %18 oranında arttığı bildirilmiştir<sup>47</sup>. Artış oranı gelişmekte olan toplumlarda daha belirgindir. Örneğin Amerikan yerlilerinde, Afrika veya Meksika kökenli Amerikalı'larda insidans, beyaz ırka göre daha yüksektir<sup>38,48</sup>.

## 5.5 TÜRKİYE'DE DİYABET

### 5.5.1 TURDEP-I Çalışması

Ülkemizde diyabet sıklığını belirlemeye yönelik ilk çalışmalar 1940'lı yıllarda başlatılmış olmasına rağmen, yakın zamana kadar diyabet epidemiyolojisi alanında toplum geneline yansıtacak şekilde planlanmış ve uluslararası standartlarda gerçekleştirilmiş araştırma bulunmamaktaydı. 1997-1998 yıllarında ülke genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde

gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üstü 24.788 kişiyi kapsayan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP)'nin sonuçlarına göre; ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7.2, BGT prevalansı ise %6.7 bulunmuştur<sup>51</sup>. Çalışma, ülkemizde yaşayan diyabetlilerin %32'sinin hastalığın farkında olmadıklarını; diyabetin, kırsal bölgelerde yaşayanlara göre, kentlerde yaşayanlarda (kentsel %8.0, kırsal %5.8) daha sık olduğunu; ek olarak erkeklere kıyasla kadınlarda, yeni diyabet (kadın %2.7, erkek %1.8), bilinen diyabet (kadın %4.4, erkek %5.3) ve BGT (kadın %8.4, erkek %4.6)'nin daha yüksek oranda görüldüğünü ortaya koymuştur. Bu çalışmada diyabet riskinin yaşlanma, obezite, hipertansiyon, ailede diyabet, eğitimsizlik, gelir düzeyi ve alışkanlıklar ile ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>51</sup>.

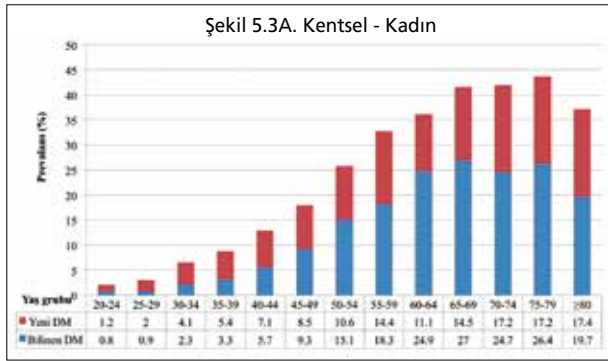
TURDEP-I sonuçları, yakın zamanda Türkiye'de yapılmış ve yayınlanmış lokal çalışmalar ile uyumlu olarak, ülkemizde diyabet prevalansının artmakta olduğunu kanıtlamıştır<sup>52,53</sup>. Türk toplumunda kardiyovasküler hastalık sıklığını belirlemeye ve risk faktörlerini izlemeye yönelik olarak yapılan prospektif TEKHARF Çalışması'nın 2006 yılında yayınlanan sonuçları, Türkiye'de 35 yaş ve üstündeki toplumda 2.89 milyon diyabetli olduğunu ve buna göre diyabet prevalansının %11 civarında olabileceğini göstermiştir<sup>54</sup>.

## 5.5.2 TURDEP-II Çalışması

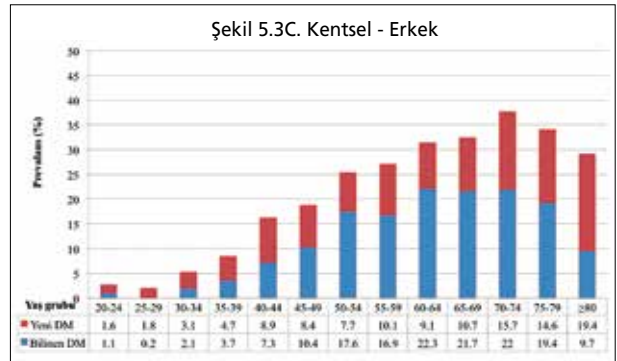
**Diyabet prevalansı:** TURDEP-I'den yaklaşık 12 yıl sonra, 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II)' yapılmıştır<sup>55</sup>. Önceki çalışmadaki gibi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi tarafından Sağlık Bakanlığı'nın lojistik işbirliğinde gerçekleştirilen çalışmanın saha araştırması, TURDEP-I'in yapıldığı aynı 540 merkezde, 2010 yılında tamamlanmıştır. Katılım oranı %87 civarında gerçekleşen bu çalışmada 26.499 (16.696 kadın, 9.327 erkek; 15.783 kentsel, 10.441 kırsal) birey incelenmiştir.

Çalışma sonuçlarına göre; TURDEP-I'den itibaren geçen 12 yıllık süreçte erişkin nüfusumuzun yaş ortalaması her iki cinsten de yaklaşık olarak 4 yıl artmıştır (sırası ile TURDEP-I ve TURDEP-II'de medyan yaş 41.8'e karşılık 44.9). Yine her iki cinsten boy ortalaması 1'er cm uzamıştır. Ek olarak, kadınlarda ortalama vücut ağırlığının 6 kg, bel çevresinin 6 cm ve kalça çevresinin 7 cm arttığı; erkeklerde ise bu parametrelerde sırası ile ortalama olarak 8 kg, 7 cm ve 2.8 cm artış olduğu dikkati çekmiştir<sup>51,55</sup>.

Çalışmada standardize edilmemiş (ham) diyabet prevalansı %16.5 bulunmuş olup popülasyon, TURDEP-I'e göre standardize edildiğinde, Türk erişkin toplumunda diyabet



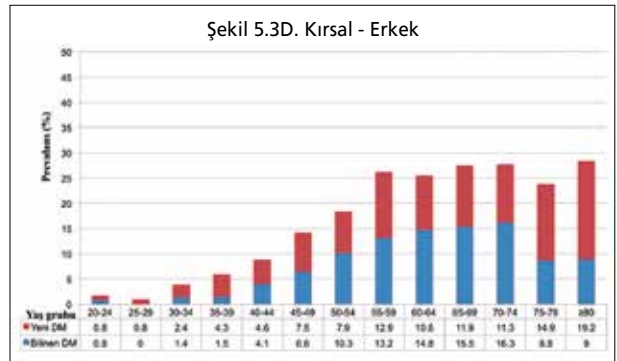
Şekil 5.3A. TURDEP-II Çalışması'nda kentsel bölge kadınlarında bilinen (mavi) ve yeni (kırmızı) diyabet prevalansı<sup>55</sup>.



Şekil 5.3C. TURDEP-II Çalışması'nda kentsel bölge erkeklerinde bilinen (mavi) ve yeni (kırmızı) diyabet prevalansı<sup>55</sup>.



Şekil 5.3B. TURDEP-II Çalışması'nda kırsal bölge kadınlarında bilinen (mavi) ve yeni (kırmızı) diyabet prevalansı<sup>55</sup>.



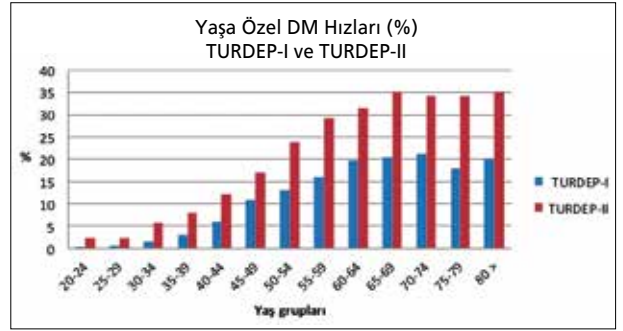
Şekil 5.3D. TURDEP-II Çalışması'nda kırsal bölge erkeklerinde bilinen (mavi) ve yeni (kırmızı) diyabet prevalansı<sup>55</sup>.

prevalansının %13.7 (%95 GA:13.2-14.1; kadın: %14.6, erkek: %12.4)'ye ulaştığı görülmüştür. Kentsel bölgelerde standardize edilmemiş diyabet sıklığı %17, kırsal bölgelerde ise %15.5 bulunmuştur. Bu çalışmada, diyabet sıklığı kentlerde biraz daha yüksek olmakla birlikte, daha önceki çalışmanın aksine, kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasındaki farkın kapanmakta olduğu dikkati çekmiştir. TURDEP-II sonuçları, bilinen ve yeni diyabet oranlarının birbirine yaklaşmış olduğunu (%54.5'e karşılık %45.5), bir başka anlatımla, Türkiye'de diyabet farkındalığının 12 yıl öncesine göre azalmış olduğunu göstermiştir<sup>51,55</sup>. Standardize edilmemiş diyabet prevalansı, kadınlarda erkeklerden hafifçe daha yüksek olsa da kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark kalmadığı saptanmıştır (erkeklerde %16, kadınlarda %17.2). TURDEP-II çalışmasına göre kadın ve erkeklerde, kentsel ve kırsal diyabet prevalansları Şekil 5.3A-D'de görülmektedir.

Bu çalışmada bölgesel (ham) diyabet prevalansı; Kuzey Anadolu'da %14.5 ile en az, Doğu Anadolu'da ise %18.2 ile en fazladır. Bilinen diyabetlilerin toplam diyabetlilere oranı şeklinde ifade edilen '*diyabet farkındalığı*', Batı Anadolu'da en yüksek (%61.6), Doğu Anadolu Bölgesi'nde ise en düşüktür (%47.2).

TURDEP-II çalışmasında 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir. TURDEP-I'de ise %10'nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktaydı. Buna dayanarak Türkiye'de diyabet açısından riskli yaşların, 1998 yılına göre yaklaşık olarak 5 yıl daha erken, yani 40'lı yaşlardan itibaren başladığı düşünülebilir. TURDEP-I'den TURDEP-II'ye diyabet prevalansının yaşa göre değişimi Şekil 5.4'te gösterilmiştir. İki çalışma arasında diyabetin %90 oranında artmış olduğu dikkate alındığında, diyabetin yıllık artış hızının %6.5 olduğu hesaplanabilir<sup>51,55</sup>. TURDEP çalışmaları ile ortaya konulan bu durum, uluslararası otoriteler ve IDF'in de dikkatini çekmiş ve 6. Diyabet Atlası'nda Türkiye, hem prevalans hem de nüfus açısından Avrupa'da diyabetin en sık görüldüğü ilk beş ülke içinde gösterilmiştir (Tablo 5.2)<sup>19</sup>.

Çalışmada standardize edilmemiş diyabet sıklığı, Bursa ve Malatya'da %20'nin biraz üzerinde iken Diyarbakır, İstanbul, Antalya, Adana, Gaziantep, İzmir, Denizli, Eskişehir, Ankara ve Konya'da ise %15-20 aralığındadır. Diyabet farkındalığı Bursa'da en yüksek, Diyarbakır'da ise en düşüktür.



Şekil 5.4. TURDEP-I'den TURDEP-II'ye standardize edilmiş diyabet prevalansının yaşa göre değişimi<sup>51,55</sup>.

TURDEP-II verilerinin regresyon analizlerine göre diyabetin başlıca belirleyicileri; kadınlarda yaş, BKİ, bel çevresi, hipertansiyon öyküsü, Kuzey Anadolu dışındaki bölgelerde ikamet etmek, 8 yıldan az eğitim almış olmak ve ailedeki kişi sayısı iken; erkeklerde yaş, BKİ ve hipertansiyon öyküsüdür. Buna karşılık kadınlarda halen sigara kullanıyor olmak, erkeklerde ise evli olmak diyabet gelişme olasılığını artırmaktadır<sup>55</sup>.

**Prediyabet prevalansı:** Ülke genelinde standardize edilmemiş prediyabet sıklığı incelendiğinde; izole BAG (i-BAG: APG: 100-125 mg/dL ve OGTT-2.st-PG: <140 mg/dL) sıklığı %15.9, izole BGT (i-BGT: APG: <100 mg/dL ve OGTT-2.st-PG 140-199 mg/dL) sıklığı %7.7 ve kombine glukoz tolerans bozukluğu (BAG+BGT: APG: 100-125 mg/dL ve OGTT-2.st-PG: 140-199 mg/dL) ise %8.5 bulunmuş olup kadınlarda, erkeklere göre, i-BGT (%9'a karşılık %5.7) ve kombine glukoz tolerans bozukluğu (%10.4'e karşılık %5.6) oranları daha yüksektir<sup>55</sup>.

TURDEP-II popülasyonu, TURDEP-I'e göre standardize edildiğinde, i-BAG, i-BGT ve KGTB prevalansları, sırası ile %14.5, %7.1 ve %6.7 bulunmuş; ayrıca kentsel ve kırsal bölgelerde yaşayan katılımcılar arasında prediyabet açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

## 5.6 BÖLGE ÜLKELERİNDE DİYABET

Çevremizdeki komşu ülkelerde de diyabet büyük bir hızla artmaktadır. 2008 yılında Ürdün'de yaşa göre standardize diyabet prevalansının %17.1 ve BAG'nin %7.8 olduğu,

Tablo 5.2. Avrupa'da diyabetin en yüksek oranda görüldüğü ilk beş ülke (20-79 yaş, A. Diyabetli nüfus, B. Diyabet prevalansı)<sup>19</sup>.

A. 2013 yılı diyabetli nüfus		
Sıra	Ülke	Milyon kişi
1	Rusya Federasyonu	10.9
2	Almanya	7.6
3	Türkiye	7.0
4	İspanya	3.8
5	İtalya	3.6

B. 2013 yılı diyabet prevalansı		
Sıra	Ülke	%
1	Türkiye	14.85
2	Montenegro	10.11
3	Makedonya, TFYR	9.98
4	Sırbistan	9.92
5	Bosna Hersek	9.70

kadınlar ile erkekler arasında diyabet ve BAG prevalanslarının benzer bulunduğu, saptanan diyabetlilerin dörtte birinin daha önce tanı almamış vakalar olduğu ve 10 yıllık süreçte diyabetin %31.5 oranında artmış olduğu bildirilmiştir<sup>56</sup>.

Suudi Arabistan, Kuveyt ve Katar diyabet prevalansının en yüksek olduğu ülkeler arasındadır<sup>19</sup>. 2009'da Katar'dan yayınlanan bir çalışmada erişkin toplumda diyabet prevalansının %16.7 (önceden bilinen %10.7, yeni %5.9), BGT'nin %12.5 ve BAG'nin %13.8 olduğu açıklanmıştır<sup>57</sup>.

2011 yılında İran'dan yayınlanan bir çalışmada yalnızca bil-dirime dayalı diyabet prevalansı, toplumun nüfus yapısına göre standardize edildiğinde %5.7 olarak hesaplanmıştır<sup>58</sup>.

2014 yılında Irak'ın Basra kentinde yapılan kesitsel bir çalışmada ise 19 yaş ve üzerinde yaşa göre standardize diyabet prevalansı %19.7 (%55.7'si bilinen diyabetli) ve predi-yabet sıklığı ise %29.1 olarak açıklanmıştır<sup>59</sup>.

## 5.7 TIP 2 DİYABET RİSK FAKTÖRLERİ

Diyabet riskini artıran faktörler modifiye edilebilir ve modifiye edilemez olmak üzere iki grupta özetlenebilir. Özellikle değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik stratejiler diyabeti önlemede yararlı olabilir<sup>26,42,47,60</sup>.

### 5.7.1 Modifiye Edilebilir Faktörler

Obezite (özellikle santral tipte kilo artışı), fiziksel aktivite azlığı (sedanter yaşam tarzı), alkolü yeni bırakmış olmak, sigara kullanmak ve posa oranı düşük, doymuş yağlardan zengin diyet ile beslenme tarzı tip 2 diyabet riskini artıran ve değiştirilmesi mümkün olan faktörlerdir.

### 5.7.2 Modifiye Edilemez Faktörler

Yaşlanma, cinsiyet, genetik yatkınlık, ailede diyabet öyküsü, daha önce *gestasyonel diabetes mellitus* (GDM) veya BGT öyküsü, hipertansiyon, hiperlipidemi ve düşük doğum tartısı gibi etkenler ise diyabet riskini artıran ve değiştirilmesi mümkün olmayan faktörlerdir. Şimdi bu risk faktörlerinden önemli olanları gözden geçirelim:

**Yaşlanma:** Geçtiğimiz yüzyılda tıpta kaydedilen ilerlemeler, özellikle güçlü antibiyotiklerin keşfedilmesi ile infeksiyon hastalıklarından ölümlerin azalması sayesinde, tüm toplumlarda insan ömrü uzamıştır. Bu durum diyabet ve kalp-damar hastalıkları gibi kronik hastalıkların görülme sıklığını artırmıştır. WHO'dan bir grup araştırmacının yaptığı hesaplamalara göre 2000 yılı itibarı ile gelişmiş ülkelerde diyabetlilerin %49'u 65 yaş üstü, %44'ü 45-64 yaş, %7'si ise 20-44 yaş grubundadır<sup>3</sup>. Halbuki gelişmekte olan ülkelerde, diyabetlilerin 2/3'ünü genç ve orta yaş grubu kişiler

oluşturmaktadır (sırası ile genç %25, orta %51 ve ileri yaş grubu %24). Buna karşılık aynı araştırmacı grubunun 2030 yılı için yaptıkları projeksiyonlara göre Dünya'da diyabetli sayısının %114 artış ile 171 milyondan 366 milyona ulaşacağı beklenmektedir<sup>3</sup>. Ancak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için öngörülen artışların yaş gruplarına göre büyük oranda birbirinden farklı olacağı beklenmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki artışın daha çok ileri yaş grubunda (sırası ile genç %4, orta %39 ve ileri yaş grubu %57), gelişmekte olan ülkelerde ise genç ve orta yaşlarda (genç %20, orta %51, ileri yaş grubu %29) olacağı öngörülmektedir<sup>18</sup>. NHANES-III araştırmasına göre 1988-1994 yılları arasında A.B.D.'de bilinen diyabet prevalansı 45 yaşından gençlerde %0.8'i iken 65 yaş üstü grupta %11 civarındadır<sup>17</sup>.

**Genetik yatkınlık:** A.B.D.'de yaşayan 44-84 yaş grubu etnik topluluklardan, Güney Asya kökenlilerde yaşa göre ayarlanmış diyabet prevalansı (%23), diğer etnik gruplara kıyasla (beyazlar %6, Afrika kökenli %18, Latin kökenli %17 ve Çin kökenli %13) daha yüksektir. Diğer olası karıştırıcı faktörlere göre düzenleme yapıldığında bu farkın daha da arttığı görülmüştür<sup>37</sup>. Yaşa ve vücut yağ kütlesine göre ayarlama yapıldığında; diğer ırk ve etnik gruplara göre Güney Asyalılarda insülin rezistansının (Homeostasis model of the assessment insulin resistance: HOMA-IR) daha yüksek ve HOMA-B'nin daha düşük olduğu saptanmıştır. Güney Asyalılardaki bu yüksek prevalansın sadece geleneksel yaşam tarzı faktörleri ile mümkün değildir. Muhtemelen Güney Asyalılarda beta hücre fonksiyon kapasitesi daha düşüktür, bu sebeple insülin rezistansına bağlı olarak yükselen kan glukozunu düşürme kabiliyeti yeterli değildir<sup>37</sup>.

**Cinsiyet:** Aslında bilinen diyabetin her iki cinsten eşit olduğu varsayılmaktadır. Ancak NHANES-III çalışmasında yeni tanı konulan diyabetlilerin %45'inin erkek, %55'inin kadın olduğu bildirilmiştir<sup>17,48</sup>. IDF'in 2003 ve 2025 yılı tahminlerinde kadın diyabetlilerin erkeklerden %10 kadar daha fazla olduğu dikkati çekmektedir<sup>18</sup>. BGT dikkate alındığında kadınlardaki prevalans erkeklerdekinden %20 daha yüksektir<sup>18</sup>.

**Obezite:** Fazla kiloların özellikle vücudun üst kısmında toplandığı *abdominal obezite* (santral obezite) tip 2 diyabet riski ile çok yakından ilişkilidir<sup>26,30,48,51,55,60</sup>. Tip 2 diyabetlilerin %85'i obez veya kiloludur. Yanlış beslenme ve fiziksel aktivitenin azalması sonucunda birçok toplumda obezite sıklığının artması, diyabet prevalansını da artırmıştır. Vücut ağırlığındaki her 1 kg artışa karşılık diyabet prevalansının %9 arttığı hesaplanmıştır<sup>47</sup>.

**Yaşam tarzı:** Dünya'da hüküm süren küresel endüstrileşme eğilimleri tüm toplumların yaşam tarzında hızlı değişimlere neden olmuş; sonuçta fizik aktivitenin az olduğu ve beslenme alışkanlıklarının değiştiği kent tipi sedanter yaşam tarzının benimsenmesine yol açmıştır. IDF 2003 verileri, gelişmekte olan ülkelerde 78 milyon diyabetlinin kent-sel, 44 milyonun ise kırsal bölgelerde yaşamakta olduğunu göstermiştir<sup>18</sup>. Daha da önemlisi, 2025 yılı projeksiyonları

kentsel diyabetli sayısının 182 milyona, kırsal diyabetli sayısının ise ancak 61 milyona ulaşacağına işaret etmektedir.

Düzensiz ve dengesiz beslenme, tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Kalorisi yüksek, doymuş ve trans yağlardan zengin, posadan fakir beslenme ve öğün atlama insülin direnci ve obezite ile birlikte diyabet riskini artırmaktadır<sup>61</sup>. Sigara ve alkol kullananlarda diyabet riskinin yüksek olduğu bildirilmekle beraber, kesitsel çalışmalarda sigara ve alkolü yoğun kullananlarda diyabet prevalansının daha düşük, aksine sigara ve alkolü yakın zamanda bırakmış olanlarda ise diyabetin daha sık olduğu gösterilmiştir<sup>26,47,51</sup>. Bu durum beslenme tarzındaki değişimlerle açıklanmaya çalışılmıştır.

Yaşam tarzındaki değişimin kronik hastalıklara etkisi, Avrupa ve A.B.D.'ye göç eden topluluklarda görülmektedir. Konya'dan İsveç'e göç etmiş Türk popülasyonunda, TURDEP-I çalışmasına paralel olarak diyabet prevalansı araştırılmış ve Konya'da yaşayan bireylerden daha yüksek (sırası ile %11.8'e karşılık %7.1) bulunmuştur. Diyabet prevalansının, İsveç'te yaşayan Türk kadınlarında, Konya'da yaşayan kadınlardan daha yüksek olduğu görülürken (%12.8'e karşılık %7.6); İsveç'te yaşayan Türk erkeklerinde BGT prevalansının Konya'da yaşayanlardan daha yüksek olduğu (17.8%'e karşılık %4.9) saptanmıştır<sup>62</sup>.

**Ailede diyabet:** Ailede özellikle birinci derece akrabalarda diyabet bulunması, tip 2 diyabet için güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Genetik faktörlerin yanı sıra aynı çevresel yaşam tarzı etkenlerine maruz kalınması, diyabet riskini daha da artırmaktadır. Monozigot ikizlerde tip 2 diyabet konkordansının %75'e kadar çıkabileceği, ayrıca ailede diyabetli akraba sayısı arttıkça ömür boyu diyabet riskinin de yükseleceği bildirilmiştir<sup>47,51</sup>. Ebeveynlerden her ikisinin diyabetli olması durumunda çocukta diyabet riski %45 olarak hesaplanmıştır<sup>47</sup>.

## 5.8 TİP 2 DİYABET RİSKİ YÜKSEK GRUPLAR

Kilo artışı ve yaşlanma, hemen her popülasyon çalışmasında diyabet riskini belirleyen en önemli faktörler arasında görülmektedir. BKİ 25 kg/m<sup>2</sup> veya üzerinde olan 40 yaş üstü bireylerde, rutin sağlık tarama programları içinde diyabetin de araştırılması önerilmektedir<sup>63,64</sup>. Özellikle aşağıdaki risk faktörlerinden en az birisi bulunan bireylerde diyabet riski yüksektir<sup>63,64</sup>:

- Birinci derece akrabalarında tip 2 diyabet bulunan kişiler
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler (kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg)
- Dislipidemikler (HDL kolesterol  $\leq 35$  mg/dL veya trigliserid  $\geq 250$  mg/dL)

- Daha önce BAG veya BGT saptanan bireyler
- Polikistik over sendromu tanısı alan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili klinik sorunları olanlar (akantozis nigrikans)
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunan hastalar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
- Beslenme faktörleri (doymuş yağlardan zengin, posa miktarı düşük beslenme)
- Şizofreni hastaları
- Kistik fibrozis hastaları
- Atipik anti-psikotik ilaç kullanan hastalar
- Solid organ (ör. böbrek ya da karaciğer) transplantasyonu yapılmış bireyler.

## 5.9 SONUÇ

Günümüzde epidemi boyutlarına varan diyabet, önümüzdeki yüzyılda da ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaya devam edecektir. IDF tarafından yapılan projeksiyonlar, Dünya'da diyabetli birey sayısının 2040 yılında 642 milyona ulaşacağını öngörmektedir. Özellikle gelişme sürecindeki ülkelerde ve etnik gruplardaki artış, gelişmiş ülkelere oranla çok daha fazla olacağından bu toplumlarda hastalığın morbidite ve mortalitesi yanında ekonomik yükü, inanılmaz boyutlara varacak ve sağlık harcamaları içinde diyabetin payı giderek artacaktır. Sedanter yaşam biçimi ve obezite artışı sürdükçe bu sorun daha da genç yaşlardan itibaren karşımıza çıkacak ve yakın gelecekte çocukluk çağı tip 2 diyabet vakaları önemli boyutlara ulaşacaktır.

Çeşitli toplumlarda diyabet insidans ve prevalansını ve ilgili risk faktörlerini belirleyen epidemiyolojik çalışmalar, diyabetin önlenmesi ve diyabetlilere daha iyi bakım olanaklarının sunulması için önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Toplumlarda diyabet bilincini yerleştirmek ve özellikle sağlıklı yaşam tarzına yönelik değişimlerin benimsenmesini sağlamak için bilim insanları, sağlık çalışanları, politikacılar ve medyanın birlikte çalışacağı geniş çapta kampanyalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO ad hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care*, 16(1): 157-77, 1993.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes. 1995-2025. *Diabetes Care*, 21(9): 1414-31, 1998.
3. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5): 1047-53, 2004.
4. West KM. *Epidemiology of Diabetes and its Vascular Complications*. Elsevier, New York, 1978.
5. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol*, 38(1): 46-51, 1976.

6. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12): 1595-607, 1988.
7. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care*, 20(5): 785-91, 1997.
8. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 28(12): 1039-57, 1979.
9. World Health Organization. *WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report*. Technical Report Series 646, Geneva, WHO, 1980.
10. World Health Organization. *Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group*. Technical Report Series 727, Geneva, WHO, 1985.
11. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 20(7): 1183-97, 1997.
12. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation*, WHO Publ., Geneva, 1999.
13. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26(11): 3160-7, 2003.
14. World Health Organization *Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation*. Geneva, WHO, 2006.
15. International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 32(7): 1327-34, 2009.
16. World Health Organization. *Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus*. Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva, WHO Press, 2011.
17. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. Adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*, 21: 518-24, 1998.
18. International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. *Diabetes Atlas*. 2nd Ed, Brussels, International Diabetes Federation Publ., 2003.
19. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 6th Ed, Brussels, International Diabetes Federation Publ., 2013.
20. Shaw JE, Dabelea AM. Epidemiology of type 2 diabetes in children and adolescents. In 'Ekoe J-M, Rewers M, Williams R, Zimmet P (eds). *The Epidemiology of Diabetes Mellitus*, Second Ed, Wiley, New York, 2008, pp. 339-53.
21. Keen H. Epidemiologic aspects of type 2 diabetes in Europe. In 'Ekoe J-M, Rewers M, Williams R, Zimmet P (eds). *The Epidemiology of Diabetes Mellitus*, Second Ed, Wiley, New York, 2008, pp. 111-20.'
22. Geiss LS, Wang J, Gregg EW, Engelgau MM. Epidemiology of type 2 diabetes in North America. In 'Ekoe J-M, Rewers M, Williams R, Zimmet P (eds). *The Epidemiology of Diabetes Mellitus*, Second Ed, Wiley, New York, 2008, pp. 241-54.'
23. Neel JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*, 14(4): 353-62, 1962.
24. Ayub Q, Moutsianas L, Chen Y, et al. Revisiting the thrifty gene hypothesis via 65 loci associated with susceptibility to type 2 diabetes. *Am J Hum Genet*, 94(2): 176-85, 2014.
25. Smith CJ, Ryckman KK. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 8: 295-302, 2015.
26. Balkau B, Schwège E. The diagnosis and classification of diabetes and impaired glucose regulation. In 'JC Pickup, G Williams, (eds). *Textbook of Diabetes*. 3rd Edition, Volume I, Massachusetts, Oxford, Victoria, Berlin, Turin, Blackwell Sci., 2003, pp. 2.1-2.13.
27. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality. *Lancet*, 354(9179): 617-21, 1999.
28. The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from European studies. *Diabetologia*, 42(6): 647-54, 1999.
29. Guo F, Moellering DR, Garvey WT. Use of HbA1c for diagnosis of diabetes and prediabetes: comparison with diagnosis based on fasting and 2-hr glucose values and effects of gender, race and, age. *Metab Syndr Relat Disord*, 12(5): 258-68, 2014.
30. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, et al. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care*, 21(1): 80-6, 1998.
31. Zimmet PZ, Magliano D, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2: 56-64, 2014.
32. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 7th Ed, Bruxelles, IDF Publ, 2015. Available at 'http://www.idf.org/diabetesatlas/executivesummary/pdf.' Last accessed on 28th Nov 2015.
33. de Courten M, Bennett PH, Tuomilehto J, Zimmet P. Epidemiology of NIDDM in Non-Europoids. In: 'KGMM Alberti, P Zimmet, RA DeFronzo, H Keen. (Eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 2nd Ed, Volume I, New York, John Wiley & Sons Ltd, 1997, pp. 143-70.
34. Holt RIG, Hanley NA (Eds). *Essential Endocrinology and Diabetes*. 6th Ed. Wiley-Blackwell, Chichester, pp. 285-310, 2012.
35. Mather HM, Keen H. The Southall Diabetes Survey: prevalence of known diabetes in Asians and Europeans. *BMJ*, 291: 1081-4, 1985
36. Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehlman ET. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes*, 48: 2210-4, 1999.
37. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Understanding the high prevalence of diabetes in U.S. South Asians compared with four racial/ethnic groups: the MASALA and MESA studies. *Diabetes Care*, 37(6): 1621-8, 2014.
38. Harris MI. Noninsulin-dependent diabetes mellitus in black and white Americans. *Diabetes/Metabolism Reviews*, 6: 71-90, 1990.
39. Davies MJ, Ammari F, Sherriff C, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus in the UK Indo-Asian population. *Diabet Med*, 16: 131-7, 1999.
40. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States 1988-2012. *JAMA*, 314(10): 1021-9, 2015.
41. CDC's Division of Diabetes Translation. Long-term trends in diabetes October 2014. National Diabetes Surveillance System. available at "http://www.cdc.gov/diabetes/statistics". Last accessed on 27 Oct 2015.
42. Demmer RT, Zuk AM, Rosenbaum M, Desvarieux M. Prevalence of diagnosed and undiagnosed type 2 diabetes mellitus among US adolescents: results from the continuous NHANES, 1999-2010. *Am J Epidemiol* 178(7): 1106-13, 2013.
43. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*, 297(24): 2716-24, 2007.
44. Bell RA, Mayer-Davis EJ, Beyer JW, et al. Diabetes in non-Hispanic white youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*, 32(Suppl 2): S102-S111, 2009.
45. Rathmann W, Scheidt-Nave C, Roden M, Herder C. Type 2 diabetes: prevalence and relevance of genetic and acquired factors for its prediction. *Dtsch Arztebl Int* 110(19):331-7, 2013.
46. Division of Diabetes Translation, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. National Diabetes Statistics Report, 2014. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. Available at "www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf". Last accessed on 18 September 2015.
47. Donovan D.S. Epidemiology of diabetes and its burden in the World and in the United States. In: 'L Poretzky (Ed). *Principles of Diabetes Mellitus*. Boston, Dordrecht, London, Kluwer Academic Publishers, 2002, pp. 107-21.
48. Harris M.I. Diabetes in America. In: 'ADA. *Annual Review of Diabetes*, 1999, 1999, pp. 23-7.
49. Green A, Sortso C, Jensen PB, Emneus M. Incidence, morbidity, mortality, and prevalence of diabetes in Denmark, 200-2011: results from the Diabetes Impact Study 2013. *Clin Epidemiol*, 7: 421-30, 2015.
50. Goto A, Goto M, Noda M, Tsugane S. Incidence of type 2 diabetes in Japan: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 8(9): e74699. 2013.

51. Satman I, Yılmaz MT, Şengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25(9): 1551-6, 2002.
52. Keleştimur F, Çetin M, Paşaoğlu H, et al. The prevalence and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetologica*, 36: 85-91, 1999.
53. Özdemir L, Topçu S, Nadir I, et al. The prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Sivas, Central Anatolia, Turkey. *Diabetes Care*, 28(4): 795-8, 2005.
54. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, et al. Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey (Türkiye'de tip 2 diyabetin prevalans, insidans, öngördürücüleri ve akıbeti). *Anadolu Kardiyol Derg*, 6: 314-21, 2006.
55. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28(2): 169-80, 2013.
56. Ajlouni, K, Khader YS, Batieha A, et al. An increase in prevalence of diabetes mellitus in Jordan over 10 years. *J Diab Compl*, 22(5): 317-24, 2008.
57. Bener A, Ziric M, Janahi IM. Prevalence of diagnosed and undiagnosed diabetes mellitus and its risk factors in a population-based study of Qatar. *Diabetes Res Clin Pract*, 84(10): 99-106, 2009.
58. Golozar A, Khademi H, Kamangar F. Diabetes mellitus and its correlates in an Iranian adult population. *PLoS One*, 6(10): e26725, 2011.
59. Mansour AA, Al-Maliki AA, Kasem B, et al. Prevalence of diagnosed and undiagnosed diabetes mellitus in adults aged 19 years and older in Basrah, Iraq. *Diab Metab Syndr Obes*, 7: 139-44, 2014.
60. Satman İ. Diabetes mellitus'un epidemiyolojisi. Yenigün M, Altuntaş Y (Eds). *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2001, s. 69-83.
61. Hales N., O'Rahilly S. The aetiology of type 2 diabetes. Eds: J.A.M. Wass, S.M. Shalet, E. Gale, S. Amiel. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. Oxford, New York, Oxford University Press, 2003, pp. 1682-8.
62. Hjärleifsdottir-Steiner K, Satman I, Sundquist J, et al. Diabetes and impaired glucose tolerance among Turkish immigrants in Sweden. *Diabetes Res Clin Pract*, 92(1): 118-23, 2011.
63. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care*, 38(Suppl.1): S1-S94, 2015.
64. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, ve ark (Eds). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 7. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları, Bayt Matbaacılık, Ankara, 2015.





**Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İZMİR*

#### ÖZET

Diyabet, çağımızın en önemli kronik hastalıklarından ve genellikle kısa veya uzun bir prediyabet dönemini izlemektedir. Prediyabet, glukozun normal bireylere göre yüksek olduğu ama diyabet tanısı konacak sınırlara ulaşmadığı durumları tanımlar. Tip 1 diyabetteki prediyabet prevalansı çok iyi tanımlanmamıştır. Tip 2 diyabet prevalansı ise zamanla büyük artışlar göstermekte ve bu da sağlığı önemli ölçüde tehdit etmektedir. Bugünkü verilerle prediyabetik hastaların %65'i 6 yıl içinde diyabete ilerlemektedir. Özellikle tanı anında bozulmuş açlık glukozu (BAG) ile bozulmuş glukoz toleransı (BGT)'nin bir arada bulunduğu hastalarda risk daha yüksek bulunmuştur. Diyabetin yarattığı tehlikeler düşünüldüğünde geleceğe yönelik ciddi endişeler vardır ve bu soruna çözüm getirmek için halkın da içinde olacağı ciddi eylem planları hayata geçirilmelidir.

#### 6.1 GİRİŞ

Diabetes mellitus günümüzde dünyada en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir ve yol açtığı morbidite ve mortalite nedeniyle tedavisi için en çok çalışma sürdürülen hastalıklardan biridir. Diyabet farklı klinik tipler şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bunların en sık görüleni hiç kuşkusuz tip 2 diyabettir ve bu diyabet tipi hastaların yaklaşık %85-90'ında görülmektedir<sup>1</sup>. Tip 2 diyabet hızlı gelişen bir hastalık değildir. Normal glukoz toleransından aşikar diyabete geçmeden önce, süresi kişilere göre değişen bir diyabet öncesi dönem (prediyabet) söz konusudur. Gerçekte böyle bir dönemin varlığı, aşikar diyabetin önlenmesi açısından son derece değerlidir.

Tip 1 diyabetin gelişmesinden önceki prediyabetik dönemin süresi tam bilinmez ama tip 2 diyabete göre daha kısa olduğu düşünülmektedir. Tip 1 diyabetiklerde prediyabetik dönemin değerlendirilmesi hasta sayısının daha az olması yaşam tarzına müdahelenin prediyabetik seyri değiştirmesi ve günümüze kadar yapılmış farmakolojik koruma

girişimlerinin tip 1 diyabet gelişimini önlemedeki yetersizlikleri nedeniyle daha farklı ele alınmaktadır. Tip 1 diyabet için prediyabetik havuzun belirlenme kriterleri de tartışmalıdır.

#### 6.2 TIP 1 DİYABETİN PREDİYABET DÖNEMİ

Tip 1 diyabet, değişken uzunlukta bir latent dönemden sonra pankreas beta hücrelerinin harabiyeti ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Doğal hastalık öyküsü göz önüne alındığında 'tahmin edilebilir' bir hastalık olarak tanımlanabilir. Bu nedenle de şimdiye kadar önemli başarılar sağlanamamış olsa da bir takım önleme çalışmalarının planlanması mümkün olmuştur<sup>2</sup>. Hastalık öncesi prediyabetik dönemin uzunluğu tam bilinmemektedir ve prediyabetik dönemde bu hastaların tanınması önlem ve müdahale olanaklarının kullanılabilmesi açısından çok önemlidir. Ancak tip 1 diyabetin prediyabet döneminin kesin tanımı yoktur ve dolayısıyla da kesin bir epidemiyolojik değerlendirme yapmak zordur.

Bu değerlendirme için elimizde daha kesin ve doğru tanı koymaya yardım edecek, kolay değerlendirilebilir ve her yerde uygulanabilir biyo-belirteçlerin geliştirilmesi gereklidir. Bu belirteçler genetik, otoantikör, risk skoru hesaplanması, hücresel immünite ve beta hücre fonksiyonuyla ilgili olabilir. Araştırma çalışmalarında bugün kullanılmakta olan rutin yaklaşım, çoğunlukla otoantikör bakılması, genetik yatkınlığı gösteren testlerle risk altındaki grupları değerlendirmek ve hastalık gelişme riskini ek faktörlerle hesaplayan skorlamaların kullanılmasından ibarettir. Günümüzde beta hücre yıkımına ilişkin bazı proteinler, RNA ve DNA analizleri ile bu ufuk biraz daha genişletilmeye çalışılmaktadır. Bu olanakların hepsiyle saptanan bireyler tip 1 diyabetin prediyabetik havuzunun büyüklüğünü belirlemekte kullanılır. En çok kullanılan yöntem otoantikör bakılması olduğu için tip 1 diyabetin prediyabet dönemi, daha ziyade 'çoklu adacık antikör pozitifliği' olan bireyleri tanımlamaktadır. Yani daha sonra geniş olarak tartışılacak olan tip 2 diyabetteki prediyabetten farklı bir tanımı vardır. Çoklu antikör pozitifliği gösterenlerin tip 1 diyabete yatkınlığının arttığı bilinmektedir. Bu nedenle de tip 1 diyabetin daha sık görüldüğü bölgelerde, yaş gruplarında (ilk 20 yaş) ve ırklarda (beyazlarda daha sık) prediyabetik kişi prevalansının yüksek olacağı düşünülebilir. Ancak bu grup hastalarda antikör pozitifliğinin yaygınlığı ile ilgili veriler de çok kesin değildir. Genel olarak tip 1 diyabetin preklinik ve erken döneminin tanınmasında en çok kullanılan belirteçler; 'glutamik asit dekarboksilaz-65'e karşı gelişen (anti-GAD65) antikör, insülin otoantikörü (IAA) ve 'adacık hücresi sitoplazmik antikörleri (islet cell cytoplasmic antibodies: ICA)'dır. Bunların dışında araştırmacılar tarafından 'adacık hücresi otoantijeni' veya daha sonra 'adacıkla ilişkili otoantijen' olarak tanımlanan 'protein tirozin fosfataz'a karşı gelişen (ICA512 veya IA-2) antikörü, IA-2'nin 'fogrin' komponentine karşı saptanan (IA2-β) antikörü ve 'çinko transporter 8'e karşı saptanan (anti-ZnT8) antikörler de gelişmiş araştırma merkezleri tarafından kullanılmaktadır. Otoantikör pozitifliği esas alındığında; ICA, anti-GAD65 ve insülin otoantikörleri gruplarından biri veya daha fazlasının pozitif olduğu birey sayısı normal popülasyonun %3'üdür<sup>2</sup>. Oysa tip 1 diyabet gelişen birey sayısı binde 3'tür. Yani antikör pozitifliği olan bireylerin sadece %10'unda diyabet gelişmekte, %90'ında ise gelişmemektedir. Antikör titresi ya da örneğin ICA512 molekülünün hangi epitopuna karşı antikör geliştiği burada belirleyici olabilir. Örneğin yalnızca pozitiflik gösterenlerde ICA512 molekülünün bir veya yüksek risk tanımlanmamış epitoplarına karşı gelişmiş antikör varken, gerçek prediyabetiklerde molekülün birçok epitopuna karşı gelişen antikörler söz konusudur. Yani prediyabetik havuzun büyük kısmı diyabetik olmaz<sup>2-4</sup>.

Prediyabetik grup içinde değerlendirilebilecek bir grup da, 'çocukluk döneminde geçici hiperglisemi' gösteren bireylerdir. Çocuklarda stres altında geçici hiperglisemiler olabilmektedir. Geçici hiperglisemili çocuklarda tip 1 diyabete ilerleme, vakaların sadece %5-10'luk bir kısmında olmaktadır. Böylece tip 1 diyabet açısından prediyabetik havuzun

otoantikör pozitifliği olanlarla, geçici hiperglisemiler yaşayan çocuklardan oluşabileceği söylenebilir.

Prediyabetik havuzdaki hangi hastaların tip 1 diyabetik hale geleceğinin tahmini ile ilgili çalışmalarda, pozitif otoantikör titresinin de önemli olduğu, ancak yalnızca pozitif sonuçların varlığı nedeniyle yanlışlar olabileceği belirtilmiştir<sup>3</sup>. Bu nedenle araştırmacılar bu tahmini yaparken otoantikör pozitifliğine intravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT)'ni de ekleyerek tahmindeki spesifiteyi artırmaya çalışmaktadırlar. IVGTT, diyabette insülin salınımındaki erken defekt olan *birinci faz insülin salınım azalmasını* ortaya koymakta yararlıdır. Bu şekilde ICA ve IAA antikörleri pozitif olanlarda IVGTT'de saptanan ilk faz insülin salınım bozukluğu, o bireyde 3 yıl içinde tip 1 diyabet gelişme olasılığının %90 olacağını belirtmektedir<sup>2-5</sup>.

### 6.3 TİP 2 DİYABETİN PREDİYABET DÖNEMİ

Tip 2 diyabet, diyabetik hastaların %85-90'ını oluşturan tip-tir ve kronik hastalıkların en yaygın ve önemlilerindedir. Tedavisinde birçok farmakolojik tedavi seçeneği olmasına karşın, hala önemli sıkıntılar ve çıkmazlar vardır. Oluşturduğu sorunların tedavisi çoğu kez tam yapılamamakta ve özellikle komplikasyonlar geliştikten sonra süreç, ancak olabildiğince ilerlemenin durdurulmasına yönelik çabaları içermektedir. Tedavideki zorluk ve sıkıntılar nedeniyle günümüzde en çok dikkat çekilen noktalardan biri diyabetin önlenmesidir. Diyabetin önlenmesi için de diyabet adaylarının, aşikar diyabet gelişmeden önce saptanması ve tedavi edilmesi gereklidir. En kısa şekliyle ifade edecek olursak, '*diyabeti önlemek için prediyabeti tedavi etmek gereklidir*'. Bu nedenle prediyabetik grubu erken tanımak ve tanıdığı zaman da müdahale etmek büyük önem taşımaktadır.

Bu bölümde tip 2 diyabetin prediyabet döneminin epidemiyolojisi (prediyabet tanımı, prediyabetik tablolar, bunların yaygınlığı, diyabete ilerleme hızları ve ülkemizdeki durumu) tartışılacaktır.

#### 6.3.1 Prediyabet Nedir?

Prediyabet, plazma glukoz düzeyinin normalden yüksek olduğu, fakat diyabet tanı sınırlarına ulaşmadığı durumları ifade eder. Bu tablonun önemi, gelecekte diyabet gelişme riskinin ve kardiyovasküler hastalık riskinin yüksekliğindedir.

Prediyabet teriminin kullanımı çok eskilere dayanır. Prediyabetin değerlendirilmesi girişimleri çok eskilerden başlar. British Medical Journal'de 1952 yılında yayımlanan bir yazıda prediyabet kavramının nispeten modern bir konsept olduğu ve diyabet ortaya çıkan gebe kadınlardaki anormalliklerin önemli bir örnek oluşturduğu ve bu

anormalliklerin dikkatle gözlenmesi gerektiğine vurgu yapılmıştır<sup>6</sup>. Yine, kilo kaybı sağlanması dışında bu tabloya yönelik başka bir tedbir bilinmediği için bu bilgiye sahip olmanın çok da değerli olmadığı belirtilmiş ve eğer ileride bu tabloyu tedavi etmeye yönelik önemli bir keşif yapılırsa, bu bilginin çok daha değerli olacağı belirtilmiştir. Aynı yazar 1959'da şekillerle prediyabetik dönemi tanımlamıştır<sup>7</sup>. 1960'lı yıllarda gebelik anormallikleri (iri bebek doğurmak, hidramnios v.s.), diyabetik anne-babanın çocukları ve diyabetik olmayan ikiz eşlerinin benzer riskler gösteren bireyler olduğu belirtilmeye çalışılmıştır<sup>7</sup>. İngiliz Diyabet Cemiyeti aynı yıllarda prediyabeti, diyabetik kişinin tanı almadan önceki dönemini tanımlamak için retrospektif olarak kullanılabilir bir terim olarak belirtmiştir<sup>8</sup>. Bu sınırları belirsiz tanımlamalar, 1980'li yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization: WHO)'nun istatistiksel risk gruplarını tanımlamasına kadar böyle sürmüştür. WHO, 1980 yılında diyabet ve risk grupları sınıflandırması yapmış ve iki istatistiksel risk grubu tanımlamıştır<sup>9</sup>: Daha önceki glukoz toleransı bozuklukları (previous abnormality of glucose tolerance veya latent diyabet) ve glukoz toleransının potansiyel bozuklukları (potential abnormality of glucose intolerance veya potansiyel diyabet). Bunları kısaca açıklayalım:

1. *Latent diyabet*, test anında glukoz toleransı normal bulunan, ancak öncesinde hiperglisemi veya pozitif diyabet testi öyküsü olanları kapsar: Gestasyonel diyabet olup gebelik sonrası düzelenler, zayıfladıktan sonra normal glukoz toleransı gösteren 'obez diyabetikler', cerrahi, travma veya miyokard infarktüsü sırasında bozulmuş glukoz toleransı gösterip, bu tablo düzeldikten sonra glukoz toleransı normal bulunanlar.
2. *Potansiyel diyabet* ise, şimdi veya geçmişte glukoz intoleransı bulunmayan, ama diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı gelişme riski yüksek olan kişileri tanımlamaktadır: Monozigot ikizler, her iki ebeveyni tip 2 diyabetli olan kişiler, doğum ağırlığı fazla bebek doğuran anneler, diyabetin sık görüldüğü topluluklara mensup kişiler.

Dikkat edilirse, WHO burada prediyabet terimini kullanmamış ve istatistiksel risk gruplarını tanımlamıştır. Bu tanımlar içinde OGTT'de 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dL arasında saptanan bireyler bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak tanımlanmıştır. Yani 1950-60'lı yıllardaki prediyabet konsepti bir anlamda askıya alınmış veya unutulmuştur.

Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association: ADA) 1997 yılında, o sıralarda A.B.D.'de kullanılmakta olan National Diabetes Data Group (NDDG)'un 1979'da belirlediği tanısıl kriterler ile WHO 1980 ve 1985 yılı tanı ve sınıflandırma farklılıklarından kaynaklanan karışıklığı önlemek ve tanı kriterlerinde bir birliklik sağlamak amacıyla diyabet sınıflandırma ve tanı kriterlerini gözden geçirerek yeni risk sınıfları ve yeni diyabet tanı kriterlerini belirlemiştir<sup>9</sup>. Yeni diyabet tanı kriterleri ile daha az tanısı konulmamış

diyabetik birey kalması hedeflenmiştir. Glukoz regülasyonunun diğer kategorileri adı altında bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve BGT tanımlanmıştır. Yani diyabet gelişmeden önceki bozukluklar iki kategoride sınıflandırılmış ve prediyabet adı yine kullanılmamıştır.

Washington'da 2002 yılında 'Health and Human Services' Sekreteri T.G. Thompson, 16 milyon Amerikalının prediyabet olduğunu açıklayarak bir uyarıda bulunmuş ve prediyabet kavramı yeniden gündeme girmiştir. Bu konuyla ilgili 2004 yılında bir dergide bir görüş yayınlanarak bilimsel gündeme oturtulmuştur<sup>8</sup>. Bu uyarıda, BAG ve BGT deyimlerinin toplumsal tehlikeyi yeterince kucaklayamadığı belirtilerek '*prediyabet*' kavramının özellikle de halkın anlaması ve konuya entegre olması kullanılması gereği vurgulanmıştır. Bunu izleyerek ADA, 2005 yılında BGT ve BAG kavramlarının her ikisi için birden prediyabet deyimini kullanmıştır. Günümüzde prediyabet deyimini daha doğru ve yaygın olarak bu şekilde kullanılmaya başlanmıştır<sup>10</sup>.

ADA tarafından 1997 yılında tanımlanan kriterlere göre BAG kavramı 110-125 mg/dL (6.1-6.9 mmol/L) arasındaki açlık plazma glukozu (APG) için kullanılmış ve WHO bu tanımlamaya katılmıştı. Daha sonra 2003 yılında ADA yeni bir düzenlemeyle tanımı 100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L) olarak yeniden düzenlemiş fakat WHO buna katılmamış ve kendi kriterini değiştirmemiştir<sup>10</sup>.

Dünyada en sık kullanılan kriterler ADA tanı kriterleridir. ADA'nın 2014 yılı 'Klinik Uygulama Önerileri'ne göre prediyabet için güncel tanı kriterleri aşağıdaki şekilde düzenlenmiştir<sup>1</sup>.

Diyabet riskini arttıran (Prediyabet) kategoriler<sup>1</sup>

1. Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG): APG: 100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L)
2. Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT): OGTT'de (75 g glukoz) 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L)
3. Yüksek Risk Grubu: HbA1c %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

WHO ise 2006 yılındaki son güncellemesinde APG sınırını yine <110 mg/dL (<6.1 mmol/L) olarak vermeye devam etmektedir<sup>9</sup>.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Diyabet ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlemi Kılavuzu'nun 2014 yılı basımında prediyabet tanımı ADA kriterleri doğrultusunda verilmiştir<sup>10</sup>.

Glikozile hemoglobinin (HbA1c) tanıda kullanımı konusu, HbA1c biyokimyasal ölçüm yönteminin her yerde standardize edilmemiş olması nedeniyle hala tam yerleşmiş değildir. TEMĐ Diyabet Kılavuzunun son güncellemesinde bu konuda şu yorum yapılmaktadır<sup>10</sup>: 'Son yıllarda A1C'nin tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik

önemine dair kanıtların artması sonucunda HbA1c'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabilceği gündeme gelmiştir. A.B.D.'de tüm laboratuvarların kullandıkları HbA1c ölçüm yönteminin 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (National Glycohemoglobin Standardization Program: NGSP) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların 'Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar' (Diabetes Control and Complications Trial: DCCT) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır'.

Unutulmaması gereken husus, HbA1c'nin plazma glukozu (açlık ve tokluk) yüksekliği ile oluştuğudur, doğru değerlendirildiğinde tanıda önem taşır, güvensiz ölçüm kuşkusunda ise plazma glukozu üzerinden ilerlemek doğru olacaktır.

Günümüzde *prediyabetik* dendiği zaman aşağıdaki gruplar kastedilmektedir:

1. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) olanlar
2. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olanlar
3. 'BAG + BGT' bir arada olanlar (Yüksek riskli kişiler)

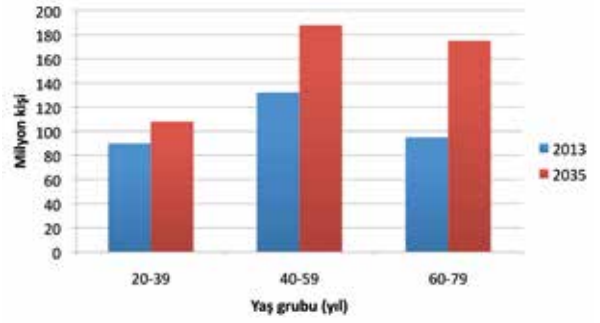
### 6.3.2 Prediyabet Sıklığı

Diyabet prevansiyonunun etkili yapılabilmesi için prediyabet sıklığının bilinmesi gerekir. Dünya ölçüsünde farklı ülkelerdeki prevalansın değişik olduğu görülmektedir. Bu prevalans değişiklikleri ülkelere özgü olan ve olmayan nedenlerle (yeme ve egzersiz alışkanlıkları, genetik özellikler, uygulanan testlerin farklılıkları, obezitenin ülkedeki yaygınlığı v.b.) açıklanmaktadır.

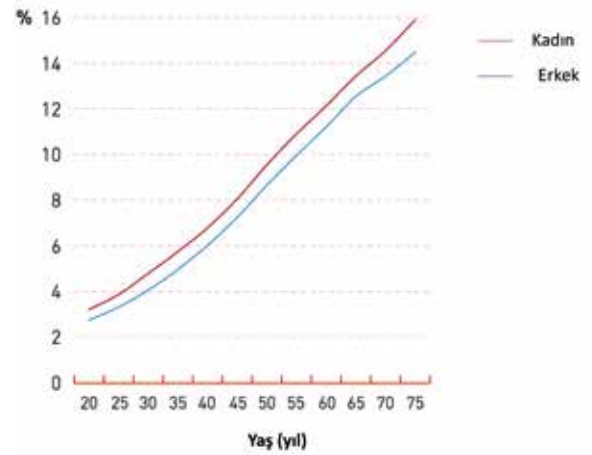
Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation: IDF) 2013 verilerine göre dünyada diyabet sıklığı %8.3'dir<sup>11</sup>. Diyabetlilerin %46'sı hastalıklarını bilmemektedir. Bu orana göre dünyada diyabet nüfusu 382 milyon olup 25 yıl içinde bu sayının 592 milyona ulaşacağı beklenmektedir. Aynı kaynak BGT sıklığı %6.9 ve mevcut BGT'li kişi sayısı 316 milyon olarak verilmektedir<sup>11</sup>. Bu sayının 2035 yılında %8 sıklık ile 471 milyon olarak gerçekleşeceği hesaplanmaktadır. Aynı raporda Türkiye'deki diyabetli hasta sayısının 2035 yılında 11.8 milyona ulaşarak dünyada en çok diyabetik hasta bulunduran ilk 10 ülke arasına gireceği belirtilmektedir. IDF raporuna göre prediyabetik hastaların yarısı düşük-orta gelir düzeyindeki ülkelerin vatandaşlarıdır. BGT'li hastaların 153 milyonu 50 yaş altındadır ve 2035 yılında bu rakamın 198 milyona ulaşacağı hesaplanmıştır.

Dikkat çekici olan başka bir veri, prediyabetik kişilerin yaklaşık üçte birinin 20-39 yaş arasında olduğunun gösterilmesidir. Bu durum, bu kişilerin uzun bir yaşam dilimini yüksek risk altında geçireceğini ifade etmektedir. BGT prevalansı, dünyada genellikle diyabete paralel seyretmektedir fakat Afrika ve Avrupa'da daha yüksek, Güney Doğu Asya'da daha düşük seyretmektedir. Aşağıdaki iki grafikte yaş gruplarına

ve cinsiyete göre prediyabet dağılımı görülmektedir (Şekil 6.1 ve Şekil 6.2)<sup>11</sup>.



Şekil 6.1. Dünyada yaş gruplarına göre Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) dağılımı ve beklenen artış<sup>11</sup>



Şekil 6.2. Dünyada cinsiyete göre Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) değişimi ve beklenen artış<sup>11</sup>

Tablo 6.1'de ise dünyada prediyabet prevalansının en yüksek olduğu ve 2035'te en yüksek olacağını beklendiği ilk 10 ülke gösterilmiştir.

*Türkiye'de prediyabet:* Ülkemizdeki prediyabet sıklığı ile ilgili en güvenilir çalışmalar Satman ve ark. tarafından 12 yıl arayla yapılmış *TURDEP-I* ve *TURDEP-II* çalışmalarıdır<sup>12,13</sup>. Bu çalışmalar aynı zamanda sorunun ülkemizdeki boyutunu ve değişme hızını da sergilemektedir. 1998 yılındaki *TURDEP-I* çalışmasında Türkiye'de prediyabet (o zamanki kriterlere göre BGT) sıklığı %6.7 bulunmuştur<sup>12</sup>.

*TURDEP-II*'de toplam prediyabet prevalansı %30.8 (izole BAG: % 14.7, izole BGT: % 7.9 ve kombine prediyabet 'BAG+BGT': % 8.2) bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre prediyabet, kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. İzole BAG yönünden cinsiyet farkı bulunmaz iken, izole BGT ve kombine prediyabet sıklığı kadınlarda daha fazla bulunmuştur. Prediyabetik kadınlarda sistolik kan basıncı daha düşük, erkeklerde ise normal glukoz toleranslı ve izole BAG'li olanlarda diyastolik kan basıncı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. *TURDEP-II* çalışmasının sonuçları, Türkiye'de

Tablo 6.1. Dünyada prediyabetin en sık görüldüğü ve gelecekte en sık görülmesi beklenen ilk 10 ülke<sup>11</sup>

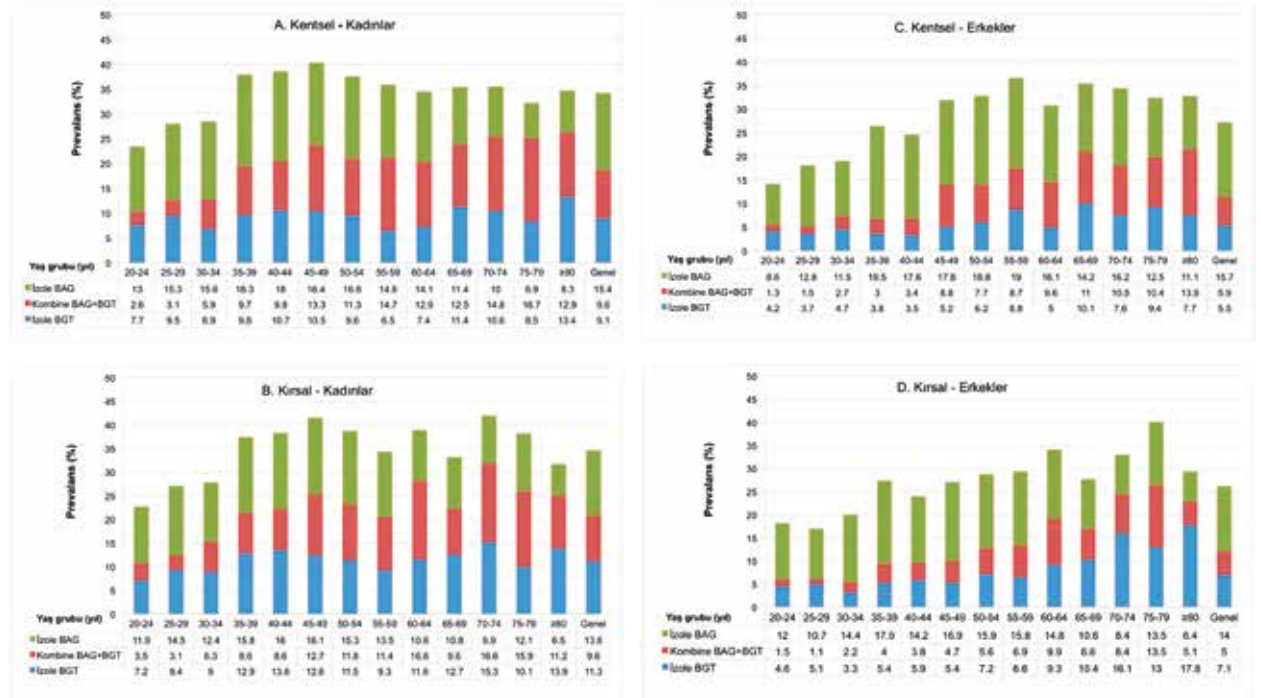
ÜLKE/BÖLGE	2013 (%)	ÜLKE/BÖLGE	2035 (%)
Kuveyt	17.9	Polonya	19.3
Katar	17.1	Kuveyt	18.1
Birleşik Arap Emirlikleri	16.6	Katar	17.4
Polonya	16.5	Birleşik Arap Emirlikleri	17.0
Bahreyn	16.3	Bahreyn	16.7
Malezya	15.2	Malezya	15.3
Hong Kong SAR	13.3	Hong Kong SAR	13.2
Nikaragua	12.9	Anguilla	13.0
Japonya	12.6	Guadeloupe	13.0
Singapur	12.4	Macau SAR	12.9

prediyabetik nüfusun 13.8 milyon olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada kentsel ve kırsal bölgeler arasında prediyabet sıklığı yönünden önemli bir fark bulunmamıştır<sup>13</sup>. Görüldüğü gibi 12 yıl içinde prediyabet sıklığı %106 gibi önemli ölçüde artış göstermiştir. Prediyabetin diyabet gelişme riski ve kardiyovasküler sonuçlarla olan ilişkisi düşünüldüğünde, bu durum ülkemiz adına son derece tehlikelidir. Ulusal planda bu soruna ciddi çözümler bulunması gerekir. Bu yönde ilk girişimler başlatılmıştır ancak tedbirlerin ne ölçüde hayata geçirileceği ve ne ölçüde yarar sağlayacağı zaman içinde ortaya çıkacaktır. TURDEP-II çalışmasındaki kentsel ve kırsal bölgelerde yaşayan kadın ve erkeklerde prediyabet (BAG, BGT ve kombine) istatistikleri aşağıda gösterilmiştir (Şekil 6.3).

Prediyabet sıklığında görülen bu artış sadece ülkemize özgü bir görünüm değildir. İngiltere’de Health Survey for

England (HSE) verilerine göre HbA1c temelli bir değerlendirmede 2003 yılında %11.6 olan prediyabet prevalansı, 2011 yılında %35.3’e yükselmiştir<sup>14</sup>. Obezite sıklığındaki artış, bu artışın temel nedeni olarak gösterilmektedir<sup>14</sup>. Ülkemizde de TURDEP-I’den TURDEP-II’ye kadar geçen 12 yılda obezite sıklığı %22’den %44 artışla %32’ye ulaşmıştır<sup>12,13</sup>.

Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (American Association of Clinical Endocrinologists: AACE) verilerinde A.B.D.’de popülasyonun %35’inin prediyabetik olduğu ve bu kişilerin sayısının 79 milyonu bulunduğu belirtilmektedir<sup>15</sup>. Ayrıca bu kişilerin yaklaşık %70’inin yaşamları boyunca diyabetik hale geleceği de vurgulanmaktadır<sup>15-17</sup>. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES) 2005-2006 verilerinde A.B.D.’de prediyabetikler nüfusun %34.6’sını oluşturmaktaydı<sup>17</sup>. Bunların %19.4’ü sadece BAG, %5.4’ü sadece BGT ve



Şekil 6.3. Türkiye’de TURDEP-II çalışma sonuçlarında prediyabet prevalansı<sup>13</sup>

%9.8'i kombine prediyabetlidir. Bu kişilerin sadece %4.8'i kendi hekimleri tarafından uyarılmıştır. Buna karşılık prediyabetik kişilerin çoğu durumdan habersizdir. Durumunu bilenlerin hiç birisi OAD kullanmamakta, hekim önerisiyle %31.7'si egzersiz, %33.4'ü diyet yapmaktadır. Yani durumu bilmek de müdahale için bir gerekçe oluşturmamıştır<sup>18</sup>.

**Prediyabetten diyabete dönüşüm:** Prediyabetik kişilerin önünde duran risklerden en önemlisi, prediyabetin diyabete dönüşmesidir. Değişik çalışmalarda değişik rakamlar elde edilmiş olup prediyabetin, diyabete dönüşme riskini normal bireylere göre 3-10 kat arttırdığı gösterilmiştir<sup>18</sup>. Yıllık diyabete dönüşme hızları da bazı çalışmalarda tanımlanmıştır. Edelstein ve ark., 1997 yılında 6 çalışmayı kapsayan bir meta-analiz yayınlamış ve 2-27 yıl arası izlemde vakaların %23-62'sinin diyabete dönüştüğünü bildirmiştir<sup>19</sup>. Hollanda'da yapılan ve 50-75 yaş arasındaki 1342 kişinin 6 yıl izlendiği Hoorn çalışmasında diyabete dönüşme riskinin izole BAG ve izole BGT'de 10 kat, fakat BAG+BGT'li kişilerde 39.5 kat arttığı gösterilmiştir<sup>20</sup>. Yani kombine prediyabetik kişiler gelecekte diyabet geliştirmek için en yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Hoorn çalışmasında BAG'li grupta 6 yılda diyabete dönüşüm hızı %38 bulunmuştur. Yine 6 yıllık sürede kombine prediyabetiklerde diyabete dönüşme hızı %64.5 bildirilmiştir. Aynı dönemde başlangıçta normal glukoz toleransına sahip olanlarda 6 yıllık diyabet gelişme riski ise %5'e yakın olup aradaki fark önemli derecede yüksektir<sup>20</sup>. Hoorn çalışma grubuna giren kişilerin, OGTT ile BGT'lerinin belgelendiği bir alt grubun 2 yıllık takibinde diyabete dönüşüm hızı %28 bulunmuştur<sup>21</sup>. Bir çalışmada Güney Afrika'da BGT'li kişiler 4 yıl içinde %50.4 oranında diyabet geliştirmiştir<sup>22</sup>. Pima yerlilerinde yapılan bir çalışmada 7 yıl içinde diyabete dönüşüm oranı %62 olmuştur<sup>19</sup>. Pasifik adaları yerlileri için yapılan izlem çalışmasında yıllık dönüşüm hızı %8.8 olmuştur<sup>23</sup>. Mauritius'da BAG'li bireylerin 5 yılda diyabete dönüşüm hızı %28 iken BGT'li popülasyonda dönüşüm hızı %24.4 olmuştur<sup>24</sup>.

Bu veriler ışığında bakıldığında prediyabetli bireylerin yıllık diyabete dönüşme hızı %6-10 arasındadır. Kombine prediyabetli kişilerde bu risk en yüksektir ve 6 yıl içinde bu durumdakilerin %65'i diyabete dönüşme riskine sahiptir<sup>23</sup>. Pratik açıdan özellikle kombine prediyabetik bireyler prevansiyon- da ön planda tutulmalıdır.

## 6.4 ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA PREDİYABET

Çocuk ve adölesanlardaki duruma da prediyabet yönünden değinmekte yarar vardır. Prediyabet 10 yaş altı çocuklarda sık olmamakla birlikte, son yıllarda insidansı giderek artmaktadır. 1999-2000 NHANES verilerine göre 12-19 yaş adölesanlar arasında prevalans %7 idi. Oysa 2005-2006 yıllarında BAG, BGT ve kombine prediyabet prevalansı sırasıyla %13.1, %3.4 ve %16.1 bulunmuştur<sup>25</sup>. Bu çalışma BAG sıklığının A.B.D.'de 5-6 yıl içinde %47 arttığını göstermektedir.

Ayrıca prediyabet sıklığı erkek adölesanlarda kızlara göre 2.4 kat daha yüksek bulunmuştur. Kilo fazlalığı olan adölesanlarda prediyabetin 2.6 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Hiperinsülinemik adölesanlardaki prediyabet sıklığı ise 4 kat daha yüksektir. Türkiye'de obezite prevalansının her yaş grubunda arttığı ve çocuk-adölesan grubunun geleceğin erişkinleri olduğu düşünüldüğünde, bu soruna acil çözüm bulunması gereklidir.

## 6.5 PREDİYABET MALİYETİ

Prediyabetin bir diğer yönü oluşturduğu ekonomik yüküdür. Prediyabetin, diyabetle birlikte görülen bazı hastalıklara eşlik edebileceği göz önüne alındığında; oluşturabileceği kardiyovasküler yük ve maliyet yüksektir. Maliyeti arttıran unsur, yüksek kan glukozunun koroner arter hastalığı, esansiyel hipertansiyon, retinopati ve mortalite ile ilişkili olmasıdır. Zhang ve ark., 2009 yılında yaptıkları bir analizde, prediyabetli oldukları doğrulanmış bireylerin %34 daha fazla hastane başvurusu, %92 daha fazla hipertansiyon poliklinik başvurusu ve %9 daha fazla kardiyovasküler hastalık poliklinik başvurusu yaptıklarını göstermiştir<sup>26</sup>. Diğer masraflarla birlikte yıllık prediyabet maliyetinin A.B.D.'de 25 milyar dolara ulaştığı, kişi başına düşen harcamanın ise 443 dolar olduğu hesaplanmıştır<sup>26</sup>.

## KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014: *Diabetes Care*, 37(Suppl.1): S14-S79, 2014.
2. Skyler JS. Primary and secondary prevention of type 1 diabetes. *Diabet Med*, 30(2): 161-169, 2013.
3. Brookes-Worrell B, Palmer JP. Prevention versus intervention of type 1 diabetes. *Clin Immunol*, 149; 332-8, 2013.
4. Warram JH, Krolewski AS. Epidemiology of diabetes mellitus. *Joslin's Diabetes Mellitus*, Fourteenth edition. Eds: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Boston, Lippincott Williams&Wilkins, (Selected chapters), 2005; p. 115-128.
5. Abu-Lebdeh HS, Simonson GD. Diabetes mellitus. *Evidence-based Endocrinology*, Third edition. Eds: Camacho PM, Gharib H, Sizemore GW. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, 2012, p. 229-34.
6. Jackson WPU. Studies in pre-diabetes. *Brit Med J*, 2(4786): 690-6, 1952.
7. Jackson WPU. Prediabetes; a synthesis. *Postgraduate Med J*, 35(403): 279-96, 1959.
8. Iglehart JK. Advocating for medical diplomacy: a conversation with Tommy G. Thompson. *Health Affairs*, w4:261-8, 2004.
9. Deckers JG, Schellevis FG, Fleming DM. WHO diagnostic criteria as a validation tool for the diagnosis of diabetes mellitus: a study in five European countries. *Eur J Gen Pract*, 12(3): 108-13, 2006.
10. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S ve TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu*, 2013. Bayt Matbaası, Ankara, (Basım: Mayıs, 2014).
11. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. Sixth edition, (Online version), IDF Publ, Bruxelles, 2013, pp. 15, 33, 34, 40.
12. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25(9): 1551-6, 2002.
13. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28(2): 169-80, 2013.

14. Mainous AG III, Tanner RJ, Baker R, et al. Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study. *BMJ Open*, 2014, Jun 9;4(6):e005002. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005002.
15. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? a consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*, 14(7): 933-46, 2008.
16. Centers for Disease Control and Prevention. 2011 National Diabetes Fact Sheet: Diagnosed and undiagnosed diabetes in the United States, all ages, 2010. 2011; Available at: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/estimates11.htm#10>.
17. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al; American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*, 30(3): 753-9, 2007.
18. Karve A, Hayward RA. Prevalence, diagnosis, and treatment of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in nondiabetic U.S. adults. *Diabetes Care*, 33(11): 2355-9, 2010.
19. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes*, 46(4): 701-10, 1997.
20. de Vegt F, Dekker JM, Jager A, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn Study. *JAMA*, 285(16): 2109-13, 2001.
21. Nijpels G, Popp-Snijders C, Kostense PJ, et al. Fasting proinsulin and 2 h postload glucose levels predict the conversion to NIDDM in subjects with impaired glucose tolerance: The Hoorn Study. *Diabetologia*, 39(1): 113-8, 1996.
22. Motala AA, Omar MA, Gouws E. High risk of progression to NIDDM in South\_African Indians with impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 42(4): 556-63, 1993.
23. Chou P, Li CL, Wu GS, et al. Progression to type 2 diabetes among high risk in Kin-Chen, Kinmen: exploring the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 21(7): 1183-7, 1998.
24. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance: what best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care*, 22(3): 399-402, 1999.
25. Li C, Ford ES, Zhao G, Mokdad AH. Prevalence of pre-diabetes and its association with clustering of cardiometabolic risk factors and hyperinsulinemia among U.S. adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Diabetes Care*, 32(2): 342-7, 2009.
26. Zhang Y, Dall TM, Chen Y, et al. Medical cost associated with prediabetes. *Popul Health Manag*, 12(3): 157-63, 2009.





KISIM: 4

## **PANKREASIN ENDOKRİN FİZYOLOJİSİ**



## Prof. Dr. Sümer Belbez PEK

Michigan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi, AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİ

## ÖZET

Kitabın ana konusu '*Diabetes Mellitus*' olduğuna göre, konuyu, bu sağlık sorununda en önemli rolü oynayan insülin hormonunun yapıp kana salgılandığı pankreas adacıkları üzerine yoğunlaşarak anlatmak yerinde olacaktır. Bu bölümde, Paul Langerhans'ın 1867'de Berlin Üniversitesinde ilk olarak varlığını bildirdiği adacıkların oluşturulması, gelişmesi ve yapısı, adacıkta değişik hormonları yapan yerleşik hücrelerin işlevleri, bu hormonların sentezi, depolanması, salgılanması ve etki mekanizmaları özetlenmiştir.

## 7.1 PANKREAS ADACIKLARININ YAPISI

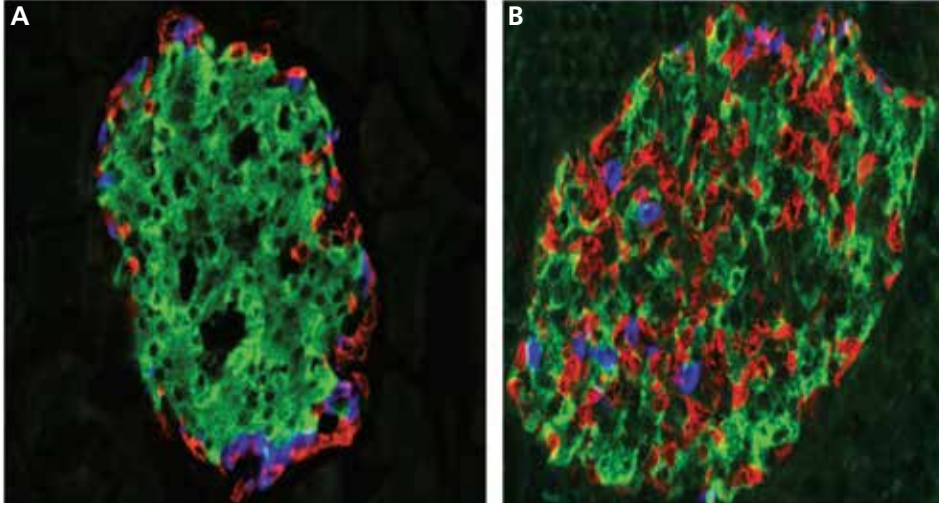
İnsan embriyosunda ikinci haftada, endoderm tabakasından ilkel bağırsak kanalı gelişmeye başlar. Bu kanaldan, pankreas goncası meydana gelerek, *Pdx1* 'transkripsiyon faktör' (TF: yazdırıcı etken) geninin etkisi ile pankreas progenitör hücreleri belirir. Bu ön hücrelerin çalışmakta olduğu sürede *Neurog3* (*Ngn3*) TF geninin kendini göstermesi (ekspresyonu) ile ekzokrin hücrelerin yanında, endokrin tip hücreler de gelişmeye başlar. Böylece *Ngn3* geninden oluşan *Neurog3* proteinin etkisi altında endokrin progenitör hücreler oluşmaya başlar. Bu sürede uyarılan başka özel TF proteinlerin etkisinde, değişik endokrin hücre tipleri gelişir<sup>1</sup>.

Yetişkin, sağlıklı insanın pankreasının ağırlığı 80 gram civarındadır. Tüm pankreas boyutunda, sindirim enzimlerini yapan ekzokrin ('asiner') hücreler arasına yayılmış ve tüm endokrin hücreleri taşıyan 1 milyon kadar adacığın toplam ağırlığı 1-1.5 gram (pankreas ağırlığının %2'si) kadardır. Bir adacığın çapı yaklaşık olarak 0.2 mm'dir. Fare ve sıçan adacıklarından farklı olarak, insan adacıklarının çevresi ve adacık içindeki kapillerler, laminin ile yüklü çift tabakalı bağlayıcı bir doku kapsülü ile çevrilidir<sup>2-4</sup>.

Adacıklarda, hormon salgılayan endokrin hücrelere ek olarak, vasküler doku hücreleri, yerleşik immün sistem hücreleri

ve sinir sistemi hücreleri de mevcuttur<sup>3</sup>. Lane'in 1907'de adacıkta iki değişik görünümlü hücre bulunduğunu bildiren araştırmasından bu yana, yetişkin insan adacığında başlıca beş endokrin hücre tipi tanımlanmıştır: 'insülin' ve 'amilin' salgılayan beta ( $\beta$ ) hücresi, 'glukagon' salgılayan alfa ( $\alpha$ ) hücresi, 'somatostatin' salgılayan delta ( $\delta$ ) hücresi, 'pankreatik polipeptid' (PP) salgılayan PP ( $\gamma$ ) hücresi, ve 'ghrelin' salgılayan epsilon ( $\epsilon$ ) hücresi<sup>1,3</sup>. Ayrıca, erken gelişme süresinde ve özellikle omurgalı hayvanlarda, geçici olarak serotonin yapan 'enterokromafin' hücreler, ve gastrin yapan G hücreleri de dikkati çekmektedir<sup>5</sup>. Bu konuda göz önünde tutulması gereken bilgi, pankreas adacık hormonları arasında, yalnız adacıklarda yapılan tek hormonun insülin olduğudur. Glukagonun ön geni 'preproglukagon'u taşıyan gastrointestinal endokrin hücrelerde de, çok az glukagon ve bol miktarda glukagona çok benzeyen hormonlar yapılmaktadır. Somatostatin de gastrointestinal dokunun değişik bölgele- rindeki hücrelerden salgılanıp pankreasın dışındaki çok sayıda hormonun salgılanmasını engellemektedir. PP'nin beyin içindeki endokrin hücrelerden salgılandığını da gösteren çalışmalar vardır. Ghrelin'in asıl kaynağı, mide mukozasındaki endokrin hücreler olduğu için dolaşımda bulunan ghrelinin çoğu mideden gelmektedir.

Adacık hücre tiplerinin yoğunluğu, insan ve hayvan adacıklarında çok değişebilmektedir<sup>6</sup>. Örneğin, insan adacıklarında en çok yer tutan  $\beta$ -hücresinin yoğunluğu %28-75,



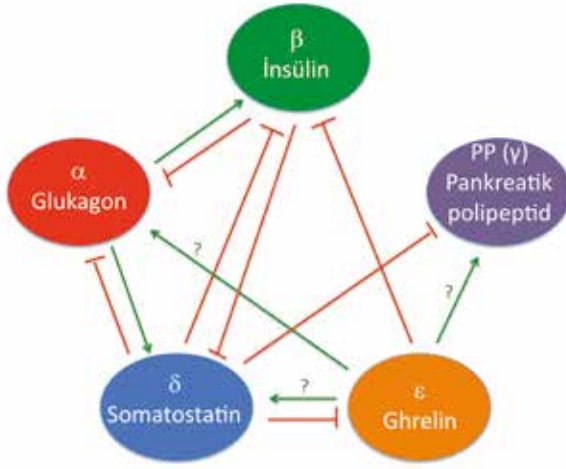
Şekil 7.1. Pankreas adacıklarında hormon üreten hücrelerin yerleşim özellikleri. **A.** Fare adacıklarında (solda), glukagon hücreleri (kırmızı) ve az sayıda somatostatin hücreleri (mavi), adacık çevresine sıralanmakta; insülin hücreleri (yeşil) adacığın ortasında yer almaktadır. **B.** İnsan adacıklarında (sağda), tüm hücre tipleri adacığın her tarafına rasgele dağılmışlardır, böylece değişik tip hücreler birbirleri ile kolay bağlantı kurabilmektedir.<sup>8</sup>

$\alpha$ -hücresinin %10-65 ve  $\delta$ -hücresinin %1.2-22 arasındadır<sup>7</sup>. Diğer hücre tiplerinin yoğunluğu çok düşüktür. Bir bakıma, endokrin hücre tipinin adacıklardaki yoğunluğu ve dolayısı ile sayısı, salgılanan hormonun metabolizmadaki önemi ile dengelenmiştir.

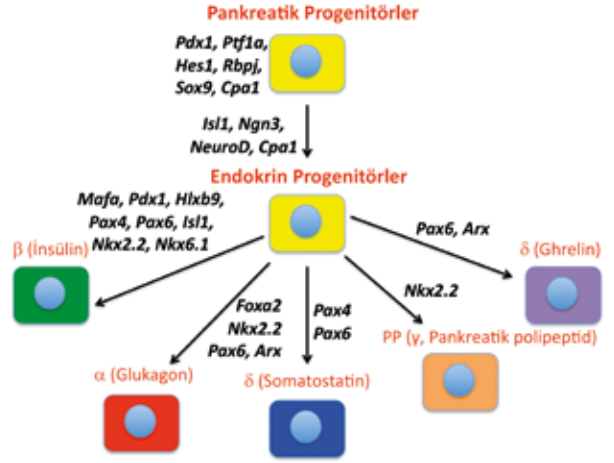
Adacık büyüklüğü, hücre tipi ve sayısı, pankreasın gelişme durumuna, sağlığına, pankreasın içinde yer aldığı bölüme, hayvanın cinsine veya insana göre de değişmektedir<sup>8</sup>. Burada önemli olan, son yıllarda modern teknoloji kullanılarak yapılan çalışmalarla, adacık içerisinde hücre tipleri dağılımının insanda, şimdiye kadar en çok çalışılmış olan fare ve sıçan adacıklarından çok daha değişik olduğunun anlaşılmasıdır: Sıçan ve fare adacıklarında, glukagon salgılayan  $\alpha$ -hücresinin hemen hepsi adacık çevresine tek sıra halinde dizilmiş görünmektedir. Buna karşılık insülin salgılayan  $\beta$ -hücreleri, adacıkların merkezine yığılmış durumda olup aralarında, tek tük  $\alpha$ - ve  $\delta$ -hücrelerine ile diğer hormon hücrelerine rastlanmaktadır (Şekil 7.1A)<sup>3,8</sup>. Öte yandan, insan adacıklarında değişik hormonları salgılayan hücreler her yönde birbirlerine yakın yerleşmiş durumdadırlar (Şekil 7.1B). Öyle ki, adacık içerisindeki kapillerlerin duvarında da değişik tip hücreler yan yana bulunur. Sempatik nöronlar, hücrelere değil, kapillerlere bağlanmış görünmektedir. Kısacası, zamanı gelince, değişik tip endokrin hücreler hızla birbirleri ile işbirliği yaparak gereken hormonun hemen kana salgılanmasını sağlayabilmektedir<sup>3,9</sup>. Belli ki insanlarda, farelerden farklı olarak, adacık hücrelerinin '*parakrin*' işlevleri gelişmiştir: Böylece; 1) hücre membranlarının birbirine bitişik olması sonucu karşılıklı aktif moleküllerin ve enerjinin aktarılabilmesi ve 2) değişik hormon yapan bir hücrenin, salgıladığı hormonla komşu hücrenin hormonunun salgılanmasını etkilemesi mümkün olmaktadır.

Evrim yönünden, adacıkların neden pankreas içine yerleşmiş oldukları konusunda güncel bilgilerimiz yeterli değildir; kaldı ki ekzokrin olsun, endokrin olsun, pankreas sindirimi sağlamakla görevlidir. Ekzokrin pankreas, sindirimi geliştirici enzimleri yapıp kendisine özel kanallar ile mide ve bağırsağa ulaşmış besinlerin üzerine iletmektedir. Pankreas enzimlerinin etkisi ile sindirilmiş besinlerin ilk durağı karaciğerdir; adacık hormonları, portal ven yolu ile hızla karaciğere erişip sindirim olayını tamamlar. Ayrıca, adacık hormonlarının bazıları yine besinle bağlantılı 'iştah' ve 'tokluk' hislerini yaratmakla yükümlüdürler. Fakat yine de, bu çok değişik iki dokunun neden iç içe geçmesi gerektiğini anlamak zordur. Şöyle ki, sağlıklı bireylerde, ekzokrin pankreas enzimlerinin adacık hormonları üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Bununla beraber adacık hormonları, pankreas enzimlerinin salgılanmasında etkendir; fakat bu etki, hormonun kana karıştıktan sonra, dönüp geri gelip ekzokrin dokuya ulaşması ile gerçekleşmektedir; adacık nerede yerleşmiş olursa olsun, hormonunu hızla bu hedefe gönderebilme kabiliyetine sahiptir.

Adacık hormonlarının birbirleri üzerindeki etkileri Şekil 7.2'de özetlenmiştir. Görülüyor ki, insülin glukagonun salgılanmasını engellerken, glukagon insülinin salgılanmasını uyarmaktadır. Beklenildiği gibi somatostatin, diğer dört adacık hormonunun salgılanmasını engellemektedir. İlginç olan bir diğer bulgu, da insülinin, somatostatin salgılanmasını engellemesidir. Ghrelin, kesinlikle insülin'in salgılanmasını engellemektedir; bununla beraber belki de bazı hayvanlarda, somatostatin ve PP'nin salgılanmasını uyarmaktadır. PP'nin, ghrelin salgılanmasını engelleyebildiği konusu ise halen araştırılmaktadır<sup>10</sup>.



Şekil 7.2. Pankreastan üretilen adacık hormonlarının, birbirlerinin sentezi ve salgılanması üzerindeki etkileri. Yeşil oklar uyarma, kırmızı ve ağzı kapalı çizgiler engelleme etkisini göstermektedir. Etki kanıtının zayıf olduğu, soru işareti ile belirlenmektedir.<sup>10</sup> (Bilgi metin içinde geniş olarak açıklanmıştır.)



Şekil 7.3. Pankreasın progenitör hücreler ve transkripsiyon faktörleri. Değişik adacık hücre tiplerinin oluşabilmesi için özel gen uyarıcı etkenler 'Transkripsiyon Faktör'leri (TF) gerekmektedir. Her hücre tipi için birlikte çalışan TF'lerin genleri şekilde gösterilmiştir: En üstte tüm pankreasın kök genleri (pankreatik progenitörler), altında adacık hormonlarının ön genleri (endokrin progenitörler) ve aşağıda ayrı ayrı beş tip adacık hormonunun genlerini uyan TF genleri görülmektedir.<sup>12</sup>

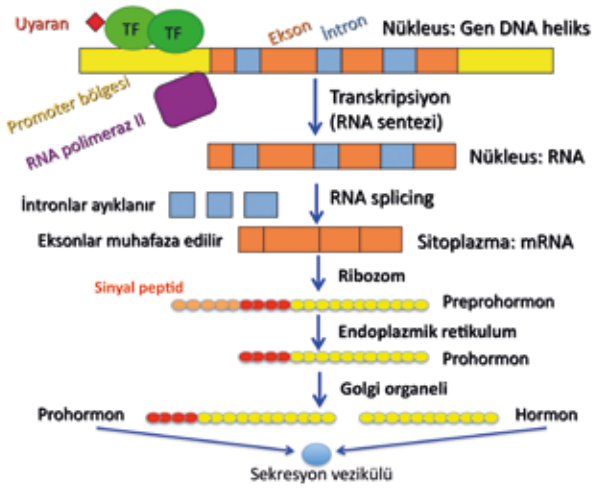
## 7.2 ADACIK HÜCRELERİNİN ÖZELLEŞMESİ, HORMONLARININ SENTEZİ, DEPOLANMASI VE SALGILANMASI

Pankreas endokrin ön geninden (progenitör) her adacık hormonuna özel hücrenin gelişmesi için, özgül TF proteinlerinin etkisi gerekmektedir. Bu TF'lerin tanımlanması, fare progenitör hücrelerinde yapılan çalışmalarla başlamıştır. Aynı TF'lerin, insan adacık hücrelerinin oluşmasında da etken olduklarını gösteren ön çalışmalar vardır. Eldeki kanıta dayalı bulgulara göre, TF'lerin hücre cinsine göre özellikleri, Şekil 7.3'te özetlenmiştir.

Adacık hormonlarının hepsi, ana hatları ile 'polipeptid hormon' tanımına uymaktadır<sup>11,12</sup>. Gelişim kademeleri Şekil 7.4'te şematik olarak gösterilmiştir; burada daha detaylı olarak gözden geçirelim: 1) Hücrenin nükleusunda, TF olarak bilinen özel proteinler (örneğin adacık hormon genlerine özel PAX-6), sinir sisteminin veya hücreye giren bir maddenin (örneğin glukoz) oluşturduğu sinyal sonucu uyarılır. 2) Uyarılan TF, hormon geninin çift deoksiribonükleik asid (DNA) zincirinin başlangıç noktasına bağlanarak hormon genini uyarır. 3) Gen zincirinin yapısına uygun bir ribonükleik asid (RNA) zinciri, 'RNA polimeraz' enzimi etkisinde oluşur. 4) RNA zinciri, 'haberci RNA' (messenger RNA: mRNA) olarak, nükleustan sitoplazmaya aktarılır. 5) Hücre içerisinde mRNA, amino asitlerin yol göstericisi olan 'ribozom'a erişir ve böylece 'transfer RNA' (tRNA) görevini üstlenir; RNA içinde dizilmiş üçer 'nükleik asid'lik kodları ribozoma aktararak kodlara uygun amino asitleri birbirlerine sıra ile bağlar ve böylece bir polipeptid zincir

(protein) gelişir. 6) Ribozomda, 5-30 amino asid'li bir zincir, yol gösterici 'sinyal peptid' olarak tRNA tarafından belirtilmiş amino asid zincirinin önüne eklenir, bu şekilde 'preprohormon' oluşturulur. 7) Ribozom, hücre içerisinde 'endoplazmik retikulum' (ER) membranına bağlanarak preprohormonu ER'ye aktarır. 8) Aktarma süresinde ER'daki enzimler, 'sinyal peptid'i ana polipeptid zincirinden ayırarak 'prohormon'u serbest bırakır. 9) ER, çok bölümlü ve yetenekli 'Golgi ağı' (Golgi network)'na bağlanarak 'prohormon'u Golgi organeline aktarır. Golgi organeli, yüklendiği 'prohormon polipeptid' molekülünü depolama ve çeşitli yollarla değiştirebilme kudretindedir; aynı zamanda hormonun olgunlaştığı ve depolandığı yerdir. Ayrıca, hormonun hücreden salgılanabilmesine hazırlık olarak gerektiği kadar 'prohormon'u ve olgunlaşmış hormonu, kafes çerçevesi sayılan 'clathrin' proteini ile çevrili salgı keseciklerine ('sekresyon vezikülü') yükler ve bu kesecikleri gerektiğinde sitoplazmaya salar. 10) Salgı keseciklerindeki özel enzimler, 'prohormon'un amino asid zincirini gerektiği gibi bölerek, etken bölümü (olgun hormon) salgılanmaya hazır hale getirir. 11) Hücre, geçerli sinyali alınca hormon taşıyan salgı keseciklerini hücre membranına bağlayarak hormonu kapiller kana salgılar<sup>11,12</sup>. 12) Hücre membranı, salgı keseciğinin membranını, tekrar kullanılmak üzere sitoplazmaya aktarır.

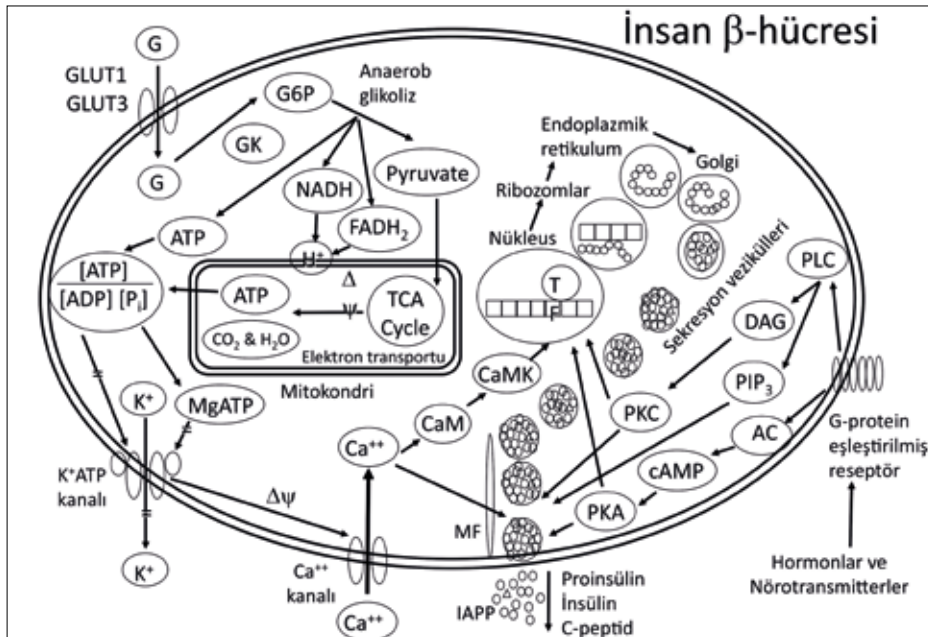
Adacığın en önemli hücresi olan β-hücresinde insülinin olgunlaşmasını, özellikle insan insülini için geçerli olmak üzere, yukarıda özetlenen aşamalara göre gözden geçirelim (Şekil 7.4, 7.5)<sup>11</sup>. Şekil 7.5'teki (aşağıda) metabolik tablonun sağ tarafında, insülinin sentezini başlatan nükleusdaki TF'lerin uyarılması için hücre içerisinde kalsiyum (Ca<sup>++</sup>) yoğunluğunun artması gerekmektedir. Kalsiyumun



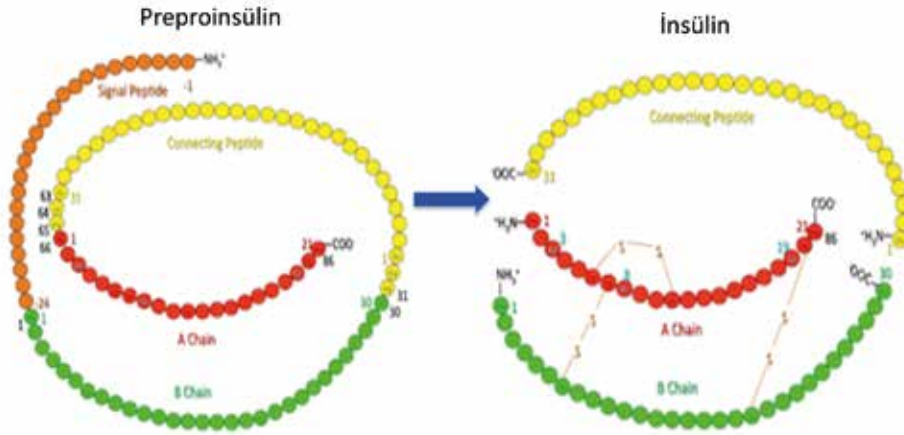
Şekil 7.4. Adacık hormonlarının sentez aşamaları. Nükleusda, her hormon tipine özgü DNA, TF'ler tarafından uyarılır ve DNA etkisinde RNA oluşur. RNA zincirinin 'İntron'ları ayıklanarak (RNA splicing), 'Ekson'ları messenger RNA (mRNA) olarak 'Ribozom'a' aktarılır. mRNA, hormonun gelişmesi için gereken amino asitleri seçerek bir zincir yaratıp o zincirin başına 'Sinyal peptid' zinciri ekler ve böylece 'Prehormon' oluşur. Prehormon, 'Sinyal peptid' önderliğinde 'Endoplazmik Retikulum (ER)'a aktarılırken, görevini tamamlamış 'Sinyal peptid' sökülerek geri kalan 'Prohormon' ER'a girer, ve oradan da Golgi organeli'ne aktarılır. Golgi organelinin, bol enzimli, çok bölümlü ve geniş bir depolama alanı vardır. Orada, 'Prohormon', 'Hormon'a' çevirilip sekresyon veziküllerine doldurularak depolanmaktadır. Bu gelişmeler, 12 basamak olarak metin içinde açıklanmıştır.

'kalmodulin' (Calcium-Modulated Protein: CaM)'e bağlanması ile kalmodulin kendine özel protein kinazı (kalmodulin kinaz: CaMK) uyararak kalsiyumun artış sinyalinin nükleusdaki TF'lere aktarır; protein kinaz A (PKA) ve protein kinaz C'nin (PKC) etkileri de buna katılmaktadır. Nükleusdaki

TF'ler tarafından insülin DNA çift zinciri uyarıldıktan sonra, RNA zinciri oluşturulur ve 'insülin' mRNA olarak ribozoma aktarılır. Ribozomda önceden depolanmış olan amino asitler mRNA'nın kodlarına uygun olarak birbirlerine bağlanır. İlk programlanan 24 amino asidlik 'sinyal peptid' zinciri, ona ekli 30 amino asidlik insülin B-zinciri, 2 amino asidlik (Arginin-Arginin) bağlantısı, 31 amino asidlik 'bağlayıcı peptid' (connecting peptide: C-peptid), 2 amino asidlik (Lisin-Arginin) bağlantısı ve 21 amino asidlik insülin A-zinciri, hep birlikte 110 amino asidlik tek bir polipeptid zincir halinde 'preproinsülin'i oluşturur (Şekil 7.6). Sinyal peptid, diğer bazı polipeptidler için de geçerli olduğu gibi, preproinsülin zincirinin ribozomdan hücrenin 'kaba endoplazmik retikulum' (rough endoplazmik retikulum: RER) bölümüne girebilmesini sağlar. Preproinsülin RER'e girerken, sinyal peptid zincirden ayrılır; böylelikle 86 amino asidli 'proinsülin' ortaya çıkar. RER'da 'proinsülin', sistein amino asitleri arasında üç kısa disülfid (H-S-S-H) bağlantısının gelişmesi ile 3-boyutlu biçimini alır (A-zinciri içinde 6. -11.; A- ve B-zincirleri arasında 7.-7. ve 20.-19. amino asitler (Şekil 7.6). Böylece gelişmiş olan proinsülin, RER'den Golgi organeline aktarılır. Golgi organelinin 'Trans-Golgi Network' (TGN) kesiminde, proinsülin, 'clathrin' protein tabakası ile korunan salgı keseciklerine yüklenir (Şekil 7.4). İnsülin geninin uyarılmasından itibaren 'proinsülin'in TGN'ye varış süresi 30 dakika kadardır. Keseciklerin çoğu Golgi organelinde depolanır. Yüklü keseciklerin bazıları sitoplazmaya aktarılır, böylece gerektiğinde hızla hücre membranına erişebilmeleri kolaylaşır. Depolanma süresinde, proinsülin polipeptid zinciri, 'prohormon dönüştürücü enzim' (prohormone convertase: PC) ve 'karboksipeptidaz E' (carboxypeptidase E: CPE) olarak adlandırılan endopeptidaz enzimlerin etkisiyle parçalanmaya başlar. PC1, B-zinciri ile C-peptid bağlantısını söker; CPE, o bağlantıdaki iki Arginin amino asidi zincirden ayırır. PC2,



Şekil 7.5. İnsan adacıklarının β-hücrelerinde ('Human β-Cell'), insülin hormonunun yapıma ve salgılanma mekanizmaları. Bu şekilde, konu ile ilgili uzun yıllardır yapılmış araştırmalardan elde edilen bilgiler kullanılmıştır. Kullanılan kısaltmalar, metin içinde açıklanmıştır.



Şekil 7.6. İnsanda 'Preproinsülin' (solda) ile olgunlaşmış 'İnsülin' ve 'C-Peptid'in (sağda) amino asid dizilişleri. Sağdaki olgun insülin molekülünde, A- ve B-zincirlerini birbirlerine bağlayan 'Sistein' amino asitlerine eklenmiş disülfid bağlantıları görülmektedir. Sayılar, seçilmiş amino asitlerin zincirlerdeki sırasını göstermektedir. Bu bağlantılar metin içinde ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

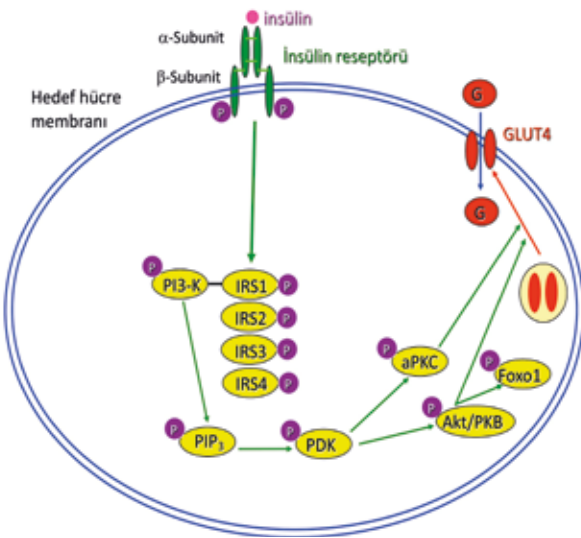
A-zinciri ile C-peptid arasındaki bağlantıyı söker; CPE, o bağlantıdaki Lisin ve Arginin amino asitlerini ayıklar. Böylece 51 amino asitli, birbirlerine disulfide ile bağlanmış A- ve B-zincirli, olgun insülin molekülü oluşur ve salgı kesecikleri içinde 'göreve hazır' duruma geçer (Şekil 7.6). Bu gelişmede, insülin molekülünden ayrılmış olan 31 amino asitli C-Peptid de salgı keseciği içinde kalır. Gen'in uyarılmasından itibaren bu aşamaya varış süresi 60-90 dakika kadardır. Ek önemli bilgi, Golgi organeli içinde, salgılanmaya hazır, olgunluğa erişmiş insülin taşıyan çok sayıda salgı keseciğinin beklemekte olduğudur. Bu durumda  $\beta$ -hücresi, insülin gereksinimini belirten bir sinyal alınca, 30 saniye içerisinde, gereken sayıda salgı keseciğini hücre membranına gönderebilir. Salgı kesecikleri, hücre membranına bağlanarak membranın bir parçası olur ve içindeki insülini, ayrıca insülin molekülleri ile eş sayıda 'C-peptid'i kapiller kana boşaltır. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda, C-peptid'in neden 'proinsülin'in bir parçası olduğu ve neden olgun insülin ile birlikte kana salgılandığı açıklanamamıştır. Bu konudaki en önemli bilgimiz, insülin tedavisine ihtiyacı olduğu düşünülen insanlarda serum C-peptid düzeyinin ölçülmesi ile adacıkların insülin yapabilme gücünün sürmekte olup olmadığının anlaşılabilirliği; fakat bu bilginin biyolojik anlamı yoktur<sup>13,14,15</sup>.

Beta hücresinde kalsiyum yoğunluğunun yükselmesi glukoz metabolizması için çok önemlidir, çünkü bu ilişki, insülinin hem sentezi hem de sekresyonu için geçerlidir. Şekil 7.5'in sol tarafında görüldüğü gibi, glukozun (G),  $\beta$ -hücresine girişi, hücre membranına yerleşmiş 'glukoz taşıyıcı' proteinler (glucose transporter; insanda GLUT1 ve GLUT3, farede GLUT2) ile gerçekleşmektedir. Glukokinaz (GK) enzimi, hücreye giren glukozun altıncı karbon atomuna bir fosfat molekülü bağlayıp glukoz-6 fosfat (G6P) oluşturur. G6P, 'anaerobik glikoliz' metabolik kademeleri ile 2 molekül piruvata çevrilir ve bu sürede oluşan elektron taşıyıcı koenzimler 'Nikotinamid Adenin Dinucleotid-H' (NADH) ve 'Flavin Adenine Dinucleotid-H<sub>2</sub> (FADH<sub>2</sub>) ile birlikte 'mitokondri'ye

girerler. Bu arada NADH ve FADH<sub>2</sub>'den ayrılan hidrojen (H<sup>+</sup>), mitokondri membranına elektron aktarır ( $\Delta\psi$ ), ve piruvat 'trikarboksilik asid siklusu (Tricarboxylic Cycle: TCA)'nda karbondioksit ve suya (CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O) çevrilir; sonuçta bol miktarda enerji kaynağı 'Adenozin Trifosfat' (ATP) üretilir. ATP, hücre membranındaki ATP duyarlı potasyum (K<sup>+</sup>-ATP kanal) kanalını kapatır. Kanalın kapatılması ile hücre membranı 'depolarize' ( $\Delta\psi$ ) olur, böylece membranın kalsiyum kanalı (Ca<sup>++</sup> kanal) açılır, kalsiyum hücre içerisine girer ve yoğunluğu artar. Kalsiyumun hücre içi yoğunluğunun artması sonucu insülinin hem sentezi hem de salgılanması artar.

İnsülin hormonunun biyolojik ve metabolik etkileri, vücudumuzun her bölümünde görülmektedir. İnsülinin başlıca fizyolojik etkileri şunlardır: 1) Glukoz transporter'larını hücre membranına aktararak glukozun, hücre içerisine girmesini sağlamak; glukozu glikojen olarak karaciğerde (ve kas dokusunda) depolamak ('glikojen sentezi'). Özellikle karaciğerde, karbonhidrat dışı besin maddelerinin glukozu çevrilmesini ('glukoneojenez') engellemek. 2) Amino asitlerin hücrelere girmesini sağlayarak DNA etkisinde protein yapımını sağlamak ('protein sentezi'). Proteinlerin parçalanmasını ('proteoliz') engellemek. 3) Yağ asitlerinin hücreye girmesini kolaylaştırarak 'esterifikasyon' yolu ile 'trigliserid' ve diğer yağların yapımını ve depolanmasını sağlamak ('lipid sentezi'). Depolanmış olan yağın yağ asitlerine çevrilerek kana salgılanmasını ('lipoliz') engellemek. 4) Sodyum/potasyum-ATPaz ('Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz') enzimini uyararak potasyumun, hücre içerisine girmesini kolaylaştırmak. Sodyumun böbrek yolu ile vücuttan atılmasını azaltmak<sup>16,17</sup>.

İnsülin, yukarıda özetlenen etkilerini, sorumlu hücrelerdeki 'insülin reseptör'lerine bağlanarak sağlamaktadır. İnsülin reseptör molekülü, 'insr' geni etkisinde, başlangıçta tek bir amino asid zinciri olarak geliştikten sonra, iki alfa-parçaya (' $\alpha$ -subunit'), ve iki beta-parçaya (' $\beta$ -subunit') bölünür; ' $\alpha$ -subunit' parçaları birbirlerine iki disülfid zinciri ile



**Şekil 7.7. İnsülin reseptörünün yapısı ve hücre içi fosforilasyon.** İnsülin reseptörü, insülinin etkilediği bütün hücrelerin membranlarında bol sayıda bulunmaktadır. Tablonun üst kısmında, hücre membranına yeleşmiş, birbirlerine disülfid bağları ile bağlanmış dört polipeptid zincirli reseptör görülmektedir. İnsülin (pembe yuvarlak), reseptörünün membran dışındaki  $\alpha$ -zincirlerine ( $\alpha$ -Subunit) bağlanır. Membrana zincirleşmiş  $\beta$ -Subunit'ler,  $\alpha$ -Subunit'leri disülfid bağlantılarla yerlerinde tutmaktadır.  $\beta$ -Subunit'lerin uçları hücre sitoplazması içinde; bazı amino asitlere (Tirozin) fosfat (P) bağlıdır. Sitoplazmada dört tip 'İnsülin Reseptör Substrat' (IRS1, IRS2, IRS3, IRS4) gösterilmiştir; ancak çoğu zaman hücre içinde yalnızca bir tip bulunmaktadır (insanda en çok IRS1). İnsülin bağlanması ile reseptörden IRS'e fosfat aktarıncı, 'Fosfoinositid' sistemi (PI3K, PI3, PDK) fosforilasyon yolu ile uyarılır ve üç değişik yolla (aPKC, Akt/PKB, Foxo1) glukoz transporter (GLUT4) hücre sitoplazmasından hücre membranına aktarılır. Böylece glukoz (G), hücre içine taşınır.

bağlıdır. Ayrıca her ' $\alpha$ -subunit', bir ' $\beta$ -subunit' parçasına tek bir disülfid zinciri ile bağlantılıdır. ' $\alpha$ -subunit' parçalarının tümü hücre dışında olup insülin bu parçalara bağlanmaktadır. ' $\beta$ -subunit' parçaları hücre membranına bağlı olarak sitoplazma içine uzantılıdır. Bu yapı, içindeki tirozin amino asitlerine fosfat molekülleri bağlı olduğu için 'insülin reseptör tirozin kinaz' olarak adlandırılır. İnsülin, reseptörüne bağlandıktan sonra reseptörün fosfat molekülleri 'transotofosforilasyon' olayı ile fosfat moleküllerinin bazılarını, tirozin amino asidi taşıyan proteinlere ('reseptör substrat') aktarıncı, insülinin hücre içindeki etkisi başlar. Bu 'substrat reseptör' proteinlerin hepsinde 'fosfotirozin binding domain' vardır. Bu sebeple reseptör tarafından uyarıldıklarında fosfatı emmektedirler. Bunlar arasında en önemlisi 'IRS' sınıfıdır. 'Fosforilasyon' olayından sonra IRS-1, 'fosfatidilinositol-3 ( $PI_3$ )' yolu ile hücre içerisinde bulunan GLUT proteinlerini hücre membranına aktararak glukozun hücreye girmesini sağlar (kas ve yağ dokularında glukoz taşıyıcı protein, GLUT4'tür)<sup>18</sup>.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, insülinin kendi sentezini ve salgılanmasını da insülin reseptörleri yolu ile etkilediğini

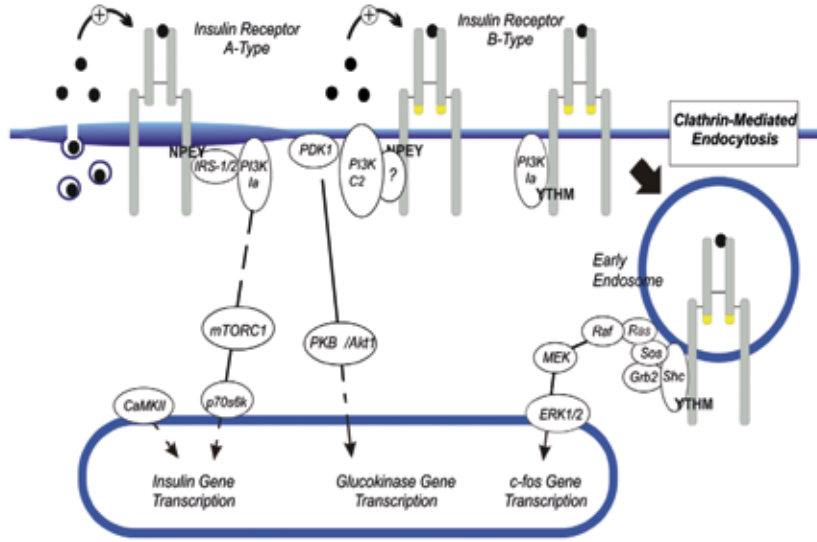
göstermiştir.  $\beta$ -hücresinin membranında iki tip insülin reseptörü bulunmaktadır ('insülin reseptör tip A' ve 'insülin reseptör tip B'). Hücre dışına salgılanan insülin moleküllerinin bazıları bu reseptörlere bağlanıp uyarılan TR'ler yolu ile; a) insülinin kendi genini, b) glukokinaz enziminin genini ve ayrıca c) hücre içine dönen 'clathrin' salgı keseciği ile birlikte *c-fos* genini uyarmaktadır (Şekil 7.8)<sup>19</sup>.

Beta-hücresi, 'amilin' veya 'islet amyloid polypeptide' (IAPP) olarak bilinen 37 amino asitli ikinci bir hormon da yapmaktadır.  $\beta$ -hücresi, her 100 insülin molekülü yaptığında, 1 amilin molekülünü de oluşturmaktadır ve aynı oranda salgılamaktadır. Amilin'in başlıca görevi, sindirilmiş besinin kana geçmesini geciktirmek ve belki de iştahı azaltmaktır. Öte yandan, yüzde bir oranında olsa da, insülin direncinin gelişmiş olduğu durumlarda (tip 2 diyabet, obezite) insülin salgılanması ile birlikte, amilin ve 67 amino asitli proamilin salgılanması da artınca, proamilin 'amiloid' olarak adacıklarda birikerek hücrelerin erken ölümüne (apoptoz) yol açabilmektedir. Özetle, evrim yönünden  $\beta$ -hücresinin, insüline ek olarak neden 'amilin' de yaptığını anlamak oldukça zordur; bugünkü görüşle bu proteine çok önem verilmemektedir<sup>20,21</sup>.

Adacıkların ikinci sırada önemli hücre tipi, glukagon yapıp kana salgılayan ' $\alpha$ -hücresi'dir. Preproglukagon ön geni,  $\beta$ -hücresindeki tıpkı preproinsülin ön geninin geçtiği aşamalardan geçerek 29 amino asitlik olgun 'glukagon' hormonunu oluşturur (Şekil 7.9).  $\beta$ -hücresi, yaptığı insülinle kan glukoz düzeyini azaltırken komşusu  $\alpha$ -hücresinin yaptığı glukagon, kan glukoz düzeyini arttırmaktadır. Glukagon, karaciğerde bir yandan piruvat, laktat, gliserol, amino asit ve yağ asitlerinden 'glukoneojenez' yolu ile glukoz yapımını ve depolanmış glikojeni parçalayan enzimleri uyararak, 'glikojenoliz' olayı ile glukozu serbest bırakıp kana salgılanmasını sağlar. Ayrıca glukagon, karaciğer veya yağ dokusunda depolanmış olan yağ asitlerinin de kana karışmasını kolaylaştırmaktadır (lipoliz). Glukagonun bir başka ilginç etkisi ise, komşusu  $\beta$ -hücresinde insülin yapımını uyarmak ve bu iki yolla (*glukoz yap, insülini arttır*) hiperglisemi-hipoglisemi risklerini dengelemektir. Glukagon, karaciğer ve yağ dokusu hücrelerindeki etkilerini, o hücrelerin membranlarında bulunan 'G-protein ile eşleştirilmiş reseptörler (G-protein-coupled reseptör: GPCR)'lere bağlanarak gösterir. GPCR sınıfı reseptörler, hücre membranına yedi ilmekle bağlı büyük proteinlerdir. Kan yolu ile hedef hücreye erişen glukagon, GPCR reseptörüne bağlanınca, reseptörün hücre içindeki bölümünde gelişen değişiklik sonucu, özel 'G-Protein' uyarılır ve hormona özel metabolik olaylar başlar (glukoneojenez, glikojenoliz, lipoliz...)<sup>22</sup>.

Glukagona ek olarak, 'preproglukagon kökenli' başka önemli polipeptid hormonlar da vardır (Şekil 7.9): a) Adacıkta sağlıklı durumda olan  $\alpha$ -hücresi, 'proglukagon'dan yalnız glukagon oluşturmaktadır. b) İleum ve kalın bağırsaktaki L-hücrelerinde 'proglukagon', 'PC1', 'PC3', ve 'karboksipeptidaz' enzimleri yönetiminde, 30 amino asitli 'glukagona benzer peptid 1' (glukagon-like peptide 1: GLP-1), ve 33

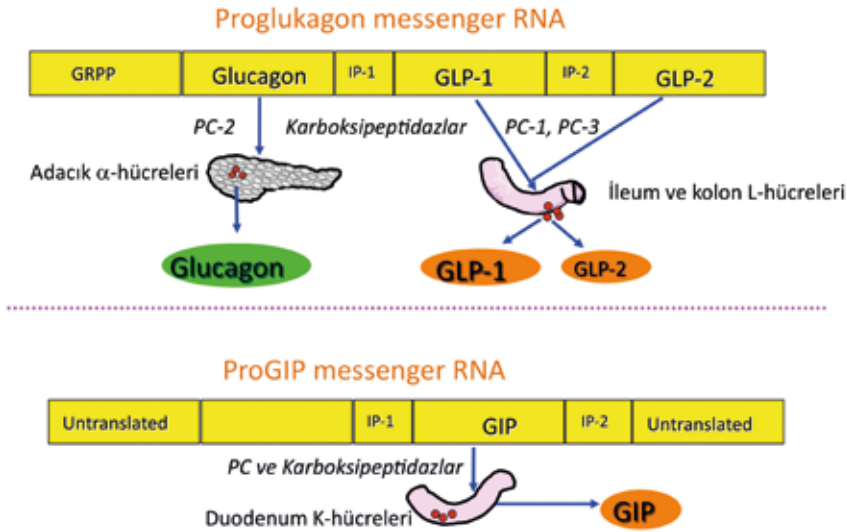




Şekil 7.8. İnsülin reseptör tipleri. İnsülin salgılayan adacık β-hücre membranlarında iki tip insülin reseptörü bulunmaktadır: Sol üstte A-tipi reseptör; sağ üstte iki değişik işlevi olan B-tipi reseptör gösterilmiştir.

amino asitli 'glukagona benzer peptid 2' (glucagon-like peptide 2: GLP-2) yapılıdır. c) Duodenumdaki K-hücrelerinde, yine 'preproglukagon'dan oluşmuş ve 'ProGIP' olarak bilinen ön hormon, 42 amino asitli 'glukoza bağımlı insülinotropik peptid' (glucose-dependent insulintropic peptide: GIP)'tir. Bu adacık dışı üç hormon, 'inkretin' hormonları olarak da tanınmaktadır; gastrointestinal sisteme erişen besinler K- ve L-hücrelerini uyarak hormonlarının kana salgılanmasına yol

açmaktadır. Bu hormonların kandaki ömürleri 2-3 dakika ile sınırlıdır; çünkü böbrekler enzimatik yolla bunları yok etmektedir. Glukoz, β-hücrelerinde olduğu gibi, GLUT proteinleri yolu ile K- ve L-hücrelerine girmekte ve yine β-hücrelerindeki metabolik kademelerle hücre içi kalsiyum yoğunluğunu yükselterek inkretin hormonlarının salgılanmasına yol açmaktadır. Sindirim ile kan glukoz düzeyinin yükselmesi sonucu insülin salgılanması artarken; inkretin hormonları β-hücrelerini



Şekil 7.9. Adacık α-hücresinin 'glukagon'a amino asit yapısı yönünden çok benzeyen, fakat gastrointestinal sistem mukozasında yerleşik K- ve L-hücrelerinde yapılmakta olan ve 'inkretin' olarak tanımlanan hormonların genlerini oluşturan 'messenger RNA' parçacıkları ve oluşan hormonlar. Üstte, hem adacık α-hücresinde hem de ince bağırsağın L-hücresinde bulunan 'Proglukagon messenger RNA'nın bölümleri: soldan sağa 'Glicentin-related Pancreatic Polypeptide (GRPP)', α-hücresinin yaptığı 'Glukagon', ara peptidi (intervening peptide IP-1), L-hücrelerinde yapılan Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) ve Glucagon-Like Peptide-2 (GLP-2), ikisinin arasında 'intervening peptide (IP-2)'. Altta, duodenumun K-hücresinde 'Glucose-Dependent Insulintropic Polypeptide (GIP) 'messenger RNA' parçacıkları. Sol başlangıç ve sağ sonuç bölümlerindeki 'Untranslated bölge'ler, amino asitlerin dizilişlerine karşmayan bölümlerdir. En altta 'GIP': 'Glucose-Dependent Insulintropic Polypeptide'ı oluşturan bölüm görülmektedir.

uyararak insülinin daha fazla ve daha hızlı salgılanmasını sağlamaktadır. İnkretin hormonlar, glukagon gibi, diğer bazı hücrelerin membranlarında bulunan, özel tipte 'GPCR'lere bağlanarak metabolik etkilerini gösterirler. Adacıklarda, bu intestinal hormonlar  $\beta$ -hücresinde insülinin salgılanmasını sağlarken,  $\alpha$ -hücresinden glukagonun salgılanmasını engellemektedirler ('enteroinsüler aks'). Son yıllarda çeşitli ilaç şirketleri tarafından geliştirilen ve özellikle GLP-1 hormonuna yapısal olarak çok benzeyen uzun etkili polipeptidler, tip 2 diyabet tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır<sup>22,23</sup>.

Somatostatin de bir polipeptid hormon olup gastrointestinal sistemde, beyinde, ve adacıkların  $\delta$ -hücrelerinde yapılip salgılanmaktadır. Somatostatin hücresinin bulunduğu dokuya göre oluşan hormonun amino asid zincirinin uzunluğu değişmektedir. İnsan adacık  $\delta$ -hücrelerinde yapılan somatostatin, 14 amino asidli ve bir bisülfid bağlantısına sahiptir. Pankreas dışında insanda ve hayvanlarda, 28 amino asidli somatostatin de yapılmaktadır. Hormonun başlıca görevi, değişik hücrelerde yapılan çeşitli polipeptid hormonların salgılanmasını engellemektir; tüm adacık hücreleri de bu etki altındadır. Ayrıca etkileştiği hormonlar vasıtasıyla iştahı azaltmada, sindirimi ve metabolizmayı yavaşlatmada etkindir. Etkilediği hücre membranlarında, değişik somatostatin tiplerine özel 'GPCR'lere bağlanarak görevini yerine getirir<sup>24,25</sup>.

Pankreas adacıklarında 'PP hücresi'nin hormonu, 36 amino asidli 'pankreatik polipeptid', insanda 'human pankreatik polipeptid' (hPP) olarak tanımlanmaktadır. hPP, amino asid yapısı yönünden 'Nöropeptid Y' (NPY) ve 'Peptid YY' (PYY) ile birlikte, birbirlerine çok benzer polipeptid hormonlar ailesi içinde yer alır. PP hücreleri en çok pankreasın baş bölgesindeki adacıklarda bulunmaktadır. hPP'nin salgılanmasını uyarıcı başlıca olay, yenilen besinin gastrointestinal sisteme girmesi ile uyarılan vagus sinirinden gönderilen parasempatik etkidir. Besin ne kadar çoksa, parasempatik uyarı ve salgılanan hormon da o kadar fazladır. Bu hormon, beyinin özel bölgelerine vagus yoluyla erişerek iştah kesici ('anoreksijenik') etkiler gösterir. Pankreasın ekzokrin enzimlerinin salgılanmasını, safra kesesi ve midenin boşalmasını engeleyici etkileri vardır. hPP'nin bu etkileri, kendine özel 'GPCR'lere bağlanarak oluşmaktadır. Bu hormonun diğer adacık hücreleri üzerinde herhangi bir etkisi şimdye kadar yapılan çalışmalarda gösterilememiştir<sup>26,27</sup>.

Büyüme hormonu ('somatotropin') salgılanmasını sağlayan reseptörün (growth hormone secretagogue receptor: GHS-R) nasıl uyarıldığı farelerde araştırılırken, mide mukozasından salgılanan 28 amino asidli bir polipeptid hormon bulunmuş ve GH ile ilgili olduğu için 'ghrelin' adı verilmiştir. Ghrelin kan düzeyinin gastrektomi geçirmiş insanlarda en fazla %45 azaldığını gören araştırmacılar, başka organlarda ghrelin hücreleri ararlarken, pankreas adacıklarında Ghrelin immunoreaktivitesi olan hücrelerle karşılaştılar; bu hücreleri 'ghrelin' yapan ve salgılayan 'e-hücreleri' olarak tanımladılar. İnsan embryosunun adacıklarında, ghrelin hücrelerinin yoğunluğu %10 iken, bu oran doğumdan sonra yavaş yavaş %1'e inmektedir.

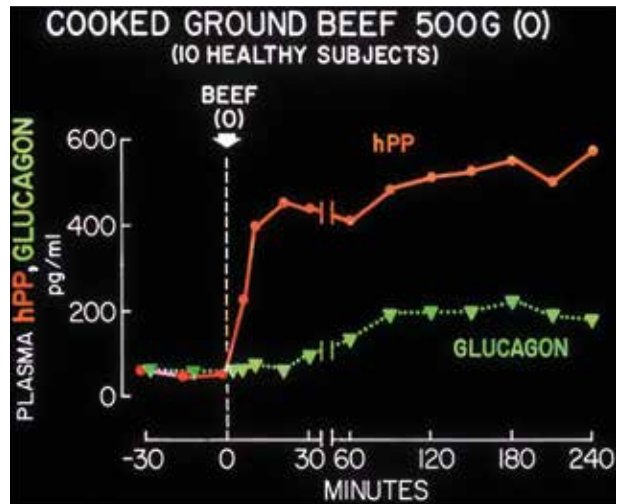
Ghrelin, 'GHSR1a' GPCR sınıfından reseptöre bağlanarak hipofizde büyüme hormonunun salgılanmasını uyarır. Beyinin besin dengesi ile ilgili başka kısımlarında da etkileri vardır; sonuçta iştahı ve vücut ağırlığını arttırabilmektedir. Buna ek olarak komşu  $\beta$ -hücresindeki GHSR1a reseptörlerine de bağlanarak insülinin salgılanmasını engellediği için 'insülinostatik hormon' olarak ta adlandırılmaktadır (Şekil 7.2). Bu etkiler elbette sağlıklı sayılmaz; ilaç şirketleri, anoreksijenik GHSR reseptör antagonistleri geliştirme gayreti içerisindeyler<sup>5,10</sup>.

### 7.3 ADACIK HORMONLARININ SALGILANMA BİÇEMLERİ

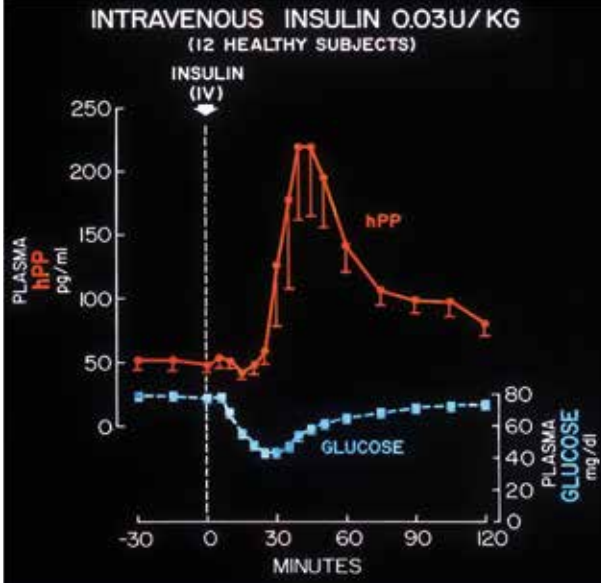
Kitabın bu bölümünü tamamlarken, adacık hormonlarının salgılanmalarında yeteri kadar açıklanmamış bazı ilginç özellikleri, kendi çalışmalarımızın sonuçları ile okuyucuya aktarmak isterim (Şekil 7.10-14).

Şekil 7.10'da sağlıklı insanlarda, üzerinde az çalışılmış hPP ve glukagon'un salgılanmasında saf protein içeren besinin etkisi gösterilmektedir. Yağsız kıymadan yapılmış 500 gram ızgara köfte afiyetle yenilince, hPP düzeyi hızla artmakta ve sindirim, 4 saatte tamamlanmış olsa da düzeyi yüksek kalmaktadır. Öte yandan glukagon düzeyi az ve yavaş yükselmekte, ancak yine de 4 saat sürmektedir<sup>28</sup>.

Şekil 7.11'de, yine sağlıklı kişilerde damardan insülin verilerek yükseltelen plazma insülin ile azalan glukoz düzeyinin, hPP salgılanması üzerindeki etkisini göstermektedir. Bu çalışmamızda, i.V. insülin verildikten 30 dakika sonra, plazma glukoz düzeyi 40 mg/dL'ye düşer. Plazma hPP düzeyinin bundan sonra yükselmesi, araştırma dışı kalan başka etkenlerin beklenen yanıtı geciktirdiğini düşündürmüştür<sup>28</sup>.



Şekil 7.10. Saf proteinli besin verilmiş olan 10 sağlıklı insanda 'human Pankreatik polipeptid (hPP)' (kırmızı), ve Glukagon (yeşil) düzeyleri.

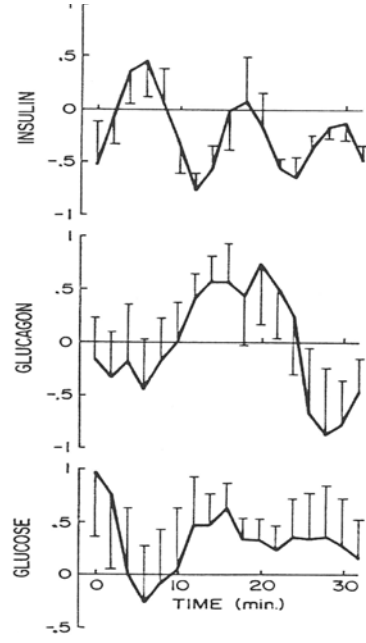


Şekil 7.11. Oniki sağlıklı insanda, 0 dakikada damardan, kilo başına 0.03 IU insülin verildikten sonraki plazma pankreatik polipeptid (hPP, kırmızı) ve glukoz (mavi) düzeyleri. Dikey çizgiler 'standard hata'yı göstermektedir.

Şekil 7.12'de 'macaca mulatta' cinsi maymunlarda yaptığımız çalışmaların sonuçları gösterilmiştir. Bu çalışmamızda, kan glukoz ve hormon düzeylerinin 7-10 dakika aralıklarla alçalışıp yükseldiğini gözlemlemiştik. Bunun insan için de geçerli olup olmadığını araştırdık. Sağlıklı 5 kişide, aç karnına 30 dakika boyunca, 2'şer dakikalık aralıklarla kan alınıp plazma insülin, glukagon ve glukoz düzeyleri ölçüldü. Görüldüğü gibi, ölçülen her üç düzey de, 6'şar dakikalık aralıklarla artıp azalma göstermekteydi. Bir başka ilginç bulgu, insülin düzeyi yükseldiğinde, glukagon ve glukoz düzeylerinin düşmesiydi. Bu 'osilasyon' dizeminin, ölçemediğimiz etkenler (özellikle otonom sinir sistemi) tarafından geliştirildiğini düşünüyoruz<sup>29</sup>.

Şimdi klinik çalışmalardan laboratuvar çalışmalarına geçmek isterim: Normal ve aç fare ya da sıçanlarda tüm pankreasın, atar ve toplar damar sistemleriyle birlikte, ameliyatla çıkarılıp arteriyel taraftan etkisi araştırılan maddenin verilerek venöz taraftan salgılanan adacık hormon düzeylerini ölçme yaklaşımı 'sıçan pankreasının izole perfüzyon modeli' olarak bilinir. Şekil 7.13 ve 7.14 bazı deneylerin sonuçlarını özetlemektedir.

Şekil 7.13'te, insülin ve glukagonun salgılanmasını uyardıkları, pek bilinmeyen dört değişik biyolojik etkenle elde edilen sonuçları özetliyoruz: a) Arginin ve b) Lösin amino asitleri, c) siğirdan elde edilmiş büyüme hormonu (bovine growth hormone: 'bGH') ve d) inflamasyon oluşturan 'prostaglandin E<sub>2</sub>' (PGE<sub>2</sub>). Sorularımız, insülin ve glukagon salgılanması bu maddelerle ne kadar hızla oluşur, ayrıca bu hızlar birbirinden farklı mıdır? Görüldüğü gibi, bu sekretogların dördü de 30-60 saniye içinde her iki hormonu da



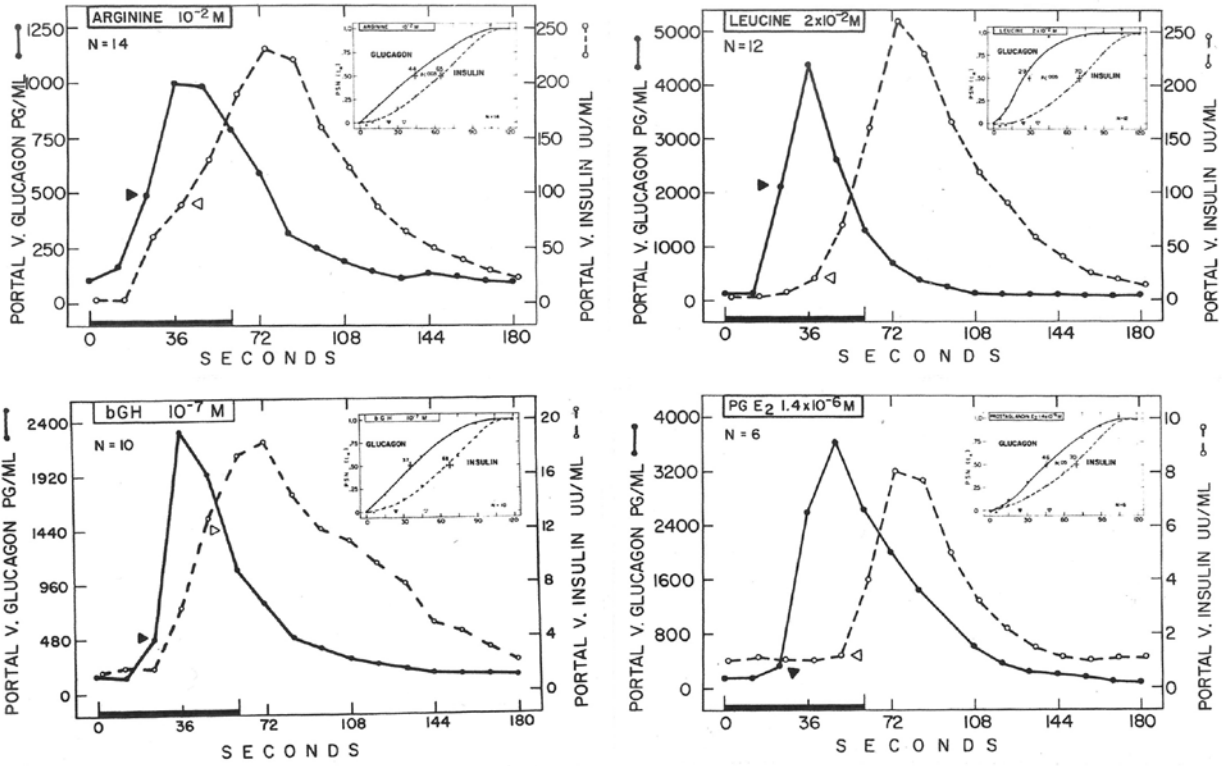
Şekil 7.12. Beş sağlıklı insanda sabah aç karnına, 30 dakika boyunca, 2'şer dakika ara ile alınan kan örneklerinde plazma insülin, glukagon ve glukoz düzeyleri. Başlangıçta ölçülen konsantrasyon "0" olarak alındığında sonraki değişimler görülmektedir. Dikey çizgiler 'standard hata'yı göstermektedir.

salgılatmaya başlamaktadır. Glukagon salgılanması her zaman insülininkinden daha öncedir. Bu bulguların yorumunu okuyuculara bırakıyorum!<sup>30</sup>.

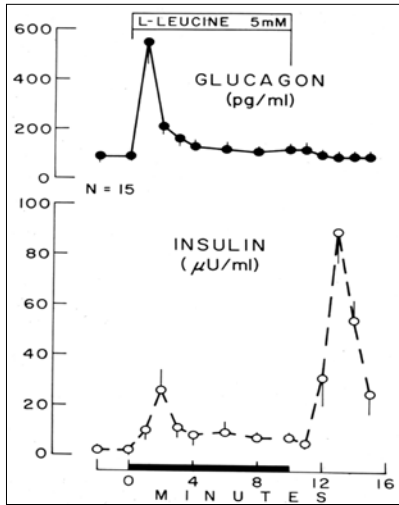
Şekil 7.14'te özetlenen çalışmada, 5 mM glukoz katılmış perfüzyon sıvısına, 10 dakika boyunca 5 mM L-lösin amino asidi ekledik (bu amino asidin hem insülini hem de glukagonu salgılatıldığını önceden göstermiştik). Sık aralıklarla glukagon ve insülin düzeylerini ölçtüğümüzde, ilginç dizemler ortaya çıktı: 1) Her iki hormon da ilk 1-2 dakikada en yüksek düzeylerine ulaştı, geri kalan sürede çok daha düşük düzeylerde salgılanmaya devam etti. 2) Lösin perfüzyonu tamamlandıktan 2 dakika sonra insülin düzeyi tekrar ve 'lösin'in etkisinden daha da fazla yükselerek 4-5 dakika yüksek kaldı; bu olay glukagon düzeyinde görülmemiştir. 3) Özetle, insülin için geçerli olmak üzere, bu L-lösin uyarısı ile insülin üç aşamada salgılandı: a) Birinci faz hızlı insülin salınımı, b) ikinci faz geç insülin salınımı ve c) Üçüncü faz gecikmiş insülin salınımı; sonucuna biz 'off-response' adını vermiştik<sup>31</sup>.

## 7.4 SONUÇ

Gelişmiş insanda adacıkların toplam ağırlığının 1.5 gram ve vücut ağırlığının 70-80 kg kadar olduğunu düşünürsek (biliyoruz toplumda obezite sıklığı gittikçe artmakta; önlemeye çalışalım!) adacık hormonlarının nasıl beslenmeyi ve sindirimi düzenlemeyi başardıklarını merak ve saygı ile anmamız gerekir. Bu kadar etkin hormonların genlerini



Şekil 7.13. Sıçan pankreası (İzole Sıçan Pankreası Perfüzyon Modeli) kullanılarak tamamlanmış dört ayrı deney (her deneyde sonuçların alındığı pankreas sayısı 'N= - ' olarak gösterilmiştir). Pankreas atar damar sistemine 1-dakika boyunca gönderilen biyolojik sekretagoglar: sol üstte 10 mM L-arginin amino asidi; sağ üstte 10 mM L-lösin amino asidi; sağ altta  $10^{-7}$  M sığır büyüme hormonu (bGH), ve sağ altta  $1.4 \times 10^{-6}$  prostaglandin E2. Perfüzyon süresi 60 saniyede tamamlanmıştır. Adacak hormon düzeylerindeki değişimler; glukagon (düz çizgiler) ve insülin (kesikli çizgiler) görülmektedir. Üçgen işaretler; istatistiksel yönden düzeylerde ilk anlamlı artışları göstermektedir. Sağ üst köşelere yerleştirilmiş grafiklerde, 'normalize edilmiş kısmi toplamlar (normalized partial sums: PSN)' olarak belirtilmiş glukagon ve insülin düzeyleri ile istatistiksel yönden anlamlı farklılıklar görülmektedir.



Şekil 7.14. Onbeş sıçan pankreası (İzole Sıçan Pankreası Perfüzyon Modeli) kullanılarak tamamlanmış, Deney süresinde (0 ile 10 dakika arasında) perfüze edilen 5.6 mM glukoz ve 5 mM L-lösin amino asidinin glukagon (üstte düz çizgi) ve insülin (altta kesikli çizgi) salgılanması üzerindeki etkisi. Dikey çizgiler 'standard hata'yı göstermektedir.

bozan veya güçlerini azaltan sağlık sorunlarını daha iyi anlamak ve çözmek için birlikte gayret göstermeliyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Mastracci TL, Sussel L. The endocrine pancreas: insights into development, differentiation, and diabetes. *Wires Dev Biol*, 1: 609-28, 2012.
2. Bishop AE, Polak JM. The anatomy, organization and ultrastructure of islets of Langerhans. *Textbook of Diabetes*, Pickup J and Williams G editors. Oxford: Blackwell, 1997, pp. 6.1-6.16.
3. Caicedo A. Paracrine and autocrine interactions in the human islet: more than meets the eye. *Seminars Cell Develop Biol*, 24: 11-21, 2013.
4. Otonkoski T, Banerjee M, Korsgren O, et al. Unique basement membrane structure of human pancreatic islets: implications for beta-cell growth and differentiation. *Diabetes Obesity Metab*, 10 (Suppl. 4): 119-27, 2008.
5. Wierup N, Sundler F, Heller RS. The islet ghrelin cell. *J Mol Endocrinol*, 52: R35-R49, 2014.
6. Steiner DJ, Kim A, Miller K, et al. Pancreatic islet plasticity: interspecies comparison of islet architecture and composition. *Islets*, 2(3): 135-45, 2010.
7. Brissova M, Fowler MJ, Nicholson WE, et al. Assessment of human pancreatic islet architecture and composition by laser scanning confocal microscopy. *J Histochem Cytochem*, 53: 1087-97, 2005.
8. Barker CJ, Leibiger IB, Berggren P-O. The pancreatic islet as a signaling hub. *Advances Biol Reg*, 53: 156-63, 2013.

9. Arda HE, Benitez CM, Kim SK. Gene regulatory networks governing pancreas development. *Developmental Cell*, 25(1): 5-13, 2013.
10. Jain R, Lammert E. Cell-cell interactions in the endocrine pancreas. *Diabetes Obesity Metab*, 11(Suppl 4): 159-67, 2009.
11. Stein R. Insulin gene transcription: factors involved in cell-type-specific and glucose-regulated expression in islet  $\beta$ -cells are also essential during pancreatic development. *Endocrine Pancreas Regulation of Metabolism (Handbook of Physiology)*, Ed: Pollock DM, Wiley-Blackwell, 2001; 7:25-47..
12. Zaret KS, Grompe M. Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. *Science*, 322: 1490-4, 2008.
13. Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, et al. Sequence of the human insulin gene. *Nature*, 284: 26-32, 1980.
14. Melloul D, Marshak S, Cerasi E. Regulation of insulin gene transcription. *Diabetologia*, 45: 309-26, 2002.
15. Newgard CB, Matchinsky FM. Substrate control of insulin release. *Endocrine Pancreas Regulation of Metabolism (Handbook of Physiology)*, Ed: Pollock DM, 2001; 7: 125-51.
16. Fang X, Yu SX, Lu Y, et al. Phosphorylation and inactivation of glycogen synthase kinase 3 by protein kinase A. *Proc Nat Acad Sci USA*, 97: 11960-5, 2000.
17. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract*, 93 (Suppl 1): S52-S59, 2011.
18. Menting JG, Whittaker J, Margetts MB, et al. How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor. *Nature*, 493: 241-5, 2013.
19. Leibiger IB, Brismar K, Berggren P-O. Novel aspects on pancreatic beta-cell signal-transduction. *Biochem Biophys Res Commun*, 396: 111-5, 2010.
20. Sanke T, Bell GI, Sample C, et al. An islet amyloid peptide is derived from an 89-amino acid precursor by proteolytic processing. *J Biol Chem*, 263: 17243-6, 1988.
21. Hayden MR. Islet amyloid, metabolic syndrome, and the natural progressive history of type 2 diabetes mellitus. *JOP*, 3(5): 126-38, 2002.
22. Kieffer TJ, Hussain MA, Habener JF. Glucagon and glucagon-like peptide production and degradation. *Endocrine Pancreas Regulation of Metabolism (Handbook of Physiology)*, Ed: Pollock DM, 2001; 7: 197-265.
23. Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest*, 117: 24-32, 2007.
24. Shen LP, Rutter WJ. Sequence of the human somatostatin I gene. *Science*, 224: 168-71, 1984.
25. Gahete MD, Cordoba-Chacón J, Duran-Prado M, et al. Somatostatin and its receptors, from fish to mammals. *Annals New York Acad Sci*, 1200: 43-52, 2010.
26. Floyd JC Jr, Fajans SS, Pek S, et al. A newly recognized pancreatic polypeptide; plasma levels in health and disease. *Recent Progr Hormone Res*, 33: 519-70, 1977.
27. Kojima S, Ueno N, Asakawa A, et al. A role for pancreatic polypeptide in feeding and body weight regulation. *Peptides*, 28: 459-63, 2007.
28. Floyd JC Jr, Fajans SS, Pek S. Regulation in healthy subjects of the secretion of human pancreatic polypeptide. A newly recognized pancreatic islet polypeptide. *Trans Assoc Amer Phys*, 89: 146-58, 1976.
29. Hansen BC, Jen K-LC, Pek SB, et al. Rapid oscillations in plasma insulin, glucagon, and glucose in obese and normal-weight humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 54: 785-92, 1982.
30. Pek S, Tai T-Y, Crowther R, et al. Glucagon release precedes insulin release in response to common secretagogues. *Diabetes*, 25: 764-70, 1976.
31. Pek S, Santiago JC, Tai T-Y. L-leucine-induced secretion of glucagon and insulin, and the "off-response" to L-leucine in vitro. I. Characterization of the dynamics of secretion. *Endocrinology*, 103: 1208-18, 1978.



## İNSÜLİN ETKİSİ: İNSÜLİN RESEPTÖR KİNETİĞİ, İNSÜLİN DİRENCİ VE TİP 2 DİYABET

Uz. Dr. Yalçın BAŞARAN<sup>1</sup>, Prof. Dr. Mustafa KUTLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Endokrinoloji Ünitesi, ANKARA

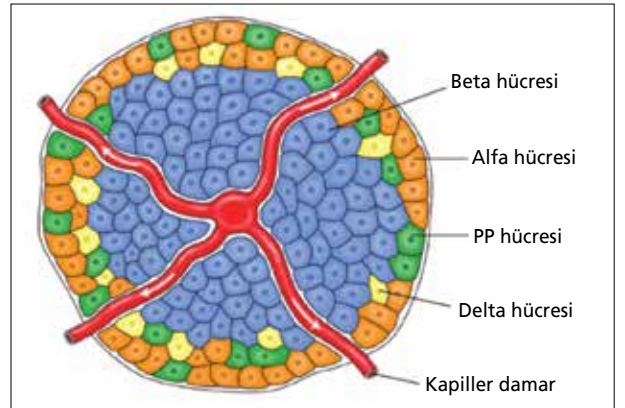
<sup>2</sup>Bayındır Söğütözü Hastanesi, Endokrinoloji Ünitesi, ANKARA

### ÖZET

İnsülin pankreas beta hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan bir peptid hormondur. İnsülinin hedef hücre membranında heterotetramerik yapıdaki reseptörlere bağlanması ile etkisi başlamaktadır. İnsülin reseptörleri insülinin bağlandığı iki alfa-subünitinden ve iki sinyal transdüksiyon alanından (beta-subünitler) oluşan membran glikoproteinleridir. İnsülinin reseptöre bağlanması ile alfa-subünitlerde yapısal değişiklikler oluşmakta ve bunun sonucunda beta-subünitinin intraselüler alanına ATP bağlanabilmektedir. ATP'nin bağlanması beta-subünitinde tirozinkinaz aktivasyonuna ve reseptör otofosforilasyonuna neden olmaktadır. Bunun sonucunda insülin-reseptör substrat 1 ve 2 (IRS-1 ve IRS-2) gibi diğer hücre protein substratları da fosforile olarak fosfotidilinozitol-3 kinaz (PI3K) ve mitojenle etkileşen protein kinaz (mitogen activated protein kinase: MAPK) yolları aktive olmaktadır. Bu sinyal yollarının aktivasyonu aracılığıyla insülinin hem metabolik fonksiyonları düzenlenmekte hem de büyüme ve proliferasyonu uyarıcı etkileri sergilenmektedir. İnsülin bu şekilde, doğrudan veya dolaylı olarak insan vücudundaki hemen hemen bütün dokuların fonksiyonlarını etkilemektedir.

Normal bireylerde 1-2 gram ağırlığında ve pankreas kütlelerinin %1-2'sini oluşturan yaklaşık olarak bir milyon adacık bulunmaktadır. Langerhans adacığı olarak isimlendirilen bu yapılar 50-300 mikronmetre boyutunda olup bir dizi hücre tipinden oluşmaktadır. Sayıları birkaç yüz ile birkaç bin arasında değişen ve birbirinden farklı boyutları olan pankreas beta hücreleri adacığın merkezinde lokalize olup bu hücrelerin büyük bir çoğunluğunu (yaklaşık olarak %70-80'ini) oluşturmaktadır. İnsülin salgılayan beta hücreleri; glukagon sekrete eden alfa hücreleri, ve daha az oranda somatostatin salgılayan delta hücreleri ve pankreatik polipeptid (PP) sentezleyen PP hücreleri ile çevrilidir (Şekil 8.1).

Bütün hücreler birbirleriyle boşluklu birleşme yerleri (gap junctions) aracılığıyla etkileşmektedir. Bu düzenleme bir hücre tipinden salgılanan hücre ürününün diğer hücrenin fonksiyonlarını etkilemesine olanak tanımaktadır (parakrin etki). Örneğin, insülinin ulaştığı ilk hedef hücre, pankreas adacığının periferisinde yerleşik olan alfa hücreleridir. İnsülin alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu



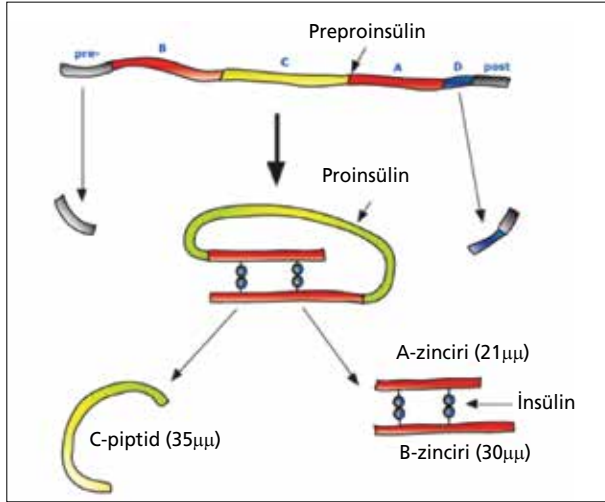
Şekil 8.1. Langerhans adacığı  
Robertson RP. Insulin secretion and pancreatic beta cell function.  
UpToDate, 2015

azaltmakta ve baskılanmış glukagon düzeyleri insülinin birçok metabolik etkisinin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, hipergliseminin kendisi somatostatin sekresyonunu uyarak alfa hücrelerinden glukagon salınımını baskılamaktadır.

Buna karşılık, aminoasitler glukagon salınımını artırmaktadır. Özetle, yemeğe yanıt olarak sekrete edilen adacık hormonlarının tipi ve miktarı alınan karbonhidrat / protein oranından etkilenmektedir.

## 8.1 İNSÜLİN SENTEZİ VE SEKRESYONU

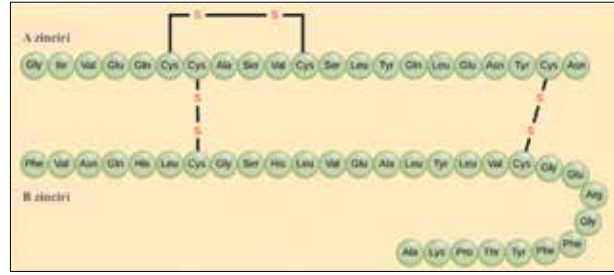
İnsülin geni 11. kromozomun kısa kolunda lokalize olup insülin granülü endoplazmik retikulumun ribozomlarında preproinsülin olarak üretilmektedir. Preproinsülin proinsüline parçalanarak hücre membranına yakın lokalizasyonda bulunan sekretuar granüllerde depolanmak amacıyla Golgi cisimciğine taşınmaktadır. Sekretuar granüller içerisindeki proinsülin eşit molar miktarda insülin ve C-peptide parçalanmaktadır (Şekil 8.2).



Şekil 8.2. İnsülin ve C-peptid oluşumu  
Robertson RP. Insulin secretion and pancreatic beta cell function. UpToDate, 2015

Bu sekretuar granüllerin hücre membranına füzyonu ile insülin, C-peptid ve kırılmadan kurtulan çok az miktardaki proinsülin dolaşıma katılmaktadır. İnsülin molekülü birbirine iki disülfid bağıyla bağlanmış 21 aminoasit içeren A zinciri ile 30 aminoasit içeren B zincirinden oluşmaktadır. A zinciri içinde ayrıca bir disülfid bağı daha bulunmaktadır. Domuz insülini sadece 1 aminoasit ile insan insülininden farklıdır (B30 pozisyonunda treonin yerine alanin bulunur). Sığır insülininde ise 3 aminoasit farklıdır (A8 ve B30 pozisyonlarında treonin yerine alanin, A10 pozisyonunda izolösin yerine valin bulunur) (Şekil 8.3).

Bazal (uyarılmamış) insülin salınımı pulsatil olup 9-14 dk'lık aralıklarla salınmaktadır<sup>1</sup>. Tip 1 diyabetli hastalarda beta hücre disfonksiyonunun en erken belirtisi bu pulsatil salınımın kaybıdır<sup>2</sup>.

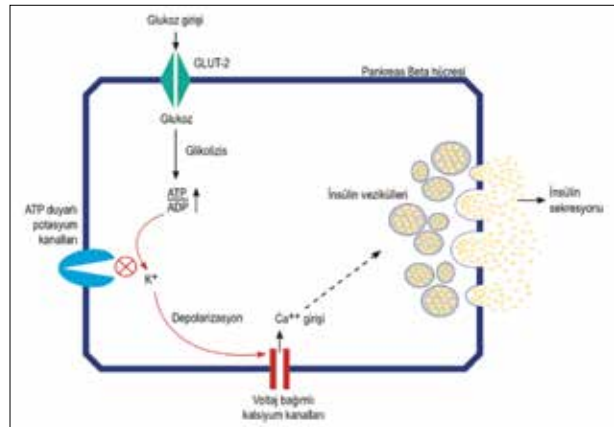


Şekil 8.3. İnsülinin primer yapısı  
Biology, Chapter 3, Biological Macromolecules, s:89, 2013.

### 8.1.1 İnsülin Sekresyonunun Düzenleyicileri

İnsülin salınımının primer düzenleyicisi glukozdur. Glukoz hem doğrudan hem de diğer insülin sekretagoların etkisini artırarak dolaylı yoldan insülin sekresyonunu etkilemektedir. Yüksek glukoz konsantrasyonları ile sayıları artan glukoz taşıyıcıları (glucose transporter-2: GLUT-2) yardımıyla ve pasif difüzyonla glukoz beta hücresine alınmaktadır<sup>3,4</sup>. Sonrasında adacığa özgü bir glukokinaz ile glukoz-6-fosfata fosforile edilmektedir<sup>5</sup>. Glukokinaz beta hücrelerinde bir glukoz sensörü olarak görev yapmaktadır<sup>6</sup>. Bu enzimdeki mutasyonlar gençlerde görülen diyabet formlarından birine (MODY2) neden olmaktadır<sup>7</sup>. Hayvan çalışmalarında, glukokinaz genlerinden birinin delesyonu ile insülin sekresyonunun azaldığı, her iki genin delesyonu ile de ciddi hiperglisemiye bağlı perinatal ölümlerin gerçekleştiği gözlenmiştir<sup>8,9</sup>. Buna karşılık glukokinaz içermeyen adacıklar arginine normale yakın ve sülfonilürelere kısmi yanıt vermektedir<sup>9</sup>.

Glukoz metabolizması sonrası hücrel adenozin trifosfat (ATP) konsantrasyonları artmakta ve beta hücre membranındaki ATP-bağımlı potasyum (KATP) kanalları kapanmaktadır. Bu durum membranın depolarize olmasına ve voltaja duyarlı Ca<sup>2+</sup> kanallarının açılması sonucu hücre içine kalsiyum girişine neden olmaktadır. İntraselüler serbest Ca<sup>2+</sup> artışı, sekretuar granüllerin hücre membranına füzyonunu ve içeriklerinin ekstraselüler alana salınmasını uyarmaktadır (Şekil 8.4).



Şekil 8.4. İnsülin sekresyonu  
Tip 2 Diyabette İnsülin Direnci ve Beta Hücre Koruması, Türkiye Klinikleri, Ankara, s:2, 2012.



KATP kanallarının insülin salınmasındaki önemi iki gözlem ile ortaya konmuştur:

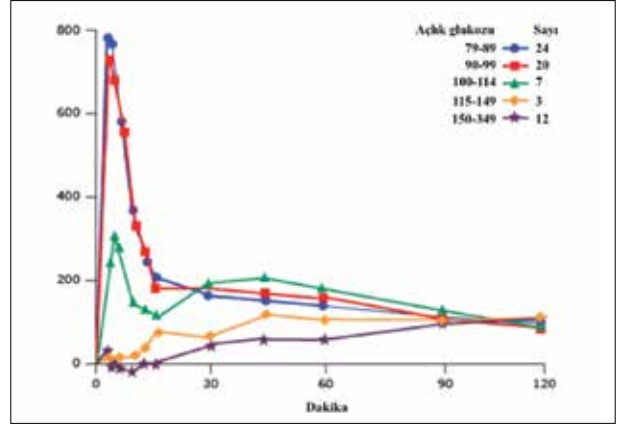
(1) ATP'ye duyarlılığı azalmış olan ve bundan dolayı açık kalan KATP kanallarına sahip transgenik farelerde hipoin-sülinemi, ciddi hiperglisemi ve doğumdan sonraki 2 gün içe-risinde ketoasidoz gözlenmiştir<sup>10</sup>.

(2) KATP kanallarının ekstraselüler yüzeyi sülfonilürelerin (ve glinidler gibi diğer insülin sekretagogların) bağlanabildiği ve kanalların kapanmasını kolaylaştıran reseptörler içermektedir<sup>11</sup>.

KATP kanallarındaki reseptörlere bağlanabilen ilaçlar, insü-lin sekresyonunu arttırdıkları için tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılmaktadır.

KATP kanalı sülfonilüre reseptör (SUR) ve potasyum kanal subuniti olan Kir6.2'den oluşan fonksiyonel bir komplekstir. SUR1/Kir6.2 pankreas beta ve beyin hücrelerinde, SUR2A/Kir6.2 kalp ve iskelet kası hücrelerinde, SUR2B/Kir6.2 ise vas-küler düz kas hücrelerinde yaygın olarak bulunur. Hem SUR genindeki hem de Kir6.2 genindeki mutasyonlar KATP akti-vitesinin kaybı ile sonuçlanmaktadır. Böylece hücre, sürekli olarak depolarize kaldığından, yüksek sitozolik Ca<sup>2+</sup> konsan-trasyonu ve insülin salınımının artması ile karakterize send-rom oluşabilmektedir<sup>12</sup>. Süt çocukluğu dönemindeki bebek-lerde gözlenebilen bu bozukluk, *persistan hiperinsülinemik hipoglisemi sendromu* olarak isimlendirilmektedir. Kir6.2 ve daha az oranda SUR mutasyonları kalıcı neonatal diyabetli hastalarda da tanımlanmıştır. Sülfonilüreler ile tedavi, bu hastalardaki insülin sensitivitesini iyileştirebilmektedir<sup>13,14</sup>.

Kan glukoz konsantrasyonlarında meydana gelen hızlı yük-selişler insülin sekresyonunda 'ilk faz insülin salınımı' ola-rak adlandırılan 3-5 dk'lık ani artışlara neden olmaktadır. Sonrasında insülin düzeyleri hızla düşmektedir<sup>16,17</sup>. Bu ar-tıştan hücre membranına bitişik granüllerdeki depolanmış insülinin salınımı sorumludur. Kan glukoz konsantrasyonu yüksek seyretmeye devam ederse 'ikinci faz insülin salını-mı' olarak adlandırılan süreç başlamaktadır. Bu artıştan hem depolanmış hem de yeni sentezlenen insülinin salınımı



Şekil 8.5. İV glukoz insülin yanıtı  
McCulloch DK, Pietropaolo M. Prediction of type 1 diabetes mellitus. UpToDate, 2015.

sorumludur. İntravenöz glukozla ilk faz insülin sekresyon yanıtının azalması, tip 2 diyabetli hastalardaki beta hücre disfonksiyonun erken belirtisi olup açlık kan glukoz kon-santrasyonları 100-115 mg/dL (5.6-6.4 mmol/L) iken gerçek-leşmektedir (Şekil 8.5)<sup>18</sup>.

Glukoz dışında, beta hücrelerinde insülin sekresyonunu dü-zenleyebilen pek çok peptid, hormon ve nörotransmitter için reseptörler de bulunmaktadır (Tablo 8.1).

Beta hücrelerindeki 4α, 1α ve 1β gibi hepatosit nükleer fak-törlerin (HNF) de insülin salınımına katkısı bulunmaktadır. Bu proteinlerdeki mutasyonlar sırasıyla MODY1, MODY3 ve MODY5 ile ilişkilidir. Bunlara ilave olarak, beta hücre-sinin kendisinde de insülin reseptörleri bulunmaktadır. Beta hücrelerinde inaktive insülin reseptörleri bulunan farelerde glukozla insülin sekresyon yanıtlarında selektif bir bozukluk tanımlanmıştır<sup>18</sup>.

İnsülin, hedef hücre membranında hetero-tetramerik yapı-da bulunan reseptörüne bağlanarak spesifik hücresel yanıtlar oluşturmaktadır<sup>19</sup>. İnsülin reseptörünün hücresel içeriği oldukça değişken olup en yoğun olarak özellikle adipoz doku, iskelet kası ve karaciğer gibi insüline yüksek duyarlı olan dokularda bulunmaktadır.

Tablo 8.1. İnsülin salınımına etkili faktörler  
Mantzoros C, Serdy S. Insulin action. UpToDate, 2015.

İnsülin salınımını uyaran faktörler	Glukoz bağımlı insülin salınımını artıran faktörler	İnsülin salınımını azaltan faktörler
Glukoz, Mannoz	Enterik hormonlar	Nöral
Lösün	Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1)	Alfa-adrenerjik uyarı
Vagal uyarı	Gastrik inhibitör peptid (GİP)	Hümmoral
Sülfonilüre, Glinidler	Kolesistokinin (CCK)	Somatostatin
	Sekretin	İlaçlar
	Gastrin	Diazoksid
	Nöral uyarılar	Fenitonin
	Beta-adrenerjik uyarı	Vinblastin
	Amino asitler	Kolşisin
	Arginin	
	Prostaglandin E2 (PGE2)	

### 8.1.1.1 İnsülin reseptörünün genetiği

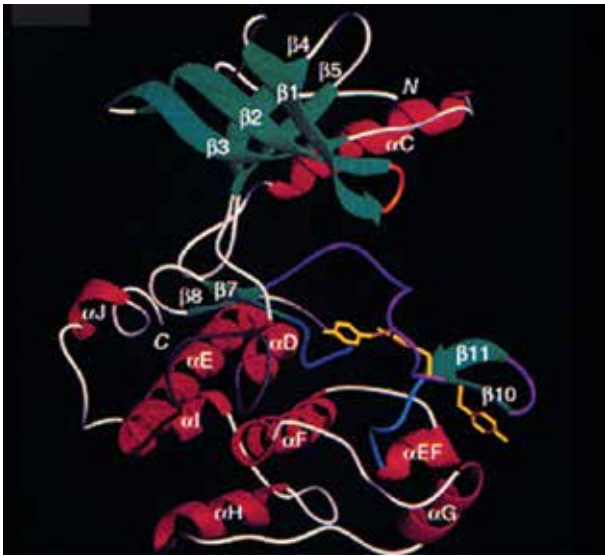
İnsülin reseptör geni 19. kromozomda lokalize olup 150 kilobaz (kb) uzunluğundadır<sup>20</sup>. Reseptör geninin 22 ekzonu, 3' bölgelerindeki varyasyonlar nedeniyle, 4.2-9.5 kb uzunluğunda değişen bir dizi mRNA ürününe transkripte edilmektedir<sup>21</sup>.

Adiposit ve kas prekürsör hücrelerinin farklılaşması reseptör mRNA ve protein yoğunluğunun up-regülasyonuna neden olmakta ve böylece bu hücreler insüline duyarlı bir fenotip kazanmaktadır<sup>22</sup>. İnsüline kronik maruziyet sonucu, bazı hücrelerde reseptör mRNA yoğunluğunun azalarak *in vivo* reseptör sayısının değiştiği gösterilmiştir<sup>23,24</sup>. Reseptör gen mutasyonuna bağlı ciddi insülin direnci olan vakalarda reseptör sayısında ve afinitesinde azalmanın çok belirgin olduğu saptanmıştır<sup>25</sup>. Ancak reseptör sayısında ve afinitesindeki değişikliklerin obezite veya tip 2 diyabette sıkça gözlemlenen insülin direncinde majör rolü olduğuna inanılmamaktadır.

İnsülin reseptör mRNA'nın primer translasyon ürünü insülin reseptör prekürsörünün (proreseptör) lineer  $\alpha$ - $\beta$  sekansıdır.  $\alpha$ -subünitinin N-terminalindeki 27 hidrofobik amino asitlik sekans reseptörün endoplazmik retikuluma (ER) girişinden ve sinyal peptidin bölünmesinden sorumludur. İki proreseptör molekülünün disülfid bağlarıyla birleştirilmesi sonrası<sup>26</sup>, furin tarafından Golgi cisimciğinde 4 temel aminoasitin (Arg-Lys-Arg-Arg) oluşturduğu kırılma kısmından  $\alpha$  ve  $\beta$ -subünitlere bölünmektedir<sup>27</sup>.

### 8.1.1.2 İnsülin reseptörünün yapısı

İnsülin reseptörü, her biri birer  $\beta$ -subünit ile temas halinde olan ve birbirine disülfid bağlarıyla bağlı iki ekstraselüler  $\alpha$ -subünitinden oluşmaktadır.  $\alpha$ -subünitlerini bağlayan bu



Şekil 8.6. İnsülin reseptörünün yapısı  
Whittaker J. Structure and function of the insulin receptor. UpToDate, 2015.

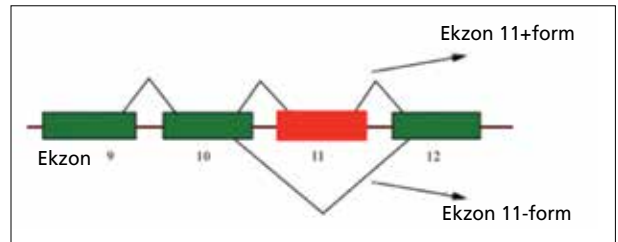
bağlarda azalma insüline düşük afinitesi olan  $\alpha$ - $\beta$  monomerini oluşturmakta ve tirozinkinaz aktivitesi kaybedilmektedir<sup>28</sup>. Bu hetero-dimerlerin hetero-tetramerlere yeniden yapılandırılması ile hem yüksek afiniteli insülin bağlanması olmakta hem de tirozinkinaz aktivitesi yeniden kazanılmaktadır<sup>29,30</sup>.

Matür  $\alpha$ -subünit, ekzon 11 mRNA'nın farklı kesilmesinden dolayı, 719 veya 731 aminoasit içerebilmekte ve moleküler kitlesi yaklaşık olarak 130 kDa ağırlığındadır<sup>31</sup>. İnsülinin bağlandığı  $\alpha$ -subüniti tamamen ekstraselülerdir. Buna karşılık  $\beta$ -subüniti ise ekstraselüler, transmembran ve sitozolik olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır.  $\beta$ -subünitin transmembran kısmı 620 aminoasit içermekte ve yaklaşık olarak 95 kDa ağırlığındadır. Sitozolik komponenti reseptörün insülin tarafından regüle edilen tirozinkinaz aktivitesi içermekte olup tirozin protein kinaz ailesinin diğer üyelerine yapısal olarak benzerdir<sup>32</sup>.  $\beta$ -subünitin sitozolik komponentinin farklı kısımları bulunmaktadır: ATP'nin bağlandığı ve içerdiği 3 tirozinin fosforile edildiği juksta membran kısım (tirozin kinaz katalitik alanı olarak fonksiyon yapmakta) ve karboksi-terminal kısım (Şekil 8.6).

İnsülin reseptörünün N-terminali, sisteinden zengin kısımlara komşu olan lösenden zengin ve L1 ve L2 olarak isimlendirilen iki parçadan oluşmaktadır. C-terminali ise, membran proteinlerin ekstraselüler kısımlarında yaygın yapısal bir motif olarak bulunan üç adet tip III fibronektin alanından oluşmaktadır (FnIII-1, -2, ve -3). Bunların ilki  $\alpha$ -subünitinde ve üçüncüsü  $\beta$ -subünitinde lokalizedir. İkinci alan ise düzensiz 120 adet aminoasit dizilimine sahip olup  $\alpha$ - $\beta$  ayrılma segmentini içermektedir. Bölge 1 olarak isimlendirilen alan L1'deki 704. aminoasitten 717. aminoasite kadarki kısımdır<sup>33-35</sup>. İkinci insülin bağlanma bölgesi olan bölge 2 ise düşük insülin afiniteli olup birinci ve ikinci tip III fibronektin tekrarlarından oluşmaktadır<sup>36,37</sup>. İnsülin molekülünün eş zamanlı bağlanabilmesi amacıyla bölge 1 ve bölge 2 birbirine yakın yerleşimli olup<sup>38</sup> bu durum, yüksek afiniteli etkileşime neden olmaktadır<sup>37</sup>.

### 8.1.1.3 İnsülin reseptörünün izoformları

Tek bir gen tarafından kodlanmasına rağmen, insülin reseptör transkriptinin ekzon 11'deki alternatif pre-mRNA'nın birleşmesi ile iki izoformu oluşmakta; birinde ekzon 11 bulunurken (EX11+), diğerinde ise ekzon 11 bulunmamaktadır (EX11-). Oluşan protein formları ekzon 11 tarafından



Şekil 8.7. İnsülin reseptörünün izoformları  
Whittaker J. Structure and function of the insulin receptor. UpToDate, 2015.

kodlanan  $\alpha$ -subünitin C-terminalinde bulunan 12 amino asitlik segmentin olup olmamasına göre birbirinden ayrılmaktadır (Şekil 8.7).

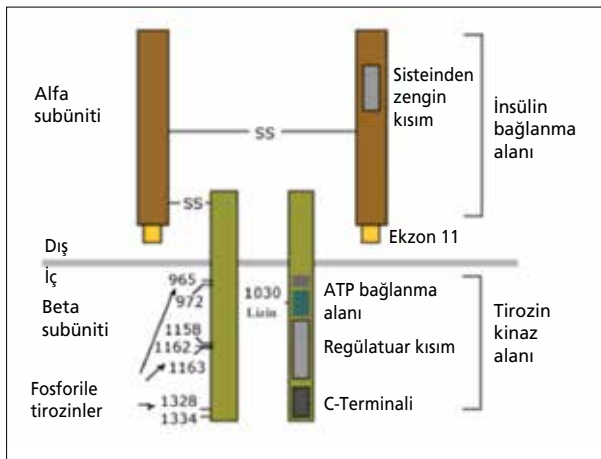
Daha küçük olan EX11- formu hematopoetik hücrelerde ve daha büyük olan EX11+ formu ise karaciğerde daha basıncındır<sup>39,40</sup>. EX11- formunun insüline 1.5-2 kat daha yüksek afinite gösterdiği ve internalizasyonu hızlandırdığı kabul edilmektedir<sup>41</sup>. Kinaz aktivitesi açısından her iki formun birbirinden farklı olup olmadığı net olarak bilinmemektedir<sup>42</sup>.

### 8.1.2 İnsülin ile İnsülin Reseptörünün Etkileşimi

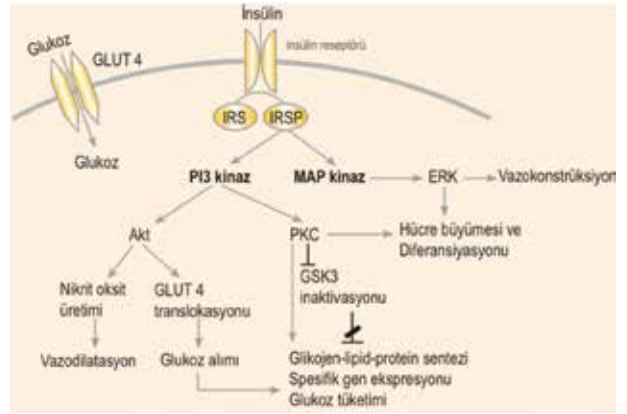
İnsülin reseptörünün  $\alpha$ -subünitine bağlandığında,  $\beta$ -subünitinin intraselüler alanına ATP bağlanması ile sonuçlanan bazı yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Bu durumun, hem tirozinkinaz aktivasyonu hem de insülinin etkileri için kritik önemi bulunmaktadır<sup>43</sup>. İnsan insülin reseptörünün  $\beta$  zincirindeki 306 aminoasitlik kısım üç tirozin alanı (1158, 1162 ve 1163 tirozin rezidülerini) içermektedir ve bu kısım otofosforile olduğunda aktif tirozinkinaza dönüşmektedir (Şekil 8.8)<sup>44</sup>.

Bu alanların fosforilasyonu tirozinkinaz aktivitesinde 10-20 katlık artışa neden olmaktadır<sup>45</sup>. Bu rezidülerin mutasyonları ile ilgili yapılan çalışmalarda maksimal aktivasyon için her üç rezidünün de fosforilasyonunun gerektiği, bir veya iki tirozinin olmaması durumunda aktivasyonun sınırlandığı gösterilmiştir<sup>46</sup>.

İnsülin reseptörünün  $\beta$ -subünitinde ATP bağlayan alanı kodlayan ortak bir aminoasit sekansı bulunmaktadır (Şekil 8.4). Bu sekans glisinden zengin bir motif (Gly-X-Gly-X-X-Gly) ve lizin rezidüsü (Lys 1030) içermektedir<sup>68</sup>. Lizinin diğer aminoasitler ile yer değiştirilmesi otofosforilasyon ve kinaz aktivitesinin kaybolmasına neden olmaktadır<sup>47</sup>.



Şekil 8.8. İnsülin reseptörü  
Whittaker J. Structure and function of the insulin receptor. UpToDate, 2015.



Şekil 8.9. İnsülinin etki mekanizması  
Tip 2 Diyabette İnsülin Direnci ve Beta Hücre Koruması, Türkiye Klinikleri, Ankara, s:3, 2012.

Fosforile edilen reseptör sırasıyla IRS-1 ve IRS-2 gibi diğer hücresel protein substratlarını fosforile etmekte ve bu fosforilasyon ağı aracılığıyla insülin sinyali artmaktadır<sup>48</sup>. İnsülin reseptörü ile ilgili yapılan hayvan çalışmalarında, IRS-1'in iskelet kasında, IRS-2'nin ise daha çok karaciğerde ve beta hücresinde bulunduğu gözlenmiştir<sup>49</sup>. Doku spesifik IRS-2 knock-out fare modellerinde yapılan deneysel çalışmalarda, IRS-2 sinyalinin leptinin hipotalamik regülasyonunda, periferik insülin sensitivitesinde ve beta hücrelerinin rejenerasyonunda önemli rol oynadığı tespit edilmiştir<sup>50,51</sup>. IRS aktivasyonu ile PI3K ve MAPK yolları aktive olmaktadır. PI3K, protein kinaz B ve C aracılığıyla, glikojen oluşumunu engelleyen glikojen sentaz-3 (GSK3)'ü baskılamaktadır. PI3K ayrıca, Akt aracılığıyla GLUT-4'ün hücre yüzeyine doğru hareketlenmesine neden olmakta ve hücre içine glukoz girişini artırarak glikojen sentezine katkıda bulunmaktadır. Akt, NO üretimini artırarak vazodilatatör etkiye de yardımcı olmaktadır. İnsülin reseptör aktivasyonu ile uyarılan MAPK yolağı ise hücre büyümesi, gelişimi ve farklılaşması ile birlikte vazokonstriksiyonda da rol oynamaktadır<sup>52,53</sup> (Şekil 8.9).

İnsülinin biyolojik aktivitesi için insülin-aracılı kinaz aktivitesinin zorunlu olduğu genel olarak kabul edilse de bazı gözlemler bu görüşü desteklememektedir. Örneğin, bir çalışmada kinaz aktivitesi olmayan mutant bir reseptörün normal pruvat dehidrogenaz aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir<sup>54</sup>. Yine bazı mono klonal anti-insülin reseptör antikollarının, reseptör otofosforilasyonunu veya kinaz aktivitesini artırmaksızın, glukoz transportunu uyardıkları gözlenmiştir<sup>55,56</sup>. Ayrıca kinaz aktivitesi belirgin bozuk olan ve mutant insülin reseptörü eksprese eden hücrelerde insülin uyarısına normal glikojen yanıtı alınmıştır<sup>57</sup>.

## 8.2 İNSÜLİNİN ETKİLERİ

İnsülin başta karaciğer, kas ve adipoz doku olmak üzere, hemen hemen bütün dokuların fonksiyonlarını doğrudan veya dolaylı olarak etkilemektedir. Ayrıca steroidogenez,

vasküler fonksiyonlar, fibrinoliz ve büyüme üzerine etkileri bulunmaktadır. Yine, polikistik over sendromunda (PKOS), bazı kanser türlerinde, kardiyovasküler hastalık ve trombozda insüline anormal yanıtların olduğu da bilinmektedir. İnsülinin büyüme ve proliferasyonu uyarıcı etkileri MAPK yolağının aktivasyonu ile ilişkilidir<sup>58</sup>.

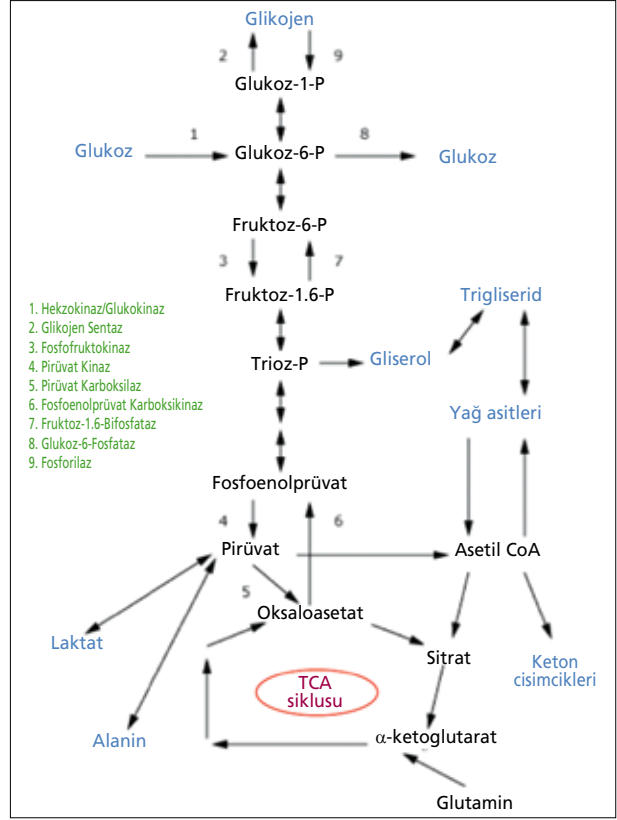
## 8.2.1 İnsülin ve Glukoz Metabolizması

Glukoz gıdaların intestinal absorpsiyonundan, glikojenolizden (glikojenin parçalanmasından) ve glukoneojenezden (karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması ile oluşan prekürsörlerinin sentezinden) elde edilmektedir. Hücre içine taşındığında glukoz, glikojen olarak depolanmakta ya da prövata glikolize edilmektedir. Pirüvat ise laktata indirgenip alanin oluşturmak üzere transamine edilir veya AsetilCoA'ya dönüştürülür. AsetilCoA da trikarboksilik asit siklusunda karbondioksit ve suya okside edilip trigliserid olarak depolanmak üzere SYA'ya dönüştürülür ya da keton cisimcikleri veya kolesterol sentezi amacıyla kullanılır (Şekil 8.10).

### 8.2.1.1 Glukoz üretimi

Glikojenoliz vücudun birçok dokusunda oluşabilmesine rağmen, sadece karaciğer ve böbrekler glukoz-6-fosfataz enzimini eksprese edebilmektedir. Bu enzim glukozun kan akımına salınması için gereklidir. Glukoz-6-fosfataz bulunmayan organlarda glikojen depolanabilmesine rağmen, bu organlar doğrudan glukoz kaynağı olarak kullanılamaz. Karaciğer ve böbrekler glukoneojenez için gerekli olan enzimleri de içermekte olup glukoz çıkışının çoğunluğundan karaciğer sorumludur. Gece boyu açlığı takiben glukoz üretiminin sadece %10-20'sinin böbrekler tarafından gerçekleştirildiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir<sup>59</sup>. Bundan dolayı glukoz üretiminin düzenlenmesinde insülinin esas hedef organı karaciğer olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte tip 2 diyabetli hastalardaki azalan hepatik glukoz salınımını kompanse edebilmek için renal glukoz üretimi artmaktadır<sup>60</sup>.

İnsülin doğrudan glikojen fosforilazı (glikojenolitik enzim) inhibe ederek hepatik glukoz çıkışını sınırlandırmaktadır. İnsülin, ayrıca dolaylı yoldan hepatik glukoneojenezi de azaltmaktadır<sup>61</sup>. İnsülinin dolaylı etkilerinden sorumlu yollar şu şekildedir: (1) Glukoneojenik prekürsörlerin ve serbest yağ asitlerinin (SYA) karaciğere taşınmasında azalma, (2) Pankreatik alfa-hücrelerinde glukagon genini inhibe ederek glukagon sekresyonunun baskılanması<sup>62</sup> ve (3) Karaciğer nöral uyarısında değişme. Portal veya periferik venlere insülin infüzyonu uygulanması ile insülinin hepatik glukoz üretimi üzerine olan doğrudan etkisinin daha baskın olduğu köpeklerde yapılan deneysel çalışmalarla gösterilmiştir<sup>63,63</sup>. İnsülin sekresyonunun daha fazla olduğu durumlarda ise dolaylı etkileri ön plana çıkmaktadır<sup>65</sup>.



Şekil 8.10. Glukoz metabolizması  
Mantzoros C, Serdy S. Insulin action. UpToDate, 2015.

### 8.2.1.2 Glukoz kullanımı

İnsülin iskelet kası ve yağ dokusu tarafından glukoz alımını artırmaktadır. Hidrofilik bir molekül olan glukozun hücre membranının lipid tabakasından geçişi GLUT-4 tarafından düzenlenmektedir. Bu hücrelerin sitoplazmasında bulunan GLUT-4'ün insülin tarafından uyarılması ile hücre membranına translokasyonu gerçekleşmekte ve glukoz hücre içine taşınmaktadır<sup>66</sup>. Farelerde yapılan bazı çalışmalarda, GLUT-4 ve AMPK aktivitesinde insülinin bağımsız bir artış aracılığıyla da iskelet kasına glukoz girişinin olabileceği gösterilmiştir<sup>67</sup>.

Öglisemik durumda, insülin-aracılı glukoz alımının büyük bir çoğunluğu kasta gerçekleşmektedir. Adipoz dokuya glukoz girişi %10'dan daha düşük orandadır. Ancak adipoz doku, lipolizin insülin-aracılı inhibisyonu vasıtasıyla dolaylı olarak glukoz kullanımındaki oranı artırabilmektedir.

İnsülin, ayrıca glikojen sentezi ve glikoliz üzerine olan etkileri ile hücrelerde glukoz tüketimini artırmaktadır. İnsülin, adipoz doku, kas ve karaciğer gibi bazı dokularda glikojen sentaz aktivitesini artırmaktadır. Ancak insülinin bu etkisi, glikojen fosforilaz enziminin güçlü bir şekilde inhibe edilemediği durumlarda, net glikojen sentezi ile sonuçlanmamaktadır. Glikojen fosforilazın insan iskelet kasındaki katalitik kapasitesi glikojen sentazın kapasitesinden 50 kat daha fazladır.

İnsülin, glikolitik yolda iki anahtar enzim olan heksokinaz ve 6-fosfofruktokinazın aktivitesini artırarak iskelet kası ve adipoz dokudaki glikolizi uyarır<sup>68,69</sup>.

## 8.2.2 İnsülin ve Yağ Metabolizması

İnsülin, beslenme ve açlık periyodları ile egzersiz durumlarında organizmanın enerji ihtiyacını karşılayabilmek amacıyla, glukoz ve SYA gibi alternatif yakıtların kullanımını koordine etmektedir. Postprandiyal durumda insülin sekresyonu uyarılarak yağ hücrelerinde trigliserid depolanması artmaktadır. Buna bir dizi mekanizma eşlik etmektedir:

(1) İnsülin, lipoprotein lipaz (LPL)'yi uyararak trigliserid zengin şilomikronların dolaşımdan temizlenmesine neden olmaktadır. Kas ve adipoz dokuların kapiler endotelinde bulunan bu lipoproteinlerdeki trigliseridleri hidrolize etmektedir. Oluşan SYA, kas veya yağ dokusu tarafından alınarak önce okside edilmekte ve sonrasında depolanmaktadır. İnsülin adipoz dokudaki LPL'yi aktive ederken iskelet kasında aynı enzimi baskılamaktadır<sup>70</sup>. LPL üzerindeki bu dokuya özgü etkileri trigliseridlerin depolanmak amacıyla kastan adipoz dokuya taşınmasına neden olmaktadır<sup>71</sup>.

(2) İnsülin, yağ hücrelerinde SYA'nın trigliseride esterleşmesini uyarır. Bu esterleşme glukozun yağ hücrelerine insülin-aracılı transportu ile gerçekleşmektedir. Yağ hücrelerindeki bu glikolitik aktivite artışı, SYA'nın trigliseridle esterleşmesinde kullanılan gliserol-3-fosfat düzeylerinde artışa neden olmaktadır<sup>72</sup>.

(3) İnsülin, lipolizin hız kısıtlayıcı basamağını katalize eden enzim olan hormon-duyarlı lipazı inhibe ederek depolanmış trigliseridlerin lipolizini baskılamaktadır. İnsülin, protein fosfatazi aktive ederek hormon-duyarlı lipazı defosforile ve inaktive etmektedir<sup>73,74</sup>. İkinci bir mekanizma ise fosfodies-terazın hücre içi cAMP düzeylerini azaltarak<sup>75</sup> hormon-duyarlı lipazı fosforile ve aktive eden siklik AMP-bağımlı protein kinazı baskılamasıdır<sup>76</sup>.

Artan trigliserid depolanması ve azalan lipolize bağlı olarak SYA'nın karaciğere taşınması azalmaktadır. Bu mekanizmayla insülin, hepatik glukoneojenezi ve hepatik glukoz çıkışı azaltmada dolaylı da olsa etkilidir.

## 8.2.3 İnsülin ve Keton Metabolizması

Uzamış açlık veya kontrolsüz diyabet gibi hipoinsülinemik durumlarda yağ metabolizması arttığından karaciğere SYA'nın taşınması da artmaktadır. Bunun sonucu artan Asetil-CoA karaciğerde keton cisimciklerine dönüştürülmektedir. Bu ketoasitler (asetoasetat, beta-hidroksibütirat ve aseton), başlıca iskelet kası ve kalp olmak üzere, ekstra hepatik dokular tarafından enerji kaynağı olarak

kullanılabilmektedir. Ekstrem durumlarda keton cisimcikleri beyin tarafından da yakıt olarak kullanılmaktadır<sup>77</sup>.

İnsülin bazı mekanizmalar aracılığıyla dolaşımdaki keton cisimciklerinin konsantrasyonunu güçlü bir biçimde azaltmaktadır: (1) Lipolizi inhibe ederek karaciğere taşınan SYA düzeyleri azalmaktadır, (2) Karaciğerde ketogenezi doğrudan baskılamaktadır<sup>78</sup> ki bu durum, yüksek plazma SYA konsantrasyonuna rağmen, obez bireylerde ve tip 2 diyabetli hastalarda gözlenen ketoz direncini açıklamaktadır, (3) Hiperinsülinemi keton cisimciklerinin periferik klirensinin artması ile ilişkilidir<sup>79</sup>.

## 8.2.4 İnsülin ve Protein Metabolizması

İnsülin, aminoasitlerin hepatositlere, iskelet kasına ve fibroblastlara transportunu kolaylaştırmakta ve ribozomların translayonel etkinliğini ve sayısını artırmaktadır. Bütün bu etkileri protein sentezinde artışa neden olmaktadır<sup>80</sup>. İnsülin, ayrıca protein yıkımını da inhibe etmektedir. Hiperinsülinemik öglisemik klemptekniğinin kullanıldığı insan çalışmalarında, serum insülin konsantrasyonlarındaki fizyolojik artışların vücuttaki proteolizi doza bağımlı olarak körelttiği gösterilmiştir<sup>81</sup>. Ancak insülin ile proteoliz yaklaşık olarak %40 oranında azaltılabilmektedir. Bu durum, proteolizi regüle eden başka faktörlerin de olduğunu göstermektedir.

İnsülin, glukoneojenezi inhibe ederek aminoasitlerin protein sentezi için substrat olarak kullanılabilmesine neden olmaktadır. Böylece insülin hem doğrudan hem de dolaylı mekanizmalar aracılığıyla protein sentezini desteklemektedir.

## 8.2.5 İnsülin ve Steroidogenez

İnsülin direnci, hiperandrojenizm ve kronik anovülasyon ile karakterize PKOS'lu kadınlarda yaygındır. Oluşan hiperinsülinemi over kaynaklı androjen sekresyonunu hem doğrudan<sup>82</sup> hem de lüteinizan hormon (LH) salınımını<sup>83</sup> veya over üzerindeki LH reseptörlerini artırarak<sup>84</sup> dolaylı olarak uyarır. İnsülin duyarlaştırıcı ilaçların kullanıldığı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, bu bulguları desteklemektedir<sup>85,86</sup>.

## 8.2.6 İnsülin ve Vasküler Fonksiyonlar

İnsülinin endotelde nitrik oksit (NO) üretimine neden olarak<sup>87</sup> vazodilatatör etkileri olduğu düşünülmektedir<sup>88</sup>. İnsülinin uyardığı endotelial NO salınımı kalsiyumdan bağımsız gerçekleşmekte ve protein kinaz B tarafından düzenlenmektedir<sup>89</sup>. NO-aracılı vazodilatasyon tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda bozulmuştur<sup>90,91</sup>. Bu durumun tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalardaki ateroskleroz gelişimine katkısı olduğu bilinmektedir. Hipergliseminin kendisi de endotel bağımlı vazodilatasyonu bozmaktadır<sup>92</sup>. NO üretimi aracılığıyla

olan vazoprotektif etkilerinin yanında, hiperinsülineminin vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonunu ve proliferasyonunu uyaran MAPK yolağını aktive ederek zararlı vasküler etkilerinin de olması muhtemeldir<sup>93</sup>.

### 8.2.7 İnsülin ve Fibrinoliz

Epidemiyolojik çalışmalar, kontrolsüz tip 2 diyabetli hastalarda gözlenen azalmış fibrinolizin hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğunu göstermektedir<sup>94</sup>. Hem *in vitro* hem de *in vivo* hayvan çalışmalarında, insülinin vasküler düz kas hücrelerinden fibrinolizi inhibe eden plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) sentezini uyardığı gösterilmiştir<sup>95</sup>. Hiperglisemisi ve hipertrigliseridemi olan hastalarda gözlenen akut hiperinsülinemi de PAI-1 konsantrasyonunda artışa neden olmaktadır<sup>96</sup>. Normal bireylerde insülinin tek başına bu tür etkileri bulunmamaktadır. Bütün bu veriler hiperinsülineminin, fibrinolitik aktivite üzerindeki etkileri aracılığıyla aterosklerotik süreçte rol oynadığını düşündürmektedir.

## 8.3 İNSÜLİN VE KANSER

İnsülinin, hem protein ve lipid metabolizmasındaki anabolik etkileri aracılığıyla hem de diğer büyüme mediyatörleri (insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve -2: IGF-1 ve IGF-2 gibi) ve onların reseptörleri ile etkileşmek suretiyle büyümenin düzenlenmesinde önemli bir rolü bulunmaktadır. Bununla birlikte insülinin, kolorektal, over ve meme başta olmak üzere, bazı kanser türlerinin gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İnsülin ve IGF-1 reseptörleri meme kanserinin epitelial hücrelerinde aşırı eksprese edilmekte olup buradaki düzeyleri normalin 10 katına kadar çıkabilmektedir. Hiperinsülinemi varlığında bu aşırı ekspresyon meme kanseri hücrelerinin selektif büyümesine neden olabilmektedir. Kesitsel ve prospektif çalışmalarda açlık serum insülin konsantrasyonlarının yükselmesi ile meme kanseri riskinin arttığı<sup>97</sup> ve beden kütle indeksinden (BKİ) bağımsız olarak prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir<sup>98</sup>.

Epidemiyolojik çalışmalarda kolorektal kanser ile hiperinsülinemi arasında da korelasyon saptanmıştır<sup>99</sup>. Bu gözlemler insülinin kolondaki epitelial ve kanser hücrelerini artırdığını gösteren, *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile desteklenmiştir<sup>100,101</sup>. İnsülinin, serum IGF bağlayıcı protein (IGFBP) konsantrasyonlarında değişiklikler yaparak IGF-1'in biyoyararlılığını artırdığı için, kolorektal karsinogenezde rolü olduğu düşünülmektedir.

Adipositlerden sentezlenen ve endojen insülin duyarlaştırıcı hormon olarak görev yapan adiponektin konsantrasyonu endometriyum, meme ve kolon kanseri riski ile ters ilişkilidir<sup>102-104</sup>. Adiponektinin karsinogenez üzerindeki etki mekanizması net olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, malign

hücreler üzerine doğrudan etkileri olduğu veya dolaşımdaki insülin ve IGF-1 düzeylerini azaltarak dolaylı yoldan etkilediği ile ilgili hipotezler bulunmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Goodner CJ, Walike BC, Koerker DJ, et al. Insulin, glucagon, and glucose exhibit synchronous, sustained oscillations in fasting monkeys. *Science*, 195: 177, 1977.
2. Bingley PJ, Matthews DR, Williams AJ, et al. Loss of regular oscillatory insulin secretion in islet cell antibody positive non-diabetic subjects. *Diabetologia*, 35: 32, 1992.
3. Yasuda K, Yamada Y, Inagaki N, et al. Expression of GLUT1 and GLUT2 glucose transporter isoforms in rat islets of Langerhans and their regulation by glucose. *Diabetes*, 41: 76, 1992.
4. Liang Y, Cushman SM, Whitesell RR, Matschinsky FM. GLUT1 is adequate for glucose uptake in GLUT2-deficient insulin-releasing beta-cells. *Horm Metab Res*, 29: 255, 1997.
5. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest*, 92: 2092, 1993.
6. Matschinsky FM. Banting Lecture 1995. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. *Diabetes*, 45: 223, 1996.
7. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 328: 697, 1993.
8. Grupe A, Hultgren B, Ryan A, et al. Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis. *Cell*, 83: 69, 1995.
9. Terauchi Y, Sakura H, Yasuda K, et al. Pancreatic beta-cell-specific targeted disruption of glucokinase gene. Diabetes mellitus due to defective insulin secretion to glucose. *J Biol Chem*, 270: 30253, 1995.
10. Koster JC, Marshall BA, Ensor N, et al. Targeted overactivity of beta cell K(ATP) channels induces profound neonatal diabetes. *Cell*, 100: 645, 2000.
11. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science*, 268: 423, 1995.
12. Sperling MA, Menon RK. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Recent insights into ATP-sensitive potassium channels, sulfonylurea receptors, molecular mechanisms, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 28: 695, 1999.
13. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med*, 355: 467, 2006.
14. Babenko AP, Polak M, Cavé H, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 355: 456, 2006.
15. Ferrannini E, Pilo A. Pattern of insulin delivery after intravenous glucose injection in man and its relation to plasma glucose disappearance. *J Clin Invest*, 64: 243, 1979.
16. McCulloch DK, Bingley PJ, Colman PG, et al. Comparison of bolus and infusion protocols for determining acute insulin response to intravenous glucose in normal humans. The ICARUS Group. Islet Cell Antibody Register User's Study. *Diabetes Care*, 16: 911, 1993.
17. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, et al. Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab*, 42: 222, 1976.
18. Kulkarni RN, Brüning JC, Winnay JN, et al. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. *Cell*, 96: 329, 1999.
19. Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 972, 2001.
20. Seino S, Seino M, Nishi S, Bell GI. Structure of the human insulin receptor gene and characterization of its promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86: 114, 1989.
21. Goldstein BJ, Kahn CR. Analysis of mRNA heterogeneity by ribonuclease H mapping: application to the insulin receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 159: 664, 1989.

22. Sibley E, Kastelic T, Kelly TJ, Lane MD. Characterization of the mouse insulin receptor gene promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86: 9732, 1989.
23. Mamula PW, McDonald AR, Brunetti A, et al. Regulating insulin-receptor-gene expression by differentiation and hormones. *Diabetes Care*, 13: 288, 1990.
24. Gavin JR 3rd, Roth J, Neville DM Jr, et al. Insulin-dependent regulation of insulin receptor concentrations: a direct demonstration in cell culture. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 71: 84, 1974.
25. Imano E, Kadowaki H, Kadowaki T, et al. Two patients with insulin resistance due to decreased levels of insulin-receptor mRNA. *Diabetes*, 40: 548, 1991.
26. Olson TS, Lane MD. Post-translational acquisition of insulin binding activity by the insulin proreceptor. Correlation to recognition by autoimmune antibody. *J Biol Chem*, 262: 6816, 1987.
27. Robertson BJ, Moehring JM, Moehring TJ. Defective processing of the insulin receptor in an endoprotease-deficient Chinese hamster cell strain is corrected by expression of mouse furin. *J Biol Chem*, 268: 24274, 1993.
28. Salzman A, Wan CF, Rubin CS. Biogenesis, transit, and functional properties of the insulin proreceptor and modified insulin receptors in 3T3-L1 adipocytes. Use of monensin to probe proreceptor cleavage and generate altered receptor subunits. *Biochemistry*, 23: 6555, 1984.
29. Böni-Schnetzler M, Kaligian A, DelVecchio R, Pilch PF. Ligand-dependent intersubunit association within the insulin receptor complex activates its intrinsic kinase activity. *J Biol Chem*, 263: 6822, 1988.
30. Morrison BD, Swanson ML, Sweet LJ, et al. Insulin-dependent covalent reassociation of isolated alpha beta heterodimeric insulin receptors into an alpha 2 beta 2 heterotetrameric disulfide-linked complex. *J Biol Chem*, 263: 7806, 1988.
31. Ebina Y, Ellis L, Jarnagin K, et al. The human insulin receptor cDNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signalling. *Cell*, 40: 747, 1985.
32. Ullrich A, Bell JR, Chen EY, et al. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature*, 313: 756, 1985.
33. Whittaker J, Whittaker L. Characterization of the functional insulin binding epitopes of the full-length insulin receptor. *J Biol Chem*, 280: 20932, 2005.
34. Kristensen C, Andersen AS, Ostergaard S, et al. Functional reconstitution of insulin receptor binding site from non-binding receptor fragments. *J Biol Chem*, 277: 18340, 2002.
35. Menting JG, Ward CW, Margetts MB, Lawrence MC. A thermodynamic study of ligand binding to the first three domains of the human insulin receptor: relationship between the receptor alpha-chain C-terminal peptide and the site 1 insulin mimetic peptides. *Biochemistry*, 48: 5492, 2009.
36. Hao C, Whittaker L, Whittaker J. Characterization of a second ligand binding site of the insulin receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 347: 334, 2006.
37. Whittaker L, Hao C, Fu W, Whittaker J. High-affinity insulin binding: insulin interacts with two receptor ligand binding sites. *Biochemistry*, 47: 12900, 2008.
38. McKern NM, Lawrence MC, Streltsov VA, et al. Structure of the insulin receptor ectodomain reveals a folded-over conformation. *Nature*, 443: 218, 2006.
39. Seino S, Bell GI. Alternative splicing of human insulin receptor messenger RNA. *Biochem Biophys Res Commun*, 159: 312, 1989.
40. Moller DE, Yokota A, Caro JF, Flier JS. Tissue-specific expression of two alternatively spliced insulin receptor mRNAs in man. *Mol Endocrinol*, 3: 1263, 1989.
41. Benecke H, Flier JS, Moller DE. Alternatively spliced variants of the insulin receptor protein. Expression in normal and diabetic human tissues. *J Clin Invest*, 89: 2066, 1992.
42. Vogt B, Carrascosa JM, Ermel B, et al. The two isoforms of the human insulin receptor (HIR-A and HIR-B) follow different internalization kinetics. *Biochem Biophys Res Commun*, 177: 1013, 1991.
43. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414: 799, 2001.
44. Wei L, Hubbard SR, Hendrickson WA, Ellis L. Expression, characterization, and crystallization of the catalytic core of the human insulin receptor protein-tyrosine kinase domain. *J Biol Chem*, 270: 8122, 1995.
45. Flores-Riveros JR, Sibley E, Kastelic T, Lane MD. Substrate phosphorylation catalyzed by the insulin receptor tyrosine kinase. Kinetic correlation to autophosphorylation of specific sites in the beta subunit. *J Biol Chem*, 264: 21557, 1989.
46. Wilden PA, Siddle K, Haring E, et al. The role of insulin receptor kinase domain autophosphorylation in receptor-mediated activities. Analysis with insulin and anti-receptor antibodies. *J Biol Chem*, 267: 13719, 1992.
47. Chou CK, Dull TJ, Russell DS, et al. Human insulin receptors mutated at the ATP-binding site lack protein tyrosine kinase activity and fail to mediate postreceptor effects of insulin. *J Biol Chem*, 262: 1842, 1987.
48. White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 283: E413, 2002.
49. Kido Y, Burks DJ, Withers D, et al. Tissue-specific insulin resistance in mice with mutations in the insulin receptor, IRS-1, and IRS-2. *J Clin Invest*, 105: 199, 2000.
50. Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, et al. Insulin receptor substrate 2 plays a crucial role in beta cells and the hypothalamus. *J Clin Invest*, 114: 917, 2004.
51. Lin X, Taguchi A, Park S, et al. Dysregulation of insulin receptor substrate 2 in beta cells and brain causes obesity and diabetes. *J Clin Invest*, 114: 908, 2004.
52. Setsi G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 20(4): 665-79, 2006.
53. LeRoith D. Beta cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities. *Am J Med*, 113(6A): 3s-11s, 2002.
54. Gottschalk WK. The pathway mediating insulin's effects on pyruvate dehydrogenase bypasses the insulin receptor tyrosine kinase. *J Biol Chem*, 266: 8814, 1991.
55. Hawley DM, Maddux BA, Patel RG, et al. Insulin receptor monoclonal antibodies that mimic insulin action without activating tyrosine kinase. *J Biol Chem*, 264: 2438, 1989.
56. Steele-Perkins G, Roth RA. Insulin-mimetic anti-insulin receptor monoclonal antibodies stimulate receptor kinase activity in intact cells. *J Biol Chem*, 265: 9458, 1990.
57. Moller DE, Benecke H, Flier JS. Biologic activities of naturally occurring human insulin receptor mutations. Evidence that metabolic effects of insulin can be mediated by a kinase-deficient insulin receptor mutant. *J Biol Chem*, 266: 10995, 1991.
58. Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 972, 2001.
59. Stumvoll M, Meyer C, Mitrouk A, et al. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia*, 40: 749, 1997.
60. Woerle HJ, Meyer C, Popa EM, et al. Renal compensation for impaired hepatic glucose release during hypoglycemia in type 2 diabetes: further evidence for hepatorenal reciprocity. *Diabetes*, 52: 1386, 2003.
61. Ramnanan CJ, Edgerton DS, Rivera N, et al. Molecular characterization of insulin-mediated suppression of hepatic glucose production in vivo. *Diabetes*, 59: 1302, 2010.
62. Philippe J. Insulin regulation of the glucagon gene is mediated by an insulin-responsive DNA element. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88: 7224, 1991.
63. Sindelar DK, Balcom JH, Chu CA, et al. A comparison of the effects of selective increases in peripheral or portal insulin on hepatic glucose production in the conscious dog. *Diabetes*, 45: 1594, 1996.
64. Edgerton DS, Lautz M, Scott M, et al. Insulin's direct effects on the liver dominate the control of hepatic glucose production. *J Clin Invest*, 116: 521, 2006.
65. Girard J. Insulin's effect on the liver: "direct or indirect?" continues to be the question. *J Clin Invest*, 116: 302, 2006.
66. Kahn BB. Lilly lecture 1995. Glucose transport: pivotal step in insulin action. *Diabetes*, 45: 1644, 1996.
67. Burcelin R, Crivelli V, Perrin C, et al. GLUT4, AMP kinase, but not the insulin receptor, are required for hepatoportal glucose sensor-stimulated muscle glucose utilization. *J Clin Invest*, 111: 1555, 2003.
68. Mandarino LJ, Printz RL, Cusi KA, et al. Regulation of hexokinase II and glycogen synthase mRNA, protein, and activity in human muscle. *Am J Physiol*, 269: E701, 1995.
69. Hue L, Rider MH. Role of fructose 2,6-bisphosphate in the control of glycolysis in mammalian tissues. *Biochem J*, 245: 313, 1987.

70. Farese RV Jr, Yost TJ, Eckel RH. Tissue-specific regulation of lipoprotein lipase activity by insulin/glucose in normal-weight humans. *Metabolism*, 40: 214, 1991.
71. Fielding BA, Frayn KN. Lipoprotein lipase and the disposition of dietary fatty acids. *Br J Nutr*, 80: 495, 1998.
72. Vaughan M, Steinberg D. Glyceride biosynthesis, glyceride breakdown, and glycogen breakdown in adipose tissue: Mechanism and regulation. *Handbook of physiology: Adipose tissue*, Eds: Renold AE, Cahill GF. American Physiological Society, Washington DC, 1965, Vol 24, p.239.
73. Zimmermann R, Lass A, Haemmerle G, Zechner R. Fate of fat: the role of adipose triglyceride lipase in lipolysis. *Biochim Biophys Acta*, 1791: 494, 2009.
74. Lass A, Zimmermann R, Oberer M, Zechner R. Lipolysis - a highly regulated multi-enzyme complex mediates the catabolism of cellular fat stores. *Prog Lipid Res*, 50: 14, 2011.
75. Enoksson S, Degerman E, Hagström-Toft E, et al. Various phosphodiesterase subtypes mediate the in vivo antilipolytic effect of insulin on adipose tissue and skeletal muscle in man. *Diabetologia*, 41: 560, 1998.
76. Duncan RE, Ahmadian M, Jaworski K, et al. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu Rev Nutr*, 27: 79, 2007.
77. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 32: 1335, 2009.
78. Keller U, Gerber PP, Stauffacher W. Fatty acid-independent inhibition of hepatic ketone body production by insulin in humans. *Am J Physiol*, 254: E694, 1988.
79. Keller U, Lustenberger M, Stauffacher W. Effect of insulin on ketone body clearance studied by a ketone body "clamp" technique in normal man. *Diabetologia*, 31: 24, 1988.
80. Jefferson LS. Lilly Lecture 1979: role of insulin in the regulation of protein synthesis. *Diabetes*, 29: 487, 1980.
81. Flakoll PJ, Kulaylat M, Frexes-Steed M, et al. Amino acids augment insulin's suppression of whole body proteolysis. *Am J Physiol*, 257: E839, 1989.
82. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*, 53: 785, 1990.
83. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology*, 108: 1441, 1981.
84. Adashi EY, Resnick CE, D'Ercole AJ, et al. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev*, 6: 400, 1985.
85. Veldhuis JD, Zhang G, Garmey JC. Troglitazone, an insulin-sensitizing thiazolidinedione, represses combined stimulation by LH and insulin of de novo androgen biosynthesis by thecal cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 1129, 2002.
86. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropic with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 1555, 2002.
87. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, et al. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest*, 94: 1172, 1994.
88. Abrahamson DI, Schkloven N, Margolis MN, Mirski IA. Influence of massive doses of insulin on peripheral blood flow in man. *Am J Physiol*, 128: 124, 1939.
89. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*, 11: 61, 2010.
90. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*, 88: 2510, 1993.
91. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 27: 567, 1996.
92. Davidson JA, Parkin CG. Is hyperglycemia a causal factor in cardiovascular disease? Does proving this relationship really matter? Yes. *Diabetes Care*, 32 Suppl 2:S331, 2009.
93. Banskota NK, Taub R, Zellner K, King GL. Insulin, insulin-like growth factor I and platelet-derived growth factor interact additively in the induction of the protooncogene c-myc and cellular proliferation in cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Mol Endocrinol*, 3: 1183, 1989.
94. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med*, 28: 371, 1996.
95. Nordt TK, Sawa H, Fujii S, Sobel BE. Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. *Circulation*, 91: 764, 1995.
96. Calles-Escandon J, Mirza SA, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes*, 47: 290, 1998.
97. Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, et al. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*, 47: 111, 1998.
98. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol*, 20: 42, 2002.
99. Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, et al. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *J Natl Cancer Inst*, 92: 1592, 2000.
100. Koohestani N, Tran TT, Lee W, et al. Insulin resistance and promotion of aberrant crypt foci in the colons of rats on a high-fat diet. *Nutr Cancer*, 29: 69, 1997.
101. Watkins LF, Lewis LR, Levine AE. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer*, 45: 372, 1990.
102. Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, et al. Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 993, 2003.
103. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 1102, 2004.
104. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, et al. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst*, 97: 1688, 2005.



**Prof. Dr. Mitat BAHÇECİ**

İzmir Kent Hastanesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı, İZMİR

**ÖZET**

Vücutta aşırı ölçüde yağ dokusunun varlığı olarak tanımlanan obezite, günümüzde küresel bir epidemi haline gelmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre Türkiye’de 15 ve daha yukarı yaştaki nüfusun %17.2’si obez, %34.8’i fazla kiloludur. İnsan obezitesinde genetik faktörler %70’ler civarında olup polijenik bir özellik taşımaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar düşük doğum tartılı bebeklerin yetişkin dönemlerindeki obezite prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yağdan zengin beslenme, karbonhidrattan zengin beslenmeye göre daha fazla obeziteye yol açar. Taşıt sayısının artması ve yoğun emek gerektiren işlerin azalması gibi faktörlerin yanısıra; evlerde televizyon ve bilgisayar kullanımının yaygınlaşması da günümüzdeki obezite epidemisinde sorumludur. Obezite tanısında kullanılan kriterler, hastalık oluşturan vücut ağırlığının belirlenmesine yönelik olarak geliştirilmiştir. Beden kütle indeksi (BKİ) ve bel çevresi (BÇ) ölçümü obezite tanısı için genellikle yeterlidir. Santral ya da visseral-abdominal (elma biçimli, erkek tipi) obezite, gluteal-femoral (armut biçimli, kadın tipi) obeziteye nazaran metabolik hastalık profili ve kardiyovasküler risk faktörleri ile daha sıkı bir ilişki gösterir. Yağ dokusu aynı zamanda vücut metabolizmasını düzenleyen pek çok hormonu salgılayan büyük bir endokrin organdır. Adipositler birçok biyolojik aktif molekül (adipositokinler) ve hormonu (leptin, visfatin, apelin, rezistin ve adiponektin) salgılar. Yağ kütleindeki artış bu hormonların salınımında değişiklik yaparak metabolik bozukluklara yol açmaktadır. Obezitenin metabolik komplikasyonları sıklıkla insülin direnci, beta hücre yetersizliği, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve erken ortaya çıkan kalp hastalığını içeren ‘metabolik sendrom’ olarak adlandırılır. A.B.D. ve Kanada’da yapılan diyabet önleme çalışmasında (*Diabetes prevention Program; DPP*) kilo kaybı ve egzersizin hem kadınlarda hem de erkeklerde diyabet gelişimini %58 azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde Finlandiya (*Diabetes Prevention Study; DPS*) ve Çin (DaQing) çalışmaları da kilo kaybı, egzersiz ve diyet değişikliğinin diyabeti önlediğini göstermiştir.

Vücutta aşırı miktarda yağ dokusu bulunması durumu olan obezite günümüzde küresel boyutlara vararak 1 milyardan fazla erişkini etkileyen bir ölçüğe ulaşmıştır. Obezite epidemisi, yalnızca gelişmiş ülkelerle sınırlı olmayıp gelişmekte olan ülkelerdeki artış daha hızlı durumdadır ve yalnızca yetişkinleri değil giderek artan sıklıkta çocukları da etkilemektedir. TÜİK 2012 yılı Türkiye Sağlık Araştırması sonuçları 15 yaş ve üzeri nüfusun %17.2’sinin obez,

%34.8’inin ise fazla kilolu olduğunu göstermiştir<sup>1</sup>. Sağlık Bakanlığı verilerine göre obezite görülme sıklığı erkeklerde %21.2, kadınlarda ise %41.5’dir. Yine TURDEP-I ve II arasında geçen yaklaşık 12 yıllık sürede obezite prevalansı çok anlamlı artış göstermiştir. TURDEP-II’ye göre Türkiye’de obezite sıklığı %32 olarak bulunmuştur. Erkeklerde kilo fazlalığının, kadınlarda ise obezitenin daha yaygın olduğu dikkati çekmektedir<sup>2</sup>.

## 9.1 VÜCUT AĞIRLIĞININ DÜZENLENMESİ

Vücut ağırlığı çoğu insanda stabil seyrederek. Enerji homeostazı ile enerji alımı ve tüketimi uzun süre birbirini karşılayacak şekilde düzenlenmiştir. Beyin, vücut yağ miktarındaki değişimlere yanıt olarak vücut ağırlığındaki değişime karşı koyan sistemleri tetikler. Örneğin kilo kaybı acıkma hissini artırıp metabolik hızı baskılamak; kilo alma aksi yönde cevaplar oluşturur. Bu homeostatik sistem vücudu kilo almadan ziyade, kilo kaybına karşı korur. Vücut enerji depolarının durumu, leptin ve insülin gibi adipozite-ilişkili hormonlar ile muhtemelen *ghrelin* gibi gastrointestinal peptid hormonlar tarafından merkezi sinir sistemi (MSS)'ne aktarılmaktadır. Enerji homeostazından sorumlu beyin merkezlerinin en önemlilerinden birisi hipotalamustur. Leptin ve insülin, arkuat nukleusta katabolik nöropeptid öncüsü olan proopiomelanokortin (POMC)'in eksprese edildiği nöronları uyarırken, anabolik araçlar olan nöropeptid Y (NPY) ve agouti ilişkili protein (Agrp)'in yapıldığı nöronları inhibe eder. Bu merkezler sayesinde hormonlar enerji depolarındaki uzun-sürelili değişimleri düzenler. Son çalışmalar hipotalamik adenozin monofosfatı aktive eden (AMP-activated) protein kinazın yemek yemenin düzenlenmesi üzerinde bir rol oynadığını göstermiştir. Leptin, insülin, glukoz ve alfa-lipoik asit hipotalamik AMP-activated protein kinaz düzeyini azaltarak besin alımını azaltır. Buna karşın ghrelin ve glukoz AMP-activated protein kinaz aktivitesini artırarak besin alımını artırır. Ayrıca bu enzim enerji tüketiminin santral düzenlenmesi üzerine de etkilidir<sup>3</sup>.

## 9.2 VÜCUT AĞIRLIĞINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

**1. Genetik faktörler:** İnsanda ve hayvanlarda obeziteye yol açtığı en iyi bilinen tek-gen defekti; leptin geni (*ob/ob*) ve leptin reseptör geni defektidir (*db/db*)<sup>4</sup>. Obez bireylerin yalnızca çok az bir kısmında tek-gen bozukluğu etyolojik faktör olarak ortaya çıkar. İnsan obezitesinde spesifik olarak belirlenen 24 gen bildirilmiştir ve bunlar obezitenin çok az bir kısmını açıklar. Obezitenin genetik ya da ailesel nedenleri olarak çeşitli obezite sendromları tanımlanmıştır. Bunlar arasında *Prader-Willi sendromu* (obezite, mental retardasyon, boy kısalığı, eller ve ayakların küçük olması ile karakterizedir) ve *Bardet-Biedl sendromu* sayılabilir<sup>4</sup>. İnsanda 24 kromozom obezite ile ilişkili gen ya da genleri taşır ki; bu durum binlerce farklı tip obezitenin olacağı anlamına gelir<sup>5,6</sup>. İnsanlarda ve hayvanlarda obeziteye katkı yapan genetik olayların çoğu tek bir genden ziyade polijenik bir özellik taşır<sup>7</sup>. İnsan obezitesindeki genetik etkilerin en iyi kanıtı ikiz çalışmalarından elde edilmiştir. Tek yumurta ikizlerinde, ayrı yetiştirilseler bile, vücut ağırlığının çok yüksek korelasyon gösterdiği anlaşılmış olup genetik faktörlerin obeziteye katkısının %70'ler civarında olduğu iddia edilmiştir.

Tablo 9.1. Obezite etyolojisinde rol oynayan faktörler

<b>1. Azalmış fizik aktivite</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Artmış refah, daha fazla taşıt, daha az ağır iş (ev işleri dahil)</li><li>b. Artmış TV kanalları ve seçenekleri nedeniyle TV karşısında geçen sürenin sürekli uzaması</li><li>c. İş yeri ve evde bilgisayar kullanımı</li><li>d. Bilgisayar oyunlarının yaygınlaşması, popülerliği</li><li>e. Güvenlik korkusu nedeniyle çocukların sokağa çıkmalarının azalması.</li><li>f. Azalmış dışarıda oynama zamanı</li></ul>
<b>2. Besin alımındaki değişiklikler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Artmış refah</li><li>b. Besine daha kolay ulaşma</li><li>c. Hızlı tüketilen besinlerin (<i>fast-food</i>) artışı</li><li>d. Besin karakterinin değişimi (yağdan zengin ve rafine karbonhidratlı)</li><li>e. Daha büyük porsiyon boyutu</li></ul>
<b>3. Çift gelirli aileler, yemek hazırlamaya daha az dikkat ve zaman harcanması</b> <p>Kadın ve erkeğin çalışması sonucu gelirin görece artışı ve evde yemek hazırlamanın azalması</p>
<b>4. Obeziteye yol açan virüslerin dünya genelinde epidemisi</b>

**2. Çevresel faktörler:** İkinci Dünya Savaşı sırasında işgal altındaki Hollanda'da gebelik sırasında açlık karşı karşıya kalan kadınların çocukları yetişkin döneminde obez olmuştur<sup>8</sup>. Yine gebeliğin ilk 6 ayında yeterli beslenemeyen gebelerin çocukları daha sonraki yaşamlarında obez ve metabolik sendromlu olmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar da düşük doğum tartılı bebeklerin yetişkin dönemlerinde obezite prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ailenin etnik tercihleri, yeme davranışı, diyet tüketim farklılıkları (yağlı yiyecekler) ve aktivite düzeyleri gibi çevresel faktörler obezite etyolojisinde rol oynar. Obezite etyolojisinde rol oynayan faktörler Tablo 9.1'de sıralanmıştır.

**a. Beslenme davranışındaki değişiklikler:** Tipik Batı tarzı *fast-food* beslenme modeli (rafine edilmiş tahıllar, kırmızı et, sağlıklı olmayan yağlar ve şekerli içecekler içeren büyük porsiyonlu, hızlı tüketilen beslenme şekli) obezite gelişiminde büyük rol oynar. Hayvan çalışmalarında da yağdan zengin beslenmenin, karbonhidrattan zengin beslenmeye nazaran daha fazla obeziteye yol açtığı gösterilmiştir<sup>9</sup>. Artan yağ tüketiminin obeziteye yol açmasının çeşitli nedenleri vardır. Yağdan zengin diyetin obezite mekanizmalarına bakıldığında; yağ içeriği yüksek olan besinlerde aynı ağırlık ve hacimdeki diğer yiyeceklere oranla daha yüksek enerji bulunur (1 gram yağ = 9 kkal). Yine yağdan zengin yemeklerin daha fazla damak tadı vermesi, daha az çiğneme ve yutma zamanı gerektirmesi, daha az doyumluk hissi sağlaması, aşırı alımlı depolanmanın daha büyük etkinliği ve diyetel yağ asitlerinin oksidasyonunda bireyler arasındaki farklılıklar da obezite ile yağdan zengin beslenme arasındaki ilişkiyi açıklayan faktörler arasında sayılabilir.

**b. Fiziksel aktivitede azalma:** Günlük fiziksel aktivite vücut ağırlığının devamlılığına katkıda bulunur. Obez bireyler, obez olmayanlara göre daha az aktiftir. Obezitenin derecesi

günlük fizik aktivite ile ters orantılıdır. Günümüzdeki obezite epidemisi; taşıt sayısının artması, emek harcanmasını azaltan aygıtlar ve yoğun emek gerektiren işlerin azalmasıyla açıklanabilir. Evlerde televizyon ve bilgisayar kullanımının yaygınlaşması da çok önemlidir. Bilgisayar oyunlarının artışı o kadar dikkat çekicidir ki; futbol gibi oyunlar bile, özellikle çocuklar tarafından artık masa başında oturarak yapılmaktadır. İnternet çağının başlamasıyla durum daha da alarm verici boyutlara ulaşmıştır ve insanların özellikle de çocukların masa başında bilgisayar karşısında geçen zamanı çok büyük ölçüde ulaşmıştır. Akıllı telefonlar ve bu telefonların uygulamaları durumu daha da içinden çıkılmaz bir hale getirmektedir.

**c. İlaçlar:** Glukokortikoidler, insülin ve oral hipoglisemik ilaçlar (sülfonilüreler, glinidler ve tiazolidinedionlar), fenotiazinler, atipik antipsikotikler, bazı anti-depresanlar (trisiklikler ve serotonin geri-alım inhibitörleri), siproheptadin ve valproik asid de obeziteye yol açan ilaçlar arasında sıralanabilir.

**d. Stres:** Emosyonel stres gibi pek çok stres tipi obeziteye yol açabilir. Kilo alımı mevsimsel depresyonda çok yaygındır. Ayrıca MSS'nin bazı bölgelerindeki hasarlar ya da neoplaziler obeziteye yol açabilir. Bunlardan muhtemelen en yaygın olanı otomobil kazalarından sonra gelişen kafa travmalarıdır. Hipofizer ya da hipotalamik tümörler en sık obeziteye yol açan MSS tümörleridir. MSS'nin cerrahi girişimleri de obeziteye yol açabilir. Hayvan çalışmaları ventromedyal hipotalamus lezyonlarının masif obeziteye yol açtığını göstermiştir.

**f. İnfeksiyonlar:** Bazı çalışmalarda tüberküloz ya da diğer infeksiyonların anatomik hasar yaparak obeziteye yol açtığı gösterilmiştir. *Canin disampter* virüsü farelerde masif obeziteye, *Borna* virüsü infeksiyonu hipotalamusun lenfomonositik inflamasyonu, pankreas adacık hiperplazisi; ayrıca serum glukoz ve trigliserid düzeylerinin yükselmesine ve vücut yağ oranında artışa neden olur<sup>10,11</sup>. İnsan adenovirüsü, *Ad-36*, farelerde yağ dokusu artışı ve paradoksal olarak düşük kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Öte yandan *Ad-36* antikoru pozitif obez insanlarda serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir<sup>12</sup>.

**g. Hormonlar:** Glukokortikoidler MSS'de NPY'yi arttırıp kortikotrop salgılatıcı hormonu (CRH) baskılayarak yağ ve karbonhidrat alımını arttırmaktadır. 11-beta hidroksisteroid dehidrojenaz (HSD) tip 1, hipotalamus dahil pek çok beyin bölgesinde bulunmakta ve yemek yemeyi uyarmaktadır. Hipotiroidi sıklıkla obeziteden sorumlu tutulmaktadır. Bununla beraber hipotiroidi çok nadiren masif obezite ile karakterizedir. Büyüme hormonu (GH) ve büyüme hormonu salıverici hormon (GHRH) besin alımını uyarmaktadır. Östradiol insanlarda besin alımını azaltmakta, östradiol ve progesteron kombinasyonu ise besin alımını uyarmaktadır. Prolaktin (PRL) besin alımını uyarır ancak insanlardaki etkisi açık değildir. PRL insülin direnci ile ilişkilidir<sup>13,14</sup>.

**Tablo 9.2. Obezite değerlendirme yöntemleri**

<b>A. Klasik referans yöntemler</b>
1. Vücut yoğunluğu (% yağ= (4.95/d-4.5).100) (d: vücut yoğunluğu)
2. Toplam vücut suyu
3. Toplam vücut potasyumu
<b>B. Yeni teknikler</b>
1. İn vitro nötron aktivasyon analizi
2. Dual enerjili X ışını absorpsiyometrisi (DEXA)
3. Görüntüleme (MR)
<b>C. Prediksiyon teknikleri</b>
1. Ağırlık/boy indeksleri
2. Deri kıvrımı kalınlığı
3. Bel çevresi ve bel/kalça oranı
4. Biyoelektrik impedans
5. Kızıl ötesine yakın interaktans

### 9.3 VÜCUT AĞIRLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

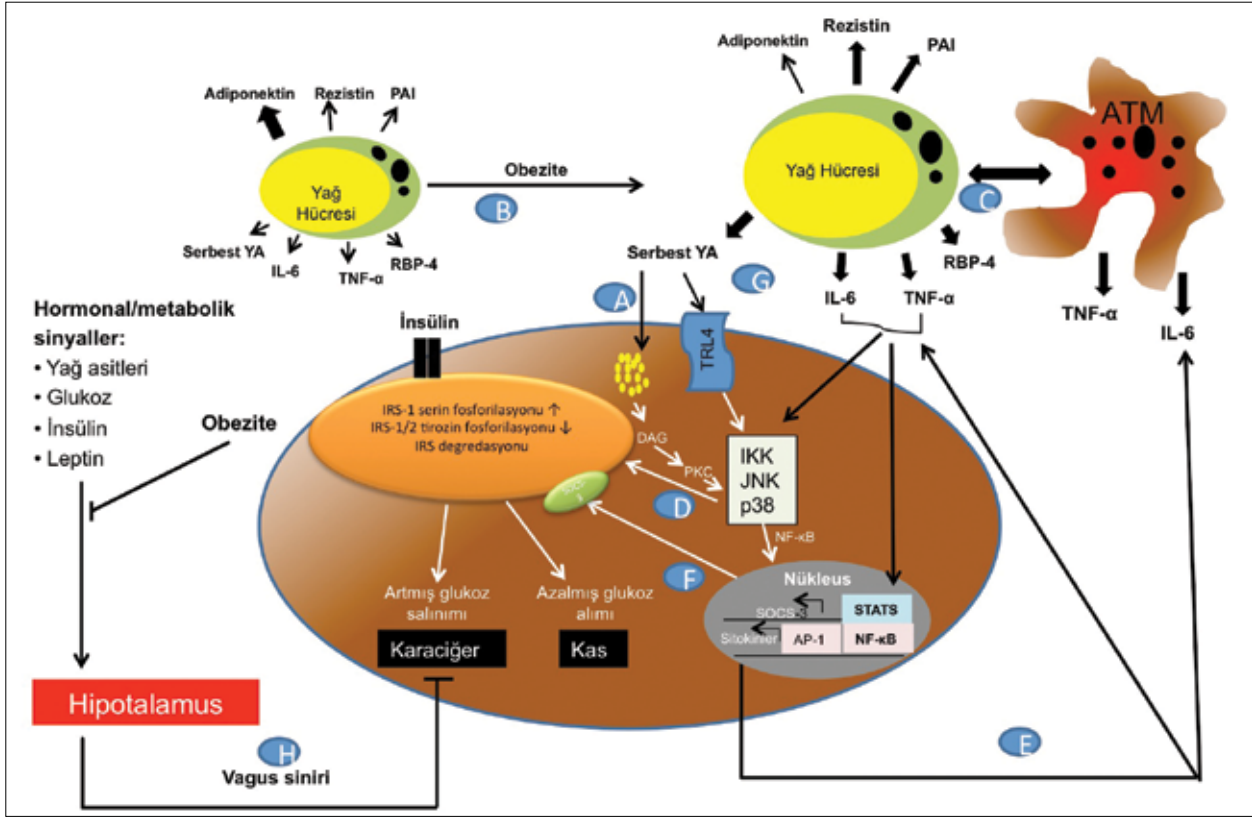
Obezite tanısında kullanılan kriterler daha çok hastalık oluşturan vücut ağırlığının belirlenmesine yönelik olarak tanımlanmıştır. Bu anlamda pek çok yöntem olmasına rağmen basit bir gözlem, BKİ ve BÇ ölçümü obezite tanısı için genellikle yeterlidir. Obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler Tablo 9.2'de sıralanmıştır.

**Beden kütle indeksi (BKİ):** Kilogram cinsinden vücut ağırlığının metrekare olarak boya bölünmesi ile hesaplanır  $BKİ = \text{Vücut ağırlığı (kg)}/\text{Boy (m)}^2$ . BKİ'ye göre obezite kategorileri Tablo 9.3'te gösterilmiştir.

Beden kütle indeksinin önemli bir eksikliği vücut yağ dağılımı hakkında fikir vermemesidir. Farklı vücut bölgelerinde biriken yağ dokusu farklı sonuçlara sahiptir. Santral ya da visseral-abdominal obezite (elma biçimli, erkek tipi obezite), metabolik profil ve kardiyovasküler risk faktörleri ile gluteal-femoral (armut biçimli, kadın tipi) obeziteye göre daha sıkı bir ilişki gösterir. Bu nedenle vücut yağ dağılımını yansıtan belirteçlerden bel/kalça oranı (BKO) ve BÇ çok yaygın olarak kullanılmaktadır. BKO'nun kadınlarda 0.9'un erkeklerde 1.0'in üzerinde olması santral obeziteyi işaret eder ve bu durumda tip 2 diyabet, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı riski artmaktadır. BKO özellikle jeneralize obezitesi olan kişilerde oran normal olacağından günümüzde çok kullanılmamakta, bunun yerine BÇ ölçümü daha yaygın kabul

**Tablo 9.3. Obezite sınıflaması**

Sınıf	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )
Zayıf	<18.50
Normal	18.50 - 24.99
Gülbüz (kilolu; overweight)	25.00 - 29.99
Evre-1 obezite	30.00 - 34.99
Evre-2 obezite	35.00 - 39.99
Evre-3 (morbid) obezite	≥40.00



<sup>15</sup>Mohammed Qatanani and Mitchell A. Lazar. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. Genes Dev, 2007'den alınmıştır.

Şekil 9.1. Obezitenin metabolik etkileri<sup>15</sup>. (A) Serbest yağ asitlerinin obezite ile ilişkili olarak artışı, PKC'yi aktive eden intrasellüler metabolitler üzerinden insülin direncini tetikler. PKC aktivasyonu insülin sinyalini inhibe eden serin/treonin kinazların aktive olmasına neden olur. (B) İnsülin sinyalini modüle eden adipokinlerin sekresyonunda obezite ile ilişkili değişim.(C) Obezite ile ilişkili inflamatuvar faktörler. Obezite ATM'lerin birikimi ile karakterizedir. ATM'ler, adipöz dokudan insülin sinyalini inhibe eden inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır. (D) Endokrin ve inflamatuvar mediyatörlerin insülin sinyalini inhibe eden serin/treonin kinazlarla birleşmesi. (E) NF-κB'nin obezite ile ilişkili aktivasyonu ile insülin rezistansını arttıran inflamatuvar yanıtların belirginleşmesi. (F) Adipokinler tarafından SOCS ailesi proteinlerinin uyarılması sonucunda insülin direncinin IRS-1 ve IRS-2 tirozin fosforilasyonu üzerinden artması. (G) Serbest yağ asitleri insülin rezistansını TLR4'ün direkt aktivasyonu ve immün yanıtın uyarılması üzerinden de tetikler. (H) obezite ile ilişkili olarak hormonal ve besinsel sinyallere santral yanıttaki değişimler periferik insülin duyarlılığını etkiler (ATM: Adipöz doku makrofajları, PKC: Protein kinaz C, RBP-4: Retinol bağlayıcı protein-4).

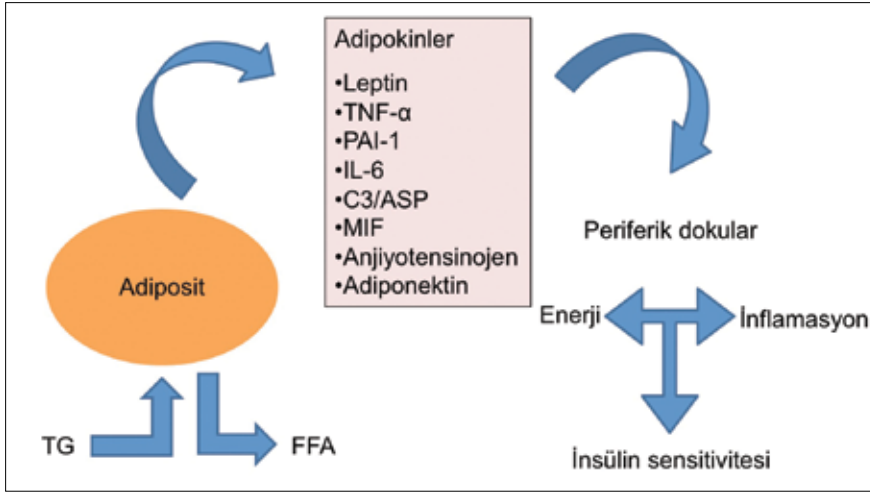
görmektedir. Tek başına BÇ'nin erkeklerde 102 cm'nin, kadınlarda 88 cm'nin üzerinde olması [Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005'de Avrupa toplumu için bu rakamları 94 ve 80 cm'ye çekmiştir]] kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Vücut yağ analizinde rutinde olmayan ancak daha çok araştırma amaçlı yapılan su altı vücut ağırlığı (hidrostatik ağırlık) ve biyoelektriksel impedans gibi yöntemler de kullanılmaktadır.

hipertansiyon ve erken ortaya çıkan kalp hastalığını içeren 'metabolik sendrom' olarak adlandırılmaktadır. Abdominal obezite, ektopik lipid birikimi, hepatosteatoz ve uyku apne sendromu da obezitenin metabolik komplikasyonları arasında sayılabilir. Adipositler birçok biyolojik aktif molekül (adipositokinler) ve hormonu (leptin, visfatin, apelin, rezistin ve adiponektin) salgılar. Obezitenin metabolik etkileri Şekil 9.1'de gösterilmiştir<sup>15</sup>.

## 9.4 VÜCUT AĞIRLIĞI VE İNSÜLİN

Yağ dokusu aynı zamanda vücut metabolizmasını düzenleyen pek çok hormonu salgılayan büyük bir endokrin organdır. Yağ kütlesindeki artış bu hormonların salınımında değişiklikler yaparak metabolik bozukluklara yol açmaktadır. Obezitenin metabolik komplikasyonları sıklıkla insülin direnci, beta hücre yetersizliği, BGT, tip 2 diyabet, dislipidemi,

Leptin, adiponektin ve visfatin insülin duyarlılığını artırırken rezistin ve retinol bağlayıcı protein 4 (RBP-4) insülin direncine yol açmaktadır. Obezitedeki insülin direnci insülin-uyarılı glukoz taşınmasında azalma, adipositlerde ve iskelet kasında metabolize edilememesi ve bozulmuş hepatik glukoz çıkışı (glukoneojenez) ile kendini gösterir. İnsülin, adiposit biyolojisinin kritik düzenleyicisidir. İnsülin glukoz taşınmasını ve trigliserid sentezini artırırken lipolizi inhibe eder. İnsülin spesifik olarak lipoprotein lipazı (LPL) upregüle eder. Hücre içi lipogenetik enzimlerin (asetil KoA karboksilaz (ACC) ve



FFA: Serbest yağ asidi, TG: Trigliserid, MIF: Makrofaq migrasyonunu inhibe eden faktör, ASP: asilasyon uyarıcı protein

<sup>16</sup>Tataranni PA. Pathophysiology of obesity-induced insulin resistance and type 2 diabetes mellitus European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 6: 27-32, 2002'den alınmıştır.

Şekil 9.2. Bir endokrin organ olarak adiposit<sup>16</sup> (FFA: Serbest yağ asidi, TG: Trigliserid, MIF: Makrofaq migrasyonunu inhibe eden faktör, ASP: Asilasyon uyarıcı protein).

yağ asidi sentetaz (FAS) gen ekspresyonunu uyarırken; adiposit hormon sensitif lipaz'ı (HSL) baskılar. Şekil 9.2'de adipositteki endokrin yollar gösterilmiştir<sup>16</sup>.

## 9.5 İNSÜLİN DİRENCİNİN MEKANİZMASI

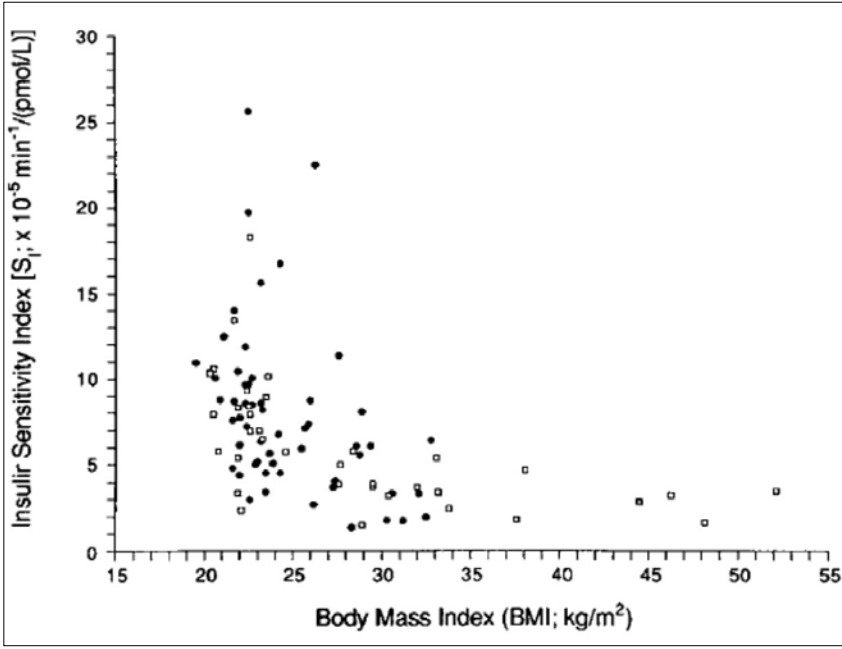
İnsülin etkisinin başlangıç moleküler sinyali multipl tirozin rezidülerindeki insülin reseptör substrat (IRS)'ların fosforilasyonu ile sonuçlanan insülin reseptör tirozin kinaz aktivasyonudur. Bu fosfotirozin rezidülerinin [fosfoinozotid 3 kinaz (PI3K)], p85 düzenleyici subünitesi dahil pek çok SH2-domain-içeren proteinler için yerleştirme yeri olarak davranır. PI3K'nın p110 katalitik subünitesinin p85'e bağlanması glukoz taşınmasını uyararak lipid kinazı aktifler. Adipositlerdeki insülin etkisi gen transkripsiyonlarındaki değişimlere de katılır. Transkripsiyon faktörü olan 'adiposit determinasyon ve diferansiyasyon faktör-1/sterol regülatör element-bağlayıcı protein-1c' (ADD-1/SREBP-1c), insülinin adiposit gen ekspresyonu düzenleyici etkisinde kritik bir rol oynar. İnsülin direncindeki işlevsel defektler yağ dokusu, iskelet kası ve karaciğerdeki tüm hedeflerde insülin sinyalinin bozulmasından dolayı ortaya çıkmaktadır. İnsülin direncinde iskelet kası ve adipositlerde insülinin reseptörüne bağlanması ile oluşan reseptör fosforilasyonu, tirozin kinaz aktivitesi ve IRS'lerin fosforilasyonu azalmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar insanda insülin reseptöründeki defektif sinyalin obezite ile ilişkili insülin direncinde çok önemli olduğunu göstermiştir. Obez kişilerin adipositlerinde doku-spesifik değişiklikler de gözlenmiştir; IRS-1 ekspresyonunun azalması IRS-1 ile ilişkili PI3K aktivitesinde azalma ile sonuçlanır ve IRS-2, PI3K için ana yerleştirme proteini haline gelir. Bunun aksine iskelet kasında IRS-1 ve IRS-2 protein düzeyleri normaldir ancak her iki IRS ile ilişkili PI3K

aktivitesi bozulmuştur. TNF-alfa makrofaqlarda üretilen pluripotent bir sitokindir. Yağ dokusu da TNF-alfa'nın önemli bir endojen üretim yeridir. Obezitede bu sitokinin üretimi ve ekspresyonu artar ve bu artan ekspresyon periferik insülin direncinde önemli bir yer tutar. Çeşitli çalışmalarda TNF-alfa'nın IRS-1 serin fosforilasyonunu inhibe ettiği ve glukoz taşıyıcı protein 4 (GLUT4)'ün ekspresyonunu azaltarak insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir. TNF-alfa artışının, normoglisemi varlığında bile hiperinsülinemi ile birlikte olduğu gösterilmiştir<sup>17</sup>.

## 9.6 YAĞ DAĞILIMI VE İNSÜLİN DİRENCİ

Obezitenin en kolay değerlendirme yöntemi olan BKİ ile insülin duyarlılığı arasında ters bir korelasyon söz konusudur ancak bu yöntem vücuttaki yağ dağılımı hakkında bilgi vermez (Şekil 9.3)<sup>18</sup>. İnsan vücudundaki farklı yağ depolarının farklı metabolik aktiviteleri vardır ve insülin direnci üzerine farklı etkiler oluşturur. Vücut yağ dağılımının en kolay ve yaygın olarak kullanılan endikatörü bel BÇ ve BKO'dur. Vücut yağ dağılımının değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme, dual enerji X Ray absorpsiyometre (DEXA) gibi modern teknolojiler visseral yağ ile diğer yağ depolarının ayrı ayrı incelenmesine olanak sağlamıştır, ancak sık kullanılmazlar.

Artmış intrabdominal yağ dokusunun birçok hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir. Portal vene drene olan yağ depolarının (mezenterik ve omental yağ dokusu) insülin direnci için önemli olduğu kabul edilmektedir. Bu durumun güçlü kanıtı portal adipoz doku ve sistemik insülin direnci arasındaki güçlü korelasyonla gösterilmiştir (subkütan abdominal yağ ya da intraabdominal retroperitoenal yağ ile ilişki yoktur).



<sup>18</sup>Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. J Nutr, 2001'den alınmıştır.

Şekil 9.3. Beden kütle indeksi ve insülin duyarlılığı arasındaki ilişki<sup>18</sup>.

## 9.7 OBEZİTE TEDAVİSİ

**Vücut ağırlığının düzeltilmesi:** Vücut ağırlığında %10 kadarlık bir azalma bile obeziteyle ilişkili risk faktörlerinde çok önemli oranda azalma sağlar. Obezite tedavisine başlayan hastalar genellikle kısa sürede gerçekçi olmayan kilolara ulaşmaya çalışırlar. Bu durum başarılmadığında tedaviyi bırakma veya nüksler sıktır. Obezite tedavisi uygulanan ve kilo veren kişilerin %95'inden fazlası yeniden kilo almaktadır. Bu yüzden daha tedavi başlangıcında gerçekçi hedefler belirlenmelidir (6 ayda %5-10 kilo kaybı gibi). Obezite tedavisinde diyet (sağlıklı beslenme) tedavisi, fiziksel aktivite (egzersiz), davranış tedavisi, ilaç tedavisi, kombine tedaviler ve bariyatrik cerrahi gibi çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmaktadır.

**1. Diyet tedavisi:** Obezite gelişiminin temelinde alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki dengenin bozulması (alım fazlalığı veya harcama azlığı ya da her ikisi), olduğuna göre tedavisinde de alınan enerjinin azaltılması temel hedef olmalıdır. Çeşitli diyet modelleri söz konusudur; dengeli düşük kalorili diyetler/porsiyon kontrollü diyetler, düşük yağlı diyetler, düşük karbonhidratlı diyetler, Akdeniz diyeti ve moda (tuhaf) diyetler. Tuhaf diyet örnekleri arasında; lahanacı diyeti, Mayo klinik diyeti (Mayo kliniği ile ilişkilisizdir), hCG diyeti, Hollywood diyeti, sirke diyeti, Beverly Hills diyeti, greyfurt diyeti, 17 gün diyeti, Atkins diyeti, Dukan diyeti ve idiyotlar için yağ kaybı diyeti (Fat Loss 4 idiots) sayılabilir. Obezitenin kesin ve kalıcı tedavisi en azından günümüzde tam olarak sağlanmadığı için hemen tüm ülkelerde bu tür yaklaşımlar devam etmekte, bazen bilimsel bazen de tam bir şarlatanlık örneği olarak görsel medyada mucizeler vaat eden kişiler her gün televizyonlarda şifa (?) dağıtmaktadır.

**2. Farmakolojik tedavi:** Kilo kaybına yoğunlaşmış girişimlerin kombinasyonuna rağmen kilo kaybetmenin ve kaybedilen kiloyu korumanın zorluğu; hem hastaların hem de hekimlerin farmakoterapiye büyük ilgi göstermelerine yol açmıştır. İlaçlar asla birincil olmayıp hemen her zaman tamamlayıcıdır. Genel olarak obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar, güç ve etkinlik açısından zayıf olduklarından hiçbir koşulda tek başına tedavi olarak kullanılmamalıdır.

Obezite tedavisinde kullanılan ana ilaç grupları; besin alımını azaltan santral etkili ilaçlar, periferik olarak gıda emilimini bozanlar ve enerji harcanmasını artıran ilaçlar olarak sınıflanır. Günümüzde obezite tedavisinde kullanılan az sayıda ilaç bulunmaktadır. FDA onaylı anti-obezite ilaçları arasında orlistat (yetişkin ve adölesan onaylı), lorcaserin ve fentermin+uzamış salınımlı topiramet kombinasyonu (yalnızca yetişkin onaylı) sayılabilir.

**3. Cerrahi (bariyatrik) tedavi:** Bariyatrik cerrahi obezite tedavisinde gün geçtikçe daha popüler bir hal almaktadır. İngiltere'de 2003-2004 yıllarında yapılan girişim sayısı sadece 470 iken 2009-2010 yıllarında bu sayı, morbid obezlerin %1'ine karşılık gelen 6500'e çıkmıştır. Obezite tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

- Restriktif prosedürler (ayarlanabilir gastrik bant, sleeve gastrektomi)
- Sınırlı malabsorbsiyon yapan restriktif prosedürler (Roux-en-Y gastrik bypass)
- Sınırlı restriksiyon yapan malabsorptif prosedürler (biliopankreatik diversiyonlu duodenal switch)

Bariyatrik cerrahi açık ya da laparoskopik teknikle yapılabilir ancak laparoskopik yaklaşım çok popüler olmuştur. A.B.D. Ulusal Sağlık Enstitüleri bariyatrik cerrahiye BKİ en az 40 kg/m<sup>2</sup> olan ya da 35 kg/m<sup>2</sup> ve üzeri, ancak eşlik eden hastalığı olan kişilere önerir. Son çalışmalar BKİ 35-40 kg/m<sup>2</sup> arası komorbid koşulu olmayan ve 30-35 kg/m<sup>2</sup> arası bulunan ve önemli hastalığı olan kişilerde de yararlı olduğu iddia edilmektedir. En son Amerikan Metabolik ve Bariyatrik Cerrahi Topluluğu (*American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee-ASMBS*); BKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> komorbid hastalığı olan kişilerin de bariyatrik cerrahiye aday olacağını önermektedir. IDF 2011 yılındaki Durum Açıklaması'nda "bazı koşullar altında BKİ 30-35 kg/m<sup>2</sup> arası olguların cerrahiye verilebileceğini" önermektedir<sup>19</sup>. Ancak bu öneri geniş kabul görmemiştir. Özetle obezitede cerrahi tedavi uygulanabilmesi için aşağıda sıralanan her üç kriterin de bulunması gereklidir;

1. BKİ  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ya da obezite ile ilişkili komorbid koşulların varlığında  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>
2. Ağırılık kontrolünde belgelenmiş diyet girişim başarısızlığı
3. Yaşam boyu işbirliği ve takip mekanizmalarının varlığı

Obezite cerrahisinin kontrendikasyonları arasında ise madde bağımlılığı, intihar düşüncesi, tedavi edilmemiş yeme bozuklukları ve yasaklayıcı tıbbi koşullar sayılabilir. Onaltı yaş altı ve 60 yaş üzeri, siroz, iltihabi barsak hastalığı ya da son 5 yılda kanser öyküsünün varlığı ise göreceli kontrendikasyonlardır.

## 9.8 VÜCUT AĞIRLIĞININ DÜZENLEMESİNİN METABOLİK ETKİLERİ

A.B.D. ve Kanada'da yapılan DPP çalışmasında kilo kaybı ve egzersizin hem kadınlarda hem de erkeklerde diyabet gelişimini %58 azalttığı gösterilmiştir<sup>20</sup>. Benzer şekilde Finlandiya (DPS) ve Çin (Da Qing) çalışmaları da kilo kaybı, egzersiz ve diyet değişiminin diyabeti önlediğini göstermiştir<sup>21,22</sup>. Dört büyük prospektif çalışmada diyet ve egzersiz içeren tedavi rejimlerinin glukoz intoleransından diyabete geçişi engellediği gösterilmiştir<sup>20-23</sup>. İlaç tedavilerinin de diyabet gelişimini önlediği anlaşılmıştır. *Troglitazone in the Prevention of Diabetes (TRIPOD)*, *Pioglitazone in the Prevention of Diabetes (PIPOD)*, *Diabetes Reduction Assessment with Ramipril (DREAM)* ve *Actos Now for the Prevention of Diabetes (ACTNOW)* çalışmaları bu ilaçlarla prediyabetin diyabete dönüşümünün %50-70 arasında azaltılabileceğini göstermiştir. STOP-NIDDM çalışması'nda alfa-glukozidaz inhibitörü olan akabozun da glukoz intoleransından tip 2 diyabet geçişi azalttığı iddia edilmiştir<sup>24</sup>. Pankreatik lipaz inhibitörü olan orlistat ile yapılan XENDOS çalışması da tek başına yaşam tarzı değişikliğine kıyasla orlistat'ın 4 yılda diyabet gelişimini anlamlı olarak azalttığını göstermiştir<sup>25</sup>.

## KAYNAKLAR

1. www.tuik.gov.tr
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28(2): 169-80, 2013.
3. Lee WJ, Koh EH, Won JC, et al. Obesity: the role of hypothalamic AMP-activated protein kinase in body weight regulation. *Int J Biochem Cell Biol*, 37(11): 2254-9, 2005.
4. Bahceci M, Dolek D, Tutuncuoglu P, et al. A case series of Bardet-Biedl syndrome in a large Turkish family and review of the literature. *Eat Weight Disord*, 17(1): e66-9, 2012.
5. Stunkard A, Sorensen TIA, Hanis C, et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*, 314(4): 193-8, 1986.
6. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, et al. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20(6): 501-6, 1996.
7. Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, et al. The human obesity gene map: the 2002 update. *Obes Res*, 11(3): 313-67, 2003.
8. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med*, 295(7): 349-53, 1976.
9. Bahceci M, Tuzcu A, Akkus M, et al. The effect of high-fat diet on the development of obesity and serum leptin level in rats. *Eat Weight Disord*, 4(3): 128-32, 1999.
10. Lyons MJ, Faust IM, Hemmes RB, et al. A virally induced obesity syndrome in mice. *Science*, 216(4541): 82-5, 1982.
11. Gosztanyi G, Ludwig H. Borna disease: neuropathology and pathogenesis. *Cur Topics in Microbiol Immunol*, 190: 39-73, 1995.
12. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes (Lond)*, 29(3): 281-6, 2005.
13. Bahceci M, Tuzcu A, Bahceci S, et al. Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome? *J Endocrinol Invest*, 26(7): 655-9, 2003.
14. Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, et al. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest*, 26(4): 341-6, 2003.
15. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev*, 21(12): 1443-55, 2007.
16. Tataranni PA. Pathophysiology of obesity-induced insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 6(2-3): 27-32, 2002.
17. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259: 87-91, 1993.
18. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr*, 131(12): 3545-605, 2001.
19. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: for obese type 2 diabetes. *Diabet Med*, 28(6): 628-42, 2011.
20. Nowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 374(9702): 1677-86, 2009.
21. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 344(18): 1343-50, 2001.
22. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*, 371(9626): 1783-9, 2008.
23. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*, 51(9): 2796-803, 2002.
24. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*, 359(9323): 2072-7, 2002.
25. Kempf T, Guba-Quint A, Torgerson J, et al. Growth differentiation factor 15 predicts future insulin resistance and impaired glucose control in obese nondiabetic individuals: results from the XENDOS trial. *Eur J Endocrinol*, 167(5): 671-8, 2012.





KISIM: 5

# **DIABETES MELLİTUSUN PATOGENEZİ**



Prof. Dr. M. Temel YILMAZ<sup>1,2</sup>, Doç. Dr. Ali Osman GÜROL<sup>2,3</sup>

*İstanbul Üniversitesi, <sup>1</sup>İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı; <sup>2</sup>Diyabet Araştırma ve Uygulama Merkezi (DİYAM); <sup>3</sup>Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE), İmmünoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL*

## ÖZET

Tip 1 diyabet, T hücre aracılı bir otoimmün hastalıktır. Genetik ve çevresel faktörler pankreas beta hücrelerine karşı kronik otoimmüniteyi indükler. Zamanla, otoimmünite beta hücre kaybına ve aşikar diyabete yol açar. Spesifik bağışıklık yanıtında vücudun kendi makromolekülleri ile yabancı moleküller ayırt edilebilmektedir. Tolerans, bağışıklık sisteminin ait olduğu bedenin makromolekülleri ile yaşamasını öğrendiği ve yabancı moleküllere karşı tepki yeteneğini koruduğu ve geliştirdiği bir süreçtir. Ancak bağışıklık sistemi kendi üyelerine karşı reaksiyon gösterirse, tolerans doğal olarak kırılabilir. Bu bağışıklık hücrelerinin vücudun bileşenlerine karşı reaksiyon göstermelerini engelleyen baskının sona ermesiyle veya hücrelerdeki değişiklikler nedeniyle vücudun onları kendisine ait görmemesi sonucu oluşabilir. Bu olay *otoimmünite* olarak adlandırılır. Patogenez, potansiyel olarak self-reaktif T-lenfositlerin aktivasyonu ile başlar. Pankreas beta hücrelerinin ciddi kaybı ve pankreas adacıklarına lenfosit infiltrasyonu ile meydana gelen *insülitis*, tip 1 diyabet patolojisini temsil etmektedir.

Tip 1 diyabet, genellikle çocukluk ve gençlik çağında ortaya çıkan, beta hücre destrüksiyonu sonucu mutlak insülin eksikliği ile karakterize, akut bir klinik tabloyla ortaya çıkan bir hastalıktır.

Tip 1 diyabet pankreas beta hücrelerinin progresif destrüksiyonu ile indüklenen T-hücre aracılı otoimmün bir reaksiyon sonucu ortaya çıkar.

İmmünolojik, genetik ve çevresel faktörler hastalığın tetikleyici nedenleridir. Temelde mevcut genetik yatkınlık immünolojik bir uyararla birleşmekte ve zamanla beta hücrelerinin yıkımına yol açmaktadır. Kayıp beta hücrelerinin oranı %80'e ulaştıkça klinik tablo ortaya çıkar.

Pankreas beta hücrelerinin ciddi kaybı ve lenfositler ile mononükleer hücrelerin pankreas adacıklarının içine infiltrasyonu '*insülitis*' olarak tanımlanır<sup>2,3</sup> (Şekil 10.1)<sup>3</sup>.

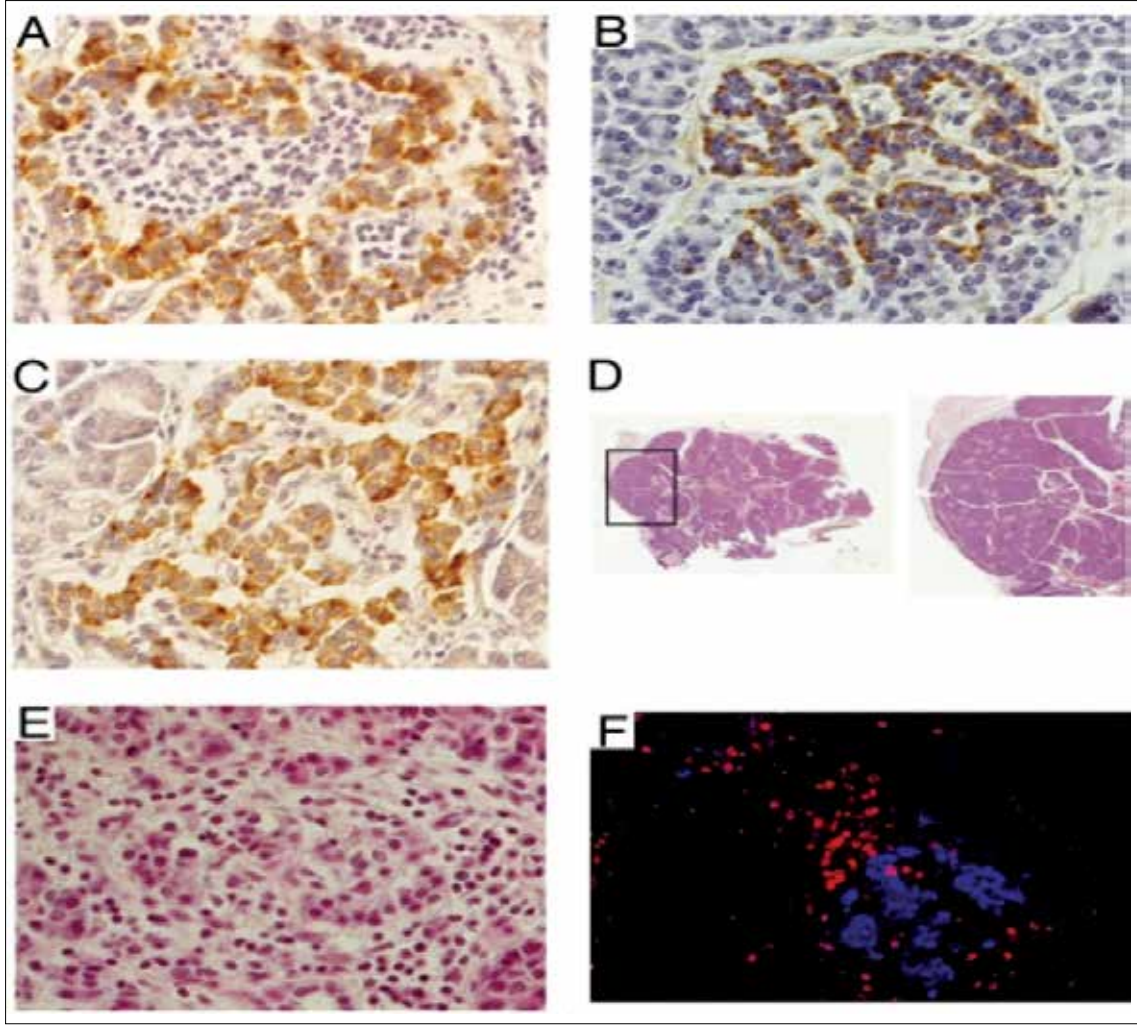
Pankreas adacık hücre antijenine karşı otoantikörlerin varlığı ve adacıklarda ağırlıklı olarak lenfositlerden oluşan infiltratların (*insülitis*) bulunması, tip 1 diyabetin otoimmün etyolojisinde kanıt niteliği taşımaktadır. İnsülitisin, adacığın tüm dokusunda değil, lobüler bir patogenez gösterdiği varsayılmaktadır<sup>4-9</sup>.

Birçok hastada tip 1 diyabetin olası gelişiminden yıllar önce kanda otoantikörler bulunur. Ancak bu asemptomatik dönemde insülitisin hangi dönemde başladığı bilinmemektedir. İnsülitis prelinik diyabet süresi daha kısa olan hastalarda daha belirgindir<sup>2,3</sup>. Diğer anlamda insülitisin şiddeti klinik tablonun progresyonunu belirleyici kriterdir.

İnsülitisin, tip 1 diyabetin erken döneminde yoğun inflamasyon fazları ve dönüşümlü olarak durgun fazları ile remisyon periyodunu belirleyen remittan-residivan bir özellik taşıdığı düşünülmelidir<sup>4</sup>.

## 10.1 İNSÜLİTİS

Tip 1 diyabet, T-hücre aracılı otoimmün aktivasyon sonucu pankreas beta hücrelerinin kronik yıkımı nedeniyle oluşur<sup>1</sup>.



Şekil 10.1. Yeni başlangıçlı (9 günlük) tip 1 diyabeti olan iki yaşındaki bir kız çocuğunun Langerhans adacık histopatolojisi (W. Gepts'in koleksiyonundan). A. İnsülin boyamasıyla immünohistokimyasal olarak saptanmış adacıkta insülitis; B. Glukagon boyamasıyla saptanmış psödoatrofik adacık; C. İnsülin boyamasıyla görüntülenmiş normal adacık yapısı; D. Yeni başlangıçlı (60 günlük) tip 1 diyabeti olan iki yaşındaki bir erkek çocuğundan alınmış tek bir lobda belirgin adacık hiperplazisi gösteren pankreas kesiti (W. Gepts'in koleksiyonundan); E. HLA-DQ genotipli ve adacık hücre antijenlerine karşı multipl otoantikör pozitifliği sergileyen 59 yaşındaki potansiyel prediyabetli erkek donör organında insülitis (In't Veld P, et al. *Diabetes*, 2007); F. Adacıklarda CD8+ T-hücre infiltrasyonu (kırmızı) ve insülin boyamalı rezidüel beta hücreleri (mavi) gösteren immünofloresan boyama.

## 10.2 OTOANTİJENLER VE OTOANTİKORLAR

Tip 1 diyabette uzun yıllar otoantijenler tanımlanamamıştır. Bugünkü bilgilerimizle insülin, glutamik asit dekarboksilaz izoform 2 (GAD65), tirozin fosfataz-benzeri protein, doku adacığı glukoz-6-fosfataz katalitik alt birimi ile ilişkili protein, katyon efflux transporter ZnT8 ve kromograninin tip 1 diyabet ile ilişkili otoantijenler olduğu düşünülmektedir<sup>10,11-13</sup>. Bunların arasında, pankreas dokusundaki insülin ve GAD65 üzerinde en çok çalışılan antijenlerdir<sup>2,10,14,15</sup>. Ancak, GAD65 ve insüline spesifik T-hücreleri gerek hasta gerekse sağlıklı bireylerin dolaşımında mevcut olmasına rağmen, tip 1 diyabetin ilerlemesindeki önemli tetikleyicinin otoreaktif T hücrelerinin *in vivo* proliferasyonu ve bellek klonlarına farklılaşmaları olduğu düşünülmektedir<sup>16</sup>.

Tip 1 diyabetin T-hücre aracılı otoimmün aktivitesinin, insülin sekresyon eksikliğine neden olan pankreas beta hücrelerinin destrüksiyonu ile çeşitli adacık hücre antijenlerine karşı dolaşan otoantikörlerin indüklenmesi nedeniyle, anti-adacık otoantikörleri hastalığın gelişimi için prediktif belirteç olarak kullanılmaktadır<sup>10,17-19</sup>. Ancak, otoantikör pozitifliği ve hedef otoantijenlere bağlı olarak gelişen beta hücre yıkımı özgülüğü açısından değişkenlikler gösteren birliktelikler söz konusu olabilmektedir<sup>20</sup> (Tablo 10.1)<sup>20</sup>. Bu durum, tip 1 diyabetin klinik süresi içindeki değişken klinik varyasyonların ana nedeni olabilir.

**Tablo 10.1. Çocukluk dönemi ve yetişkin başlangıçlı tip 1 diyabetli hastalarda adacık otoantikör birlikteliği (Japon çalışması)<sup>20</sup>.**

Adacık otoantikörleri	Çocukluk dönemi başlangıçlı (n=41)	Yetişkin başlangıçlı (n=61)	P değeri
IAA (+)	%49	%57	A.D.
GADA (+)	%83	%80	A.D.
IA-2 (+)	%78	%41	<0.0005
Anti-ZnT8 (+)	%61	%39	<0.05
0 Antikör	%10	%5	A.D.
1 Antikör	%12	%26	0.086
2 Antikör	%12	%26	0.086
3 Antikör	%29	%31	A.D.
4 Antikör	%37	%11	<0.005

IAA: İnsülin otoantikörü, GADA: Glutamik asid dekarboksilaz antikörü, IA-2: Adacık ile ilişkili otoantikör (anti-tirozin fosfataz antikörü), Anti-ZnT8: Çinko transporter-8'e karşı otoantikör, A.D.: Anlamı değil.

Tip 1 diyabette otoantikörlerin varlığı tanı için değerlidir. Özellikle insülin otoantikörleri (IAA), anti-GAD65 (GADA), anti-IA-2 otoantikörleri ve anti-ZnT8 antikörleri prelinik dönemden erken klinik süreci de kapsayacak şekilde pozitif olarak saptanabilir<sup>21</sup>. 1 yıldan itibaren pozitiflik oranı azalarak %20'lere kadar inebilir. Prelinik dönemde monoantikör varlığına göre çoklu antikör pozitifliği tip 1 diyabette klinik sürecin gelişimini hızlandıran bir bulgudur<sup>2,22</sup>. Otoantikörler mutlaka insülitis oluşması ya da beta hücre destrüksiyonunun somut göstergesi olarak alınmamalıdır.

### 10.3 İNFLAMATUVAR MEDİYATÖRLER VE T-REGÜLATÖR HÜCRELER (T-REG)

Tip 1 diyabetli hastalarda inflamatuvar mediyatörler active olurken, anti-inflamatuvar mediyatörler (T-reg) inhibe olur. Pro-inflamatuvar mediyatörler olarak kabul edilen interlekin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve C-reaktif protein (CRP) gibi çeşitli mediyatör düzeyleri değişikliğe uğrar<sup>23-26</sup>. Th17 hücreleri ve IL-17'nin de tip 1 diyabetin ilerlemesinde rol aldığı öne sürülmektedir. CD4+ T-hücre alt gruplarının daha yüksek düzeylerde salgıladığı IL-17'nin yeni başlangıçlı tip 1 diyabetlilerde arttığı ve non-obez diyabetik (NOD) farelerde nötrale edici anti-IL-17 uygulamasının diyabeti engellediği gösterilmiştir<sup>23,27,28</sup>. T-lenfositlerin sağ kalım, proliferasyon ve farklılaşmasını kontrol ederek toleransın korunmasında önemli bir rol oynayan sitokinlerden biri de transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ )'dır<sup>23,29</sup>.

Hücre epitoplari ve otoantijenlere spesifik T-hücreleri açısından, epitoplari beta hücre hasarında önemli aracı görevi görürken, T-hücreleri hastalığın patogenezi ile ilişkili olarak insülitis oluşumuna katkıda bulunmaktadır<sup>2,5,30,31</sup>. CRP, HbA1c, IL-12 ve IL-18'in yüksek seyrettiği tip 1 diyabet hastalarında inflamatuvar yanıt yüksektir. Bu inflamatuvar mediyatörlerin periferik kanda azalmalarına doğrudan katkıda bulunan T-reg hücre alt grubu üzerinde dolaylı etkilerinin olduğu öne sürülmektedir<sup>32</sup>.

### 10.4 GENETİK FAKTÖRLER

Genetik faktörler pankreasın beta hücrelerine karşı kronik otoimmünite gelişmesinde rol almaktadır. Zamanla, otoimmünite beta hücre kaybına ve klinik diyabete yol açar<sup>2,21</sup>. İnsan lökosit antijenleri (*human leukocyte antigen*: HLA doku grubu) DQA ve DQB genleriyle bağlantılıdır ve DRB genleri tarafından etkilenir. Patojenik CD4+ T-hücrelerine duyarlı HLA sınıf II proteinleri tarafından adacık kökenli epitoplari sunumu, tip 1 diyabetin bazı duyarlı sınıf II haplotipleri (HLA-DQ2/DR3 ve DQ8/DR4) ile sıkı ilişkisi olması nedeniyle patojenik sürecin anahtar mekanizmasını oluşturmaktadır<sup>10</sup>. Buna karşın, bazı HLA DR/DQ alelleri koruyucu olabilir<sup>33</sup>.

Otoimmün aktivitede, normalde delesyona uğrayan veya inaktive olması gereken otoreaktif T hücreleri bir kaçış mekanizmasıyla periferiye gider, periferik dokuların destrüksiyonuna aracılık eder ve santral veya periferik immün toleransın bozulmasına neden olurlar. Santral tolerans gelişiminde, olgun timositler oto-bağışıklık düzenleyici genin (*autoimmune regulator*: AIRE) transkripsiyonel kontrolü altında periferik doku antijenlerini (*peripheral tissue antigens*: PTAs), eksprese eden medüller timik epitelyal hücreler (*medullary thymic epithelial cells*: mTECs) ile etkileşime girer<sup>34,35</sup>. Bu PTA'lara spesifik T-hücresi reseptörlerini eksprese eden timositler elimine olur. Ancak bazı otoreaktif T-hücreleri periferiye kaçabilir ve periferide ayrıca meydana gelen periferik tolerans mekanizmalarına katılırlar. Periferide transkripsiyon faktörü deforme epidermal otoregülatör faktörü 1 (*deformed epithelial autoregulatory factor 1*: DEAF1) AIRE'nin timusta yaptığına benzer bir şekilde lenf düğümü stromal hücreleri (*lymph node stromal cells*: LNSCs)'nde PTA kodlayan genlerin ekspresyonunu yönetebilir ve aralarında AIRE tarafından düzenlenmeyen yüzlerce PTA geninin transkripsiyonunu kontrol edebilir. DEAF1 pankreas lenf düğümlerinde (*pancreas lymph nodes*: PLNs) 600 geni regüle eder<sup>34,36</sup>. Bu nedenle, birçok LNSC alt grubundaki PTA ektopik ekspresyonu otoreaktif T-hücrelerinin klonal delesyonuna aracılık eder. Bu LNSC'ler majör histokompatibilite kompleks (*major histocompatibility complex*: MHC) moleküllerinde PTA peptidlerin sunumu yoluyla otoreaktif PTA-spesifik CD8+ T-hücrelerinin destrüksiyonuna neden olur<sup>34,37-41</sup>. DEAF1'in uygun ekspresyonu periferik toleransın korunmasında önemli olabilir, DEAF1 fonksiyonunun azalmasının tip 1 diyabet patogenezi ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir; tip 1 diyabetin ilerlemesi sırasında tip 1 diyabet hastalarının ve 12 haftalık NOD farelerin PLN'lerinde, DEAF1 alternatif bir dominant negatif varyant (DEAF1-VAR) oluşturabilir. Protein tirozin fosfataz non-reseptör tip 22 (*protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*: PTPN22), sitotoksik T-antijen lenfositler-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*: CTLA-4) ve IL2RA genleri T-hücrelerinin aktivasyonunu, fonksiyonunu ve regülasyonunu modüle eder<sup>1</sup>. Lenfoid tirozin fosfataz (Lyp) olarak da bilinen PTPN22, PTPN22 geni tarafından kodlanır. Lyp'nin bir varyantı 1858 pozisyonunda

(C1858T) tek nükleotid polimorfizmi (*single nucleotide polymorphism*: SNP) tarafından üretilmektedir. Bu tip 1 diyabet için genetik risk faktörü oluşturmaktadır<sup>42-44</sup>. Lyp varyantının etkisinin sadece T-hücreleri ile sınırlı kalmadığı, PTPN22 geninin C1858T varyant heterozigot bireylerin farklı bir şekilde B-hücre bölümü sergilediği de gösterilmiştir. Bu varyant taşıyan bireylerde bellek (CD19+ ve CD27+) B-hücreleri az sayıdadır<sup>42,45,46</sup>. PTPN22 varyantı nedeniyle hem santral hem periferik B-hücre tolerans mekanizmaları fonksiyonel olarak değişikliğe uğramakta, tip 1 diyabetli bireylerin hem naif hem bellek B-hücrelerinin her ikisinde de fonksiyonel olarak bozulmuş B-hücre reseptör (BCR) sinyali gözlenmektedir<sup>42</sup>. CD4 ve CD8 T-hücreleri tarafından eksprese edilen CTLA-4 aktive T-hücre yanıtını inhibe etmektedir<sup>2,47</sup>. CTLA-4-Ig ile tedavi, yeni başlangıçlı tip 1 diyabetli hastalarda insülin sekresyon kaybını azaltmaktadır<sup>2,48</sup>. IL2RA geni de tip 1 diyabet ve diğer otoimmün hastalıklar açısından duyarlılık gösteren bir lokustur<sup>2,49</sup>.

## 10.5 ÇEVRESEL FAKTÖRLER

HLA sınıf I antijenlerinin ve alfa-interferonun aşırı ekspresyonuna neden olan viral infeksiyonlar; self moleküller veya moleküler benzerlik prezantasyonu ile inflamasyonu ya da adacık otoimmünitesini tetiklemektedir<sup>2,50,51</sup>. Tip 1 diyabetten sorumlu virüsler otoimmün mekanizma ile beta hücreleri üzerindeki özel sitolitik bir etkiye sahiptir. Virüsler arasında sitomegalovirüs (CMV), özellikle Cocksachie B4 virüsü, retrovirüsler, kabakulak ve kızamıkçık virüsleri sayılabilir<sup>2</sup>. Çevresel risklerden biri tip 1 diyabet ile anlamlı epidemiyolojik birliktelik gösteren enteroviral infeksiyonlardır<sup>52,53</sup>. Enterovirüsler güçlü pankreatotropiklerdir<sup>4</sup>. Enterovirüsler virüs kaynaklı sitoliz veya adacık inflamasyonu ile subklinik beta hücre yıkımına neden olan patolojik olaylarda rol alabilirler<sup>52,54</sup>. Helikaz C domain 1 (IFIH1) geni ile uyarılan interferon duyarlılık lokusu hastalığın patogenezinde virüslerin rolünü sergileyen genetik göstergedir<sup>55</sup>. Artan inflamasyon büyük bir alan yaratarak otoantijenler için daha fazla sergilenme yolunu açarak otoreaktif reaksiyonları tetikleyebilir ve beta hücrelerinde apoptoz dahil, beta hücre fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebilir<sup>2,56</sup>. Bunların dışında yaşamın erken döneminde anne sütü yerine inek sütünün yoğun alımı nedeniyle sığır serum albüminine (*bovine serum Albumin*: BSA) karşı oluşan ABBOS antikorunun ve 17 AA'lik bir fraksiyonun beta hücrelerinin p69 yüzey proteini ile çapraz reaksiyon verdiği ve otoimmün reaksiyonu başlattığı gösterilmiştir<sup>57,58</sup>. Nitrozamin türevleri taşıyan, içme suları gibi nitrit içeren koruyucu maddeler eklenmiş gıdalar<sup>59,60</sup>, bazı toksik maddeler, ilaçlar ve deneysel diyabetolojide kullanılan streptozotosin (STZ) ve alloksan (ALX) gibi maddeler tip 1 diyabet gelişiminde tetikleyici olabilir<sup>61</sup>.

## 10.6 SONUÇ

Genel olarak genetik ve çevresel faktörler birlikte tip 1 diyabet patogenezinde bir rol oynar. Bu faktörler arasındaki etkileşimler kronik immün disregülasyona yol açan inflamasyona ve metabolik değişikliklere neden olur. Hem doğal hem de kazanılmış yanıtlar adacık otoimmünitesinin aktivasyonundan önce olabilir ve kronik olarak devam edebilir<sup>1</sup>. Henüz tam olarak belirlenemediğinden, tip 1 diyabetin otoimmün patojen mekanizmaları konusunda bilgilerimizin artması için daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Pugliese A, Vendrame F, Reijnen H, et al. New insight on human type 1 diabetes biology: nPOD and nPOD-Transplantation. *Curr Diab Rep*, 14: 530, 2014.
2. Pugliese A. Advances in the etiology and mechanisms of type 1 diabetes. *Discov Med*, 18: 141-50, 2014.
3. In't Veld P. Insulinitis in human type 1 diabetes: The quest for an elusive lesion. *Islets*, 3: 131-8, 2011a.
4. Schneider DA, von Herrath MG. Potential viral pathogenic mechanism in human type 1 diabetes. *Diabetologia*, 57: 2009-18, 2014.
5. Coppieters KT, Dotta F, Amirion N, et al. Demonstration of islet-autoreactive CD8 T cells in insulinitic lesions from recent onset and long-term type 1 diabetes patients. *J Exp Med*, 209: 51-60, 2012.
6. Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA, et al. The histopathology of the pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia*, 29: 267-74, 1986.
7. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*, 14: 619-33, 1965.
8. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*, 314: 1360-8, 1986.
9. Gepts W, De Mey J. Islet cell survival determined by morphology. An immunocytochemical study of the islets of Langerhans in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*, 27(Suppl 1): 251-61, 1978.
10. Yang J, James EA, Sanda S, et al. CD4+ T cells recognize diverse epitopes within GAD65: implications for repertoire development and diabetes monitoring. *Immunology*, 138: 269-79, 2013.
11. Lieberman SM, DiLorenzo TP. A comprehensive guide to antibody and T-cell responses in type 1 diabetes. *Tissue Antigens*, 62: 359-77, 2003.
12. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 17040-5, 2007.
13. Stadinski BD, Delong T, Reisdorph N, et al. Chromogranin A is an autoantigen in type 1 diabetes. *Nat Immunol*, 11: 225-31, 2010.
14. Kent SC, Chen Y, Bregoli L, et al. Expanded T cells from pancreatic lymph nodes of type 1 diabetic subjects recognize an insulin epitope. *Nature*, 435: 224-8, 2005.
15. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*, 347: 151-6, 1990.
16. Monti P, Scirpoli M, Rigamonti A, et al. Evidence for in vivo primed and expanded autoreactive T cells as a specific feature of patients with type 1 diabetes. *J Immunol*, 179: 5785-92, 2007.
17. Bendelac A, Carnaud C, Boitard C, et al. Syngeneic transfer of autoimmune diabetes from diabetic NOD mice to healthy neonates. Requirement for both L3T4+ and Lyt-2+ T cells. *J Exp Med*, 166: 823-32, 1987.
18. Miller BJ, Appel MC, O'Neil JJ, et al. Both the Lyt-2+ and L3T4+ T cell subsets are required for the transfer of diabetes in nonobese diabetic mice. *J Immunol*, 140: 52-8, 1988.
19. Rohane PW, Shimada A, Kim DT, et al. Islet-infiltrating lymphocytes from prediabetic NOD mice rapidly transfer diabetes to NOD-scid/scid mice. *Diabetes*, 44: 550-4, 1995.

20. Kawasaki E. Type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Pediatr Endocrinol*, 23: 99-105, 2014.
21. Pugliese A. The multiple origins of Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 30: 135-46, 2013.
22. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*, 309: 2473-9, 2013.
23. Roohi A, Tabrizi M, Abbasi F, et al. Serum IL-17, IL-23, and TGF- $\beta$  levels in type 1 and type 2 diabetic patients and age-matched healthy controls. *Biomed Res Int*, Article ID 718946: 1-7, 2014.
24. Lechleitner M, Koch T, Herold M, et al. Tumour necrosis factor-alpha plasma level in patients with type 1 diabetes mellitus and its association with glycaemic control and cardiovascular risk factors. *J Intern Med*, 248: 67-76, 2000.
25. Chase HP, Cooper S, Osberg I, et al. Elevated C-reactive protein levels in the development of type 1 diabetes. *Diabetes*, 53: 2569-73, 2004.
26. Dogan Y, Akarsu S, Ustundag B, et al. Serum IL-1 $\beta$ , IL-2, and IL-6 in insulin-dependent diabetic children. *Mediat Inflamm*, Article ID 59206: 1-6, 2006.
27. Marwaha AK, Crome SQ, Panagiotopoulos C, et al. Cutting edge: increased IL-17-secreting T cells in children with new-onset type 1 diabetes. *J Immunol*, 185: 3814-8, 2010.
28. Emamaullee JA, Davis J, Merani S, et al. Inhibition of Th17 cells regulates autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*, 58: 1302-11, 2009.
29. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, et al. Transforming growth factor- $\beta$  regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*, 24: 99-146, 2006.
30. Mannering SI, Harrison LC, Williamson NA, et al. The insulin A-chain epitope recognized by human T cells is posttranslationally modified. *J Exp Med*, 202: 1191-7, 2005.
31. McGinty JW, Chow IT, Greenbaum C, et al. Recognition of post-translationally modified glutamic acid decarboxylase 65 epitopes in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes*, 63: 3033-40, 2014.
32. Ryba-Stanisławowska M, Rybarczyk-Kapturska K, My liwiec M, et al. Elevated levels of serum IL-12 and IL-18 are associated with lower frequencies of CD4(+)CD25 (high)FOXP3 (+) regulatory t cells in young patients with type 1 diabetes. *Inflammation*, 37:1513-20, 2014.
33. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 36 (Suppl 1): s5-10, 2004.
34. Yip L, Creusot RJ, Pager CT, et al. Reduced DEAF1 function during type 1 diabetes inhibits translation in lymph node stromal cells by suppressing Eif4g3. *J Mol Cell Biol*, 5: 99-110, 2013.
35. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science*, 298: 1395-401, 2002.
36. Yip L, Su L, Sheng D, et al. Deaf1 isoforms control the expression of genes encoding peripheral tissue antigens in the pancreatic lymph nodes during type 1 diabetes. *Nat Immunol*, 10: 1026-33, 2009.
37. Lee JW, Epardaud M, Sun J, et al. Peripheral antigen display by lymph node stroma promotes T cell tolerance to intestinal self. *Nat Immunol*, 8: 181-90, 2007.
38. Nichols LA, Chen Y, Colella TA, et al. Deletional self-tolerance to a melanocyte/melanoma antigen derived from tyrosinase is mediated by a radio-resistant cell in peripheral and mesenteric lymph nodes. *J Immunol*, 179: 993-1003, 2007.
39. Gardner JM, Devoss JJ, Friedman RS, et al. Deletional tolerance mediated by extrathymic Aire-expressing cells. *Science*, 321: 843-7, 2008.
40. Cohen JN, Guidi CJ, Tewalt EF, et al. Lymph node-resident lymphatic endothelial cells mediate peripheral tolerance via Aire-independent direct antigen presentation. *J Exp Med*, 207: 681-8, 2010.
41. Fletcher AL, Malhotra D, Turley SJ. Lymph node stroma broaden the peripheral tolerance paradigm. *Trends Immunol*, 32: 12-8, 2011.
42. Giancchetti E, Crinò A, Giorda E, et al. altered b cell homeostasis and toll-like receptor 9-driven response in type 1 diabetes carriers of the C1858T PTPN22 allelic variant: implications in the disease pathogenesis. *PLoS One*, 9: e110755, 2014.
43. Bottini N, Vang T, Cucca F, et al. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Semin Immunol*, 18: 207-13, 2006.
44. Tang S, Peng W, Wang C, et al. Association of the PTPN22 gene (+1858C/T, -1123G/C) polymorphisms with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*, 97: 446-52, 2012.
45. Rieck M, Arechiga A, Onengut-Gumuscu S, et al. Genetic variation in PTPN22 corresponds to altered function of T and B lymphocytes. *J Immunol*, 179: 4704-10, 2007.
46. Arechiga AF, Habib T, He Y, et al. Cutting edge: the PTPN22 allelic variant associated with autoimmunity impairs B cell signaling. *J Immunol*, 182: 3343-7, 2009.
47. Gerold KD, Zheng P, Rainbow DB, et al. The soluble CTLA-4 splice variant protects from type 1 diabetes and potentiates regulatory T-cell function. *Diabetes*, 60: 1955-63, 2011.
48. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: follow-up 1 year after cessation of treatment. *Diabetes Care*, 37: 1069-75, 2014.
49. Lowe CE, Cooper JD, Brusko T, et al. Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat Genet*, 39: 1074-82, 2007.
50. Foulis AK, Farquharson MA, Hardman R. Aberrant expression of class II major histocompatibility complex molecules by B cells and hyperexpression of class I major histocompatibility complex molecules by insulin containing islets in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 30: 333-43, 1987a.
51. Foulis AK, Farquharson MA, Meager A. Immunoreactive alpha-interferon in insulin-secreting beta cells in type 1 diabetes mellitus. *Lancet*, 2: 1423-7, 1987b.
52. Dotta F, Sebastiani G. Enteroviral infections and development of type 1 diabetes: The Brothers Karamazov within the CVBs. *Diabetes*, 63: 384-6, 2014.
53. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*, 342: d35, 2011.
54. Roivainen M, Ylipaasto P, Savolainen C, et al. Functional impairment and killing of human beta cells by enteroviruses: the capacity is shared by a wide range of serotypes, but the extent is a characteristic of individual virus strains. *Diabetologia*, 45: 693-702, 2002.
55. Chistiakov DA. Interferon induced with helicase C domain 1 (IFIH1) and virus-induced autoimmunity: a review. *Viral Immunol*, 23: 3-15, 2010.
56. Colli ML, Moore F, Gurzov EN, et al. MDA5 and PTPN22, two candidate genes for type 1 diabetes, modify pancreatic beta-cell responses to the viral by-product double-stranded RNA. *Hum Mol Genet*, 19: 135-46, 2010.
57. Schrezenmeir J, Jagla A. Milk and diabetes. *J Am Coll Nutr*, 19: 1765-1905, 2000.
58. Thorsdottir I, Ramel A. Dietary intake of 10- to 16-year-old children and adolescents in central and northern Europe and association with the incidence of type 1 diabetes. *Ann Nutr Metab*, 47: 267-75, 2003.
59. Powers AC. Diabetes Mellitus. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th edition. Eds: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. New York, McGraw-Hill, 2004; pp. 2156-8.
60. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ*, 328: 750-4, 2004.
61. Yoon JW, Kim CJ, Pak CY, et al. Effects of environmental factors on the development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Invest Med*, 10: 457-69, 1987.





**Prof. Dr. İlhan YETKİN, Uz. Dr. Mehmet Muhittin YALÇIN**

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, ANKARA*

#### ÖZET

Diabetes mellitusun gelişiminde genetiğin etkisinin ağırlıklı olarak tip 2 diyabetlilerde olduğu varsayılmaktadır. Son 15-20 yıl içinde yapılan çalışmalar, tip 1 diyabet etyolojisinde, çevresel faktörler kadar genetik ve epigenetik faktörlerin de önemli rolleri olduğunu ortaya koymuştur.

Bu bölümde konu hakkındaki güncel gelişmeler aktarılacak ve son bilgiler anlatılacaktır.

**T**ip 1 diabetes mellitus (tip 1 diyabet) sıklıkla çocukluk ve gençlik yıllarında ortaya çıkan, pankreas beta hücrelerine karşı otoimmün bir saldırı sonucu yeterli miktarda insülin salgılayacak beta hücresinin kalmadığı ve tedavisinde mutlak insülin uygulanması gereken bir hastalıktır.

Tip 1 diyabet, etyolojisinde genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin yer aldığı kompleks ve kronik bir hastalıktır. Genel popülasyonda tip 1 diyabet gelişme riski %0.4 iken, tip 1 diyabet hastasının çocuğunda bu risk %6-7'ye, monozigot ikizlerde ise %67'lere kadar çıkabilmektedir. Bu bulgular, hastalıkta genetik yatkınlığın önemini yansıtmaktadır<sup>1,2</sup>.

Hastalığın genetik risk faktörleri, immün sistem üzerine etkili genetik materyaldeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Tip 1 diyabetli hastaların %50'sinde, antijen sunucu hücre yüzey reseptörlerini kodlayan, 6. kromozom kısa kolu üzerindeki 'majör histokompatibilite kompleksi (MHC)' locusundaki değişiklikler hastalık gelişimi için yatkınlık oluşturmaktadır<sup>3</sup>. Tip 1 diyabetli hastalarda en sık saptanan genetik anormallikler 'human lökosit antijen (HLA)' sınıf 2

bölgesinden kaynaklanmaktadır. Bu bölge, antijen sunucu hücrelerin yüzey reseptörleri olan MHC bölgelerini kodlar. Her bir HLA sınıf 2 alelindeki aminoasit varyasyonlarının (spesifik self-peptidlerin), T lenfositlere sunulması ve böylece T lenfosit aracılı pankreas adacık hücre hasarı ile ilişkili olabilecekleri belirtilmiştir.

Özellikle DR ve DQ bölgesindeki varyasyonlar tip 1 diyabet gelişimini kolaylaştırmaktadır. DR3 ve DR4 haplotipleri tip 1 diyabet gelişimi için major risk faktörleridir<sup>4</sup>. Tip 1 diyabetli hastaların %90'ında bu haplotiplerin biri ya da ikisi birden bulunurken, diyabetik olmayan popülasyonda bu haplotipler %45-50 oranında bulunur. Bu alanda en çok suçlanan aleller DQA1\*0501, DQB1\*0201 (DR3 ile birlikte olduklarında) ve DQA1\*0301 ve DQB1\*0302 (DR4 ile birlikte olduklarında)'dır. Benzer şekilde bu bölgedeki bazı alellerin de tip 1 diyabet gelişimini engelleyici etkileri tanımlanmıştır. DRB1\*1501, DQA1\*0102 ve DQB1\*0602 alelleri olan kişiler tip 1 diyabet gelişimi açısından düşük riske sahiptirler. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da beyaz ırkda yapılmış çalışmalara benzer dağılım saptanmıştır<sup>5,6</sup>. Gazi Üniversitesi

Tablo 11.1. Haplotipler ve tip 1 diabetes mellitus riski

HLA-DR ve HLA-DQ haplotiplerine göre diyabet riski		
DRB1	DQA1	DQB1
<b>Yüksek risk</b>		
0401 ya da 0403 ya da 0405	0301	0302 (DQ8)
0301	0501	0201 (DQ2)
<b>Orta risk</b>		
0801	0401	0402
0404	0301	0302
0101	0101	0501
0901	0301	0303
<b>Orta koruma</b>		
0403	0301	0302
0701	0201	0201
1101	0501	0301
<b>Yüksek koruma</b>		
1501	0102	0602 (DQ8)
1401	0101	0503
0701	0201	0303

olarak yaptığımız bir çalışmada tip 1 diyabetli olgularda diyabet gelişme riskinin HLA-DR4 pozitif olgularda arttığını ve HLA-DR5 taşıyıcılarda ise riskin azaldığını saptadık<sup>7</sup>.

Toplumda tip 1 diyabet gelişimi için yüksek risk genetiğine sahip olma oranı %2.4 saptanmıştır. Bu yüksek riskli HLA genotipine sahip çocuklardan 1/16'sında diyabet geliştiği gözlenmiştir. Yüksek riskli HLA genotipine sahip tip 1 diyabetli bireylerin çocuklarında ise %50'ye varan oranda tip 1 diyabet gelişme riski bildirilmektedir. Tablo 11.1'de haplotiplere göre diyabet riski sınıflanmıştır.

Transmembran T-hücre reseptörleri, spesifik bir antijen ile temasta immün uyarı ve hücre hasarına aracılık etmektedirler. Timik gelişim esnasında bu reseptörlere vücudun kendi hücreleri tanıtılarak self tolerans sağlanmaktadır. Bu süreçte görevli gen bölgelerinden CTLA4 (sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein 4)'teki bazı polimorfizmler, tip 1 diyabet ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde toleranstan sorumlu diğer bir gen bölgesi olan UBASH3A da tip 1 diyabet gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda CTLA4 +99A/G polimorfizmi ve CTLA4 ekson1 polimorfizmi sıklığı tip 1 diyabetli ve sağlıklı çocuklarda benzer oranda saptanmıştır<sup>8,9</sup>.

Tip 1 diyabet gelişimi ile ilişkilendirilmiş HLA dışı diğer genetik nedenler arasında, PTPN22, IL2RA, IFIH1, CAPSLIR7R, CLEC16A, STAT4, PTPN2 mutasyonları gösterilmektedir<sup>10,11</sup>. Ülkemizde yapılan, tip 1 diyabette IL-10, IL-12 ve IL-18 polimorfizmlerini araştırılan çalışmalarda, tip 1 diyabetik hastalar ve sağlıklı kontroller arasında fark saptanmasa da bu polimorfizmlerin hastalığın başlangıç yaşı ve hastalık kontrolü ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür<sup>12,13</sup>.

Sonuç olarak diyabet hastalığının gelişiminde genetiğin etkisi ağırlıklı olarak tip 2 diyabetlilerde olsa da, tip 1 diyabet gelişiminde de genetik yatkınlığın önemli ağırlığı olduğu görülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Cernea S, Dobreanu M, Raz I. Prevention of type 1 diabetes: today and tomorrow. *Diabetes Metab Res Rev*, 26(8): 602-5, 2010.
2. Huber A, Menconi F, Corathers S, et al. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev*, 29(6): 697-725, 2008.
3. Nejentsev S, Howson JM, Walker NM, et al. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature*, 450(7171): 887-92, 2007.
4. Rotter JJ, Anderson CE, Rubin R, et al. HLA genotypic study of insulin-dependent diabetes mellitus: the excess of DR3/DR4 heterozygotes allows rejection of the recessive hypothesis. *Diabetes*, 32(2): 169-74, 1983.
5. Keskin M, Aygün A, Pehlivan S, et al. Trends in the frequency of HLA DR-DQ haplotypes among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in the Southeast Region of Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 4(4): 189-92, 2012.
6. Saruhan-Direskeneli G, Uyar FA, et al. HLA-DR and -DQ associations with insulin-dependent diabetes mellitus in a population of Turkey. *Hum Immunol*, 61(3): p. 296-302, 2000.
7. Yetkin İ, Sancak A, Karakoç A ve ark. Tip 1 diyabet mellituslu olgularda human lökosit antijenleri. *Türk Diyabet Yıllığı*, 1997-1998, s. 212-7.
8. Çelmeli, F, Türkkahraman D, Özel D, et al. CTLA-4 (+49A/G) polymorphism and type-1 diabetes in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 5(1): 40-3, 2013.
9. Genc S, Genc K, Sercan O, et al. Analysis of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) exon 1 polymorphism in patients with type 1 diabetes mellitus in a Turkish population. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 17(5): 731-5, 2004.
10. Nepom GT, Buckner JH. A functional framework for interpretation of genetic associations in T1D. *Curr Opin Immunol*, 24(5): 516-21, 2012.
11. Morahan G. Insights into type 1 diabetes provided by genetic analyses. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 19(4): 263-70, 2012.
12. Mohebbatikaljahi H, Menevse S, Yetkin İ, et al. Study of interleukin-10 promoter region polymorphisms (-1082A/G, -819T/C and -592A/C) in type 1 diabetes mellitus in Turkish population. *J Genet*, 88(2): 245-8, 2009.
13. Altinova AE, Engin D, Akbay E, et al. Association of polymorphisms in the IL-18 and IL-12 genes with susceptibility to type 1 diabetes in Turkish patients. *J Endocrinol Invest*, 33(7): 451-4, 2010.

## TIP 1 DİYABET FENOTİPLİ DİĞER DİYABET TÜRLERİ

Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN, Prof. Dr. Demet ÇORAPÇIOĞLU

Ankara Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

### ÖZET

Son 15-20 yıl içinde 'Diyabet Tanı ve Sınıflamasında Uluslararası Uzmanlar Komitesi'nin sınıflamasındaki geleneksel tip 1 diyabet tipine uymayan ara diyabet formlarını sıkça görmeye başladık. Bazı özellikleri ile tip 1, bazı özellikleri ile tip 2 diyabete benzeyen bu ara formlar tedavinin planlanması ve hastaların takibi açısından sorun yaratabilmektedir. Bu ara diyabet formlarını, literatür bilgileri ışığında özellikle tanı, ayırıcı tanı ve tedavi açısından irdelemeyi hedefledik.

Bu bölümde 'ketoza yatkın diyabet', 'monogenik bebeklik çağı diyabeti (yenidoğan diyabeti)', 'Wolfram (DIDMOAD) sendromu', 'mitokondriyal diyabet' ve 'stiff-man sendromu' anlatılacaktır.

### 12.1 KETOZA YATKIN DİYABET

Son yıllarda Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA)'nin de içinde yer aldığı, 'Diyabet Tanı ve Sınıflamasında Uluslararası Uzmanlar Komitesi'nin sınıflamasındaki geleneksel tip 1 ve tip 2 diyabet kategorilerine uymayan ara formlar görülme-ye başladı. Bu formlar, önceleri daha çok beyaz ırk dışındaki etnik gruplarda bildirilmiştir. Farkındalık nedeni ile tüm dünyada sıklığı giderek artmaktadır<sup>1</sup>. Klinik bulguları tip 1 ve tip 2 diyabet arasında ara bir form olduklarını göstermektedir. Çoğu ilk olarak tip 1 diyabetin otoimmün klasik formunun fenotipine sahip olmadıkları halde diyabetik ketoasidoz (DKA) ile prezante olduğu için bu diyabet formlarının ileri çalışmaları beta hücre biyolojisi ve disfonksiyonu ile ilgili önemli bilgiler açığa çıkaracaktır<sup>1</sup>. Atipik hastalardaki DKA prezentasyonlu bu grup 'ketoza yatkın diyabet' olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca 'atipik diyabet', 'Flatbush diyabet', 'ketoza yatkın tip 2 diyabet' olarak da adlandırılmaktadır. Bu hastalar genellikle DKA ile başvurur ve insülin

gereksinimleri takiplerde ortadan kalkabilir<sup>2,3</sup>. İlk olarak Güney Sahra Afrika kökenli Amerikalı azınlıklarda Brooklyn NY varoşlarında yaşayan Flatbush sakinlerinde saptanmış olması nedeni ile 'Flatbush diyabet' olarak adlandırılmıştır<sup>4</sup>.

Bu hastalar ketoza yatkın ve ciddi insülin eksikliği ile başvursalar da %76'sında süreç içinde insülin gereksinimleri ortadan kalkar. Fakat 10 yıl içinde tekrarlayan ketoz atakları sonrasında progresif olarak hiperglisemi gelişir<sup>4-6</sup>.

Obez erkekler bu diyabet türüne en yatkın gruptur<sup>6</sup>. İnsülin direnci ve beta hücre disfonksiyonunun birlikte olması ketoz ataklarını tetiklemektedir<sup>6</sup>. Amerika'da DKA ile başvuran beyaz ırk dışındaki popülasyonlardaki diyabetin %50'sini oluşturmaktadır<sup>5,6</sup>. Bazı hastalarda diyabet gelişmeden önce, herpes gibi bir viral infeksiyon öyküsü olması, viral etyolojinin sorumlu olabileceğini düşündürmüştür<sup>5,6</sup>. Önceleri sadece Afrika etnik kökenine özgü sanılan bu diyabet türü, daha sonra farklı ırklarda da tespit edilmiştir<sup>7-11</sup>.

Genetik çalışmalar PAX4 geni ile ilgili genetik bir hasarın rol alabileceğini göstermektedir<sup>12</sup>. Bu grubun sınıflandırılması için halen geçerli olan diyabet sınıflama sistemi, modifiye ADA sistemi, beden kütle indeksi (BKİ)'ne göre sınıflama ve A/β sistemi kullanılmaktadır<sup>6,9,11,13</sup>. Çalışmalar, bu grubun heterojen bir grup olduğu ve sınıflandırılması için otoantikör varlığı ve beta hücre rezervinin kullanılmasını önermiştir<sup>11</sup>. Bu sınıflandırma sisteminde dört grup aşağıdaki şekilde sıralanmaktadır<sup>11</sup>:

1. Antikoru pozitif olan ve beta hücre rezervi olmayan (A+/β-) diyabet: Bu olgular Diyabet Tanı ve Sınıflamasında Uluslararası Uzmanlar Komitesi sınıflamasına göre tip 1 diyabet grubu içinde yer almaktadır.
2. Antikoru pozitif olan ve beta hücre fonksiyonel rezervi olan (A+/β+) diyabet: Bu olgular Diyabet Tanı ve Sınıflamasında Uluslararası Uzmanlar Komitesi sınıflamasına göre tip 2 diyabet grubu içinde yer almaktadır.
3. Antikoru olmayan ve beta hücre rezervi olmayan (A-/β-) diyabet: Bu olgular Diyabet Tanı ve Sınıflamasında Uluslararası Uzmanlar Komitesi sınıflamasına göre tip 1 diyabet grubu içinde yer almakta ve 'tip 1b diyabet' ya da 'idiyopatik tip 1 diyabet' olarak adlandırılmaktadır.
4. Antikoru olmayan ve beta hücre fonksiyonel rezervi olan (A-/β+) diyabet: Bu olgular Diyabet Tanı ve Sınıflamasında Uluslararası Uzmanlar Komitesi sınıflamasına göre tip 2 diyabet grubu içinde yer almaktadır.

'A-/β+' formu, tip 2 diyabete benzediği halde DKA ile prezante olur. Amerika'da ketoza yatkın diyabetin yaklaşık yarısından sorumludur<sup>5,6</sup>.

Bazı 'A-/β-' hastalar, özellikle Afrika kökenli Amerikalılarda sık görülür. Bu olgularda klasik HLA-ilişkisi bulunmaz, intermitant ketoza yatkınlık vardır. Bu hastaların serum örneklerinde 'çinko taşıyıcı protein 8' (zinc transporter 8: ZnT8)'e karşı gelişen antikör gibi farklı otoantikörler saptanabilir<sup>14</sup>. Güçlü aile öyküsü olması, bu subtipin beta hücre gelişiminde rol alan transkripsiyon faktörlerinde genetik defekt ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir<sup>2</sup>.

İlk başvuru genelde DKA ile olduğu için tüm hastalar klasik tip 1 diyabet hastaları gibi acil DKA tedavi protokolü ile tedavi edilmelidir. DKA düzeltildikten sonra da hastalar insülin tedavisi ile taburcu edilmelidir. Bu dönemde 'glukotoksinite' nedeni ile beta hücre rezervi hesabı ya da tahmini yapmaktan kaçınılmalı; aynı şekilde 'ketoza yatkın diyabet' sınıflandırması ve uzun dönem tedavi planlaması bu dönemde yapılmamalıdır<sup>1,2</sup>.

Diyabetik ketoasidoz düzeldikten 1-2 ay sonra yapılacak poliklinik kontrolü ile mümkünse beta hücre otoimmünitesi araştırılmalı ve beta hücre rezervi belirlenmelidir. Beta hücre rezervini belirlemek için açlık bazal C-peptid ölçümü,

C-peptid uyarı testleri ve C-peptid/glukoz oranı kullanılabilir<sup>1,2</sup>. C-peptid uyarı testlerinde glukagon i.v. enjeksiyonu yapıldıktan sonra ilk 10 dakika içindeki veya sabit kalorili 'karışık öğün' (mixed meal) verildikten sonra ilk 90 dakika içindeki pik C-peptid yanıtına bakılır. Bu testler sabah aç karnına; eğer hasta kısa etkili insülin ve sülfonilüre dışında oral antidiyabetik ilaç(lar) kullanıyorsa son dozdan 10 saat sonra, sülfonilüre ve uzun etkili insülin kullanan hastalarda ise son dozdan 24 saat sonra yapılmalıdır<sup>2</sup>. Açlık serum C-peptid düzeyi normal sınırlarda ve uyarı testinde pik C-peptid artışı bazale göre en az %50 oranında gerçekleşirse, beta hücre rezervinin yeterli olduğu varsayılabilir. C-peptid düzeyi RIA yöntemi ile ölçüm yapan bir ticari kit ile 1 ng/mL'den düşük ya da glukagon sonrası 1.5 ng/mL'den düşük ise beta hücre rezervi olmayan 'β- diyabet' olarak kabul edilir<sup>2</sup>. Fakat bu kesim noktaları yalnızca RIA metodu ile ve bir ticari kite göre standardize edilmiştir. Diğer tüm ölçüm yöntemleri standardize edilmelidir. Diğer tüm ölçüm yöntemleri standardize edilmelidir. Altıncı ayda; 'C-peptid (mmol/L)/Glukoz (nmol/L)' oranının 11 ve üzerinde olması da insülin tedavisinin basamaklı şekilde kesilebileceğini bize gösterebilir<sup>15</sup>.

Eğer hasta 'β- diyabet' olarak kabul edilirse insülin tedavisi kesilmemelidir.

Glutamik asit dekarboksilaz (glutamic acid decarboxylase: GAD-65) ve insülinoma ile ilişkili protein (insulinoma-associated protein 2: IA-2) otoantikör titrelerinin tayini, özellikle 'β+ diyabet' söz konusu ise yararlı olabilir.

İnsülin kesilecek hastalarda günde iki kez insüline geçilip idrar keton takibi ile beraber doz tedrici azaltılarak 10-14 hafta içinde kesilebilir. Eğer kan glukoz düzeyi insülin azaltılınca kötüleşir ama keton pozitifliği oluşmuyor ise 'A-/β+' hastalarda oral antidiyabetik tedaviye geçilebilir<sup>1,2</sup>. Ketoz oluşuyor ise ömür boyu insülin tedavisine devam edilmelidir.

## 12.2 MONOGENİK BEBEKLİK ÇAĞI DİYABETİ

Hayatın ilk 6 ayında çoklu gene bağlı, otoimmün tip 1 diyabet çok seyrekdir. Hayatın ilk 6 ayında ortaya çıkan diyabetlerin çoğu, neredeyse %100'ü monogeniktir<sup>16</sup>. 'Neonatal diyabet' olarak da adlandırılan bu diyabet formu için 'bebeklik çağı monogenik diyabeti' daha doğru bir tanımlamadır<sup>17</sup>. Bu hastaların yarısı ömür boyu tedavi gerektirirken, diğer yarısında diyabet, haftalar ya da aylar içinde geriler ve bu grup, 'geçici diyabet' olarak adlandırılır<sup>17</sup>. Fakat geçici diyabet de hayatın ilerleyen dönemlerinde tekrar ortaya çıkabilir. Yalnızca diyabet görülebileceği gibi, pankreas dışı klinik bulgulara da en azından bir grup hastada rastlanabilir.

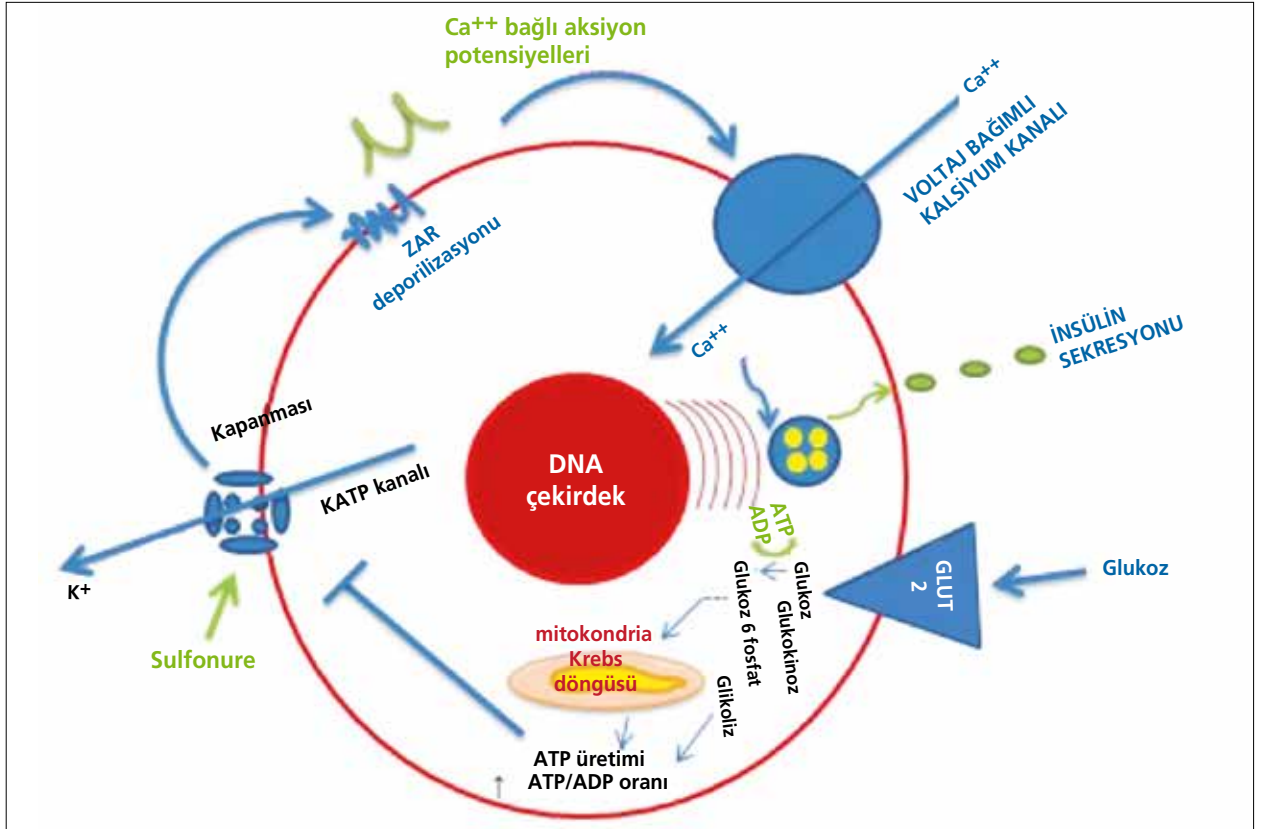
Yenidoğan diyabeti oldukça seyrek bir durumdur. Tahmini insidansı beyaz ırkta 500.000 doğumda bir olarak rapor edilmiştir. Yaklaşık yarısı geçici, diğer yarısı ise kalıcı diyabet şeklinde kendini gösterir<sup>18,19</sup>.

Geçici yenidoğan diyabeti hayatın ilk 6 haftası içinde başlar ve 18 aylık iken diyabet tablosu ortadan kalkar<sup>18</sup>. Adölesan çağda diyabet tekrar ortaya çıkabilir<sup>18</sup>. Geçici neonatal diyabete yol açan genetik bozukluklardan en sık olanları paternal kromozom 6 duplikasyonu ya da kromozom 6'nın paternal uniparental dizomisi (bu durumda kromozom 6'nın her iki kopyası da babadan gelir)'dir<sup>20</sup>.

Genetik olarak heterojen bir gruptur. Monogenik neonatal diyabetin yirmiden fazla gendeki çeşitli mutasyonlar sonucu oluştuğu gösterilmiştir. En sık olanı, pankreas beta hücreleri ve beyin hücrelerinde eksprese olup ATP-sensitif K<sup>+</sup> kanalı (K<sub>ATP</sub> kanalı)'nın Kir 6.2 subunitini kodlayan '*potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 1 (KCNJ11)*' genindeki aktive edici heterojen mutasyonlarla oluşur<sup>21</sup>. Normal durumda kanal açıktır, glukoz hücreye gelince kapanır ve insülin sekresyonu yapılır. Glukoza rağmen kanal kapanmayıp açık kaldığından insülin sekresyonu olmaz ve diyabet gelişir (Şekil 12.1). İnsülini yapıp salamadığından zamanla beta hücre apoptozu oluşur. Bu mutasyon kalıcı tipte yenidoğan diyabetine yol açar. KCNJ11 geninde elliden fazla mutasyon saptanmıştır<sup>22</sup>. Aynı mutasyon bir grup hastada (yaklaşık %20) nörolojik semptomlara da yol açar. En ağır bozukluk şeklinde hastada gelişme geriliği, epilepsi ve dismorfik yapı olabilir. Bu tablo '*DEND sendromu*' (gelişme geriliği, epilepsi, yenidoğan diyabeti) olarak adlandırılır. Aynı kanalın diğer parçası olan SUR1 (type 1 subunit

of sulphonurea receptor) subunitini kodlayan '*ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8 (ABCC8)*' genindeki aktive edici mutasyonlar ise hem kalıcı hem de geçici yenidoğan diyabetine yol açabilirler<sup>18</sup>. Neonatal kalıcı diyabet durumlarında erken insülin tedavisi başlanmalıdır. K<sub>ATP</sub> kanal mutasyonlarına bağlı kalıcı diyabet olguları yüksek doz sülfonilüre ile tedavi edilir, bu durumda insülin kesilebilir. Sülfonilüre tedavisi ayrıca nöral gelişimin normal olmasını ve mucizevi bir şekilde kan glukoz kontrolünün daha iyi olmasını sağlar<sup>23</sup>. Sülfonilüre, SUR1 subunitine bağlanarak kanalı kapatır (Şekil 12.1).

Proinsülin genindeki heterozigot mutasyonlar en sık ikinci kalıcı neonatal diyabet sebebidir<sup>17,24</sup>. Bu mutasyon endoplazmik retikulum (ER) stresine ve beta hücre apoptozuna yol açar. Anormal beta hücre fonksiyonuna, beta hücre yıkımına, anormal pankreas gelişimine yol açan çok sayıda gen, neonatal diyabetten sorumlu olabilir<sup>17</sup>. Kalıcı neonatal diyabetin yaklaşık %40'ında ise sebep olan genetik bozukluk henüz belirlenememiştir<sup>17</sup>. Altı aydan daha küçük bebeklerde diyabet görülmesi durumunda K<sub>ATP</sub> kanal genleri taranmalıdır. Eğer mutasyon saptanmaz ise proinsülin gen mutasyonu araştırılmalıdır<sup>17</sup>. Altı-12 ay arasında ise %5-10 civarında monogenik diyabet olma ihtimali vardır<sup>19</sup>. Altı aydan büyük çocuklarda gelişen diyabet durumunda eğer antikor negatif ve tip 1 diyabet düşünülüyor ise önce proinsülin, daha sonra K<sub>ATP</sub> kanal genleri taranabilir.



Şekil 12.1. Pankreas beta hücresinde glukozaya bağlı insülin sekresyonu mekanizması

## 12.3 WOLFRAM SENDROMU (DIDMOAD)

'Wolfram sendromu', otozomal resesif, ilerleyici, nörodejenatif bir hastalıktır<sup>18</sup>. 'DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık) sendromu' olarak da adlandırılır. Burada görülen insülin bağımlı diyabet, otoimmün kökenli değildir. Ortalama 6 yaş civarında diyabet ve yaşın ikinci dekatında ise santral tip diabetes insipidus ortaya çıkar<sup>18</sup>. İnkontinans ve nöropatik mesane gibi genitoüriner anormallikler görülebilir. Ayrıca erken yaşta katarakt ve retinopati de görülebilir. Nörolojik olarak serebellar ataksi, periferik nöropati, otonom nöropati, horizontal nistagmus, tat ve koku duyusu yokluğu, hemiparezi, mental retardasyon ve psikiyatrik bulgular da görülebilir<sup>18</sup>. Beyin MRI incelemesinde generalize serebral atrofi, arka hipofiz sinyal kaybı ve optik sinir sinyal kaybı görülür<sup>25</sup>. Wolfram sendromu olan bireylerin birinci derece yakınlarında diyabet ve sağırılık riski artmaktadır<sup>18,26</sup>. Beyin sapı atrofisine bağlı solunum durması ya da renal yetersizlik nedenleri ile hastalar genellikle 30 yaş civarında kaybedilir<sup>27</sup>. Wolframin'i kodlayan kromozom 4p16.1'de yer alan 'Wolframin (WFS-1)' genindeki fonksiyon kaybına yol açan mutasyon sonucu oluşur. Çoğunluğu missens mutasyonlardır. Wolframin endoglukozidaz H sensitif membran glikoproteini ve ER'da lokalize olur, membran trafiği ve protein işlenmesinde rol alır, apoptoz yolağı ile beta hücre ölümünde önemli bir rolü vardır<sup>28</sup>. ER insülin dahil, birçok proteinin düzgün şekilde katlanmasını sağlamaktadır. ER hemostazında bozukluk ile stres oluşur ise çok sayıda katlanamamış ya da yanlış katlanmış protein ER'de birikir ve katlanamamış protein cevabı oluşturarak sorunu çözmeye çalışır<sup>29</sup>. Wolfram sendromunda ER stres düzeyi artar. Wolframin pankreasta beta hücrelerinde eksprese olur. Farklı ırklarda prevalansı değişmektedir. İngiltere'de diyabetlerin %0.57'sini oluştururken, Lübnan'da görülen diyabetlerin %4.8'i Wolfram sendromudur<sup>29</sup>. Kardeşlerin dikkatli incelenmesi gereklidir, çünkü sendromun bazı bulguları asemptomatik olabilir<sup>29</sup>.

Dördüncü kromozomda 4q22'de yer alan 'CISD2 WFS2 gen mutasyonu' sonucu diabetes mellitus ve optik atrofi gelişir fakat diabetes insipidus yoktur (30). Bu genin şimdilik 'ER intermembrane small protein (ERIS)' olarak isimlendirilen protein ürünü de ER'da lokalizedir<sup>29</sup>. Wolfram tanısı için diyabet ve optik atrofisinin 15 yaş öncesinde gelişmiş olması gerekir. ERIS genindeki mutasyonun, son yıllarda WFS1 gen mutasyonu sendromu olmayan otozomal dominant geçişli monogenik erişkin başlangıçlı diyabete de yol açabileceği rapor edilmiştir<sup>31</sup>. Tip 1 diyabete göre diyabet daha kolay kontrol altına alınabilir ve mikrovasküler komplikasyonlar daha az görülür<sup>32</sup>. Diyabet tanısı konulduğu zaman tüm hastalarda rutin oftalmoskopik inceleme gereklidir. Otoimmün olmayan insüline bağımlı diyabet formlarında çocuklarda özellikle kardeş ölümü öyküsü, ailede tip 1 veya Wolfram sendromu veya sağırılık öyküsü olması durumunda şüphelenilmelidir<sup>29</sup>. Aile bireyleri mutlaka genetik danışmanlık almalı ve rutin taramaya girmelidir.

## 12.4 MİTOKONDRIYAL DİYABET

Mitokondriler, oksidatif fosforilasyon ile hücrede enerji üretiminden sorumlu organellerdir. Kendilerine ait sirküler, sadece anneden kalıtılan çift zincirli DNA'ları mevcuttur. Her hücrede 100-1000 mtDNA kopyası mevcuttur<sup>33</sup>. Oksidatif fosforilasyon için gerekli olan proteinleri kodlarlar. Mitokondri proteinlerinin çoğu aslında çekirdek DNA'sı tarafından kodlanır. Mitokondri DNA'sında mutasyon diyabetin de bulgular arasında yer aldığı nörolojik hasara yol açar<sup>18</sup>. En sık klinik prezantasyon 'lösin taşıyıcı RNA-tRNA(Leu,UUR)-'yı kodlayan A3243G nükleotid çiftindeki nokta mutasyona bağlı maternal kalıtımı olan diyabet ve sağırılık sendromudur<sup>18,33</sup>. Diyabet başlangıç yaşı daha erken olabirse de genellikle 40 yaş civarıdır. Başlangıçta hafif bir hiperglisemi vardır, zamanla insülin ihtiyacı ortaya çıkar.

Sensorinöral işitme kaybı, A3243G mutasyon taşıyıcılarında diyabet gelişiminden önce ortaya çıkar. İşitme kaybı yüksek frekanslı seslerde görülmektedir. Bu hastalarda kardiyomyopati ve kas güçsüzlüğü de olabilir<sup>18</sup>. Pankreasta insülin sekresyonunda bozukluk mevcuttur. Mitokondri oksidatif fosforilasyon ile Krebs siklusu yardımı ile ATP üretimi ve oksijen kökenli serbest radikal üretir<sup>33</sup>. Aynı zamanda yağ asidi oksidasyonu, sitozolik kalsiyum konsantrasyon regülasyonu gibi görevleri vardır. Hücre apoptozunda da rol oynar<sup>33</sup>. A3243G mutasyonu ATP üretiminde azalma ile ATP/ADP oranını azaltarak K-kanal aracılı insülin sekresyonunu azaltır<sup>34</sup> (Şekil 1). İnsülin yapımında azalma, beta hücrelerinde yaşlanma ve apoptoza yol açar<sup>33</sup>. Sıklığı farklı popülasyonlarda değişmekle birlikte %0.2-2 arasında değişmektedir. Bu mutasyondaki fenotip çeşitliliği mitokondri DNA'sındaki heteroplazmiye bağlıdır (bazı kopyalarda mutasyon yoktur)<sup>33</sup>. *Laktik asidoz riski nedeni ile bu hastalarda metformin kontrendikedir*<sup>18</sup>. Tip 1 diyabette görülen antikolar bu hastalarda negatiftir ve bu hastalarda insülin direnci bulunmaz<sup>33</sup>. MODY (maturity-onset diabetes of the young) tipi diyabetten, maternal geçiş ve bilateral işitme kaybı ile ayırt edilebilir. Beş kHz üzerindeki frekanslarda sağırılık vardır. Mitokondriyal fonksiyon yeterli insülin sekresyonu için gerekli görülmektedir. Ayrıca son yıllarda mitokondriyal disfonksiyon gerek insülin direncine gerekse beta hücre disfonksiyonuna yol açarak tip 2 diyabet ile de ilişkilendirilmektedir<sup>35</sup>. İleride yapılacak mitokondriyal fonksiyon ve tip 2 diyabet çalışmaları, hem tip 2 diyabetin daha iyi anlaşılması hem de yeni ilaç gelişimi için önem arz etmektedir.

## 12.5 STİFF-MAN SENDROMU (STİFF-PERSON SENDROMU)

Mayo Kliniki'ten Dr. Frederick Moersch ve Dr. Henry Woltman, 1956 yılında kas rijiditesi ve spazmları olan ve dalgalı bir seyir gösteren ilk hastalarını 'Stiff-man sendromu' olarak tanımladılar. Ardından, 30 yıldan daha fazla süre

takip ettikleri toplam 14 hastanın izlemlerini yayınladılar<sup>36</sup>. Daha sonra Mayo Kliniği Nöroloji Bölümü'nden Dr. Howard 1963 yılında diazepamın bu hastalarda faydalı olduğunu rapor etti<sup>37,38</sup>. Bu sendrom organa özgü otoimmün bir hastalıktır, diğer otoimmün hastalıklar ile birliktelik gösterir ve birçok hastanın serum ve beyin omurilik sıvısında, gamma amino bütirik asit (GABA) sentezleyen enzim glutamik asit dekarboksilaz 65 kD (GAD65) izoformuna karşı otoantikorlar pozitif bulunur<sup>39</sup>. Bu antikorlar santral sinir sistemi ve pankreas beta hücrelerini tanımaktadır. Hastaların dörtte birinde tip 1 diyabet mevcuttur. Antikor düzeyleri, yalnızca tip 1 diyabeti olanlara göre çok daha yüksektir. Sadece tip 1 diyabeti olan hastalardaki antikorlar GABA üretimini azaltmazlar. Sendromda tip 1 diyabet dışında görülen diğer otoimmün hastalıklar; tiroidit, vitiligo, adrenal yetersizlik ve pernisiyöz anemidir. Sendromu olan hastalarda aksiyal kaslarda ilerleyici kas tutukluğu, rijidite ve spazm nedeni ile ciddi hareketsizlik oluşabilmektedir<sup>40</sup>. Karakteristik olarak, tutuk ve katı olan yürüyüş Frankenstein canavarı yürüyüşüne benzetilir. Postural refleksler kaybolduğundan, hasta kurşun asker gibi düşebilir ve kırık riski yüksektir<sup>38,40</sup>. Spazm ekstremitelere yayılabilir<sup>40</sup>. Sendromun anti-GAD antikorları yüksek olmayan paraneoplastik (anti-amfifisin antikor pozitifliği) ve idiyopatik varyantları da tanımlanmıştır<sup>38</sup>. Kadınlar daha sık olarak etkilenir, nadiren çocuklarda da görülür<sup>40</sup>. Nörolojik disfonksiyon olabileceği gibi spesifik fobi de olabilir. Elektromiyografi incelemesinde sürekli motor aktivite vardır ve diazepam ile düzelir<sup>37,38</sup>. Paroksizmal otonom disfonksiyon görülebilir ve ölüm sebebi olabilir<sup>40</sup>. Tedavi için benzodiazepinler kullanılabilir, cevapsızlık ya da toksisite durumunda GABA modüle edici ilaç olan baklofen kullanılabilir<sup>38</sup>. Bu ilaçlara cevap vermeyen ve hayatı tehdit eden durumlarda glukokortikoid ve intravenöz immünooglobulin, acil durumlarda ise plazmaferez kullanılabilir<sup>38,40</sup>.

#### KAYNAKLAR

- Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, et al. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev*, 29(3): 292-302, 2008.
- Balasubramanyam A, Nalini R. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. Section editör: Nathan DM, Deputy editör: Mulde JE, Uptodate 2014. www.uptodate.com, Erişim tarihi: Temmuz 2014.
- Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 144(5): 350-7, 2006.
- Banerji MA, Chaiken RL, Huey H, et al. GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. Flatbush diabetes. *Diabetes*, 43(6): 741-5, 1994.
- Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, et al. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes*, 44(7): 790-5, 1995.
- Umpierrez GE, Woo W, Hagopian WA, et al. Immunogenetic analysis suggests different pathogenesis for obese and lean African-Americans with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*, 22(9): 1517-23, 1999.
- Aizawa T, Katakura M, Taguchi N, et al. Ketoacidosis-onset noninsulin dependent diabetes in Japanese subjects. *Am J Med Sci*, 310(5): 198-201, 1995.
- Balasubramanyam A, Zern JW, Hyman DJ, et al. New profiles of diabetic ketoacidosis: type 1 vs type 2 diabetes and the effect of ethnicity. *Arch Intern Med*, 159(19): 2317-22, 1999.
- Pinero-Pilona A, Litonjua P, Aviles-Santa L, et al. Idiopathic type 1 diabetes in Dallas, Texas: a 5-year experience. *Diabetes Care*, 24(6): 1014-8, 2001.

- Tan KC, Mackay IR, Zimmet PZ, et al. Metabolic and immunologic features of Chinese patients with atypical diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 23(3): 335-8, 2000.
- Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and  $\beta$ -cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(11): 5090-9, 2003.
- Mauvais-Jarvis F, Smith SB, Le May C, et al. PAX4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes. *Hum Mol Genet*, 13(24): 3151-9, 2004.
- Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes*, 53(3): 645-53, 2004.
- Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(43): 17040-5, 2007.
- Maldonado MR, Otiniano ME, Cheema F, et al. Factors associated with insulin discontinuation in subjects with ketosis-prone diabetes but preserved beta-cell function. *Diabet Med*, 22(12): 1744-50, 2005.
- Hattersley A, Bruining J, Shield J, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*, 10 (Suppl 12): 33-42, 2009.
- Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr*, 80(3): 137-46, 2013.
- Nakhla M, Polychronakos C. Monogenic and other unusual causes of diabetes mellitus. *Pediatr Clin N Am*, 52(6): 1637-50, 2005.
- von Mühlendahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med*, 333(11): 704-8, 1995.
- Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *J Med Genet*, 39(12): 872-5, 2002.
- Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med*, 350(18): 1838-49, 2004.
- Edghill EL, Flanagan SE, Ellard S. Permanent neonatal diabetes due to activating mutations in ABCC8 and KCNJ11. *Rev Endocr Metab Disord*, 11(3): 193-8, 2010.
- Philla KQ, Bauer AJ, Vogt KS, et al. Successful transition from insulin to sulfonylurea therapy in a patient with monogenic neonatal diabetes owing to a KCNJ11 F333L [corrected] mutation. *Diabetes Care*, 36(12): e201, 2013.
- Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes*, 57(4): 1034-42, 2008.
- Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet*, 346(8988): 1458-63, 1995.
- Ohata T, Koizumi A, Kayo T, et al. Evidence of an increased risk of hearing loss in heterozygous carriers in a Wolfram syndrome family. *Hum Genet*, 103(4): 470-4, 1998.
- d'Annunzio G, Minuto N, D'Amato E, et al. Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes, optic atrophy, and deafness): clinical and genetic study. *Diabetes Care*, 31(9): 1743-5, 2008.
- Riggs AC, Bernal-Mizrachi E, Ohsugi M, et al. Mice conditionally lacking the Wolfram gene in pancreatic islet beta cells exhibit diabetes as a result of enhanced endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Diabetologia*, 48(11): 2313-21, 2005.
- Rigoli L, Di Bella C. Wolfram syndrome 1 and Wolfram syndrome 2. *Curr Opin Pediatr*, 24(4): 512-7, 2012.
- Amr S, Heisey C, Zhang M, et al. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. *Am J Hum Genet*, 81(4): 673-83, 2007.
- Bonnycastle LL, Chines PS, Hara T, et al. Autosomal dominant diabetes arising from a Wolfram syndrome 1 mutation. *Diabetes*, 62(11): 3943-50, 2013.
- Cano A, Molines L, Valéro R, et al; French Group of Wolfram Syndrome. Microvascular diabetes complications in Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness [DIDMOAD]): an age- and duration-matched comparison with common type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 30(9): 2327-30, 2007.

33. Maassen JA, Jahangir Tafrechi RS, Janssen GM, et al. New insights in the molecular pathogenesis of the maternally inherited diabetes and deafness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 35(2): 385-96, 2006.
34. Maassen JA, 'T Hart LM, Van Essen E, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation *Diabetes*, 53(Suppl 1): S103-S109, 2004.
35. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*, 307(5708): 384-7, 2005.
36. Moersch FP, Woltman, HW. Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm (Stiff-man syndrome): Report of a case and some observations in 13 other cases. *Proc Staff Meet Mayo Clinic*, 31(15): 421-7, 1956.
37. Howard FM Jr. A new and effective drug in the treatment of the stiff-man syndrome: preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 38: 203-12, 1963.
38. McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, et al. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes. *Arch Neurol*, 69(2): 230-8, 2012.
39. Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 318(16): 1012-20, 1988.
40. Helfgott SM. Stiff-person syndrome. Section editors: Targoff IN, Shefner JM. Deputy editör: Romain PL. Uptodate 2014. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), Erişim tarihi: Temmuz 2014.



Uz. Dr. M. Mustafa DEMİRPENÇE<sup>1</sup>, Prof. Dr. Mitat BAHÇECİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı;

<sup>2</sup>İzmir Kent Hastanesi, İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı, İZMİR

### ÖZET

Birden fazla endokrin organın otoimmün disfonksiyonu olarak tanımlanan otoimmün poliglandüler sendromun (OPS) etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Ancak altta yatan genetik özelliklerin, otoimmünitenin ve bazı çevresel faktörlerin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. OPS, genellikle tip 1 ve 2 olmak üzere 2 alt gruba ayrılmakta ise de, daha iyi sınıflandırılmasını sağlayabilmek için 4 alt gruba ayrılmasını önerenler de bulunmaktadır.

Otoimmün poliglandüler sendrom-1 (OPS-1) otozomal resesif olarak geçer ve, otoimmün regülatör (AIRE) gen mutasyonu sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. OPS-1'de yaşamın ilk yıllarında kronik mukokutanöz kandidiyazis, sonraki yıllarda kronik hipoparatiroidi ve primer adrenal yetersizlik ana bileşenleri oluşturur. Kadın/erkek oranı 0.8/1 ile 2.4/1 arasında değişmektedir. Tanı için en az iki hastalığın bulunması gerekmektedir.

Otoimmün poliglandüler sendrom-2 (OPS-2) polijenik kalıtım gösterir. Addison hastalığı, tip 1 diabetes mellitus (T1DM) ve otoimmün tiroid hastalığı ana bileşenlerini içerir. OPS-2'nin prevalansı 1/20.000 iken kadın/erkek oranı ortalama olarak 3/1 dir. En sık 3. ve 4. dekatlarda başlar.

Tip 1 diabetes mellitus tüm OPS tiplerinin bir bileşeni olarak görülebilmektedir. Ortaya çıkan diyabet otoimmün (tip 1A) olup tanısı ve tedavisi diğer tip 1 diyabetlilerden farklıdır. T1DM patogenezinin daha iyi anlamak için otoimmün hastalıklar iyi analiz edilmelidir. T1DM tanısı olması özellikle paratiroid, tiroid ve böbreküstü bezleri gibi ve diğer endokrin dokuları hedefleyen otoimmün hastalıklar için de bir risk artışı olduğundan, T1DM'li tüm olguların OPS'nin diğer bileşenleri yönünden kişisel ve ailesel anamnezleri detaylı olarak alınmalı ve eşlik edebilecek otoimmün organ tutulumları yönünden gerekli taramaları yapılmalıdır. Saptanan her bir organ yetersizliğinin tedavisine hemen başlanması olası morbidite ve mortaliteyi engelleme açısından önemlidir.

### 13.1 OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER SENDROMLARA GENEL BAKIŞ

**Tarihçe:** Antikorların keşfedildiği 1950 ve 1960 yılları arasında otoimmün hastalıklar konusunda büyük gelişmeler sağlanmıştır. Roitt ve Doniach 1956'da Hashimoto tiroiditi olan hastalarda dolaşımda tiroid bezi ve tiroksin oluşumunda görevli enzimlere karşı oluşan antikorları tanımlamışlardır<sup>1</sup>. Takip eden yıllarda Graves'li hastaların serumlarında TSH reseptörlerine bağlanan IgG yapısında, uzun etkili stimulan antikorlar tanımlanmıştır<sup>2,3</sup>. İdyopatik Addison hastalığı olan kişilerin adrenal korteksleri üzerinde yapılan çalışmalar sonrası antikor varlığı ise ilk kez 1957 yılında Anderson tarafından tanımlanmıştır<sup>4</sup>.

Tip 1 diabetes mellitus, pankreas adacıklarında beta hücrelerinin yıkımı ile seyreden, kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Genellikle çocuklukta ya da adölesan çağda tanısı konulur, çoğunlukla otoimmün beta hücre destrüksiyonuna bağlı olduğu bilinmektedir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) etyolojik kriterlere göre hastalığın tip 1A (immün aracılı) ve tip 1B (diyabetin insülin yetersizliği ile seyreden diğer formları) olmak üzere iki ana başlıkta incelenmesini önermektedir<sup>5</sup>.

Tip 1 diabetes mellitusun otoimmün kökenli olabileceğini düşündüren ilk önemli bulgu, 1965 yılında yeni tanı konulmuş diyabetli bir çocuğun otopsisinde pankreasta insülitis saptanmasıdır. Daha sonraki yıllarda hastalığın spesifik HLA (insan lökosit antijen) alelleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>6</sup>.

Tablo 13.1. Otoimmün poliglandüler hastalıklar<sup>8</sup>

Etkilenen organ	Hastalık	Otoantijen
Tiroid - Tirositler	Graves hastalığı Hashimoto tiroiditi İdiyopatik miksödem	TSH reseptörü Tiroid peroksidaz Tiroglobulin
Adrenal korteks	Addison hastalığı	21- hidroksilaz
Gonadlar (testis ve over)	Gonadal yetersizlik	17 $\alpha$ -hidroksilaz P450 yan zincirden ayrılmış enzimler
Paratiroid	Hipoparatiroidi	Kalsiyum algılayan reseptörler
Endokrin pankreas	Tip 1 diabetes mellitus	Glutamik asit dekarboksilaz Tirozin fosfataz İnsülin
Mide	Kronik atrofik gastrit Pernisiyöz anemi	H <sup>+</sup> K <sup>+</sup> ATP-az pompası İntrensek faktör
İntestinal sistem	Çölyak hastalığı İdiyopatik malabsorpsiyon	Transglutaminaz Triptofan hidroksilaz
Karaciğer	Kronik otoimmün hepatit	P450 (IID6, IA2)
Hipofiz	Lenfositik hipofizitis	68, 49, 43 kD insan hipofiz membran antijenleri
Deri	Vitiligo Alopesi	SOX9, SOX10, tirozinaz Tirozin hidroksilaz
Kas	Myastenia gravis	Asetilkolin reseptörleri

Daha sonra 1990'lı yıllardan itibaren yapılan araştırmalarda self antijenler ve onlara karşı gelişen otoantikolar bulunmuş, immün aktivasyon ve beta hücre destrüksiyonunda rol alan hücre yüzey molekülleri tanımlanmış, ayrıca HLA moleküllerinin peptidleri bağlama şeklinin T1DM için yatkınlık ya da direnç durumunu belirlediği anlaşılmıştır<sup>7</sup>.

Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ve Addison hastalığının yanı sıra, daha önce idiyopatik hastalıklar olarak tanımlanan kronik atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, kronik hipoparatiroidi, prematüre over yetersizliği, vitiligo, alopesi, otoimmün hepatit, myastenia gravis gibi hastalıkların patogenezi de hedef organlardaki otoantijenlere karşı gelişen ve dolaşımda bulunan otoantikoların önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (Tablo 13.1)<sup>8</sup>.

**Sınıflama:** OPS, ilk kez 1980'de Neufeld ve Blizzard tarafından birden fazla endokrin bezin kombine otoimmün hasarıyla karakterize bir dizi klinik birtelikelik durumu olarak tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır<sup>9</sup>. Bu sınıflandırmadaki göreceli olarak sık görülen iki büyük gruba (OPS Tip 1 ve Tip 2) ek olarak, alt tipleri 2001'de Betterle ve arkadaşları tarafından ayrıntılandırılan OPS Tip 3 ve hiçbir gruba uymayan OPS Tip 4 tarif edilmiştir<sup>10</sup>. OPS tipleri gruplara göre Tablo 13.2'de özetlenmiştir.

Tip 1 OPS: 'otoimmün poliendokrinopati, kandidiyazis, ektodermal distrofi' (APECED: *Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy*) sendromu olarak da tanımlanmaktadır. Poliglandüler hastalık fenotipleri, nadir

Tablo 13.2. Otoimmün poliglandüler sendromların sınıflandırılması<sup>8</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Tip 1: Kronik mukokutanöz kandidiazis, kronik hipoparatiroidi, Addison hastalığı (tanı için en az ikisi olmalıdır)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tip 2: Addison hastalığı (her zaman olmalı), otoimmün tiroid hastalığı, tip 1 diyabet</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tip 3: Otoimmün tiroid hastalıkları ve diğer otoimmün hastalıkların birlikte bulunması (Addison hastalığı ve/veya kronik hipoparatiroidi olmamalı)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tip 4: İlk 3 gruptaki hastalıkların olmadığı organ-spesifik otoimmün hastalıkların birlikte bulunması.</li> </ul>

olmalarına rağmen, daha yaygın görülen hastalıklara dair önemli bilgiler sağlayabilir.

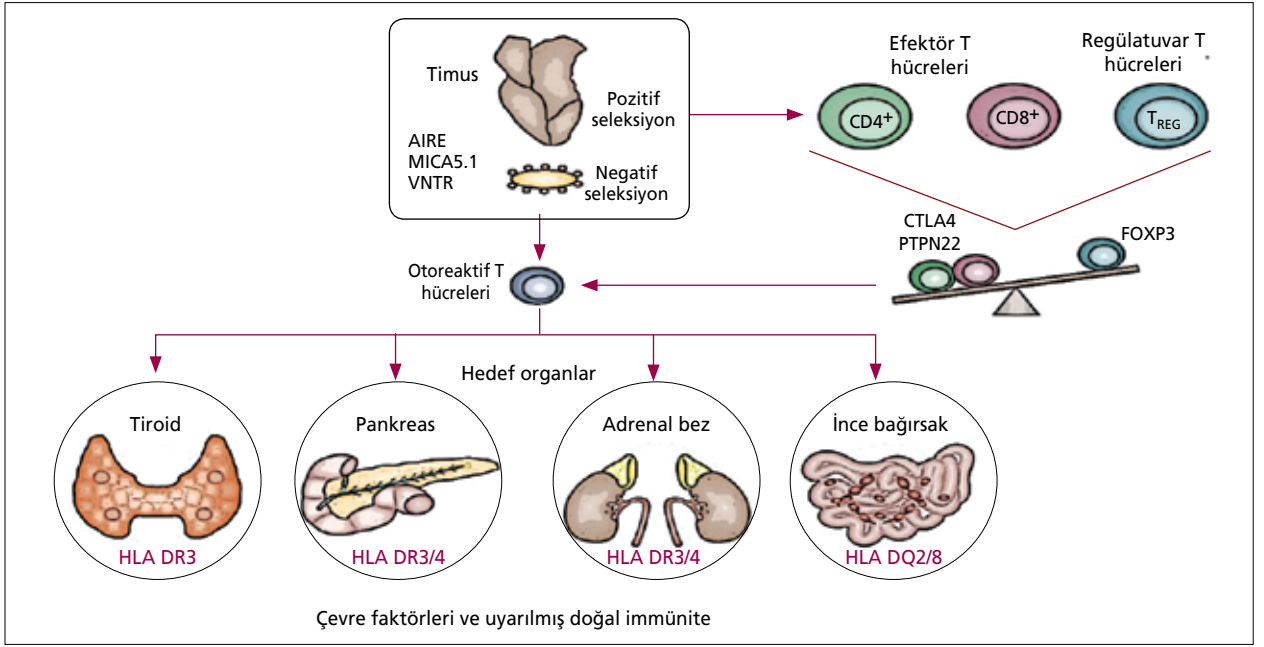
Otoimmün tiroid hastalığına (Hashimoto ya da Graves) ek olarak, OPS-1 tanımına giren otoimmün hastalıklar (hipoparatiroidi, otoimmün adrenal yetersizlik) dışında en az bir otoimmün hastalık varlığı OPS-3'ü oluşturur. Otoimmün adrenal yetersizlik dışında OPS-2 ile benzer özelliklere sahip olduğu için bu sendromun OPS Tip 2b olarak isimlendirilmesini savunan görüşler de vardır.

Betterle ve arkadaşları, 2001 yılında OPS-3 için, otoimmün tiroid hastalığı tipi ve eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların varlığına dayanan ayrıntılı bir sınıflandırma sistemini önermişlerdir. Bu sınıflandırmaya göre otoimmün tiroid hastalığı olarak Tip 3A ve Tip 3B'de Hashimoto tiroiditi, Tip 3C ve Tip 3D'de Graves hastalığı bulunmaktadır<sup>10</sup>.

- OPS Tip 3A → Hashimoto tiroiditine ek olarak, tip 1A diyabet, otoimmün insülin sendromu (Hirata hastalığı) ve prematür over yetersizliğinden en az biri bulunur.
- OPS Tip 3B → Hashimoto tiroiditine ek olarak, kronik atrofik gastrit, Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, otoimmün hepatit ve primer biliyer sirozdan en az biri vardır.
- OPS Tip 3C → Graves hastalığına ek olarak, vitiligo, alopesi, myastenia gravis, Stiff-man sendromu ve multipl sklerozdan en az biri bulunur.
- OPS Tip 3D → Graves hastalığına ek olarak, SLE, mikst konnektif doku hastalığı, romatoid artrit, seronegatif artrit, Sjögren sendromu, antifosfolipid sendromu ve vaskülitten en az biri vardır.

Diğer OPS tiplerine uymayan otoimmün klinik tablo birtelikelikleri OPS Tip 4 grubunda toplanmıştır. OPS-4 diyebilmek için OPS-1, OPS-2 ve OPS-3 gruplarından herhangi birinin özelliklerini taşımayan en az 2 otoimmün hastalığın varlığı gösterilmelidir.

Muhtemel bir sınıflandırma hatasını önlemek için OPS-4 grubuna dahil edilmek istenen hastalarda, klinik ve laboratuvar incelemeler yapılarak OPS'nin diğer gruplarına ait hastalıkların dışlanması gerekir. Adrenal ya da tiroid hastalığı olmayan T1DM'li bir kişide gelişen çölyak hastalığı bu grup için örnek gösterilebilir.



Şekil 13.1. Otoimmün poliglandüler sendromların patolojisi

Diğer bir otoimmün poliendokrin sendrom olan 'immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı geçiş' (IPEX) sendromu yaşamın ilk aylarından itibaren başlayan otoimmün orijinli bir hastalık olup, kronik diyare, ekzematöz dermatit ve endokrinopati ile karakterizedir. Lenfoid dokulardaki regülatör T lenfositlerde bulunan forkhead box P3 (FOXP3) gen mutasyonları immün disfonksiyona yol açar.

Sendromda en sık görülen endokrin bozukluklar T1DM ve otoimmün tiroid (Hashimoto ya da Graves) hastalığıdır. Otoimmün nedenli diğer klinik bulgular, Coombs pozitif hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, nötropeni ve tübüler nefropatidir.

Endokrin sistemin patojen otoimmün yanıtların ortak bir hedefi olması, son zamanlarda otoimmün endokrin

hastalıkların daha iyi anlaşılmasını sağlamış, böylece bu hastalıkların tanı ve tedavisinde gelişmelere neden olmuştur. OPS'ler immün ilişkili etkilere sekonder multipl endokrin organların işlevsel yetersizliği olarak tanımlanmaktadır<sup>11</sup>.

**İmmünoloji:** Hücresel immün süreçler, OPS'lerde major rol oynar. CD4<sup>+</sup> T hücreleri antijen sunan hücreler ile karşılaştığında sitokin oluşturabilen hücelere (Th-1, Th-2, Th-17, regülatör veya Treg) farklılaşırlar. Th-1 hücreleri intrasellüler patojenlere karşı immünite ve antijen sunumunu düzenleyen IL-2, IL-10, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  üretir. Th-2 ise allerjik hastalıkların önemli mediyatörleri, parazitlere karşı immünite ve humoral yanıt ile ilişkili olan IL-4, IL-5 ve IL-13 üretir. Th-17 hücreleri otoimmün süreçlere ve inflamasyona katılan IL-17, IL-17F, IL-21, IL-22 ve IL-26 üretir. Treg hücrelerinin major ürünü CD25'dir. Treg hücreler immün sistemin doğru

Tablo 13.3. Tip 1 diyabet ile ilişkili otoimmün sendromların sınıflandırılması<sup>17</sup>

Özellikler	OPS-1	OPS-2	IPEX
Major komponentler	Addison hastalığı, hipoparatiroidi, mukokütanöz kandidiyazis	Addison hastalığı, tip 1 diyabet, otoimmün tiroid hastalığı	Otoimmün enteropati, neonatal diabetes mellitus, egzema
Diyabet sıklığı	%20	%50	> %60
Başlangıç yaşı	Çocukluk	Adölesan , yetişkinlik	Bebeklik
Kadın/erkek oranı	Eşit/değişken	Kadın >erkek	Sadece erkeklerde
Gen ve kalıtım	AIRE, otozomal resesif	Polijenik (MHC ve diğerleri)	FOXP3, X'e bağlı (sadece erkeklerde)
Patogenez	Otoreaktif T hücrelerinin negatif seleksiyona uğramaması.	Bilinmiyor	Treg defekti sonucunda T-hücrenin aktivasyonu ve proliferasyonunda bozulma
İmmünolojik fenotip	Yüksek titrede antikolar, intrasellüler enzimler, sitokinler (Interferon , Th-17 ), Kandidiyal yatkınlık	Organa özgü antikolar, anti-21-hidroksilaz (Addison hastalığı), anti-GAD, IA-2 (tip 1 diyabet)	Lenfositoz, eozinofili, artmış sitokinler, IgE yüksekliği
Minör komponentler	Malabsorbsiyon, hepatit, asplenizm, alopesi, vitiligo, keratit, diş minesi displazisi, ooforit	Otoimmün gastrit, çölyak hastalığı, Vitiligo, ooforit.	Otoimmün tiroid hastalığı, egzema, hemolitik anemi, trombositopeni, lenfadenopati

çalışmasında önemli bir role sahiptir. Treg hücrelerin sayısının veya fonksiyonlarının artması, bu hücrelerin otoimmün hastalıklara karşı supresyon yapıcı etkisini artırabilir (Şekil 13.1). Treg hücrelerin sayısının azalması ile myastenia gravis, supresyon yapıcı etkisinin azalması ile multipl skleroz olduğu rapor edilmiştir<sup>11,12</sup>.

Otoimmün hastalıklarda bağışıklık süreçleri, hem hücresel (ilerleyici T hücre disfonksiyonu) hem de humoral (organa özgü otoantikörlerin üretimi) bozuklukların etkileşimi sonucunda T1DM gelişimi gibi spesifik organ hasarına neden olan durumlar ile sonuçlanmaktadır. OPS tipleri tanımlanmış genetik ve klinik özellikler göz önüne alınarak oluşturulmuştur.

OPS-1, OPS-2 tiplerinin ve IPEX sendromunun genetik ve klinik özellikleri Tablo 13.3'de belirtilmiştir<sup>13</sup>.

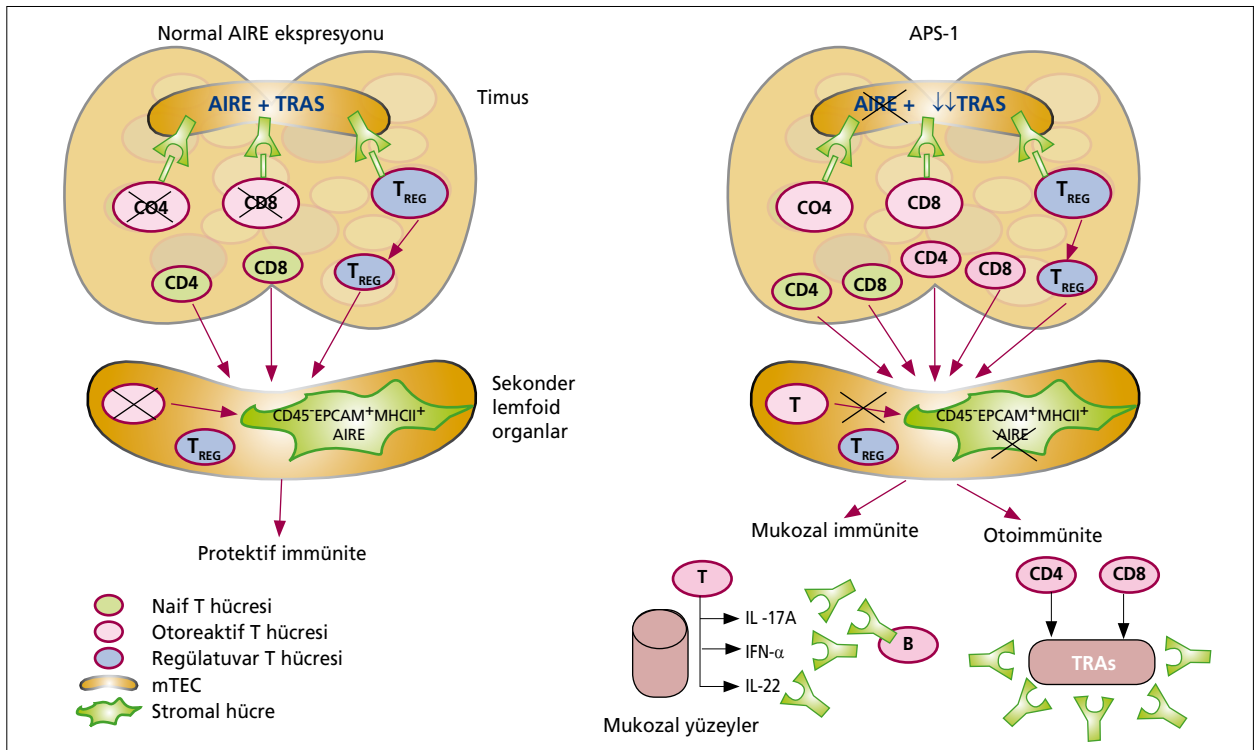
### 13.2 OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER SENDROM-1 (OPS-1)

**Epidemiyoloji ve etyoloji:** OPS-1 çocukluk çağında başlayan 21q22.3 kromozomda yer alan otoimmün düzenleyici AIRE gen mutasyonunun sebep olduğu monojenik poliendokrin bir hastalıktır<sup>14</sup>. Otozomal resesif olarak geçer. AIRE gen ürünleri timus, lenf nodları, pankreas, adrenal korteks ve fetal karaciğer dokusunda düzenlenir. Bu gen, T hücrelerinin

timus bezinde gelişimi esnasında organa spesifik antijenlerin sunumundan sorumlu olan transkripsiyon faktörlerini kodlar (Şekil 13.2). Prevalans, çoğu ülkeyi yansıttığı düşünülen Norveç'te 1:90000<sup>15</sup> ve İrlanda'da 1:130000 olarak saptanmıştır. Daha sık görüldüğü ülkeler olan Finlandiya'da 1:25.000 ve İranlı Musevilerde 1:9000 oranında görülmüştür<sup>16</sup>.

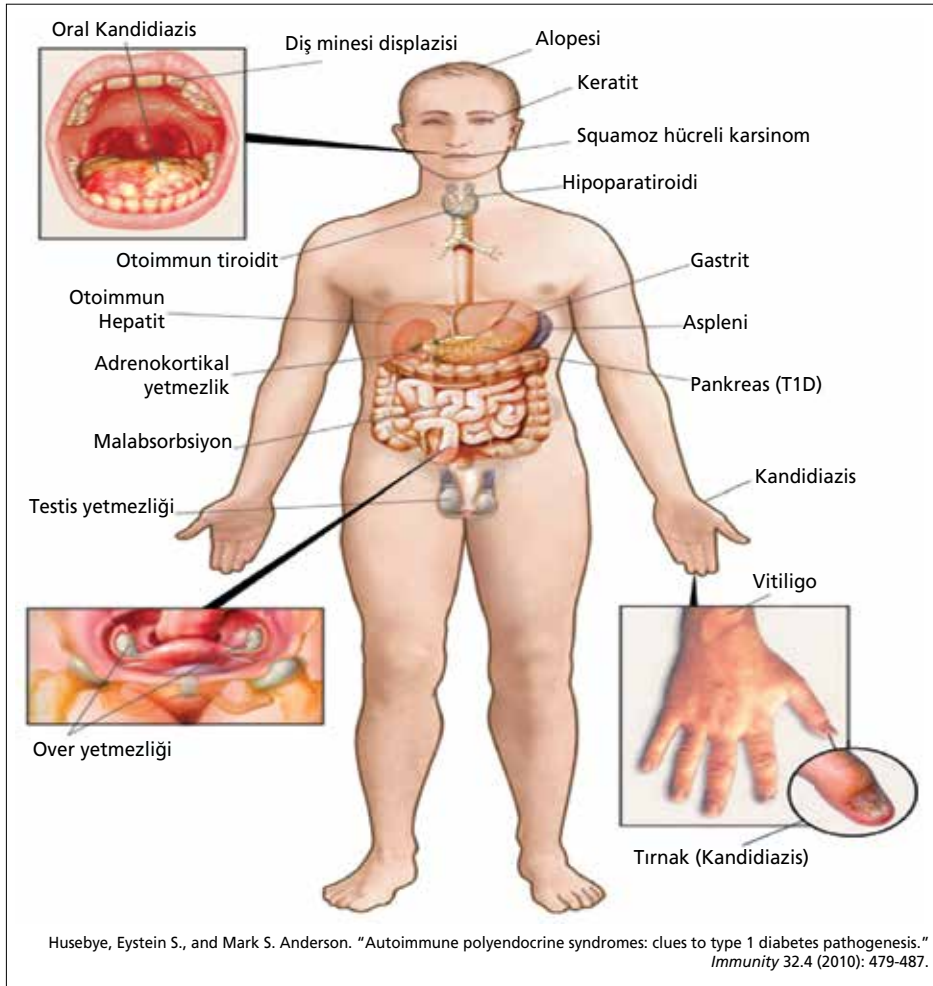
Yaygın kullanılan terim OPS-1 olmakla beraber, ayrıca APECED sendromu olarak da tanımlanır. OPS-1 tanısı koymak için hipoparatiroidi, adrenal yetersizlik ve kronik mukokutanöz kandidiyazis tanılarından en az iki tanesi bulunmalıdır. OPS-1'de çeşitli görünümeler belirtilmiştir (Şekil 13.3)<sup>17</sup>.

**Kronik mukokutanöz kandidiyazis:** OPS-1 tanılı vakaların hemen hepsinde görülür. *Candida albicans* tarafından oluşturulan yüzeysel deri infeksiyonudur. Hastaların çoğunda çocukluk çağında başlayan ve ilk belirti olarak ortaya çıkan durumdur. Özellikle yaşamın ilk 5 yılında ortaya çıkar. Kalın gri veya beyaz plaklar, hiperkeratozis ve incelmış mukoza ve lökoplaki alanları gözlenebilir (Şekil 13.4A). Lezyonlar sıklıkla cilt (vücut yüzeyinin <5'i), tırnaklar, oral mukoza (Şekil 13.4B) ve vajinal mukoza ile sınırlıdır, nadiren kandida özefajiti görülebilir. Özefajiyal mukozitis substernal ağrı ve disfajiye, semptomatik intestinal kandidiyazis ise karın ağrısı, midede şişkinlik ve ishale yol açabilir. Kadın hastalarda kronik vulvovajinitis olabilir. Tedaviye dirençli olan veya tedavi edilmediği için skuamöz hücreli özefagus kanserine dönüşen özafajiyal kandidiyazis vakaları rapor edilmiştir<sup>18</sup>.



Şekil 13.2. Otoimmün Hastalıklarda AIRE Gen Fonksiyonu.

Akivav, E. M. et al. (2010) The role of AIRE in human autoimmune disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* doi:10.1038/nrendo.2010.200



Şekil 13.3. Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 de çeşitli görünüşler<sup>17</sup>

Selektif olarak T-lenfosit defekti olup B-lenfositler korunmuş için sistemik kandidiyazis beklenmez. Ancak immün supresif tedavi alanlarda sistemik kandidiyazis görülebilir, yine de sendromun ana bileşeni kandidiyazis olduğu için OPS-1, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bir immün yetersizlik tablosu olarak kabul edilmiştir<sup>19</sup>.

Tedavisinde uzun dönem kullanımda direnç gelişimi olmasına rağmen genellikle etkili olan azol türevi amikonazol, ketokonazol, itrakonazol ve flukonazol gibi antifungal ilaçlar önerilmektedir<sup>20</sup>. Tedavide önemli bir nokta bu tür ilaçların steroid sentezi üzerinde inhibisyon yapıcı etkisinin olmasıdır. Bu nedenle adrenal yetersizlik açısından dikkatli olunmalıdır. Tedavide amfoterisin B ve nistatin gibi polien grubu antifungal ilaçlar da tercih edilebilir. Özellikle oral ve özofajiyal kandidiyazis saptandığında skuamöz hücreli kansere dönüşümünün önlemek için infeksiyon kontrol altına alınmalıdır<sup>18</sup>.

**Kronik hipoparatiroidi:** Hipoparatiroidinin etiopatolojisi tam olarak aydınlatılmış değildir. Kalsiyum algılayan reseptörlere karşı oluşan antiparatiroid antikorlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>21</sup>. OPS-1 tanısı konan hastaların alındığı bir

çalışmada ise etiopatogenezden sorumlu olabilecek antijenlere karşı oluşan antikorlar incelenmiş, hipoparatiroidide antikor ilişkisi gösterilememiştir<sup>22</sup>. Mukokutanöz kandidiyazis tanısı sonrası sıklıkla 10 yıl içinde ortaya çıkar. Hipoparatiroidinin daha erken görüldüğü OPS-1 olgularının ayırıcı tanısında Di George sendromu (timik aplazi/hipoplazi + hipoparatiroidi) düşünülmelidir. Genellikle adrenal yetersizlikten önce tespit edilir ancak bazen tedavi edilmeyen adrenal yetersizlikli hastalarda hipokalsemi maskelenmiş olabilir ve steroid replasmanı sonrası aşikar hale gelebilir. Hipokalsemiye bağlı olarak tetani, karpopedal spazm, ekstremitelerde paresteziler, bacak krampları, konvülsiyonlar, laringospazm, katarakt ve EKG’de Q-T mesafesinde uzama görülebilir.

**Adrenal yetersizlik:** Addison hastalığı adrenal yetersizliğin en sık sebebidir. Otoimmünite etkisi ile adrenal korteks destrüksiyonu sonucunda kortizol, aldosteron ve adrenal androjenlerin eksikliği ile sonuçlanır. Thomas Addison tarafından ilk olarak bir hasta grubunda ağır anemi, vitiligo, adrenalitis veya adrenal atrofi saptanması ile 1849 yılında tanımlanmıştır. Wilks tarafından 1862 yılında primer adrenal yetersizlik (Addison hastalığı) olarak adlandırılmış ve genel



Şekil 13.4. Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis; A. Yüzeysel tutulum B. Oral tutulum

popülasyonu 1/100.000 oranında etkilediği rapor edilmiştir. Otoimmün adrenal yetersizlik sitotoksik T hücreleri tarafından adrenal korteks destrüksiyonu sonucunda oluşmaktadır. Hastalığın aktif fazında mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenir. Adrenal korteks hücrelerinin her üç katmanında da nekroz ve pleomorfizm görülebilmektedir. Addison hastalığının patogenezinde sitokrom P450 yan zincir 21-hidroksilaz enzimine karşı oluşan anti-21-hidroksilaz antikoru major rol oynar. Addison hastalığı tanısı öncesinde tarama açısından anti-21-hidroksilaz kullanılmaktadır. Addison hastalığında genetik yatkınlık 6. kromozom üzerinde majör histokompatibilite (MHC) kompleksi ile bağlantılıdır. HLA DRB1\*0404/DQ8-DRB1\*0301/DQ2 gibi genotipler izole Addison hastalığı olan kişilerde daha sık görülmektedir<sup>23</sup>. MHC içinde ikinci bir alan olan MHC sınıf I ile ilgili MIC-A Addison hastalığı ile bağlantılı olup özellikle homozigot MIC.A5.1 (alel 5.1) 8 kat artmış Addison riski ile birlikte dir<sup>24</sup>.

Adrenal yetersizlikte kusma, iştahsızlık, hipoglisemi, açıklanmayan kilo kaybı, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, hipotansiyon ve tuz kaybı olabilir. Primer adrenal yetersizlikte en spesifik bulgu deri ve mukozal yüzeylerde görülen hiperpigmentasyondur. Hiperpigmentasyon, aşırı miktarda artmış adrenokortikotrop hormonun (ACTH; kortikotropin), melanositlerin yüzeyindeki melanokortin-1 reseptörlerine bağlanarak melanositleri uyarması sonucunda melanin pigmentinin artışı ile ilişkilidir. Melanosit stimulan hormon (MSH) aktivitesi ve beta lipotropin gibi yan ürünlerin yüksekliği de hiperpigmentasyon gelişiminde rol oynar. En önemli laboratuvar bulguları hiponatremi, hiperkalemi ve asidozdur. Ayrıca kortizol düzeyinin azalması ile insülin ihtiyacında azalma sonucunda hipoglisemi atakları olabilir. Tedavide hidrokortizon önerilmektedir. Hidrokortizon için etkin doz kişiye özel olup en sık önerilen sabah 10 mg, öğle 5 mg, akşam 5 mg olarak bölünmüş dozlarda kullanımdır. Aldosteron eksikliği için tedaviye fludrokortizon da eklenmelidir. Adrenal

yetersizlik ile birlikte hipotiroididen şüphe duyulduğunda, Addison krizi riski göz önüne alınarak öncelikle kortizon tedavisi düzenlenmeli, tiroid hormonu karaciğerde kortizol metabolizmasını artıracığından ilk olarak tiroid replasmanı ile tedaviye başlanılmasından kaçınılmalıdır<sup>25</sup>.

Tip 1 diyabeti olan ve OPS-1 düşünülen hastalarda Addison hastalığını taramak için iki yılda bir 21-hidroksilaz antikoru- na bakmak pratik olabilir. Antikor pozitifliği saptandığında sabah bazal kortizol, ACTH ve plazma renin aktivitesi (PRA -yatar pozisyonunda) ve kortikotropin stimülasyon testi ile ileri tetkik yapılabilir. Asemptomatik durumlarda yıllık bazal kortizol ve ACTH düzeyleri görülebilir.

**Diğer endokrin organ tutulumları:** Ayrıca nadir olarak diğer endokrin bezlerde (tiroid, pankreas adacıkları, overler), gastrointestinal sistem ve ektodermal yapılarda otoimmün hastalıklar oluşabilir<sup>26,27</sup>. Doku ve organ spesifik otoantijenlere karşı otoantikörlerin tespit edilmesi ve tanımlanması OPS-1 tanısını kolaylaştırmıştır (Tablo 13.1)<sup>8</sup>. Endokrin dışı organ tutulumları arasında özellikle otoimmün hepatit, vitiligo, pernisiyöz anemi, ekzokrin pankreas yetersizliği, keratopati ve alopesi gibi klinik durumlar bulunabilir<sup>26</sup>.

**İmmünoloji ve tanı:** OPS-1 tanısı çocukluk döneminde kensa bile kandidiyazis veya hipoparatiroidi yokluğunda OPS-1 ile OPS-2 arasında ayırım yapmanın zor olduğu vakalar rapor edilmektedir.

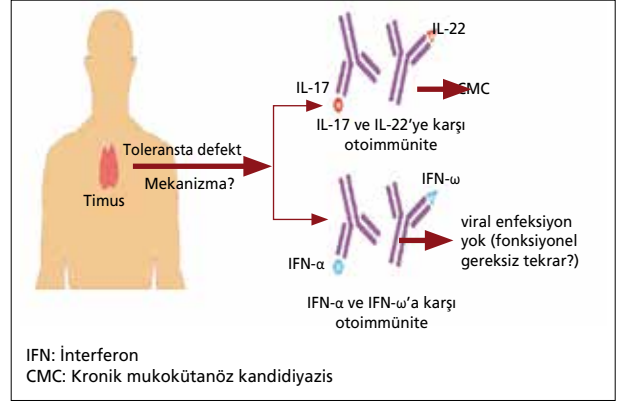
Bu hastaların çoğunda tip 1 interferon alfa (tip 1 IFN- $\alpha$ ) veya interferon omega (IFN- $\omega$ ) alt tiplerinin antikör reaktivitesi saptanmıştır. Bu yüzden tip 1 interferon otoantikörlerinin OPS-1 hastalarını saptamak için yararlı bir tanı aracı olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Şekil 13.5)<sup>15,29</sup>. Benzer otoantikörler özellikle geç başlangıçlı myastenia gravis ve timoma hastalarında da tanımlanmıştır<sup>28</sup>.

Genel olarak OPS-1 hastalarında tip 1 interferon antikorlarının varlığında viral enfeksiyonlara duyarlılık durumunda bir artış gösterilmemiştir. Bir çalışmada OPS-1 li hastalarda Th-17 hücresi ve bazı sitokinlerden IL-17A, IL-17F ve IL-22'ye karşı oluşan antikorların kandidiyal enfeksiyonlara duyarlılığı artırdığı gözlenmiştir<sup>30</sup>.

İnterferon ve Th-17 hücre sitokin antikorlarına ek olarak OPS-1'li hastalarda etkileri doku spesifik olan ve sıklıkla dokularda ana fonksiyon görevi gören protein yapısındaki otoantijenlere karşı yüksek titrede antikorlar bulunabilir. Örneğin 21-hidroksilaz (adrenal steroid sentezinde rol oynar) antikorları varlığında adrenal yetersizlik, buna karşılık triptofan hidroksilaz (serotonin sentezinde rol oynar) antikorları varlığında intestinal malabsorbsiyon durumu oluşabilir. Hipoparatiroidi bulunan OPS-1'li hastalarda paratiroid spesifik protein NALP5 otoantijenlerine karşı gelişen otoantikorların tanı testi olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir<sup>31</sup>. OPS-1 hastalarında T1DM yaygın olarak görülmektedir. İzole T1DM ile karşılaştırıldığında bazı antikorlarda farklılık görülmektedir. Anti-glutamik asit dekarboksilaz 65 antikorları (Anti-GAD65) ve adacık hücresi sitoplazmik antikorları (islet cell cytoplasmic antibodies: ICA), OPS-1'li hastalarda yaygın olarak görülürken, bu antikorların izole T1DM'de %27 oranında pozitif saptandığı bildirilmiştir. T1DM komponenti olan OPS-1 tanısında, beta hücre harabiyetini yansıtan tirozin fosfataz benzeri transmembran proteine karşı oluşan antikorun (islet associated antibody-2: IA-2), anti-GAD ve ICA'dan daha spesifik bir tanı aracı olduğu rapor edilmektedir. OPS-1'li hastalarda özellikle IA-2 ve ICA, T1DM tanısından yıllar önce pozitif saptanabilmektedir<sup>32</sup>.

Monojenik otozomal resesif biçimde kalıtılan OPS-1'e yol açan mutant genin AIRE olduğu, insan genetiği ile ilgilenen bilim adamları tarafından tanımlanmıştır. AIRE gen mutasyonu, OPS-1'de vakaların %95'inden fazlasından sorumludur ve 70'ten fazla farklı mutasyon çeşidi bildirilmiştir. Özellikle İtalyan bir ailenin; otoimmün poliendokrinopati, ektodermal distrofi ve otoimmün tiroidit saptanan bireylerinde heterojen olarak ekzon-6 üzerinde missens G228W mutasyonu saptanmış, buna karşılık etkilenmemiş aile bireylerinde ve kontrol gruplarında mutasyon gözlenmemiştir<sup>33</sup>. Heterojen fare modellerinde G228W mutasyonu oluşturulduğunda artmış otoimmün duyarlılık izlenmemiştir<sup>34</sup>. Finlandiyalı hastaların %80'den fazlasında nonsense mutasyon olan R257X<sup>35</sup>, İranlı Musevi hastalarda sıklıkla missens Y85C mutasyonu<sup>36</sup>, Sardunya bölgesinde yaşayanlarda nonsense R139X mutasyonu<sup>37</sup>; Norveç, İngiltere ve Kuzey Amerika'da ise 967-979del-13 delesyonu tespit edilmiştir<sup>15,38,39</sup>.

**Takip ve tedavi:** OPS-1 takip ve tedavisi zor olan bir durumdur. Belirti ve bulgular büyük ölçüde değişiklik gösterir. Mortalite ve morbidite genel popülasyona göre artmıştır. Tedavisi endokrinopati türüne göre eksik hormonları yerine koymayı gerektirir (adrenal yetersizlikte kortizol ve fludrokortizon, T1DM'de insülin, hipoparatiroidide kalsiyum ve aktif D-vitamini). İmmün supresif tedavi ile otoimmün hepatit,



Waterfield M, Anderson MS. Autoimmunity's collateral damage: Immunodeficiency hints at autoreactivity to cytokines. *Nature medicine*. 2011;17(9):1054-5.

**Şekil 13.5. OPS -1'de mukokütanöz kandidiyal enfeksiyonların immünolojisi<sup>29</sup>**

nefrit ve ekzokrin pankreas hastalıklarına yanıt alınabildiği; yanısıra farklı OPS-1 görünümünde azalma olduğu ve bazı sorumlu antikorların dolaşımdan kaybolduğu gözlenmiştir<sup>40</sup>.

### 13.3 OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER SENDROM-2 (OPS-2)

**Tarihçe:** Addison hastalığı ve diyabet arasındaki ilişki ilk olarak Oegle tarafından 1886 yılında rapor edilmiştir<sup>41</sup>. Fakat bu vakada adrenokortikal yetersizliğin sebebi adrenal bezlerin bilateral tüberküloz hasarı olarak tespit edilmiştir. Sonraki 75 yılda bu birliktelik 15 vakada daha gösterilmiştir<sup>42</sup>. 1926 yılında 2 hastada adrenal yetersizlik ve kronik lenfositik tiroidit birlikteliği ilk kez Schmidt tarafından rapor edilmiştir<sup>43</sup>. O zamandan beri otoimmün tiroid hastalığı ve adrenal yetersizlik birlikteliği Schmidt sendromu adı ile tanımlanmaktadır. Schmidt sendromlu 142 hastada otoimmün tiroid hastalığının büyük çoğunluğu Hashimoto tiroidit olarak saptanmıştır. Rowenree ve Snell tarafından 1931 yılında Addison hastalığı, hipertiroidi, ve diabetes mellitusun bir arada bulunduğu ilk hasta rapor edildikten 1 yıl sonra Gowen tarafından Addison hastalığı, hipotiroidi, ve diabetes mellitus tanıları konulan hasta bildirilmiştir<sup>44,45</sup>. Gowen tarafından tanımlanan hasta diyabetik ketoasidoz sebebi ile hayatını kaybettikten sonra yapılan otopsi incelemesinde pankreas Langerhans adacık hücrelerindeki benzer şekilde adrenal ve tiroid bezlerinde de lenfositik infiltrasyon gözlenmiştir<sup>45</sup>.

**Epidemiyoloji ve etyoloji:** OPS tip 2, tip 1'den daha yaygındır, sıklıkla 3. ve 4. dekatta tanı konur. Prevalansı 1.4-4.5/100.000 arasında değişmektedir. Kadınlar daha sık etkilenir. Aile öyküsü olabilir. Polijenik olarak kalıtılır. OPS-2 tanısı T1DM, adrenal yetersizlik ve otoimmün tiroid hastalıklarından en az ikisinin bulunması ile konulur. Major bulguların yanında farklı otoimmün hastalıklar da (otoimmün gastrit, çölyak hastalığı, vitiligo ve ooforit) eşlik edebilir. Minör otoimmün hastalıklar OPS-1'e göre daha nadir

gözlenmektedir. OPS-1'in aksine hipoparatiroidi ve kronik mukokutanöz kandidiyazis görülmez.

Bu konudaki ilk araştırmalardan birinde OPS-2'li hastaların %57-63'ünde diyabetin ve %23-35'inde adrenal yetersizliğin daha önce ortaya çıktığı, %8-10'unda ise her iki hastalığın eş zamanlı olarak ortaya çıktığı gözlenmiştir. Tanıdan sonraki 1 yıl içinde mortalite ile sonuçlanan bazı hastaların adrenal bezlerinin histopatolojik incelemesinde %74 lenfositik infiltrasyon ve inflamasyon, %22 tüberküloz infiltrasyonu ve %2'sinde neoplazi gözlenmiştir<sup>46</sup>.

Neufeld tarafından 1981 yılında OPS-2'li 224 hasta kayıtları incelenmiş ve hastaların %84'ünde semptomların 20 yaşından sonra ortaya çıktığı görülmüştür. Adrenal yetersizlik, hastaların tamamında görülürken %69'unda otoimmün tiroid hastalığı ve %52'sinde T1DM saptanmıştır. Minör bulgulardan ise en sık vitiligo ve hipergonadotropik hipogonadizm gözlenmiştir<sup>47</sup>.

Bir diğer araştırmada incelenen OPS-2'li 146 hastada en yüksek birliktelik Addison hastalığı ve kronik tiroidit olarak saptanmıştır. OPS-2'li hastalarda tanı kriterlerinden olan 3 majör hastalığın (Addison hastalığı, T1DM, otoimmün tiroid hastalığı) bir arada bulunması Carpenter sendromu olarak tanımlanmaktadır<sup>48</sup>.

**Patoloji:** Otoimmün tiroiditte temel patolojik bulgu lenfoplazmotik infiltrasyondur. Lenfositler germinal merkezde toplanır. Tiroid foliküllerinin sayısında azalma ve değişik derecelerde fibrozis saptanabilir. Başlıca T hücre infiltrasyonu CD8+'dır. Fakat CD4+ T hücreler de olabilir. Yeni tanı konulmuş T1DM primer olarak T lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Lenfosit infiltrasyonunun çoğunluğu T sitotoksik/supresör iken nadir olarak B hücreleri ve makrofajlar da gözlenebilir. Bazı T lenfositler hücrel aktivasyonu gösteren gösterge olarak kullanılabilir. İleri aşamalarda asiner hücrelerde atrofi bulunabilir. T1DM ve otoimmün tiroiditli hastalarda etkilenen dokularda gözlenen lenfosit infiltrasyonu, karakteristik değildir. Fakat Addison hastalığında, tanı konulduğunda adrenal bezlerde lenfositlerin oluşturduğu yaygın mononükleer hücre infiltrasyonu, plazma hücreleri ve makrofajlar ile karakterizedir. Ayrıca rejenerasyon alanları yüksek düzeyde kortikotropin (+) görülebilir. Fakat hastalığın ileri evrelerinde fibrozis ve atrofi belirginleşir.

**İmmünoloji:** OPS-2'li hastalarda major ve minor otoimmün hastalıklarda tespit edilen antikolarlar Tablo 13.1'de özetlenmiştir. Adrenal kortekse karşı oluşan otoantikolar immünofloresan (IF) veya radyoimmünassay (RIA); özellikle anti-21-hidroksilaz yöntemleri ile tespit edilebilir<sup>49</sup>. Benzer durum, tiroid ve gonadal bezlere karşı oluşan antikolar da bulunabilir. Buna karşın endokrin pankreas antikoları (ICA, anti-GAD veya IA-2) zamanla azalma gösterdiğinden uzun süredir hastalığı olanlarda daha az oranda pozitif saptanabilir. Alopesi ve vitiligo gibi minor immün hastalıklarda

sırasıyla tirozin hidroksilaz ve tirozinaz gibi antikolar tanımlansa da spesifik değildir<sup>50</sup>.

Otoimmün komponentlerin çoğu 6. kromozomdaki HLA alellerinden B8, DR3 ve DR4 ile çok yakından ilişkilidir. OPS-2'li Norveçli hastalarda yapılan çalışmada DRB1\*04;DQA1\*03;DQB1\*0302 ve DRB1\*03; DQA1\*0501; DQB1\*02 Addison hastalarında T1DM varlığından bağımsız olarak pozitif bulunmuştur. Ayrıca HLADRB1\*01; DQA1\*01;DQB1\*0501 haplotipleri Addison hastalığına karşı koruyucu bulunmuştur<sup>51</sup>. Başka bir çalışmada OPS-2'li İngiliz hastalarda CTLA4 (sitotoksik T lenfosit antijen 4; cytotoxic T lymphocyte antigen 4) polimorfizmi Addison hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Fakat aynı ilişki Finlandiya, Estonya ve Norveçte yapılan araştırmalarda gözlenmemiştir<sup>52</sup>.

Sağlıklı kontrol grupları ile yapılan karşılaştırmalarda OPS-2 grubunda DQA1\*0301 ve 0501 antijenleri artmış bulunmuştur<sup>53</sup>. HLA genotip DR3/4,DQ2/DQ8 ile DRB1\*0404 bulunanlar OPS-2 komponenti olarak veya izole Addison hastalığı için ilişkili bulunmuştur<sup>54</sup>.

Altıncı kromozomun MHC bölgesinde 6p21'de bulunan T1DM; HLA DRB1\*04-DQA1\*0301-DQB1\*0302 GD B8 pozitif korelasyon gösterirken, DRB1\*15-DQA1\*0102-DQB1\*0602 negatif korelasyon gösterir<sup>55</sup>.

Hashimoto tiroiditi hastalarında HLA DR3 ve DR5 pozitifliği tanımlanmıştır. MHC sınıf III genlerinde OPS-2 ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. İnflamatuvar ve immün fonksiyonları olan TNF-α spesifik geni kodlar. TNF-α geni içinde -308 aleli A/G tek nükleotid bölgesinde dimorfizm oluşumu OPS-2'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu alelin varlığı doku hasarı ve inflamasyona yol açabilmektedir. Özellikle otoimmün tiroidit olan OPS-2'li hastalarda, TNF-α -308 aleli olan kişilerde, tiroid peroksidaz (anti-TPO) ve tiroglobulin (anti-Tg) antikolarının prevalansı yüksek bulunmuştur. TNF-α -308 aleli OPS'li hastalarda HLA-DR1\*03 aleli varlığı ile birliktelik gösterebilir. TNF-α inhibitörlerinin kullanımının otoimmün tiroidit ve OPS vakalarında tanı ve tedavide faydalı olabileceği konusunda çalışmalar vardır<sup>56</sup>.

### 13.4 IPEX SENDROMU

Perinatal dönem veya yaşamın ilk aylarında başlayan otoimmün orijinli bir hastalık olan IPEX (immün disregülasyon, poliendokrinopati, enteropati, X'e bağlı geçiş) sendromu, kronik diyare, ekzematöz dermatit ve endokrinopati ile karakterizedir. İlk kez 1982 yılında tanımlanmıştır. X'e bağlı kalıtım gösterdiğinden kadınlar asemptomatik taşıyıcıdırlar.

Sendromda en sık görülen endokrin bozukluklar T1DM ve otoimmün tiroid (Hashimoto ya da Graves) hastalığıdır. Otoimmün nedenli diğer klinik bulgular, Coombs pozitif hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, nötropeni ve



tübüler nefropatidir. Hastalık genelde T1DM, sekreteruar diyare veya ileus tablosu ile başlar. Tedavi edilmeyen hastalar yaşamın ilk 2 yılında gelişen sepsis ve organ yetersizlikleri sebebi ile kaybedilir.

Bu sendrom, Xp11.23-q13.3 kromozom üzerindeki FOXP3 mutasyonundan kaynaklanır. FOXP3, Treg hücrelerinin CD4<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup> fonksiyonlarında önemli rol oynar. FOXP3 gen mutasyonları immün disfonksiyona yol açar. CD25 (IL-2 reseptör alfa subünit) için yeni mutasyonlar tanımlanmakta ve T1DM çalışmalarında bir risk faktörü olarak bildirilmektedir.

**Tanı:** Tanıda önemli olan klinik bulgular eşliğinde IPEX sendromundan şüphe duymaktır. Aile öyküsü tanı koymada önemli rol oynar. T1DM, enteropati, sitopeni ve otoimmün tiroid hastalığını destekleyen laboratuvar bulguları tanıda yardımcı olabilir.

Hastalığın histopatolojisi ince bağırsak ve bazen de kolonda normal mukozanın olmadığı alanlarda lamina propriya ve submukozada yaygın infiltrasyon ile karakterizedir<sup>57</sup>. İnflamasyon pankreas, deri ve böbrekler de dahil olmak üzere, diğer organlarda da meydana gelebilir. Bağırsak biyopsilerinde FOXP3 salgılayan hücrelerin immünohistokimyasal boyanması daha hızlı tanı sağlayabilir; kesin tanı FOXP3 geninde mutasyonu gösteren DNA analizine dayanır.

**Tedavi:** Palyatif destek (total parenteral nutrisyon, kan transfüzyonu, T1DM ve otoimmün tiroid hastalığı tedavisi), kemik iliği transplantasyonu ve immün supresif tedavinin etkinliği gösterilmiştir. Fakat çok nadir görüldüğünden uzun takipli klinik veriler bulunmamaktadır. Literatürde vaka sunumları şeklinde bildirimler vardır. İmmüno-supresif olarak yüksek doz steroid, siklosporin A, takrolimus, metotreksat, infliksimab, rituksimab, alemtazumab, veya azotiyopurin ile sirolimus kombinasyonları IPEX tedavisinde kullanılmıştır. Fakat artmış enfeksiyon ve toksisite riski sebebi ile doz ayarlamasına dikkat edilmesi önerilmektedir<sup>57-59</sup>.

## 13.5 OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER SENDROM İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

### 13.5.1 Otoimmün Tiroid Hastalığı

**Otoimmün hipotiroidi:** Otoimmün tiroid hastalığı Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığını içerir. Hashimoto tiroiditi ilk olarak 1912 yılında tanımlanmıştır. T1DM ile en yaygın birliktelik gösteren otoimmün hastalıktır<sup>60</sup>. Hashimoto tiroiditi tanısı TSH düzeyi yüksekliği ile birlikte anti-TPO veya anti-Tg antikorlarının pozitif bulunması ile konur. Tiroid bezinin ultrasonografik incelenmesi ile sıklıkla simetrik ağrısız tiroidit saptanır. Hashimoto tiroiditi olan hastalarda çoğunlukla hipotiroidi görülmesine rağmen, bazı vakalar

tiroid otoantikörleri pozitif, ötiroid durumda kişilerdir<sup>61</sup>. Anti-TPO antikorları T1DM'li erişkinlerin %15-30 ve çocukların %5-22'sinde saptanırken, kontrol grubunda bu oran sırasıyla %2-10 ve %4 dolaylarında saptanmıştır<sup>62</sup>. T1DM'li hastalarda subklinik hipotiroidi oranı %13-20 iken non diyabetik grupta %3-6 olarak bulunmuştur<sup>63</sup>. IA-2 antikor pozitif olan T1DM'li hastalarda anti-TPO antikor, anti-GAD'tan daha sık olarak pozitif bulunur. T1DM ve tiroidit birliğinde yaş, diyabet süresi ve cinsiyet (kadınlarda daha sık) gibi faktörler de önemlidir<sup>64</sup>. Hashimoto tiroiditi için HLA DQA1\*0301 (DR4 bağlantılı), DQB1\*0301 (DR5 bağlantılı) ve DQB1\*0201 (DR3 bağlantılı) haplotipleri risk oluşturmaktadır<sup>65</sup>. DR3 DQB1\*0201 aynı zamanda T1DM, otoimmün tiroid hastalığı ve OPS-2 için de genetik yatkınlık oluşturur. Hipotiroidinin, bazal metabolizma azalması ile kilo alma, hiperlipidemi, aterosklerotik kalp hastalığı, guatr, diyabet kontrolü, büyüme ve gelişme, menstrüasyon döngüsü gebe kalma ve gebeliğin sürdürülmesine olumsuz etkileri sebebi ile tedavi edilmesi önemlidir. Tedavide serum TSH düzeyleri hedeflenen değerlerde tutulacak şekilde levotiroksin sodiyum kullanılır<sup>61</sup>. Anti-TPO pozitifliği olan kişilerde antikor negatif olan kişilere göre otoimmün tiroid hastalığı gelişme riski 18 kat daha yüksektir. Bazı ötürler, T1DM hastalarında tanı sırasında ve gerektiğinde sonrasında anti-TPO, TSH ve serbest-T4 bakılmasını önermektedir<sup>66</sup>.

**Otoimmün hipertiroidi:** Daha nadir görülür. Robert Graves tarafından 1835 yılında guatr, taşikardi ve ekzoftalmus birlikteliği ile tanımlanmıştır. Graves hastalığından tiroid hücreleri üzerindeki TSH reseptörlerine karşı oluşan antikor sorumludur. Antikorlar sadece tiroid hormonu sekresyonunu artırmaz, aynı zamanda tiroid foliküllerinin hipertrofi ve hiperplazisine neden olur. Graves hastalığında immünojenik özellikler Hashimoto tiroiditi ile benzerdir. Anti-TPO ve anti-Tg antikorları pozitif olabilir. Tiroid fonksiyon testlerinde serum TSH düşük, T3 ve T4 düzeyleri yüksek ve TSH reseptör antikor (TRAK) pozitif saptanır. Graves hastalığı genel popülasyonun yaklaşık olarak %0.5'inde görülür. Hipertiroidi vakalarının %50-80'ini oluşturur<sup>67</sup>.

Subklinik hipertiroidi T1DM'li hastaların %6-10'unda, non-diyabetiklerin %0.1-2'sinde saptanabilir<sup>68</sup>.

Graves hastalığı DQA1\*0501 (DR3 ve DR5 bağlantılı) ve DQB1\*0302 (DR4 bağlantılı) haplotiplerine sahip olanlarda daha sık görülür<sup>69</sup>.

Graves hastalığında sinirlilik, taşikardi, uyku bozukluğu, yorgunluk, atriyal fibrilasyon, kilo kaybı, sıcak intoleransı ve Graves oftalmopatisi (orbitopati) gibi hipertiroidi bulgularının ortaya çıkma yaşı hastalığın süresi ve şiddeti ile ilişkilidir<sup>67</sup>. İnsülin kullanan diyabetli hastalarda insülin ihtiyacı artabilir. Ayrıca hipertiroidili hastalarda çeşitli mekanizmalarla glukoz toleransı bozulup hiperglisemi olabilir. Temel sebepler glukozun intestinal absorpsiyonunun artması, artmış glukoz üretimi (glukoneojenez ve glukojenoliz) ve insüline duyarlılığın azalmasıdır.

Graves hastalığı antitiroid (metimazol, propiltiourasil) ilaçlar, radyoaktif iyot veya cerrahi ile tedavi edilir. Subklinik hipertiroidide görüş birliği olmamasına rağmen atriyal fibrilasyon ve osteoporoz tanılı yaşlı hastalara antitiroid tedavi önerilmektedir<sup>70</sup>.

Amerikan Tiroid Derneği (AT) ve (Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği-AAACE) T1DM'li hastalarda TSH dü-şüklüğü tespit edildiğinde TRAK bakılmasını önermektedir<sup>71,72</sup>.

### 13.5.2 Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı (ÇH) gluten içeren diyetlerin alınması du-rumunda oluşan bir gastrointestinal intolerans durumudur. Çölyak hastalığının klinik özellikleri Samuel Gee tarafından ilk kez 1888 yılında tanımlanmıştır<sup>73</sup>. Hastalık, belirli tahıl ürünlerinin (arpa, çavdar, yulaf, buğday) alınmasıyla gast-rointestinal mukozada başlayan T lenfosit aracılı destrüktif süreç sonucu meydana gelir. Çölyak hastalığı ince barsak mukozasında inflamasyon, kripta hiperplazisi ve villüs atro-fisi ile karakterize bir durumdur. Gluten içeren diyetin kesil-mesi ile mukoza lezyonları normale döner. Proksimal ince bağırsak mukoza biyopsisi ile tanı konabilir. Dolaşımdaki gliadin (AGA), endomisyum (EmA) ve doku transglutaminaz (t-TGA) gibi antijenlere karşı oluşan antikorlar tanı koymada destekleyicidir. Glutensiz diyet alımı devam ettiğinde çoğu hastada antikorların da kaybolduğu gözlenmiştir<sup>74</sup>. Çölyak hastalığına yatkınlık HLA bölgesindeki genetik belirteçler ile önemli ölçüde tespit edilebilir. Hastaların %90'dan faz-lasında HLA DR3/DQ2 konfigürasyonu bulunabilir<sup>75</sup>. EmA-IgA ile HLADQA1\*0501-DQB1\*0201 arasında zayıf bir ilişki rapor edilmiştir. HLADQ2 homozigot T1DM hastalarında t-TGA bulunma oranı %32 iken, bulunmayan genel olarak T1DM'li hastalarda bu oran %2 saptanmıştır<sup>76</sup>. NonHLA gen-lerdeki değişikliklerin çölyak hastalığı patogenezinde etkili olabileceği konusunda bazı bilgiler vardır. Özellikle MIC-A polimorfizmi çölyak hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Çölyak hastalığının Batı ülkelerindeki prevalansı yaklaşık olarak %0.5 iken T1DM tanısı alan hastalarda prevalansı %8'dir<sup>77</sup>. Bu birliktelik ilk olarak Walker Smith tarafından 1969 yılında tanımlanmıştır<sup>78</sup>. Çölyak hastalarının %5'inde otoimmün tiroid hastalığı görülürken, otoimmün tiroid hastalarında çölyak hastalığı gelişme oranı %2-4'dür.

Çölyak hastalığının başlıca klinik özellikleri hafif düzeyde karın ağrısı ve şişkinlik, kilo kaybı, yorgunluk, kontitüsyonel büyüme geriliği, infertilite, oral aftlar, düşük kemik mineral yoğunluğu, hipokalsemi, D-vitamini eksikliği ve buna sekonder gelişen parathormon (PTH) yüksekliği ve çok nadir ola-rak T hücreli lenfomadır.

Tip 1 diyabet tanısı alan hastaların çölyak hastalığı yönün-den, 2-3 yılda bir t-TGA antikorlarına bakılarak taranması önerilmektedir. t-TGA'nın pozitif bulunması durumunda proksimal ince bağırsak biyopsisi yapılarak tanının doğru-lanması gereklidir. Tanı doğrulanırsa glutenden fakir diyet yaşam boyu önerilmelidir<sup>79</sup>.

### 13.5.3 Otoimmün Gastrit

Otoimmün atrofik gastrit ilk olarak Thomas Addison tarafın-dan 1849 yılında rapor edilmiştir<sup>80</sup>. Otoimmün gastrit mide mukozasında korpus ve fundus atrofi, ayrıca pariyetal hü-creler ve onun sekretuar ürünü intrinsek faktöre karşı olu-şan antikorların varlığı ile karakterizedir. Otoimmün gast-ritli hastaların değerlendirilmesinde gastrik pariyetal hücre antikorları (anti-GPC) %60-85, intrinsek faktör antikorları (anti-IF) %30-50 oranında pozitif saptanmıştır. Anti-GPC prevalansı genel popülasyonda yaş ile artış göstermektedir. Üçüncü dekata kadar %2.5 oranında saptanırken, 8. dekatta %12.5 oranındadır. T1DM'li çocuk hastalarda anti-PPC %10-15 pozitif bulunurken, erişkin hastalarda %15-25 oranında bulunmuştur<sup>81</sup>.

Patofizyolojisinde; H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATP-az ve gastrik proton pompası-nın kronik otoimmün harabiyeti sonucunda gastrik asit sek-resyonu azalır ve hipergastrinemi ve demir eksikliği anemisi oluşur. İntrensek faktör eksikliği sonucunda terminal ileum-dan emilim olamayınca sonraki evrelerde B12-vitamin eksik-liği (pernisiyöz anemi) meydana gelir. Bu süre T1DM'li has-talarda nondiyabetiklerden 10 kat daha kısadır. Otoimmün gastritli hastaların %10'nunda gastrik karsinoid tümör veya adenokarsinom gelişebilir<sup>82</sup>.

Otoimmün gastritli vakaların endoskopisinde mukoza par-lak ve kırmızı görünümü olup mide duvarı incedir. Ayrıca rugal katların yokluğu veya düzleşmesi gözlenebilir. Biyopsi incelemesinde submukoza ve lamina propria içinde len-fosit infiltrasyonu görülür. Daha ileri evrelerde intestinal metaplazi veya enterokromafin benzeri hücre hiperplazisi görülebilir.

Otoimmün gastrit prevalansı, T1DM'de 3-4 kat artmıştır. Otoimmün tiroid hastalığı olanlarda %2-12, Addison has-talığı olanlarda %6, primer hipoparatiroidi olanlarda %9, vitiligo olanlarda ise %3-8 oranında otoimmün gastrit olu-şabilmektedir<sup>83</sup>. T1DM'li hastalarda anti-GPC pozitifliği ile HLADQA1\*0501-B1\*0301 haplotipleri arasında zayıf bir ilişki rapor edilmiştir. T1DM ile otoimmün gastrit arasında güçlü bir immünolojik birliktelik vardır. T1DM'li hastalarda immünolojik anti-GPC pozitif ise; ICA, anti-GAD ve anti-TPO uzun süre pozitif bulunabilir. Bu ilişki özellikle anti-GAD ile ilgili olarak açıklanabilir. Çünkü GAD65 sadece pankreas ve beyinde değil, aynı zamanda mide ve tiroid bezinde de bulunabilmektedir<sup>84</sup>.

Otoimmün gastritin erken tanısı sadece demir eksikliği anemisi tedavisi için değil pernisiyöz anemiyi önlemek için de önemlidir. Takipte gastrin, demir, vitamin B12 ve tam kan sayımının değerlendirilmesi önerilmektedir. Özellikle anti-GAD ve anti-TPO pozitif olan T1DM'li hastalarda tarama önerilmektedir. Pernisiyöz anemi ve otoimmün gastritli hastalarda düzenli endoskopik izleme konusu tartışmalıdır. Endoskopi, anti-GPC pozitif ve anemi saptanan has-talarda başlangıçta tanısız olarak yapılmalıdır. Bu yaklaşım

otoimmün gastrit ve gastrik adenokarsinom yatkınlığı olan pernisiyöz aneminin erken tespit edilmesi ile olası yan etkilerin tedavisi ve önlenmesi açısından önemlidir<sup>83</sup>.

### 13.5.4 Vitiligo

Vitiligo genel popülasyonda prevalansı yaklaşık olarak %0.5 olan hipomelanositik bir hastalıktır. Hastaların yarısı yetişkin yaşlarda tanı alır. Vitiligo epidermal melanositlerin kaybolması sonucunda vücut yüzeyinde depigmente alanlar ile karakterizedir. Nedeni henüz kesin değildir; fakat immünojenik faktörler, oksidatif stres ve sempatik nörojenik rahatsızlıklar gibi durumlara bağlanmaktadır. Vitiligosu olan bazı hastalarda melanositlere karşı antikorlar saptanmıştır<sup>85</sup>. Avrupa kökenli popülasyonda NACHT-leucine-rich-repeat protein-1 (NALP1) gen varyantları vitiligo ile ilişkili multipl otoimmün hastalıklarda gözlenmiş, ayrıca HLADR4 ve vitiligo arasında önemli bir birliktelik rapor edilmiştir<sup>86</sup>.

Vitiligo saptanan hastaların ailesinde tiroid hastalığı veya diğer otoimmün (T1DM veya pernisiyöz anemi) gibi hastalıkların olup olmadığı sorgulanmalıdır. Hastalarda özellikle Hashimoto tiroiditi için risk artışı olup yıllık TSH ve anti-TPO takibi yapılması önerilmektedir. Vitiligolu hastaların normal popülasyon ile karşılaştırması yapıldığında otoimmün tiroidit (%30), otoimmün gastrit (%15), pernisiyöz anemi (%5) ve T1DM (%10) daha sık görülmektedir<sup>87</sup>.

Vitiligo tedavisinde hastalık lokalize ise topikal kortikosteroid veya kalsinörin inhibitörleri kullanılabilir. Seçilmiş vakalarda gizleme tekniği de faydalı olabilmektedir. Yaygın hastalıkta dar bantlı UVB ile radyasyon tedavisi birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir<sup>88</sup>.

## 13.6 POLİGLANDÜLER OTOİMMÜN SENDROMLAR VE TİP 1 DİYABET

Otoimmün hastalıklar gibi T1DM patogenezi de karmaşıktır. T1DM, genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde çeşitli mekanizmalar ile insülin salgılayan beta hücrelerinin T hücre aracılı harabiyeti sonucunda oluşur. Otoimmün beta hücre harabiyetini destekleyen bazı kanıtlar vardır.

- ❑ Pankreas adacık hücrelerinin lenfositler ve makrofajlar tarafından infiltrasyonu (insülitis)<sup>89</sup>.
- ❑ Dolaşımda ICA, IA-2 anti-GAD65, IAA ve çinko taşıyıcı protein-8 (anti-ZnT8) (S1c30A8) antikorların tespit edilmesi<sup>90</sup>.
- ❑ T1DM'li hastalarda HLA gen kompleksi içinde spesifik alellerin bulunması<sup>91</sup>.
- ❑ T1DM'li hastalarda otoimmün hastalıkların prevalansının artması<sup>92</sup>.
- ❑ T1DM oluşturulmuş havyan (tavşan, fare) modellerinde hastalık başlangıcında immünregülasyon defekti olduğunun gösterilmesi.

Yeni tanı alan T1DM'li hastalarda yaklaşık %90 oranında beta hücrelerine karşı bir veya daha fazla antikor saptanabilir. Antikorlar sıra ile ortaya çıkar. İnsülin antikorları özellikle ilk ortaya çıkar. Anti-GAD pozitifliği genel bir otoimmünite eğilimi gösterir, buna karşılık IA-2 pozitifliği beta hücre harabiyetini göstermede daha spesifiktir. Antikorların pozitifliği tanıdan yıllar önce de önemli klinik bir gösterge olarak kullanılabilir. IAA, anti-GAD ve IA-2 antikorları pozitif bulunan aile üyelerinde 5 yıl içinde T1DM gelişme riski %75 iken tek antikor pozitifliğinde bu risk %25 olarak belirtilmektedir.

Tip 1 diyabette genetik yatkınlıktan ve koruyuculuktan sorumlu HLA genleri, 6p21 (IDDM1) kromozomda yer alan MHC'ye lokalize bölgelerdir<sup>93</sup>. IIP15 (IDDM2) bölgesi de T1DM için yatkınlık sağlamaktadır. IDDM1 ve IDDM2 T1DM gelişiminde genetik risk faktörü olarak sırasıyla %40-50 ve %10 olarak tahmin edilmektedir. Ayrıca T1DM'ye yatkınlığı artıran diğer bir faktör 2q33 kromozomdaki IDDM2 genidir. Bu gen bölgesinde CTLA-4 ve CD28'dir. T hücrelerinin proliferasyon kontrolü ile ilgili T hücresi reseptörlerini kodlar. Diğer önemli genler ise MIC-A ve 'protein tirozin fosfataz nonreseptör tip 22-PTPN22' dir.

Beyaz ırka mensup T1DM'li vakaların %90'ında HLADR3 ve/veya HLADR4 aleli bulunur. Bu HLA alelleri nondiyabetik beyazların %40'ında saptanır. HLADR2 aleli diyabetli kişilerde azalmıştır, bu alelin varlığı ise T1DM'e karşı koruyucudur.

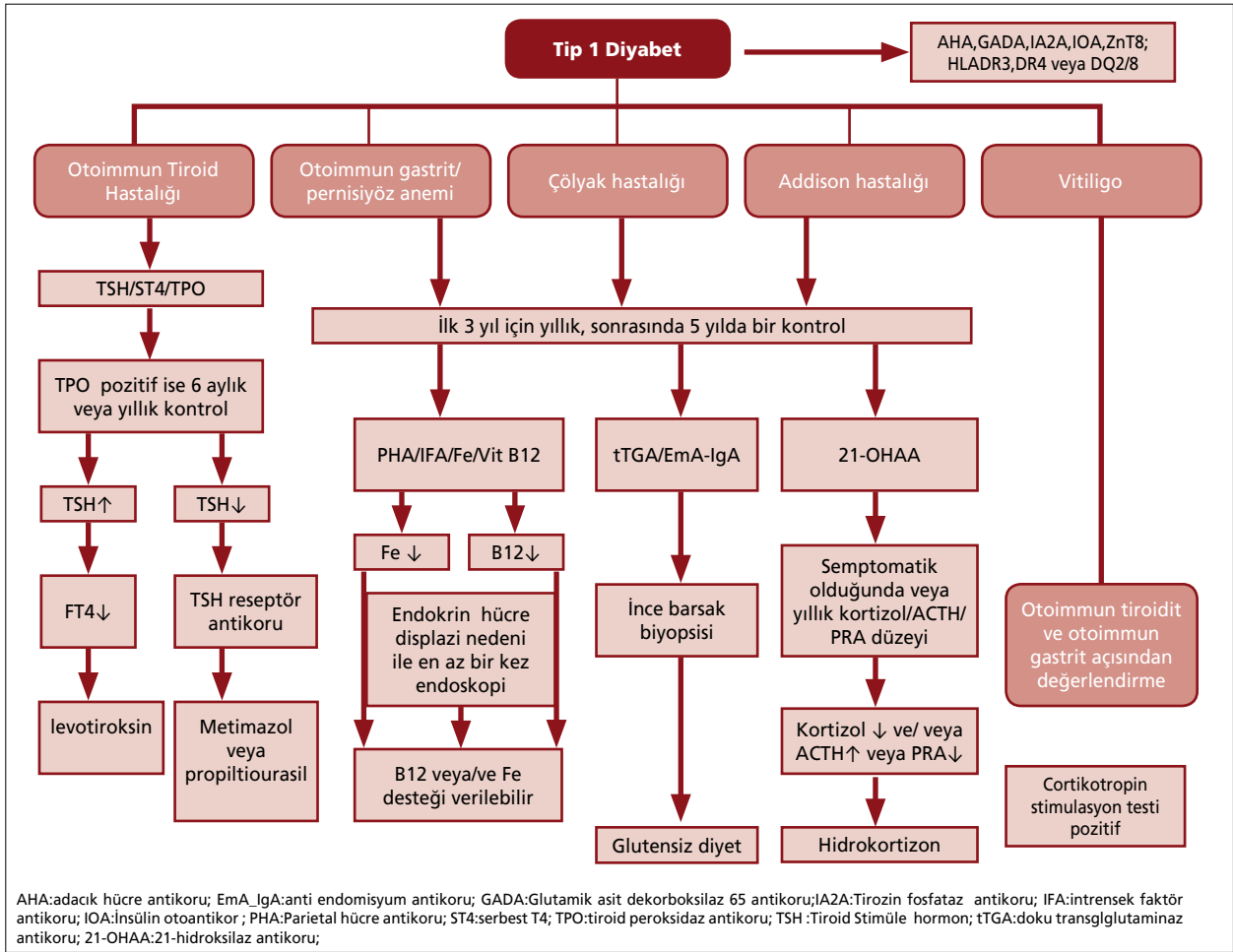
HLADQAI\*0301-DQB1\*0302 (DR4 ile bağlantılı) ve DQAI\*0501-B1\*0201 (DR3 ile bağlantılı) haplotiplerinin yüksek T1DM riski taşıdığı belirtilmektedir<sup>94,95</sup>. DQB1\*0602 ve DQAI\*0102 alelleri ise T1DM riskini azaltıcı (koruyucu) olarak bildirilmiştir.

Genellikle hiperglisemi, poliüri, polidipsi ve kilo kaybı ile tanı alan T1DM vakalarında ketoasidoz yaygındır. Tanının otoimmün antikorlar ile doğrulanması gerektiği önerilmektedir. T1DM ve organ-spesifik otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki hem yaygın genetik yapı (HLA antijenleri) hem de defektif immünregülasyon ile oluşabilir<sup>96</sup>.

Otoimmün poliglandüler sendromlar (OPS-1, OPS-2 ve IPEX), T1DM için artmış risk ile karakterizedir (Tablo 13.3).

T1DM en sık IPEX sendromunda görülür. Hastaların %60'dan fazlasında görülür<sup>97</sup>. Sıklıkla erken yaşlarda görülür. Otoimmün diyabette olduğu gibi pankreas dokusunda lenfosit infiltrasyonu görülür. Fakat IPEX sendromu çok nadir olduğundan T1DM tanısındaki antikorların sıklığı ile ilgili çalışma yapılamamıştır.

Anti-GAD65 antikorlu OPS-1'li hastalarda yaygın olarak %60-80 oranında pozitif saptanırken ICA %70, adacık hücre yüzey antikorlu olan tirozin fosfataz [ICA-512 (IA-2)] antikorunun %40-60, insülin otoantikorunun (IAA) %35-60 oranında pozitif saptanma olasılığının olduğu bulunmuştur<sup>98,99</sup>.



Van den Driessche, A., et al. "Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review." *Neth J Med* 67.11 (2009): 376-87.

Şekil 13.6. Tip 1 diyabetli hastada poliglandüler sendrom tanı ve izlemi<sup>96</sup>

Çocukluk çağı diyabetinin aşikar bir genetik geçişi olmadığı bildirilmesine karşın, T1DM'de görülen bazı genetik belirleyicilerin bazı aile bireylerinde daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda, T1DM gelişiminde genetik faktörlerin önemli yeri olduğu bildirilmesine karşın, herhangi bir Mendelyan kalıtsal faktörün tek başına rol oynamadığı ve gelişiminin kompleks ve multifaktöryel olduğu öne sürülmektedir.

Hastalığın gelişiminden sorumlu otoantikorların keşfinden sonra, diyabet gelişimi açısından %3.5-5 oranında risk altında olan bireylerde bazı antikorlar tarama yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. T1DM tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu ailesel olmaktan çok sporadik hastalardır<sup>98</sup>. Örneğin yeni tanı almış T1DM'li bir hastada Coxsackie virüsünün PC2 proteini ile GAD65 antijeni, rubella virüsünün kapsid proteini ile 53 kD ağırlığındaki adacık hücre proteini moleküler benzerlikler göstermektedir<sup>98</sup>.

Tip 1 diyabet tanısı alan tüm olguların kişisel ve ailesel anamnezleri (OPS'nin diğer komponentleri açısından) detaylı olarak alınmalı ve eşlik edebilecek otoimmün organ

tutulmaları yönünden gerekli taramaları ve takipleri yapılmalıdır (Şekil 13.6)<sup>96</sup>. T1DM tanısı olması özellikle paratiroid, tiroid ve böbreküstü bezleri gibi ve diğer endokrin dokuları hedefleyen otoimmün hastalıklar için de bir risk artışı olduğundan; saptanan her bir organ yetersizliğinin tedavisine hemen başlanması olası morbiditeleri ve mortaliteyi önleme açısından önemlidir.

#### KAYNAKLAR

1. Campbell PN, Doniach D, Hudson RV, et al. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet*, 20:271(6947):820-1,1956.
2. Adams DD, Kennedy TH. Occurrence in thyrotoxicosis of a gamma globulin which protects LATS from neutralization by an extract of thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*, 27(2):173-7,1967.
3. Smith BR, Hall R. Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Lancet*, 24;2(7878):427-31,1974.
4. Anderson JR, Goudie RB, Gray KG, et al. Auto-antibodies in Addison's disease. *Lancet*, 1;272(6979):1123-4,1957.
5. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2011, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 34:62-9,2011.
6. Atkinson M. Type 1 diabetes: Immunology. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. Eds Wass JAH, Shalet SM, Gale E, Amiel SA. New York, Oxford University Press, 2002;1459-69.

7. Slama G. Type 1 diabetes: An overview. Textbook of diabetes, 3th edition. Eds: Pickup JC, Williams G. Berlin. Blackwell Publishing Company, 2003;3:1-3.
8. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clinical & Experimental Immunology*, 137(2):225-33,2004.
9. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine*, 60(5):355-62,1981.
10. Betterle C, Dalpra C, Greggio N, et al. Autoimmunity in isolated Addison's disease and in polyglandular autoimmune diseases type 1, 2 and 4. *Ann Endocrinol (Paris)*,62(2):193-201,2001.
11. Anderson MS. Update in endocrine autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(10):3663-70,2008.
12. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, et al. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med*. 5;199(7):971-9,2004.
13. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*, 13;350(20):2068-79,2004.
14. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet*. 17(4):393-8,1997.
15. Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(2):595-603,2007.
16. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 83(4):1049-55,1998.
17. Husebye ES, Anderson MS. Autoimmune polyendocrine syndromes: clues to type 1 diabetes pathogenesis. *Immunity*,32(4):479-87,2010.
18. Rautemaa R, Hietanen J, Niissalo S, et al. Oral and oesophageal squamous cell carcinoma-a complication or component of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED, APS-1). *Oral Oncol*, 43(6):607-13,2007.
19. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO Scientific Group. *Clin Exp Immunol*, 99:Suppl 1:1-24,1995.
20. Siikala E, Rautemaa R, Richardson M, et al. Persistent *Candida albicans* colonization and molecular mechanisms of azole resistance in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) patients. *J Antimicrob Chemother*. 65(12):2505-13,2010.
21. Kifor O, McElduff A, LeBoff MS, et al. Activating antibodies to the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(2):548-56,2004.
22. Soderbergh A, Myhre AG, Ekwall O, et al. Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(2):557-62,2004.
23. Yu L, Brewer KW, Gates S, et al. DRB1\*04 and DQ alleles: expression of 21-hydroxylase autoantibodies and risk of progression to Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*,84(1):328-35,1999.
24. Gambelunghe G, Falorni A, Ghaderi M, et al. Microsatellite polymorphism of the MHC class I chain-related (MIC-A and MIC-B) genes marks the risk for autoimmune Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(10):3701-7,1999.
25. Kannan CR. Diseases of the adrenal cortex. *Dis Mon*. 1988 Oct;34(10):601-74.
26. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med*, 28;322(26):1829-36,1990.
27. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(8):2843-50,2006.
28. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med* 3(7):e289,2006.
29. Waterfield M, Anderson MS. Autoimmunity's collateral damage: Immunodeficiency hints at autoreactivity to cytokines. *Nature medicine*, 17(9):1054-5,2011.
30. Puel A, Doffinger R, Natividad A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med*, 15;207(2):291-7,2010.
31. Alimohammadi M, Björklund P, Hallgren A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med*, 6;358(10):1018-28,2008.
32. Gylling M, Tuomi T, Björse P, Kontiainen S, et al. ss-cell autoantibodies, human leukocyte antigen II alleles, and type 1 diabetes in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(12):4434-40,2000.
33. Cetani F, Barbesino G, Borsari S, et al. A novel mutation of the autoimmune regulator gene in an Italian kindred with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, acting in a dominant fashion and strongly cosegregating with hypothyroid autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(10):4747-52,2001.
34. Su MA, Giang K, Zumer K, et al. Mechanisms of an autoimmunity syndrome in mice caused by a dominant mutation in Aire. *J Clin Invest*, 118(5):1712-26,2008.
35. Aaltonen J, Björse P, Perheentupa J, et al. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nature genetics*,17(4):399-403,1997.
36. Björse P, Halonen M, Palvimo JJ, et al. Mutations in the AIRE gene: effects on subcellular location and transactivation function of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy protein. *Am J Hum Genet*. 66(2):378-92,2000.
37. Rosatelli MC, Meloni A, Devoto M, et al. A common mutation in Sardinian autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients. *Hum Genet*, 103(4):428-34,1998.
38. Pearce SH, Cheetham T, Imrie H, et al. A common and recurrent 13-bp deletion in the autoimmune regulator gene in British kindreds with autoimmune polyendocrinopathy type 1. *Am J Hum Genet*, 63(6):1675-84,1998.
39. Heino M, Scott HS, Chen Q, et al. Mutation analyses of North American APS-1 patients. *Hum Mutat*. 13(1):69-74,1999.
40. Ulinski T, Perrin L, Morris M, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome with renal failure: impact of posttransplant immunosuppression on disease activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(1):192-5,2006.
41. Oegle JW. On disease of the brain as result of diabetes mellitus. *St George's Hosp Report*. 1:157-88,1866.
42. Wehrmacher WH. Addison's disease with diabetes mellitus. Treatment with tolbutamide. *Arch Intern Med*. 108:114-20, 1961
43. Schmidt M. Eine biglandulare erkrankung (nebennieren und schilddrüse) bei morbus addisonii. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 21(212):21,1926.
44. Wells HG. Addison's disease with the selective destruction of the suprarenal cortex. *Arch Pathol*. 10:499-523,1930.
45. Rowntree LG, Snell AM. A Clinical Study of Addison's Disease. Mayo Clinic Monographs. Philadelphia: W.B. Saunders; 1931.
46. Soloman N, Carpenter CJ, Bennett IL, et al. Schmidt's Syndrome (Thyroid and Adrenal Insufficiency) and Coexistent Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 14:300-4,1965.
47. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)*, 60(5):355-62,1981.
48. Carpenter CC, Solomon N, Silverberg SG, et al. Schmidt's Syndrome (Thyroid and Adrenal Insufficiency). A Review of the Literature and a Report of Fifteen New Cases Including Ten Instances of Coexistent Diabetes Mellitus. *Medicine (Baltimore)*, 43:153-80,1964.
49. Betterle C, Volpato M, Pedini B, et al. Adrenal-cortex autoantibodies and steroid-producing cells autoantibodies in patients with Addison's disease: comparison of immunofluorescence and immunoprecipitation assays. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(2):618-22,1999.
50. Peterson P, Pitkanen J, Sillanpää N, et al. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED): a model disease to study molecular aspects of endocrine autoimmunity. *Clin Exp Immunol*, 2004 Mar;135(3):348-57.
51. Myhre AG, Undlien DE, Lovas K, et al. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(2):618-23, 2002.

52. Kemp EH, Ajjan RA, Husebye ES, et al. A cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) gene polymorphism is associated with autoimmune Addison's disease in English patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 49(5):609-13,1998.
53. Wallaschofski H, Meyer A, Tuschy U, et al. HLA-DQA1\*0301-associated susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III. *Horm Metab Res*, 35(2):120-4,2003.
54. Robles DT, Fain PR, Gottlieb PA, et al. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 31(2):353-68, vi-vii,2002.
55. Sanjeevi CB, Lybrand TP, DeWeese C, et al. Polymorphic amino acid variations in HLA-DQ are associated with systematic physical property changes and occurrence of IDDM. Members of the Swedish Childhood Diabetes Study. *Diabetes*, 44(1):125-31,1995.
56. Dittmar M, Kaczmarczyk A, Bischofs C, et al. The proinflammatory cytokine TNF-alpha -308 AA genotype is associated with polyglandular autoimmunity. *Immunol Invest*,38(3-4):255-67,2009.
57. Baud O, Goulet O, Canioni D, et al. Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 7;344(23):1758-62,2001.
58. Bindl L, Torgerson T, Perroni L, et al. Successful use of the new immune-suppressor sirolimus in IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome). *J Pediatr*, 147(2):256-9,2005.
59. Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet*, 39(8):537-45,2002.
60. Hashimoto H. Zur kenntnis der lymphomatosen veränderung der schilddrüse (struma lymphomatosa). *Acta Klin Chir*, 97:219-48,1912.
61. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*, 26;348(26):2646-55,2003.
62. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care*, 25(8):1346-50,2002.
63. Riley WJ, Maclaren NK, Lezotte DC, et al. Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus: the case for routine screening. *J Pediatr*, 99(3):350-4,1981.
64. Kawasaki E, Takino H, Yano M, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thyroid disease. *Diabetes*, 43(1):80-6,1994.
65. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J Autoimmun*,30(1-2):58-62,2008.
66. Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab*,91(4):1210-7,2006.
67. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*,12;358(24):2594-605,2008.
68. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*,26(4):1181-5,2003.
69. Santamaria P, Barbosa JJ, Lindstrom AL, et al. HLA-DQB1-associated susceptibility that distinguishes Hashimoto's thyroiditis from Graves' disease in type I diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*,78(4):878-83,1994.
70. Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 16;345(7):512-6,2001.
71. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract*,8:457-69,2002.
72. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA*, 8;273(10):808-12,1995.
73. Gee S. On the coeliac affection. *St Barth Hosp Rep*, 24:17-20,1888.
74. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, et al. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev*, 23(4):464-83,2002.
75. Sollid LM, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med*. 1;169(1):345-50,1989.
76. Bao F, Yu L, Babu S, et al. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. *J Autoimmun*, 13(1):143-8,1999.
77. Lampasona V, Bonfanti R, Bazzigaluppi E, et al. Antibodies to tissue transglutaminase C in type I diabetes. *Diabetologia*, 42(10):1195-8,1999.
78. Walker-Smith JA, Grigor W. Coeliac disease in a diabetic child. *Lancet*, 17;1(7603):1021,1969.
79. Kaukinen K, Salmi J, Lahtela J, et al. No effect of gluten-free diet on the metabolic control of type 1 diabetes in patients with diabetes and celiac disease. Retrospective and controlled prospective survey. *Diabetes Care*, 22(10):1747-8,1999.
80. Addison T. Anaemia: disease of suprarenal capsules. *London Med Gae*, 8:517-8,1849.
81. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. The Belgian Diabetes Registry. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(11):4062-7,1999.
82. Kokkola A, Sjoblom SM, Haapiainen R, et al. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia. A prospective follow-up study. *Scand J Gastroenterol*, 33(1):88-92,1998.
83. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(2):363-71,2008.
84. De Block CE, De Leeuw IH, Decochez K, et al. The presence of thyrogastric antibodies in first degree relatives of type 1 diabetic patients is associated with age and proband antibody status. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(9):4358-63,2001.
85. Taieb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J Med*, 8;360(2):160-9, 2009.
86. Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Autoimmune aspects of vitiligo. *Autoimmunity*, 34(1):65-77,2001.
87. Amerio P, Tracanna M, De Remigis P, et al. Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4. *Clin Exp Dermatol*, 31(5):746-9,2006.
88. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol*, 159(5):1051-76,2008.
89. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*, 14(10):619-33,1965.
90. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 23;104(43):17040-5,2007.
91. Nepom GT, Kwok WW. Molecular basis for HLA-DQ associations with IDDM. *Diabetes*, 47(8):1177-84,1998.
92. Betterle C, Zanette F, Pedini B, et al. Clinical and subclinical organ-specific autoimmune manifestations in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients and their first-degree relatives. *Diabetologia*, 26(6):431-6,1984.
93. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*, 52(6):1553-78,2005.
94. Baisch JM, Weeks T, Giles R, et al. Analysis of HLA-DQ genotypes and susceptibility in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 28;322(26):1836-41,1990.
95. Heimberg H, Nagy ZP, Somers G, et al. Complementation of HLA-DQA and -DQB genes confers susceptibility and protection to insulin-dependent diabetes mellitus. *Hum Immunol*, 33(1):10-7,1992.
96. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med*, 67(11):376-87,2009.
97. Moraes-Vasconcelos D, Costa-Carvalho BT, Torgerson TR, et al. Primary immune deficiency disorders presenting as autoimmune diseases: IPEX and APECED. *J Clin Immunol*. 28 Suppl 1:511-9,2008
98. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edition. Eds. Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B. Pennsylvania, Elsevier Saunders, 2004;1947-72.
99. Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 31(2):391-410, vii-viii,2002.

# 14

## TIP 2 DİYABETİN GENETİĞİ

Prof. Dr. Şevki ÇETİNKALP

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

### ÖZET

Sıklıkla tip 2 diyabetiklerin birinci derece akrabalarında, diyabet gelişmeden yıllar önce nonoksidatif glukoz metabolizmasında bozulma bildirilmiştir. Yine bu grupta diyabet öncesi, beta hücre disfonksiyonuna bağlı glukoz uyarısıyla bozulmuş insülin ve amilin salınımı gözlenmiştir. Bu grup, aile diyabet öyküsü olmayan kontrollere göre, hayatları boyunca 5-10 kat daha fazla tip 2 diyabet riskine sahiptir. Tip 2 diyabetin ortaya çıkışında sadece genler yeterli değildir. Özellikle Batı tarzı beslenme ile ortaya çıkan obezite ve fiziksel inaktivite gibi çevresel faktörlerin devreye girdiği durumlarda zaten genlerimizde patlamaya hazır duran diyabet hızlıca ortaya çıkmaktadır. Birçok genin keşfedilmesi, bunların kendi aralarındaki ve çevresel faktörlerle etkileşimleri tip 2 diyabet patogenezi daha da karmaşık hale getirmektedir. Ayrıca her bir genin patogenezdaki baskınlığı farklı görünmektedir.

### 14.1 GİRİŞ

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin 2013 yılı açıklamasına göre diyabet dünyada 382 milyon kişiyi etkilemekte ve bu salgın sebebiyle rakamın 2035 yılında 592 milyona ulaşabileceği tahmin edilmektedir. Her ülkede Tip 2 diyabet popülasyonunda artış görülmüş ve bu rakam en az %80'i bulmuştur. Diyabet prevalansındaki en fazla artış ileri yaş beklentisinin aksine 40-59 yaş arasında gözlenmektedir. Bu durum yakın dönemde hızlanmış ateroskleroza (erken ateroskleroz) ve uzun dönemde mikrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır<sup>1</sup>.

Tip 2 diyabet prevalansında etnik ve coğrafik değişiklikler gözlenmektedir. İskandinavya bölgesinde tip 1 diyabetin yaygınlığı, diyabetlilerin %85'ini oluşturan tip 2 diyabetle tip 1 diyabetin birbirinden ayrılmasını zorlaştırmaktadır. Bu durum, tip 2 diyabetin daha da heterojen bir yapıya bürünmesine yol açmaktadır<sup>2</sup>. *SLC16A11 gen polimorfizmi*,

Meksika ve Latin Amerika popülasyonlarında tip 2 diyabet gelişiminden sorumlu gen olarak tanımlanmıştır<sup>3</sup>.

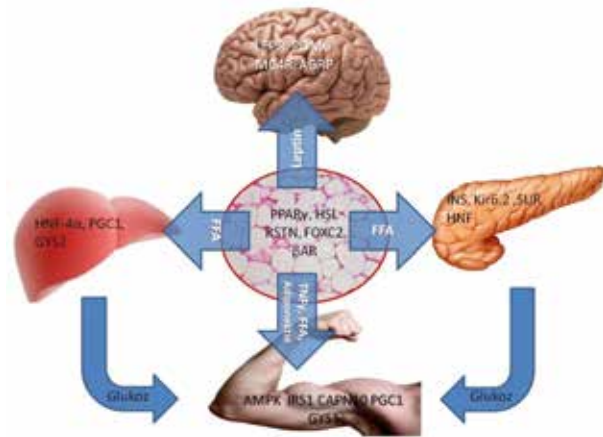
Bilindiği gibi tip 2 diyabette genetik geçiş, tip 1 diyabete göre daha sık gözlenmektedir. Aile bireylerinden birinin anne veya babasında diyabet varsa, yaşamı boyunca diyabetik olma olasılığı %40'tır. Tip 2 diyabetli olguların %39'unda en az bir aile bireyinde diyabet öyküsü vardır. Monozigot ikizlerin birinde diyabet mevcutsa diğerinde de eninde sonunda %90 olasılıkla diyabet gelişmektedir<sup>4</sup>. Sıklıkla tip 2 diyabetlilerin birinci derece akrabalarında, diyabet gelişmeden yıllar önce non-oksidatif glukoz metabolizmasında bozukluk bildirilmiştir. Yine bu grupta diyabet öncesi, beta hücre disfonksiyonuna bağlı glukoz uyarısına bozulmuş insülin ve amilin salınımı gözlenmiştir. Bu grup, ailede diyabet öyküsü olmayan kontrollere göre, hayatları boyunca 5-10 kat daha fazla tip 2 diyabet riskine sahiptir<sup>5</sup>. Tip 2 diyabetin ortaya çıkışında sadece genler yeterli değildir. Özellikle Batı tarzı beslenme ile ortaya çıkan obezite ve fiziksel inaktivite gibi çevresel faktörlerin devreye girdiği durumlarda

zaten genlerimizde patlamaya hazır duran diyabet, hızlıca ortaya çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Pima İndian'ların diyabet riski, Meksika'da yaşayan Pima İndian'lara göre 5 kat fazladır. Bu durum artmış genetik riske rağmen, diyabet gelişiminde çevresel faktörlerin majör rol oynadığını kanıtlamaktadır<sup>6</sup>.

Tip 2 diyabetin ortaya çıkışında hem karaciğer, yağ ve kas dokusunda gelişen insülin rezistansı hem de pankreas beta hücrelerindeki bozulmuş insülin sekresyonu temel rol oynar. Ancak tek başına insülin rezistansı diyabet gelişimine yol açmaz. Uzun bir dönem boyunca beta hücresi, glukoz toleransını normal düzeylerde tutmak için insülin rezistansında kompensatuvar rol oynar. Vücudun tamponlama kapasitesi aşıldığında, subkutan yağ dokusunun fazla yağı istenmeyen bölgelerde depolanmaya başlar. İnsülin direncinin gelişiminde abdominal yağ dokusu bu konuda esas rol oynar. Kas, karaciğer yağlanması ve beta hücresinin lipotoksitesiteye maruz kalması olayı başlatır. Anlaşılacağı gibi, farklı organların diyabet gelişimine olan katkısı genetik açıdan da birçok yolağın gözden geçirilmesini zorunlu kılmaktadır. Tip 2 diyabet gelişiminde monogenik sebepler çok küçük bir grubu açıklamaktadır. Tip 2 diyabet gelişiminde asıl olan çevresel faktörlerin çeşitli genlerin (poligenik) birçok varyasyonlarda etkileşime (epistasis) yol açtığını düşündürmektedir<sup>7</sup>.

Birçok genin keşfedilmesi, bunların kendi aralarındaki ve çevresel faktörlerle etkileşimleri tip 2 diyabet patogenezi ni daha da karmaşık hale getirmektedir. Her bir genin de patogenezdaki baskınlığı farklı görünmektedir (Şekil 14.1).

Hatta aynı çevrede yaşayan etnik gruplar arasında bile tip 2 diyabet prevalansı farklılık göstermektedir. Bunun en iyi kanıtı Amerika Birleşik Devletleri popülasyonu içinde Afrika kökenli Amerikalı, Yerli Amerikalı, Pima ve Hispanik kökenli Amerikalı gibi etnik gruplarda, beyaz ırka göre tip 2 diyabetin 2-6 kat fazla görülmesidir<sup>8</sup>.

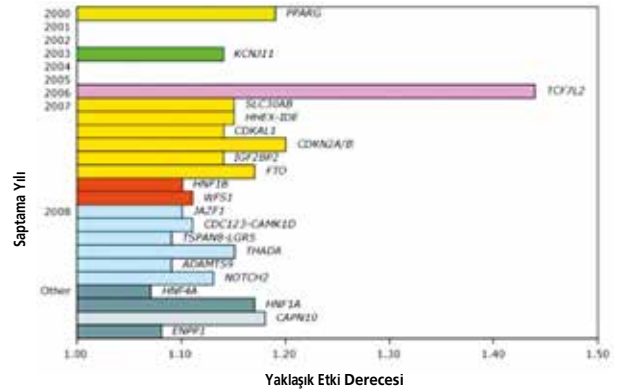


Şekil 14.1. Tip 2 diyabet genetiğinde değişik organlarda yer alan aday genler

## 14.2 TİP 2 DİYABETİN GENETİĞİ İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Tip 2 diyabetin genetiğine yönelik olarak saptanmış gen çalışmaları, random gen çalışmaları, transgenik hayvan çalışmaları ve benzeri araştırmalar yapılmaktadır. Saptanmış gen çalışmalarında bilinen monogenik bozukluk diyabet için taranırken, random gen çalışmalarında kromozom bölgesi bozukluk ile ilişkili bulunursa bir diğer basamak olan etkilenen aday gen bölgesi daraltılarak araştırılmaktadır. Tip 2 diyabetin genetiğine yönelik çalışmalar pankreas gelişimi, insülin sentezi, sekresyonu ve etkileri üzerine muhtemel proteinleri kodlayan genler üzerine yapılmaktadır.

Tip 2 diyabetle ilişkin genleri diyabetojenik genler ve diyabetle ilişkili genler olarak iki gruba ayırabiliriz. Diyabetojenik gen bozukluğunda mutlaka diyabet olur, diyabet ile ilişkili gen defektleri ise diyabet oluşmasını sadece kolaylaştırır (Şekil 14.2).

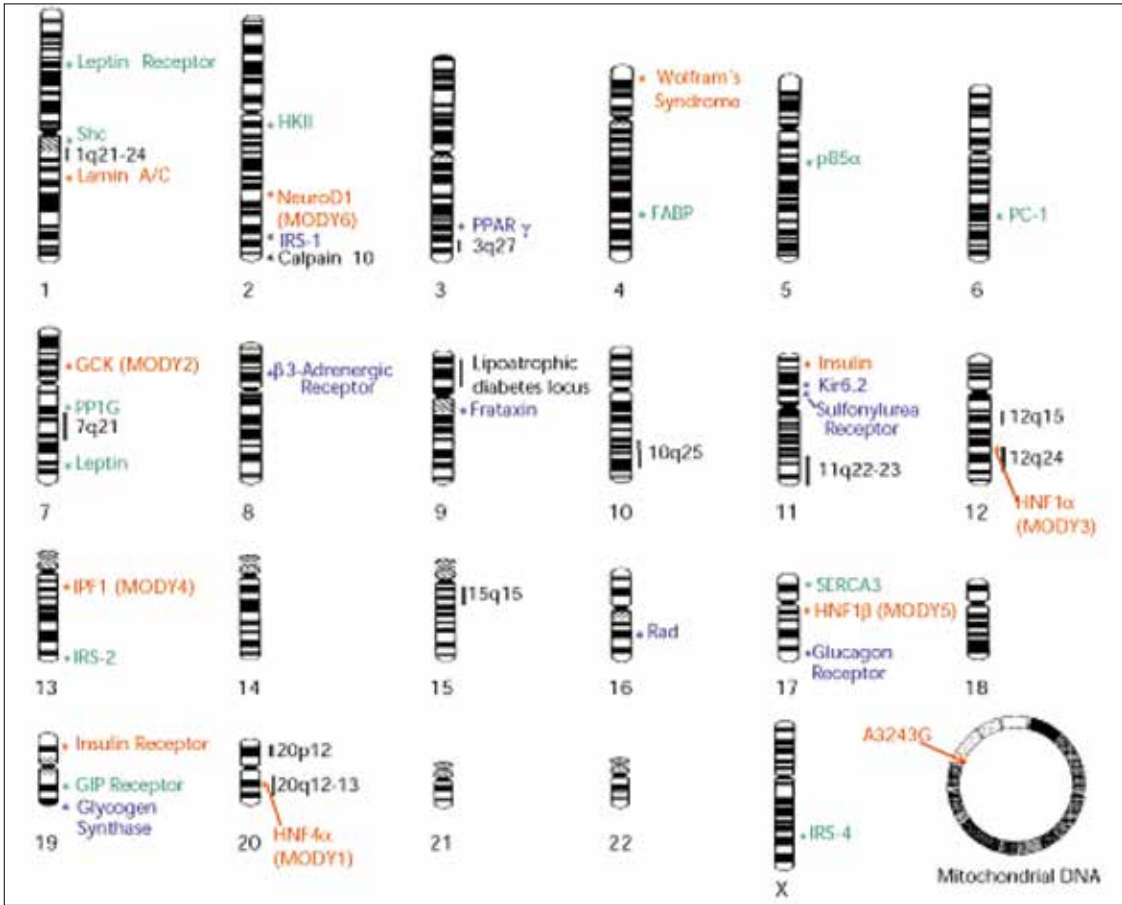


Şekil 14.2. Tip 2 diyabet ile ilişkili genlerin kronolojik keşifleri ve etki düzeyleri<sup>9</sup>

Örneğin iştahı düzenleyen, enerji sarfını kontrol eden ve intra-abdominal yağ artışını kontrol eden gen veya genler, olumsuz çalıştıklarında diyabeti kolaylaştırırlar, ancak tek başlarına diyabete sebep olmazlar; bu nedenle bunlar diyabet ile ilişkili gen olarak kabul edilebilirler. Benzer şekilde abdominal obez birçok kişi diyabetik değildir; zayıf kişilerde de tip 2 diyabet gelişebilmektedir. O zaman abdominal obezitenin tek başına diyabet sebebi olamayacağı, sadece kolaylaştırıcı bir faktör olduğu açıktır.

Diyabetojenik genler ise yeterince ağırlıklı oranda kusurlu olduklarında mutlaka diyabete sebep olurlar. İnsülin reseptör gen mutasyonu yeterince ağırlıklı olursa diyabete sebep olacaktır; bu sebeple diyabetik gen olarak kabul edilmektedir. Ancak insülin reseptöründen ziyade postreseptör mekanizmalar diyabet gelişimi ile daha sıkı ilişkilidir. Glukokinaz defekti, MODY2 (maturity onset diabetes of the young: gençlerde görülen erişkin tipi diyabet) hastalarında görüldüğü gibi diyabete sebep olacaktır. Bu tip genlere diğer örnekler ise bir Meksika kökenli Amerikalı'da saptanan





Şekil 14.3. Potansiyel tip 2 diyabet genlerinin kromozomal yerleşimleri (Linkage çalışmalarından çıkan sonuçlar siyah renk, monogenik çalışmalar kırmızı, kanıta dayalı çalışmalarda saptanan genler mavi renk ile gösterilmiştir. Oklar mitokondriyal mutasyonlarla ilişkili diyabet sendromlarını işaret etmektedir)<sup>11</sup>.

NIDDM-1ve Fin'li bir ailede saptanan NIDDM-2 diyabetojenik gen defektleridir. Ancak tüm tip 2 diyabetliler için geçerli olan ortak diyabetojenik gen veya genler gösterilememiştir<sup>10</sup> (Şekil 14.3).

Tip 2 diyabette genleri gruplandırarak incelemek yaklaşımda kolaylık sağlayacaktır (Tablo 14.1).

#### 14.2.1 Pankreas Gelişimi ve Beta Hücre Fonksiyonu ile İlgili Genler

Genlerin geniş analizleri sayesinde, diyabet ile ilişkili genlerin tanımlanmasında, kuşkuyla yeni alanlar keşfedilmektedir. Fransız popülasyonunda gen analizlerinde tip 2 diyabet ile ilişkili transcription factor 7-like 2 gen (TCF7L2) saptanmıştır. Bu gen ile birlikte tip 2 diyabet riskini %70 arttıran 4 yeni alan tanımlanmıştır. Bunlardan SLC30A8, HHEXIIIDE ve KCNJ11 beta hücre gelişimi ve insülin sentezi ile ilişkilidir. SLC30A8, adacık çinko transporter ZnT8'i kodlamaktadır. ZnT8, beta hücresi insülin sekretuar granülleri içine çinko akımının sağlanmasını takiben insülin kristalizasyonu

Tablo 14.1. Tip 2 diyabette aday gen grupları

A. Pankreas gelişimi ve beta hücre fonksiyonu ile ilgili genler
1. Beta-1 adrenerjik reseptörler (Beta-1-AR)
2. Beta-2 adrenerjik reseptörler (Beta-2-AR)
3. Beta-3 adrenerjik reseptörler (Beta-3-AR)
4. Hormon sensitif lipaz (HSL)
C. İnsülin Duyarlılığını Etkileyen Genler
1. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa)
2. Peroksisom proliferatörünü aktive eden reseptör-gamma (PPAR-gamma)
3. Adiponektin
4. Forkhead box C2 (FOXO2)
5. Resistin
6. Calpain 10
7. Glikoprotein PC1 (ENPP1)
8. İnsülin reseptör substratları (IRS)
9. Glikojen sentaz
D. Beta hücre fonksiyonlarını etkileyen genler
1. Kir6.2 (KCNJ11) ve SUR1 (ABCC8)
2. İnsülin gen VNTR
3. Tip 1 diyabet genleri

için gereklidir. SLC30A8 mutasyonu bu fonksiyonu bozarak tip 2 diyabet gelişim riskini arttırmaktadır<sup>12</sup>. Diabetes Prevention Program (DPP) bilindiği gibi geniş çaplı tip 2 diyabet önleme çalışmasıdır. Bu çalışmanın alt grup analizinde TCF7L2 geninde homozigot varyasyonu bulunanlarda bozulmuş glukoz toleransı (BGT)'ndan diyabete geçiş, gen varyasyonu bulunmayanlara göre 1.55 kat daha fazla gözlenmiştir<sup>13</sup>. Homozigot TCF7L2 varyasyonuna sahip bireylerde oral ve intravenöz glukoz, beta hücresinden insülin salınım yanıtında azalma saptanmıştır<sup>14</sup>. Yine literatürde geniş gen meta-analizlerinde diyabet ile ilişkili pankreas beta hücresi büyüme ve gelişmesinde rol oynayan NOTCH 2 ve JAZF1 lokusları bulunmuştur<sup>15</sup>.

Japonlar kendilerine özgün tip 2 diyabete yatkınlığı arttıran KCNQ1 gen lokusunu bildirmişlerdir. Sonrasında aynı gen bölgesi Singapur, Danimarka ve Meksika popülasyonlarında da sorumlu tutulmuştur. KCNQ1 risk allelleri beta hücre fonksiyonunu bozmaktadır. Avrupa'da 12 yeni lokus bildirilmiştir. WFS1 genindeki varyasyonlar beta hücre yaşam süresi ve tip 2 diyabet ile ilişkilendirilmiştir. Bu gendeki mutasyon ayrıca bilindiği gibi, diabetes insipidus, non-otoimmün diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık ile karakterize Wolfram (DIDMOAD) sendromuna yol açmaktadır<sup>3,16</sup>.

Hem bozulmuş insülin sekresyonu hem de insülin rezistansı özelliklerini gösteren nadir görülen bir tip 2 diyabet formu olan MODY, otozomal dominant geçişlidir. MODY2, 7. kromozom üzerinde bulunan glukokinaz genindeki mutasyon sonucu gelişmektedir. Glukokinaz, pankreas beta hücresinde bir glukoz sensörü olarak rol oynamakta ve glukozun glukoz-6-fosfata fosforilasyonunda görev almaktadır. Glukokinazdaki sorun, insülin sekresyonunda azalma ile sonuçlanmaktadır<sup>17</sup>. Diğer bir form olan MODY4, pankreas beta hücre transkripsiyon faktörü olan insülin promotör factor-1 (IPF-1/PDX-1) mutasyonu ile ilişkilidir. Bu mutasyon insülin sekresyonunda azalmaya yol açmaktadır. Daha hafif mutasyonları geç yaşta başlayan tip 2 diyabete sebep olabilir<sup>18</sup>. Diğer MODY tipleri MODY1, MODY3 ve MODY5 hepatosit nukleer faktör gen mutasyonlarıyla ilişkilidir. Bunlar sırasıyla HNF4-alfa, HNF1-alfa ve HNF1-beta'dır. MODY1 geni 20. kromozom, MODY 3 geni ise 12. kromozom üzerindedir. MODY ilgili bölümde daha detaylı olarak anlatılmıştır.

## 14.2.2 Lipoliz ve Serbest Yağ Asit Metabolizmasını Regüle Eden Genler

### Beta adrenerjik reseptörler

Katekolaminler, beta adrenerjik reseptörler yoluyla lipolizi uyarırlarken; alfa adrenerjik reseptörler ile de baskırlarlar. Birçok dokuda beta-1 ve beta-2 adrenerjik reseptör (Beta-1-AR ve Beta-2-AR) ekspresyonu olsa da, en fazla kardiyak miyositlerde ve adipositlerde bulunmaktadır. Beta-3-AR ise, kahverengi yağ dokusunda bulunmaktadır ve termogenezden sorumludur<sup>19</sup>. Ancak visseral yağ dokusu artmış abdominal obez kişilerde de Beta-3-AR yoluyla

artmış katekolamin-aracılı lipoliz gösterilmiştir. Bu sebeple Beta-3-AR, abdominal obezite için önemli birincil saptanmış genlerdendir<sup>20</sup>. 1995 yılında Beta-3-AR'deki Trp64Arg aminoasit mutasyonlarının abdominal obezite, yüksek insülin konsantrasyonu, insülin rezistansı, yüksek kan basıncı ve istirahatte düşük sempatik aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aslında bu durum 'thrifty' (tutumlu) gen hipotezi ile uyumlu idi. Ancak bu durum Meksika kökenli Amerikalılar'da belirgin olsa da, çoğu popülasyonda negatif bulunmuştur<sup>21</sup>. Olgu-kontrol karşılaştırmalı çalışmalarda Beta-2-AR geninde Arg16 alleli homozigot taşıyıcılığının tip 2 diyabetlilerde hipertansiyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca Beta-2-AR geninde Cys19-Arg16-Gln27 haplotipi hipertansiyon ve obezite; Gln27 serbest yağ asiti artışı ile ilişkilendirilmiştir<sup>22</sup>. Beta-1-AR geni, kromozom 10q24-q26 üzerinde yer almaktadır. Beta blokajı yapan ajanlar, Beta-1-AR üzerinden antihipertansif ve kalp ritmini azaltıcı etki göstermektedir. Bu reseptörde homozigot Arg389 allel polimorfizmi bulunanlarda artmış kalp hızı ve yüksek kan basıncı gösterilmiş; ancak tip 2 diyabet ile ilişkilendirilememiştir<sup>23</sup>. Sonuçta beta adrenerjik reseptörler ve diyabet genetiği ile ilişkili olarak; en fazla Beta-2-AR ve Beta-3-AR genlerindeki varyasyonlar sorumlu tutulmaktadır.

### Hormone-sensitif lipaz

Beta adrenerjik agonistler, hormon duyarlı lipaz (HSL) enziminde serin fosforilasyonunun aktivasyonu üzerinden lipolizi uyarırlar. Katekolaminlerin lipolitik etkilerinin azaltılması, HSL aktivasyonunun düşürülmesi ile mümkündür. Bu enzimdeki C-60G promotör varyasyonları, in vitro promotör aktivitede %40 azalmaya yol açmıştır. HSL genindeki varyasyonlar, hem metabolik sendrom hem de tip 2 diyabet ile ilişkilendirilmiştir<sup>24</sup>.

## 14.2.3 İnsülin Duyarlılığını Etkileyen Genler

### Tümör nekroz faktör-alfa

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa), bilindiği gibi obezlerde visseral yağ dokusundan salınan bir sitokindir. TNF-alfa insülin reseptörünün beta zincirinde ve insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'de tirozin fosforilasyonunu engelleyerek insülin rezistansına yol açmaktadır<sup>25</sup>. Birçok çalışmada yağ dokusundaki TNF-alfa mRNA düzeyi ile hiperinsülinemi arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. İnsan TNF-alfa geninin (kromozom 6p21.3) 5'-untranslated bölgesinde iki polimorfizm tanımlanmıştır. Bunlar 308 ve 238. pozisyonlardaki G→A polimorfizmlerdir<sup>26</sup>.

Ancak sonraki çalışmalarda TNF-alfa polimorfizmlerinin tip 2 diyabetin genetik geçişinden ziyade, obezite ve metabolik sendromun patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir.

### Peroksisom proliferatörünü aktive eden reseptör-gamma

Peroksisom proliferatörünü aktive eden reseptörler (PPAR) grubunun alfa, beta ve gamma olmak üzere 3 formu

bulunmaktadır. PPAR-gamma, yağ dokusunda retinoid-X reseptör (RXR) ile heterodimerize olup hedef genlerin transkripsiyonunu artırır. Serbest yağ asitleri ve türevleri doğal PPAR ligandlarıdır. Glitazonlar PPAR-gamma, fibratlar da PPAR-alfa üzerinden etkilerini göstermektedir. Tip 2 diyabet için yapılan insan geniş genom çalışmalarında kromozom 3p24 üzerinde PPAR-gamma gen haritaları çıkartılmıştır. Morbid obezlerde PPAR-gamma'nın N-terminal domainde Pro115Gln mutasyonu tarif edilmiştir. Bu mutasyon, PPAR-gamma aktivasyonunda yer alan Ser114 üzerinde proteinlerin fosforilasyonunu inhibe ederek adiposit diferansiyasyonu artışı ve hücrese trigliserid birikimine yol açmaktadır. En sık rastlanan varyasyonu Pro12Ala düşük beden kütle indeksi (BKİ), insülin duyarlılığında artış ve düşük diyabet riski ile ilişkilidir. Bu mutasyon in vitro olarak PPAR-gamma aktivitesinde azalmaya yol açmaktadır. Ala alleli ile ilişkili meta-analizler, (allel sıklığı %15) diyabet riskinde %15 azalma bildirmektedir<sup>27</sup>.

### Adiponektin

Adipoz doku insülin rezistansı gelişiminde merkezi rol oynamaktadır. Adipokin adını verdiğimiz yağ dokusu kaynaklı çok sayıda hormon ve sitokin salgılanmaktadır. Bunlardan biri olan adiponektin, 5'AMP kinaz aktivasyonu ile glukoz düzeyini azaltmaktadır. Bu enzim bilindiği gibi metformin, glitazon ve leptinin etki mekanizmasında santral rol oynamaktadır. Plazma adiponektin düzeyi hem obezite hem de tip 2 diyabette azalmaktadır. Hatta düşük adiponektin düzeyleri tip 2 diyabet için ön görücü değere sahiptir. Adiponektin insülin etkisini arttırırken insülin rezistansını kırıcı etki göstermektedir<sup>28</sup>. Adiponektin genindeki varyasyonlar (APM1, kromozom 3q27) obezite ve tip 2 diyabet için yatkinlik yaratmaktadır. Bu kromozom bölgesi geniş genom çalışmalarında da tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuştur<sup>29</sup>.

### Forkhead box C2

Forkhead box C2 (FOXC2), adipositlerden eksprese edilen transkripsiyon faktörüdür. Transjenik farelerin adipositlerinde FOXC2 fazla miktarda eksprese edildiğinde, diyete bağlı obezite ve insülin rezistansından korundukları gösterilmiştir<sup>30</sup>. İnsanlarda FOXC2 geninin 5' bölgesinin polimorfizmleri, adipoz dokuda gen ekspresyonunda azalma ve sonuçta insülin rezistansı gelişimi ile ilişkilendirilmiştir<sup>31</sup>.

### Resistin

Obezite hayvan modellerinde plazmada artan adiposit kaynaklı hormon resistin'in, adiponektin ve FOXC2'den aksi yönde etki ederek insülin etkisini bozduğu gösterilmiştir. Ancak insanlarda resistin genindeki varyasyonların (RSTN; kromozom 19p13) insülin rezistansı, obezite ve tip 2 diyabet ile ilişkisi birkaç marjinal kanıt dışında net ifade edilememiştir<sup>32</sup>.

### Calpain 10

Kalsiyumla aktiflenen nötral proteinler yani Calpain 10 (CAPN10) geni, kromozom 2q37 üzerinde yer almaktadır.

Calpain'ler insanın tüm dokularında bulunan nonlizozomal sistein proteazlar ailesine mensuptur. Bu enzim sistemi hücre içi haberleşmeyi düzenler ve özgün substratlara bağlanarak hücrese farklılaşmayı ve proliferasyonu sağlar. Bu etki ile proteinlerin aktivasyonu veya inaktivasyonuna yol açarlar. Diyabet ile ilişkili CAPN10 single nukleotid polimorfizmi 43 G/G genotipi (SNP-43), iskelet kasında CAPN10 mRNA azalması ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum kaslarda insüline bağımlı glukoz metabolizması ve glukoz oksidasyonunda bozulma, serbest yağ asitlerinde artış ile sonuçlanmıştır. Sıçanlarda Calpain inhibitörleri pankreas adacıklarından glukoz insülin yanıtını arttırırken kas ve yağ dokusunda insüline bağımlı glukoz transportunu ve glukozun glikojene dönüşümünü azaltmıştır<sup>33</sup>.

### Glikoprotein PC-1

Membran glikoproteini PC-1 (prohormon konvertaz-1) geni (ENPP1) aşırı insülin rezistansı bulunan bir olgudan izole edilmiştir. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini inhibe ettiği bulunmuştur. PC-1 geni (kromozom 6q22-23) ekzon 4'te Lys121Gln varyasyonu metabolik sendrom ve insülin rezistansı ile ilişkili görülmüştür. In vitro koşullarda bu durum insülin reseptör tirozin kinaz otofosforilasyonunun bozulmasına yol açmaktadır<sup>34</sup>.

### İnsülin reseptör substratları

İnsülin sinyal sisteminde, insülin reseptörünün tirozin ile fosforilasyonunda IRS-1 dock protein görevini üstlenmektedir. IRS-1, insülin rezistansının gelişiminde temel proteinlerdendir. IRS-1 üzerinde Gly972Arg ve Ala513Pro polimorfizmleri tanımlanmıştır. Bu polimorfizmler tip 2 diyabetlilerde kontrol grubuna göre daha sık bildirilmiştir<sup>35</sup>. Danimarkalı obez non-diyabetik olgularda kodon 972 polimorfizmi, insülin rezistansı ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiştir<sup>36</sup>. IRS2 (kromozom 13q34), IRS3 ve IRS4 (kromozom Xq22) gen polimorfizmleri yeterli tarif edilmemiştir. IRS1 knockout farelerde embriyonal ve postnatal gelişme geriliği ve kaslarda insülin rezistansı geliştiği gözlenmiştir. Ancak bu durumda beta hücre hiperplazisi ile birlikte normoglisemi saptanmıştır. IRS2 knockout farelerde ise gelişme geriliği gözlenmemiş; ancak karaciğerde insülin rezistansı ve pankreas beta hücre kompensasyonunda eksiklik gelişmiştir. Aynı zamanda beta hücre kitlesinde azalma saptanmıştır. IRS2 aynı zamanda glitazonların da hedef proteindir<sup>37</sup>.

### Glikojen sentaz

Tip 2 diyabet ve BGT'de, insülin ile uyarılmış glikojen sentazında bozulma insülin rezistansının temel mekanizmaları arasında yer almaktadır. Bu yolağın anahtar enzimlerinden olan iskelet kası glikojen sentazın genetik bozuklukları insülin rezistansına yol açmaktadır. Glikojen sentaz geni (GYS1), kromozom 19q13.3 üzerinde gösterilmiştir. GYS1 geninin Xbal polimorfizmi, tip 2 diyabet ve insülin rezistansı ile ilişkilendirilmiştir. A2 allelinin varlığı, obezite, hipertansiyon

ve mikroalbüminüri ile ilişkilidir; A1 allel ile karşılaştırıldığına artmış miyokard infarktüsü riskini göstermektedir. Diyabetik A2 taşıyıcılarda dislipidemi ve insülin rezistansı daha sık görülmektedir. Meta-analizler GYS1 geninde etnik heterojenite ve multipl allel varlığını göstermiştir<sup>38,39</sup>.

#### 14.2.4 Beta Hücre Fonksiyonlarını Etkileyen Genler

##### Kir6.2 (KCNJ11) ve SUR1 (ABCC8)

Pankreas beta hücresinden, ATP-duyarlı potasyum kanallarının ( $K_{ATP}$ ) membran üzerinde yarattığı elektriksel aktivite değişiklikleri ile insülin sekresyonu gerçekleşmektedir.  $K_{ATP}$  kanalları iki subünitten oluşmaktadır. Bunlar sülfonilüre reseptörü (SUR1 ya da ABCC8) ve hemen iç tarafında yer alan potasyum kanal Kir6.2'dir. Her iki reseptörün de geni 11. kromozom kısa kolu üzerinde yer almaktadır. Sülfonilüreler, potasyum kanallarını kapatıp voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının açılması ile insülin sekresyonunu uyarırlar. Kir6.2 geninde E23K varyasyonu çeşitli çalışmalarda tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu varyasyon sebebiyle beta hücresinin ATP'ye duyarlılığı azalmaktadır<sup>38,40,41</sup>.

Konjenital hiperinsülinemide SUR1 geninde mutasyon ve  $K_{ATP}$  kanal aktivitesinde azalma söz konusudur. SUR1 geninde E1506K dominant mutasyonu neonatal hipoglisemiye neden olurken; heterozigot formu hayatın geç dönemlerinde tip 2 diyabete yatkınlık yaratmaktadır. İnsülin sekresyonunun sürekli aşırı uyarılmasını takiben insülin eksikliği ve diyabet ortaya çıkabilmektedir<sup>42</sup>.

##### İnsülin gen VNTR

İnsülin geni 12. kromozom üzerinde SUR1/Kir6.2' ye oldukça yakın bir bölgededir. Variable number tandem repeat (INS-VNTR) geni hem tip 1 hem de tip 2 diyabet; hem obezite hem de düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. Üzerindeki tekrarlayan numaralar sebebiyle bu şekilde isimlendirilmiştir. INS-VNTR geni, sayı tekrarlarına göre sınıf 1 (26-63 tekrar), sınıf 2 (64-104 tekrar), sınıf 3 (141-209 tekrar) olarak bölümlendirilebilir. Bu tekrarlayan sayıların pankreasta insülin geninin ekspresyonunu etkilediği düşünülmektedir. Sınıf 1 alleller tip 1 diyabet gelişim riskini artırırken sınıf 3 alleller tip 2 diyabet ile ilişkilidir. Genin varlığı hiperinsülinemi ve obeziteye sekonder diyabet gelişiminden sorumlu tutulmuştur<sup>43</sup>.

##### Tip 1 diyabet genleri

İskandinavya'da tip 1 diyabetli bireylerin yaklaşık %10'un da ailesel tip 2 diyabet öyküsü mevcuttur. Benzer şekilde tip 2 diyabetli bireyin ailesinde tip 1 diyabet öyküsünün bulunması, bir takım fenotipik özellikler kazandırmaktadır. Ailesinde tip 1 diyabet bulunan tip 2 diyabetli olguların diyabet başlama yaşının daha genç, düşük BKİ ve düşük C-peptid düzeyine sahip oldukları ve insülin gereksinimi

gösterdikleri saptanmıştır. HLA-DQB\*0201/0302, tip 1 diyabetle belirgin ilişkili iken, DQB\*0302/X ise tip 2 diyabet ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda tip 2 diyabetli bireylerin çoğunda, tip 1 diyabet için koruyucu olan HLA genotipleri yaygın olarak saptanmıştır<sup>44</sup>.

## 14.3 GELECEĞE BAKIŞ

Tip 2 diyabet patogenezinin karmaşıklığı ve yolların çeşitliliği; her yolağın başka bir patogeneze ile ilişkisi, çevresel faktörlerin mekanizmalara olan yoğun etkisi, tip 2 diyabetin genetiğini de çeşitlendirerek karmaşık hale getirmektedir. Etnik farklılıklar çeşitliliği daha da arttırmaktadır. Poligenik ve multifaktöriyel oluşum, aday genlerin sayısının daha da artacağını düşündürmektedir. Ancak tek bir genden söz etmenin imkansız olduğu, çevresel faktörlerin genetik faktörlere nazaran genel popülasyonda hastalığa daha fazla katkıda bulunduğu aşikardır. Gen-çevre etkisi anlaşıldıkça, tip 2 diyabetin önleme çalışmaları daha da anlam kazanacaktır.

### KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*, 6th Ed, IDF Publ, Bruxelles, 2013.
2. Groop L, Tuomi T. Non-insulin dependent diabetes mellitus-a collision between thrifty genes and an affluent society. *Ann Med*, 29: 37-53, 1997.
3. SIGMA Type 2 Diabetes Consortium, Williams AL, Jacobs SB, et al. Sequence variants in SLC16A11 are common risk factor for type 2 diabetes Mexico. *Nature*, 506: 97, 2014.
4. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia*, 20: 87, 1981.
5. Knowles NG, Landchild MA, Fujimoto WY, Kahn SE. Insulin and amylin release are both diminished in first degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25: 292, 2002.
6. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, et al. Effect of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care*, 29: 1866, 2006.
7. Groop L, Ridderstrale M. Molecular genetics of type 2 diabetes-candidate genes. *International Textbook of Diabetes*, Third edition. Eds: DeFronzo RA, Ferrannini E., Keen H, Zimmet P. England, John Wiley Publishing House 2004, p. 451-460.
8. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, et al. Prevalance of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*, 21: 518, 1998.
9. Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: A realistic appraisal in 2008. *J Clin Endocrinol Metab*, 93: 4633, 2008.
10. Kabalak, T, Çetinkalp Ş. Tip 2 diyabet mellitus. *Diabetes Mellitus 2009*, Gözden Geçirilmiş ve Genişletilmiş 2. Baskı, Eds: Ş. İmamoğlu, C. Özyardımcı Ersoy, İstanbul, Deomed s. 54-72, 2009.
11. Almind K, Doria A, Ronald Kahn CR. Putting the genes for type II diabetes on the map. *Nature Medicine*, 7: 277-79, 2001.
12. Rutter CA. Think zinc: new roles for zinc in the control of insulin secretion. *Islets* 2: 49-50, 2010.
13. Florez JC, Jablonski KA, Bayley, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Eng J Med*, 355: 241, 2006.
14. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, et al. Mechanisms by which common variant in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 117: 2155, 2007.
15. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet*, 40: 638, 2008.

16. Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*, 40: 1092, 2008.
17. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglycemia due to mutation in glucokinase. Definition of subtype of diabetes mellitus. *N Eng J Med*, 328: 697, 1993.
18. Hani EH, Stoffers DA, Chevre JC, et al. Defective mutation in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 104: R41, 1999.
19. Emorine L, Marullo S, Briand-Sutren M, et al. Molecular characterization of human beta-3-adrenergic receptor. *Science*, 245: 1118-21, 1989.
20. Lönnqvist F, Thörne A, Nilsell K, et al. A pathogenetic role of visceral fat beta-3-adrenoreceptors in obesity. *J Clin Invest*, 95: 1109-16, 1995.
21. Shikara N, Yasuda K, Moritani T, Ue H, et al. The association between Trp64Arg polymorphism of the beta-3 adrenergic receptor and autonomic nervous system activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 1623-27, 1999.
22. Bengtsson K, Orho-Melander M, Melander O, et al. Beta-2 adrenergic receptor gene variation and hypertension in subjects with type 2 diabetes. *Hypertension*, 37: 1303-08, 2001.
23. Bengtsson K, Melander O, Orho-Melander M, Lindblad U, et al. Polymorphism in the beta(1) adrenergic receptor gene and hypertension. *Circulation*, 104: 187-90, 2001.
24. Klannemark M, Orho M, Langin D, et al. The putative role of the hormone sensitive lipase gene in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity. *Diabetologia* 41: 1516-22, 1998.
25. Hotamisligil G, Arner P, Caro J, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 95: 2409-15, 1995.
26. Fernandez-Real JM, et al. The TNF  $\alpha$  gene NcoI polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat, and increased leptin level. *Diabetes*, 46: 1468-72, 1997.
27. Deeb S, Fajas L, Nemoto M, et al. Pro12Ala substitution in the human peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 is associated with decreased receptor activity, improved insulin sensitivity and lowered body mass index. *Nat Genet*, 20: 284-87, 1998.
28. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 8: 1288-95, 2002.
29. Vionnet N, Hani EH, Dupont S, et al. Genome-wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of type 2 diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet*, 67: 1470-80, 2000.
30. Cederberg A, Grönning LM, Ahren B, et al. FOXC2 is a winged helix gene that counteracts obesity, hypertriglyceridemia, and diet induced insulin resistance. *Cell* 106: 563-73, 2001.
31. Ridderstrale M, Carlsson E, Klannemark M, et al. FOXC2 mRNA and a 5'UTR polymorphism of the gene are associated with insulin resistance. *Diabetes*, 51: 3554-60, 2002.
32. Wang H, Chu WS, Hemphill C, Elbein SC. Human resistin gene: molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 2520-24, 2002.
33. Sreenan SK, Zhou Y-P, Otani K, et al. Calpain play a role in insulin secretion and action. *Diabetes*, 50: 2013-2020, 2001.
34. Pizzuti A, Frittita L, Argiolas A, et al. A polymorphism (K121Q) of the human glycoprotein PC-1 gene coding region is strongly associated with insulin resistance. *Diabetes*, 48: 1881-84, 1999.
35. Almind K, Bjoerbaek C, Vestergaard H, et al. Aminoacid polymorphism of the insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 342: 828-32, 1993.
36. Clausen J, Hansen T, Bjoerbaek C, et al. Insulin resistance: interactions between obesity and a common variant of the insulin receptor substrate-1. *Lancet*, 346: 397-402, 1995.
37. Abe H, Yamada N, Kamata K, et al. Hypertension, hypertriglyceridemia, and impaired endothelium-dependent substrate-1. *J Clin Invest*, 101: 1784-88, 1998.
38. Orho-Melander M, Almgren P, Kanninen T, et al. A paired sibling analysis of the XbaI polymorphism in the muscle glycogen synthase gene. *Diabetologia*, 42: 1138-45, 1999.
39. St-Onge J, Joannise DR, Simoneau JA. The stimulation-induced increase in skeletal muscle glycogen syntase content is impaired in carriers of the glycogen synthase XbaI gene polymorphism. *Diabetes*, 50: 195-198, 2001.
40. Hani EH, Boutin P, Durand E, et al. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K+ channel gene (KIR6.2/IR): A meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of type 2 diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia*, 41: 1511-15, 1998.
41. Schwanstecher C, Meyer U, Schwanstecher M. K(IR)6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic beta-cell ATP-sensitive K(+) channels. *Diabetes*, 51: 875-79, 2002.
42. Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen I, et al. A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. *Lancet*, 361: 301-07, 2003.
43. Le Stunff C, Fallin D, Schork NJ, Bourgneres P. The insulin gene VNTR is associated with fasting insulin levels and development of juvenil obesity. *Nat Genet*, 26: 444-46, 2000.
44. Li H, Isomaa B, Almgren P, et al. Consequences of a family history of type 1 or type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23: 589-94, 2000.



**Uz. Dr. Emre ARSLAN, Prof. Dr. Metin ARSLAN***Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, ANKARA***ÖZET**

**Tip 1 diabetes mellitus (DM) veya otoimmün aracılı diyabet, pankreas Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinin immün aracılı harabiyeti sonucu ortaya çıkar. Sonuçta mutlak insülin yetersizliğine sebep olur. İnsülin salınımı yetersiz olduğundan ağır fiziksel stresler ya da sistemik hastalıklar sırasında lipoliz baskılanamaz.**

**Tip 2 DM'de pankreas insülin yapar, salgılar ve dolaşıma verir fakat yükselen glukoz konsantrasyonunu düşürmede yetersizlik vardır. Tip 2 DM'de insülin eksikliğinden ziyade; uygun olmayan diyet, obezite ve fizik aktivite eksikliğinin yol açtığı insülin iletim (sinyal) defekti nedeniyle insülinin etkisizliği (direnci) söz konusudur.**

**Bu bölümde tip 1 ve tip 2 DM'de karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasında açlık ve tokluk durumlarında ortaya çıkan çeşitli metabolik ve hormonal değişiklikler gözden geçirilecektir.**

**15.1 KARBONHİDRAT METABOLİZMASI**

Açlık durumunda glukoz karaciğerden ve daha az oranda böbreklerden gelen endojen glukoz üretimi ile sağlanır. Glukoz yapımı glukoz kullanım hızını aşınca glukoz konsantrasyonu yükselir ve ikisi eşit olana kadar artmaya devam eder.

Diyabetli olmayan normal insanlarda ortalama glukoz konsantrasyonu, 6-12 saat açlığı takiben sabah 80-100 mg/dL (yaklaşık 4.5-5.5 mmol/L) arasındadır. Gece boyu açlığı takiben endojen glukoz üretiminin %50-60'ından glukoneojenez sorumludur. Açlık süresi uzayınca bu oran da artar. Glukoneojenez, glukoz molekülü yapmak için laktat, alanin veya gliserol gibi 3 karbonlu prekürsörleri kullanır.

Gece boyu açlık sonrasında glukoz kullanımının yaklaşık %80'i insülininden bağımsız olup beyin, splanknik dokular ve eritrositler tarafından kullanılır. İnsülin aracılı glukoz kullanımının çoğunluğu kas hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Postabsorbtif durumda insülin seviyesi düşük olduğu için kas hücreleri başlıca yakıt olarak serbest yağ asitlerini (SYA)

kullanır. İnsülin konsantrasyonu düşük olduğunda, dokular tarafından alınan glukoz büyük oranda okside edilir ya da alanin ve laktat'a yıkılmak için glikolize uğrar. Alanin ve laktat ise karaciğer tarafından glukoneojenez için yeniden kullanılır.

Çeşitli dokular arasında insüline duyarlılık bakımından farklılıklar mevcuttur. İnsülin konsantrasyonu, lipolizi baskılamaya yeterli olsa bile glukozun kas hücresi içine alımını uyarda yetersiz kalır. Çünkü endojen glukoz üretimini maksimum oranda baskılayacak insülin konsantrasyonu yaklaşık 150 pmol/L'dir. Bu miktar, glukoz tutulumunu (uptake) ancak yarı maksimum oranda uyarır.

Öğün alımından 5-10 dakika sonra plazma glukoz konsantrasyonu yükselmeye başlar. Bu durum insülin salgısını uyarır ve glukagon salgısını baskılar. Hepatik sinüzoidlerde insülin ve glukagon konsantrasyonlarının karşılıklı etkileşimi ile oluşan değişiklikler hep birlikte glukoz konsantrasyonunu yükseltir. Böylece hepatic glukoz üretimi ve çıkışı artar. Splanknik dokular başlangıçta tutulan (alınan) glukozun %10-25'inden sorumludur ancak bunun %40'ını kullanır. Geri kalan glukoz, kas hücreleri tarafından kullanılır.

Hepatik ve ekstrahepatik glukoz metabolizmasındaki bu kordine değişiklikler, postprandiyal glukoz yükselmesini 127-145 mg/dL (7-8 mmol/L) seviyelerine kısıtlar. Hepatik glukoz çıkışının doğrusal oranda artması ile geç postprandiyal hipoglisemiden korunulur.

Normal glukoz metabolizmasından aşikar diyabete geçişte, glukoz yapım ve kullanımının göreceli payları kesin belli değildir. Bu konuyu aydınlatmak için çok sayıda epidemiyolojik araştırma yapılmıştır. Açlık plazma glukoz düzeyinin 100-125 mg/dL (5.8-6.9 mmol/L) olmasına 'bozulmuş açlık glukozu' (BAG; *impaired fasting glucose*-IFG) denir. Weyer ve ark. BAG'li hastalarda açlık endojen glukoz üretiminin artmış olduğunu bildirmişlerdir<sup>1</sup>. Takiben Bock ve ark., BAG'li hastalarda insülinin endojen glukoz üretimi ve glukoneojenezi baskılanmasının bozulmuş olduğunu ve bunun hepatic insülin direncini gösterdiğini ortaya koymuştur<sup>2</sup>.

Epidemiyolojik çalışmalar, BAG'li hastaların %20-30'unda 5-10 yıl içinde aşikar diyabet gelişeceğini göstermiştir. Gerçekten açlık glukoz düzeyi 90-105 mg/dL (5.3-9.7 mmol/L) arası olan hastalarda 10 yıl içinde diyabet gelişme riski %8'dir.

Gıda alımından sonra glukoz konsantrasyonunun ayarlanması karmaşık bir durumdur. Plazma glukoz konsantrasyonundaki prandiyal değişim; sistemik dolaşıma giren glukozla (endojen glukoz üretimi ve dışarıdan alınmış glukoz toplamı) sistemik dolaşımdan çıkan glukoz arasındaki fark hesaplanarak bulunur. Postprandiyal glukoz konsantrasyonları; glukoz kullanım hızı, endojen glukoz üretiminin baskılanması veya glukoz alımının uyarılması arasındaki farklılıklardan dolayı değişkenlik gösterir. Postprandiyal hipergliseminin başlıca nedeni gıda alımı sonrasında glukoz kullanımının azalmasıdır. Endojen glukoz üretiminin baskılanması ve alınan glukozun kullanım hızı BAG ve açlık glukozu normal olan kişilerde

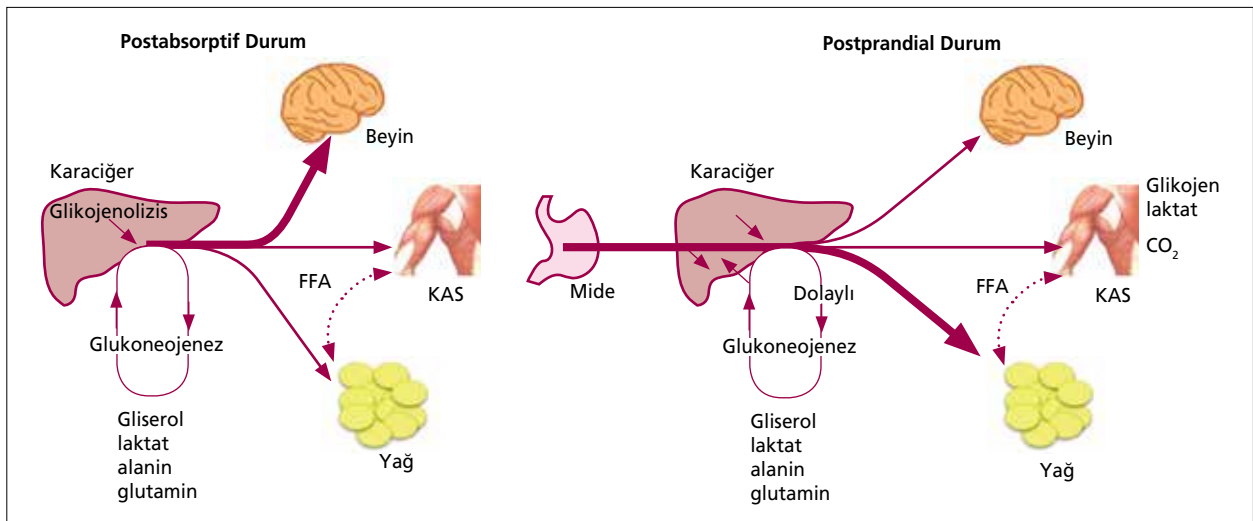
farklılık göstermez. BAG'li kişilerde yükselen postprandiyal glukoz konsantrasyonuna insülin salgı cevabı bozulmuştur. Glukoz kullanım defekti bu duruma eşlik eder. İnsülin salgı yanıtının daha ileri derecede azalması aşikar T2DM gelişmesine yol açacaktır.

Endojen glukoz üretimi, *glukokinaz* aktivitesinin uyarılmasıyla ve *glukoz-6-fosfat*'ın glukozla dönüşümünün azalması sonucunda hepatic glukoz çıkışının azalmasıyla inhibe edilir. Sonraki adım, *glukoz-6-fosfat* tarafından düzenlenir. İnsülin, glikojen sentezini de uyarır, glikojen yıkımını inhibe eder ve glukoneojenezi baskılar. Postprandiyal hiperglisemi ve hiperinsülinemi hepatic glikojen sentezini uyarır ve hepatic glikojen depoları dolar. Hepatic glikojen sentezi ya doğrudan ya da dolaylı yolla gerçekleşir.

**Doğrudan yol:** Ekstraselüler glukozun glukoz-6-fosfat tarafından glikojene çevrilmesi.

**Dolaylı yol:** Glukoneojenezden gelen glukozun glukoz-6-fosfat tarafından glikojene çevrilmesidir.

Bu iki ana yola göreceli olarak diğer bazı faktörler de eşlik eder. Bunlar açlık durumu, öğünün içerdiği gıdalar ve mevcut insülin ve glukagon konsantrasyonlarıdır. Öglisemi durumunda, hepatic sinüzoidlerde insülinin konsantrasyonunun yükselmesi glikojenolizi azaltarak endojen glukoz üretimini baskılar. Normal sağlıklı kişilerde fizyolojik insülin konsantrasyonu glukoneojenezi baskılamaz ve glukoneojenezden gelen glukozu glukoz-6-fosfat yolu ile (doğrudan) glikojene çevirmez (postabsorbtif ve postprandiyal durumlarda glukoz metabolizması Şekil 15.1, insülinin endokrin etkileri Tablo 15.1 ve insülinin karaciğer glukoz yapımını baskılaması da Şekil 15.2'de gösterilmiştir).

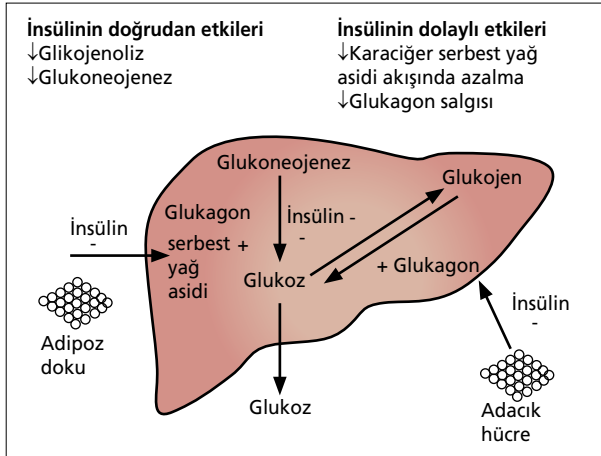


Şekil 15.1. Postabsorbtif ve postprandiyal durumlarda glukoz metabolizması<sup>3</sup>: Gıda alımından sonra glukoz tutulumu insüline bağımlı olmayan organlardan, insülin bağımlı organlara doğru kayar. Glukoneojenetik maddeler temel olarak periferik dokulardan sağlanır. Doğrudan veya dolaylı (glukoneojenez) yollarla hepatic glikojen sentezi de gerçekleşir.



Tablo 15.1. İnsülinin endokrin etkileri<sup>4</sup>.

Doku	İnsülin etkisi
Karaciğer	<p><b>Katabolik etkiler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glikojenolizin inhibisyonu</li> <li>Yağ asitleri ve aminoasitlerin ketoasitlere dönüştürülmesinin inhibisyonu</li> <li>Aminoasitlerin glukozla dönüştürülmesinin inhibisyonu</li> </ul> <p><b>Anabolik etkiler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glukozun glikojen şeklinde depolanması (glukokinazı ve glikojen sentazı uyarır, fosforilazı inhibe eder).</li> <li>Trigliserid ve VLDL sentezini artırır.</li> </ul>
Kas	<p><b>Protein sentezi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aminoasit transportunu artırır.</li> <li>Ribozomal protein sentezini artırır.</li> </ul> <p><b>Glikojen sentezi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glukoz transportunu artırır.</li> <li>Glikojen sentazı uyarır.</li> <li>Fosforilazı inhibe eder.</li> </ul>
Adipoz Doku	<p><b>Trigliserid depolanması</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lipoprotein lipaz, insülin tarafından uyarılarak yağ asitlerinin adipositlere dağıtımı için dolaşımdaki lipoproteinlerde trigliseridleri hidrolize eder.</li> <li>Hücre içine glukoz transportu, gliserol fosfatın lipoprotein transferinden sağlanan yağ asitlerini esterifiye etmesine yol açar.</li> <li>Hücre içi lipaz insülin tarafından inhibe edilir.</li> </ul>
Beyin	<p><b>İştah azalması</b></p> <p><b>Enerji tüketiminin artması</b></p>



Şekil 15.2. İnsülin hepatic glukoz üretimi doğrudan ya da dolaylı olarak baskılar. İnsülin direnci durumunda insülinin yağ dokusunda lipolizi baskılaması ve alfa hücrelerinde glukagon salgısını artırması glukoneogenezin artması ile sonuçlanır. İlave olarak glikojenoliz inhibisyonu da bozulmuştur. Bu sebeple gerek hepatic ve gerekse periferik insülin rezistansı karaciğerde aşırı miktarda glukoz yapımı ile sonuçlanır<sup>5</sup>.

### 15.1.1 Tip 1 Diabetes Mellitusta Karbonhidrat Metabolizması

Tip 1 DM, pankreas beta hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucu ortaya çıkan insülin eksikliği ile karakterizedir. Tip 1 DM'nin klinik belirti vermesi için beta hücrelerinin otoimmün atak ile %80'den fazlasının yıkılması gerekmektedir. Bununla beraber asemptomatik diyabeti olan kişilerde diyabet gelişmeden yıllar önce insülin salgı defekti görülür. Örneğin tip 1 DM'li kişilerin tip 1 DM gelişimi açısından yüksek risk taşıyan adacık antikoru (*islet cell cytoplasmic antibody*-ICA) pozitif çocuk ve torunlarında intravenöz glukoz

tolerans testi (İVGTT) yapıldığında, i.v. glukoz injeksiyonuna 1. faz insülin yanıtında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu devrede oral glukoz (OGTT) ve karışık öğün (mikst meal) testine insülin yanıtı mevcuttur. Bu durum, adacık hücre kitlesinin azalmasını kompanse etmek için inkretin ve diğer sekretogog hormonların salgısının bozulmadığını düşündürür.

Bozulmuş insülin salgısı sıklıkla insülinin etkisinde azalma ile birlikte. İnsülin direncinin şiddeti glisemik kontrolün derecesiyle yakından ilişkilidir. Kötü kontrollü tip 1 DM hastaları, tip 2 DM'li hastalarla aynı derecede insülin direnci gösterir. Tip 1 DM'li kişilerde insülin etkisindeki defekt dokuya spesifiktir. Örneğin, kalp kasında glukoz alımı, iskelet adalesine zıt olacak şekilde normaldir. Tip 2 DM'li hastalarda glukoz oksidasyonu ve non-oksidatif depolanma, glukoz alımı oranına göre azalmıştır. Bu da glukozun taşınması veya (taşınmadan sonra membran boyunca gerçekleşen) fosforilasyonun insülin etkisinin eksik olduğu yerler olduğunu düşündürmüştür. Buna zıt olarak insülinin glukoz üretimini baskılaması, tip 1 DM'lilerde bozulmamış, hatta artmış olabilir<sup>6</sup>.

Tip 1 DM'li hastalarda insülinin adipositlere bağlanması ve etkilerinin azalmış olduğu, bununla birlikte fibroblastlara bağlanmada anormallik olmadığı bildirilmiştir. Bu farklılık, insülinin adipositlere bağlanmasının biyopsiden hemen sonra, fibroblastlara bağlanmasının ise birkaç günlük kültürden sonra ölçülebileceği ile izah edilebilir. Adipositlerle fibroblastlara bağlanmadaki bu farklılık, insülin etkisinde intrensek bir defektten ziyade anormal metabolik hadisenin etkisinin olacağını düşündürmüştür. Glisemik kontrol sağlandığında insülin etkisinin tüm vücutta düzelmesi bu olasılığı desteklemektedir. İnsülin etkisi hiperglisemik hiperinsülinemik klemp yöntemi ile ölçüldüğü zaman, hiperglisemi durumunda, insülinin glukozun hücre içine alımını (uptake)

uyarma kabiliyetinin artması ve insülin salınımının baskılanması gibi insülin etkisindeki küçük defektlerin artacağı da göz önünde bulundurulmalıdır<sup>6</sup>.

İnsülin, tipik olarak intraportal yoldan ziyade subkütan yolla dağıldığı için, diyabeti olmayan insanlarda insülin tedavisi sistemik hiperinsülinemiye sebep olur ve insülinin etkisini bozar. Tip 1 DM'li hastalarda insülin tedavisinin insülin etkisini düzelttiği bilinmektedir. Bu düzelmenin, sistemik hiperinsülineminin insülin etkisi üzerine negatif bir etkisinin olmaması, glukoz konsantrasyonlarını düşürmesi ve glukoz toksisitesini geri döndürmesiyle sağlandığı bilinmektedir.

Tip 1 DM'li hastalarda adalede insülin aracılı glukoz alımı yetersizdir. Bu durumda vücuttan glukoz kaybı idrarla glukoz atılımı ya da insülin aracılı olmayan yollarla glukoz kullanımı ile olur. Gıda alımı ile insülin salgısı olmaz ve bununla ortak olarak glukagon konsantrasyonu da azalır. Bu sebeple, splanknik alanda glukoz tutulumu ve endojen glukoz üretimi glukoz konsantrasyonunu devam ettirmede yeterli olmaz. Postprandiyal glikojen sentezi anlamlı derecede azalır, glikojenin çoğu dolaylı olarak glukoneojenik yollarla sentez edilir.

Sonuç olarak anormal karaciğer glukoz çıkışı yüzünden aşırı miktarda glukoz sistemik dolaşıma karışır. Kötü kontrollü tip 1 DM'li hastalarda insülin salgısının azlığı ve insülin etkisinin eksikliğinden dolayı postprandiyal kan glukoz düzeyi aşırı yükselir. Buna karşıt olarak glukozun insülin salgısını uyarması ve insülinin kendi salınımını baskılaması (glukoz etkisi) tip 1 DM'de normaldir ve postprandiyal glukoz kullanımının çoğu başlıca insülin dışı yollar aracılığıyla ve glukozun idrarla atılımıyla gerçekleşir.

İnsülin tedavisi, dolaşımdaki insülin miktarını artırarak ve insülin eksikliğine neden olan kontr-regülatuar hormonların aşırı salgısını engelleyerek, splanknik ve ekstrasplanknik dokulardaki postprandiyal glukoz metabolizmasının hemen hemen tamamıyla normale dönmesini sağlar. İnsülin tatbiki aynı zamanda postprandiyal glukoz üretimi ve glukoz alımının uyarılmasını diyabet olmayan kişilerdekine benzer şekilde baskılar.

Hayvan çalışmalarında diyabette bağırsakta mukoza hipertrofisi olduğu ve bağırsaktan glukoz alımının arttığı gösterilmiştir. Buna zıt olarak glukoz, insülin ve glukagon konsantrasyonlarının başlangıç splanknik glukoz karışımı ve *uridin difosfat* (UDP) - glukoz akımının (hepatik glikojen sentezinin bir işaretidir) tip 1 DM ve kontrol grupları arasında fark göstermediği bulunmuştur. Bu, göreceli insülin eksikliği, glukagon fazlalığı veya her ikisinin, kötü kontrollü tip 1 DM hastalarında splanknik glukoz metabolizmasında intrinsek bir defektten ziyade postprandiyal hipergliseminin primer bir sebebi olduğunu göstermiştir.

## 15.1.2 Tip 2 Diabetes Mellitusta Karbonhidrat Metabolizması

Tip 2 DM'li hastalar açlık glukoz yükselmesi ve karbonhidrat alımını takiben aşırı glukoz üretimi gösterirler. Bu hastalarda insülin salgısı tipik olarak azalmış ve gıda alımını takiben insülin salgısı gecikmiştir. İnsülin salgı defekti tip 2 DM gelişiminde erken devrede görülür. Gerçekten tip 2 DM'li hastaların birinci derece akrabalarında hiperglisemi gelişmeden insülin salgı miktarı ve zamanlamasında değişiklikler olduğu rapor edilmiştir<sup>7</sup>.

Kronik hiperglisemi tek başına veya SYA yükselmesi ile birlikte insülin salgısını bozar. Glukoz duyarlılığı, insülin salgısı veya intrasellüler sinyal mekanizması insülin salgısını değiştirir. İlave olarak diyabet süresi arttıkça beta hücre kitlesi de azalır.

Tip 2 DM hastalarının çoğunda adacıklararası amilin depolanmasının sıklıkla görülmesi beta hücre morfolojisinde değişikliklere sebep olur.

Karbonhidrat içeren gıda alımını takiben postprandiyal glukoz yapımı kullanım hızını aşınca glukoz konsantrasyonunda yükselme dönemlerinin uzadığı görülür. İnsülin salgı ve etkisindeki en önemli defekt, glukoz alım ve kullanım dengesinde glukoz konsantrasyon eşliğinin yükselmesidir<sup>8</sup>. Hepatik glukoz yapımında beklenen baskılanma olmaz, glukoz düzeyi artar. Her ne kadar diyabetli hastalarda bir öğünü takiben glukoz kullanımı diyabet olmayanlardan sıklıkla daha yüksekse de bu, büyük oranda idrar glukoz atılım hızının artmasındandır. Buna ek olarak glukoz kullanımı mevcut glukoz konsantrasyonu ile uyumlu değildir.

İnsülin salgı ve etkisindeki defektlerin her ikisi de postprandiyal hiperglisemiye sebep olur. İnsülin konsantrasyonunun erken yükselmesinde gecikme, glukoz üretiminin baskılanmasında gecikmeye sebep olur. Bu da aşırı glukoz dönüşümü ile neticelenir. Buna zıt olarak, insülin etkisinde azalma sürekli hiperglisemi ile neticelenir fakat pik glukoz konsantrasyonlarına minimal etkisi vardır. Halbuki gerek hepatik gerekse ekstrahepatik insülin etkisindeki değişiklikler glukoz toleransını bozar. Her ikisindeki defekt ciddi hiperglisemi ile neticelenir<sup>8</sup>.

Glukoz kendi metabolizması için de önemli bir regülatördür. Bazal insülin mevcudiyetinde plazma glukozunda artma glukoz tutulumunu artırır ve glukoz üretimini azaltır. Tip 2 DM'de glukozun kendi metabolizmasını regüle etme kabiliyeti bozulmuştur. Bu durum, sıklıkla glukoz etkinliğinde bir defekte atfedilir. Halbuki diyabeti olmayan kişilere 35 g glukoz i.v. infüze edilir ve insülin konsantrasyonu bazal düzeyde klemp edilirse, plazma glukoz konsantrasyonunda orta derecede yükselme olur. Aynı miktar glukoz tip 2 DM'li hastalara infüze edilirse ciddi hiperglisemi olur<sup>9</sup>. Glukozun aşırı yükselmesi, glukozun hücre içine glukoz alımını uyarıcı

etkisinin bozulmasından kaynaklanır. Bu arada glukoz üretimi üzerine glukozun yaptığı supresyon normaldir<sup>9</sup>.

Glukagon salgısının inhibisyonu, gerek açlık gerekse postprandiyal glukoz konsantrasyonlarını düşürür. Bununla beraber glukagon salgısını baskılamada yetersizliğin, insülin salgısı bozulmadığı zaman glukoz üretimi ve glukoz toleransı üzerine minimal etkisi vardır. Buna zıt olarak tip 2 DM'deki gibi tipik olarak insülin salgısı azalmış ve gecikmişse glukagon anlamlı hiperglisemiye neden olur. Bu bilgiler hep birlikte ele alındığında, insülin salgısını, etkisini, glukoz etkenliğini kendiliğinden düzelteren ajanların glukagon sekresyonuna olduğu kadar tip 2 DM'li hastalarda glukoz metabolizması üzerine de kuvvetli etkileri olmasının muhtemel olduğu sanılmaktadır.

'Amilin', 37 aminoasitli bir polipeptittir. Gıda uyarısı ve diğer salgılatıcılara yanıt olarak pankreas beta hücrelerinden insülinle birlikte salgılanır. İnsülin çalışmalarında gerek açlık gerekse tokluk durumlarında amilin ve insülin plazma konsantrasyonlarının birbirine paralel olarak yükseldiği ve düştüğü gösterilmiştir. Amilin beta hücrelerinde potansiyel olarak toksik olduğu için, aşırı amilin'in tip 2 DM'de beta hücre harabiyetine iştirak ettiği düşünülmüştür.

Tip 2 DM'de alınan gıdalara yanıt olarak *glukagon benzeri peptid-1* (glucagon like peptide 1; GLP-1) gibi inkretinlerin salgısı azalmıştır. Tip 2 DM'li hastalarda GLP-1'in i.v. infüzyonu veya subkütan enjeksiyonu ile elde edilen suprafizyolojik konsantrasyonları gerek açlık gerek tokluk glukoz konsantrasyonlarını düşürür. GLP-1 insülin salgısını artırır, glukagon salgısını azaltır ve mide boşalmasını geciktirir. Buna karşılık tip 2 DM'de GLP-1 insülin etkisini ve glukoz etkinliğini değiştirmiyor gibi görünmektedir.

İnsülin salgısındaki defektlere ilave olarak tip 2 DM'li hastalar sıklıkla insülin etki defekti de gösterir. Birçok çalışmada tip 2 DM'li hastalarda kas ve yağ dokusunda insülinin uyardığı glukoz alımı kadar, insülin ile uyarılan glukoz üretimi supresyonunun da bozulduğu gösterilmiştir. İnsülin direnci şiddeti birçok faktör tarafından etkilenir. Bunların arasında egzersiz, obezite, diyet ve genetik faktörler sayılabilir. İnsülin rezistansı diyabetin şiddetiyle artar ve glisemik kontrol düzelince, insülin direnci de düzelir fakat normale dönmez.

Tip 2 DM'li hastaların normoglisemik birinci derece akrabalarında insülinin kas ve yağ dokusunda glukoz metabolizmasını ayarlama kabiliyetinde eksiklikler görülmesi, insülin direncinin az derecede bile olsa genetik bir temeli olduğunu kuvvetle düşündürmüştür. Klinik olarak diyabeti hafif hastalarda hem glukoz üretimi hem de glukoz üretimi için glukoneojenez katılım, ciddi tip 2 DM'deki gibi artmıştır. Glukoz üretiminde artma hipergliseminin ciddiyeti ile koreledir. Tip 2 DM'de insülinin uyardığı splanknik (ve bundan dolayı da hepatik) glukoz tutulumunun uyarılması da bozulmuştur. Diyabetli hastalarda hepatik tutulum hızlarının düşük

olması, hemen hemen tamamıyla glukokinaz aktivitesinin düşük olması ve bunun sonucunda ekstraselüler glukoz tutulumunun azalması ile izah edilebilmektedir.

## 15.2 TİP 1 VE TİP 2 DİABETES MELLİTUSTA LİPİD METABOLİZMASI

Trigliseridler önemli bir enerji kaynağı ve yağ depolama şekli olup SYA olarak dolaşıma verilirler. Plazma SYA konsantrasyonu salınım ve kullanım arasındaki dengeyi yansıtır. SYA yağ ve karaciğer dokuları tarafından alınır ve re-esterifiye edilir veya adale (kalp ve iskelet) veya karaciğerde okside edilir. Trigliseridten zengin lipoproteinlerin damar içi lipolizi ile ve trigliserid depolarının yağ hücresi içi lipoliziyle salınır. Açlık durumunda SYA konsantrasyonu büyük oranda dolaşıma geçiş hızı ile tayin edilirken, tokluk durumunda yağ dokusu ve karaciğer dokuları tarafından tutulum hızı SYA konsantrasyonunun başlıca tayin yeridir<sup>10</sup>.

*Hormon sensitif lipaz*, adipöz dokudan SYA salınımının baş düzenleyicisidir ve insüline oldukça hassastır. Lipolizin başlıca ayarlayıcı hormonu insülinindir. Öğün sonrası plazma glukoz konsantrasyonunun artması, normalde insülin salgısını artırır; o da lipolizi inhibe eder. İnsülinin lipolizi inhibe etmesi, SYA konsantrasyonunun düşmesi ile sonuçlanır. Bu insülinin uyardığı SYA baskılanması, insüline bağımlı glukoz kullanımının ve endojen glukoz üretiminin baskılanmasına yol açar.

Aksine, diyabetli bireylerde glukoz konsantrasyonunun düşmesi, insülin salgısının baskılanmasından dolayı lipolizi artırır. Sonuçta yüksek SYA, yükselen glukoz konsantrasyonunu sabit tutar. Ekzojen hiperinsülinizmin sebep olduğu hipoglisemi de lipolizi baskılar ve karşı regülasyonu bozar.

Tip 1 DM'de oksidasyon için fazla miktarda bulunan SYA'nin çoğundan mutlak veya göreceli insülin eksikliği sorumludur. Yüksek SYA seviyeleri doğrudan periferik glukoz tutulumunu bozar ve en azından akut olarak endojen glukoz üretimini uyarır. SYA yüksekliğinin başka bir sonucu ketoasidozun bir prekürsörü olan ketogenezisi artırmasıdır. İnsülin diğer hormonların lipolitik etkilerine karşı etki gösterir. Öyle ki büyüme hormonu veya kortizol gibi diğer hormonların insülin mevcudiyeti azalmadıkça lipoliz üzerine hafif etkileri olmaktadır. Benzer şekilde katekolaminlerin lipolitik etkileri hiperinsülinemiyile azalır, hipoinsülinemi ile şiddetlenir. Her ne kadar glukagon'un sistemik SYA mevcudiyeti üzerine etkisi yoksa da kontrolsüz diyabette görüldüğü gibi karaciğer metabolizmasını ketogeneze götürebilir.

Orta yoğunluktaki egzersiz, normalde insülin seviyesinde düşme ve katekolamin konsantrasyonlarında artma ile birliktedir. Bunlar da SYA düzeylerini ve yağ asidi oksidasyonunu artırır. Tip 1 DM'de egzersizde beklenen yanıt yoktur, çünkü mevcut insülin endojen insülin değildir. Tip 1 DM'de

SYA mobilizasyonunu sağlamak için katekolamin yanıtına bağımlı bir durum ortaya çıkar. Uzun süreli diyabeti olanlarda bu yanıt azalmıştır. Açlık hiperglisemisi olan hastalarda düşük insülin konsantrasyonları ve eşlik eden egzersiz, istirahat SYA seviyesini daha da artıracaktır. Bu etkiler yüksek glukagon konsantrasyonuyla birleştiğinde keton cisimlerinin üretimini artıracaktır.

Tip 2 DM'li hastalarda SYA konsantrasyonu postabsorbtif ve postprandiyal durumda artmıştır. Hormon sensitif lipaz'ın insüline duyarlılığı azaldığı için muhtemelen insülinin lipolizi baskılama kabiliyeti de bozulmuştur. Buna rağmen insülin, yağ hücrelerinde trigliserid oluşumu için re-esterifikasyonu da uyararak SYA kullanımını da uyarır. Bu hadise glukozun hücre içine alınmasından ortaya çıkan gliserol-3-fosfat ve yağ dokusu içi glikolize bağımlıdır. Bunun yanında diyabetlilerde gözlenen SYA yükselmesine yağ dokusu SYA esterifikasyon defektinin iştirak edip etmediği bilinmemektedir<sup>10</sup>.

Dolaşımdaki trigliseridler SYA'ni adipositlere sokmak için *lipoprotein lipaza* (LPL) bağımlıdır. Trigliserid ve lipoproteinlerden gelen yağ asitlerini kas dokusundan alıp yağ dokusuna sokmak için insülin ve glukoz tercihen yağ dokusunda LPL'yi uyarır ve kas dokusunda ise LPL'yi inhibe eder. Buna rağmen tip 2 DM'de iskelet kasında LPL aktive edilirken, yağ dokusunda insülin ile uyarılan LPL aktivasyonu gecikir. SYA yükselmesi kas dokusunda glukoz tutulumunu azaltır. Bu bilhassa insülin etkisinin azalmasının sonucudur. SYA glukoz transportunu, glukoz fosforilasyonunu ve adale glikojen sentezi inhibe ederek adale glukoz tutulumunu azaltır.

Hayvanlarda SYA konsantrasyonundaki artışın karaciğerde insülin metabolizmasını azalttığı rapor edilmişse de splanknik insülin miktarının doğrudan ölçümleri, insanlarda böyle olmadığını göstermiştir. SYA yükselmesi hem karaciğer glukoneojenezini hem de trigliserid sentezini uyarır. SYA'leri akut olarak yükseldiğinde insülin salgısı uyarılırken kronik yükselmeler insülin salgısını inhibe eder. Sonuçta bütün bunlar, tip 2 DM'de görülen metabolik bozuklukların çoğunun, SYA yükselmesi ile ilgili olduğunu düşündürmüştür.

### 15.3 TİP 1 VE TİP 2 DİABETES MELLİTUSTA PROTEİN METABOLİZMASI

Proteinlerin yapım ve yıkımı gıdaların alınması ve hormonların salgılanması ile düzenlenir. İnsülin bu konuda önemli bir hormondur ve tip 1 DM'de özellikle insülin eksikliği ciddi ve uzun sürmüşse insülin tedavisine başlanması vücut yapısında derin değişiklikler yapar. İdrarla üre atılımı, protein katabolizmasını gösteren bir parametredir. İnsülin eksikliği durumunda artar. İnsülin eksikliği çok uzarsa kaşeksi ve kas kitlesi kaybı ortaya çıkar. İnsülin eksikliğinde, proteinlerin yıkımı arttığı ve aminoasit kullanımı (aminoasitlerin protein sentezi için veya aminoasit oksidasyonunda kullanılması) azaldığı için dolaşımda aminoasitler artar.

Glukagon salgısı protein alımı ile artar ve alanin veya glutamin gibi glukoneojenik aminoasitlerin kullanımını kolaylaştırır. Kötü kontrollü tip 1 DM hastalarında yüksek glukagon konsantrasyonu alanin ve glutamin tutulumunu uyarır, neticede insülin eksikliğinini yaptığı protein yıkımından dolayı bunların artması gerekirken normal veya düşük konsantrasyonlarda olur. Yan zincir aminoasit konsantrasyonları da bu sebeple yükselse de insülin tedavisi ile süratle non-diyabetik seviyelere iner.

Buna karşılık tip 2 DM'nin protein metabolizmasına etkisi daha az belirgindir ve bazı çalışmalar katabolizmada artış bulgularını göstermezken, diğerleri protein döngüsü veya aminoasit katabolizmasının artmış olduğunu rapor etmiştir. Tip 1 ve tip 2 DM arasında protein katabolizmasında farklılık vardır. Tip 2 DM'de protein katabolizmasını kısıtlayacak ve vücut yapısını koruyacak kadar insülin salgısı vardır. Bunun yanında, zayıf kontrollü diyabetlilerde tüm vücut nitrojen miktarı, protein yapım ve yıkımı artmıştır. Bu eksiklikler gerek oral antidiyabetik gerekse insülinle glisemik kontrol düzeltilince normale döndürülür. Enteresan olarak, her ne kadar tip 2 DM insülinin glukoz ve yağ metabolizmasını ayarlama kabiliyetini bozarsa da, insülinin tüm vücut protein yapım ve yıkımı üzerine etkileri korunmuş görünmektedir.

Tip 2 DM'de bölgesel protein dinamikleri üzerine oldukça az sayıda çalışma yapılmıştır. Miyofibriler protein yıkımının bir göstergesi olan *3-metilhistidin* atılımının, kötü kontrollü tip 2 DM hastalarında, sağlıklı kişiler ve diyabeti olmayan obez kişilerdekine nazaran artmış olduğu gösterilmiştir. Glisemik kontrolün düzeltilmesi, *3-metilhistidin* atılımını azaltır. Tip 2 DM veya insülin direnci olan kişilerde *plazminojen aktivatör* ve *plazminojen aktivatör inhibitör 1* (PAI-1) gibi bazı pıhtılaşma faktörleri yükselmiştir. Bu, karaciğer ve endotelde yapılan bazı proteinlerin yapımının oldukça anormal olduğunu düşündürmüştür. Yakın zamanda yapılan çalışmalar insülinin kas ve karaciğer dokusunda glukoz metabolizmasını ayarlama kabiliyetini düzeltten ajanların (örneğin; tiyazolidindion grubu ilaçlar), bu proteinlerin konsantrasyonunu ve muhtemelen de aktivitesini normale döndürdüklerini göstermiştir.

### 15.4 KARŞI DÜZENLEYİCİ (KONTREGÜLATUVAR) HORMONLAR

Diyabet hastalarında insülin ve glukagon gıda alımına yanıt olarak birbirleriyle koordine ve karşılıklı değişiklikler gösterirler. Bununla beraber, tip 1 DM'de karbonhidrat alımı glukagonu baskılamada yetersiz kalırken protein alımı sıklıkla aşırı glukagon yükselmesi ile sonuçlanır. Glukagon salgısındaki bu anormalliklerin sebebi olarak iki mekanizma düşünülmektedir:

İnsülin infüzyonu ile glukagon salgısı inhibe edildiğine göre burada adacıklararası insülin eksikliğinin rolü olduğu düşünülür.

Anti-insülin antikoları glukagon salgısını uyararak birlikte, adacıklararası insülinin nötralizasyonu ve ekzojen insülinle tedavi, tip 1 DM'li hastalarda glukagon salgısını süratle düşürür fakat hipogliseminin uyardığı glukagon salgısını düzeltmez.

Glukagon fazlalığı hepatik glukoz salınımını artırarak ve hepatik glukoz tutulumunu azaltarak hiperglisemiyi şiddetlendirir. Diyabeti olmayan şahıslarda glukoz konsantrasyonlarında herhangi bir artış olması, hemen insülin salgısını artırır ve bu da glukagonun karaciğerdeki etkisini antagonize eder. Buna karşılık DM'li hastalar, glukagon salgısındaki artışı kompanse etmek için insülin salgısını artırmada yetersiz kalır ve karaciğer glukoz salınımı artarak glukoz konsantrasyonu daha çok yükselir.

Açlık epinefrin ve norepinefrin, kötü kontrollü diyabetlilerde yükselir ve insülinin karaciğer ve karaciğer dışı dokulardaki etkisini bozarak glisemik kontrolde ileri derecede bozulmaya yol açarlar. Epinefrin glukagon salgısını da stimüle eder ve endojen glukoz üretiminde ileri derecede artışa sebep olur. Dolaşımda insülin yokluğunda katekolaminler SYA konsantrasyonlarını ve keton cisimciklerinin yapımını artırarak lipolizi uyarır.

Tip 1 DM'li hastalarda sıklıkla görüldüğü gibi endojen insülin salgısında mevcut ciddi defektler nedeniyle plazma kortizol konsantrasyonundaki normal diüurnal değişiklikler glisemik kontrolü olumsuz etkiler. Kortizol, dokuların glukoz alımını azaltarak endojen glukoz üretimini artırır. Gece kortizol yükselmesi keton cisimleri konsantrasyonunu, glukoneojenez ve lipolizi de artırır.

Kötü kontrollü diyabetli hastalarda büyüme hormonu salınımının miktarı ve sıklığı artar. Büyüme hormonu glukoneojenez, proteoliz ve lipolizi uyarırken, insülinin uyardığı endojen glukoz üretiminin baskılanmasını ve glukoz tutulumunun uyarılmasını bozar. Bu etkiler muhtemelen aşırı büyüme hormonu salgısının gerektirdiği insülin ihtiyacı artışını karşılayacak derecede insülin salgısı olmamasından ileri gelir.

## 15.5 DİYABETİK KETOASİDOZ

Diyabetik ketoasidoz (DKA) gelişmesi için insülin eksikliğinin lipolizi ve hepatik ketogenezi sınırlayamayacak derecede yetersiz olması gereklidir. Bundan dolayı tip 1 DM'li hastalarda, tip 2 DM'li hastalara göre, daha sık DKA gelişmektedir. Tip 2 DM'de insülin salgısı az derecede de olsa vardır. Her ne kadar DKA gelişmesi için insülin eksikliği gerekli bir durum ise de infeksiyon veya cerrahi gibi fiziksel stres durumları da DKA'yı tetikleyebilir.

İnsülin eksikliği ve fiziksel stres mevcudiyetinde glukagon konsantrasyonu artar. Diğer karşı düzenleyici hormonlar da artarak lipoliz daha da ileri derecede artar.

Keton cisimleri ve glukoz ozmotik diürez yapar. Hipovolemeye ve neticede metabolik asidoza sebep olabilecek elektrolit bozukluklarına sebep olur. Bunların yanında keton cisimleri kusma da yapar, elektrolit ve sıvı kaybına yol açar. Bu kayıplar da direkt olarak metabolik asidoza iştirak eder. Eğer asidoz şiddetli ise kardiyovasküler kollaps ortaya çıkar. Hücre içi metabolik asidoz bazı enzimatik aktiviteleri karıştırır, dolaşım yetersizliğini artırır. Ölüm sıklıkla altta yatan ya da eşlik eden (miyokard infarktüsü, pnömoni gibi) hastalıklardan, veya ağır metabolik asidozun doğrudan sonucu olarak ortaya çıkar.

## 15.6 DİABETES MELLİTUSTA METABOLİZMA BOZUKLUKLARININ KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

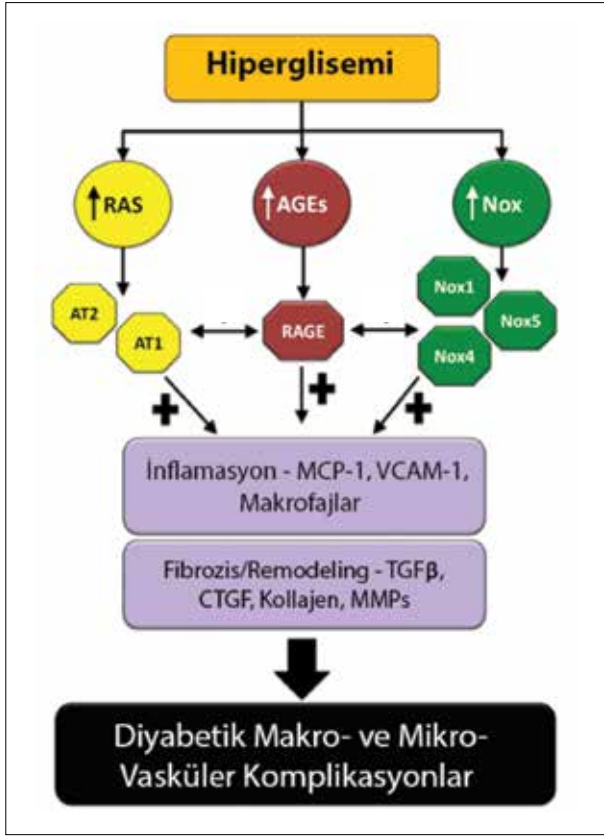
Diabetes mellitusun gerek mikro- ve gerekse makrovasküler komplikasyonlarının patogeneğinde, hiperglisemi sonucu ortaya çıkan mekanizmalar mevcuttur.

Diyabetik komplikasyonların fizyopatolojisinde hiperglisemin, yani glukozun kendisi yanında, aşağıda özetlenen ve glukozla bağımlı birçok kompleks yollar da yer almaktadır:

- ❑ AGE (*advanced glycosylated end products*): İleri glukozillenme (glikasyon) ürünleri üretimi
- ❑ RAGE (*receptor for advanced glycosylated end products*): AGE reseptörü ile etkileşimler
- ❑ RAAS (renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi) gibi vazoaktif sistemlerin aktivasyonu
- ❑ Endotelin
- ❑ NAD(P)H oksidazdan ortaya çıkan *reaktif oksijen türleri* (ROS)'nden olan NOx'un, diyabette damar hasarlarında rolü olduğu yakın zamanda ileri sürülmüştür.

Hiperglisemi sonucu oluşan AGE, proteinlerin oksidasyon ve non-enzimatik glikasyon ürünleridir. AGE, büyük oranda RAGE yoluyla, hücre stresine yol açan sinyal mekanizmalarını aktive eder. Hücre disfonksiyonuna katkıda bulunur, hedef organları tahrip eder ve bütün bunların sonucunda komplikasyonlar oluşur. Diyabetin mikro- ve makrovasküler komplikasyonlarının oluşumunda AGE ve RAGE'nin rolü şekil 15.3'te gösterilmiştir<sup>11</sup>.

*Karboksimetil lizin* (KML), bir AGE'dir. RAGE, ilk olarak bir KML reseptörü olarak keşfedilmiştir. RAGE'nin sadece diyabet komplikasyonlarının oluşmasında değil, tip 1 ve tip 2 DM oluşmasında da rolü olduğu düşünülmektedir. Tip 2



Şekil 15.3. Diyabet mikro- ve makrovasküler komplikasyonlara üç yoldan zemin hazırlar: 1) RAS (renin-anjiyotensin sistemi), 2) AGE'ler (ileri glikasyon ürünleri) ve onun reseptörü RAGE, 3) Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan NAD(P)H oksidaz izoformları: NOx ailesi. Deneyisel çalışmalar hipergliseminin her iki yolu da artırdığını, inflamasyon ve fibroze götürdüğünü, vasküler hastalıkların gelişim ve ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu üç yol arasında karşılıklı iletişim olabileceği de düşünülmektedir.

DM'de sıkı glisemik kontrolün kardiyovasküler riski azaltmada yararlı olup olmadığını araştıran çalışmalar (ACCORD: Action to Control cardiovascular Risk in Diabetes, ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation ve VADT: The Veterans Administration Diabetes Trial) birlikte değerlendirildiğinde; hipergliseminin yoğun tedavisinin, ciddi hipoglisemi riskini artırdığı ve makrovasküler komplikasyonları da özellikle yaşlı hastalarda, azaltmadığı sonucuna varılmıştır. Böyle bulgular hipergliseminin yan etkilerini bloke etmeye yönelik tedavi stratejilerinin daha etkili ve daha tolere edilebilir olduğunu kuvvetle düşündürmüştür. Bu hedeflerden biri de RAGE'dir.

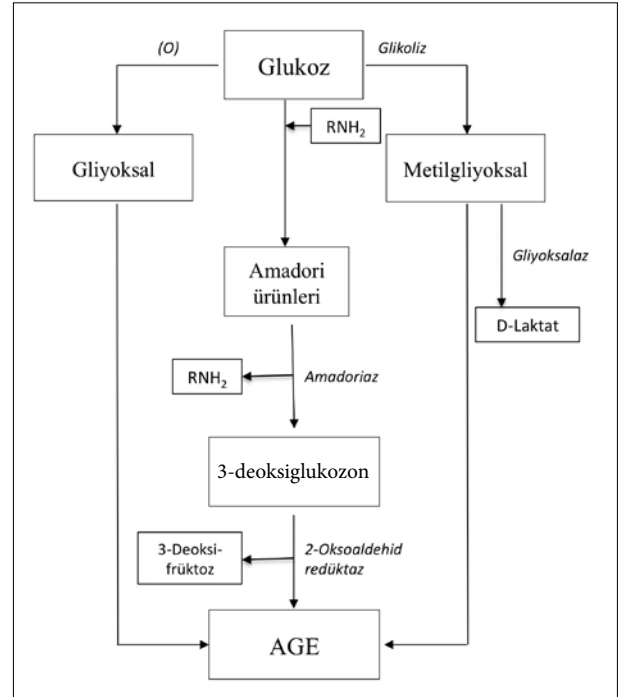
**Hücre içi AGE yapımının artması:** AGE hücre içi dikarbonil prekürsörlerinden oluşur. AGE'ler diyabetik retina damarları ve renal glomerüller gibi ekstraselüler yapılarda bol miktarda mevcuttur ve bu organlarda hasara neden olurlar. Hücre içi glukoz artması gerek hücre içi gerekse hücre dışı

AGE oluşumunu başlatan durumdur. AGE aşağıdaki yollarla oluşur<sup>12</sup>:

- Glukozun gliyoksala intraselüler oto-oksidasyonu
- Amadori ürünlerinin 3-deoksiglukozu dönüşümü
- Gliseraldehit-3-fosfat'ın metilgliyoksala fragmentasyonu

AGE oluşum mekanizması Şekil 15.4'te gösterilmiştir.

Bu, reaktif hücre içi *dikarbonil*'ler, hücre içi ve hücre dışı proteinlerle AGE meydana getirmek için reaksiyona girerler. *Metiloksal* ve *gliyoksal*, *gliyoksalaz* sistemi tarafından detoksifiye edilir. Bütün bu üç AGE prekürsörü diğer redüktazlar için yapı malzemesidir. Vasküler endotelial hücrelerde hipergliseminin yol açtığı reaktif AGE prekürsörlerinin hemen hemen hepsinden metilgliyoksal sorumludur.



Şekil 15.4. Hücre içi dikarbonil prekürsörlerden ileri glikasyon ürünleri (AGE) oluşumu<sup>12</sup>. Hücre içi dikarbonil prekürsörlerden ileri glikasyon ürünleri (AGE) oluşumu<sup>12</sup>. Gliyoksal, glukozun otooksidasyonu ile, 3-Deoksiglukozon, Amadori ürününün dekompozisyonu ile ve metilglioksal ise, gliseraldehid-3-fosfatın fragmentasyonu ile oluşur. Bu reaktif dikarboniller proteinlerin amino grupları ile reaksiyona girerek AGE oluşturur. Metilgliyoksal ve gliyoksal, gliyoksalaz sistemi tarafından detoksifiye edilir.

(Shinohara M, Thornalley PJ, Giardino I, et al. Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. *J Clin Invest*, 101(5): 1142-47, 1998'den modifiye edilmiştir.)

İleri glikasyon ürünleri, diyabetlilerin retinasında, gerek maküla ödemi gerekse retinal neovaskülarizasyon gelişmesine katılır. AGE, bunu *vasküler endotelial büyüme faktörü* (VEGF) ekspresyonunu artırarak yapar (MPPK ERK 1/2 ve transkripsiyon faktör H1F1 yolu ile).

İleri glikasyon ürünleri, diyabetik nefropatinin erken döneminde, VEGF ve *monosit kemoatraktan protein-1'in* (MCP-1) salgısını uyarak hiperfiltrasyon ve mikroalbuminüriye yol açar. AGE, diyabetik nefropatinin daha ileri lezyonları olarak, RAGE'lere bağlanma yoluyla epitelyal miyofibroblast transdiferansiyasyonuna ve glomerül mezengiyal hücrelerde apoptoza yol açarlar. Bu da sonuçta tübülointerstisyel fibrozise sebep olur.

Hücre içi AGE prekürsörlerin yapımı, hedef hücrelerde harabiyetini üç genel mekanizma ile gerçekleştirir:

- ❑ AGE tarafından yapısı değiştirilen hücre içi proteinlerin fonksiyonları da değişir.
- ❑ AGE prekürsörleri tarafından yapısı değiştirilen proteinler, hücre dışı matriks komponentleri ve hücrelerdeki matriks reseptörleri (integrinler) ile reaksiyona girerler.
- ❑ AGE prekürsörleri tarafından yapısı değiştirilen plazma proteinleri makrofaj gibi hücrelerdeki reseptörlerine (RAGE) bağlanır ve reseptör aracılı ROS üretimine sebep olur. Bu AGE reseptör bağlanması, pleitropik *transcription factor nuclear factor-kappa beta'yı* (NFκB) aktive eder, bu da gen ekspresyonunda patolojik değişikliklere sebep olur.

## KAYNAKLAR

1. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 48(11): 2197-203, 1999.
2. Bock G, Dalla Man C, Campioni M, et al. Pathogenesis of pre-diabetes: mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 55(12): 3536-49, 2006.
3. Dinneen S, Gerich J, Rizza R. Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 327(10):707-13, 1992.
4. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 9th edition. Eds: David G. Gardner, Dolores Shoback. China, The McGraw-Hill Companies, 2011; p. 581.
5. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. Williams Textbook of Endocrinology, 12th Edition, Eds: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Philadelphia, WB Saunders, 2011; 1363-1435.
6. Vella A, Shah P, Basu R, et al. Type I diabetes mellitus does not alter initial splanchnic glucose extraction or hepatic UDP-glucose flux during enteral glucose administration. *Diabetologia*, 44(6): 729-37, 2001.
7. Vauhkonen I, Niskanen L, Vanninen E, et al. Defects in insulin secretion and insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus are inherited. Metabolic studies on offspring of diabetic probands. *J Clin Invest*, 101(1): 86-96, 1998.
8. Basu A, Alzaid A, Dinneen S, et al. Effects of a change in the pattern of insulin delivery on carbohydrate tolerance in diabetic and nondiabetic humans in the presence of differing degrees of insulin resistance. *J Clin Invest*, 97(10): 2351-61, 1996.
9. Basu A, Caumo A, Bettini F, et al. Impaired basal glucose effectiveness in NIDDM: contribution of defects in glucose disappearance and production, measured using an optimized minimal model independent protocol. *Diabetes*, 46(3): 421-32, 1997.
10. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev*, 23(2): 201-29, 2002.
11. Gray SP, Jandeleit-Dahm K. The pathobiology of diabetic vascular complications-cardiovascular and kidney disease. *J Mol Med (Berl)*, 92(5): 441-52, 2014.
12. Shinohara M, Thornalley PJ, Giardino I, et al. Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. *J Clin Invest*, 101(5): 1142-7, 1998.





Yrd. Doç. Dr. Cüneyd ANIL, Prof. Dr. Neslihan Başçıl TÜTÜNCÜ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, ANKARA

### ÖZET

Obezite, önemli komplikasyonları olan ve ciddi morbidite ile seyreden ve sıklığı giderek artan kronik bir hastalıktır. Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) gelişiminde ve seyrinde kritik bir yer tutar. Bu kronik hastalıkların patogenezi ve aralarındaki ilişki kapsamında insülin direnci (insülin rezistansı; İR), beta hücresi ve adiposit düzeyinde ortaya çıkan yeni gelişmelere rağmen, halen açıklanmayı bekleyen birçok soru vardır. Obezite patogenezi içinde bireyler arası farklılıklar, verilen kiloyu tekrar alma eğilimi, obezite ile ilişkili diyabet ve diğer komplikasyonların gelişimi ve tedavi yanıtı gibi heterojen durumların daha iyi anlaşılması, etkili ve maliyet-etkin girişimlerin sağlanması için kritik öneme sahiptir. Obezitenin önlenmesi ve tedavisini geliştirme konularındaki yeni anlayışlar, T2DM prevalansını ve seyrini olumlu yönde etkileyecektir. Obezite ve T2DM'nin patogenezinin daha iyi anlaşılması, tedaviye yanıt vereceklerle vermeyecekleri ayırt etmeye yardımcı olabileceği gibi, bireyselleştirilmiş tedavinin gerçekleşmesini de sağlayabilir. Bu görüşlerin, obezite tedavisi ile diyabet bakım sistemlerini ilişkilendirecek bir kronik hastalık modelinin oluşturulmasında kullanılması, örneğin tedavi kesildiğinde hemen hemen kesin ortaya çıkan tekrar kilo alımını önlemeye yönelik multidisipliner yaklaşımların bu programa dahil edilmesi, belirgin yarar sağlayabilecektir. Bu bölümde, obezite tanımı, sıklığı, obezite komplikasyonları, obezite-diyabet ilişkisindeki güncel durum, obezite tedavisi, diyabetli obezite tedavisindeki güçlükler ve yenilikler tartışılacaktır.

Obezite, ciddi tıbbi sorunlarla nedensel olarak ilişkili kronik bir hastalıktır; önemli oranda tıbbi gider ve verimlilik kaybına yol açar, mortalitesi yüksektir<sup>1</sup>.

Beden kütle indeksi (BKİ), kilogram olarak ağırlığın metre olarak boyun karesine bölünmesi ile hesaplanır<sup>1</sup>. BKİ ile vücut yağ kitlesi oranı arasında eğri-çizgisel bir ilişki vardır<sup>2</sup>. Ancak bugünkü pratikte obezite tanımı, BKİ ve vücut kompozisyonundan ziyade BKİ ve sağlıkla ilgili sonuçları arasındaki ilişkiye dayanmaktadır<sup>1</sup>.

Tablo 16.1'de, kilo durumunun BKİ'ye göre, belli başlı ulusal ve uluslararası sağlık otoritelerince kabul edilen sınıflandırması görülmektedir<sup>1</sup>. Birçok büyük epidemiyolojik araştırma, BKİ 25 kg/m<sup>2</sup>'den itibaren, mortalitenin BKİ ile orantılı olarak arttığını ortaya koymuştur<sup>3</sup>. BKİ'nin 25.0 ile 29.9 kg/m<sup>2</sup> arasında olması kilo fazlalığı, 30.0 kg/m<sup>2</sup>'den fazla olması

ise obezite olarak değerlendirilir. Obez bireyler, olumsuz sağlık sonuçları açısından, kilo fazlalığı olanlara göre daha fazla risk taşımaktadır<sup>1</sup>.

Tablo 16.1. Beden kütle indeksine (BKİ) göre ağırlık sınıflandırması<sup>1</sup>.

Ağırlık sınıflandırması	Obezite sınıfı	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Hastalık riski
Kilo azlığı		<18.5	Artmış
Normal		18.5-24.9	Normal
Kilo fazlalığı		25.0-29.9	Artmış
Hafif obezite	I	30.0-34.9	Yüksek
Orta derecede obezite	II	35.0-39.9	Çok yüksek
Aşırı (morbid) obezite	III	≥40.0	İleri derecede yüksek

Patogenetik olarak, obezite uzun bir zaman diliminde enerji giderine nazaran aşırı kalori alımından kaynaklanmaktadır. Gastrointestinal sistem, büyük miktarda besin emilimi kapasitesine sahiptir. Vücut yağındaki büyük artışlar, enerji alımı ile enerji gideri arasındaki minör, ancak kronik farklılıklardan dahi kaynaklanabilir. Harcanan kaloriden %5 daha fazla kalori alımı, bir yılda adipoz dokuda yaklaşık 5 kg kazanım ile sonuçlanabilir<sup>1</sup>.

Vücut ölçüsü genetik altyapı ile çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşime dayanmaktadır. İnsandaki genetik altyapı, beden kitlesindeki değişkenliğin neredeyse %40'ını açıklamaktadır. 1980'lerden itibaren obezite prevalansındaki artış, muhtemelen enerji alımını arttıran ve fiziksel aktiviteyi kısıtlayan çevresel faktörlerin (yaşam tarzı) değişikliklerinden kaynaklanmaktadır. Örneğin, ev dışında daha fazla yemek yenmektedir, atıştırma tarzındaki besinler daha kolay elde edilmekte ve daha çok tercih edilmektedir, öğün porsiyonları büyümüştür, sedanter yaşam tarzı ve iş aktivitelerinden dolayı fizik aktivite azalmıştır<sup>1</sup>.

A.B.D.'de yaşam boyu kilo fazlalığı gelişimi riskinin %50, obezite riskinin %25 olduğu ortaya konmuştur<sup>4</sup>. Ülkemizdeki en güncel veriyi gösteren TURDEP-II çalışmasında Türk erişkin toplumunda obezite sıklığının 1998'de %22.3 iken, %40 artarak 2010'da %31.2'ye ulaştığı görülmüştür. Kadınlarımızda obezite sıklığı %44, erkeklerde ise %27'dir<sup>5</sup>.

Çevrenin kilo üzerine etkisi ile ilgili dramatik örnekler bildirilmiştir. Bu örnekler, belli genetik altyapıya sahip bireylerin, 'modern' yaşam tarzına maruz kaldıklarında kilo almaya ve obezite ile ilişkili hastalıklar geliştirmeye eğilimli olduklarını göstermektedir<sup>1</sup>.

Şehirleşmiş Pima yerlilerinde, geleneksel yaşam biçimini sürdürenlere göre, obezite ve diyabet prevalansının kat kat artmış olması, bu durum için çarpıcı bir örnektir<sup>6</sup>. Kuzey Avustralya Aborijinleri'nin modern ortama maruziyeti sonrası kilo, lipid profili değişiklikleri ve T2DM prevalanslarındaki dramatik artış, başka bir örnektir<sup>7</sup>.

Başta leptin eksikliği ve leptin direnci olmak üzere; prohormon konvertaz-1 gen mutasyonu, proopiomelanokortin gen mutasyonu ve melanokortin-4 reseptör mutasyonu, obezitenin tanımlı nadir monogenik nedenleri arasındadır<sup>1</sup>.

Adipositler, geleneksel olarak beslenme sırasında trigliserid deposu, açlıkta yağ asidi salıvererek diğer dokulara enerji sağlayıcı olarak bilinir. Ancak adipoz doku önemli fizyolojik fonksiyonları olan birtakım proteinler salgılamaktadır (Tablo 16.2). Bu proteinler adipoz dokudaki otokrin ve parakrin düzenlemelerin yanısıra, dolaşan hormonlar olarak kas, karaciğer, pankreas ve merkezi sinir sistemi (MSS) fonksiyonlarını etkiler. Fazla vücut yağı ile İR ve T2DM arasındaki fizyopatolojik ilişkinin anlaşılmasında, adipoz dokunun endokrin organ olarak fonksiyonunu temel rol oynar<sup>1</sup>.

**Tablo 16.2. Adipositlerden salgılanan proteinler<sup>1</sup>.**

Kategori	Protein
Hormonlar	Leptin, rezistin, angiotensinojen, adiponektin, östrojenler, visfatin, angiopoietin 4
Sitokinler	İnterlökin 1, 6, 8, 10, MCP-1, interferon- $\gamma$ , tümör nekroz faktör- $\alpha$
Hücre dışı matriks proteinleri	Kollajen- $\alpha$ 1'in çeşitli alt tipleri, çeşitli metaloproteinazlar, fibronektin, osteonektin, laminin, entaktin, trombospondin 1 ve 2
Kompleman faktörleri	Adipsin, kompleman C3, faktör B
Enzimler	Kolesterol ester transfer protein, lipoprotein lipaz
Akut faz yanıtı proteinleri	$\alpha$ -1 asit glikoprotein, haptoglobin
Diğer	Yağ asitleri, plazminojen aktivatör inhibitör 1, prostasiklin

## 16.1 OBEZİTE KOMPLİKASYONLARI

Obezite, yaşam kalitesini etkileyen ve morbidite artışı ile erken ölüme yol açabilen ciddi tıbbi komplikasyonlara neden olur<sup>1</sup> (Tablo 16.3).

**Tablo 16.3. Obezite ile ilişkili komplikasyonlar<sup>1</sup>.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endokrin ve metabolik hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolik sendrom</li> <li>• Tip 2 diabetes mellitus</li> <li>• Dislipidemi</li> </ul> </li> <li>• Kardiyovasküler hastalık <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertansiyon</li> <li>• Koroner arter hastalığı</li> <li>• Serebrovasküler ve tromboembolik hastalık</li> </ul> </li> <li>• Pulmoner hastalık <ul style="list-style-type: none"> <li>• Restriktif akciğer hastalığı</li> <li>• Obezite hipoventilasyon sendromu</li> <li>• Obstrüktif uyku apnesi</li> </ul> </li> <li>• Kas iskelet hastalığı <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gut</li> <li>• Osteoartrit</li> </ul> </li> <li>• Kanser</li> <li>• Genitoüriner hastalık</li> <li>• Nörolojik hastalık</li> <li>• Katarakt</li> <li>• Gastrointestinal hastalık <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastroözofageal reflü hastalığı</li> <li>• Safra taşı</li> <li>• Pankreatit</li> <li>• Karaciğer hastalığı</li> </ul> </li> </ul>
---

## 16.2 İNSÜLİN DİRENCİ VE OBEZİTE

'İnsülin direnci' (İR), ekzojen olarak verilen, ya da endojen olarak salgılanan insüline biyolojik yanıtın bozulması durumudur. İR, adiposit ve iskelet kasında insülinle uyarılmış glukoz transportu ve metabolizmasının bozulması ve karaciğerden glukoz çıkışının baskılanmasının bozulması şeklinde

kendini gösterir<sup>8</sup>. Glukoz tolerans bozukluğu ve diyabet gelişiminde İR'nin temel rol oynadığına dair önemli oranda veri bulunmaktadır. T2DM'de İR hemen hemen değişmez bir bulgudur ve diyabet başlangıcından yıllar önce mevcuttur. Prospektif araştırmalar, İR'nin, diyabetin başlangıcını predikte ettiğini göstermiştir<sup>8,9</sup>. İnsülin duyarlılığını etkileyen belli başlı faktörler yaş, ağırlık, etnik köken, vücut yağı (özellikle abdominal yağlanma), fiziksel aktivite ve ilaçlardır<sup>8</sup>. Tip 2 diyabetlilerin birinci derece akrabalarında -obez olmadıkları dönemde dahi- İR bulunması, bu süreçteki güçlü genetik yatkınlığı göstermektedir<sup>9</sup>. Ayrıca İR'ye ve dolayısı ile diyabete genetik yatkınlığa çevresel faktörlerin etkileri çok belirgindir<sup>10</sup>. Obezite ile İR arasında, tüm etnik gruplarda, tüm vücut ağırlığı düzeylerinde, tüm yaş gruplarında ve her iki cinsiyette yakın bir ilişki bulunmaktadır<sup>8</sup>. Obezite, insülin aracılı periferik glukoz alımına direnç gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Obezitenin düzeltilmesi, T2DM gelişme riskini azaltır ve diyabetiklerde glisemi kontrolünde iyileşme sağlar<sup>11</sup>.

### 16.2.1 Obezite ile ilişkili insülin direncinin mekanizmaları

Subkütan yağ dokusunun sadece nötr bir yağ deposu olarak görev yaptığı, ek olarak viseral yağın patolojik etkilerini barındırıp barındırmadığı, halen yeni araştırmalar gerektiren bir konudur<sup>12</sup>. Vücut yağ dağılımındaki farklılıkların ötesinde, yeni ortaya çıkan kanıtlar, yağ dokusunun farklı alt tiplerinin fonksiyonel olarak da farklı olabilecekleri ve glukoz homeostazını farklı etkileyebileceklerini düşündürmektedir<sup>12</sup>. Erişkinde kahverengi yağ hücreleri sınırlı ve değişken sayıdadır. Bu hücreler termogeneizde rol oynar; enerji tüketimini ve obezite eğilimini potansiyel olarak etkiler<sup>13</sup>. Farklı yağ hücresi tipleri ve depolarının fonksiyonları ve metabolik homeostazdaki rolleri, obezite patogenezi ve komplikasyonları açısından öncelikli olarak araştırılmalıdır<sup>12</sup>. Ayrıca yağ dokusu heterojen hücre tiplerinden oluşmaktadır. Yağ dokusundaki immün hücreler, sistemik metabolik işlevlere muhtemelen katkıda bulunmaktadır. Adipoz biyolojisi araştırmaları ilerledikçe, tanımlanabilecek yeni adiposit alt tipleri ya da diğer hücre tipleri obezite komplikasyonlarını daha net anlamamıza ve önlemeye yönelik yeni yaklaşımlar geliştirmeye yardımcı olabilecektir<sup>12</sup>.

Obeziteyi, İR ile ilişkilendirmede ve T2DM'ye eğilimin ortaya çıkmasında en az üç mekanizma ortaya atılmıştır: 1. Tümör nekroz faktör-alfa, rezistin, ve retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4) gibi adipokin/sitokinlerin üretimini artması ve adiponektin düzeyinin azalması İR'ye katkıda bulunur; 2. Özellikle karaciğerde ve muhtemelen iskelet kasında ekto-pik yağ depolanması ve dismetabolik sekeller; 3. Mitokondri kitlesi veya fonksiyonunda azalma. Mitokondri disfonksiyonu, insülin duyarlılığını azaltarak ve beta hücre fonksiyonunu bozarak obezite-diyabet ilişkisinde alta yatan birçok önemli bozukluktan biri haline gelmektedir<sup>12</sup>.

### 16.2.2 Obez bireylerde progresif beta hücre disfonksiyonunun mekanizmaları

Obezite ile hiperinsülinemi arasındaki bağlantı, yaklaşık 50 yıl önce tanımlanmış olup sistemik İR'ye, insülin salgılayan beta hücre aracılı kompansasyonu yansıtır. Bu eşleşmenin altında yatan mekanizmalar hala anlaşılmamış olmasına rağmen, obez-normoglisemik bireylerde beta hücre kütlesi ve fonksiyonu artmıştır<sup>12</sup>. Obezitenin tetiklediği glukoz intoleransı, bu kompansatuvar yanıtlardan bir ya da birkaçının ortaya çıkmasındaki kusurları yansıtır<sup>12,14</sup>.

Beta hücre dekompansasyonuna eğilim yaratan faktörler de primer olarak genetik ya da epigenetik olabilir. Bu dekompansasyon için net, mekanistik bir temel ortaya koymak halen mümkün olmamıştır. Bu bakımdan beta hücre biyolojisinde önemli olabilecek bazı anahtar moleküllerin rolünü tanımlamada genetik araştırmalar yardımcı olmuştur<sup>12</sup>. Örneğin, yeni rodent çalışmalarında, PDX1 geninin pankreas ekspresyonunun azalmasının diyabetojenik etkiler ortaya çıkardığı gösterilmiştir<sup>15</sup>. Bu hayvan çalışmalarında PDX1 eksikliği, mekanistik olarak beta hücre apoptozu, diyabet ve MODY4 ile ilişkilendirilmiştir. Ancak PDX1 eksikliğin insanlarda görülen yaygın T2DM şekillerinde rolü olup olmadığı henüz açık değildir. Bu örnek, beta hücresi genetiğinin ve hücresel fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasının, obez bireylerde T2DM'ye yatkınlık yaratacak potansiyel araçların tanımlanması ve yeni terapötik ajanların geliştirilmesi konusunda bakiş açısı kazandırması yönünden demonstratiftir<sup>12</sup>.

### 16.2.3 Obezite-Diyabet ilişkisinde genetik faktörler

'Genome wide association scans' (GWAS) araştırmaları ve aday gen yaklaşımları, T2DM ve obezite ile ilişkili -her biri için birbirinden farklı- yaklaşık 40 gen tanımlamıştır<sup>12,16</sup>. T2DM genlerinin çoğu beta hücre disfonksiyonu ile ilişkilidir; az bir kısmı obeziteden bağımsız olarak İR ile ilişkili yollarda yer almaktadır<sup>17</sup>. Birçok obezite gen varyantının enerji homeostazını etkileyen yollarla ilişkili oldukları düşünülmektedir. Obezite ve diyabetle ilişkili çok sayıda gen tanımlanmış olmasına rağmen, bilinen genlerin T2DM riskinin yalnızca %15'ini, obezite riskinin %5'ini predikte ettikleri tahmin edilmektedir<sup>16,17</sup>. Şüphesiz, önemli rolleri olan yeni genler keşfedilecektir; ancak bu düşük prediktif gücün, çevresel faktörlerin, daha güçlü etkileri olan daha seyrek genetik varyantların, ya da popülasyon genetiğine dayalı yöntemlerle henüz tanımlanmamış olan gen-çevre, gen-gen, ve epigenetik etkileşimlerin önemini yansıtabileceği bildirilmektedir<sup>12</sup>. Gen-gen etkileşimlerini saptayacak yöntemler mevcuttur, ancak bunları saptamak için gerekli olan popülasyon boyutu, rölâtif olarak küçük etkili tekil genleri saptamak için gerekli olandan çok daha fazladır. Alternatif olarak, transkript, protein ve metabolit profili DNA varyasyonlarından elde edilen bilgiyi kombine eden bir yolak analizi ya da sistem biyolojisi yaklaşımının, tek gen çalışmalarına

göre metabolizma üzerindeki genetik etkilerini daha iyi ya-  
kalayabileceği ifade edilmektedir<sup>12</sup>.

#### 16.2.4 Obezite ve Tip 2 Diyabetin Temelinde Ortak Bir Patogenez Yatıyor Mu?

Obezite ve T2DM arasındaki ilişkinin iki ayrı lezyonu -obe-  
zitenin indüklediği İR ve beta hücre yetersizliği- kapsadığı  
yaygın olarak kabul edilmesine rağmen, her iki bozukluğun  
ortak bir defekti paylaşıyor olabileceği düşünülmektedir<sup>12</sup>.  
Bu durumda, progresif kilo alımı ve metabolik bozukluğu  
tetikleyen defektlerin beta hücre dekompansementine da  
katkıda bulunup bulunmadığı sorusu gündeme gelmiştir<sup>12</sup>.

Bir potansiyel bağlantı, enerji gereksinimlerini aşan besin  
konsantrasyonlarına hücrelerin sürekli maruziyeti olabilir.  
Besin fazlalığının zararlı hücrel etkileri arasında; inflama-  
tuvar sinyalizasyonun bozulması, endoplazmik retikulum  
stresi, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, mitokondriyal  
disfonksiyon, trigliserid veya yağ asidi ara ürünlerinin biri-  
kimi ve serin-treonin kinazların aktivasyonu sayılabilir. Bu  
yanıtlar birbirinden bağımsız değildir; birinin indüksiyonu  
bir diğerini tetikleyerek bir hasar kaskadına yol açabilir.  
Obezite ile ilişkili hücrel hasar, makrofajları ve diğer im-  
mün hücreleri aktive ederek doku inflamasyonunu alevlen-  
direbilir<sup>18</sup>. Bu yanıtlar toplu olarak karaciğer, iskelet kası ve  
yağ dokusundaki İR patogenezine katkıda bulunur ve bazıları  
(edinsel mitokondriyal disfonksiyon ve inflamasyon  
gibi) beta hücrelerinde gerçekleşebilir. Dolayısıyla, duyarlı  
bireylerde, obezitenin indüklediği metabolik bozukluk bir  
yandan İR'yi, diğer yandan progresif beta hücre disfonksi-  
yonunu tetikleyebilir. Sonrasında, insülin sekresyonunda-  
ki azalma; glukoz, serbest yağ asitleri ve diğer besinlerin  
dolaşımdaki konsantrasyonlarını arttırarak besin aşırılığı  
sorununu daha da kötüleştirir. Bu şekilde, obezitenin  
indüklediği besin aşırılığının tetiklediği inflamatuvar yanıtların  
İR'ye neden olduğu, beta hücresi üzerindeki talebin  
arttığı, ve beta hücresi fonksiyonu azaldıkça gıda fazlalığı-  
nın getirdiği hücrel bedelin arttığı bir kısır döngü ortaya  
çıkır. Bütün obez bireylerde hiperglisemi gözlenmediği için,  
T2DM gelişimi için beta hücresi fonksiyon bozukluğunun  
besin fazlalığına eşlik etmesi beklenir<sup>12,14</sup>.

Enerji homeostazını yöneten beyindeki sinir devreleri de  
karaciğerde ve muhtemelen başka periferik dokularda insü-  
lin duyarlılığını etkiler<sup>19</sup>. Ayrıca obezitenin insüline duyarlı  
periferik dokularda indüklediğine benzer bir inflamasyon,  
beynin bu bölgelerinde de ortaya çıkar<sup>20</sup>. Obezitenin enerji  
dengesi ve insülin etkisini düzenleyen sinir devrelerindeki  
bozuklukların her ikisi ile de ilişkisi var ise, obezitenin indük-  
lediği İR'nin, yalnızca aşırı miktarda yağ kitlesinin doğrudan  
bir sonucu olarak değil, nöronal mekanizmalar aracılığı ile  
de ortaya çıkabileceği düşünülmektedir<sup>12</sup>. Obezite ve seke-  
leri ilerledikçe, nöral devrelerdeki bozuklukların gittikçe  
kötüleşen beta hücre disfonksiyonuna katkıda bulunup bu-  
lunmadığı konusu halen araştırılmaktadır<sup>20</sup>.

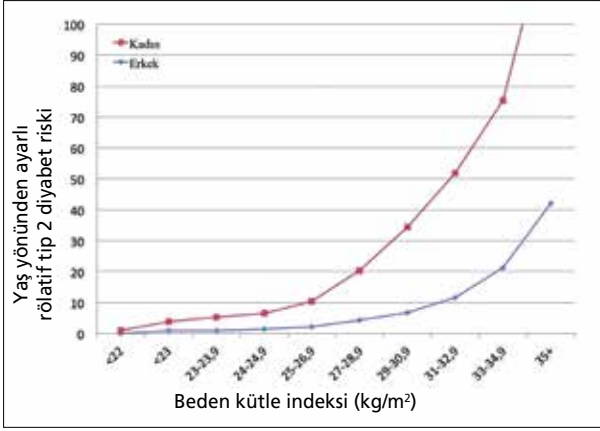
Yeni çalışmalarda T2DM ve obezite bağlantısında İR dışında  
proinflamatuvar sitokinler (tümör nekroz faktör-alfa ve in-  
terlökin-6), bozulmuş yağ asidi metabolizması, mitokondri-  
yal fonksiyon bozuklukları ve endoplazmik retikulum stresi  
gibi faktörlerin katkıda bulunduğu ortaya konmuştur. Bu  
etkileşimler oldukça karmaşıktır ve her birinin göreceli öne-  
mi açıklık kazanmamıştır. Yeni genetik çalışmalarda obezite  
ve diyabet için ek ortak fizyopatolojik yollar ortaya konup  
ümit vadeden yeni tedavi hedefleri tanımlanabilir. Yaşam  
tarzına yönelik/davranışsal girişimler, anti-obezite ilaçları ya  
da bariyatrik cerrahi ile az miktarda kilo kaybının bile glise-  
mik kontrolü sağlayabildiği ve diyabet riskini azaltabildiği  
konusundaki kanıtlar her geçen gün artmaktadır. Diyabet  
tedavisinde bu durumla birlikte, hekimler arasında çok yay-  
gın bir pratik olan kilo alımına neden olan antidiyabetik ilaç  
reçeteleme konusu da dikkate alınmalıdır<sup>12</sup>.

### 16.3 OBEZİTE - DİABETES MELLİTUS İLİŞKİSİ

T2DM'li hastaların çoğu obezdir ve obezite, T2DM gelişi-  
mine yol açan en önemli risk faktörlerinden biridir<sup>8</sup> (Tablo  
16.4). Global obezite epidemisi, T2DM'nin prevalans ve in-  
sidansındaki, özellikle son 20 yıldaki dramatik artışı büyük  
oranda açıklamaktadır<sup>12</sup>. Obezite-diyabet ilişkisindeki kesin  
mekanizmalar ve bireyler arası farklılıkların nedenleri halen  
netlik kazanmamıştır. Bu konudaki gelişmeler, etkin tedavi  
opsiyonlarının geliştirilmesine yardımcı olacaktır<sup>12</sup>.

Tablo 16.4. Tip 2 diabetes mellitusun epidemiyolojik belirleyicileri ve risk faktörleri<sup>8</sup>.

<b>Genetik faktörler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Genetik işaretçiler</li><li>• Aile öyküsü</li><li>• 'Thrifty genleri'</li></ul>
<b>Demografik özellikler</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cinsiyet</li><li>• Yaş</li><li>• Etnik köken</li></ul>
<b>Davranışsal ve yaşam tarzı ile ilişkili risk faktörleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Obezite (obezitenin dağılımı ve süresi dahil)</li><li>• Fiziksel inaktivite</li><li>• Diyet</li><li>• Stres</li><li>• Batılılaşma, şehirleşme, modernleşme</li></ul>
<b>Tip 2 Diabetes Mellitusun metabolik belirleyicileri ve orta risk kategorileri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bozulmuş glukoz toleransı</li><li>• İnsülin direnci</li><li>• Gebelikle ilişkili belirleyiciler</li><li>• Doğurganlık</li><li>• Gestasyonel diabetes mellitus</li><li>• Gebeliği sırasında diyabeti olan kadının çocuğundaki diyabet</li><li>• İntrauterin malnütrisyon ya da aşırı beslenme</li></ul>



Şekil 16.1. ABD'de kadın ve erkeklerde beden kütle indeksi ile tip 2 diyabet arasındaki ilişki<sup>1, 21, 22</sup>.

Vücut ağırlığı arttıkça DM gelişme riski artar<sup>1, 21, 22</sup> (Şekil 16.1). T2DM prevalansı, BKİ 25 kg/m<sup>2</sup>'den daha düşük değerlerden itibaren artmaya başlar<sup>1</sup>. 'The Nurses' Health Study' (NHS), başlangıç BKİ 35 kg/m<sup>2</sup>'den yüksek olan hemşirelerde 14 yıl içinde yeni diyabet gelişme riskinin -BKİ 22 kg/m<sup>2</sup>'den düşük olanlara göre- yaklaşık 100 kat daha fazla olduğunu göstermiştir<sup>21</sup>. Çocukluk ve adolesan çağında T2DM prevalansındaki alarm veren artışın, kilo fazlalığı ve obezite ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir<sup>8, 23</sup>.

Beden kütle indeksi ile ilişkili diyabet gelişimi riskini etkileyen belli faktörler vardır; vücut yağ dağılımı, yaş, eşlik eden tıbbi hastalık, kilo alımı, aerobik fitness ve etnik köken<sup>1</sup>.

Abdominal bölgede aşırı yağlanması olanlar, alt vücut yağlanması daha yoğun olanlara göre DM, hipertansiyon (HT), dislipidemi, ve iskemik kalp hastalığı gelişimi için daha risklidir. Bel çevresi, abdominal yağ kütle ile yüksek korelasyon göstermekte ve abdominal obezite göstergesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır<sup>24</sup>. Bel çevresi, erişkinlerde her iki cinsiyette, her yaş grubu ve etnik kökeninde sağlık sorunları için önemli bir öngördürücüdür. Ayrıca bel çevresi, BKİ'ye göre diyabet için bağımsız ve daha iyi bir prediktördür<sup>25</sup>. Kardiyometabolik risk artışı ile ilişkili olduğu düşünülen eşik bel çevresi değerleri; erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm'dir. Bu değerler, BKİ 30 kg/m<sup>2</sup> veya üstü ile korelasyon gösteren bel çevresi değerlerinden elde edilmiştir. Bu değerler, her etnik grup için aynı olmayabilir<sup>26</sup>.

Vücut ağırlığı ile ilişkili diyabet riskinin yaşa göre değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir. Mortaliteyle ilişkili en düşük rölatif riski gösteren BKİ değeri, yaşla birlikte artış gösterir. Paradoks olarak, bazı kardiyovasküler durumlar (konjestif kalp yetersizliği, koroner arter bypass cerrahisi, kalp nakli, vb.), son dönem böbrek yetersizliği, kalça kırığı, romatoid artrit, ve tüberküloz gibi belirli tıbbi durumlarda, fazla kilo ya da obez olmak -BKİ'nin normal olması durumuna göre- daha düşük mortalite ile ilişkili bulunmuştur<sup>1</sup>.

Obezite ile ilişkili komplikasyonları modifiye eden başka bir faktör erişkin dönemde kilo alımıdır. Her iki cinsiyette, 18-20'li yaşlardan itibaren 5 kg ya da daha fazla kilo artışı, diyabet, HT ve koroner kalp hastalığı gelişme riskini artırır; bu risk, alınan kilo miktarı ile orantılı olarak artar<sup>1, 21, 22</sup>.

Aerobik fitness, egzersiz sırasında maksimum oksijen tüketimi yeteneği olarak tanımlanır. Obezite ile ilişkili diyabet ya da kardiyovasküler hastalık gelişme riski aerobik fitness ile modifiye edilebilir. Ortalama 6 yıl izlenen 8000 erkekte oluşan bir kohortta, diyabet ve kardiyovasküler mortalite insidansı, -fit olanlarda, fit olmayanlara göre- daha düşük bulunmuştur<sup>1, 27</sup>.

Etnik köken, BKİ ile ilişkili sağlık riskini etkileyen başka bir faktördür. Örneğin, BKİ eşleşmesi yapıldığında, diyabet riski Güneydoğu Asya toplumlarında Beyazlardan daha yüksektir<sup>1</sup>.

### 16.3.1 Obezite ve Tip 1 Diabetes Mellitus

Erişkin obezite sıklığında son yarım yüzyılda beliren artış, benzer şekilde çocukluk çağında da görülmeye başlamıştır<sup>28</sup>. 'Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar Çalışması' (Diabetes Control and Complications Trial; DCCT)'nda, ortalama 6 yıllık izlemde yoğun tedavi alan Tip 1 diabetes mellitus (T1DM)'lu hastaların, konvansiyonel tedavi alanlara göre anlamlı olarak daha fazla kilo aldıklarını ortaya konmuştur<sup>29</sup>. Artan global obezite epidemisi ile birlikte bu kilo artışı, beraberinde getirdiği diğer morbiditelerle birlikte glisemi regülasyonunu olumsuz yönde etkilemektedir. DCCT'nin sonraki izlemini kapsayan 'Diyabet Tedavisi ve Komplikasyonlarının Epidemiyolojisi' (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; EDIC) çalışmasında, DCCT'de alınan aşırı kiloların; santral obezite, İR, dislipidemi, kan basıncında persistan artışlara ve daha yaygın ateroskleroza yol açtığı bildirilmiştir<sup>30</sup>. Erişkin yaştaki verilerin aksine, son 1-2 dekat'ta hem diyabeti olmayan hem de diyabetli çocuklarda (<18 yaş), obezite sıklığının stabilize olmaya başladığı bildirilmiştir. Ancak yoğun insülin tedavisine rağmen, HbA1c'de düzelme gözlenmemektedir<sup>28</sup>.

Çocukluk obezitesi ve bununla ilişkili İR'nin, bu yaş grubunda gelişen T1DM'yi ve otoimmün süreci tetikleyebileceğini destekleyen ve aksini bildiren araştırmalar mevcuttur<sup>31</sup>. Çok güncel bir çalışmada, yeni tanı almış T1DM'li çocuklarda, adacık antikor çeşitleri ve düzeyleri ile adipozite parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bulgular, çocuklardaki santral obezitenin, T1DM otoimmünitesini ya da prezentasyonunu tetiklemediğini, ancak otoantikoru pozitif olanlarda klinik hipergliseminin ortaya çıkışını hızlandırabileceğini düşündürmüştür<sup>32</sup>.

### 16.3.2 Diyabetlide Obezitenin Tedavisi

Planlı olarak kilo verme, obezite ile ilişkili birçok komplikasyonda düzelme sağlar. Yararlı etkilerin çoğu, verilen kilo miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Bu yararlı etkiler, başlangıç vücut ağırlığının %5'i gibi düşük miktarda kilo kaybı ile başlar. Ayrıca kilo kaybı, diyabet gibi obezite ile ilişkili yeni hastalık gelişimi riskini de azaltabilir<sup>1</sup>. Amerikan Diyabet Cemiyeti (*American Diabetes Association; ADA*), fazla kilolu veya obez T2DM'lilerin tedavisinde orta derecede kilo kaybı (yaklaşık %7) ile birlikte, antidiyabetik tedavi ile hipergliseminin kontrolüne odaklanılması gerektiğini vurgulamaktadır. Glisemik bozukluğu olanlarda kilo kaybının, glisemi parametrelerinde düzelme ve antidiyabetik ilaç gereksiniminde azalma sağlayabileceği bildirilmiştir. Diyabeti ya da diyabet riski olanlarda kilo kaybını sağlamak ve korumak için temel araçların kalori kısıtlaması, fiziksel aktivite, ve davranış değişikliği olması gerektiği ifade edilmiştir<sup>33</sup>.

Tip 2 diyabetli obez hastalarda, kilo kaybı insülin duyarlılığını ve glisemik kontrolü düzeltir. Oral hipoglisemik ajanlarla tedavi edilen T2DM'li hastalarla yapılan 1 yıllık çalışmada, %5'lik kilo kaybı sağlamanın; açlık plazma glukozu, insülin ve HbA1c konsantrasyonları ile hipoglisemik ilaç dozlarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir<sup>34</sup>. Ciddi obezite nedeni ile gastrik bypass cerrahisi yapılan hastalarda, ortalama %30 kilo kaybı ile glukoz homeostazında uzun vadeli ve belirgin düzelme sağlanmıştır. T2DM'li hastaların %83'ünde ve glukoz tolerans bozukluğu olanların %99'unda açlık plazma glukozu, insülin, ve HbA1c düzeylerinde normalleşme gözlenmiştir<sup>35</sup>.

Hafif T2DM'li obez hastalarda enerji kısıtlaması ve kilo kaybının insülin etkisi ve glisemik kontrol üzerine önemli yararlı etkileri vardır. Kalori kısıtlaması 48 saat içinde hızla karaciğer insülin duyarlılığını düzeltir. Devam eden kilo ve yağ kayıpları, glisemik kontrolü ve iskelet kasında insülin aracılı glukoz alımını daha belirgin iyileştirir<sup>36,37</sup>.

Uzun süreli kilo kaybı, yeni diyabet gelişimini önleyebilir. 'İsveç Obez Bireyler' (*Swedish Obese Subjects; SOS*) çalışmasında, aşırı obez hastalarda (BKİ 41 kg/m<sup>2</sup>) bariyatrik cerrahi ile sağlanan %16'lık kilo kaybının, 8 yılda diyabet gelişimi riskini 5 kat azalttığı ortaya konmuştur. 'Finlandiya Diyabet Önleme Çalışması' (*Finnish Diabetes Prevention Study; DPS*) ve 'Amerika Diyabet Önleme Programı' (*U.S. Diabetes Prevention Program; DPP*)'nda, glukoz tolerans bozukluğu olan bireylerde %5 gibi kilo kaybının, 3-4 yıl sonra diyabet insidansını %58 oranında azalttığı bildirilmiştir<sup>38, 39</sup>.

Bazı araştırmalarda T2DM'li obezlerde kilo kaybının, diyabeti olmayanlardan daha zor olduğu ve diyabetin süresi ve ciddiyeti ile ters orantılı olabileceği bildirilmiştir. Bunun nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, sağlanan glisemik kontrolün enerji koruyucu etkileri (glukozürinin azalması

gibi) ve diyabet tedavisinde kullanılan birçok ilacın kilo aldırma eğilimi muhtemelen etkilidir<sup>1,40</sup>.

Kilo kaybının mortalite üzerine etkileri ile ilgili eski veriler çelişkili iken, son dönemde sonuçlanan bazı araştırma sonuçları olumludur<sup>1</sup>. Bariyatrik cerrahi yapılan 10.000 obez bireyin, cerrahi yapılmayan benzer bir grup ile 15 yılı bulan izlemleri sonucunda, cerrahi yapılanlar %14-25 arası, kontrol grubu ise ortalama %2 kilo vermiştir. Başta diyabet, kalp hastalığı ve kansere bağlı olmak üzere, genel mortalite oranı cerrahi yapılanlarda, yapılmayanlardan %20-40 daha düşük bulunmuştur<sup>1,41</sup>.

### 16.3.3 Fazla Kilonun Davranış Değişiklikleri ve İlaçlarla Tedavisi

Son 50 yılda obezitenin prevalans ve insidansındaki dramatik artış, buna kısmen de olsa yaygın olarak kalori alımı ve diyet kompozisyonunun katkıda bulunması, kalori dengesizliğini düzeltmek için yaşam tarzı girişimlerine odaklanılmasına neden olmuştur<sup>12</sup>. Diyet girişimi, kilo kaybı programlarının temel taşıdır. Kilo verdirici diyetler tipik olarak enerji içeriğinin ve makro besin kompozisyonunun modifikasyonunu kapsar<sup>1</sup>.

Endurans egzersizleri insülin duyarlılığını arttırarak yeni diyabet gelişimini engelleyebilir<sup>1</sup>. Ancak fiziksel aktivitenin arttırılması, başlangıç kilo kaybının sağlanmasında etkili bir strateji değildir. Obez bireylerde egzersiz ile sağlanan enerji açığı, düşük kalorili diyet ile sağlanan enerji açığından çok daha azdır ve daha fazla çaba gerektirir. Buna rağmen, diyet ile birlikte düzenli fiziksel aktivite artışının, uzun vadeli kilo kontrolü sağlamada önemli olduğu bildirilmiştir<sup>1,42</sup>.

Genel olarak, davranış modifiye etmek için oluşturulan bireysel ya da grup danışmanlık programları, %5-10 kilo kaybı sağlar, ancak 6-12 ay etkilidirler; sonrasında çoğu zaman tekrar kilo alımı başlar<sup>12</sup>. Daha uzun süreli yaşam tarzı girişimi çalışmalarında, biraz daha uzun süreli kilo kaybı bildirilmiştir<sup>43,44</sup>. Tipik olarak, başarılı yaşam tarzı girişim programları; kilonun, gıda alımının ve aktivitenin kendi kendine izlemi, davranış modifikasyonu, sık iletişim, egzersiz ile birlikte ya da egzersiz olmaksızın diyet ile kalori dengesinin sağlanmasını kapsar. Örneğin, kısa süreli girişim çalışmalarında, yağı ve işlenmiş karbonhidratları azaltmayı vurgulayan diyet değişikliklerinin, obez erişkinlerde ve fazla kilolu çocuklarda total kalori alımının azaltılmasını kolaylaştırdığı bildirilmiştir<sup>12</sup>.

Kilo kaybına yardım amaçlı ilaç kullanımının 80 yıla varan bir geçmişi vardır; ancak bu ilaçların yan etkileri, yararlarını sıklıkla sınırlamaktadır. İlaçlar, temel fizyolojik mekanizmalara dayanır; son zamanlarda özellikle, iştah ve metabolizmanın MSS tarafından kontrolünü hedefleyen mekanizmalarla, ya da farklı bir endikasyon için onay almış ilaçların yan etkisi olarak kilo kaybının fark edilmesi sonucu geliştirilmişlerdir.

Tablo 16.5. Kilo kaybettirici ilaçlar; dünü, bugünü ve yarını<sup>12</sup>.

İlaç	Bulunduğu dönem	Ciddi yan etkiler
Piyasadan çekilmiş olanlar*		
Fenfluramin	1973-1997	Kalp kapak yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon
Deksfenfluramin	1996-1997	Kalp kapak yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon
Fenilpropanolamin	1960-2000	Hemorajik inme
Rimonabant	2006-2009	Depresyon ve intihar düşüncesi
Sibutramin	1997-2010	Nonfatal miyokard infarktüsü ve nonfatal inme (önceden kardiyovasküler sorunu olan bireylerde)
Halen bulunabilenler		
Fentermin	1959-	Çarpıntı ve kan basıncı yüksekliği
Orlistat	1999-	Karaciğer hasarı
Faz-3 çalışmaları ve FDA/EMA başvuru/onay aşamasında olanlar		
Lorkaserin		Potansiyel kalp kapak hastalığı ve psikiyatrik ve kognitif bozukluklar
Bupropion/naltrekson		Nöbet, palpitasyon ve geçici kan basıncı yükselmeleri
Topiramate/fentermin		Depresyon, intihar düşüncesi, kardiyovasküler olaylar, hafıza kaybı ve doğum defektleri
GLP-1 analogları		Pankreatit

\*Halen fenilpropanolamin bazı Avrupa ülkelerinde ve Sibutramin bazı Güney Amerika ülkelerinde bulunabilmektedir.

Tablo 16.5'te bugüne kadar piyasaya çıkan ve gelişim aşamasında olan ilaçların listesi görülmektedir. Bu ilaçlarla elde edilen kilo kaybı, genel olarak plasebodan %2-8 daha fazladır. Kombinasyon tedavisinin kilo kaybını arttırabileceği ya da yan etkileri azaltıp toleransı düzeltebileceği bildirilmiştir. Ancak çoğu ilaç araştırması 6-12 ayda sonlanmaktadır; dolayısıyla kilo kaybının kalıcılığı ile ilgili uzun vadeli veri sınırlı sayıdadır. Ayrıca birçok kilo verme çalışmasında tipik olarak çalışmadan ayrılma oranları çok yüksek olup %50'lere yaklaşmaktadır. Bu durum, etkinlik analizlerinde ilaç yararını güçlü gösterirken, sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Üstelik kardiyovasküler hastalık riski ve kan-beyin bariyerini geçen ilaçlar için santral etkilerle (depresyon gibi) ilgili kaygılar nedeniyle ilaçların onayı ve uygulamaları ile ilgili kısıtlamalar sürmektedir<sup>12</sup>.

*Orlistat*, obezitenin kronik tedavisi için onaylı üç ajandan biridir; diyetsel yağın emilimini azaltan bir gastrointestinal lipaz inhibitörüdür. 120 mg dozunda günde üç defa kullanımı önerilmektedir. 1-4 yıl süreli araştırmaların derleme ve meta-analiz sonuçları, orlistat tedavisinin hafif kilo kaybı sağlama ile birlikte, T2DM gelişimini engelleyebildiğini, lipid profili ve kan basıncı gibi kardiyometabolik parametrelerde düzelme sağlayabildiğini göstermiştir. Yağlı dışkılama, flatulans ve yağda eriyen vitaminlerin malabsorpsiyonuna neden olabilir<sup>45</sup>.

Bu konuda uzun bir sessizlik döneminden sonra, 2012 yılında FDA onayı alan diğer iki ajandan biri *lorkaserin*, diğeri ise *fentermin-topiramate* kombinasyonudur. *Lorkaserin*, santral etkili bir selektif serotonin 2C reseptör agonistidir. Doğunluk hissi yaratıp aynı zamanda gıda alımını azaltarak etki gösterir. '*Serotonin sendromu*'na yol açabilir. Günde iki defa 10 mg dozunda şekilde kullanımı önerilmektedir<sup>45</sup>.

*Fentermin-topiramate* kombinasyonunda yer alan fentermin hidroklorik asit, sempatomimetik bir amin olup santral etkili bir anorektik ajandır. Muhtemelen

hipotalamusta katekolamin salınımına neden olarak iştah azalması sağlamaktadır. Topiramate ise bir anti epileptik ajandır. Temel olarak bir nörotransmitter olan gamma-aminobütirik asit (GABA) üzerinden etki gösterir. Birkaç farklı etki mekanizması ile iştah baskılayıcı ve doğunluk hissi arttırıcı etkileri vardır. Teratojenik etki potansiyeli bulunur. Parestezi, uykusuzluk, ağız kuruluğu, konstipasyon ve baş ağrısı en sık bildirilen yan etkilerdir. Topiramate uzun etkili olarak formüle edilmiştir; bu sayede kombine preparat günde bir defa kullanılabilir. Kombinasyonun başlangıç dozu, 3.75 mg fentermin/23 mg topiramate'tir; doz, iki hafta sonra arttırılır (7.5 mg fentermin/46 mg topiramate). Takipte 12 hafta sonra hedef kilo kaybı gerçekleşmez ise, kademeli olarak 11.25 mg/69 mg ve 15 mg/92 mg'a kadar çıkılabilir (maksimum doz)<sup>45</sup>.

Klinik çalışmalar, her iki ilacın da T2DM'li ya da diyabeti olmayan fazla kilolu veya obez hastalarda, plaseboya göre anlamlı, uzun süreli kilo kaybı, glisemik parametrelerde ve kardiyometabolik risk faktörlerinde düzelme sağladığını göstermiştir. *Lorkaserin* ve *fentermin-topiramate* tedavileri çalışmalarda iyi tolere edilmiş olmakla birlikte uzun vadeli güvenlilikleri izlenmektedir. Sonuçlar, T2DM'li obez hastaların tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte kullanıldıklarında, bu ilaçların güvenli ve etkili olabileceklerini düşündürmektedir<sup>45</sup>.

Öte yandan *bupropion* ve *naltrekson*'un uzun salımlı kombine preparatları ile etkinlik ve güvenlilik çalışmaları devam etmektedir. Bir GLP-1 analogu olan *liraglutid*, T2DM tedavisinde onaylı bir ajandır. Kilo verdirci özellikleriyle ilişkili anti-obezite çalışmaları devam etmektedir<sup>45</sup>.

### 16.3.4 Bariyatrik Cerrahi ile Kilo Kontrolü

Bariyatrik cerrahinin sağlık kazanımları, büyük oranda randomize olmayan araştırmalar ışığında son zamanlarda daha

fazla tanınmaktadır. Bunlar arasında; uzun süreli belirgin kilo kaybı, diyabet, HT ve dislipidemi gibi komorbiditelerin rezolüsyonunun yanısıra; miyokard infarktüsü, kanser ve bunlarla ilişkili mortalitenin azalması sayılabilir<sup>12,41,46</sup>. Aşırı (morbid) obezitenin bugün tercih edilen, tek etkili tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi yaklaşımların akut morbidite ve mortalitesi dramatik olarak azalmıştır; bu sayede daha yaygın kullanılmaktadırlar<sup>12</sup>. Ayrıca uzun vadede bariyatrik cerrahi genel sağlık bakımı giderlerini azaltabilecektir. Ek olarak, son zamanlarda ciddi kilo fazlalığından bağımsız olarak, diyabet kontrolü için cerrahi yöntemi tercih etmeye yönelik giderek artan bir eğilim vardır<sup>12</sup>.

Bariyatrik cerrahinin iki genel kategorisi vardır: 1. Laparoskopik ayarlanabilir *gastrik bant* cihazları gibi bütünüyle restriktif prosedürler; diyabeti muhtemelen kilo kaybı ile düzeltmektedir. 2. *Roux-en-Y gastrik bypass* (RYGB) ya da daha yeni *gastrik sleeve* gibi proksimal barsağı bypass eden prosedürler. Bu ikinci grup yaklaşım, muhtemelen entero-endokrin hormonlar ve nöronal sinyalizasyon yolları üzerinde özgün etki göstermekte olup tek başına bantlamadan daha fazla kilo kaybı ve diyabet remisyonu sağlamaktadır (*'metabolik cerrahi'*)<sup>12,46</sup>. Metabolik cerrahi yöntemlerinde anoreksijenik hormonlarda artış ve oreksijenik hormonlarda azalma gözlenir; bu etkiler bantlama ya da restriktif girişimlerde büyük oranda yoktur ve farklı sonuçları açıklayabilmektedir. Kilo kaybı ve diyabet remisyonuna yol açan mekanizmalar yeni anlaşılmaktadır. Muhtemelen, gastrik kardiya izolasyonu; mide distali, duodenum ve proksimal jejunumun devre dışı bırakılması; bağırsak distalinin sindirilmemiş besinlere maruz kalması; kısmi vagotomi gibi yapısal değişikliklerden dolayı, bahsedilen endokrin, peptid ve nöral etkiler, bu olumlu sonuçlara aracılık etmektedir. Uzun diyabet süresi ve insülin kullanımı, tipik olarak beta hücre fonksiyonu ve beta hücre kütlesi ile ilgili göstergelerde azalmaya yol açar ve bu özellikler cerrahi sonrası remisyonda azalmayla ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla, rezidüel beta hücre fonksiyonunun, metabolik yararlar için kritik bir faktör olabileceği düşünülmektedir<sup>12,47</sup>.

Mekanizma ve etkinlikteki farklar, riskler ve hasta öncelikleri (kilo kaybı ya da diyabet remisyonu gibi metabolik hedefler) cerrahi prosedürün seçimi için yönlendiricidir. Ancak yanıt bekleyen çok soru vardır: sağlık yararlanımları için ne kadar kilo kaybı gereklidir? Farklı girişimsel yöntemlerin uzun vadeli sonuçlara etkileri nedir? Heterojen yanıtların altında yatan mekanizmalar nelerdir? Diyabetle ilişkili olarak, tedavi için optimum zamanlama obezite ile aynı mı; yoksa farklı mıdır? Beta hücreleri yalnızca korunmakta mıdır, yoksa kitle artışı da olmaktadır? Glisemik kontrolde gördüğümüz etkinlik ve yanıtta devamlılığı diğer obezite ile ilişkili (örneğin HT gibi) patolojilerde neden göremiyoruz? Devam eden randomize klinik çalışmalar; hasta seçimi, optimal girişim tipi, girişim zamanlaması, başlangıçtaki ve kronik bakımın nerede yapılması gerektiği ile ilgili birçok soruyu yanıtlama konusunda umut vaat etmektedir<sup>12,48</sup>.

**Tablo 16.6. Beden kütle indeksi (BKİ) ve risk faktörlerine dayalı olarak önerilen kilo verme tedavi opsiyonları<sup>49</sup>.**

BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Konvansiyonel tedavi	Farmakoterapi	Cerrahi
25.0-26.9	KKH risk faktörleri ya da obezite ile ilişkili hastalığı olanlarda	Hayır	Hayır
27.0-29.9	KKH risk faktörleri ya da obezite ile ilişkili hastalığı olanlarda	Obezite ile ilişkili hastalığı olanlarda	Hayır
30.0-34.9	Evet	Evet	Hayır
35.0-39.9	Evet	Evet	Obezite ile ilişkili hastalığı olanlarda
≥ 40	Evet	Evet	Evet

BKİ: beden kütle indeksi; KKH: koroner kalp hastalığı.

Tablo 16.6'da, kilo fazlalığı ve obezitesi olanlarda 'Kuzey Amerika Obezite Çalışmaları Cemiyeti' (*North American Association for the Study of Obesity*) ve Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (*National Institutes of Health; NIH*) tarafından ortak hazırlanan pratik tedavi rehberi görülmektedir<sup>49</sup>.

### 16.3.5 Tedavi Etkinliğine Engel Durumlar

Özellikle T2DM'li hastalarda, temel araştırmalar ile ilgili eksiklikler, sosyoekonomik faktörler ve bireysel psikolojik faktörler, obezite tedavisi ile ilgili çabaların önündeki engellerden bazılarıdır<sup>12</sup>.

Yaşam tarzı programları ile ilaçları birleştiren bireyselleştirilmiş kanıt dayalı hedefler ve stratejiler ve basamaklı tedavi yaklaşımı ile ilgili değerlendirmeler oldukça azdır. Obezitenin gelişimine ve idamesine yol açan mekanizmalar tam olarak anlaşılmadığı gibi; kilo alımı, kilo kaybı ve tekrar kilo almanın değişik aşamalarında hangi girişimlerin (yaşam tarzı ya da farmakolojik) daha etkili olacağına ilişkin soru işaretleri vardır. Ayrıca gelişim sürecindeki ilaçların riskleri halen belirsiz olabilir. Diğer taraftan cerrahi de algılanan riskleri ve yüksek maliyeti nedeniyle halen tam bir çözüm değildir. Maliyet ve geri ödeme sorunları; yaşam tarzı programları ve farmakoterapi için de önemli bir sorundur. Cerrahi adayı olabilecek potansiyel hasta popülasyonunu genişletmeye yönelik görüşler vardır. Ancak -örneğin, T2DM ve BKİ >30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalara da cerrahiye çözüm olarak sunmak düşünüldüğünde- bariyatrik cerrahinin bu denli geniş çaplı uygulanabilirliği belirsizdir. Dolayısıyla, optimum yaşam tarzı girişimlerinin nasıl sağlanacağı ve etkili ilaçların veya minimal invazif cihazların nasıl bulunabileceği ile ilgili araştırmalar devam etmelidir<sup>12</sup>.

Tip 2 diyabette bu sorunlar daha karışık hale gelmektedir. Hiperglisemisi olan obez hastaların yalnızca obezite öyküleri değil, glukoz intoleransının süresi de sıklıkla açık değildir.



Girişimler tipik olarak hastalığın ileri aşamalarında başlatılmaktadır ve önleme çabaları minimaldir. Uzun vadeli kilo kaybının temel belirleyicisi başlangıçtaki kilo kaybı olduğu için, başlangıça göre %5-10'luk kilo kaybı hedefi, glisemik kontrol sağlamak için yetersiz olabilir<sup>12,50</sup>. Ayrıca kilo kontrolü (kilo azalması ya da daha fazla kilo alınmasının önlenmesi), İR ve beta hücre disfonksiyonunu iyileştirmek suretiyle glisemik kontrolü düzeltmesine rağmen, farmakolojik olarak düzeltilen glisemik kontrolün kilo üzerine etkisi her bir ilaç için değişmektedir. Glukozu kontrol eden ilaçlar, kilo alımı ile ilişkili olan ve kilo yönünden nötr olan ya da kilo kaybını destekleyenler şeklinde kategorize edilebilir (Tablo 16.7). Kilo alınımının, glisemi kontrolünün kardiyovasküler risk üzerine yararını dengeleyip dengelemediği belirlenmelidir. Kilo değişimi, glisemik kontroldeki değişimi predikte etmeyebilir; belirli diyabet alt tipleri spesifik ilaçlarla tedavi edilmesine rağmen, glukoz düşürücü ilaçlara yanıtı belirgin olarak değişkenlik göstermektedir<sup>12</sup>.

*Metformin* ile ilgili araştırmaların çoğunda *metformin*'in kilo artışına neden olmadığı, diğer diyabet ilaçlarına bağlı alınan kiloyu azalttığı gösterilmiştir. Ancak diyabetli hastalardan *metformin*'in vücut ağırlığı üzerine etkisi azdır<sup>1</sup>. 'Birleşik Krallık İleriye Dönük Diyabet Çalışması (UK Prospective Diabetes Study; UKPDS)'nın 10 yıllık izlem verilerine göre *metformin* tedavisine randomize edilen bireyler yaklaşık 1.5 kg almış iken, diyetle tedavi edilenler 2 kg, *glibenklamid* ile tedavi edilenler 4 kg, ve *insülin* ile tedavi edilenler ise ortalama 6 kg almışlardır<sup>51</sup>. 'Diyabet İlerlemesinin Sonuçları Çalışması (Diabetes Progression Outcomes Trial; DPOT)'na alınan vakalar *metformin*, *glibenklamid*, ya da *rosiglitazon*'a randomize edilerek 4 yıl boyunca izlenmişlerdir. *Metformin* ile tedavi edilenler ortalama 3 kg vermiş iken; *glibenklamid* ile tedavi edilenler ortalama 1.5 kg, *rosiglitazon* ile tedavi edilenler 5 kg almışlardır<sup>52</sup>.

Diyabet tedavisinde kullanılan kısa ya da uzun etkili GLP-1 agonistleri genellikle kilo kaybına neden olurlar<sup>1</sup>. Randomize, kontrollü 21 çalışmanın dahil olduğu bir meta-analizde diyabetik bireylerde en az 12 hafta süre ile kısa etkili (*eksenatid*) ve günde bir kere (*liraglutid*) GLP-1 agonistleri ile tedavinin vücut ağırlığı üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Tablo 16.7. Antidiyabetik ilaçların kilo üzerine etkileri<sup>12</sup>.

İlaç sınıfı	Kilo etkisi
GLP-1 analogları	↓
Pramlintid	↓
Metformin	± ya da ↓
Alfa-glukozidaz inhibitörleri	±
DPP-4 inhibitörleri	±
İnsülin	↑
Sülfonilüreler	↑
Glinidler	↑
Tiazolidinedionlar	↑

GLP-1: glucagon-like peptide-1; DPP-4: dipeptidil peptidaz-4  
(↓: azalma, ±: nötr, ↑: artma)

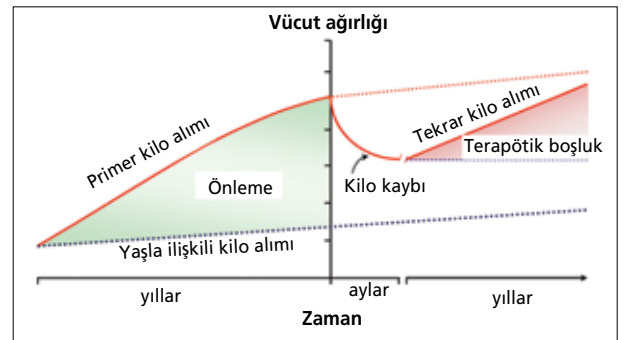
Veriler GLP-1 agonistlerinin BKİ'de plaseboya göre ortalama 0.4 kg/m<sup>2</sup> azalmaya neden olduğunu göstermiştir<sup>53</sup>.

Amilin'in sentetik bir analogu olan *pramlintid*, diyabetli ya da diyabeti olmayan obez bireylerde plasebodan daha fazla kilo kaybına neden olmuştur. 16 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada, *pramlintid* tedavisi, plaseboya göre %3.7 daha fazla kilo kaybına neden olmuştur<sup>54</sup>.

Her derecede kilo kaybı sonrası tekrar kilo alınması, diğer bir önemli sorundur (Şekil 16.2). Genel popülasyonda primer (aşırı) kilo alımı, genellikle yaşla ilişkili tipik hafif kilo artışı üzerinde ortaya çıkar. Planlı kilo kaybı sıklıkla kısmen başarılıdır; ancak vakaların çoğunda bunu, tekrar kilo alımı takip eder. Zayıf bireylerde iyi araştırılmış olan bu durum, normal bir yanıt olarak değerlendirilmektedir; obezlerde de benzer bir süreç görülmektedir. Tekrar kilo alımı -kilo kaybetmiş non-obez bireylerdeki gibi- karmaşık ve entegre fizyolojik yanıtları kapsamaktadır. Biyolojik temel, normal ya da aşırı kazanılmış kiloyu koruma eğilimi olduğu ve kilo kaybına karşı MSS'nin çoklu savunma mekanizmalarının devreye girdiği düşünülmektedir. Enerji homeostazının güncel modelleri, kilit sinir devrelerindeki genetik ya da edinilmiş defektlerin, adipozite ile ilişkili humoral sinyallere normal yanıtı, abartılı bir şekilde arttırdığını ortaya koymaktadır. Bu konudaki temel bilgilerin çoğu, obezitenin hayvan modellerinde (genetik ya da aşırı besleme ile) uygulanmıştır. Ancak insan obezitesinin fizyopatolojisine ekstrapolasyon tartışmalıdır. Kilo kaybı ve idamesi terapötik hedefdir; primer kilo alınımının önlenmesi ise toplumsal çaba gerektirir<sup>12</sup>.

## 16.4 SONUÇ

Obezite tedavisinde, mevcut ilaçların ek etkilerini kullanarak çoklu yolları hedeflemek özellikle son zamanlarda tercih edilmektedir. Vücut ağırlığını korumaya yönelik potansiyel çoklu mekanizmalar, bu yaklaşımın önemini açıklamaktadır. Tek başına ya da kombine şekilde kullanılacak birtakım ajanlar gelişme aşamasındadır. Bunların, cerrahi yaklaşımlarla elde edilen ölçülerde kilo değişimi ve



Şekil 16.2. Obezitenin doğal öyküsünün şematik gösterilmesi<sup>12</sup>.

glukoz kontrolü gibi ek kazanımları emniyetli olarak sağlamları ümit edilmektedir.

Bugün, obezite ve T2DM bağlantısında halen ivedilikle yanıt bekleyen ana sorulardan bazıları şu şekilde sıralanabilir:

1. Neden tüm obez bireylerde T2DM gelişmemektedir?
2. Obezite ve İR, hangi mekanizmalarla beta hücre dekom-pansasyonuna katkıda bulunmaktadır? Obezitenin ön-lenmesi ile T2DM insidansı ne oranda azalacaktır?
3. Yaşam tarzı, zayıflama ilaçları veya bariyatrik cerrahi ile kilo azalmasının beta hücre fonksiyonları ve glisemiye yararlarını, T2DM süresi nasıl etkiler?
4. Obez hastalarda T2DM'nin önlenmesine yönelik geliştiri-len ilaçlar ve muhtemel cerrahi yaklaşımların düzenle-yici etkilerinin sağlanması için neler gereklidir?

Tablo 16.8'de, obezite - T2DM ilişkisine yönelik bir konsen-süs bildirisinin önerileri görülmektedir<sup>12</sup>.

**Tablo 16.8. Obezite - tip 2 diabetes mellitus ilişkisi üzerine konsensüs raporü önerileri<sup>12</sup>.**

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Obezite ve tip 2 diyabeti ilişkilendiren patogenez açıklığı kavuşturulmalıdır.</li><li>2. Heterojenite (patogenez, tedavi yanıtı, komplikasyonlar) üzerine araştırmalar yoğunlaşmalıdır.</li><li>3. Farmakolojik ve cerrahi tedavilere yenilikçi yaklaşımlar geliştirilmelidir.</li><li>4. Obezite ve tip 2 diyabetin primer önlenmesi daha fazla vurgulanmalıdır.</li><li>5. Obeziteyi diyabet bakımı ile ilişkilendiren bir kronik hastalık modeli oluşturulmalıdır.</li></ol>
---

## KAYNAKLAR

1. Klein S, Fabbri E, Romijn JA. Obesity. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th edition. Eds: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011; 1605-32.
2. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*, 72: 694-701, 2000.
3. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 341: 1097-105, 1999.
4. Vasan RS, Pencina MJ, Cobain M, et al. Estimated risks for developing obesity in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, 143(7): 473-80, 2005.
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28(2): 169-80, 2013.
6. Pratley RE. Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the Pima Indians. *Proc Nutr Soc*, 57: 175-81, 1998.
7. O'Dea K, White N, Sinclair A. An investigation of nutrition-related risk factors in an isolated Aboriginal community in Northern Australia: advantages of a traditionally-orientated life style. *Med J Aust*, 148: 177-80, 1988.
8. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 Diabetes Mellitus. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th edition. Eds: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011; 1371-435.
9. Warram JH, Martin BC, Krowleski AS, et al. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*, 113: 909-15, 1990.

10. Hong Y, Pedersen NL, Brismar K, et al. Genetic and environmental architecture of the features of the insulin-resistance syndrome. *Am J Hum Genet*, 60: 143-52, 1997.
11. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 14: 173-94, 1991.
12. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J Clin Endocrinol Metab*, 96(6): 1654-63, 2011.
13. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*, 360: 1509-17, 2009.
14. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444: 840-6, 2006.
15. Johnson JD, Ahmed NT, Luciani DS, et al. Increased islet apoptosis in Pdx1+/- mice. *J Clin Invest*, 111: 1147-60, 2003.
16. Rampersaud E, Dancott CM, Fu M, et al. Identification of novel candidate genes for type 2 diabetes from a genome-wide association scan in the Old Order Amish: evidence for replication from diabetes related quantitative traits and from independent populations. *Diabetes*, 56: 3053-62, 2007.
17. Lindgren CM, Heid IM, Randall JC, et al. Wellcome Trust Case Control Consortium; Procardis Consortia; Giant Consortium. Genome-wide association scan meta-analysis identifies three loci influencing adiposity and fat distribution. *PLoS Genet*, 5: e1000508, 2009.
18. Hotamisligil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol*, 8: 923-34, 2008.
19. Obici S, Zhang BB, Karkanias G, et al. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med*, 8: 1376-82, 2002.
20. Calegari VC, Torsoni AS, Vanzela EC, et al. Inflammation of the hypothalamus leads to defective pancreatic islet function. *J Biol Chem*, 286(15): 12870-80, 2011.
21. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*, 122: 481-6, 1995.
22. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*, 17: 961-9, 1994.
23. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*, 346: 802-10, 2002.
24. Kissebah AH, Videlingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 54: 254-60, 1982.
25. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*, 81: 555-63, 2005.
26. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*, 311: 158-161, 1995.
27. Wei M, Gibbons L, Mitchell T, et al. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med*, 130: 89-96, 1999.
28. Baskaran C, Volkening LK, Diaz M, et al. A decade of temporal trends in overweight/obesity in youth with type 1 diabetes after the Diabetes Control and Complications Trial. *Pediatr Diabetes*, 2014. doi: 10.1111/pedi.12166. [baski öncesi elektronik olarak yayınlanmıştır].
29. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Influence of intensive Diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 24: 1711-21, 2001.
30. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD; DCCT/EDIC Research Group. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. *Circulation*, 127(2): 180-7, 2013.
31. Gale EA. To boldly go - or to go too boldly? The accelerator hypothesis revisited. *Diabetologia*, 50(8): 1571-5, 2007.
32. Cedillo M, Libman IM, Arena VC, et al. Obesity, islet cell autoimmunity and cardiovascular risk factors in youth at onset of type 1 autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(1):E82-6, 2015.

33. American Diabetes Association. (2012). Standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care*, 35(Suppl 1): S11–S63, 2012.
34. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, et al. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med*, 147: 1749-53, 1987.
35. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*, 222: 339-50, discussion 350-2, 1995.
36. Hughes TA, Gwynne JT, Switzer BR, et al. Effects of caloric restriction and weight loss on glycemic control, insulin release and resistance, and atherosclerotic risk in obese subjects with type II diabetes mellitus. *JAMA*, 77: 7-17, 1984.
37. Markovic TP, Jenkins AB, Campbell LV, et al. The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM. *Diabetes Care*, 21: 687-94, 1998.
38. Sjostrom CD, Peltonen M, Wedel H, et al. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension*, 36: 20-5, 2000.
39. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. Finnish Diabetes Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 344: 1343-50, 2001.
40. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352: 837-53, 1998.
41. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*, 357: 753-61, 2007.
42. Hill JO, Schlundt DG, Sbrocco T, et al. Evaluation of an alternating-calorie diet with and without exercise in the treatment of obesity. *Am J Clin Nutr*, 50: 248-54, 1989.
43. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346: 393-403, 2002.
44. Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med*, 170: 1566-75, 2010.
45. Henry RR, Chilton R, Garvey WT. New options for the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus (narrative review). *J Diabetes Complications*, 27: 508-18, 2013.
46. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*, 122: 248-56, 2009.
47. Korner J, Inabnet W, Febres G, et al. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes (Lond)*, 33: 786-95, 2009.
48. Lautz D, Halperin F, Goebel-Fabbri A, et al. The great debate: medicine or surgery: what is best for the patient with type 2 diabetes? *Diabetes Care*, 34: 763-70, 2011.
49. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity. Practical Guide to the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *NIH Publication Number: 00-4084* 2000 National Institutes of Health Bethesda, MD.
50. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 32: 193-203, 2009.
51. U.K. Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 352: 854-65, 1998.
52. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 355: 2427-43, 2006.
53. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol*, 160: 909-17, 2009.
54. Aronne L, Fujioka K, Aroda V, et al. Progressive reduction in body weight after treatment with the amylin analog pramlintide in obese subjects: a phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study. *J Clin Endocrinol Metab*, 92: 2977-83, 2007.



KISIM: 6

## **DIABETES MELLİTUSUN DİĞER FORMLARI**



**GENÇLİKTE ORTAYA ÇIKAN ERIŞKİN TIP DİYABET (MODY)****Uz. Dr. Özgür ÖZÇELİK<sup>1</sup>, Prof. Dr. Tuncay DELİBAŞI<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği;<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi, Kastamonu Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA**ÖZET**

Gençlerde görülen erişkin tip diyabet (maturity onset diabetes of the young; MODY), genellikle tip 1 diyabet veya tip 2 diyabet ile karıştırılan ve diyabetli hasta popülasyonunun %1-2'sini oluşturan kalıtsal bir hastalık grubudur. Kırkbeş yaşından önce başlaması, beta hücresi otoimmünesinin yokluğu ve metabolik sendrom kliniği içermemesi, insülin salgısının devamlılığı ve ailede diyabet öyküsü başlıca özelliklerindedir. Tanı konulmasındaki zorluk, hekimlerin farkındalığının az olması ve kısıtlı olanaklar nedeniyle genetik tanı testlerinin rutin olarak kullanılamamasından kaynaklanmaktadır. Erken tanı konulması, genetik etyolojiye bağlı olarak hem hastanın hem de diğer aile bireylerinin tedavisine ve prognozlarına katkı sağlar.

**17.1 GİRİŞ**

Gençlikte ortaya çıkan erişkin tip diyabet (maturity onset diabetes of the young; MODY), otozomal kalıtım gösteren, otoantikörlerin olmadığı, genç yaşta (genellikle 45 yaş altı) başlayan, insülin direncinin olmadığı ve sürdürülebilir endojen insülin salgısının mevcut olduğu heterojen bir klinik durumdur<sup>1</sup>. MODY sıklığı Avrupa'da diyabetlilerin %1-2'si olarak hesaplanmıştır<sup>2</sup>. Yakın zamandaki çalışmalara göre yaklaşık olarak çocuklarda milyonda 45, erişkinlerde ise milyonda 100 olgu olduğu rapor edilmiştir<sup>3</sup>. Ancak olguların yaklaşık %80'ine tip 1 veya tip 2 diyabet olarak yanlış tanı konulmaktadır<sup>4</sup>. Ayrıca yanlış tanı alıp MODY'nin genetik tanısı konulana kadar geçen süre yaklaşık 15 yıldır, bu da MODY farkındalığının yetersizliğini ve genetik testlere ulaşmadaki kısıtlılığı göstermektedir<sup>4</sup>.

Şimdiye kadar en az 13 farklı gende mutasyon tanımlanmıştır<sup>5-10</sup>. Bu genler, pankreas beta hücresinin gelişimi, fonksiyonu ve regülasyonunda yer alır. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar ise glukoz sensöründe, dolayısıyla insülin sekresyonunda ve insülin fonksiyonunda azalmaya neden olur<sup>11</sup>.

En yaygın mutasyonlar glukokinaz (GCK), hepatosit nükleer faktör 1A (HNF1A) ve hepatosit nükleer faktör 4A (HNF4A) ile ilgilidir. Bu üç mutasyon vakaların %94'ünü oluşturmaktadır<sup>4</sup>. MODY alt tipleri; başlangıç yaşı, hiperglisemi paterni, tedaviye yanıtı ve eşlik eden pankreas dışı bulguları açısından farklılık göstermektedir<sup>12</sup>. Tüm olgulara genetik analiz yapmak mümkün olmadığından mutasyonu taşıma olasılığı olan hastaları saptamak için klinik tanı kriterlerine ihtiyaç vardır.

Birçok MODY olgusu fark edilmemekte ya da tip 1 veya tip 2 diyabet tanısı almaktadır<sup>4</sup>. Örneğin Hollanda'da 2012 yılına kadar 502 HNF1A, GCK VE HNF4A mutasyonu genetik olarak saptanmış hasta varken bu rakamın aslında 20 bin olması gerektiği hesaplanmıştır<sup>13</sup>. Ayrıca ne kadar hastaya klinik olarak MODY tanısı konulduğu da bilinmemektedir. MODY tanısının genetik olarak doğrulanması, alt tiplerinin belirlenmesinin yanı sıra tedavi tercihimizin belirlenmesi ve olabilecek komplikasyonları takip etmemiz konusunda bize yardımcı olacaktır<sup>13-15</sup>. Örnek olarak HNF1A mutasyonu olan vakalar sülfonilüre tedavisine çok iyi cevap verir. Ayrıca bu vakalar sülfonilüre komplikasyonları için de risk altındadırlar<sup>15,16</sup>. GCK mutasyonu olan vakalar ise daha hafif

bir form olması nedeniyle yaşam tarzı değişikliği ile takip edilebilirler. Ayrıca bu mutasyonu olan gebelerin yakın takibiyle makrozomik bebek doğumlarının da önüne geçilebilir. Genetik test yapılması ayrıca risk altındaki aile bireylerinin de saptanması açısından önemlidir. Yatkinlığı olan bireylerin önceden saptanması takip stratejimizi önceden belirlememize yardımcı olur<sup>12</sup>.

## 17.2 GENETİK ANALİZ İÇİN ENDİKASYONLAR

Genetik bozukluğa bağlı olarak oluşabilecek diyabetik komplikasyonlar değişebileceği için, MODY'yi, tip 1 ve tip 2 diyabetten ayırmak önemlidir. Örnek olarak HNF1A ve HNF4A mutasyonu olan hastalara, erken yaşta tanı almaları ve obez olmamaları nedeniyle yanlışlıkla MODY yerine tip 1 diyabet olarak tanı konulabilmektedir.

Klinik olarak MODY olguları genellikle güçlü aile öyküsü olması, başlangıçta insülin gereksiniminin olmaması ya da çok az olması, pankreas antijenlerine karşı otoantikör yokluğu ve insülin sekresyonunun ölçülebilir olması [hiperglisemi varlığında ölçülebilir C-peptid düzeyi <0.5 ünite/kg/gün olması ile birlikte düşük insülin gereksinimi veya insülin kesildiğinde diyabetik ketoasidoz (DKA) gelişmemesi] gibi bir veya daha fazla özelliğe sahiptir<sup>17</sup>. Otoantikörlerin varlığı MODY'nin tip 1 diyabetten ayırımında kolaylık sağlamaktadır, buna karşılık MODY'nin tip 2 diyabetten ayırımı daha zordur. Obezitenin genellikle eşlik etmemesi dikkat çekici bir ayırıcı tanı kriteridir. Yine akantozis nigrikans gibi insülin rezistansına bağlı özelliklerin olmaması monogenik beta hücre hastalığını düşündürülebilir. Ancak obezitenin veya insülin direncini işaret eden durumların yokluğu, erişkinlerde MODY ve tip 2 diyabet ayırımında zayıf bir parametredir<sup>18,19</sup>.

Bu iki durumun ayırımında güvenilir bir biyokimyasal test henüz geliştirilmemiştir. *Otozomal genetik geçiş gösteren ailesel diyabet (>2 kuşak), 25 yaşından önce başlangıç, obezite ve otoantikörlerin olmadığı durumlarda genetik analiz yapılması önerilmektedir*<sup>19</sup>.

## 17.3 MODY SINIFLANDIRMASI

Polimeraz zincir reaksiyonu üzerinde odaklanan modern genetik testlerin 1990'lı yılların başında gelişmesi, MODY genlerinin tanımlanmasında çok yararlı olmuştur<sup>20</sup>. En sık rastlanan MODY tipleri olan glukokinaz (GCK), hepatik nükleer faktör 1 alfa (HNF1A), hepatik nükleer faktör 4 alfa (HNF4A) ve hepatik nükleer faktör 1 beta (HNF1B) genlerindeki mutasyonlar, İngiltere'deki olguların sırasıyla %32, 52, 10 ve 6' sını oluşturur<sup>4,12</sup>. MODY alt tiplerinin prevalansı ülkeler arası tarama testlerinin içeriğine bağlı olarak farklılık göstermektedir. GCK-MODY prevalansı glukoz testinin rutin olarak uygulandığı İspanya, İtalya, Fransa gibi ülkelerde yüksektir<sup>22</sup>. Tablo 17.1'de MODY'nin farklı alt tiplerinin özellikleri görülmektedir<sup>20</sup>.

### 17.3.1 MODY 1 (HNF4A Mutasyonu)

Kromozom 20 üzerindeki hepatik nükleer faktör 4 alfa genindeki mutasyonlar MODY 1'e neden olur<sup>9</sup>. HNF4A diğer tiplere göre daha az sıklıkta olup MODY olgularının %2-5'ini temsil eder<sup>23-25</sup>. HNF4A mutasyonunun klinik özellikleri HNF1A mutasyonlarının fenotipi ile çok fazla ortak özellik taşır. HNF4A mutasyonu olan 10 yaşının altındaki çocuklarda, glukoz toleransı genellikle normal olup bu bireylerde diyabet, ergenlik veya erken erişkinlik döneminde ortaya çıkar. Bazı ailelerde tanı yaşı HNF1A'dan daha geçtir

Tablo 17.1. Sık görülen MODY farklı alt tiplerinin karşılaştırılması<sup>20</sup>

Karakteristik	HNF4A MODY1	GCK MODY2	HNF1A MODY3	IPF1 MODY4	HNF1B MODY5	MODYX
Kromozom yerleşimi	20q	7p	12q	13q	17q	Bilinmiyor
40 yaşında mutasyon penetransı	>%90	%45 (%90'ı AKG >108 mg/dL)	>%95	%80	>%95	Bilinmiyor
Hiperglisemi başlangıcı	Adölesan ve genç erişkin	Erken çocukluk	Adölesan ve genç erişkin	Erken çocukluk	HNF1A benzeri	Kesin değil
Hipergliseminin şiddeti	İlerleyici, ciddi olabilir	Yaşla beraber hafif veya minör	İlerleyici, ciddi olabilir	HNF1A'dan daha az penetran	Ciddi olabilir	Değişken
Mikrovasküler komplikasyonlar	Sık	Nadir	Sık	Sınırlı veri	Sık	Değişken
Patofizyoloji	Beta hücre disfonks.	Beta hücre disfonks. ve glukoz sensörü bozukluğu	Beta hücre disfonks.	Beta hücre disfonks.	Beta hücre disfonks. ve insülin direnci	Beta hücre disfonks.
Diyabet-dışı sorunlar	Düşük plazma trigliserid	Düşük doğum ağırlığı	Düşük böbrek glukoz eşiği, hs-CRP düşüklüğü, HDL-K yüksekliği	Homozigot ise pankreas agenezisi	Böbrek kisti, böbrek yetersizliği	

MODY: Gençlerde görülen erişkin tip diyabet (maturity onset diabetes of the young), HNF4A: Hepatosit nükleer faktör-4 alfa (MODY1), GCK: Glukokinaz (MODY2), HNF1A: Hepatosit nükleer faktör-1 alfa (MODY3), HNF1B: Hepatosit nükleer faktör-1 beta (MODY5), AKG: Açlık kan glukoz, hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, HDL-K: Yüksek danstiteli lipoprotein kolesterol.



ancak bu değişmez bir bulgu değildir<sup>26</sup>. HNF4A karaciğerde ve pankreas beta hücrelerinde eksprese edilmektedir. Görevlerinden bir tanesi HNF1A aktivitesini pozitif olarak kontrol etmektir. Hiperglisemiye nasıl neden olduğu ile ilgili temel mekanizma kesin değildir fakat insülin sekresyonundaki genetik hasara bağlı olarak glukoz insülin yanıtında azalma olmasıyla ilişkilendirilebilir<sup>27-29</sup>. Stoffel ve Duncan'ın embriyonik kök hücreleri kullanarak yaptığı çalışmalar, HNF4A'nın glukoz transporter 2 (GLUT-2), glikolitik enzimler aldolaz B ve gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz ile karaciğer pirüvat kinazı da içeren glukoz-bağımlı insülin salınım yolunun bileşenlerini kodlayan genlerin ekspresyonunu düzenlediğini göstermiştir. Beta hücre işlevlerinin ilerleyici kaybını sadece glukoz transportu ve metabolizmasındaki değişikliklerle açıklamak güçtür. Bu durumun beta hücre döngüsündeki değişikliğe bağlı ilerleyici beta hücre kaybını da yansıtmaya olasıdır<sup>20</sup>. İnsülin sekresyonundaki bozukluk ilerleyicidir. Başlangıçta sülfonilürelelere cevap iyi olsa da sekresyon bozukluğu ilerledikçe insülin ihtiyacı oluşabilir. MODY 1'de hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlar siktir. Komplikasyon sıklığının tip 1 ve tip 2 diyabetlilere benzer olduğu düşünülmektedir<sup>30</sup>.

Genellikle yüksek penetransa sahip olan HNF4A mutasyonunda olguların büyük çoğunluğu 25 yaşına kadar diyabet tanısı alır. Mutasyonu taşıdığı halde tekrarlanan tolerans testlerinde diyabet ortaya çıkmayan gençler ve genç erişkinler tanımlanmıştır<sup>20</sup>.

Bazı HNF4A mutasyonu taşıyıcılarında HDL-K düzeyleri düşük olabilir, bu durum APOA2 ile ilişkilidir<sup>31</sup>. Bu sebeple tip 2 diyabete benzemeyen lipid profili görülür. Ayrıca HNF4A mutasyonu taşıyıcılarında doğum ağırlığının fazla olma eğilimi vardır (ortalama 800 g daha fazla), taşıyıcıların % 56'sında makrozomi vardır<sup>32</sup>.

### 17.3.2 MODY 2 (Glukokinaz Mutasyonu)

Glukokinaz, pankreas beta hücresinin glukoz sensörü olarak adlandırılan ve glukoz aracılı insülin sekresyonunu kontrol eden glukoz metabolizmasında anahtar regülatör olan enzimdir<sup>17</sup>. Glukokinaz, glukoz metabolizmasında ilk basamakta yer alan fosfatın ATP'den glukoz-6-fosfat oluşumu için transferini kataliz eden, pankreas ve hepatositlerde bulunan bir enzimdir. Bu basamak glukoz metabolizmasında hız kısıtlayıcı basamak olup enzim aktivitesi ortamdaki glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Beta hücrelerinde glukokinaz glukoz sensörü gibi görev yapar, ortamdaki glukoz konsantrasyonuna göre yeterli ve uygun miktarda insülin salınımını kolaylaştırır<sup>33</sup>.

Farklı MODY tiplerinde etkilenen gen mutasyonları beta hücresi içinde çeşitli proteinlerin işlevlerini bozarak kan glukoz düzeylerinin yükselmesine yol açar<sup>34</sup>. Pankreas beta hücresi glukokinaz geninin 10 ekzon ve başlangıç bölgesinin 600'den fazla fonksiyon kaybı mutasyonu tarif edilmiştir<sup>35</sup>.

İlginc olarak homozigot mutasyon enzimin eksikliğine neden olur ve neonatal dönemde insülin gerektiren diyabetin nadir sebeplerindendir<sup>36</sup>. Heterojen fonksiyon kazancı mutasyonunun tersi olarak da hiperinsülinemik mutasyon fenotipine neden olur<sup>37</sup>.

Heterojen inaktive edici mutasyonlar hafif, çoğunlukla subklinik seyredir. Doğumdan itibaren başlayıp yaşla beraber hafif bozulma gösterecek şekilde hiperglisemiye neden olur. Özellikle bu mutasyonlar insülin sekresyonu için glukoz eşliğini daha üst seviyelere çekerek daha yüksek açlık glukoz düzeyine neden olur. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası glukoz düzeyinin hızla bazal seviyeye dönmesi, insülin sekresyonunun sağlam olduğunu gösterir. OGTT'nin 2. saatinde minimal artış olur<sup>38,39</sup> ve HbA1c değerleri genellikle %8'den azdır<sup>40</sup>.

Kan glukoz yüksekliği değişmez bir bulgudur ve hastaların büyük çoğunluğunun kan glukoz düzeyleri 108-144 mg/dL (6-8 mMol/L) olup sıkı bir aralıktadır<sup>20</sup>. Bu hafif hiperglisemi yaşamın çok erken dönemlerinden itibaren mevcuttur, hatta yaşamın ilk haftalarında hiperglisemisi olan hastalar mevcuttur<sup>41</sup>. Tanımlanmış asemptomatik hiperglisemisi olan 59 çocukta yapılan bir çalışmada %59 oranında GCK geninde mutasyon saptanmıştır<sup>42</sup>.

Glukokinaz mutasyonu olan hastalarının birçoğu bütün yaşamları boyunca asemptomatik seyredir ve nadir olarak hiperglisemi semptomları gösterirler. Büyük çoğunluğu rutin sağlık kontrolü, gebelik veya MODY şüphesi ile yapılan aile taramalarında ortaya çıkar<sup>43</sup>. Aile öyküsü çoğunlukla bir ebeveynde sınırlı diyabet ya da anne veya anneanne gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olduğunu gösterir. İnsidental hafif kan glukoz yüksekliği olan obez olmayan bireylerin büyük kısmı GCK-MODY grubuna dayandırılabilir<sup>42</sup>. Bu grubun tip 1 veya tip 2 diyabet gelişimi gösterdiği varsayılarak gereksiz ve etkili olmayan tedavileri almasını önlemek bakımından GCK-MODY olgularına genetik tanı konulması önemlidir<sup>42</sup>. Gözlemsel çalışmalar, bu hastaların diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonları ortalama 50 yıl hiperglisemiye maruz kalmalarına rağmen, diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonları geliştirmediklerini göstermektedir<sup>44,45</sup>. Makrovasküler komplikasyonlar üzerinde kısıtlı bilgi sahibi olunmasına rağmen, büyük bir kohort çalışmasında dislipidemi veya hipertansiyon prevalansında değişiklik olmaması nedeniyle makrovasküler komplikasyon riskinde de anlamlı artış olmayabileceğini belirtmektedir<sup>44</sup>.

Glukokinaz gen mutasyonu olan hastalar sıklıkla gebelik sırasında tanı alırlar. Gebelerdeki GCK mutasyon insidansı toplumların tarama stratejilerine göre farklılık göstermekle birlikte %5-80 arasında değişmektedir<sup>46,47</sup>. Gebelikte bu durumun ek bir önemi mevcuttur. Çünkü bu mutasyona sahip gebeler, gebelik süresince ve gebelik dışında, GDM tanısı almış olan çoğu diğer olgudan farklı seyir gösterir. Eğer bebek GCK mutasyonunu anneden almadıysa annenin hiperglisemisi nedeniyle oluşan yüksek insülin sekresyonu ve insülin-bağımlı

fetal büyümeye bağlı olarak makrozomi riski olacaktır<sup>48</sup>. Eğer bebek babadan inaktive edici GCK heterozigot mutasyonunu alırsa, düşük fetal insülin salınımı nedeniyle doğum ağırlığı ortalama 500 g daha az olacaktır<sup>49</sup>. Hem anne hem de fetus mutasyonu taşıdığına ise normal doğum ağırlığı görülür. Ayrıca infantın GCK mutasyonu taşıyıp taşımadığını annenin bundan sonraki tedavisini de etkileyecektir. Gebelik sırasında yüksek doz insülin ihtiyacı olsa bile sonrasında büyük olasılıkla farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulmayacaktır. Bir çalışmada GCK mutasyonu taşıyan gebelerde insülinle veya diyetle tabibin bebeğin doğum ağırlığı üzerine etkisinin olmadığı da gösterilmiştir<sup>50</sup>. Ayrıca çalışmalar, hafif düzeydeki hipergliseminin infantın beta hücrelerinde negatif etkilenmeye neden olmadığını göstermiştir<sup>51</sup>.

### 17.3.3 MODY 3 (HNF1A Mutasyonu)

Bir nevi transkripsiyon faktörü olan HNF1A, pankreas beta hücrelerini de içeren birçok organda yer alır ve bu hücrelerin gelişimi ile ilgilidir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya'da MODY'ye en sık neden olarak tespit edilen mutasyonlar HNF1A geninde yer alır<sup>52</sup>. Şimdiye değin 200 civarında mutasyon rapor edilmiştir. HNF1A mutasyonuna sahip ailelerin yaklaşık %15'inde 'frame shift'e (mutasyon P291fsinsC) yol açan ekzon 4'ün C traktında ekstra bir nükleotid mevcuttur. Bu sık rastlanan mutasyon tek bir aileyi temsil etmekten çok spontan mutasyonlar için sıcak bir noktadan kaynaklanmaktadır<sup>53-55</sup>.

Embriyonik gelişim sırasında HNF1A, gen ifadesini düzenlemek için HNF4A ve HNF1B ile etkileşime girerek birçok organda yer alan transkripsiyon faktör ağını oluşturur. Gelişmiş beta hücrelerinde ayrıca insülin salınımını kontrol ederken beta hücre gelişimi, çoğalması ve ölümünü de değiştirmektedir<sup>56</sup>.

Bu transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonların, GLUT 2'yi de içeren glukoz transportu, glukoz metabolizması ve mitokondriyal glukoz metabolizmasında anahtar rolü olan enzimlerdeki proteinleri kodlayan gen ekspresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir<sup>57-59</sup>. Beta hücre proliferasyonunun azalması ve apoptozun artması; bu hastalarda karakteristik olan beta hücre fonksiyonundaki azalmayı açıklamak için öne sürülmüştür<sup>59-62</sup>.

Yüksek penetransa sahip olan HNF1A mutasyonu taşıyıcılarının %63'ü 25 yaş, %79'u 35 yaş, %96'sı ise 55 yaşından önce diyabet tanısı almaktadır<sup>63</sup>. Diyabetin başlangıç yaşı, mutasyonun yerinden etkilenmektedir. Genellikle 8-10. ekzonlarda yer alan mutasyonların diyabeti, 12 yıl kadar geciktirdiği gösterilmiştir<sup>64</sup>.

Tipik olarak adölesan veya erken erişkinlikte HNF1A mutasyonu için heterozigot olan bireylerde ilerleyici beta hücre kaybı ve hiperglisemi görülür<sup>32</sup>. On yaşın altında açlık glukoz düzeyleri normaldir. Gerçekte beta hücre disfonksiyonu,

mutasyon taşıyıcılarında diyabet gelişiminden önce de görülür. Normal kan glukoz düzeylerine rağmen mutasyonu taşıyan bireylerin, taşımayanlara göre insülojenik indeksi daha düşük ve erken insülin yanıtları da daha düşüktür<sup>65</sup>. OGTT'de 2. saat glukoz düzeyi, -başlangıç glukoz düzeyi 108 mg/dL'den düşük olsa bile- başlangıçta göre 108 mg/dL'den daha fazladır<sup>38</sup>. Diğer bir özellik ise renal glukoz eşliğinin düşük olmasıdır. HNF1A mutasyonu taşıyan genç diyabeti olmayan bireylerde glukozüri gözlenmiştir<sup>65</sup>.

Olgularda hiperglisemi ciddi olabilir ve zamanla kötüleşir, bunun sonucu olarak tip 1 ve tip 2 diyabette görülen mikrovasküler ve makrovasküler risk profili benzerlik gösterir<sup>66</sup>. Bu hastaların sıkı kan glukoz kontrolü ve olası komplikasyonlar için yakın izlemi gereklidir. Hipertansiyon prevalansı tip 1 diyabette görülenle benzerdir<sup>67</sup>. MODY3 olgularında yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri diğer MODY tiplerinden, ayrıca tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalardan daha düşük bulunmuş ve düşük hs-CRP'nin MODY3 olgularını diğerlerinden ayırmada biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılması önerilmiştir<sup>68</sup>. Benzer şekilde yüksek HDL-K düzeyleri de MODY ve tip 2 diyabet ayırımında potansiyel bir belirteç olarak düşünülmektedir<sup>69</sup>. Fakat yüksek HDL-K düzeylerine rağmen koroner arter hastalığı, HNF1A mutasyonu olanlarda tip 1 diyabetten daha fazla iken tip 2 diyabete göre ise daha az orandadır<sup>67</sup>.

Bu (HNF1A) mutasyonu taşıyanların üçte biri diyetle, üçte biri oral antidiyabetik (OAD)'ler ile, üçte biri ise insülinle tedavi edilmektedir. Hasta bireyler sülfonilürelerin hipoglisemik etkilerine karşı aşırı duyarlıdır<sup>70-72</sup>. Tip 2 diyabetli hastalarda hiperglisemiyi azaltmada sülfonilüreler ve metformin eşit etkinliğe sahipken, HNF1A mutasyonu olan bireylerde sülfonilürelerden metformine geçiş yapıldıktan sonra glisemik kontrolde belirgin kötüleşme, sülfonilürelere dönüş yapıldığında ise HbA1c seviyelerinde %4-5 düşüş saptanmıştır<sup>72</sup>. Bu bulgu özellikle daha önce yanlışlıkla tip 1 diyabet tanısı almış olanlar için büyük öneme sahip olabilir. Bu hastalar insülin tedavisine devam etmeden ve DKA riski olmadan sülfonilüre tedavisine geçebilirler<sup>73</sup>. Bir çalışmada, HNF1A mutasyonu tanısı aldıktan sonra 34 hastada insülin kesilerek sülfonilüre verilmiş ve üç yıllık periyotta 24 hastanın glisemik kontrolde bozulma olmaksızın insülin bağımsız kalabildiği rapor edilmiştir<sup>74</sup>. Buna rağmen bazı hastalar sonunda insülin tedavisine geçebilir.

### 17.3.4 MODY 4 (İnsülin Promoter Faktör 1 Mutasyonları)

Hassas klinik çalışmalarla PDX1 olarak da bilinen insülin promoter faktör 1 (IPF1)'in MODY sebeplerinden biri olduğu gösterilmiştir. IPF1'in pankreas gelişimi üzerindeki anahtar rolü IPF1 knock-out homozigot farelerde pankreas agenezisinin olması ile gösterilmiştir<sup>20</sup>. Mutasyonlar insülin geni promoter bölgesine protein bağlanmasını azaltarak ve belki de beta hücrelerindeki fibroblast büyüme faktörü sinyalini

değiştirerek MODY'ye neden olabilir<sup>7,75</sup>. Fizyolojik çalışmalarda MODY'ye neden olan IPF1 mutasyonu taşıyıcılarında glukozu yanıt açısından ciddi derecede beta hücre disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir<sup>76</sup>. MODY 4 olguları da MODY 1 ve MODY 3 gibi sülfonilürelerle tedavi edilebilir.

### 17.3.5 MODY 5 (HNF1B Mutasyonu)

Böbrek, genitoüriner sistem, pankreas, karaciğer, akciğer ve bağırsak organogenezinde rol alan HNF1B, önemli bir transkripsiyon faktörüdür<sup>77</sup>. Bu hastalarda renal kist, renal displazi, renal-traktüs malformasyonu veya hipoplastik glomerulokistik böbrek hasarı ile karakterize böbrek hastalıkları gelişebilir<sup>78</sup>. Bu nedenle hastalar diyabet ortaya çıkmadan önce, genelde böbrek hastalıkları nedeniyle Nefroloji kliniklerine başvurmaktadır. Renal kist ve diyabet (renal cyst and diabetes: RCAD) HNF1B mutasyonu ile oluşur ve böbrek morfolojisi gestasyonun 17. haftasında belirgindir<sup>79</sup>. Hastaların yarısında 45 yaş civarında diyabetik nefropati kanıtları olmaksızın *son dönem böbrek hastalığı* gelişebilir<sup>80</sup>. Proliferatif retinopati olan hastaların tanımlanmış olması bu hastaların da HNF1A mutasyonu olan hastalar gibi mikrovasküler komplikasyon riskine sahip olduklarını düşündürmektedir<sup>6</sup>.

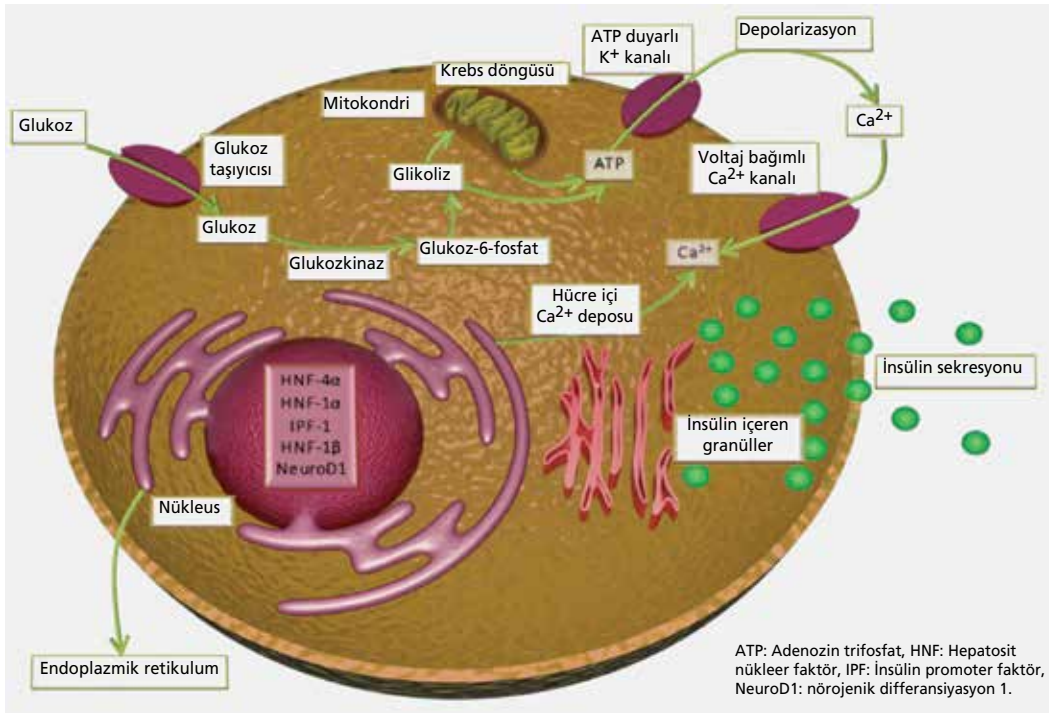
Bu mutasyonun, tüm MODY olgularının ise %1'inden sorumlu olduğu sanılmaktadır<sup>81</sup>. Ortalama tanı yaşı 20'li yaşlar civarındadır. HNF1A ve HNF4A mutasyonlarından farklı olarak salt beta hücre disfonksiyonundan ziyade, hastaların yarısında hem beta hücre disfonksiyonu hem de insülin direnci

diyabet gelişiminde rol oynamaktadır<sup>56</sup>. Şimdiye değin 65 farklı mutasyon tanımlanmıştır<sup>82</sup>. Mutasyonların yaklaşık üçte biri tüm gen delesyonundan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle mutasyonları saptamak için genetik testler dozaj analiz yöntemini içermelidir<sup>83</sup>. Önemli olarak da spontan, *de novo* mutasyon sık görülür, bu nedenle klinik uygun ise, ailede böbrek hastalığının veya diyabetin olmaması, genetik test yapılmasına engel teşkil etmemelidir<sup>78</sup>. Bu olgular, diğer transkripsiyon faktörleri mutasyonlarının aksine, sülfonilürelere duyarlı olmayıp erken insülin tedavisi gerektirirler<sup>84</sup>. İlginç olarak, erken erişkin dönemde diyabet gelişmesine rağmen, HNF1B heterozigot mutasyonu taşıyan fetuslarda doğum ağırlığında ortalama 900 gramı bulan anlamlı azalma görülmesidir<sup>81</sup>. Genellikle sülfonilürelere duyarlı olmaları için kısa zamanda insülin tedavisine geçilir<sup>83</sup>.

Bilinen mutasyonlar dışında olguların %10-20'sinde daha tespit edilmemiş mutasyonlar mevcuttur. Bu grup MODY X olarak değerlendirilir. Kliniğimizde takip ettiğimiz MODY olgularının yaklaşık %25'i bu gruba girmektedir. Bu hastalar esasında MODY 3 grubundaki hastalarla klinik benzerlik göstermektedir. Sülfonilürelere iyi yanıt vermekle birlikte, tedavinin etkinliği 2-3 haftada ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda genetik mutasyonların belirlenmesi gerekmektedir.

### 17.3.6 Diğer Gen Mutasyonları

Sporadik olarak başka genlerde de mutasyonlar bildirilmiştir. Fakat bunlar MODY prevalansının %1'inden azını oluşturmaktadır. Bu mutasyonlar genellikle kuvvetli klinik



Şekil 17.1. Pankreas beta hücresi ve MODY kapsamında yer alan proteinlerin modeli<sup>34</sup>.

şüpheli olduğu halde nispeten daha sık görülen gen mutasyonları saptanmadığında araştırılmaktadır. Bu mutasyonlar içerisinde NEURO D1(MODY 6), KLF11 (MODY 7), CEL (MODY 8), PAX4 (MODY 9), INS (MODY10), BLK (MODY11) ve KCNJ11 (MODY 13) yer almaktadır. Bu genler beta hücre fonksiyonunun yanı sıra pankreas organogenezinde yer almalarından dolayı hastalarda pankreasın endokrin fonksiyon bozukluğunun dışında, ekzokrin fonksiyonlarda da bozulmalar görülür. KCNJ11 mutasyonu olan olgular yüksek doz sülfonilüre ile tedavi edilirken INS mutasyonu olan olgulara da insülin tedavisine gereksinim duyulmaktadır.

Şekil 17.1'de farklı MODY tiplerinde beta hücresinde etkilenen proteinler ve işlevleri şematik olarak gösterilmiştir<sup>34</sup>.

#### 17.4 HANGİ HASTALARA, HANGİ GENETİK TEST YAPILMALIDIR?

Aşağıdaki özelliklere sahip hastalar, MODY açısından genetik testlerin yapılması amacıyla ilgili merkezlere yönlendirilmelidir:

- ❑ Ailede yoğun diyabet öyküsü olan diyabetli kişiler
- ❑ Zayıf tip 2 diyabet hastaları
- ❑ C-peptid pozitif fakat otoantikörleri negatif tip 1 diyabetliler

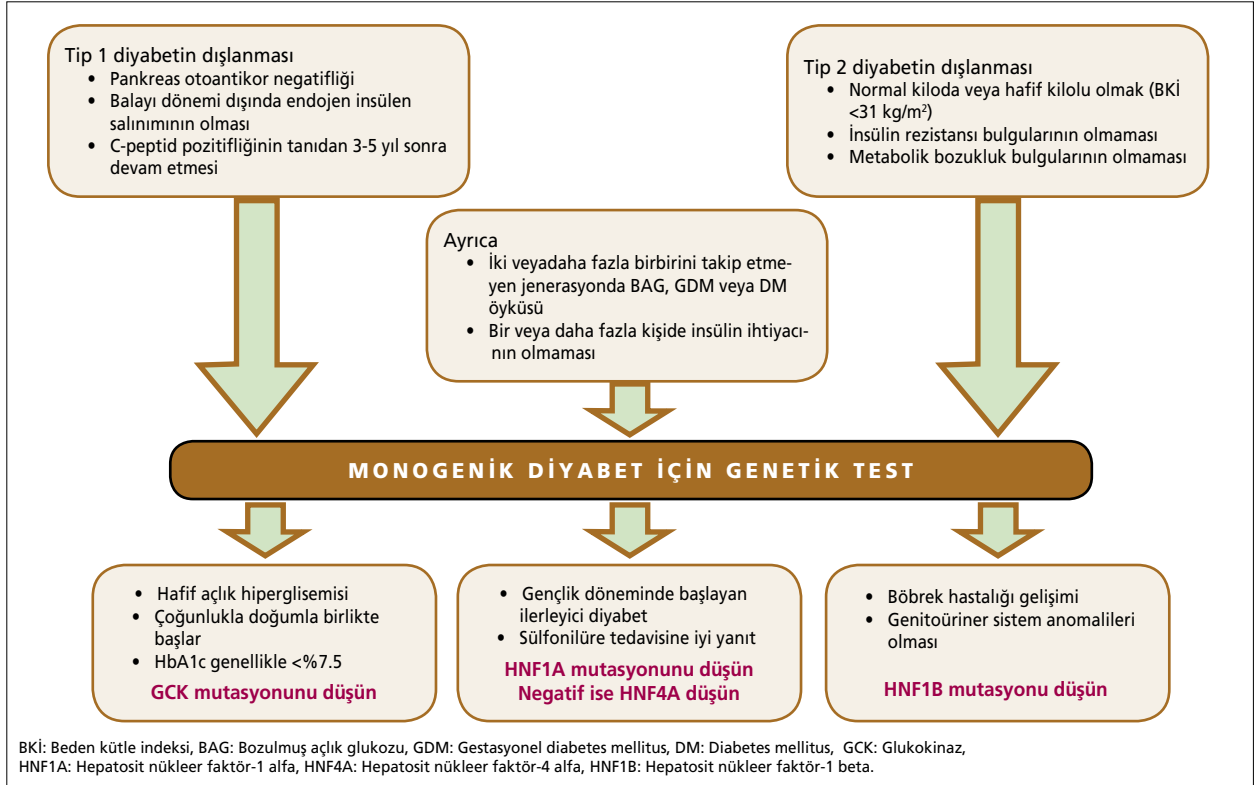
- ❑ Çok hızlı renal disfonksiyon gelişen diyabetliler
- ❑ İnsülin dozu çok artırılmasına rağmen hipoglisemi yaşamadan hiperglisemisi düzelmeyen hastalar

Genetik testlerin pahalı olması nedeniyle aynı anda tüm genlere bakılamamaktadır. En sık mutasyonların olduğu genetik testlerden başlanılarak diğer genlerdeki mutasyonlara sırayla bakılması önerilmektedir.

Şekil 17.2'de MODY kuşkusu olan vakalarda genetik test yaklaşımı (hangi özellikleri taşıyan hastalara hangi testin yapılması gerektiği) özetlenmiştir<sup>11</sup>.

#### 17.4.1 MODY Hastalarının İzleminde Dikkat Edilecek Özellikler

Bazı hastaların insülini bırakarak OAD (sülfonilüre)'lere geçmesi mümkün olmaktadır. Bu durumdaki hastalar, *Tıbbi Beslenme Tedavisi* (diyabetik diyet) ve yaşam tarzı değişikliği önerilerine uymaları konusunda önemle tembihlenmelidir. Zira sonrasında kalıcı adacık hücre hasarı gelişmesi sonucunda insülin gereksinimi doğabilmektedir. Sülfonilüre tedavisine duyarlı bazı MODY hastalarında tedaviye başlandıktan sonra hemen yanıt alınmayıp ancak 2-3 haftadan sonra yanıt alınabileceği akılda tutulmalıdır. Dolayısıyla bu hastalarda sülfonilüre tedavisi başlandıktan sonra 2-3 hafta tedavide ısrar etmek gerekebilir.



Şekil 17.2. Kuşkulu olgularda genetik teste yaklaşım<sup>11</sup>

## 17.5 SONUÇ

Tüm diyabet hastalarının küçük bir kısmını oluştursa da MODY, diyabetin en sık genetik nedeni olan heterojen bir gruptur. Birçok vaka halen tanı almamış olabilir. Genetik testlerin yüksek maliyeti kısıtlayıcı faktör olarak sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Hastalık hakkında bilginin artması, klinik ve biyokimyasal ipuçlarının da eklenmesiyle ileride tanı alan olgu sayısının artması beklenmektedir.

### KAYNAKLAR

- McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 28(9):1028-33, 2011.
- Ledermann HM. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed? *Diabetologia*, 38(12): 1482, 1995.
- Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, et al. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care*, 35(6):1206-12, 2012.
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*, 53(12):2504-8, 2010.
- Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*, Mar 12;356(6365):162-4, 1992.
- Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet*, 17(4):384-5, 1997.
- Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet*, 17(2):138-9, 1997.
- Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, et al. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*, 23;356(6371):721-2.7, 1992.
- Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*, 5;384(6608):458-60, 1996.
- Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*, 5;384(6608):455-8, 1996.
- Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 75(4):422-6, 2011.
- Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 4(4):200-13, 2008.
- Losekoot M, Broekman AJ, Breuning MH, et al. [Molecular diagnosis on indication of maturity onset diabetes of the young; results from 184 patients]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 15;149(3):139-43, 2005.
- Weinreich SS, Bosma A, Henneman L, et al. A decade of molecular genetic testing for MODY: a retrospective study of utilization in The Netherlands. *Eur J Hum Genet*, 23(1):29-33, 2015.
- Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*, 18;362(9392):1275-81, 2003.
- Stride A, Hattersley AT. Different genes, different diabetes: lessons from maturity-onset diabetes of the young. *Ann Med*, 34(3):207-16, 2002.
- Kawwora FK, Owen KR. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management. *Pediatr Endocrinol Rev*, 10(2):234-42, 2012-2013.
- Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*, 19;343:d6044, 2011.
- Bellanné-Chantelot C, Lévy DJ, et al; French Monogenic Diabetes Study Group. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(8):E1346-51, 2011.
- Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young. *Joslin's Diabetes Mellitus*, Fourteenth edition. Eds: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Boston, Lippincott Williams&Wilkins, 2005; p. 463-77.
- Fendler W, Borowiec M, Antosik K, et al. HDL cholesterol as a diagnostic tool for clinical differentiation of GCK-MODY from HNF1A-MODY and type 1 diabetes in children and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 75(3):321-7, 2011.
- Estalella I, Rica I, Perez de Nancraes G, et al; Spanish MODY Group. Mutations in GCK and HNF-1alpha explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 67(4):538-46, 2007.
- Malecki MT, Yang Y, Antonellis A, et al. Identification of new mutations in the hepatocyte nuclear factor 4alpha gene among families with early onset Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 16(3):193-200, 1999.
- Pruhova S, Ek J, Lebl J, et al. Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4alpha, GCK and HNF-1alpha. *Diabetologia*, 46(2):291-5, 2003.
- Frayling TM, Evans JC, Bulman MP, et al. beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes*, 50 Suppl 1:S94-100, 2011.
- Hani EH, Suaud L, Boutin P, et al. A missense mutation in hepatocyte nuclear factor-4 alpha, resulting in a reduced transactivation activity, in human late-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1;101(3):521-6, 1998.
- Herman WH, Fajans SS, Ortiz FJ, et al. Abnormal insulin secretion, not insulin resistance, is the genetic or primary defect of MODY in the RW pedigree. *Diabetes*, 43(1):40-6, 1994.
- Lindner T, Gagnoli C, Furuta H, et al. Hepatic function in a family with a nonsense mutation (R154X) in the hepatocyte nuclear factor-4alpha/MODY1 gene. *J Clin Invest*, 15;100(6):1400-5, 1997.
- Gupta RK, Vatamaniuk MZ, Lee CS, et al. The MODY1 gene HNF-4alpha regulates selected genes involved in insulin secretion. *J Clin Invest*, 115(4):1006-15, 2005.
- Fajans SS. Scope and heterogeneous nature of MODY. *Diabetes Care*, 13(1):49-64, 1990.
- Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia*, 48(5):878-85, 2005.
- Gardner DS, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Syndr Obes*, 5:101-8, 2012.
- Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest*, 92(5): p. 2092-8, 1993.
- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*, 27;345(13):971-80, 2001.
- Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat*, 30(11): p. 1512-26, 2009.
- Njølstad PR, Sagen JV, Bjørkhaug L, et al. Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency: inborn error of the glucose-insulin signaling pathway. *Diabetes*, 52(11):2854-60, 2003.
- Glaser B, Kesavan P, Heyman M, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med*, 22;338(4):226-30, 1998.
- Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia*, 45(3):427-35, 2002.
- Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT; European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*, 51(4):546-53, 2008.
- Martin D, Bellanné-Chantelot C, Deschamps I, et al. Long-term follow-up of oral glucose tolerance test-derived glucose tolerance and insulin secretion and insulin sensitivity indexes in subjects with glucokinase mutations (MODY2). *Diabetes Care*, 31(7):1321-3, 2008.
- Prisco F, Iafusco D, Franzese A, Sulli N, Barbetti F. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of "neonatal diabetes"? *Diabetologia*, 43(10):1331-2, 2000.

42. Feigerlová E, Pruhová S, Dittertová L, et al. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 165(7):446-52, 2006.
43. Hattersley AT, Turner RC, Permutt MA, et al. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. *Lancet*, 30;339(8805):1307-10, 1992.
44. Velho G, Blanché H, Vaxillaire M, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia*, 40(2):217-24, 1997.
45. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*, 15;311(3):279-86, 2014.
46. Stoffel M, Bell KL, Blackburn CL, et al. Identification of glucokinase mutations in subjects with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*, 42(6):937-40, 1993.
47. Ellard S, Beards F, Allen LI, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia*, 43(2):250-3, 2000.
48. Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE, et al. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 185(1):240-1, 2001.
49. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet*, 19(3):268-70, 1998.
50. Spyer G, Macleod KM, Shepherd M, et al. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. *Diabet Med*, Jan;26(1):14-8, 2009.
51. Singh R, Pearson ER, Clark PM, Hattersley AT. The long-term impact on offspring of exposure to hyperglycaemia in utero due to maternal glucokinase gene mutations. *Diabetologia*, 50(3):620-4, 2007.
52. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med*, 15(1):15-24, 1998.
53. Kaisaki PJ, Menzel S, Lindner T, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in MODY and early-onset NIDDM: evidence for a mutational hotspot in exon 4. *Diabetes*, 46(3):528-35, 1997.
54. Glucksmann MA, Lehto M, Tayber O, et al. Novel mutations and a mutational hotspot in the MODY3 gene. *Diabetes*, 46(6):1081-6, 1997.
55. Frayling TM, Bulman MP, Appleton M, et al. A rapid screening method for hepatocyte nuclear factor 1 alpha frameshift mutations; prevalence in maturity-onset diabetes of the young and late-onset non-insulin dependent diabetes. *Hum Genet*, 101(3):351-4, 1997.
56. McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem*, 50(Pt 5):403-15, 2013.
57. Wang H, Maechler P, Hagenfeldt KA, Wollheim CB. Dominant-negative suppression of HNF-1alpha function results in defective insulin gene transcription and impaired metabolism-secretion coupling in a pancreatic beta-cell line. *EMBO J*, 16;17(22):6701-13, 1998.
58. Wang H, Antinozzi PA, Hagenfeldt KA, Maechler P, Wollheim CB. Molecular targets of a human HNF1 alpha mutation responsible for pancreatic beta-cell dysfunction. *EMBO J*, 15;19(16):4257-64, 2000.
59. Shih DQ, Screenan S, Munoz KN, et al. Loss of HNF-1alpha function in mice leads to abnormal expression of genes involved in pancreatic islet development and metabolism. *Diabetes*, 50(11):2472-80, 2001.
60. Hagenfeldt-Johansson KA, Herrera PL, Wang H, et al. Beta-cell-targeted expression of a dominant-negative hepatocyte nuclear factor-1 alpha induces a maturity-onset diabetes of the young (MODY)3-like phenotype in transgenic mice. *Endocrinology*, 142(12):5311-20, 2001.
61. Wobser H, Düssmann H, Kögel D, et al. Dominant-negative suppression of HNF-1 alpha results in mitochondrial dysfunction, INS-1 cell apoptosis, and increased sensitivity to ceramide-, but not to high glucose-induced cell death. *J Biol Chem*, 22;277(8):6413-21, 2002.
62. Yamagata K, Nanno T, Moriwaki M, et al. Overexpression of dominant-negative mutant hepatocyte nuclear factor-1 alpha in pancreatic beta-cells causes abnormal islet architecture with decreased expression of E-cadherin, reduced beta-cell proliferation, and diabetes. *Diabetes*, 51(1):114-23, 2002.
63. Shepherd M, Ellis I, Ahmad AM, et al. Predictive genetic testing in maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabet Med*, 18(5):417-21, 2001.
64. Harries LW, Ellard S, Stride A, et al. Isomers of the TCF1 gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha show differential expression in the pancreas and define the relationship between mutation position and clinical phenotype in monogenic diabetes. *Hum Mol Genet*, 15;15(14):2216-24, 2006.
65. Stride A, Ellard S, Clark P, et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*, 28(7):1751-6, 2005.
66. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, et al. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med*, 27(2):157-61, 2010.
67. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia*, 41(4):467-73, 1998.
68. McDonald TJ, Shields BM, Lawry J, et al. High-sensitivity CRP discriminates HNF1A-MODY from other subtypes of diabetes. *Diabetes Care*, 34(8):1860-2, 2011.
69. McDonald TJ, McEnery J, Pearson ER, et al. Lipoprotein composition in HNF1A-MODY: differentiating between HNF1A-MODY and type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*, 18;413(9-10):927-32, 2012.
70. Heiervang E, Følling I, Søvik O, et al. Maturity-onset diabetes of the young. Studies in a Norwegian family. *Acta Paediatr Scand*, 78(1):74-80, 1989.
71. Søvik O, Njølstad P, Følling I, et al. Hyperexcitability to sulphonylurea in MODY3. *Diabetologia*, 41(5):607-8, 1998.
72. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, et al. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med*, 17(7):543-5, 2000.
73. Shepherd M, Pearson ER, Houghton J, et al. No deterioration in glycaemic control in HNF-1alpha maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. *Diabetes Care*, 26(11):3191-2, 2003.
74. Shepherd M, Shields B, Ellard S, et al. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med*, 26(4):437-41, 2009.
75. Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, et al. Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. *J Clin Invest*, 104(9):R33-9, 1999.
76. Clocquet AR, Egan JM, Stoffers DA, et al. Impaired insulin secretion and increased insulin sensitivity in familial maturity-onset diabetes of the young 4 (insulin promoter factor 1 gene). *Diabetes*, 49(11):1856-64, 2000.
77. Barbacci E, Reber M, Ott MO, et al. Variant hepatocyte nuclear factor 1 is required for visceral endoderm specification. *Development*, 126(21):4795-805, 1999.
78. Ulinski T, Lescure S, Beauvais S, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort. *J Am Soc Nephrol*, 17(2):497-503, 2006.
79. Bingham C, Ellard S, Allen L, et al. Abnormal nephron development associated with a frameshift mutation in the transcription factor hepatocyte nuclear factor-1 beta. *Kidney Int*. 57(3):898-907, 2000.
80. Bingham C, Bulman MP, Ellard S, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet*, 68(1):219-24, 2001.
81. Beards F, Frayling T, Bulman M, et al. Mutations in hepatocyte nuclear factor 1beta are not a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the U.K. *Diabetes*, 47(7):1152-4, 1998.
82. Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development. *Diabet Med*, 23(12):1301-6, 2006.
83. Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes*, 54(11):3126-32, 2005.
84. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care*, 27(5):1102-7, 2004.

Doç. Dr. Mehmet ERDOĞAN, Prof. Dr. Candeğer YILMAZ

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

## ÖZET

Günümüz tedavi anlayışı çoklu ilaç kullanımına uygundur. Tek başına veya birlikte ilaç kullanımı sırasında karbonhidrat metabolizması etkilenmektedir. Bu durum bazen *bozulmuş açlık glukozu'na*, *bozulmuş glukoz toleransı'na*, hatta bazen de *aşikar diyabet'e* yol açmaktadır. İlaçların neden olduğu karbonhidrat metabolizması bozukluklarına; kortikosteroidler, oral kontraseptifler, gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonistleri, antiviral ajanlar, antipsikotikler, antihipertansif ve kardiyovasküler ilaçlar (beta blokerler, tiyazid diüretikler, vazopressör ajanlar, vazodilatatörler), hipolipidemik ilaçlar (statin, niasin), immunsupresif ajanlar (siklosporin, takrolimus), flourokinolonlar ve büyüme hormonu kullanımı sırasında sıkça rastlanmaktadır.

Kan glukoz yüksekliğinin ortaya çıkmasındaki mekanizmalar birçok ilaç için iyi bir şekilde bilinmekle beraber bazıları için ayrıntı net değildir. En çok bilinen mekanizma insülin direnci veya insülin sekresyon bozukluğuna yol açarak kan glukozunu olumsuz etkilemeleridir. Bu olumsuz durumlar bazen daha önce glukoz metabolizması tamamen normal olan bir kişinin prediyabete ilerlemesine, bazen prediyabetik olan bir kişinin diyabete ilerlemesine, bazen de diyabetli birey bu ilaçları kullandığında, kan glukoz regülasyonunda bozulmaya sebep olacak şekilde ortaya çıkar. Bu ilaçların kullanımı sırasında karbonhidrat metabolizmasının etkilenebileceği gerçeği her zaman akılda tutularak uygun endikasyonlar içinde kullanılmalarında bir engel yoktur. Ancak, bu tip diyabetojen ilaçların kullanıldığı hasta grubunun yakından ve dikkatle izlenmesinin gerekli olduğu unutulmamalıdır.

**B**irçok ilaç diyabete veya karbonhidrat intoleransına neden olmaktadır. İlaçların bir kısmı insülin direncine sebep olurken bir kısmı da beta hücresinde insülin salgılanmasını etkiler. İnsülin direncine neden olan ilaçlardan en çok bilinenler; glukokortikoidler, oral kontraseptif (OKS) ilaçlar ve antiviral proteaz inhibitörleridir. Beta hücresinde insülin sekresyonunu bozan ilaçlara örnek ise tiyazidler ve siklosporindir. *Bozulmuş açlık glukozu*, *bozulmuş glukoz toleransı* veya *aşikar diyabet* gelişmesine neden olan ilaçlar ve etki mekanizmaları Tablo 18.1'de özetlenmiştir<sup>1-3</sup>.

normal glukoz toleransı olan hastalarda yeni diyabet gelişimi yaygın değildir<sup>4</sup>. Diyabetli hastalarda veya glukoz intoleransı bulunan kişilerde, glukokortikoid kullanımı glukoz kontrolündeki zorluğu artırmaktadır. Erken subklinik diyabeti veya glukoz intoleransı olan hastalarda alarm vermesizin diyabetik ketoasidoz (DKA) gelişimi veya nonketotik hiperozmolar koma gelişimi nadirdir<sup>4,5</sup>.

Glukokortikoidlere bağlı hipergliseminin mekanizması multifaktöriyeldir. Başlıca hepatik glukoneojenezi artırması, yağ dokusuna glukoz alımını azaltması ve insülinin reseptör ve post-reseptör fonksiyonlarında değişikliklere yol açması gibi mekanizmaları içerir<sup>6-9</sup>. Romatoid artrit gibi bazı glukokortikoid kullanımı gerektiren hastalıklarda, bizzat hastalığın kendisi bağımsız risk faktörü olarak da yüksek oranda glukoz intoleransı oluşturabilir<sup>10</sup>. Glukokortikoid kullanımı sırasında hiperglisemi gelişmesini kolaylaştıran faktörler vardır. Bunlar; ailede diyabet öyküsünün varlığı, ileri yaş, obezite ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) öyküsü olarak sıralanabilir<sup>11</sup>.

## 18.1 GLUKOKORTİKOİDLER

Glukokortikoidlerin kullanımı sırasında var olan diyabetin regülasyonu kötüleşebilir veya hiperglisemi gelişebilir. Etkileri doza bağımlıdır. Nondiyabetiklerde açlık glukoz düzeyini ılımlı düzeyde etkiler diyabeti olmayanlarda ise postprandiyal glukoz düzeylerini artırır fakat başlangıçta

Tablo 18.1. Karbonhidrat metabolizmasını bozan veya diyabete neden olabilen (diyabetojen) ilaçlar ve etki mekanizmaları<sup>1-3</sup>.

İlaçlar	Mekanizma
Glukokortikoidler	Multifaktöriyel, hepatik glukoz üretimini artırır, insülin direncini artırır.
Oral kontraseptifler	Hepatik glukoz metabolizmasını değiştirir, periferik insülin direncini artırır.
GnRH agonistleri	İnsülin duyarlılığını azaltır.
Beta-interferon	Beta hücrelerine karşı antikor oluşturur, insülin eksikliğine yol açar.
HIV antiretroviral (proteaz inhibitörleri)	Periferik insülin direncini artırır.
I. ve II. jenerasyon antipsikotikler	İnsülin direncini artırır, insülin sekresyonunu azaltır.
Beta blokerler (atenolol, metoprolol, propranolol)	Azalmış insülin sensitivitesi
Tiyazid diüretikler (hidroklorotiyazid, klortalidon, klorotiyazid, indapamid)	Total vücut potasyumunu azaltır, insülin sekresyonunu azaltır, insülin direncini artırır.
Vazopressör ajanlar (epinefrin, norepinefrin)	Glikojenolizi artırır, hepatik glukoneojenezi artırır, glukagon ve kortizol sekresyonunu artırır, insülin sekresyonunu azaltır.
Vazodilatatörler (diazoksit)	Azalmış insülin sekresyonu ve sensitivitesi, artmış hepatik glukoz üretimi
Statinler	Çelişkili sonuçlar vardır, mekanizma net değildir.
Niasin	Hepatik glukoz metabolizmasını değiştirir.
İmmünesupresif ajanlar (siklosporin, takrolimus)	İnsülin sentezi ve salınımını azaltırlar.
Fluorokolonlar (gatifloksasin, moksifloksasin)	İnsülin sekresyonunu değiştirir.
Büyüme hormonu (somatropin)	Kontregulatuvar yanıtı artırır.

GnRH: Gonadotropin releasing hormon, HIV: human immune deficiency virus.

Glukokortikoidlerin oluşturduğu diyabet, ilacın dozunun azaltılması ile düzelir ve genellikle ilaç kesildiğinde geçer. Bazı hastalarda ise kalıcı diyabet gelişebilir<sup>12,13</sup>.

İntraartiküler glukokortikoid tedavisi sonrasında geçici hiperglisemi oluşabilir. Ayrıca inhale kortikosteroidlerin glukoz metabolizması üzerine etkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Yüksek doz inhale kortikosteroid kullanımının minimum ve sınırlı etki oluşturduğu görüşü vardır. Bir çalışmada yetişkinlerde beklometazon 2000 mg günlük doza kadar alındığında açlık glukoz ve insülin düzeyi değişmemiştir<sup>14</sup>. Normal bireylerde yüksek doz inhale beklometazon kullandığında hafif bir insülin direnci oluşabilmektedir<sup>15</sup>.

Glukokortikoidlerin oluşturduğu semptomatik ya da asemptomatik fakat klinik olarak anlamlı hipergliseminin tedavisi, genellikle glukokortikoid tedavi almayan tip 2 diyabeti veya glukoz intoleransı olan hastalar gibi yapılıır.

## 18.2 ORAL KONTRASEPTİFLER

Oral kontraseptifler hepatik glukoz metabolizmasını değiştirerek ve periferik insülin direncini artırarak kan glukozunu yükseltir. Yüksek doz OKS kullanan kadınlarda anormal glukoz toleransı oldukça yaygındır<sup>16</sup>. Düşük doz OKS kullanan kadınlarda normal glukoz toleransı görülürken bu ilaçlar hafif insülin direncine sebep olmaktadır<sup>16</sup>. GDM öyküsü olan ve emziren İspanyol kadınlarda sadece progesteron içeren

OKS kullanımı sonrasında tip 2 diyabet riskinin arttığı ortaya çıkmıştır<sup>17</sup>. GDM tanısı alan ve emziren kadınlarda sadece progesteron içeren OKS kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

## 18.3 GONADOTROPİN RELEASING HORMON AGONİSTLERİ

Androjen eksikliği tedavisi; metastatik prostat kanserli hastalarda ana tedavi yaklaşımıdır. Gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonistleri genellikle testosteron seviyesinin azaldığı, yağsız vücut kitlesinin azaldığı, vücut yağının arttığı ve kas gücünün azaldığı durumlarda kullanılmaktadır<sup>18,19</sup>. GnRH tedavisi ile vücut kompozisyonunun değişmesine bağlı olarak insülin sensitivitesinin azalması sonucunda önemli metabolik değişiklikler oluşur<sup>20,21</sup>. Erkeklerde bu ilaçların kullanımı ile yeni diyabet gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir<sup>22,23</sup>. Bu tedaviyi alan hastalarda, tanı sırasında diyabetli olanların diyabetik ilaç kullanımı ve tedaviye başladıktan 1-2 yıl sonraki HbA1c seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artışlar görülmüştür<sup>24</sup>.

## 18.4 ANTİVİRAL AJANLAR

Antiviral ajan olarak, beta interferon kullanan hastalarda beta hücrelerine karşı antikor oluşumu görülebilir. Ayrıca, beta interferon ciddi insülin eksikliğine bağlı diyabete



sebepe olabilir. İnterferon tedavisi sırasında tip 1 diyabet dahil, birçok otoimmün hastalığın gelişimi tetiklenebilir veya var olan hastalıklar ağırlaşabilir. Bilinen otoimmün hastalığı olan hastalarda *peginterferon* kullanılması sırasında kan glukozunun yüksmesi açısından dikkatli olunması gerekmektedir<sup>25</sup>.

Birkaç çalışmada hepatit C virüsü (HCV) ile diyabet gelişimi arasında ilişki tespit edilmiştir fakat bu ilişkinin nedeni hala ortaya konamamıştır. Peginterferon ve ribavirin kullanan tip 1 diyabetli hastaların glukoz dengesinin kötüleştiği, hatta DKA geliştiği tespit edilmiştir. Diyet önerileri veya oral antidiyabetiklerle kontrol altında tip 2 diyabeti olan hastalarda antiviral tedavinin başlanması ile insülin gereksinimi ortaya çıkacak kadar glukoz kontrolü bozulabilmektedir<sup>26</sup>.

Antiviral tedaviden önce hastaların kan glukoz ve HbA1c düzeylerinin ölçülmesi gerekmektedir. Tedavi sırasında düzenli olarak (bazal, 4. hafta, 12. hafta, 24. hafta, 32. hafta, 40. hafta ve 48. hafta) glukoz takibi yapılmalıdır.

Genellikle *human immunodeficiency virus* (HIV) ile enfekte kişilerin antiretroviral tedavi sırasında kullandıkları proteaz inhibitörleri periferik insülin direncini artırır ve *metabolik sendrom*'a neden olabilir. Bu ilaçları kullanan kişiler diyabet ve metabolik sendrom açısından yakından izlenmelidir.

## 18.5 ANTİPSİKOTİKLER

Birinci ve ikinci jenerasyon anti-psikotik ajanların kan glukozunu yükseltici mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bunu açıklayan olası mekanizmalar artmış insülin direnci ve azalmış insülin sekresyonuna neden olmalarıdır. Antipsikotikler; kullanan kişilerde anlamlı düzeyde kilo artışı olmakta ve insülin direncine sebep olabilmektedir. Bu hastalarda daha fazla DKA görülmesi, bu ilaçların beta hücre fonksiyonlarını bozduğunu düşündürmektedir.

Klozapin ve klonzapin gibi bazı atipik antipsikotik ajanlar, kilo alımı, obezite, hipertrigliseridemi ve diyabet gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilaçların hangi mekanizma ile metabolik sendroma yol açtıkları tam olarak anlaşılamamıştır<sup>27-29</sup>. Risperidon ve ketiyapin kilo artışı ile ilişkili olduğu halde, diyabet gelişmesi ve hiperlipidemi ile ilgili sonuçları çelişkili bulunmuştur<sup>30</sup>.

Tedavi amacıyla ikinci jenerasyon anti-psikotik ilaçları başlamadan önce hasta ve ailesinde obezite, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve ailede ani kardiyak ölüm öyküsü olup olmadığı sorgulanmalıdır<sup>30</sup>.

Birinci ve ikinci jenerasyon antipsikotik ilaçların kilo alımı ve diyabet gelişimi üzerine olumsuz etkileri Tablo 18.2'de verilmiştir<sup>30</sup>.

**Tablo 18.2. Birinci ve ikinci jenerasyon antipsikotik ilaçların kilo alımı ve diyabet gelişimi üzerine etkileri<sup>27-30</sup>.**

Birinci jenerasyon antipsikotikler		İkinci jenerasyon antipsikotikler	
İlaç adı	Kilo alımı / Diyabet riski	İlaç adı	Kilo alımı / Diyabet riski
Klorpromazin	+++	Aripirazol	-
Flufenazin	+	Asenapin	+
Haloperidol	+	Klozapin	+++
Loksapin	++	İloperidon	++
Perfenazin	++	Lurasidon	-
Pimozid	+	Olanzapin	+++
Tiyoridazin	++	Paliperidon	++
Tiyotiksen	++	Ketiyapin	++
Trifluoperazin	++	Risperidon	++
		Ziprasidon	-

Treatment Guidelines from The Medical Letter, August 2010; vol 8 (96): 61. www.medicalletter.org 'dan modifiye edilerek uyarlanmıştır.

## 18.6 ANTİHİPERTANSİFLER VE KARDİOVASKÜLER AJANLAR

Atenolol, metoprolol ve propranolol gibi beta bloker ilaçlar insülin sensitivitesini azaltır. Karvedilol ise bozulmuş glukoz toleransına neden olmaz.<sup>1</sup> Selektif olmayan 1. jenerasyon beta bloker ilaçlardan propranolol, insülin direncini artırarak insülinin etkisini azaltıp kan glukoz düzeyini yükseltmektedir. İkinci jenerasyon beta blokerler de selektif olmalarına rağmen kan glukoz düzeyini artırma eğilimindedir. Üçüncü jenerasyon ilaçlardan alfa ve beta blokerlerin kan glukozu üzerine etkisi azdır. Selektif olmayan alfa agonistler, özellikle alfa-2 agonistler (klonidin) insülin sekresyonu ve hepatic glukoz çıkışı üzerine etkileri ile kan glukozunu yükseltir. Antihipertansif olarak kullanıldıklarında standart dozlarda beta blokerler, alfa-2 agonistleri ve kalsiyum kanal blokerlerinin kan glukozu üzerine etkileri minimaldir.

Tiyazid grubu diüretiklerden hidroklorotiyazid, klortalidon, klorotiyazid ve indapamid total vücut potasyumunun ve insülin sekresyonunun azalmasına, ek olarak insülin direncine neden olurlar.<sup>2</sup> Tiyazid grubu diüretiklerin kullanımı nedeni ile açlık plazma glukozu yükselir ve diyabet gelişme riski artar. Bununla beraber bu ilaçlar kullanılırken açlık plazma glukozu önemli derecede yükselmez. Hatta diyabet tanısı olan hastalarda bile kan glukoz düzeyinde yükselme ile çok sık karşılaşılmaz. Bunun nedeni günümüzde düşük doz tiyazid diüretiklerin daha sık (12.5 ve 25 mg hidroklorotiyazid) kullanılmasıdır<sup>31-34</sup>.

Tiyazid diüretiklerini kullanan hastalarda hipokalemi ile tip 2 diyabet gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Potasyumda her 0.5 mmol/L'lik azalmanın, diyabet gelişme riskini %45 oranında yükselttiği bildirilmiştir. Bu durum yükselen plazma glukozuna karşı potasyum kanallarının kapanmasındaki bozulma ve insülin sekresyonundaki azalma ile açıklanmaktadır. Bu hastalarda potasyum değişiklikleri düzeltilindiğinde tiyazid grubu diüretığe bağlı diyabet gelişiminin de önlenildiği görülmektedir<sup>35-36</sup>.

Epinefrin, norepinefrin gibi vazopresör adrenerjik ilaçlar; hepatik glukoz çıkışı, glukagon ve insülin sekresyonu üzerine olan etkileri ile glukoz metabolizmasını bozabilirler. Glukojeolizin aktive edilmesi ve hepatik glukoneojenez artışına yol açarlar. Glukagon ve kortizol sekresyonunu artırır, insülin sekresyonunu azaltırlar<sup>3</sup>.

Vazodilatör ilaçlardan diazoksit kullanımı insülin sekresyon ve sensivitesini azaltır ve hepatik glukoz üretiminin artmasına neden olur.

## 18.7 STATİNLER

Statinlerin var olan diyabette glukoz regülasyonunu kötüleştirip kötüleştirmedikleri veya yeni ortaya çıkan diyabet sıklığında artışa yol açıp açmadıkları tartışma konusu haline gelmiştir. Hipotetik olarak statinlerin anti inflamatuvar etkileri aracılığıyla insülin direncini iyileştirebileceği ve glukoz intoleransına karşı koruyucu olabileceği söylenebilir de klinik ve laboratuvar çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Deneysel araştırmaların bazıları statinlerin glukoz metabolizmasını iyileştirici olduğunu gösterirken diğerleri ise zararlı etkilerini göstermektedir<sup>37,38</sup>.

*The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)*, statin tedavisiyle diyabet riskini araştıran ilk büyük klinik çalışmadır. Bu çalışmada pravastatin tedavisiyle yeni diyabet gelişimi riski %30 azalmaktadır<sup>39</sup>. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)* çalışmasında ise atorvastatin ve plasebo grupları arasında diyabet gelişimi açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır<sup>40</sup>.

*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation in Myocardial Infarction (PROVE-IT)* çalışması iki statini karşılaştıran ilk büyük klinik çalışmadır. Bu çalışmada atorvastatin ile tedavi edilenlerde pravastatine göre HbA1c'nin %6'nın üzerinde olması riski daha yüksek bulunmuştur<sup>41</sup>. Coleman ve ark.'nın 2008'de yayınladığı, o tarihe kadar yayınlanmış yeni diyabet gelişimini son nokta olarak bildiren 5 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde statin kullanımının yeni diyabet gelişim riskini anlamlı olarak değiştirmedeği bildirilmiştir. Bu meta-analiz, pravastatinin riski azaltması ve diğerlerinin artırması eğilimi nedeniyle istatistiksel olarak heterojen bir meta-analizdir<sup>42</sup>. Yine 2008 yılında yayınlanan *JUPITER* çalışmasında tüm primer sonlanım noktalarında rosuvastatin lehine anlamlı bir risk azalması saptanırken, bir son nokta olarak belirtilmemekle birlikte hekim

tarafından bildirilen diyabetli hasta sayısının rosuvastatin grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür (rosuvastatin grubunda 270 ve plaseboda 216 olgu, p=0.01). Ayrıca ortalama HbA1c düzeyleri arasında da 24 ay sonunda anlamlı bir fark bulunmuştur (rosuvastatin grubunda %5.9, plaseboda %5.8, p=0.001)<sup>43</sup>.

Sattar ve ark.'nın 2010 yılı başlarında yayınlanan meta-analizinde 91140 katılımcının alındığı 13 statin çalışması ele alınmıştır<sup>44</sup>. Ortalama 4 yıllık takipte kontrol grubunda 2052 ve statin grubunda 2226 hastada diyabet geliştiği ve statin tedavisinin yeni diyabet gelişimi için %9 oranında bir risk artışı oluşturduğu bildirilmiştir. Bu meta-analizde diyabet gelişimi için en yüksek risk yaşlı hastalarda saptanmış, başlangıçtaki beden kütle indeksi veya LDL kolesteroldeki değişikliğin riskte değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir. Hidrofilik veya lipofilik statinler arasında diyabet riski açısından fark bulunmamıştır. Sonuç olarak bu meta-analize göre 255 hastanın 4 yıl statin ile tedavisinde 1 (bir) yeni diyabet olgusu daha ortaya çıkacağı öngörülmüştür<sup>44</sup>. 2011 yılında 5 randomize çalışmanın (n=32752) sonuçları üzerinden yapılan meta-analizde, orta düzeyde statin tedavisi alanlara göre, yoğun statin tedavisi kullananlarda yeni diyabet gelişimi riskinin arttığı saptanmıştır<sup>45</sup>.

Statinlerin kan glukozu üzerine olan etkisinin hangi mekanizma ile ortaya çıktığını araştıran çok sayıda makale yayımlanmıştır. Bozulmuş açlık glukozu olan hiperlipidemik hastalarda rosuvastatin tedavisi alanlarda *homeostatic model of assessment* (HOMA) yöntemi ile belirlenen insülin direncinde doza bağımlı olarak anlamlı artışa yol açtığı görülmüştür<sup>46</sup>. Statinlerin insülin duyarlılığı üzerine etkilerini araştıran bir meta-analizde non-diyabetik hastalarda statinlerin grup olarak insülin duyarlılığı üzerine anlamlı bir etkilerinin olmadığı bulunmuştur. Aynı ayrı incelendiklerinde ise pravastatin insülin duyarlılığını anlamlı olarak iyileştirirken, atorvastatin ve rosuvastatinin istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde insülin duyarlılığını kötüleştirdikleri ve simvastatinin ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde insülin duyarlılığını kötüleştirdiği bulunmuştur<sup>47</sup>. Statinlerin insülin direnci oluşturma mekanizmasıyla ilgili olarak inflamasyon veya adipokinler üzerindeki etkilerine dikkat çekilmektedir. İnflamatuvar belirteçlerdeki artışın erişkinlerde diyabet riski artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar belirteçlerin insülin reseptörü üzerine etki ederek insülin direnci yarattıkları ve diyabet riskinin bununla bağlantılı olabileceği düşünülmektedir<sup>48,49</sup>. Glukoz metabolizmasına olan etki, statinlerin özelliklerine göre de değişebilmektedir. Pravastatin gibi hidrofilik statinler pankreas hücreleri ve adipositler tarafından kolayca alınmaz, hepatosite spesifiktirler. Simvastatin, atorvastatin gibi lipofilik statinler ise ekstrahepatik hücrelere kolayca girerek isoprenoid sentezini bozabilir. Lipofilik bir statin olan simvastatin pankreas beta hücrelerinde glukozla uyarılan intraselüler kalsiyum artışını inhibe ederek doza bağımlı biçimde insülin sekresyonunu inhibe ederken; hidrofilik

olan pravastatinin yüksek konsantrasyonlarda bile etkisinin olmadığı saptanmıştır<sup>48,50</sup>.

Sonuç olarak statin kullanımı ile hafifçe artmış yeni diyabet riskine karşın, statin tedavisinin önerildiği orta-yüksek kardiyovasküler riskli hastalardaki kardiyovasküler yararı diyabet riskinden daha fazladır. Bununla beraber düşük kardiyovasküler riskli veya statin tedavisinin yararının kanıtlanmadığı hasta gruplarında statin grubu ilaçları reçeteleyen diyabet riskindeki artış göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaya uygun tedavi ve fayda-zarar ilişkisi birlikte göz önünde tutulmalıdır<sup>51,52</sup>.

## 18.8 NİASİN (NİKOTİNİK ASİT)

Niasin hepatik glukoz metabolizmasını değiştirerek kan glukozunu yükseltir. Diyabete yatkın kişilerde diyabetin ortaya çıkmasına neden olabilir veya aşikar diyabeti olan kişilerin de kan glukoz regülasyonunu bozabilir<sup>53-54</sup>.

## 18.9 İMMÜNSUPRESİF AJANLAR

İmmünsupresif amaçla kullanılan ilaçlar, insülinin sentez ve salınımını azaltarak kan glukozunu etkiler. Yapılan çalışmalarda; takrolimus kullanan transplant alıcılarında, siklosporin ve yanında ilave kortikosteroid kullanan kişilerden daha fazla glukoz intoleransı geliştiği görülmüştür<sup>55</sup>. Böbrek transplantasyonu geçirmiş hastalarda diyabete ilerleme, takrolimus kullananlarda, siklosporin kullananlara göre, daha fazladır<sup>56</sup>. *Avrupa Karaciğer Transplantasyonu Çalışma Grubu'nun* araştırmasında; takrolimusun %31 ile siklosporine (%20) göre daha fazla hiperglisemiye neden olduğu rapor edilmiştir<sup>57</sup>. Takrolimusun neden olduğu diyabetin mekanizması bilinmemektedir; bazı bulgular ve kanıtlar takrolimusun insülin salgılanmasını azaltabileceğini düşündürmektedir<sup>58</sup>.

## 18.10 FLOROKİNOLONLAR

Florokinolon grubu ilaçlar, insülin sekresyonunu değiştirir. Florokinolonlar hem hipoglisemi hem de hiperglisemi ile ilişkilidir. Bu ilaçları kullanması gereken diyabetli kişilerde ilaçların bu iki yönü ile mutlaka göz önüne alınması gerekir. Diyabet hastalarında reçete edildiklerinde en çok glisemik bozukluğa yol açan kinolonlar; moksifloksasin, levofloksasin, ve siprofloksasin'dir. Bu ilaçlardan en çok disglisemiye neden olanı ise moksifloksasin'dir<sup>59</sup>. Diğer kinolonlar da hem diyabetli hem de diyabeti olmayan kişilerde glisemik bozukluklar ile ilişkilidirler. Gatifloksasin glisemik bozukluğa yol açması nedeniyle postmarketing dönemde kullanımdan kaldırılmıştır<sup>60</sup>.

## 18.11 BÜYÜME HORMONU (SOMATOTROPİN)

Somatotropin, vücutta pek çok doku ve hücre için önemli büyüme etkisi oluştururken, kontr-regulatuvar yanıtı artırarak hiperglisemiye de neden olur. İnsülin direncini artırır ve glukoz intoleransına yol açar<sup>61</sup>.

Sonuç olarak; birçok ilaç tek başına veya birlikte ilaç kullanımı sırasında karbonhidrat metabolizmasını etkilemektedir. Karbonhidrat metabolizması bozukluğunun oluşmasında insülin direnci veya insülin sekresyon bozukluğu en çok bilinen mekanizmalardır. Bu durum bazen bozulmuş açlık glukozuna, bazen bozulmuş glukoz toleransına, bazen aşikar diyabete ve bazen de mevcut diyabetin ağırlaşmasına yol açmaktadır. Şüphesiz bu sonuçlar, karbonhidrat metabolizmasını etkileyen ilaçların tedavide kullanılmayacağı anlamına gelmemelidir. Fakat, bu ilaçların kullanımı sırasında hastaların dikkatli bir şekilde ve yakından izlenmesi gerektiği unutulmamalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *QJM*, 99: 431-6, 2006.
2. Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. *JAMA*, 286: 1945-48, 2001.
3. Thomas Z, Bandali F, McCowen K, et al. Drug induced endocrine disorders in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 38: S219-30, 2010.
4. Olefsky JM, Kimmerling G. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Am J Med Sci*, 271: 202-10, 1976.
5. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med*, 154: 97-101, 1994.
6. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*, 96: 23-43, 2002.
7. McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev*, 4: 17-30, 1988.
8. Shamon H, Soman V, Sherwin RS. The influence of acute physiological increments of cortisol on fuel metabolism and insulin binding to monocytes in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 50: 495-501, 1980.
9. Simmons PS, Miles JM, Gerich JE, et al. Increased proteolysis. An effect of increases in plasma cortisol within the physiologic range. *J Clin Invest*, 73: 412-20, 1984.
10. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*, 70: 1887-94, 2011.
11. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 26: 631-45, 1997.
12. Miller SE, Neilson JM. Clinical Features of the diabetic syndrome appearing after steroid therapy. *Postgrad Med J*, 40: 660-9, 1964.
13. Hricik DE, Bartucci MR, Moir EJ, et al. Effects of steroid withdrawal on posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation*, 51: 374-7, 1991.
14. Turpeinen M, Sorva R, Juntunen-Backman K. Changes in carbohydrate and lipid metabolism in children with asthma inhaling budesonide. *J Allergy Clin Immunol*, 88: 384-9, 1991.
15. Kiviranta K, Turpeinen M. Effect of eight months of inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide on carbohydrate metabolism in adults with asthma. *Thorax*, 48: 974-8, 1993.
16. Krauss RM, Burkman RT Jr. The metabolic impact of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*, 167: 1177-84, 1992.

17. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, et al. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA*, 280: 533-8, 1998.
18. Alibhai SM, Breunis H, Timilshina N, et al. Impact of androgen-deprivation therapy on physical function and quality of life in men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*, 28: 5038-45, 2010.
19. Smith MR, Saad F, Egerdie B, et al. Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 30: 3271-6, 2012.
20. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 1305-8, 2006.
21. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol*, 24: 3979-83, 2006.
22. Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol*, 27: 3452-8, 2009.
23. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 102: 39-46, 2010.
24. Keating NL, Liu PH, O'Malley AJ, et al. Androgen-deprivation therapy and diabetes control among diabetic men with prostate cancer. *Eur Urol*, 65: 816-24, 2014.
25. Borghi-Scoazec G, Merle P, Scoazec JY, et al. Onset of dermatitis herpetiformis after treatment by interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 40: 871-2, 2004.
26. Noto H, Raskin P. Hepatitis C infection and diabetes. *J Diabetes Complications*, 20: 113-20, 2006.
27. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*, 157: 975-81, 2000.
28. Henderson DC. Clozapine: diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities. *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 23: 39-44, 2001.
29. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry*, 63: 920-30, 2002.
30. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 27: 596-601, 2004.
31. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 288: 2981-97, 2002.
32. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol*, 95: 29-35, 2005.
33. Carlsen JE, Køber L, Torp-Pedersen C, et al. Relation between dose of bendrofluzide, antihypertensive effect, and adverse biochemical effects. *BMJ*, 300: 975-8, 1990.
34. Passmore AP, Whitehead EM, Crawford V, et al. The antihypertensive and metabolic effects of low and conventional dose cyclopentiazide in type II diabetics with hypertension. *QJM*, 81: 919-28, 1991.
35. Shafi T, Appel LJ, Miller ER 3rd, et al. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension*, 52: 1022-9, 2008.
36. Zillich AJ, Garg J, Basu S, et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension*, 48: 219, 2006.
37. Yu Y, Ohmori K, Chen Y, et al. Effects of pravastatin on progression of glucose intolerance and cardiovascular remodeling in a type II diabetes model. *J Am Coll Cardiol*, 44: 904-13, 2004.
38. Wong V, Stavar L, Szeto L, et al. Atorvastatin induces insulin sensitization in Zucker lean and fatty rats. *Atherosclerosis*, 184: 348-55, 2006.
39. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 103: 357-62, 2001.
40. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 361: 1149-58, 2003.
41. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 350: 1495-504, 2004.
42. Coleman CI, Reinhart K, Kluger J, et al. The effect of statins on the development of new onset type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*, 24: 1359-62, 2008.
43. Ridker PM, Danilson E, Fonseca FAH, et al; JUPITER study group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 359: 2195-207, 2008.
44. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*, 375: 735-42, 2010.
45. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*, 305: 2556-64, 2011.
46. Kostapanos MS, Milionis HJ, Agouris AD, et al. Rosuvastatin treatment is associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose. *Int J Clin Pract*, 63: 1308-13, 2009.
47. Baker WL, Talati R, White CM, et al. Differing effects of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*, 87: 98-107, 2010.
48. Sasaki J, Iwashita M., Kono S. Statins: Beneficial or adverse for glucose metabolism *J Atheroscler Thromb*, 13: 123-9, 2006.
49. Brull DJ, Sanders J, Rumley A, et al. Statin therapy and acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*, 88: 431-3, 2001.
50. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, et al. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose induced cytosolic Ca<sup>2+</sup> signaling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol*, 126: 1205-13, 1999.
51. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*, 380: 565-71, 2012.
52. Wang KL, Liu CJ, Chao TF, et al. Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population. *J Am Coll Cardiol*, 60(14): 1231-8, 2012.
53. Garg A, Grundy SM. Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA*, 264: 723-6, 1990.
54. Rosenson RS. Measure for measure--sugar or fats? Reconciling cardiovascular and diabetes risk with niacin therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 3: 72-3, 2007.
55. Weir MR, Fink JC. Risk for posttransplant Diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis*, 34:1-13, 1999.
56. Neylan JF. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*, 65: 515-23, 1998.
57. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet*, 344: 423-8, 1994.
58. Filler G, Neuschulz I, Vollmer I, et al. Tacrolimus reversibly reduces insulin secretion in paediatric renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 15: 867-71, 2000.
59. Chou HW, Wang JL, Chang CH, et al. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis*, 57: 971-80, 2013.
60. Hypoglycemia and hyperglycemia with fluoroquinolones. *Med Lett Drugs Ther*, 45: 64, 2003.
61. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet*, 355:610-3, 2000.

**Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHIZARCI***Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, KAYSERİ***ÖZET**

Farklı hormonal hastalıklara bağlı sekonder diabetes mellitus günlük pratikte çok sık görülebilen bir durum değildir. Ancak bu durum(ların) tanınması diyabet tedavisinde hedefe ulaşmayı kolaylaştırmaktadır. Akromegali ve Cushing sendromu gibi morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu hastalıklarda eşlik eden sekonder diabetes mellitus'un da bu hastalıklara bağlı komplikasyonların ortaya çıkmasında rolü vardır. Akromegalide artan insülin direnci diyabete meyili artırırken, bu hastalığın somatostatin analogları (SSA) ile tedavisi bir yandan akromegaliyi kontrol etmekte diğer yandan pankreastan insülin sekresyonunu azaltması nedeni ile glukoz metabolizmasını olumsuz etkileyebilmektedir. Hiperkortizolemi ise visceral obezite, insülin direnci ile diyabete eğilimi artırmakta ve hastaların yarısında sekonder diyabet ortaya çıkmaktadır. Cushing sendromunda ve akromegalide sistemik komplikasyonlar ve diyabetin çıkması hastalığın süresi ile yakından ilgilidir ve altta yatan nedenin erken tanısı diyabet ve bu hastalıkların diğer sistemik komplikasyonları açısından önemlidir. Primer hiperaldosteronizm vakalarında insülin direnci ve insülin sekresyon bozukluğuna bağlı sekonder diyabet görülmekle birlikte bu konu hala tartışmalıdır. Feokromositoma vakalarında ise vakaların yaklaşık 1/3'ünde sekonder diyabet görülmekte ve önemli bir kısmı hastalığın cerrahi tedavisi sonrası kaybolmaktadır. En sık görülen endokrin hastalıklardan olan tiroid disfonksiyonları, özellikle de hipertiroideide glukoneojenez uyarılarak sekonder diyabet görülebilir. Primer hiperparatiroidide bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet prevalansı artmış olduğu ve paratiroidektomi sonrası glukoz intoleransında düzelme olduğu bildirilmektedir. Nöro-endokrin tümör (NET) 'lerde sekonder diyabet'in ortaya çıkması glukagon veya somatostatin salgılayan tümörlerde olduğu gibi insülin karşıtı hormonların fazla salgınımına bağlıdır. Geniş bir yelpazeye sahip NET'lerde de sıkça kullanılan SSA, primer tümör üzerinde etki ederken glukoz metabolizmasını olumsuz etkileyebilir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklardan birisi olan polikistik over sendromunda insülin direnci vakaların önemli bir kısmında bulunur ve bu hastalar gerek gestasyonel diabetes mellitus gerekse tip 2 diyabet yönünden ciddi risk altındadırlar. Diyabet bir endokrin hastalığa sekonder olarak çıktığında veya varolan diyabetin regülasyonu bozulduğunda primer hastalığın da morbiditesi olumsuz etkilenmektedir.

**19.1 GİRİŞ**

'Sekonder diyabet' tip 1, tip 2 veya gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gibi spesifik diyabet tiplerinin dışında, pankreas hastalıkları, çeşitli endokrinopatiler, bazı ilaçlar veya genetik sendromlara eşlik eden diyabet formudur. Karbonhidrat metabolizmasının kompleks bir sistem içerisinde düzenlenmesi, farklı endokrin hastalıklarda sıklıkla diyabet gelişimine yol açmaktadır. Bazı hormonların hastalık sonucu kontrolsüz salgınımı gerek insülin karşıtı hormonların etkisi ile [büyüme hormonu (growth hormone: GH), glukokortikoidler, glukagon ve katekolaminler vb.] veya insülin sekresyonunu (katekolaminler veya hipokalemi üzerinden)

etkileyerek diyabete eğilimi artırır. Endokrin hastalıklara sekonder olarak gelişen karbonhidrat metabolizması bozuklukları, bozulmuş açlık glukozu (BAG)'ndan aşikar diyabete kadar değişebilir. Sekonder endokrin nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan diyabetlerin bir kısmı altta yatan neden ortadan kalktığında düzelebilir. Endokrin nedenlere sekonder olarak diyabet gelişimi sıklıkla akromegali, Cushing sendromu, feokromositoma, primer hiperaldosteronizm, hipertiroidi, glukagonoma, polikistik over sendromu (PKOS) ve diğer nöroendokrin tümör (NET)'lerde görülebilir. Bu gibi spesifik hastalıkları düşündüren bulguların varlığında sekonder diyabet olabileceği düşünülmeli, ayırıcı tanısı yapılmalı, bu şekilde hem diyabet hem de sekonder nedenin tedavi imkanı bir arada değerlendirilmelidir (Tablo 19.1).

Tablo 19.1. Sekonder diyabet nedenlerine göre belirti ve bulgular

Hastalık	Semptom ve Bulgular
Akromegali	El ve ayak büyümeleri, yüzde kabalaşma, horlama
Cushing sendromu	Santral obezite, stria, aydede yüzü, bufalo hump, kas güçsüzlüğü
Primer aldosteronizm	Hipertansiyon, hipokalemi
Feokromositoma	Hipertansiyon, flushing, çarpıntı atakları
Nöroendokrin tümörler	Dermatit, steatore, kronik ishal, kolelityazis
Hipertiroidi; hipotiroidi	Zayıflama, terleme; çarpıntı, kilo artışı, kuru cilt, bradikardi
Primer hiperparatiroidi	Böbrek taşı, osteoporoz, patolojik kırıklar
Polikistik over sendromu	Tüylenme, oligomenore, infertilite

## 19.2 AKROMEGALİ VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS

Akromegali toplumda nadir (3-4 vaka/milyon) görülen hastalıklardan birisidir. Özellikle erken yıllarda tanınması güç olduğundan muhtemelen sıklığı bildirilen rakamlardan daha fazladır. Hastalık, GH ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insulin like growth factor-1: IGF-1)'in uzun yıllar boyunca sinsi bir şekilde yükselmesi ile ortaya çıkar. Tipik olarak el ve ayaklarda büyüme, yüz hatlarının belirginleşmesi ve prognatizm gibi bulgularla kendini gösterir ve çoğu kez inspeksiyonla klinik tanı konur. Hastalığın kesin tanısı ise yaş ve cinsiyete göre yüksek serum IGF-1 düzeyi, oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nde glukoz ile basılanamayan GH yanıtı ve hipofiz görüntülemesi ile konur. Epidemiyolojik verilere göre hastalık ortalama 4-10 yıllık bir gecikme ile tanınmaktadır. Vakaların %90'dan fazlası hipofizdeki somatotrop adenomdan kaynaklanmaktadır. Daha nadir nedenler ise karsinoid tümörler veya hipotalamik hamartomlar gibi ektopik odaklardan GH veya GH salgılatan hormon (*growth hormone releasing hormone: GHRH*) salınımı ile ilişkilidir.

Büyüme hormonunun karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasını etkilediği iyi bilinmektedir. Bu etki, GH'nun fizyolojik salınım paterninde ve patolojik durumlarda farklılıklar göstermektedir. Akromegalide diyabet prevalansı farklı serilerde %19-56 arasında bildirilmektedir<sup>1</sup>. GH düzeyinin yüksekliği, hastanın ileri yaşta olması ve akromegalinin süresi diyabetin ortaya çıkmasında belirleyicidir. Ancak akromegalide diyabet, hastada daha önceden var olan tip 1 veya tip 2 diyabetin regülasyonunun bozulması şeklinde de karşımıza çıkabilir. Bu nedenlerle akromegalide diyabet prevalansı ile ilgili farklı serilerde farklı rakamlar bildirilmiştir. En geniş serilerden birisinde akromegali ile diyabetin tanısı vakaların %46'sında eş zamanlı olarak tespit edilmiş, %9 vakada ise diyabet tanısı akromegaliden önce konmuştur<sup>2</sup>.

Büyüme hormonunun kısa süreli yüksekliği insüline benzer etki gösterir, ancak kronik yüksekliği insüline yanıtı

bozmaktadır. Büyüme hormonu glukoneojenez, lipolizi, plazma serbest yağ asitlerini ve insülin direncini uyarmak suretiyle diyabete eğilim oluşturur. Klemp teknikleri ile yapılan çalışmalarda hem karaciğerde hem de kas gibi periferik dokularda insülin etkisinde azalma, yani insülin direnci olduğu gösterilmiştir<sup>3</sup>. İnsülin-reseptör etkileşmesinden sonra post-reseptör sinyal iletiminde defektler özellikle karaciğerde olmak üzere insülin direncine yol açar. Akromegalik hastaların bir kısmı ciddi glukoz intoleransı gösterir ve yüksek insülin dozlarına ihtiyaçları olur, bunlar gerçek diyabetli hastalar olup akromegali ile diyabetin regülasyonu bozulmuştur. Akromegaliye diyabet ve hipertansiyonun eşlik etmesi kardiyak disfonksiyonun daha fazla görülmesine yol açar<sup>4</sup>. Bu nedenle akromegali vakalarında diyabet ve hipertansiyonun da optimal kontrolü gerekir.

Akromegalinin özellikle cerrahi tedavisi ile değişik derecelerdeki glukoz intoleransında düzelme görülür. Akromegali tedavisinde kullanılan somatostatin analogları (SSA) da glukoz toleransı üzerine farklı etkiler ortaya koyar. Bazı çalışmalar SSA'nın diyabet üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösterirken, bazılarının ise negatif yönde etkisi olabileceğini ortaya koymuştur<sup>5,6</sup>. Dolayısı ile diyabeti olmayan akromegali hastalarının SSA ile tedavisi sırasında da glukoz intoleransı çıkabildiğinden düzenli kan glukoz takibi gerekir<sup>5-7</sup>. Akromegali ile birlikte diyabeti bulunan vakalarda metformin yanında uzun etkili insülin analogları başlangıç tedavisi için kullanılabilir. Özellikle SSA tedavisi altında diyabet gelişen akromegali vakalarında insülin salgılatıcı ilaçlar ve insülin daha önceliklidir<sup>1,5,6</sup>. Bazal insülin kullanan hastalarda zamanla bolüs insülin ilaveleri de düşünülebilir. Akromegalisi remisyonuna girmeyen hastalarda medikal tedavi seçeneklerinden birisi de pegvisomant'tır. Pegvisomant, GH reseptör antagonisti olup serum IGF-1 düzeyini vakaların %90'ında düşürmektedir. Özellikle postoperatif dönemde aktif hastalığı devam eden ve SSA tedaviye dirençli vakalarda tercih edilir. Beraberinde diyabet bulunan akromegali vakalarında diyabetin regülasyonunu kolaylaştırmaktadır. Pegvisomant'ın GH reseptör blokajı ile de, en azından teorik olarak, diyabetin sekonder komplikasyonları üzerine de olumlu etkileri olasıdır<sup>1,2</sup>.

## 19.3 BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS

Büyüme hormonunun karbonhidrat metabolizması üzerine kompleks etkileri vardır. GH eksikliği abdominal obeziteye yol açar ve insülin direnci ile (artan glukoneojenez ve azalan glukoz oksidasyonuna bağlı olarak) hiperglisemi görülür. Diğer yandan, GH'nin abdominal obeziteyi azaltıp yağsız vücut kütlelerini artırması olumlu etkileri arasındadır. GH'nin hem eksikliği hem de fazlalığı karbonhidrat metabolizmasında bozukluklara yol açtığından bu hastalar dikkatle izlenmelidir. KIMS (Pfizer International Metabolic Database) gibi çok yüksek vaka sayısına ulaşılmış veri tabanlarına göre GH

eksikliği ile diyabet prevalansı, toplumda beklenen oranlardan yüksek çıkmaktadır<sup>8</sup>. GH eksikliğinin artmış kardiyovasküler olaylarla seyrettiği ve erişkin GH tedavisinin faydalı etkileri de muhtelif çalışmalarda gösterilmiştir<sup>9</sup>. Ancak erişkin GH tedavisi altındaki hastalar özellikle diyabet gelişimi yönünden yakın takip edilmeli, özellikle de başlangıçta beden kütle indeksi (BKI) yüksek, yaşlı ve hipertansif hastalarda daha sık diyabet geliştiği akılda tutulmalıdır<sup>10</sup>.

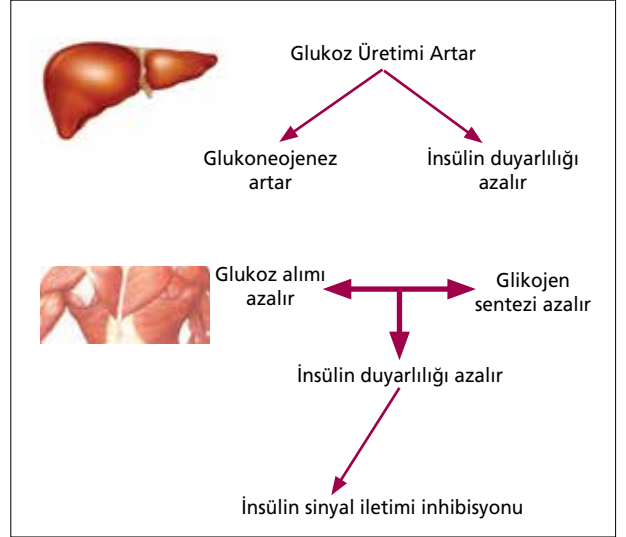
#### 19.4 CUSHİNG SENDROMU VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS

Cushing sendromu çoğu zaman hipofizer kortikotrop adenoma bağlı olarak ortaya çıkan ciddi morbidite ve mortalitesi olan hiperkortizolemik bir durumdur. Klasik bulguları arasında abdominal obezite, aydede yüz, özellikle karında pembe-mor strialar ve proksimal kas güçsüzlüğü bulunmaktadır. Cushing sendromu yol açtığı hipertansiyon, obezite, insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi ve hiperkoagulabl durum ile kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlar. Diğer yandan da osteoporoz ile kırıklara ve immün sistemi baskılayarak da enfeksiyonlara zemin hazırlar.

Endojen Cushing sendromu nadir görülen bir hastalıktır. Bununla beraber, glukokortikoidler özellikle romatolojik, otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır ve uzun süre yüksek dozda kullanıldıklarında (ekzojen-iyatrojenik) Cushing sendromuna yol açarlar. Bir çalışmada günde 10 mg prednisolon (veya anti-inflamatuvar eşdeğer dozları) ile 2 aylık tedavinin diyabet gelişme olasılığını 1.25 kat artırdığı gösterilmiştir<sup>11</sup>.

Glukokortikoidler de GH gibi, temel insülin karşıtı etki gösteren hormonlardan birisidir. Karaciğerde kritik noktadaki enzimleri aktive ederek glukoneojenezi stimüle eder. Kas ve yağ dokularında ise glukokortikoidler insülin reseptör afinitesinde azalma ve post-reseptör sinyal iletimini etkileyerek insülin direncine yol açarlar (Şekil 19.1)<sup>12,13</sup>. Ayrıca deksametazonun glukoz transportunda rol oynayan glukoz transporter-4 translokasyonunu (hücre membranı-stoplazma arasında) inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>12,13</sup>.

Cushing sendromunda glukoz intoleransı ve diabetes mellitus oldukça sık (%20-50) görülür. BAG ve BGT da dahil edildiğinde vakaların %70 kadarında problem görülür<sup>14</sup>. Dahası, obez, kötü regüle diyabetlilerde yapılan bir incelemede pre-klinik Cushing sendromu prevalansı beklenenden yüksek (%3.3) çıkmıştır ve kötü regüle diyabetlilerde Cushing sendromu araştırılmalıdır<sup>15</sup>. Cushing sendromunda kronik hiperkortizolemi glukoneojenezi stimüle ederek ayrıca, karaciğerde insülin duyarlılığını azaltarak glukoz üretimini artırır. Bu durum beta hücrelerinin insülin sekresyonunu artırarak bir kompensasyon mekanizması oluşturmakta, beta hücre rezervi ve disfonksiyonu ise diyabetin ortaya çıkmasında belirleyici olmaktadır.



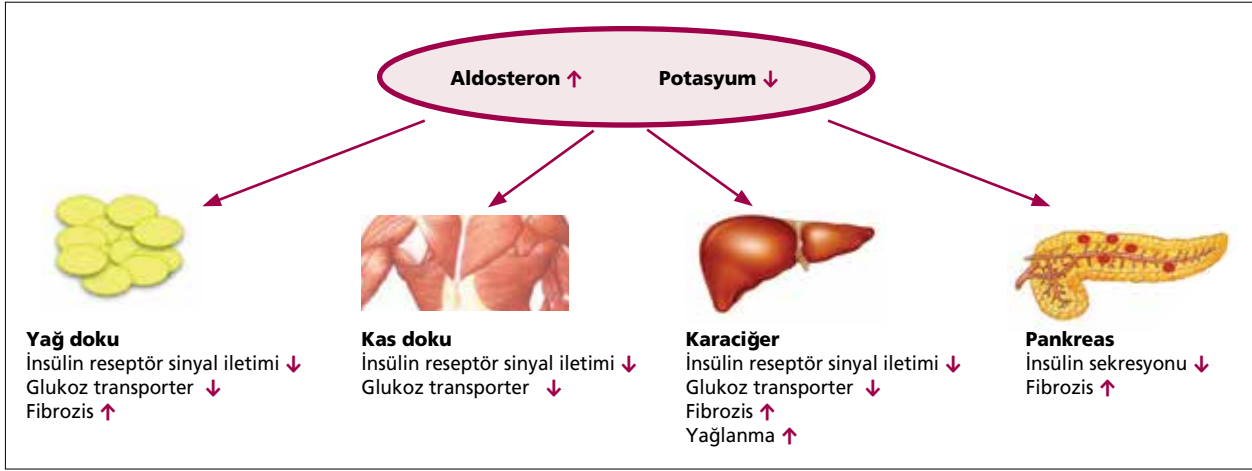
Şekil 19.1. Cushing sendromunda hiperglisemi mekanizmaları<sup>13</sup>

Kronik kortizol yüksekliği periferik ve santral yağ dokularında farklı etkiler ortaya çıkarır. Viseral yağ dokusunu artırırken periferik yağ dokusunda azalma ile tipik santral obeziteye yol açar. Santral obezite, insülin direnci, diyabet, dislipidemi, protrombotik durum gibi metabolik sendrom bileşenlerini ortaya çıkarır. Sekonder diyabetin önlenmesi ve tedavi edilmesi Cushing sendromuna bağlı kardiyovasküler ölümlerin azaltılmasında da önemli rol oynayacaktır.

Cushing sendromunun tedavisi ve hastalığın remisyona girmesi diyabetin ortadan kalkmasına yol açabileceği gibi hastanın kullandığı ilaç sayısı ve dozlarının da azalmasını sağlar. Glukokortikoid tedaviye bağlı ortaya çıkan hiperglisemilerde öncelikle metformin tedavisi ile başlanmalı, regülasyon sağlanamazsa insülin veya insülin analogları tedaviye eklenmelidir. Endojen Cushing sendromuna bağlı diyabette metformin yine öncelikli tedavidir, ancak Cushing sendromunun (nedenine yönelik) cerrahi tedavisi sırasında hastane ortamında insülin tercih edilmelidir. Post-operatif kortizol düzeyleri yeterince düzelmez ise (Cushing remisyona girmez ise) tedavi yeniden düzenlenmelidir. Özellikle kortizol düzeylerinin cerrahi veya medikal (metirapon gibi) tedavilerle düşmesi durumlarında antidiyabetik tedavide dozların azaltılmasının gerekebileceği gözden kaçmamalıdır. Kronik hiperkortizolemi durumlarında sülfonilüreler de kullanılabilirse de insülin tedavisi daha uygun görülmektedir<sup>16</sup>.

#### 19.5 PRİMER ALDOSTERONİZM VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS

Endokrin nedenli sekonder hipertansiyonun en sık nedeni primer hiperaldosteronizmdir (%11) ve diyabet sınıflamasında sekonder diyabet nedenlerinden birisi olarak sayılır. Primer aldosteronizm en sık bilateral adrenal



Şekil 19.2. Primer hiperaldosteronizmde hiperglisemi mekanizmaları<sup>18</sup>

hiperplazi ve aldosteron salgılayan adenom (Conn sendromu) sonucu görülür. Hipertansiyon yanında bazı vakalarda hipokaleminin de görülmesi tanı için uyarıcıdır ancak çoğu vakada serum potasyum düzeylerinin normal olduğu akıld tutulmalıdır.

Primer hiperaldosteronizmde uzun süren hipokaleminin dokularda insülin direnci oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca mineralokortikoid reseptörün aktivasyonu kan basıncı üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak insülin direncini artırmaktadır, bu durum *in vitro* çalışmalarla da ortaya konmuştur<sup>17,18</sup>. Aldosteron etkisi ile kas, karaciğer ve yağ dokularında insülin sinyal iletiminin ve glukoz transporterlerinin azaldığı, beta hücrelerinde insülin sekresyonunun azaldığı ve sonuçta diyabet ya da metabolik sendroma eğilimin arttığı pek çok deneysel ve klinik çalışmada gösterilmiştir (Şekil 19.2)<sup>18</sup>. Bununla birlikte primer hiperaldosteronizmde diyabet prevalansı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Primer aldosteronizm vakalarında diyabet prevalansının (%23), hipertansiyonu olan ancak primer aldosteronizmi olmayan vakalara göre (%10) daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar yanında<sup>19</sup>, fark olmadığını bildiren çalışmalar da vardır<sup>20,21</sup>. Dahası, primer hiperaldosteronizmin tedavisi ile glukoz intoleransında düzellemediğini gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır<sup>21</sup>. Günümüzde primer hiperaldosteronizm ile diyabet ilişkisi hala tartışılmakla birlikte bu hastalarda diyabetin varlığının araştırılması önerilmektedir<sup>18</sup>.

## 19.6 FEOKROMOSİTOMA VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS

Feokromositoma adrenal medulla veya sempatik zincirden (ekstra adrenal feokromositoma) köken alan, katekolamin fazlalığı ile karakterize ve dirençli veya paroksizmal hipertansiyon ile seyreden bir hastalıktır. Sporadik veya ailevi sendromlara eşlik edebilir. Katekolaminlerin insülin

sekresyonu üzerine olan etkileri karışıktır; alfa reseptör etki ile bazal insülin sekresyonu azalırken, beta reseptör etki ile insülin sekresyonu artmaktadır. Genellikle insülin sekresyonu üzerinde alfa reseptör etki, beta reseptör etkiye daha baskın olduğundan feokromositoma vakalarında da net etki diyabete eğilim şeklindedir. Feokromositomada diyabetin nedeni olarak insülin duyarlılığında ve insülin sekresyonunda azalma öne sürülmektedir. Alfa reseptör stimülasyonu glukagon sekresyonunu da artırmaktadır. Dolayısı ile farklı çalışmalarda insülin sekresyon kapasitesinin azaldığı gösterilmekle beraber bunun tersi sonuçlar da bildirilmiştir. Katekolaminler glukojenoliz ve glukoneojenezi stimüle ederek karaciğerde glukoz yapımını artırır. Değişik derecelerde glukoz intoleransı feokromositoma vakalarının %25-75 kadarında görülmektedir<sup>22</sup>. Ancak feokromositoma vakalarında adrenalectomi ile de düzelen bir insülin direnci vardır<sup>23</sup>. Feokromositoma öncesinde diabetes mellitus bulunan hastalarda, tedavi sonrasında oral antidiyabetik veya insülin ihtiyaçlarında azalma olurken, öncesinde diyabeti olmayan vakalarda feokromositoma tedavisi ile diyabet ortadan kalabilmektedir. Cushing sendromu ve akromegalide olduğu gibi feokromositoma ile diyabeti bulunan vakaların periorperatif dönemlerinde insülin tedavisi en uygun tedavidir.

## 19.7 NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS

Nöroendokrin tümörler (gastroentero-pankreatik: GEP-NET), endokrin ve sinir sisteminin arayüz tümörleridir. Klinik ve patolojik olarak oldukça heterojen tümörlerdir. Gastroentero-pankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NET)'ler çok farklı hormon ve peptidler salgılayarak karinsinoid sendromun da aralarında bulunduğu çok farklı klinik tablolara yol açarlar. Ayrıca bu tümörler salgıladıkları ürünler (hormonlar ve peptidler) ile farklı paraneoplastik sendromlara yol açmaları yanında glukagon, somatostatin,



ACTH, GHRH gibi glisemik kontrolü bozma potansiyeli olan hormonlar ile sekonder diyabetin ortaya çıkmasına neden olurlar.

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler ve özellikle de glukagonoma ve somatostatinomada diyabet prevalansı oldukça yüksektir. Glukagonoma pankreasın alfa hücrelerinden köken alan, nadir görülen bir NET'tir. Bu vakalarda diyabet yanında dermatit (nekrolitik migratuar eritem) ve diyare sık görülmektedir. Glukagonoma vakalarında diyabet %75-90 oranında görülmektedir<sup>24</sup>. Genellikle büyük (>5 cm) tümörler olup tanı anında karaciğer metastazı yapmış olurlar. Tanı için klinik bulguların varlığında serum glukagon düzeyinin yüksek olması gerekir. Glukagonoma'da SSA ile tedavide cilt bulguları ve diyare düzelerken diyabet etkilenmez. Tümör yükünün azaltılması yanında insülin tedavisi gerekmektedir<sup>25</sup>.

Pankreasın delta hücrelerinden gelişen somatostatino- ma'larda ise diyabet, vakaların %75'inde görülmektedir. Klasik bulguları diyabet, steatore ve safra taşlarıdır<sup>26</sup>. Bu hastalıkta somatostatinin aşırı salınımına bağlı insülin sekresyon bozukluğu, diyabet gelişiminde temel bozukluktur. Ancak bazı vakalarda sendromik bulgular olmadan sadece immünohistokimyasal incelemede somatostatin ile pozitif boyanma elde edilebilir, bunlar somatostatino- ma sendromuna yol açmadığından ayrı değerlendirilmelidir<sup>25</sup>. Eşlik eden diyabetin tedavisinde tümör kitlesinin çıkarılması ve insülin tedavisi gereklidir.

Vipoma (VIPoma), yüksek hacimli (>3 L/gün) sekretuar diyare ile karakterize bir pankreatik NET'dir. %20-50 vakada diabetes mellitus da tabloya eşlik eder. Pek çok vaka tanı anında karaciğer metastazı gösterir. Cerrahi tedavi temeldir ama somatostatin analogları da özellikle sekretuar diyareyi %90 oranında düzeltir. Bu vakalarda VIPoma tedavisi yanında klasik diyabet tedavisi de yapılmalıdır<sup>25</sup>.

Multipl Endokrin Neoplazi-1 (MEN-1); paratiroid, hipofiz ve nöroendokrin (foregut kaynaklı) tümörlerle seyreden bir sendromdur. MEN-1 bünyesinde yer alan enteropankreatik tümörlerde geniş bir hormon salgılama potansiyeli vardır. MEN-1 vakalarında diyabet ve BAG daha sık görülmektedir. MEN-1 ile ilgili dünyadaki en geniş seride yapılan incelemelere göre açlık glukozuna göre %18.1 oranında diyabet görülürken, MEN-1 taşımayan aile bireylerinde diyabet prevalansı %3.8 bulunmuştur<sup>27</sup>. 40-74 yaş grubunda MEN-1 bulunanlarda diyabet prevalansı %26.8 olurken kontrollerde bu oran %6.7 düzeyinde kalmıştır. MEN-1 negatif akrabalarına göre MEN-1 komponentlerini taşıyanlarda diyabet belirgin olarak fazladır. Dikkat çekici bir şekilde diyabet, hiperparatiroidi varlığı ve rekürrensi ile yakından ilişkili bulunmuştur<sup>27</sup>. MEN-1 vakalarındaki diyabetin patogenezi tam bilinmemekle birlikte hiperkalseminin indüklediği insülin direnci ve bu tümörlerin salgıladığı hormonların rolü olduğu düşünülmektedir<sup>27</sup>.

Tedavide NET'in cerrahi olarak çıkarılması, ayrıca metformin ve gerekirse insülin kullanılmalıdır. Özellikle SSA grubu ilaçlar, GEP-NET'de semptomatik iyileşme yanında yaşam kalitesinde düzelleme yapmakta, ancak glukoz metabolizmasında bozukluğa da yol açabilmektedir. Bu hastaların diyabet yönünden takibi, gerekirse tek doz insülin analogu ile tedavi edilmesi önceliklidir.

## 19.8 TİROİD HASTALIKLARI VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus ve tiroid hastalıkları endokrin sistemin en çok görülen iki hastalığıdır. Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde rol alırken diyabet, tiroid hormon düzeyleri üzerinde sınırlı da olsa etkilidir. Tiroid hormonları insülinin yarı ömrünü kısaltır, bunu insülinin yıkımını artırarak yapar, ayrıca nispeten daha az aktif olan proinsülin sekresyonunu artırır. Fazla tiroid hormonları bağırsaklardan glukoz emilimini artırır. Hipertiroidide karaciğerde glukoneojenez ve glukoz atılımı artar<sup>28</sup>. Sınırdan kan glukoz değerleri olan vakalarda bu mekanizmalar ile diyabet aşikar hale gelebilir. Sonuçta hipertiroidi diyabetojenik bir ortam yaratır, diyabetli hastalarda ise regülasyonu bozar. Hipotiroidide ise barsaklardan glukoz emilimi azalır, karaciğerden glukoz çıkışı azalır, insülinin böbrek klirensi azalacağından hastalarda insülin ihtiyacı azalır. Diyabeti bulunan hipotiroid hastalarda hipoglisemiler daha fazla görülür<sup>29</sup>. Diyabet ve tiroid hastalıklarında dikkat edilmesi gereken bir konu da metformin'in hipotiroid veya subklinik hipotiroidisi olan vakalarda TSH düşürücü etkisi olduğudur ve diyabetli hastaların tedavisinde bu durum göz önünde tutulmalıdır<sup>30</sup>.

## 19.9 PRİMER HİPERPARATIROIDİ VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS

Primer hiperparatiroidi (PHP), paratiroid hormonun (PTH) kontrolsüz veya aşırı salınımına bağlı, hiperkalsemi ile seyreden bir hastalıktır. Pek çok çalışma kalsiyum ve glukoz metabolizması arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Kalsiyum ve insülin duyarlılığını araştıran bir çalışmada diyabetin gelişmesinde kalsiyumun rolünün insülin duyarlılığından ziyade insülin sekresyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür<sup>31</sup>. PHP'de tip 2 diyabet prevalansının artmış olduğu ve paratiroidektomi sonrası glukoz intoleransında düzelleme olduğu gösterilmiştir<sup>32,33</sup>. Bir başka çalışmada da PHP olan 105 vaka incelenmiş ve BGT %40 ve bilinmeyen tip 2 diyabet %15 bulunurken bu oranlar kontrol grubunda sırasıyla %25 ve %5 olarak bildirilmiştir<sup>34</sup>. Dolayısı ile PHP vakaları klasik tutulum bölgeleri olan kemik ve böbrek yönünden incelemenin yanında metabolik olarak da incelenmelidir. PHP'ye eşlik eden diyabetin tedavisinde temel tedavi prensipleri geçerlidir.

## 19.10 POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE SEKONDER DİABETES MELLİTUS

Polikistik over sendromu, doğurganlık çağındaki kadınların %10-15 kadarını etkileyen ve bu çağdaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. PKOS vakaları, kliniğe temel başvurma nedenleri olan hirsutizm, oligomenore ve infertilite gibi yakınmalar dışında uzun dönem metabolik riskler bakımından da uyarılmalı ve tedavi edilmelidir. PKOS vakalarının %50-70 kadarında insülin direnci mevcuttur. Özellikle obez PKOS vakalarında insülin direnci daha fazladır. İnsülin direncinin post-reseptör defektler nedeniyle meydana geldiği gösterilmiştir ve tip 2 diyabet patogenezinde görülen insülin direnci mekanizmalarından farklılıklar göstermektedir. İnsülin direnci zemininde kompense hiperinsülinemi gelişmekte, bu durum overlerde hiperinsülinemi etkisiyle androjen sekresyonunun artmasına da katkı sağlamaktadır<sup>35,36</sup>. PKOS vakalarında insülin direnci yanında beta hücre disfonksiyonu da gösterilmiştir. Bu durum özellikle mevcut insülin direnci zemininde değerlendirildiğinde beta hücresinin aslında gereken kompensasyonu bazı vakalarda gösteremediği şeklindedir<sup>37</sup>.

Obez PKOS vakalarında glukoz intoleransı daha fazla görülmektedir. Ayrıca, oligo-amenore ve hirsutizmin ağırlığı ile de insülin direncinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. PKOS vakaları, PKOS olmayan kontrollere göre BGT için 2.5 kat, diyabet için 4 kat daha fazla riske sahiptirler<sup>38,39</sup>. Bu nedenle PKOS tanısı alan kadınlar sadece açlık kan glukoz ile değil, OGTT ile de değerlendirilmelidir. İlave risk faktörlerinin varlığında daha sık olmakla birlikte, PKOS hastaları ili yılda bir diyabet yönünden incelenmelidir<sup>40</sup>.

Tedavide yaşam tarzı değişikliği ve fiziksel egzersiz ile (özellikle obez vakalarda) %5-10 kilo kaybı hedeflenmeli ve ilaç tedavisi olarak metformin öncelikle tercih edilmelidir. PKOS vakalarında metformin insülin direncinin tedavisi ile diyabet tedavisi yanında reproduktif fonksiyonlar (özellikle ovülasyon) üzerinde de olumlu etkileri vardır.

## 19.11 SONUÇ

Endokrin hastalıklara sekonder olarak gelişen diabetes mellitus çoğu zaman gözden kaçmakta ve diyabet tedavisinde hedeflere ulaşmayı güçleştirmektedir. Diğer bir ifade ile diabetes mellitus tedavi edilmeye çalışırken altta yatan hastalık gözden kaçtığı için diyabet tedavisinde başarı düşmekte diyabetik komplikasyonlar artmakta, altta yatan hastalığın morbiditesi de artmaktadır. Bu nedenle hastalarda iyi bir anamnez ve fizik muayene yapılmalı, muayene bulguları değerlendirilmeli ve dikkatli yorumlanmalıdır. Farklı semptomları ayrı ayrı tedavi etme girişiminden önce başka bir hastalığın ortak semptomu olabileceği gözden kaçmalıdır. Çoğu zaman alta yatan hastalığın tedavisi diyabet

başarısını çok olumlu etkilerken eşlik eden hastalıktan doğacak morbidite ve mortalitenin de önüne geçilmiş olacaktır. Sekonder endokrin hastalıklara bağlı diyabette temel prensipler diyabetin normal tedavi prensiplerinden çok da farklı değildir. Zeminde diyabeti olan hastalarda ilave olarak diyabetojenik etkili bir hastalığın varlığında insülin salgılatıcılar ile regülasyon sağlamak güç olacağı için insülin veya insülin analogları tercih edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*, 25: 102-52, 2004.
2. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, et al. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*, 164: 877-84, 2011.
3. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*, 30: 152-77, 2009.
4. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 193-9, 2000.
5. Ronchi C, Epaminonda P, Cappiello V, et al. Effects of two different somatostatin analogs on glucose tolerance in acromegaly. *J Endocrinol Invest*, 25: 502-7, 2002.
6. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, et al. Impact of somatostatin analogs vs surgery on glucose metabolism in acromegaly: results of a 5-year observational open prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 94: 528-37, 2009.
7. Karaca Z, Tanriverdi F, Elbuken G, et al. Comparison of primary octreotide-LAR and surgical treatment in newly diagnosed patients with acromegaly. *Clin Endocrinol*, 75: 678-84, 2011.
8. Abs R, Mattsson AF, Thunander M, et al. Prevalence of diabetes mellitus in 6050 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement : a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol*, 168: 297-305, 2013.
9. Cakir I, Tanriverdi F, Karaca Z, et al. Evaluation of coagulation and fibrinolytic parameters in adult onset GH deficiency and the effects of GH replacement therapy: a placebo controlled study. *Growth Horm IGF Res*, 22: 17-21, 2012.
10. Luger A, Mattsson AF, Koltowska-Haggström M, et al. Incidence of diabetes mellitus and evolution of glucose tolerance parameters in growth hormone deficient subjects during growth hormone replacement therapy. *Diabetes Care*, 35: 57-62, 2012.
11. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid induced hyperglycemia. *Endocr Pract*, 15: 469-74, 2009.
12. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab*, 54: 131-8, 1984.
13. Pivonello R, De Leo M, Vitale P, et al. Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*, 92 (Suppl 1): 77-81, 2010.
14. Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol*, 46: 85-95, 2009.
15. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, et al. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol*, 44: 717-22, 1996.
16. Munir A, Newell-Price J. Management of diabetes mellitus in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*, 92 (Suppl 1): 82-5, 2010.
17. Garg R, Adler GK. Role of mineralocorticoid receptor in insulin resistance. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 19: 168-75, 2012.
18. Fallo F, Pilon C, Urbanet R. Primary aldosteronism and metabolic syndrome. *Horm Metab Res*, 44: 208-14, 2012.
19. Reincke M, Meisinger C, Holle R, et al. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results from the German Conn's Registry. *Horm Metab Res*, 42: 435-9, 2010.

20. Steichen O. Primary aldosteronism and diabetes mellitus. *Horm Metab Res*, 42: 758-9, 2010.
21. Strauch B, Widimsky J, Sindelka G, Skrha J. Does the treatment of primary hyperaldosteronism influence glucose tolerance ? *Physiol Res*, 52: 503-6, 2003.
22. Stenström G, Sjöström L, Smith U. Diabetes mellitus in pheochromocytoma: fasting blood glucose levels before and after surgery in 60 patients with pheochromocytoma. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 106: 511-5, 1984.
23. Wiesner TD, Blüher M, Windgassen M, Paschke R. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 3632-6, 2003.
24. Eldor R, Glaser B, Fraenkel M, et al. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome-cumulative experience with an elusive endocrine tumour. *Clin Endocrinol*, 74: 593-8, 2011.
25. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 26: 737-53, 2012.
26. Nesi G, Marcucci T, Rubio CA, et al. Somatostatinoma: clinicopathological features of three cases and literature reviewed. *J Gastroenterol Hepatol*, 23: 521-6, 2008.
27. McCallum RW, Parameswaran V, Burgess JR. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) is associated with an increased prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose. *Clin Endocrinol*, 65: 163-8, 2006.
28. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *J Diabetes Res*, 2013:390534, 2013.
29. Leong KS, Wallymahmed M, Wilding J, MacFarlane I. Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison's disease in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J*, 75: 467-70, 1999.
30. Lupoli R, Di Minno A, Tortora A, et al. Effects of treatment with metformin on TSH levels: a meta-analysis of literature studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 99: 143-8, 2014.
31. Hagstrom E, Hellman P, Lundgren E, et al. Serum calcium is independently associated with insulin sensitivity measured with euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp in a community-based cohort. *Diabetologia*, 50: 317-24, 2007.
32. Khaleeli AA, Johnson JN, Taylor WH. Prevalence of glucose intolerance in primary hyperthyroidism and the benefit of parathyroidectomy. *Diab Metab Res Rev*, 23:43-8, 2007.
33. Richards ML, Thompson NW. Diabetes mellitus with hyperparathyroidism: another indication for parathyroidectomy? *Surgery*, 126:1160-6, 1999.
34. Procopio M, Magro G, Cesario F, et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diab Medicine*, 19: 958-61, 2002.
35. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*, 62: 904-10, 1986.
36. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*, 91: 456-88, 2009.
37. Messer C, Boston R, Leroith D, et al. Pancreatic  $\beta$ - cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: the role of metformin. *Endocr Pract*, 18: 685-93, 2012.
38. Bozdağ G, Yıldız BO. Interventions for the metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*, 78: 777-81, 2013.
39. Ünlühızcırcı K, Çolak R, Şahin Y, et al. The prevalence of glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Turkish Journal of Endocrinology Metabolism*, 4: 135-7, 2000.
40. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, et al. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome- a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 92: 4546-56, 2007.



Uz. Dr. Nurdan GÜL, Doç. Dr. Ayşe Kubat ÜZÜM

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL*

## ÖZET

Diabetes mellitus, birçok genetik sendroma eşlik edebilir. Bu genetik sendromlar nadir olmakla birlikte çocukluk çağında diyabet tanısı konan hastaların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Bazı sendromlar erişkin yaşa kadar tanınmayabilir. Down sendromu ve Turner sendromu olan hastalarda insülin eksikliği olması ve antikorların pozitifliği otoimmün diyabete işaret ederken Prader-Willi sendromu ve Bardet-Biedl sendromu gibi obezitenin ön planda olduğu hastalarda insülin direnci söz konusudur.

Sendromik diyabet formları nadirdir, ancak klinisyenlerin bu konuda farkındalığının artırılması ile sendromun ve diyabetin erken tanısı sağlanabilir. Diyabetin eşlik edebildiği sendromlarda glukoz metabolizmasının takip edilmesi ile diyabet daha erken fark edilebilir, böylelikle akut ve kronik komplikasyonlar önenebilir.

Diyabetin eşlik ettiği genetik sendromlar nadir görülmektedirler. Doğru tanının konabilmesi çoğu zaman gecikmekte, bazen hiç tanı konulamadan komplikasyonlar nedeni ile hastalar kaybedilmektedir. Bu nedenle hekimler arasında bu hastalıklarla ilgili farkındalığın artırılması önemlidir. Bu yazıda insülin direnci veya insülin eksikliği ile seyreden diyabet formlarının eşlik ettiği genetik sendromların (Tablo 20.1) en sık görülenlerden bahsedilecektir.

Tablo 20.1. Diyabetin eşlik ettiği genetik sendromlar

İnsülin direnci ile seyreden genetik sendromlar	İnsülin eksikliği ile seyreden genetik sendromlar
Alström sendromu	Down sendromu (otoimmün mekanizma)
Friedreich ataksisi*	Friedreich ataksisi*
Huntington koresi*	Huntington koresi*
Bardet-Biedl sendromu	Wolfram (DIDMOAD) sendromu
Turner sendromu*	Turner sendromu (otoimmün mekanizma)
Prader-Willi sendromu	
Klinefelter sendromu	
Rabson-Mendenhall sendromu	
Leprechaunism (Donohue sendromu)	
Miyotonik distrofi (Steinert sendromu)	
Porfirya kutanea tarda	

\*İnsülin direnci de, insülin eksikliği de olabilir.

## 20.1 ALSTRÖM SENDROMU

Alström sendromu, görme ve işitme kaybı, abdominal obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertrigliseridemi, erişkin yaşta boy kısalığı, hipotiroidi, hipogonadizm, kardiyomyopati; akciğerler, karaciğer ve böbreklerde ilerleyici fonksiyon bozukluğuna yol açan nadir, otozomal resesif (OR) geçişli genetik bir hastalıktır<sup>1</sup>. Toplumdaki prevalansının milyonda birden az olduğu düşünülmektedir. Hastalığın ortaya çıkış yaşı ve klinik bulguların ağırlığı, aynı genetik mutasyonu taşıyan aile bireyleri arasında değişkenlik gösterebilir. Hastalığın ilk bulguları süt çocukluğu döneminde bile ortaya çıkabilir<sup>1,2</sup>. Çok sayıda organda bozukluk yapması nedeniyle yaşam beklentisi azalmıştır, hastalar nadiren 50 yıldan fazla yaşamaktadır<sup>1</sup>.

Alström sendromu, 2. kromozomda (2p13) yerleşmiş, 23 ekzon ve 4169 amino asitten oluşan bir proteini kodlayan ALMS1 genindeki mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır. ALMS1 proteini silyer bir protein olup sentrozomlarda, bazal cisimlerde ve etkilenen dokuların sitozollerinde bulunmaktadır<sup>1,3-5</sup>.

Hastaların doğum ağırlığı ve beden kütle indeksleri (BKİ) başta başta normaldir ancak hayatın birinci ve ikinci yıllarında ani kilo artışı görülmektedir. Yağ dokusu tüm vücutta yaygın olmakla birlikte, cilt altı ve visseral yağ dokusu daha belirgindir. Erişkin yaşta BKİ normale yaklaşabilir ancak insülin direncinde artış gözlenir<sup>1</sup>.

İştah dengesinde bozulma, hiperfaji ve işitme kayıplarının da katkıda bulunduğu hareket azlığının bu sendromda obeziteye neden olduğu düşünülmektedir. Eşlik eden ağır insülin direnci nedeniyle çocukluk döneminde bile tip 2 diyabet gelişebilir. Ortalama tip 2 diyabet görülme yaşı 16 olarak bildirilmiştir<sup>2</sup>. Ayrıca erken yaşlardan itibaren dislipidemi de görülmektedir. Özellikle hipertrigliseridemi daha ön plandadır. Hiperkolesterolemi her zaman görülmeyebilir. Trigliserit düzeyi çok yükselerek pankreatite neden olabilir<sup>1</sup>. Hastalarda görülen metabolik bozukluklar nedeniyle kardiyovasküler riskin artabileceği düşünülmekle birlikte manyetik rezonans (MR) görüntüleme çalışmaları kalp yetersizliğini koroner arter hastalığı ile ilişkilendirememiştir<sup>6</sup>.

Hiperglisemi ve hiperinsülineminin kontrolünde özellikle karbonhidrat alımının azaltılması, yağ alımının kısıtlanması göre daha etkili bulunmuştur<sup>1</sup>. Metformin ve DPP-4 inhibitörleri tedavide etkili olabilir<sup>1,7</sup>, ancak dirençli hiperglisemi varlığında insülin tedavisi gerekebilir<sup>8</sup>.

Alström sendromunun ayırıcı tanısına benzer fenotipik özelliklerin görüldüğü, multisistemik bir hastalık olan Bardet-Biedl sendromu girmektedir. Ayrıca Wolfram, Cohen, Biemond II ve Usher sendromları da ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

## 20.2 DOWN SENDROMU

Down sendromu (trizomi 21), her 700 canlı doğumdan birinde görülebilen yaygın bir genetik bozukluktur<sup>9</sup>. Down sendromlu çocuklarda tip 1 diyabet ve diğer organa özgü otoimmün hastalıkların sıklığının arttığı gözlenmiştir. Genel toplumla kıyaslandığında Down sendromlu bireylerde otoimmün tiroid hastalığı sıklığının 4 kat, gluten enteropatisi sıklığının ise 10-40 kat arttığı bilinmektedir<sup>9</sup>.

Danimarka'dan bildirilen toplum kökenli bir çalışmada Down sendromlu hastalarda tip 1 diyabet prevalansının 4 kat arttığı bulunmuştur<sup>10</sup>. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Down sendromlu hastalarda diyabetin 2 yaş altı ve erken ergenlik dönemi olmak üzere iki yaş grubunda ortaya çıkış sıklığında artış saptanmıştır<sup>11</sup>. Genel toplumdaki diyabetiklerde iki yaşın altında diyabet gelişme sıklığı %4-7 iken, Down sendromu ve diyabeti olanlarda bu oran %22'dir<sup>11,12</sup>. Bununla birlikte, tip 1 diyabet gelişimi açısından yüksek riskle ilişkili olan DR3-DQ2/DR4-DQ8 HLA genotipinin sıklığı Down sendromlu diyabetik hastalarda azalmıştır ( $p < 0.0001$ ), HLA DR3-DQ2 genotipinde ise artış görülmüştür

( $p=0.004$ ). Down sendromlu diyabet hastalarının %72'sinde de adacık otoantikör pozitifliğinin beklenenden daha uzun süre devam ettiği gözlenmiştir. Bu bulgular Down sendromlu hastalarda diyabet gelişiminin etyopatogenezinde beta hücrelerinde sekresyonu etkileyen genetik bir bozukluğun değil de, hızlanmış otoimmünitinin katkısının olduğunu düşündürmektedir<sup>12</sup>.

Down sendromundan sorumlu 21. kromozom trizomisinde fazla bulunan kromozomda bulunan bazı genlerdeki (örneğin UBASH3A, AIRE) varyasyonların genel olarak otoimmün hastalıkların, bu kapsamda tip 1 diyabet gelişme riskini artırabileceği iddia edilmiştir<sup>12</sup>.

Down sendromlu tip 1 diyabet hastalarının glisemi düzeyleri entelektüel sorunlarına rağmen, diğer tip 1 diyabetlilere oranla daha düşük insülin düzeyleri ile daha iyi kontrol altına alınabilmektedir. Bu durum Down sendromlu hastaların daha basit bir yaşam tarzının olması ve günlük rutin uygulamaları daha kolay benimsemeleri ile ilişkilendirilmiştir. Diyabetik retinopati prevalansı da Down sendromlu diyabetiklerde genel tip 1 diyabetli popülasyona göre daha az görülmektedir<sup>11</sup>. Metabolik kontrolün daha iyi olması ve düşük riskli HLA genotipi bu duruma katkıda bulunabilir. Bazı yazarlar Down sendromlu diyabetik hastalarda daha düşük kan basıncı ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinin de bu duruma katkısının olabileceğini düşünmüşlerdir. Benzer şekilde mikroalbuminüri sıklığının genel tip 1 diyabetli popülasyona göre daha az olduğunu gösteren kanıtlar da mevcuttur<sup>11</sup>.

## 20.3 FRIEDREICH ATAKSİSİ

Friedreich ataksisi bakiş ve ekstremitte ataksisi, denge ve koordinasyon bozukluğu, bacaklarda güçsüzlük, his kaybı, arefeksi, yürümede güçlük, dizartri, disfaji, göz hareketlerinde bozukluk, skolyoz, ayak deformiteleri, kardiyomyopati ve diyabetin görüldüğü OR geçişli genetik bir sendromdur. Hastalıktan sorumlu olan frataksin geni kromozom 9q13 bölgesinde bulunmaktadır ve genin her 2 allelinde intronik üçlü nükleotid tekrar sayısı farklılıklarına ya da eksonik mutasyon/delesyonlara bağlı olarak hastalık meydana gelmektedir<sup>13</sup>.

Hastalık bulguları tipik olarak puberte döneminde veya hemen öncesinde başlar, genellikle yavaş bir seyir gösterir, ancak yaşam beklentisi kardiyak komplikasyonlar nedeniyle kısalmıştır<sup>13</sup>.

Vücut yağ dokusunda artış ve insülin direnci Friedreich ataksisinde sıklıkla gözlenen bulgulardır, ancak bu hastalıkta glukoz intoleransı ve diyabet gelişiminin asıl sorumlusu pankreas beta hücrelerinin fonksiyonunun bozulması ve ölümüdür. Frataksin mitokondride yerleşmiş bir proteindir. Eksikliğinde mitokondride demir birikimi artar ve

mitokondrideki bir çok proteinin fonksiyonunda bozukluk olabilir. Mitokondrilerin besinlerin alınmasında ve insülin salgısını tetikleyen ve artıran sinyallerin üretilmesinde çok önemli görevleri vardır. Ayrıca apoptozun intrinsik yolağındaki sinyalizasyonda da rol alırlar. Frataksin eksikliğinin patogeneze katkısının hangi aşamada ve nasıl olduğu henüz tam olarak netleşmemiştir. *In vitro* modeller frataksin eksikliğinde, oleatin ve endoplazmik retikulum (ER) stresine yol açan faktörlerin apoptoz yapıcı etkilerine hassasiyetin arttığını göstermiştir<sup>14</sup>.

Friedreich ataksisinde diyabet sıklığı çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Bu durumdan yıllar içinde diyabet tanı kriterlerinin değişmesi de sorumlu olabilir. Yakın zamanda klinik olarak diyabet tanısı olmayan Friedreich ataksili hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %49'unda bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tespit edilmiş, %12 hastaya da diyabet tanısı konulmuştur<sup>15</sup>. Bu hastalıkta diyabet çoğunlukla nörolojik semptomların ortaya çıkmasından 15 yıl kadar sonra ani bir seyirle başlamaktadır. Hastaların çoğunda tanı anında glisemi regülasyonu amacıyla insülin tedavisine gereksinim duyulmaktadır ve hastalar ketoasidoz (DKA)'ya eğilimlidirler. Hastalarda hem insülin direnci hem de insülin eksikliği olduğu için, iki mekanizmaya da yönelik tedaviler yapılabilir. Bu konuda farklı antidiyabetik ilaç gruplarıyla yapılmış kontrollü çalışmalar yoktur. İnsülin direncine yönelik metformin ve tiyazolidindionların mitokondri solunum zincirine olan bazı etkileri nedeniyle dikkatli kullanımları gerekebilir. Tiyazolidindionlar ayrıca yağ dokusunda artışa da neden olabilirler<sup>14</sup>. Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1)'in beta hücrelerini ve sinir hücrelerini koruyucu etkileri bu hastalıkta inkretin analoglarının kullanımının faydalı olabileceğini düşündürmektedir<sup>14,15</sup>.

## 20.4 HUNTINGTON KORESİ

Huntington koresi hastalığı 4. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş Huntingtin geninin 1. ekzonunda CAG tekrarları nedeniyle görülen otozomal dominant (OD) geçişli bir hastalıktır<sup>16</sup>. Hastalık bazı sinir hücrelerinde ölüme yol açarak kontrolsüz, kore benzeri hareketlere, rijiditeye, nöbetlere ve ilerleyici demansa neden olabilir. Kaudat nükleusta tipik atrofi gözlenmektedir. Hastalığın ortaya çıkış yaşı ve ağırlığı CAG tekrarlarının sayısı ve uzunluğu ve aynı zamanda normal allelin tekrar uzunluğu ile ilişkili bulunmuştur<sup>17</sup>.

Huntington koresinde nörodejeneratif bulgulara ek olarak glukoz ve yağ metabolizmasında bozukluklar, yeterli ve hatta fazla kalori alınmasına rağmen gözlenen ilerleyici kilo kaybı, kaslarda erime, uyku bozuklukları ve hipotalamus fonksiyonlarında bozukluk saptanmıştır. Transgenik fare modellerinde insülin eksikliği ile seyreden diyabet görülmektedir<sup>18</sup>. İnsanlarda Huntington koresi varlığında diyabet prevalansı ile ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur. Normal

populasyonla kıyaslandığında 7 kat daha fazla diyabet gelişimi gözlendiğini bildiren çalışmaların yanı sıra riskin artmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur<sup>19,20</sup>. Bu hastalıkta istemsiz hareketlere bağlı olarak fazla enerji harcadığı düşünülmektedir. Hastalarda bazal ve insülinle uyarılmış enerji tüketimi artmıştır<sup>18</sup>.

Bununla birlikte normoglisemik Huntington koreli hastalarda insülin sekresyon kapasitesinde azalma ile birlikte insülin hassasiyetinde azalma gözlenmektedir. Bu grupta insülin direnci de normal kontrollere göre artmıştır. Bu veriler Huntington koreli hastalarda başlangıçta insülin direnci kompanse edilebiliyorken, zaman geçtikçe insülin sekresyon kapasitesindeki azalma ile birlikte kompensasyonun sağlanmadığını düşündürmektedir<sup>21</sup>.

## 20.5 BARDET-BIEDL SENDROMU

Bardet-Biedl sendromu, OR geçişli, genetik açıdan oldukça heterojen bir hastalıktır. Hastalıktan sorumlu genlerin sayısı giderek artmaktadır ve en son belirlemelere göre yaklaşık 18 gen (BBS1-18) Bardet-Biedl sendromu ile ilişkili bulunmuştur<sup>22</sup>. Bu sendrom, erken başlangıçlı retinal distrofi nedeniyle çocukluk çağında görme kaybı, böbrek kistleri ve böbrek yetersizliği, obezite, polidaktili, öğrenme güçlüğü, sensorinöral işitme kaybı gibi nörolojik bozukluklar ve ürolojik problemler ile karakterizedir. Obezite ile birlikte insülin direnci görülmektedir ve ergenlik döneminde genellikle tip 2 diyabet ortaya çıkmaktadır. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde böbrek yetersizliği görülmekte ve %10 kadar hastada diyaliz ya da transplantasyon gerekli olmaktadır<sup>23</sup>.

## 20.6 WOLFRAM (DIDMOAD) SENDROMU

Çocukluk çağında ortaya çıkan diyabet ve bilateral optik atrofi ile karakterizedir. Diabetes insipidus (DI), diabetes mellitus (DM), optik atrofi (OA) ve düşük frekanslı sensorinöral işitme kaybının bir arada bulunması nedeni ile DIDMOAD sendromu olarak da adlandırılır<sup>24</sup>. Prevalansı Avrupa'da 1/160 000, Kuzey Amerika'da 1/100 000 olarak bildirilmiştir. Wolfram sendromlu hastaların akrabalarında diyabet prevalansı yüksek bulunmuştur. Hastalığın ilk bulgusu genellikle yaşamın ilk dekadında ortaya çıkan insülin eksikliği ile seyreden diyabetir. Diğer komponentler ikinci dekadattan itibaren ortaya çıkabilir<sup>25</sup>. Wolfram sendromlu hastalarda genellikle başlangıçta tanı yanlış konulmakta ve çoğu vaka komplikasyonları erken gelişmiş tip 1 diyabet olarak değerlendirilebilmektedir<sup>26</sup>. Hastalıktan sorumlu olan gen WFS1, ER'de bulunan bir transmembran protein olan Wolframini kodlar. WFS1 geninde çoğunluğu inaktive edici olmak üzere 120' den fazla mutasyon saptanmıştır. Son dönemlerde elde edilen kanıtlara göre WFS1 mutasyonu, hastalığın geçişinin dominant veya resesif karakterde olmasını, hastalığa

ait semptom ve bulguların ortaya çıkma yaşını ve hastalığın ağırlığını belirlemektedir<sup>27</sup>. Wolframın insan retinal ganglion hücrelerinde ve miyelinsiz proksimal optik sinirde saptanmıştır. Fundus muayenesinde optik sinir atrofini nedeni ile bilateral optik diskte solukluk<sup>28</sup>, nöroradyolojik değerlendirmede ise geniş nörodejenerasyon ve ağır beyin sapı atrofini saptanır<sup>29</sup>. Genetik ve deneysel kanıtlar, Wolfram sendromunun patogenezinde ER disfonksiyonunun önemli rol oynadığını kuvvetle düşündürmektedir. Wolframın sekretuar yolakta görev alan bir proteindir ve sıklıkla ER membranında ve aynı zamanda pankreatik beta hücrelerinin insülin sekrete eden granüllerinde lokalizedir. Wolframın, ER stresine karşı koruyucudur. Wolframının beta hücrelerinde kalsiyum homeostazında görev alan iyon kanalını regüle ettiği, insülin sekrete eden granülleri asidifiye ettiği kabul edilmektedir<sup>30-32</sup>.

WFS1 eksik olan farelerde pankreatik beta hücrelerinde progresif kayıp nedeni ile bozulmuş glukoz homeostazi meydana gelir. Glukoz regulasyonundaki bozukluk WFS1 eksik beta hücrelerinde ER stresinde artışa neden olur ve beta hücre siklusunu etkileyerek apoptozu artırır<sup>33,34</sup>.

Edinsel veya kalıtsal ER disfonksiyonu Wolfram sendromu, tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, ateroskleroz ve nörodejeneratif hastalıklara neden olabilir.

Son dönemlerde indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin Wolfram sendromlu hastalarda ve ER ile ilişkili hastalıklarda tedavi seçeneğini olabileceğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir. GLP-1 agonistlerinin ve rapamisinin de ER stresini aracılıklı beta hücre ölümünü önlediği fare ve hücre modellerinde gösterilmiştir<sup>35</sup>.

## 20.7 TURNER SENDROMU

Turner sendromu canlı doğan 2500 kız çocuktan birinde görülen, X kromozomunun parsiyel veya komplet kaybı nedeni ile ortaya çıkan genetik bir hastalıktır<sup>36</sup>. Diabetes mellitusun Turner sendromunda arttığı bilgisi yaklaşık 50 yıl önce bildirilmiştir. Ancak Turner sendromunda diyabetin fenotipi çok net değildir<sup>37</sup>. Turner sendromlu erişkinlerde yağ kitlesi ve BKİ kontrol grubuna göre daha yüksektir. Tip 2 diyabet ve BGT 2-4.5 kat artmıştır<sup>38</sup>. Bu artıştan adipozite artışı ve prematür ovaryen yetersizlik nedeni ile vücut kompozisyonundaki değişim sorumlu tutulmakla birlikte intravenöz ve oral glukoz insülin sekresyon yanıtının bozulduğu, insülin duyarlılığının ise etkilenmediği gösterilmiştir<sup>39</sup>. Ayrıca Turner sendromlu kadınlarda özellikle tip 1 diyabet ve otoimmün tiroid hastalıkları başta olmak üzere ülseratif kolit, Crohn hastalığı, juvenil romatoid artrit, psöriazis, gluten enteropatisi gibi hastalıkların görülme sıklığı da artmıştır<sup>40-41</sup>. Otoimmün hastalıklardaki artıştan, X kromozomunda bulunan bazı genlerin eksik olması sorumlu tutulmaktadır<sup>40</sup>. Turner sendromlu hastalarda diyabet, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı riski artmıştır. Turner

sendromlu hastalarda metabolik sendrom prevalansı net olarak bilinmemektedir. Obez ve obez olmayan 85 Turner sendromlu hastada metabolik sendrom prevalansını inceleyen çalışmada metabolik sendrom obezlerde %12.5, obez olmayanlarda %4.3 olarak bulunmuş (p=0.16) ve metabolik sendrom visseral adipozite ile ilişkilendirilmiştir (p=0.008). Glukoz metabolizması ve hipertansiyon genetik veya terapötik faktörlerle ilişkili bulunmaz iken; karyotip 45,X aterojenik profil ile ilişkili bulunmuştur. Östrojen ve progesteron kombinasyon tedavisi alan kızlarda bel çevresi daha kalın bulunmuştur<sup>42</sup>.

Turner sendromlu hastalardaki mortalite nedenlerini inceleyen epidemiyolojik bir çalışmada diyabete bağlı ölüm diğer nedenlerden 11 kat fazla bulunmuştur<sup>43</sup>.

## 20.8 PRADER-WILLI SENDROMU

Prader-Willi sendromu (PWS) ilk kez 1956 yılında tanımlanan, paternal geçiş gösteren, 15q11.2-q13 kromozomunda bulunan bazı genlerin eksprese edilememesi ile ortaya çıkan kompleks, multisistem bir bozukluktur. Görülme sıklığı 1/10000-30000 olarak bildirilmiştir<sup>44</sup>. Süt çocukluğu döneminde hipotoni, büyüme ve gelişme yetersizliği ile karakterizedir. Çocuk büyüdükçe gelişme geriliği, kognitif bozukluk, mental retardasyon, hipotalamik disfonksiyon nedeni ile hiperfaji ve obezite, vücut ısısının düzenlenmesinde bozukluk, yüksek ağrı eşliği, multipl endokrin bozukluklar görülür. Büyüme hormonu eksikliği, ACTH eksikliği, hipogonadizm, hipotiroidizm, obezite ve tip 2 diyabet ortaya çıkar. Bifrontal mesafenin darlığı, badem şekilli palpebral fissürler, dar nazal köprü, aşağıya dönük ağız köşeleri ve ince üst dudak, düşük omuzlar, genu valgum ve obezite bu hastalığa özgü vücut yapısının oluşmasına neden olur<sup>45-47</sup>.

Obezite, PWS'de major morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabet, kardiyopulmoner bulgular, hipertansiyon, tromboflebit, kronik bacak ödemi, obstrüktif uyku apne sendromunun gelişmesinden sorumludur<sup>47,48</sup>.

Genellikle diyabet gelişmeden önce PWS tanısı konmaktadır. Diyabet ve BGT görülme sıklığı PWS' lu çocuklarda çok daha azdır. Yaş ortalaması 10.2 yıl olan 74 PWS' lu çocuktan hiç birinde tip 2 diyabet saptanmaz iken; %4'ünde BGT saptanmıştır<sup>48</sup>. Buna karşılık, erişkin yaşa gelen PWS' lu vakaların yaklaşık %25'inde diyabet rapor edilmiştir<sup>44</sup>. Diyabet genellikle gençlik döneminde, ortalama 20 yaş civarında ortaya çıkar.

Büyüme hormonu tedavisi almayan PWS' lu hastalar benzer obezite derecesine sahip kontrol grubuyla karşılaştırıldığında insülin düzeylerinin daha düşük ve insülin duyarlılıklarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>49,50</sup>.



Prader-Willi sendromlu hastalarda visseral obezite yerine rölatif olarak diffüz obezitenin olması, düşük büyüme hormon düzeyinin olması ve yüksek ghrelin düzeyleri insülin duyarlılığındaki artıştan sorumlu tutulmaktadır<sup>50-52</sup>.

Hastalar periyodik olarak diyabet ve metabolik sendrom açısından taranmalıdır. Ayrıca büyüme hormon tedavisi başlanması planlanan 12 yaşından daha büyük PWS' lu hastalar tedavi öncesi ve tedavi süresince diyabet riski açısından değerlendirilmelidir<sup>53</sup>.

## 20.9 KLİNEFELTER SENDROMU

Klinefelter sendromu en sık saptanan kromozomal anomalidir (47,XXY). 150/100000 erkekte görülür. Klinefelter sendromlu hastalarda insülin direnci, diyabet ve metabolik sendrom prevalansının arttığı gösterilmiştir<sup>54</sup>. Klinefelter sendromlu 70 hasta ile yaşa göre eşleştirilmiş kontrol grubu kıyaslandığında; Klinefelter sendromlu hastaların %50'sinde metabolik sendrom saptanır iken; kontrol grubunda bu oran %10 olarak bulunmuştur<sup>55</sup>. Bir başka çalışmada ise 89 prepubertal Klinefelter sendromlu çocuk incelenmiş; %37 vakada LDL-kolesterol yüksekliği, %24 vakada insülin direnci, %7 vakada metabolik sendrom saptanmıştır<sup>56</sup>.

Klinefelter sendromlu hastalarda abdominal obezite sıklıkla bulunmasına rağmen BKİ değerleri normal olabilir. Kas/yağ oranları bozulmuş, leptin düzeyleri artmıştır<sup>57</sup>. Tüm vücut ve trunkal yağ miktarı artmış, biceps ve kuadriseps kaslarının aerobik kapasitesi ve kas gücü azalmıştır. Ancak testosteron replasman tedavisinin insülin duyarlılığını artırdığına dair kanıt yoktur. Bununla birlikte testosteron tedavisi vücut kompozisyonunu ve fiziksel zindeliği koruyarak indirek olarak metabolik parametreler üzerine olumlu etki sağlayabilir. Bugün için hipogonadizmin hangi mekanizma ile abdominal adipoziteye yol açtığı ve abdominal adipozitenin testosteron yapımını nasıl azalttığı net olarak anlaşılmış değildir, ancak bu durum hipogonadizm-obezite döngüsü olarak adlandırılmaktadır<sup>58</sup>.

Klinefelter sendromlu hastaların başlangıçta 3 ayda, daha sonra yılda bir kez kan basıncı, boy, kilo, bel çevresi ölçümlerinin yapılması ve açlık glukoz, lipid düzeyleri ve HbA1c tayinlerinin yapılması önerilmektedir<sup>58</sup>.

## 20.10 MİYOTONİK DİSTROFİ (STEINERT SENDROMU)

Miyotonik distrofi progresif seyirli, nöromuskuler sistemi etkileyen OD geçişli bir hastalıktır. İki formu vardır; muskuler distrofi tip 1 çocukluk çağında, tip 2 erişkin dönemde prezante olur. En sık görülen formu erişkin formu olup, prevalansı 1/20000 olarak bildirilmiştir<sup>59</sup>. Her iki formunda

da kas güçsüzlüğü, kognitif disfonksiyon ve insülin direnci mevcuttur. Frontal kelleşme, lentiküler opasite, testiküler atrofi, multi-organ hasarına bağlı olarak kardiyovasküler, endokrin, gastrointestinal, solunum ve santral sinir sistemine ait bulgular eşlik edebilir. İshal, malabsorbsiyon, steatore sık bulgulardır<sup>60</sup>.

## 20.11 PORFİRİA KUTANEA TARDA

Porfiria kutanea tarda en sık görülen porfiri formudur. Sporadik (tip 1) veya ailevi (tip 2 ve 3) olabilir. Karaciğerin uroporfirinojen dekarboksilaz fonksiyonunun azalması nedeni ile ortaya çıkar. Bu eksikliğe en sık alkol kullanımı, östrojen, demir birikimi, kronik C hepatiti neden olur. Özellikle el sırtında, ön kolda, yüzde, dizlerde, ayaklarda meydana çıkan kabarıklıklar önemli bulgusudur. Yüzde belirgin olan hipertrikozis ve hiperpigmentasyon olabilir. Güneşe maruz kalan ciltte hipersensitivite görülür. Nörolojik bulgular eşlik etmez<sup>61</sup>. Karaciğerde demir birikimi, reaktif oksijen türlerinin artması ve inflamasyona neden olur. Hepatik steatoz, portal fibrozis, fokal nekroza neden olur. Porfiria kutanea tardada metabolik sendrom ve diyabet insidansı artmıştır ve hipergliseminin kontrolünde ve metabolik sendromun önlenmesinde klorokinin etkili olduğunu gösteren yeni bir çalışma mevcuttur<sup>62</sup>.

## 20.12 LEPRECHAUNISM (DONOHUE SENDROMU)

İnsülin reseptöründe biallelik fonksiyon kaybına yol açan mutasyon vardır ve OR geçiş gösterir. Bugün için aşırı insülin direnci ile seyreden sendromlar ile ilişkili 50'den fazla insülin reseptör mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyonlar insülinin reseptörüne bağlanmasını engeller, reseptörün tirozin kinaz aktivitesini bozar veya reseptörün sentez ve ekspresyonunu etkiler.

İntrauterin büyüme geriliği, süt çocukluğu döneminde pakidermi, hipertrikoz, akantozis nigrikans, subkütan yağlı dokuda azalma ve kaba yüz görünümü ile karakterizedir. Polikistik over bulguları, nefromegali, kardiyomyopati eşlik eder. Nefrokalsinoz insidansındaki artışın nedeni izah edilememiştir. Genellikle araya giren enfeksiyonlar nedeni ile yaşamın ilk iki yılında kaybedilirler.

İleri derecede hiperinsülinemi (genellikle >1000 pmol/L, bazı vakalarda >50000 pmol/L), insülin direnci, sıklıkla açlık hipoglisemisi saptanır. Büyüme hormonu ve IGF-1 negatif feedback etki ile düşük bulunabilir. Adipoz doku azaldığı için leptin düzeyi de düşüktür. Diyabetin tedavisi oldukça güçtür ve diyabetik nefropatiye benzer bir renal hastalık ile komplike olabilir. Tedavide neonatal dönemde hipoglisemileri önlemek için hasta sürekli nazogastrik yolla beslenmeli,

gerekirse intravenöz glukoz verilmelidir. İnsülin duyarlılığını artırmaya yönelik metformin ve tiyazolidindionlar kullanılmış, ancak etkileri sınırlı kalmıştır. Rekombinan insan IGF-1 (rhIGF-1) ile faydalı sonuçlar bildirilmiştir<sup>63</sup>.

## 20.13 RABSON-MENDENHALL SENDROMU

İnsülin reseptöründe biallelik fonksiyon kaybına yol açan mutasyon vardır ve OR geçiş gösterir. Yüzde dismorfik görünüm, erkeklerde fallusda büyüme, kısa boy, akantozis nigrikans ve prematür diş gelişimi ve pineal hiperplazi ile karakterizedir. Diabetes mellitus 3-7 yaşlarında prezante olur ve genellikle yaşamın 2. dekatında DKA nedeni ile kaybedilirler. İnsülin direnci çok belirgindir. Yaşamda kalanlarda mikrovasküler komplikasyonlar gelişir. Metformin başlangıçta etkili olabilmekte, ancak daha sonra etkisi azalmaktadır. Tiyazolidindionların etkisi de kısıtlıdır. Rekombinan IGF-1 ve subkütan leptin tedavisi de denenmiştir<sup>63</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Marshall JD, Maffei P, Collin GB, Naggert JK. Alström syndrome: genetics and clinical overview. *Current Genomics*, 12: 225-35, 2011.
2. Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, et al. New Alström Syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med*, 165: 675-83, 2005.
3. Collin GB, Marshall JD, Ikeda A, et al. Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome. *Nat Genet*, 31: 74-8, 2002.
4. Hearn T, Renforth GL, Spalluto C, et al. Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alström syndrome. *Nat Genet*, 31: 79-83, 2002.
5. Marshall JD, Hinman EG, Collin GB, et al. Spectrum of ALMS1 variants and evaluation of genotype-phenotype correlations in Alström syndrome. *Hum Mutat*, 28: 1114-23, 2007.
6. Loudon M, Bellenger N, Carey C, Paisey R. Cardiac magnetic resonance imaging in Alström syndrome. *Orphan J Rare Dis*, 4: 14, 2009.
7. Paisey RB. New insights and therapies for the metabolic consequences of Alström syndrome. *Curr Opin Lipidol*, 20: 315-20, 2009.
8. Satman İ, Yılmaz MT, Gürsoy N, et al. Evaluation of insulin resistant diabetes mellitus in Alström syndrome: a long-term prospective follow-up of three siblings. *Diabet Res Clin Pract*, 56: 189-96, 2002.
9. Gillespie KM, Dix RJ, Williams AJ, et al. Islet autoimmunity in children with Down's syndrome. *Diabetes*, 55: 3185-8, 2006.
10. Bergholdt R, Eising S, Nerup J, Pociot F. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: a nationwide population-based study. *Diabetologia*, 49: 1179-82, 2006.
11. Rohrer TR, Hennes P, Thon A, et al. Down's syndrome in diabetic patients aged <20 years: an analysis of metabolic status, glycaemic control and autoimmunity in comparison with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 53: 1070-5, 2010.
12. Aitken RJ, Mehers KL, Williams AJ, et al. Early-onset, coexisting autoimmunity and decreased HLA-mediated susceptibility are the characteristics of diabetes in Down syndrome. *Diabetes Care*, 36: 1181-5, 2013.
13. Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, et al. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *J Neurochem*, 126 Suppl 1: 103-17, 2013.
14. Cnop M, Mulder H, Igoillo-Estevé M. Diabetes in Friedreich ataxia. *J Neurochem*, 126 Suppl 1: 94-102, 2013.
15. Cnop M, Igoillo-Estevé M, Rai M, et al. Central role and mechanisms of  $\beta$ -cell dysfunction and death in Friedreich ataxia-associated diabetes. *Ann Neurol*, 72: 971-82, 2012.
16. Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is unstable in Huntington's disease chromosomes. *Cell*, 72(6): 971-83, 1993.
17. Ristow M. Neurodegenerative disorders associated with diabetes mellitus. *J Mol Med (Berl)*, 82: 510-29, 2004.
18. Aziz NA, Pijl H, Frölich M, et al. Systemic energy homeostasis in Huntington's disease patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81: 1233-7, 2010.
19. Farrer LA. Diabetes mellitus in Huntington disease. *Clin Genet*, 27: 62-7, 1985.
20. Boesgaard TW, Nielsen TT, Josefsen K, et al. Huntington's disease does not appear to increase the risk of diabetes mellitus. *J Neuroendocrinol*, 21: 770-6, 2009.
21. Lali NM, Mari J, Svetel M, et al. Glucose homeostasis in Huntington disease: abnormalities in insulin sensitivity and early-phase insulin secretion. *Arch Neurol*, 65: 476-80, 2008.
22. M'hamdi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of Bardet-Biedl syndrome. *Mol Syndromol*, 5: 51-6, 2014.
23. Farmer A, Aymé S, de Heredia ML, et al. EURO-WABB: an EU rare diseases registry for Wolfram syndrome, Alström syndrome and Bardet-Biedl syndrome. *BMC Pediatr*, 13: 130, 2013.
24. Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet*, 34: 838-41, 1997.
25. Hilson JB, Merchant SN, Adams JC, Joseph JT. Wolfram syndrome: a clinicopathologic correlation. *Acta Neuropathol*, 118: 415-28, 2009.
26. Zmysłowska A, Borowiec M, Fichna P, et al. Delayed recognition of Wolfram syndrome frequently misdiagnosed as type 1 diabetes with early chronic complications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 122(1): 35-8, 2014.
27. Strom TM, Hortnagel K, Hofmann S, et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet*, 7: 2021-8, 1998.
28. Schmidt-Kastner R, Kreczmanski P, Preising M, et al. Expression of the diabetes risk gene wolframin (WFS1) in the human retina. *Exp Eye Res*, 89: 568-74, 2009.
29. Rando TA, Horton JC, Layzer RC. Wolfram syndrome: evidence of a diffuse neurodegenerative disease by magnetic resonance imaging. *Neurology*, 42: 1220-4, 1992.
30. Osman AA, Saito M, Makepeace C, et al. Wolframin expression induces novel ion channel activity in endoplasmic reticulum membranes and increases intracellular calcium. *J Biol Chem*, 278(52): 52755-62, 2003.
31. Takei D, Ishihara H, Yamaguchi S, et al. WFS1 protein modulates the free  $Ca^{2+}$  concentration in the endoplasmic reticulum. *FEBS Lett*, 580(24): 5635-40, 2006.
32. Hatanaka M, Tanabe K, Yanai A, et al. Wolfram syndrome 1 gene (WFS1) product localizes to secretory granules and determines granule acidification in pancreatic beta-cells. *Hum Mol Genet*, 20: 1274-84, 2011.
33. Ishihara H, Takeda S, Tamura A, et al. Disruption of the WFS1 gene in mice causes progressive beta-cell loss and impaired stimulus-secretion coupling in insulin secretion. *Hum Mol Genet*, 13: 1159-70, 2004.
34. Yamada T, Ishihara H, Tamura A, et al. WFS1-deficiency increases endoplasmic reticulum stress, impairs cell cycle progression and triggers the apoptotic pathway specifically in pancreatic beta cells. *Hum Mol Genet*, 15: 1600-9, 2006.
35. Urano F. Wolfram syndrome IPS cells: the first human cell model of endoplasmic reticulum disease. *Diabetes*, 63(3): 844-6, 2014.
36. Hall JG, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatr Clin North Am*, 37: 1421-1440, 1990.
37. Forbes AP, Engel E. The high incidence of diabetes mellitus in 41 patients with gonadal dysgenesis, and their close relatives. *Metabolism*, 12: 428-39, 1963.
38. O'Gorman CS, Syme C, Lang J, et al. An evaluation of early cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Turner syndrome. *Clin Endocrinol*, 78: 907-13, 2013.
39. Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 3516-20, 2004.
40. Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I, et al. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis Rheum*, 62(3): 658-66, 2010.
41. Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 1(1): 41-52, 2005.
42. Calcaterra V, Brambilla P, Maffé GC, et al. Metabolic syndrome in Turner syndrome and relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics. *Metab Syndr Relat Disord*, 12(3): 159-64, 2014.

43. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, et al. Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 93: 4735-42, 2008.
44. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*, (1): 14, 2013.
45. Cassidy S. Prader-Willi syndrome. *J Med Genet*, 34: 917-23, 1997.
46. McCandless SE. Clinical report-health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatr*, 127(1): 195-204, 2011.
47. Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(11): 4183-97, 2008.
48. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome - data from 142 children of the French database. *Hormone Res Paediatr*, 74(2): 121-8, 2010.
49. Zipf W. Glucose homeostasis in Prader-Willi syndrome and potential implications of growth hormone therapy. *Acta Paediatr*, 88(Suppl): 115-7, 1999.
50. Talebizadeh Z, Butler MG. Insulin resistance and obesity-related factors in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Clinic Genet*, 67(3): 230-9, 2005.
51. Krochik AG, Ozuna B, Torrado M, et al. Characterization of alterations in carbohydrate metabolism in children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 19(7): 911-8, 2006.
52. Haqq AM, Muehlbauer MJ, Newgard CB, Grambow S, Freemark M. The metabolic phenotype of Prader-Willi syndrome (PWS) in childhood: heightened insulin sensitivity relative to body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(1):E225-E232, 2011.
53. Deal CL, Tony M, Hoybye C, et al. Growth hormone research society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol and Metab*, 98(6): E1072-E1087, 2013.
54. Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y, et al. Metabolic syndrome in men with Klinefelter's syndrome. *Urology*, 71: 1109-13, 2008.
55. Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. *Diabetes Care*, 29: 1591-8, 2006.
56. Bardsley MZ, Falkner B, Kowal K, Ross JL. Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*, 100: 866-70, 2011.
57. Wang C, Jackson G, Jones TH, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34: 1669-75, 2011.
58. Groth KA, Skakkebaek A, Host C, et al. Klinefelter Syndrome- A Clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(1): 20-30, 2013.
59. Bouhour F, Bost M, Vial C: Steinert's disease. *Presse Med*, 36: 965-71, 2007.
60. Erdenen F, Toros AB, Uzum AK, Sacak S. Steinert's syndrome presenting as anal incontinence: a case report. *J Med Case Rep*, 5: 371, 2011.
61. Desnick RJ, Astrin KH. The porphyrias. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition. Eds: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. New York, McGrawHill, 2434-44, 2008.
62. González-Estrada A, Gomez-Morales LB, Gonzalez-Estrada A, García-Morillo JS. Sporadic porphyria cutanea tarda: treatment with chloroquine decreases hyperglycemia and reduces development of metabolic syndrome. *Eur J Intern Med*, 25(6): e76-7, 2014.
63. Semple RK, Williams RM, Dunger DB. What is the best management strategy for patients with severe insulin resistance? *Clin Endocrinol*, 73(3): 286-90, 2010.



# 21

## EKZOKRİN PANKREAS HASTALIKLARI VE DİYABET

Prof. Dr. Ramis ÇOLAK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, SAMSUN

### ÖZET

Pankreasa diffüz olarak zarar veren her hastalık diyabete yol açabilir. Altta yatan her hangi bir nedenle oluşan akut, tekrarlayan veya kronik pankreatitler, hemakromatoz, kistik fibroz, fibrokalküloz pankreatopati, pankreası hasara uğratan travmalar, pankreatektomi, pankreas agenezisi ve pankreas kanseri gibi ekzokrin pankreas hastalıklarına sekonder olarak diyabet görülebilir. En sık neden kronik pankreatittir. Pankreas hastalıklarına bağlı gelişen diyabet vakalarının %78.5'i kronik pankreatitli hastalardan oluşur. Pankreas kanserleri %8 ile ikinci en sık nedendir.

Kronik, tekrarlayan pankreatit geçiren bireylerde diyabet sıklığı yıllar geçtikçe artar. Yirmiyıl sonunda %40-50'sinde diyabet, %25-30'unda bozulmuş glukoz toleransı gelişir. Kronik pankreatitte tekrarlayan inflamasyonlar pankreasta kalıcı yapısal hasarların oluşmasına neden olur. Genel olarak kronik pankreatitli hastaların %20-70'inde diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı görülür.

Pankreatektomi sonrası oluşan diyabet, mekanizma olarak insülin bağımlı sekonder diyabetin protipidir. Açlık hiperglisemisi oluşmasına neden olan, cerrahi olarak çıkarılan veya patolojik olarak hasarlanan pankreas dokusu miktarı hala tartışma konusudur. Total pankreatektomi yapılan vakalarda %100 diyabet gelişimi gözlenirken, distal pankreatektomi yapılanların %20-40'ında, pankreasın %40-80'i çıkarılanların %40'ında, pankreasın %80-90'ı çıkarılanların ise %60'dan fazlasında diyabet gelişmesi beklenebilir.

Kistik fibroz kronik ilerleyici pulmoner hastalık ve pankreas yetersizliği ile seyreden bir hastalıktır. Kistik fibroz hastalarının yaşam beklentisi arttıkça, kistik fibroza bağlı diyabet sıklığı da artmaktadır. Yetişkin kistik fibroz hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve aşikar diyabet sıklığı %50 oranında bildirilmiştir.

Hereditör hemokromatoz en sık görülen hereditör metabolik bozukluktur. Altıncı kromozomun kısa kolundaki bazı mutasyonlar sonucu demirin aşırı artmış intestinal emilimi ile karakterizedir. Hereditör hemokromatozlu hastaların %65'inden fazlasında diyabet gelişmektedir.

**P**ankreasa diffüz olarak zarar veren her hastalık diyabete yol açabilir. Pankreasın ekzokrin ve endokrin hücrelerinin her birinin fonksiyonları bağımsız olmasına rağmen anatomik olarak yakın ilişki mevcuttur. Bu diabetes mellitus (DM) formu, altta yatan her hangi bir nedenle oluşan akut, tekrarlayan veya kronik pankreatit (KP), hemokromatoz, kistik fibroz (KF), fibrokalküloz pankreatopati, pankreası hasara uğratan travmalar, pankreatektomi, pankreas agenezisi ve pankreas kanserleri (PaK) gibi ekzokrin pankreas hastalıklarına sekonder görülebilir. En sık neden kronik pankreatittir. Pankreas hastalıklarına bağlı gelişen diyabetli hastaların %78.5'i KP'li hastalardan oluşur. PaK %8 ile ikinci en sık nedendir<sup>1</sup>.

Diabetes mellitus kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıkların heterojen bir grubudur. DM insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisindeki patolojiler sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olarak gelişen kronik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization-WHO*) ve Amerikan Diyabet Birliği (*American Diabetes Association-ADA*)'nın da benimsediği "Diyabet Tanı ve Sınıflamasına Yönelik Uzmanlar Komitesi"nin önerilerine göre altta yatan nedenlerin heterojenitesi nedeniyle diyabet; tip 1 DM, tip 2 DM, diğer spesifik DM tipleri ve gestasyonel DM başlıkları altında dört ana grupta sınıflandırılmıştır<sup>2</sup>. Diyabetin diğer spesifik tipleri farklı özelliklerine göre ve altta yatan

sorumlu mekanizmalara göre tanımlanmaktadır. Diyabet tanı ve sınıflamasına yönelik Uzmanlar Komitesi'ne göre "sekonder diyabet" alt grubu bir kısmının etyolojik ilişkisi bilinen (örneğin pankreas ve endokrin hastalıklara yönelik) çeşitli diyabet tiplerini kapsar<sup>2</sup>.

Ekzokrin pankreas hastalıkları "diğer spesifik diyabet tipleri" grubunda önemli bir yeri oluşturmaktadır (Tablo 21.1).

## 21.1 PANKREAS HASTALIKLARINA BAĞLI GELİŞEN DİABETES MELLİTUSUN PREVALANSI

Kuzey Amerika'da bütün diyabet vakalarının %0.5-1.15'inin pankreas hastalıklarına bağlı olduğu bildirilmektedir<sup>3</sup>. Tropikal veya fibrokalsifik pankreatit vakalarının endemik bulunduğu Güney Asya ülkelerinde bütün diyabet vakalarının %15-20'si gibi daha yüksek oranda prevalans bildirilmektedir<sup>4,5</sup>. Batı toplumunda prevalans %5-10 oranındadır<sup>6</sup>.

Çeşitli pankreas hastalıklarını kapsayan 1868 vakalık bir çalışmada 172 hastada (%9.2) DM bildirilmektedir. Bu vakaların 135'inde (%78.5) KP, 12'sinde herediter hemokromatoz, 14'ünde PaK ve 7'sinde KF tespit edilmiştir. KP'ye bağlı DM bütün diyabetlilerin %7.2'sini oluşturmaktadır<sup>7</sup>.

## 21.2 EKZOKRİN PANKREAS VE DİABETES MELLİTUS İLİŞKİSİ

### 21.2.1 Fibrokalkülöz Pankreatopati

"Malnütrisyonla ilişkili diyabet", 1985 WHO sınıflamasında diyabetin bir alt grubu olarak tanımlanmıştır. Fibrokalkülöz pankreatopati sırta vuran karın ağrısı ve karın grafisinde pankreas bölgesinde kalsifikasyonlarla beraberdir. Otopside ekzokrin kanallarda kalsiyum taşları ve pankreasta fibroz saptanır<sup>8</sup>.

### 21.2.2 Pankreatit

Pankreatit, akut ve kronik formu olan, çoğunlukla pankreasın inflamasyonu olarak tanımlanan ciddi bir durumdur. Akut pankreatitli hastalarda bir daha atak olmasa bile %50 olguda geçici bir hiperglisemi görülebilir fakat uzun dönem takiplerinde bir daha atak olmamasına rağmen bu grup hastaların %2-18'inde kalıcı diyabet gelişir<sup>9-10</sup>. Akut pankreatit seyrinde %15-50 olguda orta derecede hiperglisemi meydana gelir. Diyabetik ketoasidoz (DKA) nadirdir. Hiperglisemi oluşumunda hipoinsülinemi yanında hiperglukagonemi ve hipertrigliserideminin de rolü vardır. Ayrıca %1-5 oranında hipoglisemi de gelişebilir<sup>11</sup>.

Tablo 21.1. Ekzokrin pankreas hastalıkları<sup>2</sup>.

Fibrokalkülöz pankreatopati
Pankreatit
Travma/pankreatektomi
Neoplazi
Kistik fibroz
Hemokromatoz
Wolcott Rallison sendromu
Diğerleri

Kronik pankreatit (KP) uzamış inflamasyon nedeniyle pankreasın geri dönüşümsüz hasarı sonucu oluşmaktadır. KP ile ilişkili en sık belirti üst-orta karın bölgesinde lokalize ağrı ve bununla birlikte besin malabsorbsiyonu ve sonucunda diyabet gelişimidir. KP'li hastalarda DM ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) yaygın olarak bulunur. Bilinen KP'li hastalarda DM tanısı koymak zor olmayabilir. Ancak sıklıkla bu vakalar yanlış sınıflandırılabilir. Almanya'da yapılan bir çalışmada pankreatite bağlı diyabet gelişen hastaların ancak yarısının doğru olarak sınıflandırıldığı, bu vakaların sıklıkla tip 2 DM olarak tanımlandığı tespit edilmiştir.<sup>7</sup>

Kronik, tekrarlayan pankreatiti olanlarda diyabet sıklığı yıllar geçtikçe artar. 20 yıl sonunda %40-50'sinde diyabet, %25-30'da BGT gelişir<sup>9,12</sup>. KP tekrarlayan inflamasyonlarla karakterizedir. Tekrarlayan inflamasyonlar pankreasta kalıcı yapısal hasarların oluşmasına neden olur. KP'li hastaların %70-80'inde alkol kötü kullanımı vardır<sup>13</sup>. KP'li hastaların %20-70'inde diyabet veya BGT görülür. KP'li 5000 hastalık bir seride (%85'i alkolik) KP başlangıcından itibaren 25 yıl içinde %83 diyabet gelişimi bildirilmiştir<sup>14</sup>. Alkol kullanımına devam edilmesi KP ve diyabet gelişimi riskini artırır<sup>15</sup>.

Kronik pankreatitte adacık hücre fonksiyonunun korunması ve kütlesi ile ilgili çok az bilgi vardır. KP'li hastaların pankreaslarının histopatolojik değerlendirilmesinde adacık beta hücrelerinde rölâtif olarak önemli bir azalma bildirilmektedir. KP olmayan bireylere göre kemirici KP modellerinde intrainsüler kan akımında azalmaya ait bulguların tespit edilmesi, KP'de insülin sekresyonunda bozulmayı desteklemektedir<sup>16</sup>.

Kronik pankreas inflamasyonunun glukoz intoleransını nasıl bozduğu henüz tam açık değildir. Ancak ekzokrin pankreasın fibrotik nedbeleşmesi adacıklara kan akımının azalmasına neden olabilir.

Kronik pankreatitli her hangi bir hasta DM gelişimi açısından takip edilmelidir. KP'li hastalarda DM prevalansı %70'ten fazla oranda bildirilmektedir (kronik kalsifik pankreatitlerde bu oran %90'dan fazladır)<sup>14,17</sup>.

Hastalık süresi uzun olan hastalarda, daha önce parsiyel pankreatektomi geçirenlerde ve hastalığın erken

dönemlerinde kalsifikasyon saptananlarda DM gelişme riski daha yüksektir. KP süresi arttıkça DM prevalansında belirgin bir artış olmaktadır<sup>18,19</sup>. Kronik pankreatitli hastaların başlangıç değerlendirilmesinde açlık kan glukozu ve HbA1c bakılmalı ve bu testler en az yılda bir kez tekrar edilmelidir. Herhangi birinde bozukluk tespit edilirse ileri araştırma yapılmalıdır. Eğer testler bozulmuş açlık glukozunu (BAG) desteklerse 75 g glukoz ile OGTT yapılmalıdır. İnsülin ve C-peptid seviyelerinin analizi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir<sup>1</sup>.

### 21.2.3 Pankreatektomi

Pankreatektomi sonrası oluşan diyabet mekanizma olarak insülin bağımlı sekonder diyabetin protipidir. Açlık hiperglisemisi oluşması için, cerrahi olarak çıkarılan veya patolojik olarak hasarlanan pankreas dokusu miktarı hala tartışma konusudur. Total pankreatektomi yapılan vakalarda %100 diyabet gelişimi gözlenirken, distalpankreatektomi yapılanlarda %20-40, pankreasın %40-80'i çıkarılanlarda %40 oranında ve pankreasın %80-90'ı çıkarılanlarda %60'dan fazla oranda diyabet gelişmesi beklenebilir<sup>10</sup>. Yüzde 50 pankreatektomi yapılan 28 sağlıklı vericiden %25'inde 8-15 ay sonra glukoz intoleransı veya insülin salınımda bozukluk gelişmiştir<sup>20</sup>. Bunlardan hiç birinde bu zaman süresince aşikar diyabet ortaya çıkmamıştır. Pankreatektomize insanlarda diyabet gelişmesi beta hücre rejenerasyon hızı, kilo kaybına bağlı gelişen beslenme durumundaki değişiklikler, eşlik eden ekzokrin yetersizlik ve alfa hücre kaybına bağlı gelişen glukagon eksikliği gibi pek çok faktörle ilişkilidir<sup>21</sup>. Subtotal veya total pankreatektomi teorik olarak "saf" insülin eksikliği ile seyreden diyabet için bir model oluşturur. Çünkü aynı zamanda glukagon da eksiktir.

Pankreatektomize hastalarda oluşan diyabetin klinik özellikleri pek çok yönden tip 1 DM'den farklıdır. Bu hastalar eşlik eden ekzokrin yetersizlik nedeni ile beslenme ile ilgili sorunlar yaşar. Tip 1 DM'lilere göre daha zayıftırlar. Pankreas enzimleri ile tedavi edilmelerine rağmen çeşitli derecelerde malabsorbsiyon eşlik eder bu nedenle insülin ihtiyacı tip 1 DM hastalarına göre daha azdır<sup>10</sup>.

Pankreatektomize hastalar hipoglisemiye daha meyillidir. Hipogliseminin düzelmesi daha yavaş ve geç olabilir. Bunun nedenleri glukoz döngüsü ve glukoneojenezin önemli ölçüde azalmış olmasıdır. Glukagon eksikliğine bağlı olarak glukoneojenik prekürsörler belirgin olarak artmıştır. Lipolizin uyarılmasına rağmen pankreatektomize hastalarda ketonemi ve ketoasidoz daha az ciddidir.

Total pankreatektomi uygulanan hastalar ile tip 1 DM'lilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasında HbA1c, hipoglisemik atak, hospitalizasyon veya DKA atakları, periferik vasküler komplikasyonlar, kardiyovasküler hastalıklar, nefropati, nöropati ve retinopati açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir<sup>22</sup>.

### 21.2.4 Kistik fibroz

Kistik fibroz (KF) çocuk ve erişkinlerin, pek çok sistemini tutan, otozomal resesif geçiş gösteren fatal bir hastalıdır. KF kronik ilerleyici pulmoner hastalık ve pankreas yetersizliği ile seyredir. KF hastalarının yaşam beklentisi arttıkça, KF'ye bağlı diyabet sıklığı da artmaktadır. Yetişkin KF hastalarında BGT ve aşikar diyabet sıklığı %50 oranında bildirilmiştir<sup>11,23,24</sup>. Kistik fibroz ile ilişkili diyabet (KFİD) ekzokrin pankreas yetersizliğinin eşlik ettiği ağır KF durumlarında yaygın olarak gelişir. KFİD yokluğunda bile, KF'li hastalarda OGTT'de gecikmiş veya körelmiş insülin ve C-peptid paterni tespit edilebilir<sup>25-27</sup>. KF'li hastalarda i.v. glukoz ve diğer uyaran ajanlara ilk faz insülin ve C-peptid yanıtlarında bozukluk vardır<sup>27</sup>. Bazal insülin sekresyonu genellikle (en azından parsiyel olarak) korunmuştur. Bu haliyle tip2 DM gibidir. Tip1 DM'den farklı olarak KF'de otoimmün orijinli beta hücre hasarı görülmez. Bunun yerine, ekzokrin pankreasta obstrüktif hasara neden olan, yoğun viskoz salgıda anormal klorür kanal fonksiyonu vardır. Progressif fibroz ve yağ infiltrasyonu adacık mimarisinde tahribata yol açar. İmmünohistokimyasal çalışmalarda, KFİD olmayan hastalarla kontrol grubunun adacıkları karşılaştırıldığında, insülin üreten adacıkların, KFİD olan hastalarda önemli oranda azaldığı tespit edilmiştir<sup>28-30</sup>. Bunun aksine, KF olan bireylerde oral glukoz ve diğer çeşitli uyarılara karşı glukagon yanıtında azalma ve glukoz toleransında kötüleşme bulunmuştur. Bu da adacık hücre yıkımının hücre-seçici olmadığını ve ekzokrin pankreas fibrozu ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir<sup>25,27</sup>. Beta hücre kütesinin miktarı ile, diyabetin varlığı ya da yokluğu arasında korelasyonun olmaması göz önüne alındığında, insülin salgılanma defektine neden olabilecek başka mekanizmaların varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Transmembran regülatuar fare modellerinde, beta hücre fonksiyon bozukluğunda KF'nin daha fazla rolü olabileceği ileri sürülmektedir<sup>31</sup>.

Tip 2 DM'nin bir özelliği olarak kabul edilen adacık amiloid birikimi, KF'li erişkinlerde de postmortem pankreas incelemesinde tespit edilmiştir. Ancak glukoz toleransı normal olan KF'lilerde ve kontrollerde tespit edilmemiştir<sup>32,33</sup>. Beta hücre fonksiyon bozukluğunda adacık amiloid birikiminin rolü tam olarak açık değildir<sup>34,35</sup>. KFİD gelişiminde glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GİP) ve glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) düzeyleri ile ilgili veriler çelişkilidir. Diyabeti olmayan KF'li yetişkinlerde OGTT sırasında GİP hipersekresyonu bildirilirken,<sup>25,36</sup> Yine diyabeti olmayan KF'li beş yetişkin hastanın incelendiği bir çalışmada ise bozulmuş GLP-1 ve GİP salgıları tarif edilmiştir<sup>37</sup>. Başka bir çalışmada, KF'ye bağlı diyabeti olanların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında OGTT'ye GLP-1 veya insülin yanıtlarında farklılık olmadığı bildirilmektedir<sup>38</sup>.

İnsülin eksikliği KF'ye bağlı diyabetin birincil kusurudur ancak bu hastalarda az da olsa insülin direnci de mevcuttur<sup>39</sup>.

*Prevalans ve insidans:* Kistik fibrozlu hastalarda tedavideki gelişmelerle yaşam sürelerinde artışa bağlı olarak KFİD tanısı alan hasta sayısında hızlı bir artış gözlenmektedir. Avustralya çalışmasında KF'li 1000 çocuk ve ergende 22.1 vaka tespit edilmiştir<sup>40</sup>. Minnesota Üniversitesi'nden bildirilen verilerde KFİD'e ait bulgular; çocukların %2'sinde, adolosanların %19'unda ve yetişkinlerin %40-50'sinde bulunmuştur<sup>41</sup>. Yirmidört genç KF'li İtalyan çocuğun dahil edildiği bir çalışmada %33 oranında KF'ye bağlı diyabet tespit edilmiştir<sup>42</sup>. Başka bir çalışmada yetişkin KF'li hastaların %24'ünde KFİD geliştiği bildirilmektedir<sup>43</sup>. KFİD'de mortalite oranı 6 kat daha fazladır<sup>24</sup>.

### 21.2.5 Pankreas Kanseri

DM ve pankreas kanseri (PaK) arasındaki ilişki uzun zaman önce fark edilmiştir. Uzun süredir var olan DM'un PaK için etyolojik bir faktör olduğu düşünülürken, yeni DM başlangıcı, kanserin belirtisi olabilir<sup>44,45</sup>. 1996-2005 yılları arasında gerçekleştirilen 17 olgu-kontrol ve 19 kohort çalışmasını içeren bir meta analizde, DM ile ilişkili PaK için birleştirilmiş yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış olasılık oranı 1.82'dir. Dört yıl veya daha kısa süredir diyabete sahip olan hastaların, PaK riskleri, 5 yıl veya daha uzun süredir diyabetik olan hastalara göre %50 daha yüksektir<sup>46-49</sup>. Bu tür verilere dayanarak bazı araştırmacılar, PaK'nin erken bir göstergesi olarak saptanan yeni DM'nin, cerrahi olarak çıkarılabilecek PaK'yi belirleyebileceğini öne sürmüşlerdir<sup>50</sup>. Ancak, pek çok olgu-kontrol çalışmasında, PaK ile birlikte DM görülme insidansı (%5-20), kontrol grubundan anlamlı fakat kayda değer olmayan şekilde daha yüksek bulunmuştur. Sadece bir PaK hasta alt-kümesinde, yeni başlangıçlı DM saptanmıştır. Yeni başlangıçlı DM olan hastaların PaK açısından tarandığı çalışmalarda, kanserlerin çoğu ileri evrededir ve bu nedenle de cerrahi olarak çıkarılamaz<sup>51,52</sup>. Bu veriler, PaK ile ilişkili yeni başlangıçlı DM'nin, tanı konmamış PaK'nin klinik olarak önemli bir göstergesi olmaya yetecek sıklıkta olmadığına işaret etmektedir. Yeni başlayan DM'nin, PaK'nin erken dönem bir göstergesi olarak kullanımının değerlendirilmesi için, DM ve PaK arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması gereklidir.

Pankreas kanseri kötü prognoza sahip bir hastalıktır. Beş yıllık yaşam beklentisi çok düşüktür. Cerrahi rezeksiyon, yaşam beklentisini çok az değiştirmektedir. Tümörlerin çoğu cerrahi olarak çıkarılamaz düzeydedir. Pankreatektomi yapılanlarda bile 5 yıllık yaşam beklentisi çok düşüktür<sup>53</sup>. Daha önceki çalışmalarda diyabet ile PaK arasında pozitif bir birliktelik olduğu bildirilmektedir. Ancak bu ilişkinin nedeni tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. 1994'de, İtalyan PaK Çalışma Grubu, 720 PaK hastası ve 720 kontrol grubunu içeren çalışmalarında diyabetlilerde PaK riskinin üç kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir<sup>54</sup>. Bununla beraber üç yıldan uzun süre takip edilip tekrar analiz edildiğinde istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmemiştir. Hastaların %40.2'sinde PaK ve DM birlikteliği bulunmuştur. Diğer bir meta-analizde

beş yıldan daha fazla süreli diyabetlilerde rölatif bir risk artışı olduğu bildirilmektedir<sup>55</sup>. Yine diğer bazı meta-analizlerde diyabetlilerde PaK riskinde ikikat artış bildirilmektedir<sup>56-58</sup>. 10 yıllık prospektif Kore Çalışması'nda PaK riskinin, açlık kan glukoz düzeyi >140 mg/dL olanlarda, <90 mg/dL olanlardan daha fazla olduğu tespit edilmiştir<sup>59</sup>.

PaK'nin gelişmesinde diyabetin rolüne ait patogeneze hala bilinmemektedir. PaK beta hücre kaybına yol açarak diyabet gelişimine neden olur. Diyabetin PaK riskini artırdığına yönelik tartışmalar devam etmektedir. Hipergliseminin kendisi mi, yoksa hiperinsülineminin mi pankreatik karsinogeneze yol açtığı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır<sup>60</sup>

### 21.2.6 Hemokromatoz

Hemokromatoz, parankim hücrelerinde çok fazla miktarda demir birikmesine sekonder olarak organ yapı ve fonksiyonlarının bozulduğu bir hastalıktır. Karaciğer, kalp, pankreas, endokrin organlar, deri ve eklemler primer olarak etkilenen organlardır. Herediter hemokromatoz, otozomal resesif geçiş gösterir. Hastalık prevalansı 1000'de 2 ila 4 arasındadır. Erkeklerde kadınlardan 3-4 kat daha sık görülür<sup>61-63</sup>.

Hemokromatozu olan hastaların %75-80'inde anormal glukoz toleransı görülür. Bunların %50-60'ında aşikar DM gelişir<sup>64,65</sup>. Demir yükünün arttığı durumlardaki glukoz intoleransının patogenezi tartışmalıdır. Ancak sirozun ağırlığı ve demir yükü glukoz intoleransı ile korelasyon gösterir. Demirin uzaklaştırılmasını takiben hastaların %35-40'ında DM kontrolü düzelir.

Demir yükü varlığında beta ve alfa hücrelerinin fonksiyonlarına yönelik çalışmalarda ilginç özellikler tespit edilmiştir. Aşikar DM gelişen hastalarda sıklıkla beta hücre disfonksiyonu görülür<sup>66,67</sup>. Bu vakaların %40-50'sinde insülin tedavisine ihtiyaç duyulur. Demir yüküne bağlı gelişen insülin direncinin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır.

Herediter hemokromatoz en sık görülen herediter metabolik bozukluktur. Altıncı kromozomun kısa kolundaki bazı mutasyonlar sonucu demirin intestinal emiliminin aşırı oranda artması ile karakterizedir. Fazla demir karaciğer, kalp, pankreas, hipofiz ve paratiroidlerin parankim hücrelerinde birikerek bu organlarda hasara ve fonksiyon bozukluklarına yol açar. Herediter hemokromatozlu hastaların %65'inden fazlasında DM gelişmektedir<sup>68</sup>. Ayrıca tip 2 DM'li bireyler arasında hemokromatoz prevalansının yüksek olduğu görülmüştür. Avustralya'da yapılan bir araştırmada<sup>69</sup> toplumda DM'li bireylerde hemokromatoz riskinin %2.4, İtalya'da yapılan bir çalışmada ise %1.3 daha fazla olduğu saptanmıştır<sup>70</sup>. HFE geniyle ilişkili mutasyonların tip 2 DM'lilerin %20'sinden fazlasında görüldüğü ve C282Y mutasyonunun tip 2 DM için potansiyel bir genetik gösterge olabileceği bildirilmektedir<sup>71</sup>. C282Y ve H63D mutasyonları da tip 2 DM gelişiminde risk faktörü olarak kabul edilmektedir<sup>72</sup>. Fransa'da



266 tip 2 DM'li hastayı kapsayan bir çalışmada C282Y ve H63D mutasyonlarının sıklığı sırasıyla %9.8 ve %26 olarak tespit edilmiştir<sup>73</sup>.

Diabetes mellitus, idiyopatik hemokromatozlu ve beta talasemi major nedeniyle multipl transfüzyonlarla tedavi edilen bireylerde ciddi demir birikiminin en sık manifestasyondur. Talasemide DM gelişim mekanizması pankreas beta hücrelerinin erken ve progresif kaybıyla beraber persistan insülin direnci olarak açıklanmaktadır. Fazla demir yükü ile ters orantılı olarak değişen insülin sensitivitesinin talasemili bireylerde %40 civarında azaldığı bildirilmektedir<sup>74</sup>. Talasemik hastalarda proinsülin düzeylerinin orantısız olarak yükseldiği ve bu yüksekliğin karaciğer demiri ve ferritin ile ölçülen vücut demir yüküyle korele olduğu görülmüştür<sup>75</sup>. Bu uygunsuz hiperinsülineminin demir birikimine bağlı erken beta hücre disfonksiyonu, insülinin hepatik ekstraksiyonunda azalma, demir birikimine bağlı karaciğer hastalığı sonucu gelişen insülin duyarlılığında azalma ve gelişen insülin direnci gibi mekanizmalarla geliştiği düşünülmektedir. İnsülin direncinin muhtemel nedenleri ise karaciğerde demir birikimi sonucu insülinin glukoneojenezi baskılama yeteneğinin ve hepatik insülin duyarlılığının azalması ve kaslarda demir hasarına bağlı olarak insülin tutulumunun (uptake) azalması olarak düşünülmektedir<sup>76</sup>. Artmış demir depolarının tip 2 DM ile ilişkisini açıklayan az sayıda veri vardır. Artmış demir, lipidoksidasyonuna yol açarak oksidatif stresi artırarak ve periferik dokularda insülinin utilizasyonunu azaltarak karaciğerde insülin rezistansına yol açabilir. Ayrıca demir fazlalığının pankreas beta hücrelerinden insülin sentez ve sekresyonunu bozduğu düşünülmektedir. Kötü kontrollü DM'li bireylerde serum ferritin düzeylerinin, iyi kontrollü DM hastalarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür<sup>77</sup>. Tip 2 DM'li bireylerde desferoksamin ve flebotomi ile demir depolarının azaltılması metabolik kontrolü belirgin olarak iyileştirmektedir. Ayrıca kan donörlerinde DM insidansı kan vermeyen bireylere göre daha düşük bulunmuştur<sup>78</sup>. Tüm bu gözlemler vücut demir depolarıyla tip 2 DM arasında bir ilişki bulunduğunu göstermektedir. Ancak bu konudaki prospektif çalışmalar sınırlıdır.

Flebotomi ile demir depolarının azaltılmasından sonra hemokromatoza bağlı DM hastalarının %35-45'inde diyabetik metabolik kontrol düzelmiştir<sup>79</sup>. Flebotomiyle tedavi edilen diyabet hastalarının, flebotomi uygulanan süre boyunca benzer hastalara göre daha az insüline ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir<sup>80</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)-are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med*, 24(3): 203-206, 2013.
2. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 20: (7): 1183-197, 1997.
3. Ganda O. Secondary forms of diabetes. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14th edition. Eds: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Boston, Lippincott Williams&Wilkins, 2005; 477-492.
4. Abu-Bakare A, Taylor R, Gill GV, et al. Tropical or malnutrition-related diabetes: a real syndrome? *Lancet*, 1: 1135-38, 1986.

5. Mohan V, Pitchumoni C. Tropical chronic pancreatitis. The Pancreas. Eds: Beger HG, Warshaw AL, Buechler MW, Carr-Locke DL, Neoptolemos JP, Russel C, SarrMG. London, *Blackwell Science*, 1998; 688-697.
6. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology*, 11: 279-294, 2011.
7. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*. 28: 338-342, 2012.
8. Stoss H, Pesc HJ, Pontz B, et al. Wolcott Rallison Syndrome: diabetes mellitus and spondyloepiphyseal dysplasia. *Eur J Pediatr*, 138: 120-29, 1982.
9. Bank S. Chronic pancreatitis: clinical features and medical management. *Am J Gastroenterol*, 81(3):153-167, 1986.
10. Del Prato S, Tiengo A, Baccaglini U, et al. Effect of insulin replacement on intermediary metabolism in diabetes secondary to pancreatectomy. *Diabetologia*, 25(3):252-59, 1983.
11. Moran A, Phillips J, Milla C. Insulin and glucose excursion following premeal insulin lispro or repaglinide in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*, 24(10):1706-710, 2001.
12. Sjoberg RJ, Kidd GS. Pancreatic diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 12(10):715-724, 1989.
13. Gupta V, Toskes PP. Diagnosis and management of chronic pancreatitis. *Postgrad Med J*, 81(958):491-97, 2005.
14. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 119(5):1324-332, 2000.
15. Ito T, Otsuki M, Itoi T, et al. Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*, 42(4):291-97, 2007.
16. Klöppel G, Bommer G, Comandeur G, et al. The endocrine pancreas in chronic pancreatitis. Immunocytochemical and ultrastructural studies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 377(2):157-174, 1978.
17. Wang W, Guo Y, Liao Z, et al. Occurrence of and risk factors for diabetes mellitus in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*, 40: 206-212, 2011.
18. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*, 58: 97-103, 2009.
19. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2: 252-261, 2004.
20. Kendall DM, Sutherland DE, Najarian JS, et al. Effects of hemipancreatectomy on insulin secretion and glucose tolerance in healthy humans. *N Engl J Med*, 322(13):898-903, 1990.
21. Weir GC, Bonner-Weir S, Leahy JL. Islet mass and function in diabetes and transplantation. *Diabetes*. 39(4):401-5, 1990.
22. Roberts KJ, Blanco G, Webber J, et al. How severe is diabetes after total pancreatectomy? A case-matched analysisHPB (Oxford). 16(9):814-821, 2014.
23. Allen HF1, Gay EC, Klingensmith GJ, et al. Identification and treatment of cystic fibrosis-related diabetes. A survey of current medical practice in the U.S. *Diabetes Care*, 21(6):943-48, 1998.
24. Moran A, Hardin D, Rodman D, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract*, 45(1):61-73, 1999.
25. Lannig S, Thorsteinsson B, Roder ME, et al. Pancreas and gut hormone responses to oral glucose and intravenous glucagon in cystic fibrosis patients with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 128:207-214, 1993.
26. Mohan V, Alagappan V, Snehalatha C, et al. Insulin and C-peptide responses to glucose load in cystic fibrosis. *Diabetes Metab*. 11:376-79, 1985.
27. Moran A, Diem P, Klein DJ, et al. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr*, 118:715-723, 1991, 1984.
28. Iannucci A, Mukai K, Johnson D, et al. Endocrine pancreas in cystic fibrosis: an immunohistochemical study. *Hum Pathol*, 15:278-284, 1984.
29. Abdul-Karim FW, Dahms BB, Velasco ME, et al. Islets of Langerhans in adolescents and adults with cystic fibrosis. A quantitative study. *Arch Pathol Lab Med*, 110:602-606, 1986.
30. Soejima K, Landing BH. Pancreatic islets in older patients with cystic fibrosis with and without diabetes mellitus: morphometric and immunocytologic studies. *Pediatr Pathol*, 6:25-46, 1986.

31. Stalvey MS, Muller C, Schatz DA, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after beta-cell injury. *Diabetes*, 55:1939-945, 2006.
32. Solomon MP, Wilson DC, Corey M, et al. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 142:128-132, 2003.
33. Couce M, O'Brien TD, Moran A, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:1267-272, 1996.
34. Lorenzo A, Razzaboni B, Weir GC, et al. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type-2 diabetes mellitus. *Nature*, 368:756-760, 1994.
35. Lanng S, Thorsteinsson B, Pociot F, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr*, 82:150-154, 1993.
36. Ross SA, Morrison D, McArthur RG. Hypersecretion of gastric inhibitory polypeptide in nondiabetic children with cystic fibrosis. *Pediatrics*, 67:252-54, 1981.
37. Kuo P, Stevens JE, Russo A, et al. Gastric emptying, incretin hormone secretion, and postprandial glycemia in cystic fibrosis—effects of pancreatic enzyme supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*, 96:E851-55, 2011.
38. Anzeneder L, Kircher F, Feghelm N, et al. Kinetics of insulin secretion and glucose intolerance in adult patients with cystic fibrosis. *Horm Metab Res*, 43:355-360, 2011.
39. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes*, 43:1020-1026, 1994.
40. Rana M, Munns CF, Selvadurai HC, et al. Increased detection of cystic-fibrosis-related diabetes in Australia. *Arch Dis Child*, 96:823-26, 2011.
41. Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*, 32:1626-631, 2009.
42. Mozzillo E, Raia V, Fattorusso V, et al. Glucose derangements in very young children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *Diabetes Care*, 35:e78, 2012.
43. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, et al. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ*, 311:655-59, 1995.
44. Wang F, Herrington M, Larsson J, et al. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Mol Cancer*, 2:4, 2003.
45. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*, 92:2076-2083, 2005.
46. Chari S, Leibson, CL, de Andrade M, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*, 129:504-511, 2005.
47. Rousseau MC, Parent ME, Pollak MN, et al. Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case-control study among men from Montreal, Canada. *Int J Cancer*, 118:2105-109, 2006.
48. Gupta S, Vittinghoff E, Bertenthal D, et al. New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4:1301, 366-372, 2006.
49. Wang F, Gupta S, Holly EA. Diabetes mellitus and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15:1458-463, 2006.
50. Noy A, Bilezikian JP. Clinical review 63: diabetes and pancreatic cancer: clues to the early diagnosis of pancreatic malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 79:1223-231, 1994.
51. Ogawa Y, Tanaka M, Inoue K, et al. A prospective pancreatographic study of the prevalence of pancreatic carcinoma in patients with diabetes mellitus. *Cancer*, 94:2344-349, 2002.
52. Damiano J, Bordier L, Le Berre JP, et al. Should pancreas imaging be recommended in patients over 50 years when diabetes is discovered because of acute symptoms? *Diabet Metab*, 30:203-207, 2004.
53. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, et al. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg*, 189(1):1-7, 1999.
54. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Italian Pancreatic Cancer Study Group: Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 331:81-84, 1994.
55. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA*, 273(20):1605-609, 1995.
56. Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*, 96(3):507-509, 2007.
57. Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*, 47(13):1928-937, 2011.
58. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*, 92(11):2076-2083, 2005.
59. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA*, 293(2):194-202, 2005.
60. Gapstur SM1, Gann PH, Lowe W, et al. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA*, 17; 283(19):2552-58, 2000.
61. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*, 23;341(26):1986-995, 1999.
62. Crosby WH. Hemochromatosis: current concepts and management. *Hosp Pract (Off Ed)*. 22(2):173-7, 181-192, 1987.
63. Sanchez AM1, Schreiber GB, Bethel J, et al. Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). Prevalence, donation practices, and risk assessment of blood donors with hemochromatosis. *JAMA*, 286(12):1475-481, 2001.
64. Bulaj ZJ1, Ajioka RS, Phillips JD, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. *N Engl J Med*, 343(21):1529-535, 2000.
65. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med*, 14;313(20):1256-262, 1985.
66. Dymock IW, Cassar J, Pyke DA, et al. Observations on the pathogenesis, complications and treatment of diabetes in 115 cases of haemochromatosis. *Am J Med*, 52(2):203-210, 1972.
67. Lassman MN, Genel M, Wise JK, et al. Carbohydrate homeostasis and pancreatic islet cell function in thalassemia. *Ann Intern Med*, 80(1):65-69, 1974.
68. Adams PC, Kertesz AE, Valberg LS. Clinical presentation of hereditary hemochromatosis: a changing scene. *Am J Med*, 90:445-49, 1991.
69. Phelps G, Chapman I, Hall P, et al. Prevalence of genetic haemochromatosis among diabetic patients. *Lancet*, 2:233-34, 1989.
70. Conte D, Manachino D, Colli A, et al. Prevalence of genetic hemochromatosis in a cohort of Italian patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 128:370-73, 1998.
71. Kwan T, Leber B, Ahuja S, et al. Patients with type 2 diabetes have a high frequency of the C282Y mutation of the hemochromatosis gene. *Clin Invest Med*, 21:251-57, 1998.
72. Moczulski DK, Grzeszczak W, Gawlik B. Role of hemochromatosis C282Y and H63D mutations in HFE gene in development of type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 24:1187-191, 2001.
73. Dubois-Laforgue D, Caillaud-Zucman S, Boitard C, et al. Clinical characteristics of type 2 diabetes in patients with mutations of HFE. *Diabetes Metab*, 26(1):65-68, 2000.
74. Cavallo-Perin P, Pacini G, Cerutti F, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in homozygous  $\beta$ -thalassemia. *Metabolism*, 44:281-86, 1995.
75. Cario H, Holl RW, Debatin KM, et al. Disproportionately elevated fasting proinsulin levels in normoglycemic patients with thalassemia major are correlated to the degree of iron overload. *Horm Res*, 59(2):73-78, 2003.
76. Merkel PA, Simonson DC, Amiel SA, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. *N Engl J Med*, 318:809-814, 1988.
77. Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, et al. Serum ferritin levels in poorly- and well-controlled diabetes mellitus. *Endocr Res*, 29(3):299-306, 2003.
78. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. *Clin Chem*, 51(7):1201-205, 2005.
79. Davis WD, Arrowsmith WR. The treatment of hemochromatosis by massive venesection. *Ann Intern Med*, 39:723-734, 1953.
80. Williams R, Smith PM, Spicer E, et al. Venesection therapy in idiopathic hemochromatosis: an analysis of 40 treated and 18 untreated patients. *Q J Med*, 149:1-16, 1969.

# RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI DİYABET

Prof. Dr. Ramazan SARI

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ANTALYA

## ÖZET

Böbrek transplantasyonu en sık yapılan solid organ transplantasyonu olup böbrek naklini izleyen dönemlerde önemli oranda diyabet ortaya çıkmaktadır. 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' böbrek transplantasyonu yapıldıktan sonra gelişen diyabet olarak tanımlanmaktadır. Transplant sonrasında ortaya çıkan yeni diyabet, renal transplant alıcılarında mortalite ve morbidite artışı (özellikle ölüm sebeplerinden olan kardiyovasküler hastalık ve infeksiyonlar için) ve graft rejeksiyon riski ile ilişkilidir. Tanı için HbA1c dışında kullanılan standart tanı kriterleri kullanılmalıdır. 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' hastalarında kan glukoz kontrolünü etkin bir şekilde sağlamak amacıyla çoğunlukla yoğun insülin tedavi uygulamalarına gereksinim duyulmaktadır.

## 22.1 TANI VE EPİDEMİYOLOJİ

### 22.1.1 Renal Transplant Sonrası Diyabet Tanısı

'Renal Transplant Sonrası Diyabet', böbrek transplantasyonu yapıldıktan sonra gelişen diyabet olarak tanımlanmaktadır. 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' tanısında HbA1c dışında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation: WHO) ve Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association: ADA) tarafından önerilen diyabet ve *bozulmuş glukoz toleransı* (BGT) tanı kriterleri kullanılmaktadır<sup>1,2</sup>. Transplantasyon sırasında uygulanan kan transfüzyonlarının HbA1c düzeyini etkileme potansiyeli olabilir. Ayrıca hiperglisemi başlangıcından sonraki yeni hemoglobin sentezi ve glikasyonu açısından henüz yeterli zaman geçmemiş olan hastalarda yanlış düşük sonuçlara yol açabileceği için HbA1c ölçümlerinin 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' tanısı için kullanılması önerilmemektedir<sup>2</sup>. 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' tanı kriterleri Tablo 22.1'de verilmiştir<sup>1</sup>.

Tablo 22.1. 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' tanı kriterleri<sup>1</sup>.

APG	APG $\geq 126$ mg/dL olması (en az 8 st açlık sonrası) veya
OGTT	75 g glukozlu OGTT'de 2-st PG $\geq 200$ mg/dL olması veya
Random PG	Klasik hiperglisemi semptomları (poliüri, polidipsi, kilo kaybı) varlığında Random PG $\geq 200$ mg/dL olması

APG: Açlık plazma glukoz, g: gram, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, 2-st PG: 2. saat plazma glukoz, Random PG: Herhangi bir zamanda bakılan plazma glukoz.

\*\*Wilkinson A, et al. Clin Transplant, 19(3): 291-8, 2005'ten modifiye edilmiştir.

### 22.1.2 Renal Transplantasyon Sonrası Diyabet Sıklığı

'Renal Transplant Sonrası Diyabet' sıklığı kullanılan tanı kriterlerine, transplant sonrası geçen zamana, hasta popülasyonlarının farklılıklarına, kullanılan immün süpresyon ilaçlarının çeşit ve dozuna bağlı olarak %7-46 arasında değişen sıklıkta bildirilmektedir<sup>3,4</sup>. Nondiyabetik renal transplant alıcılarının üçte birinde transplantasyondan altı ay sonra kalıcı glukoz metabolizma bozukluğu gelişmektedir<sup>5</sup>.

### 22.1.3 Renal Transplantasyon Sonrası Diyabet Risk Faktörleri

Transplantasyon yapılmayan hastalarda da tanımlanmış risk faktörlerinden olan yaş, obezite, fiziksel inaktivite, hipertansiyon, dislipidemi, Afrikan-Amerikan ırk, Hispanik köken, aile öyküsü ve *bozulmuş açlık glukozu* (BAG) ya da BGT 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' için de risk faktörleridir. Transplant ile ilişkili risk faktörleri arasında ise immünsüpresif ilaçlar, sitomegalovirus (CMV) veya hepatit C virüs (HCV) infeksiyonları, HLA uyumsuzluğu, donör cinsiyeti ve renal yetersizlik nedeni sayılabilir<sup>6</sup>.

Transplantasyon öncesi BGT varlığı ve perioperatif dönemde hiperglisemi saptanan hastalar, 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' gelişimi için yüksek risk altındadır<sup>7,8</sup>. Transplantasyon öncesinde BGT varlığı 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' riskinde 2.4 kat göreceli risk artışı sağlamaktadır<sup>7</sup>.

İleri yaş (>40-45 yaş) 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' için önemli bir risk faktörüdür<sup>9,10</sup>. Altmış yaş ve üstü popülasyonda, genç hastalara göre, 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' için göreceli risk 2.6 olarak saptanmıştır<sup>11</sup>.

Fazla kilolu olmak ya da obezite (beden kütle indeksi: BKİ  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' gelişimi için diğer bağımsız risk faktörleridir<sup>10-12</sup>. BKİ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ise göreceli risk 1.73 olarak belirtilmektedir<sup>11</sup>.

HLA uyumsuzluğu, DR uyumsuzluğu, özellikle B27 fenotipinde 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' riski artmıştır<sup>11</sup>. Bazı çalışmalarda, donörün erkek ve kadavra donör olmasının 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' gelişmesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir<sup>11</sup>.

Hepatit C virüs ve CMV infeksiyonları 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' riskini artırmaktadır. Örneğin HCV olan hastalarda, olmayanlara göre, 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' göreceli riski yaklaşık dört kat daha fazladır<sup>10,11,13</sup>.

'Renal Transplant Sonrası Diyabet' için en önemli ve değiştirilebilir risk faktörleri kullanılan immünsüpresif tedavilerdir. Günde 10 mg ve daha az prednizon alan hastalarda diyabet ilacına başlanması riski 1.8 kat artmıştır<sup>14</sup>. Bu risk artışı glukokortikoid dozunun artışıyla birlikte yükselmektedir. Her 0.01 mg/kg'lık prednizon dozu artışı ile 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' riskinde %5 artış olduğu ileri sürülmüştür<sup>15</sup>. Ayrıca akut rejeksiyon atakları sırasında kullanılan yüksek doz steroidler de riski artırmaktadır<sup>16</sup>. Glukokortikoidler, insülin sinyali down-regülasyonunu etkileyerek insülin sensitivitesini azaltmaları, ayrıca beta hücrelerine doğrudan süpresif etkileri ile insülin sekresyonunu azaltmak suretiyle diyabetojenik olabilirler<sup>17</sup>.

Kalsinörin inhibitörlerinden hem *siklosporin* hem de *takrolimus*, 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' riskini artırmaktadır<sup>18</sup>. *Siklosporin* ile kıyaslandığında takrolimus 2-5 kat daha çok diyabetojeniktir<sup>19</sup>. Takrolimus dozunun da 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kalsinörin

inhibitörlerinin ikisi de adacık hücrelerine reversibl olarak toksik etkili olup hem bazal hem de glukoz ile uyarılmış insülin sekresyonlarını azaltmaktadır. Ayrıca takrolimus'un adacık hücrelerinde ödem ve vaküolizasyona yol açtığı ileri sürülmektedir<sup>20,21</sup>. *Sirolimus* da insülin aracı glukojenolizi baskılayıp hipertrigliseridemi aracı insülin direncine yol açarak ve adacık hücrelerine toksik etkileri nedeniyle diyabetojeniktir<sup>4,22</sup>. Takrolimus ve siklosporin'den sirolimus'a geçen hastalarda insülin direnci daha da kötüleşmektedir<sup>22</sup>. Bunlara karşın *azotiyopürin* ve *mikofenolat mofetil*'in bağımsız diyabetojenik etkileri yoktur<sup>11</sup>.

Polikistik böbrek hastalığına bağlı renal yetersizlik nedeniyle transplantasyon yapılan hastalarda 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' riski artmıştır<sup>23</sup>.

## 22.2 KLİNİK YAKLAŞIM VE TEDAVİ

### 22.2.1 Renal Transplant Sonrası Diyabetin Klinik Etkileri

'Renal Transplant Sonrası Diyabet' gelişimi özellikle yaşlı hastalarda kardiyovasküler mortalite ve hasta sağ kalımını olumsuz etkilemektedir<sup>11,16,24</sup>. 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' aynı zamanda graft sürvisini de azaltmaktadır (göreceli risk 3.72)<sup>25</sup>. 'Renal Transplant Sonrası Diyabet'te hipergliseminin olası immün yanıtı bozması nedeniyle infeksiyon (özellikle idrar yolu infeksiyonu, pnömoni, CMV) ve sepsis riski artmıştır.

'Renal Transplant Sonrası Diyabet' gelişen hastalarda akut ve kronik komplikasyonlar açısından takip, transplant yapılmamış diyabetik hastalardaki gibi yapılmalıdır.

### 22.2.2 Renal Transplant Sonrası Diyabet Açısından Pretransplant Değerlendirme

Hastalar transplant öncesinde, 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Tüm hastalar açlık plazma glukozu (APG) ile taranmalıdır. 'Renal Transplant Sonrası Diyabet' gelişim riskini azaltmak için tüm hastalara yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir<sup>6</sup>. Yüksek riskli hastalar beslenme uzmanına yönlendirilmelidir.

### 22.2.3 Renal Transplant Sonrası Diyabet Açısından Transplantasyon Sonrası Tarama

Yüksek risk tanımlanmış olsun ya da olmasın tüm hastalar ilk 4 haftada haftalık APG ile izlenmelidir. Sonraki dönemlerde APG ölçümlerinin sıklığı tedricen azaltılabilir. Transplantasyondan üç ay sonra HbA1c testi yapılabilir.

HbA1c >%6 ise evde kan şekeri izlemi ve yılda dört kez HbA1c kontrolü uygun olabilir. Diyet ve egzersiz tedavisine rağmen HbA1c >%7 ise medikal tedavi planlanmalıdır.

Perioperatif hiperglisemi (özellikle kan şekeri >200 mg/dL ise) veya insülin kullanan hastalar günde dört kez olmak üzere (yemeklerden önce ve yatarken) evde kan şekeri izlemi yapmalıdır<sup>1</sup>.

## 22.2.4 Renal Transplant Sonrası Diyabet Tedavisi

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

'Renal Transplant Sonrası Diyabet' tedavisinde basamaklı tedavi yaklaşımı benimsenmeli, öncelikle nonfarmakolojik tedavi önerileri; diyet, egzersiz, kilo kontrolü ve yaşam değişiklikleri planlanmalıdır. Bu aşamadan sonra oral monoterapi, oral kombinasyon tedavisi ve gerekirse insülin tedavisi düşünülmelidir<sup>1,26</sup>.

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

'Renal Transplant Sonrası Diyabet' tedavisi için oral antidiyabetik (OAD) ilaç seçimi etkinlik, yan etki ve maliyet dikkate alınarak yapılmalıdır. Yeni OAD'lerin glukokortikoid ve immünsüpresif ilaçlara bağlı olarak gelişen diyabette kullanımlarıyla ilgili deneyim azdır. Glukokortikoid ile ilişkili diyabet, hafif düzeyde APG yüksekliği fakat önemli derecede tokluk kan glukoz yüksekliği ve insülin duyarılılığında azalma ile karakterizedir<sup>27</sup>.

'Renal Transplant Sonrası Diyabet' gelişen hastalarda diyabet tedavisine geniş deneyim ve ucuz oldukları için oral sülfonilürelerle ile başlanabilir. Hafif orta derecede renal yetersizliği olan hastalarda sülfonilüre kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda *gliburid*'in renal atılımının azalması nedeniyle birikebileceği ve hipoglisemi riskini artırabileceğinden dolayı *glipizid* ve *glimepirid* tedavileri seçilmelidir<sup>28</sup>.

Sülfonilüre kullanılmayan hastalarda meglitinid grubundan *repaglinid* veya *nateglinid* iyi bir alternatif olabilir. Meglitinidler renal ya da karaciğer yetersizliğinde kontrendike olmamaları ve önemli ilaç etkileşimleri göstermemeleri nedeniyle avantajlı olmalarına karşın sülfonilürelere göre pahalı ilaçlardır<sup>29</sup>.

Sülfonilüre ve meglitinid kullanılmayan hastalarda çok fazla veri olmamasına rağmen bazı otörler inkretin etkili ilaçlar

ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4i) kullanılabilirliğini belirtmektedir<sup>30</sup>.

Tiyazolidindionlar bu hastalarda kemik kaybı, ödem riski ve hepatik disfonksiyon nedeniyle kullanılmamalıdır. Alfa glukozidaz inhibitörleri (AGI) ilk ve ikinci ilaç olarak kullanılmamalıdır. Sadece diğer seçenekler kullanılmadığı zaman önerilebilir. Pahalı olmasının yanında, özellikle mikofenilat mofetil kullananlarda gastrointestinal yan etkileri fazla olması, kullanımını sınırlamaktadır.

Kullanımı açısından herhangi bir kontrendikasyon yok ise bu hastalarda *metformin* tedavisi tek başına ya da diğer diyabet tedavileriyle birlikte kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Buna karşın bazı yazarlar renal yetersizlikte laktik asidoz riskini artırabileceği için metformin kullanımını önermemektedirler.

'Renal Transplant Sonrası Diyabet' gelişen hastaların çoğu, özellikle APG >200 mg/dL ise insülin tedavisine gereksinim duyar<sup>27,31</sup>. Akut hiperglisemi varlığında (APG >300 mg/dL) hastalar hastaneye yatırılarak intensif insülin tedavisi planlanmalıdır<sup>1</sup>. Metabolik dekompanasyon varlığı, oral ilaçların yan etkisi olması veya oral ilaçların kontrendike olması durumunda ya da oral ilaç tedavileri altındaki hastalarda, HbA1c düzeyinin >%7 olması halinde insülin tedavisi başlanmalıdır<sup>1,27,31</sup>. Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda insülin tedavisi hakkında çok sınırlı veri bulunmaktadır. Bu hastaların insülin tedavisi planlanması için endokrinoloji uzmanlarıyla işbirliği yapılması uygun olacaktır. Glukokortikoid alanlarda diurnal glukoz paterni glukokortikoid almayanlardan farklıdır. Sabahları sadece 5 mg steroid alınmasıyla bile tipik olarak geç öğleden sonra ya da akşam üzeri kan glukoz piki oluşabilmektedir. Bu hastalarda çoğunlukla çoklu insülin enjeksiyonları önerilmektedir. Glukokortikoidlerin kullanılmasıyla öğleden sonra-akşam üzeri oluşan spesifik kan glukoz pikleri için sabah orta etkili *NPH* insülin uygulaması önerilebilir. İnsülin *glargin* kullanımıyla sabah kan glukoz yükseklikleri kontrol altına alınabilir. Postprandiyal dönemdeki kan glukoz yüksekliklerinin tedavisi için ise kısa/hızlı etkili insülinler; *lispro*, *aspart*, *glulisin* uygulamaları önerilebilir.

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

## 22.2.5 Renal Transplant Sonrası Diyabet Gelişen Hastaların İzlemi

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

## KAYNAKLAR

1. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant*, 19(3): 291-8, 2005.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*, 34(Suppl 1): S11-S61, 2011.
3. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, et al. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care*, 25(3): 583-92, 2002.
4. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: an application of 2003 International Guidelines. *Transplantation*, 80(7): 945-52, 2005.
5. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation*, 88(3): 429-34, 2009.
6. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis*, 44(3): 529-42, 2004.
7. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, et al. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation*, 91(7): 757-64, 2011.
8. Chakkerla HA, Knowler WC, Devarapalli Y, et al. Relationship between inpatient hyperglycemia and insulin treatment after kidney transplantation and future new onset diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(9): 1669-75, 2010.
9. Mathew JT, Rao M, Job V, et al. Post-transplant hyperglycaemia: a study of risk factors. *Nephrol Dial Transplant*, 18(1): 164-71, 2003.
10. Shah T, Kasravi A, Huang E, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation*, 82(12): 1673-6, 2006.
11. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 3(2): 178-85, 2003.
12. Hur KY, Kim MS, Kim YS, et al. Risk factor associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care*, 30(3): 609-15, 2007.
13. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant*, 5(10): 2433-40, 2005.
14. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med*, 154(1): 97-101, 1994.
15. Hjelmestaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation*, 64(7): 979-83, 1997.
16. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation*, 61(10): 1475-8, 1996.
17. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract*, 15(5): 469-74, 2009.
18. Bloom RD, Crutchlow MF. New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3 (Suppl 2): S38-48, 2008.
19. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 318(7191): 1104-107, 1999.
20. Weir MR, Fink JC. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis*, 34(1): 1-13, 1999.
21. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation*, 68(3): 396-402, 1999.
22. Schold JD, Kaplan B, Chumblor NR, et al. Access to quality: evaluation of the allocation of deceased donor kidneys for transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 16(10): 3121-7, 2005.
23. Hamer RA, Chow CL, Ong AC, et al. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation*, 83(1): 36-40, 2007.
24. Wauters RP, Cosio FG, Suarez Fernandez ML, et al. Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. *Transplantation*, 94(4): 377-82, 2012.
25. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation*, 65(3): 380-4, 1998.
26. Davidson J, Wilkinson A, Dental J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*, 75(10 Suppl): S53-24, 2003.
27. Hoogwerf B, Danese RD. Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am*, 25(3): 489-505, 1999.
28. Kasayama S, Tanaka T, Hashimoto K, et al. Efficacy of glimepiride for the treatment of diabetes occurring during glucocorticoid therapy. *Diabetes Care*, 25(12): 2359-60, 2002.
29. Türk T, Pietruck F, Dolff S, et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant*, 6(4): 842-6, 2006.
30. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, et al. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation*, 92: e56-e57, 2011.
31. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 26(3): 631-45, 1997.

KISIM: 7

# **DIABETES MELLİTUSLU HASTANIN İZLEM VE BAKIMI**





Doç. Dr. Dilek YAZICI

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL

## ÖZET

Diyabetin klinik tablosu genel olarak diyabet tipine göre değişmektedir. Tip 1 diabetes mellitus (DM) hiperglisemiyle ilişkili poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı ve görmede bulanıklık gibi belirtilerle ve bazı hastalarda diyabetik ketoasidoz (DKA) ile prezante olurken tip 2 DM çok daha sinsi bir şekilde başlamaktadır. Tip 2 DM'li hastaların çoğunluğu asemptomatiktir ve hiperglisemi, yapılan laboratuvar tetkikleri ile ortaya çıkar. Tip 1 DM'nin immün aracılıklı olan *tip 1A* ve immün aracılıklı olmayan *tip 1B* tipleri mevcuttur. Tip 1A'da otoimmünite rol oynarken, adacık antikorları ile birlikte beta hücre rezervi azalmıştır. Tip 1B'nin ise etyolojisi belli değildir. DKA ile prezante olup daha sonrasında değişken beta hücre cevabına bağlı klinik tablolarla seyredebilir. Bu tip diyabete ayrıca '*ketoza eğilimli diyabet*' de denilmektedir. Bunların yanında immün aracılıklı diyabetin tip 1 diyabete göre daha geç yaşta ve daha yavaş prezante olduğu, ve hastalarda ek olarak insülin direncinin de gözlendiği '*latent autoimmune diabetes of adults*' (LADA), tip 1 ve tip 2 diyabet arası bir başka diyabet tipidir. '*Duble diyabet*' (DD) ise fenotip olarak tip 2 DM'yi andıran ancak antikor pozitifliği de mevcut olan daha çok çocuk ve adolesan yaş grubunda görülen diyabet türüdür. Diyabetin türü ne olursa olsun hastalarda aşikar diyabet ortaya çıkmadan önce '*bozulmuş açlık glukozu*' (BAG) ve '*bozulmuş glukoz toleransı*' (BGT) gibi glukoz metabolizmasında bozulmanın başladığı ve '*prediyabet*' olarak adlandırılan evreler mevcuttur. BAG'de hastanın açlık plazma glukozu (APG), normal sınırların üzerinde ancak diyabet tanısı konacak kadar yüksek değildir. BGT'de ise oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2-st PG düzeyi normalin üzerindeyken, diyabet tanısı konacak kadar yüksek değildir.

## 23.1 TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Tip 1 diabetes mellitus (DM), genel olarak beta hücre hasarıyla giden ve mutlak insülin eksikliği ile karakterize diyabet tipidir. Tip 1 DM'nin çocuklarda en sık görüldüğü dönem pubertedir. Tip 1 DM, erişkin popülasyonda görülen diyabetin %5-10'unu teşkil etmektedir<sup>1</sup>. Hastalarda görülen bulgu ve belirtiler, hiperglisemi ve hipergliseminin sıvı-elektrolit dengesi üzerine etkileriyle ilgilidir. Bu belirtiler poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı ve görmede bulanıklıktır. Poliüri genel olarak hastanın kan glukoz düzeyi, böbreğin glukoz tutulum eşiği olan 180 mg/dL'yi anlamlı olarak aştığında gözlenir. Glukozüri ozmotik diürez ve poliüri dolayısıyla hipovolemiye ve buna bağlı polidipsiye yol açar. Belirtilerin başlamasına infeksiyonlar da neden olabileceğinden dolayı ateş, boğaz ağrısı, öksürük veya dizüri gibi infeksiyon belirtileri de mevcut olabilir. Özellikle çocuklarda şikayetlerin başlaması çok kısa bir zaman zarfında gerçekleşebilir. Daha

yaşlılarda belirtiler daha sinsi olabilir ve haftalar veya aylar süren bir belirti dönemi olabilir.

Yeni tanı almış erişkin tip 1 DM'li popülasyonun %25'i diyabetik ketoasidoz (DKA) ile prezante olabilir<sup>2</sup>. Böyle bir durumda da diyabetin bu akut komplikasyonu ile ilişkili ek belirtiler görülebilir. Bunlar karın ağrısı, mide bulantısı ve kusma gibi belirtilerdir. Belli bir zaman zarfında müdahale edilmediği takdirde, sersemlik hissinden letarji veya komaya kadar varabilen mental durum değişiklikleri eklenebilir.

İnsülinin sekretuar kapasitesinde azalma, erişkin tip 1 DM hastalarında, çocuklarla karşılaştırıldığında daha yavaştır<sup>2</sup>. Dolayısıyla erişkin tip 1 DM hastalarında belirtilerin başlangıcından tanı konulmasına kadar geçen zaman (tanı aşaması) daha uzun olabilir ve hiperglisemiye bağlı şikayetlerinin görülme süresi çocuklara göre daha uzundur<sup>3</sup>.

Tip 1 DM, klinik olarak belirgin hale gelmeden önce bu kişiler tamamen normal görünseler de beta hücre hasarı, bu

evrede çeşitli antikorların saptanmasıyla belirlenebilir. Tip 1 DM, genel olarak *anti-glutamik asit dekarboksilaz* (anti-GAD), *adacık hücresi sitoplazmik antikoru* (islet cell cytoplasmic antibody: ICA), *anti-transmembran protein tirozin fosforaz antikoru* (islet associated protein 2: IA-2), *anti-fogrin antikoru* (ICA512), *insülin otoantikoru* (islet autoantibody: IAA) veya çinko transporter 8 antikoru (zinc transporter 8 antibody: anti-ZnT8) gibi adacık antikorlarının varlığıyla karakterizedir. Bu antikorlardan biri veya daha fazlası mevcut olan kişilerde immün-aracılıklı diyabet, yani tip 1A diyabet vardır denilebilir.

Dolayısıyla tip 1 DM, beta hücre hasarında otoimmünitenin rol oynayıp oynamamasına göre *tip 1A DM (immün aracılıklı diyabet)* ve *tip 1B DM (idiyopatik diyabet)* olarak ikiye ayrılır<sup>4</sup>.

### 23.1.1 İmmün-aracılıklı Diyabet

Bu tip diyabette beta hücre hasar hızı oldukça değişkendir. Bazı kişilerde çok hızlı olurken (çoğunlukla bebekler ve çocuklarda), bazılarında (genel olarak erişkinlerde) daha yavaştır. Özellikle çocukluk ve adolesan döneminde, hastalık DKA ile prezante olabilir. Diğerlerinde hafif hiperglisemi görülüp infeksiyon veya stres durumunda ciddi hiperglisemi veya DKA ile kendini gösterebilir. Başka bir alt grup hastada ise, özellikle erişkin popülasyonda, yıllarca DKA'yı engelleyecek şekilde beta hücre fonksiyonu korunup, hasta en sonunda insülin-bağımlı hale gelebilir. İmmün aracılıklı diyabet sıklıkla çocukluk çağında veya adolesan çağında görülmekle birlikte, her yaşta, 8. veya 9. dekatlarda bile ortaya çıkabilir<sup>4</sup>. İnsan lökosit antijenleri (human leucocyte antigen: HLA) kompleksinin DQ-A ve DQ-B loküslerindeki belirli haplotip veya alellerle kuvvetli ilişki göstermektedir<sup>5</sup>.

Akılda tutulması gereken bir durum, tip 1A DM'de Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, miyasteni ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıkların görülme riskinin de artmış olmasıdır<sup>4</sup> (Tablo 23.1).

Tip 1A aslında kronik bir otoimmün hastalıktır<sup>6</sup>. Genetik yatkınlıktan başlayıp beta hücrelerinin tamamen veya tama yakın hasarına neden olan bir süreçle sona ermektedir (Şekil 23.1). Adacık antijen ekspresyonunu tetikleyen ve antikor oluşumunu etkileyen faktörler bilinmemektedir. Bunlar hayatın ilk yılında çıkabileceği gibi erişkin dönemde de çıkabilir. Adacık hücre antikoru olan hastalardan bir kısmı hayatları boyunca diyabet geliştirmemektedir<sup>7,8</sup>.

Klinik olarak tip 1 diyabetin çeşitli dönemleri mevcuttur<sup>9</sup>.

**a. Preklinik dönem:** Genetik olarak eğilimi olanlarda beta hücrelerine karşı otoimmünitenin başladığı ancak hastada henüz klinik bir belirtinin olmadığı dönem "Preklinik dönem" olarak tanımlanmaktadır. Bu dönemin tanımlanabilmesi için

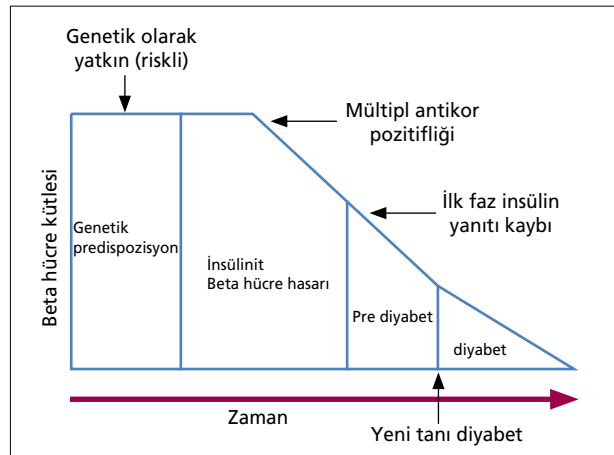
Tablo 23.1. Tip 1 diyabete eşlik eden otoimmün hastalıklar<sup>4</sup>.

Tip 1 diyabete eşlik eden otoimmün hastalıklar
• Graves hastalığı
• Hashimoto tiroiditi
• Addison hastalığı
• Vitiligo
• Çölyak hastalığı
• Otoimmün hepatit
• Miyastenia gravis
• Pernisiyöz anemi
• Hipogonadizm

genetik risk faktörleri, humoral otoimmünite belirteçleri ve erken faz insülin sekresyon bozukluğunun görülmesi gereklidir. Bu dönemde GAD, endojen insülin ve ICA512'ye karşı gelişmiş adacık antikorları görülebilir<sup>10</sup>. Tip 1 diyabet gelişen hastaların %80'inde ilk aylarda bu tip antikorlardan en az ikisi saptanır<sup>9</sup>.

Beş yaş altında tip 1 diyabet gelişen çocuklarda insülin otoantikoru yüksek bulunmaktadır<sup>11,12</sup>. IAA yüksekliğinin küçük çocuklarda diyabet görülmesi için en iyi gösterge olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında erişkinde tip 1 diyabet gelişmesi için de en iyi göstergenin anti-GAD antikoru olduğu düşünülmektedir<sup>13</sup>.

Adacık hücresi sitoplazmik antikorları immün flüresan (İF) tekniğiyle, pozitif İF'nin görüldüğü son titrasyon noktasına göre arbitrer olarak JDF ünitesi (Juvenile Diabetes Foundation unit) ile değerlendirmekte ve ICA >10 JDF ü pozitif kabul edilmektedir. Diğer adacık antikorları ise RIA (radioimmuno assay), radyoligand binding veya ELISA



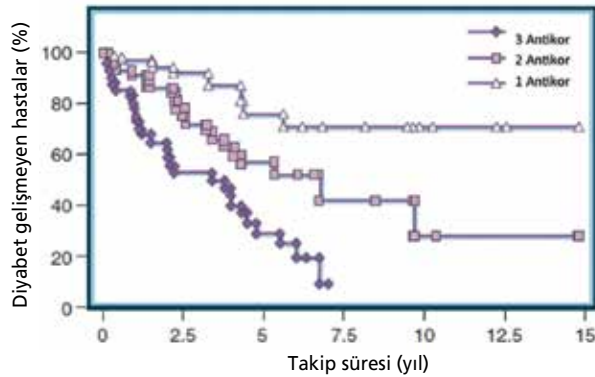
<sup>4</sup>Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med. 1986 May 22;314(21):1360-8'den modifiye edilmiş haliyle Williams Textbook of Endocrinology'den alınmıştır<sup>6</sup>.

Şekil 23.1. Tip 1 diyabetin doğal seyri. Tip 1A diyabetin gelişiminde yer alan hipotetik gelişim basamakları.

(enzyme linked immunosorbent) gibi laboratuvar analizleri ile ölçülmekte ve genel olarak kontrol grubunun 99. persantilinin üzerindeki eşik değerine göre değerlendirilmektedir. Anti-GAD, IA-2, ICA512 ve IAA söz konusu olduğunda, 100 normal kişiden 4'ünde bir veya daha fazla antikorun pozitif olacağı düşünülmektedir. Çocukluk çağı tip 1 diyabet prevalansına bakılacak olursa antikor pozitif olan kişilerde ya diyabet gelişmemekte ya da çok geç yaşlarda gelişmektedir. Özellikle metodolojik sorunlar nedeniyle, tek antikor ölçümlerinin pozitif prediktif değeri düşük bulunmaktadır<sup>13</sup>.

Antikor pozitifliğinin anlamlı olabilmesi hastalık olasılığı göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Aşikar (klinik) diyabeti olan ve tek bir adacık hücre antikoru pozitif bulunan bir hastada tip 1A DM olasılığı yüksektir. İki veya daha fazla antikor pozitifliğinde diyabet riski artmaktadır<sup>7,14</sup>. Tip 1A DM tanısı alanların birinci derecede akrabalarına bakıldığında, iki veya daha çok antikor varlığı ile takip eden 10 yıl içinde diyabet gelişme riski %90 iken, tek antikor varlığında bu oran %20'lerdedir<sup>14</sup> (Şekil 23.2). Üç antikor bir arada bulunanların neredeyse tamamında 5 yıl içinde tip 1 diyabet gelişmektedir<sup>15,16</sup>. Preklinik dönem çocukluk çağında çok kısa olmasına karşın; ileri yaşlarda aylar, hatta yıllarca sürebilir<sup>17,18</sup>.

Adacık antikorları pozitifliğinden klinik diyabet başlangıcına kadar olan süreyi belirlemek için *intravenöz glukoz tolerans testi* (IVGTT) kullanılabilir<sup>19</sup>. Bu testte 0.5 g/kg glukoz 3 dakika içinde verilir ve bazal ve infüzyon bitimini takibeden 1. ve 3. dakikalardaki insülin düzeyleri belirlenir<sup>20,21</sup>. Bir yıl içinde aşikar diyabet gelişen hastaların çoğunda IVGTT sırasında ilk faz insülin salınımı görülmemektedir<sup>13</sup>. IVGTT'de



<sup>14</sup>Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD and ICA512 bdc/IA-2 otoantibodies. *Diabetes* 1996; 45: 926-33'den modifiye edilerek alınmıştır<sup>14</sup>.

**Şekil 23.2. Tip 1 diyabetlilerin birinci derecede akrabalarında tip 1 diyabete ilerleme hızı. Hastalar insülin, glutamik asit dekarboksilaz (GAD65) ve tirozin fosfotaz IA-2 (ICA512)'ya karşı gelişmiş adacık hücre antikor sayısına göre gruplara ayrılmıştır.**

insülin salınımında bozuklukla birlikte ICA varlığı, bu kişide 5 yıl içinde tip 1 DM gelişme riskinin %50 olduğunu öngördürür<sup>9</sup>. Mevcut beta hücre rezervini değerlendirmek için kullanılacak yöntemlerden biri de C-peptid düzeyi ölçümüdür. C-peptid düzeyi genelde açlıkta, intravenöz glukagon sonrasında veya standart sıvı yemek sonrasında ölçülebilir. C-peptid düzeyleri özellikle insülin salınımındaki azalmaya yönelik verilen tedavilerin etkisini değerlendirmek için kullanılır<sup>13</sup>. Tip 1 DM'de progresyonu göstermede kullanılan başka basit bir ölçüt ise HbA1c'dir. Bu değer prediabetik bireylerde aşikar hiperglisemi ortaya çıkmadan önceki 1-2 yılda normal sınırlarda dahi olsa yavaş yavaş artmaktadır. *Bozulmuş açlık glukozu* (BAG) veya *bozulmuş glukoz toleransı* (BGT), diyabet tanısından 6 ay önce mevcuttur<sup>13</sup>.

**b. Erken klinik dönem:** Bu dönemde hiperglisemi ve buna bağlı klinik belirtiler başlamıştır, ancak beta hücre rezervi mevcuttur. Tanı ve tedavisi gecikmiş hastalarda bulantı, kusma, aseton kokusu, şuur bulanıklığı, abdominal ağrı gibi diyabetik ketoz veya DKA göstergesi belirtiler ortaya çıkabilir<sup>9</sup>.

**c. Remisyon dönemi:** Tip 1 diyabetin başlangıcından kısa bir süre sonra hastaların %10 ile 30'unda görülen ekzojen insülin ihtiyacının azaldığı, hastanın endojen insülin ile glukoz regülasyonunu sağladığı '*balayı dönemi*' olarak adlandırılan bir remisyon dönemi mevcuttur<sup>9</sup>. Bu dönem, otoimmün yıkımdan arta kalan hücrelerin rejenerasyonu ile endojen insülin salgısının arttığı bir dönemdir. Süresi 1-2 haftadan bir yıla kadar uzayabilir. Tip 1 DM'nin başlangıç yaşı ne kadar erkense o kadar kısa, ne kadar geçse o kadar uzun olabilir<sup>17,22</sup>.

Remisyon dönemi yeni bir otoimmün atak sonrasında sonlanır. Remisyonun bitiş sürecinde önce hipoglisemik ataklar görülebilir, sonra da hiperglisemi yerleşir<sup>9</sup>.

**d. Klinik dönem:** Klinik belirtilerin tam olarak ortaya çıktığı ve beta hücre rezervinin çok düştüğü (C-peptid <0.1 ng/mL) dönemdir. Bu dönemde otoantikor titreleri azalmıştır. Hiperglisemin kontrolü güçtür ve DKA, hipoglisemi gibi akut komplikasyonlara daha sık rastlanır. Bunun yanında kronik komplikasyonlar da bu süreçte başlamaktadır<sup>9</sup>.

**e. İleri klinik komplikasyonlu dönem:** Endojen C-peptid düzeylerinin oldukça azaldığı ve kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların çıktığı dönemdir. Hastada gün içinde hipoglisemik ve hiperglisemik ataklar görülür. Bu dönemde glisemi regülasyonu çok güçtür.

### 23.1.2 Latent Autoimmune Diabetes of The Adults (LADA)

Otoimmün diyabet, erişkinlerde fenotipik olarak üç şekilde meydana gelmektedir: LADA, erişkin başlangıçlı tip 1 DM ve fenotipik olarak tip 2 DM gibi görünen, obez ve antikorları

pozitif olan hastalar (tip 1.5)<sup>23</sup>. Tip 1 DM çocukluk çağında görüldüğü bir tabloyla ortaya çıkarken, erişkin diyabetlilerin %2 ile %12'sinde klinik prezentasyon genel olarak tip 2 DM'yi andırabilir. *Latent autoimmune diabetes of adults* (LADA) terimi, tip 2 DM fenotipinde olup klinik olarak DKA ve kilo kaybı olmaksızın, prezente olan ve anti-GAD pozitifliği olan erişkin hastalar için, ilk kez Zimmet tarafından kullanılmıştır<sup>24</sup>. Tipik LADA hastası, genel olarak 35 yaşın üzerinde ve obez olmayan bir hasta tipi olup diyabet, başlangıçta diyetle kontrol altına alınabilmektedir. Ancak kısa bir süre (aylar-yıllar) içinde diyet modifikasyonu kan glukoz kontrolü için yetmeye başlar ve oral ajanlara daha sonra da insülin tedavisine geçilir. LADA hastalarında insülin tedavisine geçiş, antikor negatif olan tip 2 DM hastalarına göre daha çabuktur. Bu hastalar için son klinik tablo kilo kaybı, ketoza eğilim, istikrarsız glisemi ve iyice azalmış C-peptid düzeyleridir<sup>25</sup>.

Bu hastalarda hiperglisemi sinsi başlangıçlıdır, DKA riski düşüktür. Klasik olarak obez olma eğiliminde olan tip 2 DM hastalarına göre, normal kiloda veya hafif fazla-kiloludurlar. Bu hastalarda *akantozis nigrikans* ve *akrokordonlar* gibi insülin direncine bağlı bulgulara rastlama olasılığı azdır<sup>26,27</sup>. Tip 1 DM, tip 2 DM ve LADA'nın ayırıcı tanısında kullanılabilecek özellikler Tablo 23.2'de görülmektedir<sup>28</sup>.

Erişkinlerde görülen otoimmün diyabetin çocukluk çağı tip 1 DM ile aynı etyolojiye sahip olup olmadığı bilinmemektedir<sup>23</sup>. LADA tanımını standardize edebilmek için *Immunology of Diabetes Society* (IDS) aşağıdaki kriterlerin varlığını şart koşmaktadır<sup>29</sup>:

1. Tanı yaşının 30 yaş ve üzerinde olması
2. Tip 1 DM hastalarında sık olarak bulunan dört antikordan (ICA, anti GAD, IA-2 ve IAA) en az birinin mevcut olması

3. Tanıyı takip eden 6 ay içinde insülin tedavisine ihtiyaç olmaması

Erişkinlerde görülen latent otoimmün diyabet, antikor titreri, beden kütle indeksi (BKİ) ve insülin bağımlılığına ilerleme oranı değişken olan bir hasta grubunu teşkil etmektedir<sup>30</sup>. Anti-GAD antikor titresi yüksek olan hastaların, düşük olanlara göre, BKİ daha düşük olup daha az endojen insülinleri (düşük C-peptid düzeyleri) olduğu görülmektedir ve bunlar daha hızlı bir şekilde insüline bağımlı hale gelmektedir<sup>31</sup>. LADA tanısı için adacık antikorlarının pozitif olması beklense de tüm erişkin başlangıçlı diyabetlilerde antikor taraması yapılması maliyet-etkin olmaması nedeniyle önerilmemektedir. Bu nedenle erişkin başlangıçlı diyabetlilerde beta hücre fonksiyonun belirlenebilmesi için C-peptid düzeyinin ölçülmesi uygun olabilir. Özellikle başlangıç evresinde olan tip 2 DM'lilerde anlamlı bir beta hücre rezervi kaybı beklenmediğinden C-peptidi düşük olan hastalarda antikor taraması yapılması mantıklıdır<sup>32</sup>.

Fourlano ve ark.'nın LADA taraması için öne sürdüğü beş klinik özellik mevcuttur<sup>33</sup>, bu kriterlerden iki veya daha fazlasının bulunmasının, Anti-GAD bakılmasına göre, %90 duyarlılık ve %71 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir<sup>31</sup>.

Bu kriterler:

1. <50 yaş diyabet başlangıcı
2. Semptomların akut olarak başlaması
3. BKİ <25 kg/m<sup>2</sup> olması
4. Ailede otoimmün hastalık öyküsü
5. Hastanın kendisinde otoimmün hastalık öyküsü bulunmasıdır.

Tablo 23.2. **Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve LADA'nın karşılaştırılmalı klinik ve laboratuvar özellikleri.** 'Appel SJ, Wadas TM, Rosenthal Rset alF. Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA): an often misdiagnosed type of diabetes mellitus. *J Am Acad Nurse Pract*, 21: 156-9, 2009'den modifiye edilmiştir<sup>28</sup>.

Özellik	Tip 1 DM	LADA	Tip 2 DM
Başlangıç yaşı (yıl)	<35	>35	>35
Başlangıç hızı	Hızlı	Yavaş	Yavaş
Hayat tarzı değişikliği veya oral ilaçlara yanıt	Kötü	Kabul edilebilir, zamanla bozulur	İyi
DKA sıklığı	Yüksek	Düşük	Düşük
Ailede DM öyküsü	Sık değil	Sık değil	Sık
Hasta veya ailesinde diğer otoimmün hast.	Sık	Sık	Sık değil
Vücut kompozisyonu	Fit/Zayıf	Normal/Fazla kilolu	Fazla kilolu/Obez
Akantozis nigrikans	Mevcut değil	Mevcut	Mevcut
Metabolik sendrom veya komponentleri	Mevcut değil	Mevcut değil	Mevcut
C-peptid düzeyi	Ölçülemez/Düşük	Düşük/Normal	Normal/Yüksek
Anti-GAD/ICA/Anti-IA2	Pozitif	Pozitif	Negatif

DM: Diabetes mellitus, DKA: Diyabetik ketoasidoz, GAD: Glutamik asit dekarboksilaz, ICA: Adacık hücreli sitoplazmik antikor, IA-2: Tirozin fosfotaz.

Obezite ve insülin direncinin LADA'daki rolü tartışmalıdır. Bu hastalar fenotipik olarak zayıftan obeze kadar geniş bir spektrumdadır. İnsülin duyarlılığındaki değişikliklerin bu geniş spektrumu etkileyebileceği düşünülebilir. LADA hastalarında insülin duyarlılığında azalmanın çocukluk-çalışma başlangıçlı tip 1 diyabetlilere göre daha hızlı olabileceği iki küçük çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda insülin direnci ölçümü için HOMA kullanılırken, insülin direncini değerlendirmek için altın standart olan öglisemik hiperinsülinemik klamp tekniği kullanılarak yapılan bir çalışma yoktur<sup>34,35</sup>. LADA'da insülin direnciyle ilişkili metabolik sendrom riski, benzer yaşta tip 2 diyabetlilere göre daha düşük olsa da genel popülasyona göre artmıştır<sup>36</sup>.

Sonuç olarak tip 1 DM ve LADA, otoimmün diyabetin yaşla ilgili insülin sekresyon kapasitesi ve insülin duyarlılığının azalması spektrumunda değişik şekilde prezente olan formları gibi düşünülmektedir. LADA ve erişkin-başlangıçlı tip 1 DM arasında ayırım yapmak zordur. İkisi de insülin bağımlılığı spektrumunun iki ayrı ucu olarak kabul edilebilir<sup>37</sup>.

### 23.1.3 İdiyopatik Diyabet (ketoza eğilimli diabetes mellitus)

Önceleri 'Flatbush diyabet', 'atipik diyabet', 'tip 1B DM' veya 'ketoza eğilimli tip 2 DM' gibi isimler alan bu diyabet tipi son dönemde 'ketoza eğilimli DM' olarak adlandırılmaktadır. Bu grup hastalar, -hastalık DKA ile ortaya çıkmasına rağmen- otoimmün tip 1 DM'nin tipik özelliklerini taşımazlar. Etiyolojisi bilinmemektedir. Bu diyabet tipinde otoimmünite varlığı gösterilememiştir. Bu hasta grubu çok küçük bir oranı oluşturmakta ve çoğunlukla Afrikalı veya Asyalı kökenden gelmektedir. Ancak son dönemde prevalansı dünya çapında artmaktadır<sup>38</sup>. DKA ile başvurmalarına rağmen bu hastaların bir kısmının zaman içinde insülin bağımsız hale geldikleri görülmektedir<sup>39</sup>. Epizodik olarak DKA'ya girmelerinin yanında bu epizodların arasında değişken derecede insülin yetersizliği göstermektedir. Bu tip DM'de kalıtsal geçiş çok önemliken, HLA ile ilişki gösterilememiştir. Mutlak insülin ihtiyacı hastalığın evrelerine göre değişmektedir<sup>4</sup>.

Bu grup hastaları klinik olarak farklı alt gruplara ayırabilmek için dört değişik sınıflama sistemi kullanılmaktadır<sup>40</sup>: Amerikan Diyabet Derneği (ADA) sistemi, modifiye ADA sistemi, BKİ'ye dayalı sistem ve Aβ sistemi. Bu sınıflamayı yapmadaki amaç, klinisyenlerin geçici insülin ihtiyacı olan ve kalıcı olarak insülin tedavisine ihtiyaç duyan hastaları ayırabilmelerini sağlamaktır.

**Amerikan Diyabet Derneği sistemi:** KA ile prezante olup antikor tespit edilen hastalar Tip 1 diyabet, antikor tespit edilmeyenler idiyopatik tip 1 DM veya tip 1B DM olarak adlandırılırlar. Bu ikinci gruptaki hastalar tip 2 DM fenotipinde olup bazılarının zamanla insülin ihtiyacının ortadan kalktığı gözlenmektedir.

**Modifiye ADA sistemi:** Burada ketoza eğilimli diyabet üç gruba ayrılmaktadır. Beta hücre otoantikörleri olanlar tip 1A DM olarak tanımlanmaktadır. Otoantikör saptanmayanlar retrospektif olarak uzun süreli insüline bağımlı olmaları veya insüline bağımlı olmamaları açısından ayrılmaktadır. 'ketoza eğilimli insüline bağımlı DM' hastaları beta hücre fonksiyonu azalmış tip 1 DM özelliklerini taşıdıkları halde; 'ketoza eğilimli insüline bağımlı olmayan DM' hastaları beta hücre rezervi uzun süre korunmuş tip 2 DM'nin klinik özelliklerini taşımaktadır.

**Beden kütle indeksine dayalı sınıflama:** Bu sınıflama ketoza eğilimli DM hastalarını zayıf (BKİ <28 kg/m<sup>2</sup> olan klinik açıdan tip 1 DM'ye benzeyen) ve obez (BKİ >28 kg/m<sup>2</sup> olan klinik açıdan tip 2 DM'ye benzeyen) olarak iki gruba ayırmaktadır.

**Aβ sistemi:** Bu sistem ketoza eğilimli DM hastalarını, otoantikör varlığı ve açlık veya glukagon ile uyarılmış C-peptid düzeylerinden yola çıkarak beta hücre rezervinin varlığına göre dört gruba ayırmaktadır:

- 1) A+β- otoantikörler var, beta hücre rezervi yok
- 2) A+β+ otoantikörler var, beta hücre rezervi var
- 3) A-β- otoantikörler yok, beta hücre rezervi yok
- 4) A-β+ otoantikörler yok, beta hücre rezervi var

A+β- ve A-β- grubundaki hastalar birbirlerinden immüno-lojik veya genetik olarak farklı olmalarına rağmen, klinik olarak tip 1 DM özellikleri taşımaktadırlar. Bunlar ADA sınıflama sisteminde tip 1A DM veya tip 1B DM olarak adlandırılabilir. A+β+ ve A-β+ grubundaki hastalar birbirlerinden immüno-lojik veya genetik olarak farklı olmalarına rağmen, klinik olarak tip 2 DM özellikleri taşımaktadırlar. Bunlar ADA sınıflama sisteminde tip 2 DM olarak adlandırılabilir.

A-β+ grubu, ketoza eğilimli DM hastalarının yaklaşık %50'sini teşkil etmektedir. Bu hastalar genel olarak DKA ile prezante olsalar bile tip 2 DM davranışı göstermektedir<sup>39,41,42</sup>.

Dört grup arasındaki klinik ve laboratuvar farklılıklar Tablo 23.3'te gösterilmiştir.

### 23.1.4 Duple Diyabet

Duple diyabet (DD) terimi, ilk olarak 1991 yılında ailesinde tip 2 DM öyküsü olan tip 1 DM'li hastalar arasında kilolu olup yüksek doz insülin kullanmasına rağmen yeterli glikemik kontrol sağlanamayan hastaların bulunması üzerine ortaya atılmıştır<sup>43</sup>. Aile öyküsü daha yoğun olan hastalarda insülin gereksiniminin daha fazla olduğu görülmüş, bazı çalışmalarda da ailesinde tip 2 DM öyküsü olan tip 1 DM'lilerde, mikro- ve makrovasküler komplikasyon riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. On altı Avrupa ülkesinin katılımıyla gerçekleştirilen 3250 tip 1 DM hastasının dahil edildiği

Tablo 23.3. KTP'in Aβ sistemi sınıflamasına göre klinik özellikleri. 'Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev*, 29: 292-302, 2008'den modifiye edilmiştir<sup>38</sup>.

	A+β-	A+β+	A-β-	A-β+	p
Sayı	18 (%17)	23 (%22)	11(%11)	51 (%50)	
Yaş	34 ± 17	38 ± 15	43 ± 14	42 ± 13	0.1
Tanı anındaki yaş	25 ± 17	26 ± 12	42 ± 12	39 ± 12	<0.0001
Diyabet süresi	9.1 ± 10.4	9.8 ± 8.7	0.9 ± 3.0	3.0 ± 4.8	<0.0001
Ailede diyabet öyküsü	9 (%50)	19 (%83)	9 (%82)	45 (%88)	0.01
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24.5 ± 3.9	23.0 ± 2.8	30.6 ± 7.6	29.4 ± 8.3	0.0003
Vücut ağırlığı kategorisi					
Zayıf	11 (%61)	17 (%74)	2 (%18)	17 (%33)	<0.0001
Fazla kilolu	5 (%28)	6 (%26)	4 (%36.)	13 (%26)	
Obez	2 (%11)	0	5 (%46)	21 (%41)	
Yeni başlangıçlı DM	3 (%17)	2 (%9)	10 (%91)	26 (%51)	<0.0001
Erkek/Kadın	1/1	1.3/1	0.6/1	1.7/1	0.4
Etnisite					
Afrika-Amerikalı	13 (%72)	9 (%39)	4 (%36.4)	14 (%27)	0.02
Hispanik-Amerikalı	2 (%11)	9 (%39)	4 (%36.4)	30 (%59)	
Beyaz Amerikalı	2 (%11)	5 (%22)	3 (%27.2)	6 (%12)	
Asya-Amerikalı	1 (%6)	0	0	1 (%2)	
Tekrarlayan DKA	7 (%39)	7 (%30)	1 (%9)	1 (%2)	<0.0001
6 ay sonunda insülin bırakma yüzdesi	0	0	5 (%45)	26 (%51)	<0.0001
12. ayda anti-diyabetik tedavi					
Sadece insülin	17 (%94)	23 (%100)	3 (%27)	17 (%33)	<0.0001
İnsülin ve OAD	1 (%6)	0	3 (%27)	8 (%16)	
Sadece OAD	0	0	3 (%27)	21 (%41)	
Sadece diyet ve egzersiz	0	0	2 (%19)	5 (%10)	

BKİ: Beden kütle indeksi; DKA: Diyabetik ketoasidoz, OAD: Oral antidiyabetik ilaç

prospektif '*The Epidemiology and Prevention of Diabetes*' (EURODIAB) çalışmasında, ailesinde tip 2 DM bulunan kadın hastalarda albuminüri gelişme riskinin, olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [(olasılık oranı: odds ratio) OR: 1.36, p=0.04]<sup>44</sup>. Bunun yanında 658 hastanın dahil edildiği '*Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications*' (Pittsburgh EDC) kohortunda ailede tip2 DM öyküsü olması, koroner arter hastalığı riskinde anlamlı bir artışla ilişkili bulunmuştur [OR: 1.89, %95 (güven aralığı) GA: 1.27-2.84]<sup>45</sup>.

Günümüzde obezite prevalansı, normal popülasyonda olduğu gibi tip 1 DM popülasyonunda da artmıştır. 1987 ve 2007 arasında Pittsburgh EDC kohortunda obezite prevalansı yedi kat ve kilolu olma riski de %47 artmıştır<sup>46</sup>. Başlangıçta tip 1 DM'li hastalarda, tanı öncesi kilo kaybı ve suboptimal glicemik kontrolle ilişkili olarak BKİ ortalamaları popülasyon normallerine göre düşük bulunurken, günümüzde tip 1 DM'lilerin BKİ ortalamaları normal popülasyondakine benzerdir. Son zamanlarda tip 1 DM'lilerde görülen göreceli kilo fazlalığı, esas olarak kültürel ve toplumsal faktörlere

ve yaşam tarzı değişikliklerine bağlansa da bunun yoğun insülin tedavisi uygulamasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Burada insülinin anabolik etkilerinin yanı sıra, idrarla daha az glukoz kaybının olması ve yeme paterninin değişmesinden kaynaklanan daha sık hipoglisemi tedavisi ve iştah uyarılması gibi faktörlerin de rol oynayabileceği düşünülmektedir<sup>47</sup>.

Pediyatrik diyabetik popülasyonda DD terimi, ilk kez Libman ve Becker tarafından kullanılmıştır<sup>48</sup>. Alternatif olarak '*hibrid diyabet*', '*tip 1.5 diyabet*', '*tip 3 diyabet*' veya '*latent otoimmün diyabet in the young*' (LADY) olarak tanımlanmaktadır. Tip 2 DM'li hastalarda beta hücre antikorlarının gösterilmesiyle tanı konulur<sup>49,50</sup>. Bu hastalarda tip 1 ve tip 2 DM fenotipleri çakışmaktadır (Tablo 23.4). Erişkin popülasyonda bu hastaların LADA olarak adlandırıldığı belirtilse de<sup>23,52,53</sup>, DD hastalarında insülin direnci ve obezite ön planda olmasına rağmen, LADA hastalarında bu özellikler ön planda değildir<sup>54</sup>. Buna göre LADA otoimmün diyabet spektrumunun bir ucunda yer alıp klasik tip1 DM'den sadece

Tablo 23.4. **Tip 1 diyabet, duple diyabet (DD) ve tip 2 diyabetin karşılaştırılmalı klinik ve laboratuvar özellikleri.** 'Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: double diabetes. *Trends in endocrinology and Metabolism*,18: 52-7, 2007'den modifiye edilmiştir<sup>51</sup>.

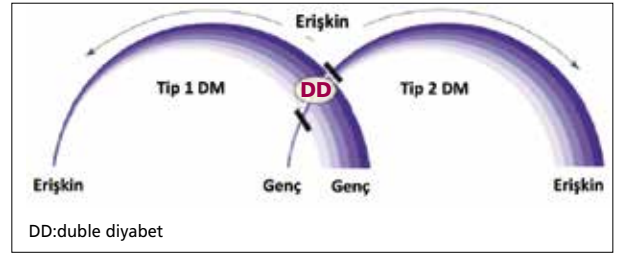
Özellik	Tip 1	DD	Tip 2
Başlangıç yaşı	Çocukluk +++ Adölesan +++ Erişkin +	Çocukluk ++ Adölesan ++ Erişkin (LADA) +	Çocukluk + Adölesan ++ Erişkin +++
Major genetik predispozisyon	MHC klas I ve II, InsVNTR, CTLA-4, PTPN22	?	APM1, PPAR $\gamma$ 2, PtdCho-1, TCF7L2
Çevresel faktörler	Diyet, virüsler Bebeklikte inek sütü	Hayat tarzı (diyet, sedanter hayat)	Hayat tarzı (diyet, sedanter hayat)
Adacık hücre antikorları	+++	+	-
Beta hücresine karşı T-hücre cevabı	+++	++	-
C-peptid salınımı	-	+	+++
İnsülin direnci	-/+	++	+++
İnflamatuvar göstergeler (sitokinler, adipokinler)	+	++	+++
Makrovasküler komplikasyonlar	+	++	+++

erişkin yaşta prezente olması ve tip 2 DM'yi çağrıştıran bazı antropometrik ve metabolik özellikler taşıması nedeniyle ayrılabilir<sup>37</sup>. DD, tip 1 ve tip 2 DM spektrumlarının çakıştığı noktada yer almaktadır (Şekil 23.3). DD tanısı, aşağıdaki durumların varlığında konulabilir<sup>51</sup>:

1. Klasik tip 1 DM olan çocuklara göre; tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, artmış BKi ve yüksek kardiyovasküler risk varlığı. Ailede tip 1 veya tip 2 DM bulunabilir.
2. Tip 1 DM'nin kilo kaybı, poliüri, polidipsi ve DKA gelişimi gibi tipik klinik özelliklerinin hepsinin bulunmaması. Klasik tip 1 DM'nin tersine, insülin tedavisinin ilk tedavi basamağı olmaması,
3. Adacık antikorlarının pozitif bulunması ancak tip 1 DM'ye göre antikor titrelere daha düşük ve MHC lokusuyla ilişkisinin daha zayıf olması,
4. Tip 1 DM ile karşılaştırıldığında, DD'de beta hücre otoimmünesiyle birlikte giden obez bir fenotip görülmesi

## 23.2 TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Önceleri insüline bağımlı olmayan DM, tip 2 diyabet veya erişkin-başlangıçlı diyabet olarak adlandırılan diyabetin bu tipi, tüm diyabetlilerin %90-95'ini oluşturmaktadır. Bu hastalarda insülin direncine eşlik eden kısmi insülin eksikliği mevcuttur. DM ortaya çıktığında genellikle iki durum da mevcuttur<sup>55</sup>. Bu hastalarda en azından başlangıçta veya çoğunlukla yaşamları boyunca insülin ihtiyacı olmamaktadır<sup>4</sup>. Tip 2 DM'nin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, bu hastalarda otoimmün beta hücre hasarı görülmemektedir<sup>55</sup>.



'Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: double diabetes. *Trends in endocrinology and Metabolism*,18: 52-7, 2007'den modifiye edilmiştir<sup>51</sup>.

Şekil 23.3. **Duple diyabet Tip 1 diyabet ve tip 2 diyabet spektrumlarının ortasında yer almaktadır.**

Tip 2 DM hastalarının çoğunluğu obezdir ve obezitenin kendisi de insülin direncini artırmaktadır. Kilo kriterine göre obez sayılmayanlar bile özellikle abdominal bölgede yağ deposu artmış olan kişilerdir. Diyabetin bu tipi yıllarca tanı almadan kalabilir. Bunun nedeni hipergliseminin yavaş gelişmesi ve erken dönemlerde hastada klasik hiperglisemi belirtilerine yol açacak kadar ağır olmamasıdır. Hastaların çoğunluğu asemptomattır ve hiperglisemi tesadüfen yapılan laboratuvar tetkikleri ile ortaya çıkar. Riskli gruplarda tarama programlarının gelişmesiyle semptomatik DM görülme olasılığı azalmıştır. Hastalar geriye doğru sorgulandıklarında hipergliseminin klasik semptomları olan poliüri, polidipsi, noktüri, bulanık görme ve daha seyrek olarak kilo kaybı olduğunu belirtirler. Tip 2 DM hastaları nadiren hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) ile prezente olur. Burada DKA'nın eşlik etmediği hiperglisemi, ciddi dehidratasyon ve bilinç bozuklukları görülebilir. Bu hastalarda DKA gelişmesi de nadirdir ve görüldüğü zaman da infeksiyon gibi başka bir durumun araya girmesiyle ortaya çıkar. Bu durum genel olarak beyaz ırktan olmayan etnik gruplarda görülür<sup>1</sup>.

Tip 2 DM'li hastalarda insülin düzeyleri normal veya artmış bulunabilir. Aslında beta hücre fonksiyonu normal olsa da hiperglisemiye düşürmek için çok daha yüksek düzeyde insülin salgılanması gerekmektedir. Tip 2 DM hastalarında insülin salınımında da problem olup insülin direncini kompanse edemeyecek düzeydedir. Tip 2 DM'de hastalık süresi arttıkça beta hücre rezervi azalmaktadır<sup>56</sup>. İnsülin direnci normale döner. Tip 2 DM gelişme riski yaş, obezite ve sedanter yaşam tarzıyla artmaktadır. Daha önceden gestasyonel diyabet (GDM) geçirmiş olan veya hipertansiyon ya da hiperlipidemi olan hastalarda daha sık görülmektedir. Değişik ırk ve etnik kökenli kişilerde sıklığı değişmektedir. Amerika yerlilerinde, Asyalı Hintlilerde, Hispanikler ve Afro-Amerikalılarda, Avrupalılara göre tip 2 DM riski artmıştır<sup>57</sup>. Hastalık kuvvetli bir genetik eğilim taşımaktadır. Tip 2 DM çoğunlukla erişkinlerde görülmesine rağmen, Avrupa-dışı kökenli olanlarda daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Hastalık her yaşta ortaya çıkabilir ve günümüzde çocuklarda ve adolesanlarda da görülmektedir<sup>58,59</sup>.

### 23.2.1 Tip 1 ve Tip 2 Diyabetin Ayırıcı Tanısı

Klinik pratikte, tip 1 ve tip 2 DM'nin ayırıcı tanısı başlangıç yaşı, belirtilerin ortaya çıkma hızı, ketoza eğilim göstermesi, obezite derecesi (özellikle santral ve intraabdominal), diğer otoimmün hastalıkların birlikteliği ve insülin replasman tedavisi gereksinimi olması ile yapılmaktadır. Ancak buna rağmen yukarıdaki özelliklerin iki grupta da görülmesi nedeniyle klinik olarak ayırt etmek her zaman mümkün olamamaktadır<sup>60,61</sup>.

Tip 1 DM hastalarında mutlak insülin ihtiyacı mevcuttur. Tip 2 DM'de de zaman içerisinde beta hücre rezervi kaybına bağlı olarak insülin ihtiyacı ortaya çıkabilir. Dolayısıyla hastada insülin gereksiniminin olması, iki durumu birbirinden ayırmaya yetmez. DKA tip 1 DM hastalarında nadir olmayarak görülen bir durumken, tip 2 DM hastalarında da bazı durumlarda DKA görülebilir. Dolayısıyla DKA da ayırıcı tanı için yeterli özelliklerden biri değildir.

Dönemler	Normoglisemi		Hiperglisemi		
	Normal glukoz regülasyonu	BAG ve/veya BGT	İnsülin ihtiyacı olmayan	Kontrol için insülin ihtiyacı olan	Yaşamak için insülin ihtiyacı olan
Tip 1					
Tip 2					
Diğer spesifik tipler					

Diabetes Care, 37: S81-S90, 2014 referansından modifiye edilmiştir<sup>62</sup>.

Şekil 23.4. Diyabetin değişik tipleri ve evreleri. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus.

Bu özelliklerin yanında aile öyküsü hem tip 1 hem de tip 2 DM'nin gelişmesi için risk faktörüdür<sup>62</sup>. Diyabetin ailesel birikiminde ortak genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Hem tip 1 hem de tip 2 DM için etkilenmiş akraba sayısı arttıkça kişide DM gelişme riski de artmaktadır<sup>63-65</sup>.

Bir veya daha fazla antikor pozitifliği ve diğer otoimmün hastalıkların birlikteliği ayırıcı tanı açısından ipucu verebilir.

Diyabetin değişik tipleri ve evreleri Şekil 23.4'te görülmektedir.

### 23.2.2 Tip 2 Diyabetin Klinik Evreleri

Diyabet gelişimi sürecinde çeşitli evreler mevcuttur. Başlangıçta glukoz regülasyonu normaldir ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılan hastalarda bile herhangi bir glisemik bozukluk görülmemektedir. Bu evreyi glukoz regülasyonun bozulduğu değişken bir süreç izlemektedir. Bu dönemde açık hiperglisemi veya glukoz toleransında bozulma ya da her ikisi birden görülebilir. Bir kısım hastada DM, geliştiği andan itibaren, diyet ve fiziksel aktivitenin artırılması gibi yaşam tarzı değişiklikleriyle düzeltilirken, diğerlerinde ketoz ve DKA'yı önleyebilmek için oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar veya insülin kullanılması gerekmektedir. Ketozu önlemek için insülin gerekiyorsa, bu hastalar, 'hayatta kalmak için (mutlak) insülin ihtiyacı olanlar' olarak adlandırılmaktadır. Diyabetin tüm tiplerinde hiperglisemi düzeyi açısından remisyon görülebilir. Özellikle yeni başlangıçlı DM mevcutsa, hastalar BAG veya normal glisemiyeye geri dönebilir. Bu durum, daha çok yaşam tarzı modifikasyonu ve erken agresif tedavi yapılan yeni başlangıçlı tip 2 DM hastalarında görülmektedir<sup>66</sup>.

Glukoz metabolizmasında bozulma normal glukoz homeostazı ile DM arasında yer alan BAG ve BGT olarak görülmektedir<sup>67</sup>. BAG ve BGT farklı durumlar için kullanılmaktadır ancak iki durum birlikte de bulunabilir. BAG ve BGT'li hastalarda aşikar DM'ye ilerleme riski daha yüksektir<sup>68-71</sup>. BAG veya BGT görülen hastalarda HbA1c de sınırdadır<sup>72</sup>.

**a. Bozulmuş glukoz toleransı:** BGT, OGTT sırasında 2. saat PG düzeyinin 140 mg/dL ile 200 mg/dL arasında olduğu değerler için kullanılır. BGT'li kişilerin bazılarında normal glukoz toleransına dönüş olsa da diğerlerinde BGT yıllarca sürebilir. BGT'li bireylerde normal glukoz toleransı olan, benzer yaştaki bireylere göre arteriyel hastalık gelişme riski daha yüksektir<sup>73</sup>. Buna karşın aşikar DM ortaya çıkmadıkça retinopati veya nefropati gibi komplikasyonların gelişme riski düşüktür. BGT, obezlerde nonobezlere göre daha fazla görülmekte olup hiperinsülinemi ve insülin direnciyle ilişkilidir. BGT'li bireylerde metabolik sendromun diğer bulguları da çoğunlukla mevcuttur<sup>74</sup>. BGT'nin birçok nedeni olabilir. Bunlar arasında ilaçlar, genetik sendromlar gibi diğer DM nedenleri sayılabilir. Sonuç olarak, BGT, birçok hastada normal glukoz toleransı ve tip 2 DM arasında yer alan geçici bir evredir.



**b. Bozulmuş açlık glukozu:** BAG da glukoz homeostazında bozulmayı ifade eden bir evredir. Bu kategori ilk olarak 1997 yılında ADA ve 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation: WHO) sınıflamalarında tanımlanmıştır. Açlık glukoz düzeyinin normalden yüksek olduğu ancak açıklar DM tanı kriterinin altında olan değerler bu şekilde tanımlanmıştır<sup>67</sup>. BAG tanısı, APG düzeyleri 100 mg/dL ile 125 mg/dL arasında olan bireylere konur<sup>75</sup>. Bu kişilere OGTT yapıldığında bazılarının BGT, çok azının da DM tanısı aldığı görülecektir. Bundan dolayı WHO, bu kişilere mümkünse OGTT yapılmasını önermektedir. ADA'nın 1997'de BAG için tanımladığı değer başlangıçta 110-125 mg/dL arasıyken 2003'te bu değer 100-125mg/dL arası olarak değiştirilmiş olmakla birlikte WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), kesim noktasının 110 mg/dL kalmasında ısrarcı olmuşlardır. BAG ve BGT, fenotipik ve demografik özellikleri farklı grupları tanımlamaktadır. Birçok popülasyonda BGT oranı, BAG'den daha düşüktür<sup>76</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. McCulloch DK. Clinical presentation and diagnosis of diabetes mellitus in adults. *UpToDate*, Topic last updated: Jul 19, 2013. (www.uptodate.com)
2. Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of type 1 diabetes at presentation. *Diabet Med*, 30(2): 170-8, 2013.
3. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, et al. A comparison of childhood and adult type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 320(14): 881-6, 1989.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37(Suppl. 1): S81-S90, 2014.
5. Rewers M, Bugawan TL, Norris JM, et al. Newborn screening for HLA markers associated with IDDM: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *Diabetologia*, 39(7): 807-12, 1996.
6. Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*, 314(21):1360-8, 1986.
7. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJ, et al. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes*, 46(11): 1701-10, 1997.
8. Wagner R, McNally JM, Bonifacio E, et al. Lack of immunohistological changes in the islets of nondiabetic, autoimmune, polyendocrine patients with beta-selective GAD-specific islet cell antibodies. *Diabetes*, 43(7): 851-6, 1994.
9. Yılmaz MT. Tip 1 diyabetin klinik dönemleri. *Diabetes Mellitus. Multidisipliner yaklaşım* tanı, tedavi, izlem. İkinci baskı. Editör: İmamoğlu Ş. İstanbul, Deemed, 2009; ss. 44-7.
10. Lernmark A, Falorni A. Immunology of insulin-dependent diabetes mellitus. *Textbook of Diabetes*, 2<sup>nd</sup> edition. Eds: Pickup J, Williams G. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997; pp. 15.1-15.23.
11. Vardi P, Ziegler AG, Mathews JH, et al. Concentration of insulin autoantibodies at onset of type 1 diabetes. Inverse log-linear correlation with age. *Diabetes Care*, 11(9): 736-9, 1988.
12. Arslanian SA, Becker DJ, Rabin B, et al. Correlates of insulin antibodies in newly diagnosed children with insulin-dependent diabetes before insulin therapy. *Diabetes*, 34(9): 926-30, 1985.
13. Eisenbarth GS, Buse JB. Type 1 diabetes mellitus. *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th edition. Eds: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Philadelphia, WB Saunders, 2011; 1436-63.
14. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bd/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*, 45(7): 926-33, 1996.
15. Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, et al. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes*, 47(12): 1857-66, 1998.
16. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, et al; Diabetes Autoimmunity Study in the Young. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab*, 89(8): 3896-902, 2004.
17. Powers AC. Diabetes Mellitus. *Harrison's Principles of Internal*

18. Medicine. 16<sup>th</sup> edition. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al. New York, Mc Graw Hill, 2004; pp. 2156-8 Harrison's
18. Krischer JP, Cuthbertson DD, Yu L, et al. Screening strategies for the identification of multiple antibody-positive relatives of individuals with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(1): 103-8, 2003.
19. Chase HP, Cuthbertson DD, Dolan LM, et al. First-phase insulin release during the intravenous glucose tolerance test as a risk factor for type 1 diabetes. *J Pediatr*, 138(2): 244-9, 2001.
20. Bingley PJ, Colman P, Eisenbarth GS, et al. Standardization of IVGTT to predict IDDM. *Diabetes Care*, 15(10):1313-6, 1992.
21. Bingley PJ. Interactions of age, islet cell antibodies, insulin autoantibodies, and first-phase insulin response in predicting risk of progression to IDDM in ICA+ relatives: the ICARUS data set. Islet Cell Antibody Register Users Study. *Diabetes*, 45(12): 1720-8, 1996.
22. Laffel L, Pasquarello C, Lawlor M. Treatment of the child and adolescent with diabetes. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14<sup>th</sup> edition. Eds: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; pp. 711-36.
23. Palmer JP, Hirsch IB. What's in a name: latent autoimmune diabetes in adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 26(2): 536-8, 2003.
24. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care*, 18(7): 1050-64, 1995.
25. Kobayashi T, Tamemoto K, Nakanishi K, et al. Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care*, 16(5): 780-8, 1993.
26. Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, et al. Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 77(2): 237-44, 2007.
27. Litonjua P, Piñero-Piloña A, Aviles-Santa L, et al. Prevalence of acanthosis nigricans in newly-diagnosed type 2 diabetes. *Endocr Pract*, 10(2): 101-6, 2004.
28. Appel SJ, Wadas TM, Rosenthal RS, et al. Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA): an often misdiagnosed type of diabetes mellitus. *J Am Acad Nurse Pract*, 21(3): 156-9, 2009.
29. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(12): 4635-44, 2009.
30. Lutgens MW, Meijer M, Peeters B, et al. Easily obtainable clinical features increase the diagnostic accuracy for latent autoimmune diabetes in adults: an evidence-based report. *Prim Care Diabetes*, 2(4): 207-11, 2008.
31. Falorni A, Gambelunghe G, Forini F, et al. Autoantibody recognition of COOH-terminal epitopes of GAD65 marks the risk for insulin requirement in adult-onset diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(1): 309-16, 2000.
32. Bell DS, Ovalle F. The role of C-peptide levels in screening for latent autoimmune diabetes in adults. *Am J Ther*, 11(4): 308-11, 2004.
33. Fourlanos S, Perry C, Stein MS, et al. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*, 29(5): 970-5, 2006.
34. Carlsson A, Sundkvist G, Groop L, et al. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *J Clin Endocrinol Metab*, 85(1): 76-80, 2000.
35. Behme MT, Dupre J, Harris SB, et al. Insulin resistance in latent autoimmune diabetes of adulthood. *Ann N Y Acad Sci*, 1005: 374-7, 2003.
36. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, et al; ADOPT Study Group. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes*, 53(12): 3193-200, 2004.
37. Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(5): 1654-9, 2006.
38. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, et al. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev*, 29(3): 292-302, 2008.
39. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 144(5): 350-7, 2006.
40. Balasubramanyam A, Ram N. Syndromes of ketosis prone diabetes mellitus. *UpToDate*, Topic last updated: Oct 23, 2013. (www.uptodate.com)
41. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(11): 5090-8, 2003.

42. Umpierrez GE. Ketosis-prone type 2 diabetes: time to revise the classification of diabetes. *Diabetes Care*, 29(12): 2755-7, 2006.
43. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes". *Lancet*, 337(8737): 361-2, 1991.
44. Roglic G, Colhoun HM, Stevens LK, et al. Parental history of hypertension and parental history of diabetes and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 15(5): 418-26, 1998.
45. Erbey JR, Kuller LH, Becker DJ, et al. The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population. *Diabetes Care*, 21(4):610-4, 1998.
46. Conway B, Miller RG, Costacou T, et al. Adiposity and mortality in type 1 diabetes. *Int J Obes Lond*, 33(7): 796-805, 2009.
47. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, et al. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? *Diabetologia*, 56(7):1462-70, 2013.
48. Libman IM and Becker DJ Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: 'double' diabetes? *Pediatr Diabetes*, 4(2): 110-3, 2003.
49. Gilliam LK, Brooks-Worrell BM, Palmer JP, et al. Autoimmunity and clinical course in children with type 1, type 2, and type 1.5 diabetes. *J Autoimmun*, 25(3): 244-50, 2005.
50. Reinehr T. DPV-Wiss Study Group. Beta-Cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child*, 91(6): 473-7, 2006.
51. Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: double diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 18(2): 52-7, 2007.
52. Tuomi T, Carlsson A, Li H, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*, 48(1): 150-7, 1999.
53. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*, 24(8), 1460-7, 2001.
54. Vadacca M, Valeri C, Gigante A, et al. Gender differences and the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes with or without autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD). American Diabetes Association 67th Annual Scientific Sessions, 9-13 June 2006, Washington, DC, USA 2006 (Abstract Number: 1204-P).
55. Bennett PH, Knowler WC. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. Joslin's Diabetes Mellitus, 14<sup>th</sup> edition. Eds: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; pp. 331-9.
56. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*, 281(21): 2005-12, 1999.
57. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care*, 16(1): 157-77, 1993.
58. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr*, 136(5): 664-72, 2000.
59. Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, et al. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 28(4): 709-29, 1999.
60. Kuzuya T, Matsuda A. Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diabetes Care*, 20(2): 219-20, 1997.
61. Service FJ, Rizza RA, Zimmerman BR, et al. The classification of diabetes by clinical and C-peptide criteria: a prospective population-based study. *Diabetes Care*, 20(2): 198-201, 1997.
62. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*, 48(11): 2206-12, 2005.
63. Grill V, Persson G, Carlsson S, et al. Family history of diabetes in middle-age Swedish men is a gender unrelated factor which associates with insulinopenia in newly diagnosed diabetes subjects. *Diabetologia*, 42(1): 15-23, 1999.
64. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*, 49(12): 2201-7, 2000.
65. Bonifacio E, Hummel M, Walter M, et al. IDDM1 and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 27(11): 2695-700, 2004.
66. Savage PJ, Bennion LJ, Bennett PH. Normalization of insulin and glucagon secretion in ketosis resistant diabetes mellitus with prolonged diet therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 49(6): 830-3, 1979.
67. Expert Committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 20(7): 1183-97, 1979.
68. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care*, 23(8): 1108-12, 2000.
69. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care*, 22(3): 399-402, 1999.
70. de Vegt F, Dekker JM, Jager A, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA*, 285(16): 2109-13, 2001.
71. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med*, 19(9): 708-23, 2002.
72. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*, 21(4): 518-24, 1998.
73. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Lancet*, 354(9179): 617-21, 1999.
74. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 14(3): 173-94, 1991.
75. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 26(11): 3160-71, 2003.
76. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 26(1): 61-9, 2003.

# 24

## DİYABETLİ HASTALARIN İZLEMİNDE AMAÇ VE HEDEFLER

**Prof. Dr. Armağan TUĞRUL**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, EDİRNE

### ÖZET

Diyabet hiperglisemi ve insülin direncinin oluşturduğu fizyopatolojik mekanizmalar ve eklenen bazı faktörlerin sonucunda oluşan birçok komplikasyonun (metabolik, mikrovasküler ve makrovasküler) geliştiği, bu nedenle takipte bu olasılıklar da göz önüne alınarak primer ve sekonder koruma hedeflerinin de saptanması gereken metabolik bir hastalıktır. Bu hedefler:

1. Prediyabet olgularında hedefler ve
2. Diyabet olgularında hedefler olarak değerlendirilebilir.

### 24.1 DİYABETLİ HASTALARIN İZLEMİNDE AMAÇLAR

#### 24.1.1 Prediyabet Olgularında Amaçlar

Özellikle bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) saptanan kişilerde, tip 2 diyabetin önlenmesi veya geciktirilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçlar için önerilenler:

1. Yaşam tarzı değişiklikleri (obezitenin azaltılması, fizik aktivitenin artırılması, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ve sigaranın bırakılması)
2. Medikal tedavi (metformin)

#### 24.1.2 Diyabet Olgularında Amaçlar

Gerek tip 1 diyabet gerekse tip 2 diyabetlilerde komplikasyonların ve mortalitenin azaltılması veya geciktirilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçlar için önerilenler:

1. Yaşam tarzı değişikliklerinin sağlanması
2. Plazma glukoz (PG) düzeylerinin önerilen hedeflere ulaştırılması
3. Kan basıncı (KB)'nin önerilen hedeflere ulaştırılması
4. Lipid düzeylerinin önerilen hedeflere ulaştırılması (dislipideminin önlenmesi)
5. Antiagregan kullanımı
6. Sigaranın bırakılması

#### 24.1.3 Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Gerek prediyabetli kişiler gerekse diyabetli hastalarda önerilen yaşam tarzı değişiklikleri ile aşağıda belirtilen hedeflere ulaşılması sağlanmalıdır:

- a) Beslenme değişiklikleri ile hem ideal kiloya ulaşılması hem de komplikasyonların gelişimine katkıda bulunan bazı gıda ve metabolitlerin (örneğin yağlar, basit şekerler gibi) azaltılması

b) Fizik aktivitelerini artırması ile hem ideal kiloya ulaşılması (veya kilo kaybının sağlanması) hem de insülin direncinin azaltılması

Yaşam tarzı değişiklikleri ile tip 2 diyabet insidansının ortalama %40 azaldığını gösteren çalışmalar iyi bilinmektedir<sup>1-3</sup>. Çalışmalarda kalori sınırlaması ve gıda içeriklerinin belirlenmesi (%7 kilo kaybı, total ve doymuş yağ oranının azaltılması, lif oranının artırılması) ile birlikte fiziksel aktivitenin artırılmasının (en az 150 dk/hafta, orta derecede aerobik egzersiz) önemi belirlenmiştir<sup>4</sup>.

Yaşam tarzı önerilerine eklenen *metformin*, önemli bir yan etki göstermeden, özellikle obez prediyabetli bireylerde kilo kaybını artırarak ya da kilo artışını azaltarak, uygun maliyetle, diyabet gelişiminin önlenmesi için etkin bir tedavi seçeneği sağlamaktadır<sup>5,6</sup>.

c) Hipoglisemi riskini azaltmak

d) Yaşlı hastalar ve yaşam beklentisi fazla olmayan bireylerde komorbiditelerin azaltılmasıdır<sup>9</sup>.

Tip 1 diyabetlilerde yapılan *'The Diabetes Control and Complications Trial'* (DCCT) çalışmasında HbA1c'de %1 azalma sağlandığında retinopati riskinde %35, nefropati riskinde %24-45 ve nöropati riskinde de %30 azalma olduğu gösterilmiştir<sup>10</sup>. Tip 2 diyabetlilerde yapılan *'The United Kingdom Prospective Diabetes Study'* (UKPDS) çalışmasında mikrovasküler komplikasyon riskinin %35, miyokard infarktüsü riskinin %18, diyabete bağlı ölüm riskinin %25 azaldığı bildirilmiştir<sup>11</sup>. Bu çalışmalar glisemi kontrolünün, özellikle mikrovasküler komplikasyon riskini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. *Kumamoto* çalışmasında<sup>12</sup>, konvansiyonel insülin tedavisi ile karşılaştırıldığında, yoğun insülin tedavisi alanlarda makrovasküler olaylarda da, istatistiksel anlamlılık olmamasına karşın %50 azalma olduğu bildirilmiştir.

## 24.2 DİYABET HASTALARININ İZLEMİNDE HEDEFLER

### 24.2.1 Plazma Glukoz Hedefleri

Sağlıklı bireylerde PG sınırları açlık (APG) <100 mg/dL, postprandiyal 2. saat (PPG-2.st) <140 mg/dL'dir<sup>4</sup>. Glikozillenmiş hemoglobin olan HbA1c'nin (*glukozun, eritrosit ömrü kadar bir süre için hemoglobin yapısındaki proteine nonenzimatik ve irreversibl olarak bağlanması sonucunda oluşur. HbA1c'nin %50'si ölçümden önceki son 1 aylık, %30'u ölçümden önceki 2 aylık, geri kalan %20'si de ölçümden önceki son 3 aylık kan glukoz değerlerini yansıtır*) diyabet takibindeki önemi bilinmektedir ve normal değerleri <%5.0'tir<sup>7,8</sup>.

Glisemi kontrolünün amacı:

- Prediyabetlilerde aşikar diyabete geçiş sürecini geciktirmek veya engellemek
- Diyabetlilerde mikro- ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesini azaltmak ve engellemek

Amerikan Diyabet Derneği (*American Diabetes Association: ADA*)'nin 2014 yılında güncellediği *'Diyabetlilerde Tıbbi Bakım Standartları Kılavuzu'*na göre<sup>4</sup>, gebe olmayan erişkinler, gebelik öncesi tip 1 diyabeti veya tip 2 diyabeti olan gebe kadınlar ve gestasyonel diyabeti olan kişilerde glisemi hedefleri Tablo 24.1'de görülmektedir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEND) 2013 Diyabet Kılavuzu'nda<sup>14</sup> önerilen hedefler ise Tablo 24.2'de gösterilmiştir.

Burada da glisemik hedeflerin bireyselleştirilmesi gerektiği, hastanın yaşam beklentisi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları ve eşlik eden diğer hastalıklara göre daha esnek hedeflerin saptanması önerilmektedir:

- Yaşı >65 olan, 10 yıllık yaşam beklentisi düşük ve eşlik eden hastalıkları olanlarda sıkı metabolik kontrol önerilmez. Kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açabileceği, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve serebrovasküler olaylar (SVO)'da artmaya neden olabileceği için hipoglisemilerden özellikle kaçınılmalıdır<sup>15</sup>.

Tablo 24.1. ADA 2014 kılavuzu glisemi hedefleri<sup>4</sup>.

	Gebe Olmayanlar	Gebeler	
		Gebelik Öncesi Diyabet (Pregestasyonel DM)	Gebelik Diyabeti (Gestasyonel DM)
Açlık veya Preprandiyal PG (mg/dL)	70-130*	60-99	≤95
Yatarken PG (mg/dL, saat 22 <sup>00</sup> )		60-99	
Gece boyunca PG (mg/dL)		60-99	
Postprandiyal (mg/dL) (Yemekten 1 saat sonra)			≤140
(Yemekten 2 saat sonra)	<180*	100-129	≤120
HbA1c (%)	<7.0*	<6.0	

\*Diyabet süresi, yaşam beklentisi, komorbid durumlar, bilinen kardiyovasküler hastalık, gelişmiş mikrovasküler komplikasyonlar ve hipoglisemi durumuna göre glisemik hedefler kişiselleştirilmelidir. ADA: Amerikan Diyabet Derneği, DM: Diabetes mellitus, PG: Plazma glukoz.

Tablo 24.2. TEMD 2013 Diyabet Kılavuzu Glisemi Hedefleri<sup>14</sup>.

	Gebe Olmayanlar	Diyabetli Gebeler	Gestasyonel DM
Açlık veya Preprandiyal PG (mg/dL)	70-120	60-95	≤95
Postprandiyal PG (mg/dL) (Yemekten 1 saat sonra)		<140 (tercihen<120)	100-140
(Yemekten 2 saat sonra)	< 140	<120	90-120
HbA1c (%)	≤6.5	≤6.5 (tercihen ≤6.0)	≤6.5

TEMED: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, PG: Plazma glukoz.

- Yaşam beklentisi >15 yıl ve majör komorbidite yoksa hedeflenen HbA1c ≤%6.5 olmalıdır.
- Yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta derecede komorbiditeleri olanlarda hedeflene HbA1c ≤%7.5 olmalıdır.
- Yaşam beklentisi <5 yıl ve majör komorbiditeleri olanlarda HbA1c ≤%8.5 olarak hedeflenebilir.
- Gebe kalmayı planlayan kadınlarda HbA1c hedefi ≤%6.0 olmalıdır.

Glisemik kontrol hedeflerine ulaşıncaya kadar 3 ayda bir, ulaşıldıktan sonra ve kontrollü hastalarda 6 ayda bir HbA1c kontrolü uygundur.

### 24.2.2 Kan Basıncı Hedefleri

Tip 1 diyabetlilerde hipertansiyon (HT) insidansı 10 yılda %5, 20 yılda %33, 40 yılda %70'tir. Albüminüri artışı ile HT prevalansının artması arasında güçlü pozitif bir korelasyon mevcuttur. Mikroalbüminüri olanlarda HT prevalansı %30 iken, makroalbüminüride (proteinürik dönem) %65'tir. İleri dönem diyabetik nefropatisi olanlarda HT insidansı %75-85'e ulaşır<sup>16</sup>.

Tip 2 diyabette hastalık tanısı konduğunda HT prevalansı %40'tır. Albüminüri başlangıcından önce hastaların %50'sinde KB yüksektir. HT'nin obezite ile de güçlü birlikteliği vardır. Hipertansif tip 2 diyabetlilerde KVH morbidite ve mortalitesi yüksektir<sup>16</sup>.

Aterosklerozun gelişim sürecinde insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkili fizyopatolojik mekanizmaların rolü vardır. İnflamatuvar sitokinlerden tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) artar. Sempatik hiperaktivite ile damar düz kas hücrelerinde sodyum artışı olur. Arteriyel düz kas hücrelerinin ve makrofajların çoğalması ve ardından subendotelial bölgeye göçleri artar. Ayrıca trombositlerin adezyon ve agregasyon artışı, hücrel adezyon moleküllerinin artışı, nitrik oksit (NO)

düzeinin azalması, plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) düzeinin artıp fibrinoliz mekanizmasının azalması ve hiperkoagülabilité artışı gibi basamakların da kolaylaştırıcı etkileri vardır. Bu nedenle prediyabetlilerde ve özellikle tip 2 diyabetli kişilerde HT gelişmesi olasılığı çok yüksektir<sup>17-19</sup>.

Hipertansiyon varlığı, koroner arter hastalığı (KAH) ve nefropati için risk faktörüdür. Sessiz miyokard iskemisi olan diyabetlilerin %60-80'i HT'lidir. HT varlığı mortaliteyi diyabette 7.2 kat, diyabetik nefropatide 37 kat artırmaktadır<sup>17</sup>. KB >115/75 mmHg olduğunda KVH morbidite ve mortalitesi artmakta, sistolik KB'nin >120 mmHg olması ise son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) riskini artırmaktadır<sup>4</sup>. Diyabetlilerde yapılan KB çalışmalarının meta-analizinde KB'nin etkin düşürülmesi ile inme, miyokard infarktüsü ve mortalite riskinin azaldığı vurgulanmıştır<sup>16</sup>.

Kan basıncının düşürülmesi ile diyabetle ilişkili sonlanımlarda %24 azalma sağlandığı, UKPDS çalışmasında da bildirilmiştir<sup>20</sup>.

Kan basıncı >140/90 mmHg olan diyabetlilerde yaşam tarzı değişikliklerine başlanmalı (tuz tüketiminin <1500 mg/gün olacak şekilde azaltılması, sigaranın kesilmesi, potasyum alımının artırılması) ve fazla kilosu olanlarda günlük kalori alımı azaltılmalıdır. Bu önlemler yetersiz kalırsa antihipertansif tedaviye, tercihen ACEI veya ARB grubundan bir ilaçla başlanmalıdır.

Diyabetlilerde hedef KB <130/80 mmHg'dir. Diyabetik nefropatili olgularda hedefin <125/75 mmHg olması önerilmiştir. Bu hedeflere çoğu kez iki ve daha fazla antihipertansif ilaç ile ulaşılabilmektedir. ACEI ve ARB dışında, beta bloker, diüretik, kalsiyum kanal blokerleri, gerekirse alfa bloker ve diğer antihipertansifler kullanılabilir<sup>21</sup>. Gebe kalan diyabetli ve önceden HT olanlarda hedef KB <110-129/65-79 mmHg'dir. ACEI ve ARB'ler bu dönemde kontrendikedir. Metildopa, labetalol, diltiazem ve prazosin kullanılabilir<sup>22</sup>.

### 24.2.3 Dislipidemi Hedefleri

Diyabetik dislipidemi olarak hipertrigliseridemi, VLDL-kolesterol yüksekliği ve HDL-kolesterol düşüklüğü tanımlanmakla birlikte, okside LDL/LDL veya okside LDL/apoB oranlarının vasküler belirleyici olması ve subendotelial bölgeye migrasyonla aterosklerozu daha hızlandırması nedeniyle, LDL-kolesterol düzeylerinin düşürülmesi ana tedavi hedeflerinden biridir. Bu nedenle, tedavi vermek gerektiğinde statin grubu ilaçlar öncelikli tercih edilmektedir<sup>23-25</sup>.

Diyabetli kişilerde lipid hedefleri: LDL-kolesterol <100 mg/dL, HDL-kolesterol >50 mg/dL (kadın), >40 mg/dL (erkek) ve trigliserid <150 mg/dL olarak belirlenmiştir. Bu hedeflere yaşam tarzı değişiklikleri ile büyük ölçüde ulaşılabılır. Takipler iki yılda bir yapılabilir<sup>4</sup>.

Diyabetlilerde primer ve sekonder koruma amacıyla statin endikasyonları aşağıda belirtilmiştir:

1. **Primer koruma:** KVH'si olmayan veya yaşı <40 olan KVH açısından düşük riskli diyabetlilerde yaşam tarzı değişikliklerine rağmen LDL-kolesterol düzeyi >100 mg/dL seyrediyorsa veya bir ya da daha fazla KVH risk faktörü (KVH için aile öyküsü, HT, sigara, dislipidemi, mikroalbuminüri) var ise statin tedavisi başlanır. Her iki durumda da hedef LDL-kolesterol <100 mg/dL'dir<sup>4</sup>.

2. **Sekonder koruma:** KVH olan diyabetli hastalar ile KVH ile birlikte diyabet gibi ciddi major risk faktörleri olanlar, sigara gibi ciddi ve kontrolsüz risk faktörleri olanlar, metabolik sendrom gibi multipl risk faktörleri (trigliserid  $\geq$ 200 mg/dL, HDL-kolesterol <40 mg/dL, nonHDL-kolesterol  $\geq$ 130 mg/dL) olanlar ve akut koroner sendrom gibi ciddi sağlık sorunları olanlarda hedefler daha da düşürülmüş ve hedef LDL-kolesterol <70 mg/dL olarak belirlenmiştir<sup>26-28</sup>.

Diğer antilipidemik ilaçlarla kombinasyon tedavisinin KVH açısından büyük üstünlüğü yoktur. Statin tedavisi gebelikte kontrendikedir<sup>4</sup>. Hipertrigliseridemi tedavisi, esas olarak diyet ve yaşam tarzı değişikliğini gerektirir. Ciddi yüksekliklerde (>1000 mg/dL fibrik asit türevleri, niacin ve balık yağı kullanımı pankreatit riskini azaltır. HDL-kolesterol <40 mg/dL ise niacin en etkili ilaçtır, ancak glukoz düzeyini artırır<sup>4</sup>.

## 24.2.4 Anti-agregan Tedavi

Ateroskleroz ve KVH gelişmesinde (makrovasküler komplikasyonlarda), diyabetin getirdiği sorunlardan hiperkoagülabilité artışının ve fibrinolitik aktivitenin azalmasının mutlak rolü vardır. Bu nedenle primer ve sekonder korumada antiagregan tedavi, tercihen aspirin tedavisi, önemlidir. Sağladığı yararlar yanında, retinal hemoraji, gastrointestinal kanama ve hemorajik inme artışları anlamlı bulunmamıştır.

Primer koruma stratejisinde;

- Tip 1 ve tip 2 diyabetliler için erkek >50 yaş, kadın >60 yaş ve KVH için risk faktörü (KVH için aile öyküsü, HT, sigara içimi, dislipidemi veya mikroalbuminüri varlığı) olmayanlarda 10 yıllık KVH riski <%5 olduğu için aspirin tedavisi 2011 yılından beri önerilmez<sup>29</sup>.
- Özellikle erkeklerde >50 yaş, kadınlarda >60 yaş ve major risk faktörü olan diyabetlilerde 10 yıllık KV risk artışı >%10'dur, aspirin tedavisi 75-162 mg/gün önerilmektedir<sup>4,30</sup>.

Sekonder koruma stratejisinde; KVH (miyokard infarktüsü, bypass veya angina için) ve SVO (geçici iskemik atak, inme) geçirmiş olan tüm diyabetlilere düşük doz aspirin tedavisi (75-162 mg/gün), aspirine alerjisi olanlarda ise *klopidogrel* önerilmektedir<sup>4</sup>.

## 24.2.5 Sigaranın Bırakılması

Birçok değişkenin etkilediği diyabet insidansının arttığını, sigaranın da bu değişkenlerden birisi olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda sigara sıklığı ve yoğunluğu (miktar) incelenmemiştir. Will JC. ve ark.'nın yaptığı çalışmada<sup>31</sup>, diyabet insidansının hem kadınlarda (%74), hem erkeklerde (%45) kullanılan sigara miktarı ile de doğru orantılı olarak artmış olduğu, sigaranın kesilmesi ile kadınlarda 5 yıl, erkeklerde 10 yıl sonra diyabet insidansının azaldığı bildirilmiştir<sup>31</sup>. Tip 2 diyabetli kadınlarda sigara içimi ile KAH arasında güçlü birliktelik olduğu<sup>32</sup>, sigaranın tip 2 diyabet ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesiyle ilişkili olduğu<sup>33</sup> çalışmalarla gösterilmiştir.

Sigaranın tip 2 diyabet gelişimini ve KVH riskini artırması, prematür ölümlere yol açması, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını artırması, HT ve mikroalbuminüriyi artırması göz önüne alınarak tüm diyabetli hastaların sigara ve diğer tütün ürünlerini kullanması yasaklanmalıdır<sup>4</sup>.

## KAYNAKLAR

- Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*, 371: 1783-9, 2008.
- Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 368: 1673-9, 2006.
- Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 374: 1677-86, 2009.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 37(Suppl.1): S14-S80, 2014.
- Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care*, 35: 723-30, 2012.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*, 35: 731-7, 2012.
- Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care*, 31: 1473-8, 2008.
- Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients: Variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care*, 26: 881-5, 2003.
- McCulloch DK. Initial management of blood glucose in adults with type 2 diabetes mellitus. *Uptodate* 2014.
- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *NEJM*, 329: 977-86, 1993.
- UKPDS group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352: 837-53, 1998.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 23(Suppl. 2): B21- B29, 2000.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care*, 32: 193 -203, 2009.

14. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S ve TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu*, 2013. Bayt Matbaası, Ankara, (Basım: Mayıs, 2014).
15. McCulloch DK. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the older patient. *Uptodate* 2014.
16. Bakris GL. *Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus*. Uptodate 2014.
17. Tuğrul A. Diabetes mellitus ve makrovasküler komplikasyonlar. *Türk Kardiyoloji Dergisi*, 6: 35-43, 2003.
18. Sobel BI, Schneider DJ. Cardiovascular complications in diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol*, 5: 143-8, 2005.
19. Deedwania PC, Fonseca VA. Diabetes, prediabetes, and cardiovascular risk: shifting the paradigm. *Am J Med*, 118: 939-47, 2005.
20. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ*, 317: 703-13, 1998.
21. Tuğrul A. Diabetes mellitus ve hipertansiyon. *Trakya Üniv. Tıp Fak Dergisi*, 19: 44-54, 2002.
22. Tuğrul A. Gestasyonel hipertansiyon ve tedavisi. *Diabet Bilimi*, 7: 30-34, 2009.
23. Tsuzura S, Ikeda Y, Suehiro T, et al. Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 53: 297-302, 2004.
24. Leiter LA. The prevention of diabetic microvascular complications of diabetes: Is there a role for lipid lowering. *Diabetes Res Clin Pract*, 68 (Suppl. 2): S3- S14, 2005.
25. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: Lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med*, 145: 520-30, 2006.
26. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 110: 227-39, 2004.
27. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation of infection therapy- thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *NEJM*, 350: 1495-504, 2004.
28. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. American Diabetes Association; American Collage of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: Consensus statement from the American Diabetes Association and American Collage of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*, 31: 811-22, 2008.
29. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*, 34(Suppl. 1): S4-S10, 2011.
30. Champbell CL, Smyth S, Montalescot G, et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*, 297: 2018-24, 2007.
31. Will JC, Galuska DA, Ford ES, et al. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol*, 30: 540-6, 2001
32. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, et al. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 162: 273-9, 2002.
33. American Diabetes Association. Smoking and diabetes. *Diabetes Care*, 26 (Suppl. 1): S89-90, 2003.





Prof. Dr. Nermin OLGUN

Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, İSTANBUL

#### ÖZET

Diyabet eğitimi diyabet tedavisinin temel taşıdır. Diyabet özbakımı için gerekli bilgi, beceri ve yetenekleri kolaylaştırır. Diyabetli bireyin, amaçlarını ve yaşam deneyimlerini destekler. Diyabet eğitimi ve sürekli diyabet desteğinin hastaların karar alma, sorun çözme ve öz-bakım davranışlarını geliştirme, sağlık durumunu optimal düzeye getirme, klinik sonuçları iyileştirme, yaşam kalitesini artırma ve bakım maliyetini düşürme gibi oldukça geniş yararları bulunmaktadır. Diyabet eğitimi kanıta dayalı standartlara göre yapılır. Bu bağlamda, diyabet eğitimi veren kurumlarda eğitimin yapı, süreç ve sonuç standartları tanımlanır. Bu yolla diyabet eğitim stratejileri, eğitmenin rolü, eğitim yöntemleri, destek sistemleri ve eğitim sonuçlarının değerlendirilmesi konularında ortaklık ve eğitimde başarı sağlanır.

### 25.1 DİYABET EĞİTİMİ

Diyabet eğitimi 1930'lu yıllardan beri diyabet tedavisinin önemli bir ögesidir. İnsülinin keşfinden itibaren 1920'li yıllarda Dr. Joslin'le başlayan diyabet eğitimi, 1960'lara kadar çok az sayıda merkezde sürdürülmüştür<sup>1</sup>. Diyabet eğitimi; diyabet ve diyabet risklerinden etkilenen bireyin yaşamını, diyabetli olmayan bireyler gibi sürdürmesini sağlayacak yaşam biçimi değişikliğini içerdiğinden '*Diyabet Öz Yönetimi Eğitimi*' (DÖYE) ve '*Diyabette Öz Yönetim Desteği*' (DÖYD) veya '*Bireysel Yönetim Eğitimi*' olarak da isimlendirilir<sup>2,3</sup>.

Diyabet eğitiminin hedefleri, diyabetin getirdiği yükü azaltmak, eğitime erişim hakkını artırmak, ekonomik yükü azaltmak, küresel diyabet salgını ile mücadele etmek için ülkelerin kapasitesini artırmak, toplumsal farkındalığı artırmak, diyabet eğitimini ve desteğini diyabet bakımı ile bütünleştirmektir. Kanıta ve standartlara dayalı eğitim ile hem diyabetlilere özyönetim desteği sağlamak hem de prediyabeti olan bireyleri eğitmek ve desteklemektir<sup>4,5</sup>.

Prediyabetliler için önerilen davranış değişikliği stratejileri diyabetlilere önerilenler ile büyük ölçüde benzerlik taşır<sup>5,6</sup>.

Diyabet eğitimi ve desteği, didaktik sunumlardan güçlendirme modellerine doğru bir değişim sağlar. En iyi ve tek bir eğitim programı veya yaklaşımı yoktur. Davranışsal ve psikososyal stratejiler dikkate alınır, yaşa ve kültüre uygun programlar hem grup eğitimi hem de bireysel eğitimde etkilidir. Eğitimde süreklilik ve destek önemlidir. Davranış değişikliğini sağlamak için bireyin davranış hedefleri ve problem çözme becerileri dikkate alınır. Diyabet eğitiminin öncelikler doğrultusunda, rutin diyabet bakımının içinde yer alması için gerekli koşulların oluşturulması ve programın sürekli güncellenmesi hizmetlerin iyileştirilmesine yardım eder. Etkili eğitim organizasyonları akredite etmek için temel oluşturur. Diyabet eğitimi verenlerin sahip olması gereken yeterlilikleri tanımlar. Diyabet eğitim hizmetlerinin sürekli değerlendirmesi ve iyileştirilmesi için bir temel oluşturur. Diyabet eğitim hizmetlerini geliştirmek ve kalifiye personel sayısını artırmak için örnek bir çerçeve sağlar<sup>2,7</sup>. Her yaş grubunda hastaların metabolik kontrolünü optimal düzeyde

sağlamalarını, komplikasyonların önlenmesini, yaşam kalitesinin artırılmasını ve maliyetin düşürülmesini destekler<sup>8-9</sup>.

### 25.1.1 Diyabet Eğitimi ve Desteği ile İlgili Kanıtlar ve Öneriler

Diyabet eğitiminin kuramsal bir teoriye veya modele dayalı yapılması önerilmektedir<sup>10</sup>. Modellerin, diyabetli hastaların aktif katılımını ve öz yeterliliklerini geliştirmek için cesaretlendirdiği, özbakım gücünü, özyönetim becerilerinin etkinliğini artırdığı ve diyabetli bireylerin klinik ve davranışsal sonuçlarını geliştirdiği gösterilmiştir<sup>11-13</sup>. Diyabetlilerin öz yönetim eğitimini tanı aldıktan sonra almaya başlamaları önerilmiştir. Çalışmalarda diyabet eğitimi ile diyabet bilgisinin arttığı, özbakım davranışının geliştiği<sup>14,14</sup>, HbA1c değerlerinin düştüğü ve diğer klinik sonuçlara yansıdığı<sup>15-19</sup>, kilo kaybı sağlandığı<sup>14</sup>, yaşam kalitesinin arttığı<sup>19-21</sup>, hastalıkla daha kolay baş edebildikleri<sup>22,23</sup> ve maliyetin azaldığı<sup>24,25</sup> gösterilmiştir. Yanısıra, diyabet özyönetim desteği uzun süreli olduğunda<sup>14,26</sup>, kültüre uygun olarak ele alındığında<sup>27</sup>, yaşa uygun<sup>28,29</sup> bireysel gereksinimlere ve tercihlere göre tasarlandığında ve psikososyal konuları içeren davranış stratejileri geliştirildiğinde eğitimin daha etkili olduğu gösterilmiştir<sup>8,13,21,22,29,30</sup>. Diyabet özyönetim eğitimlerde kullanılan hem bireysel hem de grup eğitimlerinin etkili olduğu ve sonuçları iyileştirdiği rapor edilmiştir<sup>31-32</sup>. Ekibin bir parçası olarak diyabet öz-yönetim eğitimi ve diyabet öz-yönetim desteğini vermekte olan sağlık çalışanlarının rolüne ilişkin kanıtlar gittikçe artmaktadır<sup>33-36</sup>. Diyabet eğitimine katılan hastalar, tedavi öneri ve uygulamalarını daha iyi takip etmekte ve böylece maliyeti düşürmektedir<sup>23,37-39</sup>.

### 25.1.2 Diyabet Eğitiminin Standartları

Diyabet eğitimi 'yapı', 'süreç' ve 'sonuç' olmak üzere üç standart kapsamında tanımlanır. Standartların diyabet eğitimini veren ve bakım alanları da içeren bir çalışma ekibi tarafından düzenlenmesi ve beş yılda bir güncellenmesi önerilmektedir<sup>5</sup>. Destek sistemleri; kurumların organizasyon yapısı içinde yer almalı, yeterli bütçe/fon ayrılmalı, eğitimciye yeterli zaman verilmeli, eğitim araçlarına ulaşma fırsatı sağlanmalıdır.

#### 25.1.2.1 Diyabet eğitiminde yapı standartları

Diyabet eğitiminin bir sorumlusu olmalıdır. Bu sıklıkla vaka yöneticisi bir diyabet eğitim hemşiresi olabilir. Eğitimde yer alan taraflar: (1) Diyabetli birey, (2) Diyabetliye bakım veren kişi, (3) Uzman/Pratisyen hekim, (4) Diyabet hemşiresi, (5) Serviste çalışan bir hemşire, (6) Evde bakım/ziyaretçi hemşire, (7) Diyetisyen, (8) Toplum lideri, (9) Diğer (toplum sağlığı görevlisi, öğretmen vd.) kişilerden oluşur. Çok disiplinli ekip çalışmasında; iyi iletişim, uzmanlığa saygı, paylaşım, işbirliği, açık tartışmalar, sürekli izlem, yönlendirme/sevk esastır<sup>2,40</sup>.

**Diyabet eğitimcileri:** Eğitimciler diyabet eğitimi ve yönetimi konusunda yeterli bilgiye sahip olmalıdır. Bu nedenle yapılandırılmış bir kurs programına ve sürekli eğitim programlarına katılmaları gereklidir<sup>41</sup>. Hemşireler ve diğer sağlık çalışanları 'Sertifikalı Diyabet Eğitimcisi' olabilir ve bu ünvanı kullanabilirler. Programın müfredatı 'Diyabet Eğitimi Danışma Kurulu' tarafından yılda bir incelenir ve güncel bilgileri ve kanıtları yansıtacak şekilde yenilenir. Sertifikanın beş yılda bir sınava tekrar girerek yenilenmesi gerekmektedir. Bu programı tamamlayan diyabet eğitimcisi tip 1 ve tip 2 diyabetlilere bireysel ve grup eğitimi verir. Çocuk, gebe, yaşlı, pompa kullanan vb. gibi özel gruplara eğitim verir. Sürekli gelişim programlarına katılır. Eğitimcilerin yeterliliğine ve performansına göre atanması ve başka herhangi bir nedenle diyabet eğitim hizmetlerinden alınmaması esastır. Dünyada birçok ülkenin diyabet eğitimi ile ilgili sertifikasyon çalışmaları bulunmaktadır. Amerikan Diyabet Eğitimcileri Derneği (<https://www.diabeteseducator.org/ProfessionalResources/accred/>) ve İngiltere Ulusal Sertifikasyon Kurulu'nun ([www.ncbde.org](http://www.ncbde.org)) programları bu anlamda yol gösterici olmuştur. Türkiye'de 2002 yılından bu yana Diyabet Hemşireliği Derneği'nin çeşitli üniversiteler ile yürüttüğü 'Diyabet Hemşireliği Sertifika Programı' bulunmaktadır. Bugüne kadar yaklaşık 500 diyabet eğitim hemşiresi sertifika almaya hak kazanmıştır ([www.tdhd.org](http://www.tdhd.org)). Katılma koşullarına uygun olan hemşireler kuramsal ve uygulamalı bu programlara katılabilmekte ve başarılı olduklarında sertifika alabilmektedir.

#### 25.1.2.2 Diyabet eğitiminde süreç standartları

Diyabet eğitimi hizmetin verildiği birimde oluşturulan Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından yürütülür. Eğitim planlanırken beklenen sonuçlar ve araştırma sonuçları temel alınır. Eğitim gereksinimleri belirlenir, yeterli ve güvenli fiziksel alan, uygun eğitim araçları, iletişim teknolojisi ve yeterli ekipman (e-mail, tel, faks, kayıt sistemi vb.) ve birey ya da grup eğitimini destekleyen bir çevre oluşturulur.

Eğitimin süreç standartları bireyselleştirilmiş, öğrenen merkezli bir planı içerir. Eğitim sürecinde; hizmet verilen grubun gereksinimleri değerlendirilir. Eğitim, farklılıklara ve değişen gereksinimlere göre başlangıçta ve daha sonraki görüşmelerde sürekli yapılan değerlendirmelere göre yapılandırılır. Hastanın bilgisi, öz-bakım yeterliği ve becerileri, bilişsel durumu, yaşam biçimi davranışları, okur-yazarlık, destek sistemleri, engelleri, gelir durumu, tercih ettiği öğrenme biçimi, kültürel değerleri, davranışsal hedefleri, psiko-sosyal durumu, davranış değişim stratejileri, gereksinim duyulan farklı öğrenme yöntemleri, yaşa ve kültüre uygun eğitim kaynakları, yaşam biçimi ve sağlık inançları, öğrenme isteği, hazır oluşluluk ve amaçları tanımlanır. En fazla endişe uyandıran alanların ve katılımcı tarafından sorulan soruların eğitimin başında ele alınması gerekmektedir. Bu, eğitim programının söz konusu hastaya uygun hale getirilmesine ve diyabet çalışmasının hem veriminin hem de etkililiğinin artırılmasına yardımcı olur. Eğitime 'Şu

konuda ne gibi sorularınız var?’ veya ‘Şu konuda neler biliyorsunuz?’ şeklindeki sorularla başlamak etkili bir yoldur<sup>42</sup>. Değerlendirme sonuçları kayıt edilir. Diyabetli bireyin sürekli izleminde diyabet eğitimindeki stratejik ortaklar, birinci, ikinci ve üçüncü basamak sevk kanalları, diğer sağlık kuruluşları, diyabet dernek ve vakıfları, sosyal hizmetler gibi toplumsal kaynaklar tanımlanmalıdır<sup>3</sup>.

**Uygulama:** Eğitim interaktif, kanıt temelli, çok disiplinli ve etik anlayış ile verilir. Ekip yayımlanmış ilgili araştırma bulgularını düzenli olarak araştırır ve tartışır. Araştırma toplantılarına tüm ekip üyeleri katılır. Eğitim standartları mevcut bilgi ve kanıtlarla uyumludur. Diyabet eğitimi veren kurumlar ile destek kaynakları arasında işbirliği/ortaklık vardır. Diyabetli, eğitim hizmetlerinden haberdar olmalı ve ona erişilebilmelidir. Periyodik kontrolü hatırlatan bir sistem vardır. Diyabetliye tanımlanan amaca ulaşması için yardım edilir. Esnek öğretim programları uygulanır. Diyabetlinin uyması istenen tedavinin karmaşıklığı arttıkça, diyabete uyumu azalır. Davranış ve yaşam biçimi değişiklikleri için danışmanlık becerileri kullanılır. Diyabetli birey eğitimin kendi deneyimleri ile bağlantılı olmasını ister. Eğitime etkin olarak katılmak ister. Eğitimde çeşitlilik ister. Olumlu geribildirim verilmesini ister. Kişisel kaygısı vardır, güvenli bir ortama gereksinim duyar. Herkesten farklı bilgi, görgü ve deneyime sahip özgün bir birey olarak görülmek ve özgüveninin korunmasını ister. Eğitimcilerden beklentileri yüksektir<sup>3,42</sup>.

**Eğitim stratejileri:** Durumun özelliğine göre, basit bir telefon görüşmesinden, kapsamlı bir programa kadar geniş bir yelpazede olabilir. Tek bir eğitim yöntemi ve materyali yoktur. Hedef kitlenin eğitimi için broşürlerden, telefondan, afişlerden, slaytlardan, kitap veya dergilerden, internetten, görsel ve yazılı medyadan yararlanılabilir. Ancak bunların hiç biri diyabet eğitimcilerinin birebir vermiş olduğu eğitimin yerini tutmaz<sup>43</sup>. Çeşitli eğitim stratejileri test edilmiş ve bu stratejilerin etkili oldukları bulunmuştur. Genel olarak, hasta odaklı, katılımcıların dikkatini uyanık tutan ve aktif katılımını sağlayan ve değerlendirme sırasında belirlenen ihtiyaçları karşılayan stratejiler, en etkili stratejilerdir. Tamamen metabolik hedeflere veya risk azaltmaya odaklanmaktan çok hastanın belirlediği; daha enerjik olmak, daha iyi bir yaşam kalitesi gibi hedeflere erişmek için gereken bilgileri sunmak etkililiğin artmasına yardımcı olur. Ayrıca, davranışsal ve duygusal yaklaşımların tüm içerik alanlarının bir parçası haline getirilmesi de önemlidir. Evde kan şekeri takibi hakkında eğitim verirken; ‘Kan glukoz düzeyinizi ne zaman kontrol ediyorsunuz?’, ‘Evde olmadığınız zamanlarda kontrolü nasıl yapıyorsunuz?’, ‘Başkalarının önünde kan glukoz düzeyinizi kontrol ettiğinizde size nasıl tepki veriyorlar?’, ‘Başkalarının size nasıl tepki vermesini veya nasıl destek olmasını istersiniz?’, ‘Umduğunuzdan veya beklediğinizden daha yüksek ya da daha düşük bir ölçüm sonucu aldığınızda nasıl hissediyorsunuz? nasıl tepki verirsiniz?’, ‘Kan glukoz seviyenizi daha düzenli olarak kontrol etme konusunda kendinize yardımcı olmak için neler yapabilirsiniz?’, ‘Kan glukoz

seviyenizi kontrol etmek için bir hedef belirlemek ister misiniz?’ gibi sorular sorulması hastaların bu davranışı daha kolay benimsemesine yardımcı olur<sup>44,45</sup>.

**Eğitim teknikleri;** Konuların sözlü anlatımı ve sunumu yapılır. Katılımcı ve eğitimcinin soru ve yanıtları tartışılır. Uygulamalar maket üzerinde göstererek veya simülasyonlu olarak yaptırılır. Grup tartışması, soru-yanıt yöntemi, beyin fırtınası, göstererek anlatma (demostrasyon), vaka çalışması, rol-play gibi katılımcı yöntemler, günlük tutma, hedef oluşturma listeleri, kendi kendini değerlendirme teknikleri ve motivasyon görüşmeleri gibi öğretim teknikleri öğrenmeyi kolaylaştırır<sup>46</sup>.

**Bireysel eğitim:** Bireysel eğitim teke tek eğitim veya yüz yüze eğitim şekli olarak tanımlanmıştır. Bireysel eğitimde, diyabetli bireyin o andaki gereksinimlerine yönelik uygun eğitimin verilmesi amaçlanır<sup>47,48</sup>. Daha çok diyabetlinin tanısının yeni konulduğu, şok, kızgınlık, depresyon duygularının yoğun yaşandığı dönemde tercih edilen bir yöntemdir. Bireysel eğitim sırasında hasta içinde bulunduğu duyguları aktarma ve paylaşma imkanı bulur. Hasta ile iletişim yoğunudur; eğitimi hastanın reaksiyonlarına göre yönlendirmek mümkündür. Bireysel eğitimde iletişim daha yoğunudur. Diyabetli bireyin, ekonomik-seksüel-sosyal problemlerini ve gereksinimlerini bireysel eğitimde daha net ifade ettiği belirtilmektedir<sup>49</sup>. Eğitimin başlangıcında hastayı çok fazla bilgilendirmemek gerekir. Çünkü fazla bilgi umutsuzluk ve karışıklığa yol açabilir, bu da hastalığı kabullenmesi ve yönetimdeki sorumluluğu geciktirebilir. Bireysel eğitimdeki en önemli problemler zaman kısıtlılığı ve personel yetersizliğidir. Ayrıca zaman alıcı olması, aynı sorunları yaşayan başka diyabetlilerin düşüncelerini öğrenme olanağı vermemesi bireysel eğitimin dezavantajıdır<sup>3,42</sup>.

**Grup eğitimi:** Hasta deneyimlerini ve problemlerini paylaşma olanağı bulur. Katılımcılığın artırması, grup dinamiği yaratması ve eğitim maliyetini düşürmesi grup eğitiminin olumlu yönleri iken, grubu oluşturan bireylerin bilgi düzeyleri, konuyu anlama ve kavrama hızı farklılığı olumsuz yönleridir. Bu olumsuz yönleri ortadan kaldırmak ve grup eğitiminin başarısını artırmak için kadın erkek sayısı, yaş grupları, tedavi biçimleri birbirine benzer hastalardan oluşacak şekilde homojen gruplar oluşturulması önerilmektedir. Grup eğitimi terapatik hasta eğitimi ilkelerine göre yetişmiş hekim, hemşire, diyetisyen, eczacı, psikolog, sosyal hizmet görevlisi ve podiatrist gibi değişik disiplin üyeleri tarafından yapılır. Diyabet tanısı alan hastalar kan şekeri kontrolünü takiben eğitim programlarına dahil edilmeli ve eğitim düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Diyabet bakım ekibinin üyesi olarak diyabet eğitimi hemşiresi grup eğitimlerinin planlanması ve yürütülmesinde anahtar kişidir. Problem çözme, dinamik öğrenme ve beceri geliştirmeye yönelik eğitimler programlamak diyabet hemşiresinin rol ve sorumlulukları içerisinde-  
dir<sup>3,42,46,50</sup>.

**Bireysel eğitim ile grup eğitiminin karşılaştırılması:** İnsanlara gruplar halinde eğitim verme yöntemi 1970'ten beri diyabet eğitimi için etkin bir eğitim şekli olarak görülmüştür. Grup sayısı ödemeyi yapan kişi / kuruluş, tartışılan konu, eğitim yöntemi ve eğitmenin tercihinin bağlıdır<sup>51</sup>. Gruplara katılan katılımcı sayısı 2-20 arasında değişebilmekle birlikte, 6-10 kişilik grupların etkili olduğu belirtilmiştir<sup>52,53</sup>. Bazı çalışmalarda<sup>54,55</sup>, grup eğitiminin destekleyici ve cesaret verici olması, süre ve maliyet etkin olması, deneyimlerin paylaşılması ve akran etkileşimi ile öğrenmeyi artırması nedeniyle grup eğitiminin daha etkin olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, grup eğitimi ortamının sosyal modelleme ve probleme dayalı öğrenme gibi belirli eğitim etkinliklerini, bireysel eğitimden daha iyi desteklediği belirtilmektedir<sup>52</sup>. Grup eğitimi, yetişkinlerin öğrenme şekline daha uygun olması ve pozitif sonuçları nedeniyle önerilmektedir<sup>14,55-58</sup>. Grup eğitimlerinin HbA1c, kan glukoz düzeyleri, yaşam şekli değişikliği, psikososyal iyilik gibi bazı sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir<sup>59,60</sup>. Bazı çalışmalarda ise, bireysel ve grup eğitimleri arasında fark belirlenmemiştir<sup>15,61,62</sup>.

**Diyabet eğitim yöntemleri:** Diyabet eğitiminde hem bireysel hem de grup eğitimi kapsamında kullanılacak eğitim yöntemleri bulunmaktadır. Aşağıda bu yöntemler özetlenmiştir.

**Vaka yönetimi:** Vaka yönetimi, bireylerin ihtiyaç duyduğu girişimlerin planlandığı, uygulandığı ve hasta ile sürekli iletişim halinde bulunulan, maliyeti düşük bir problem çözme sürecidir. Diyabet eğitiminde vaka yönetimi modelinin kullanılması eğitimin başarısını artırmıştır<sup>3,40,63</sup>. Türkiye'de Diyabet Hemşireliği Derneği tarafından oluşturulan "Tip 1 ve tip 2 Diyabette Ortak Bakım Planları" vaka yönetiminin uygulamada kullanılması ile ilgili bir örnek oluşturmaktadır. Ortak bakım planı, özel bir tanı veya uygulama için, sağlık ekibi üyelerinin yapması gereken işlevleri, bir zaman çizelgesi üzerinde gösteren multidisipliner bakım planıdır<sup>3,40,63</sup>. (Bakınız Ek. 'Diyabette Vaka Yönetimi Modeli - Ortak Bakım Planı').

**Diyabet sohbetleri eğitimi:** Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin ülkemizde Diyabet Hemşireleri Derneği, Türkiye Diyabet Vakfı ve Sağlık Bakanlığı tarafından da onaylanan 'Diyabet Sohbet Haritaları', diyabetli bireylerin diyabetleri öğrenmelerini kolaylaştıran aktif olarak yer aldıkları bir eğitim modülüdür. Modülün amacı; diyabetlilerin yaşam kalitesinin artırılmasını ve hastalıklarını yönetme konusunda daha iyi bilgilennmelerini, deneyim kazanmalarını kolaylaştırmaktır. Diyabet Sohbetleri eğitimi, 2008 yılında IDF'nin işbirliği ve Lilly ilaç'ın desteğiyle ilk kez İngiltere'de uygulamaya başlanmış, 90 ülkede 31 farklı dilde binlerce diyabet hastasına ulaşan hasta odaklı bir programdır. Dünyada 33 bin eğitimcinin katıldığı program ülkemizde de 2009 yılında başlatılmıştır ve aktif olarak yürütülmektedir. Geleneksel diyabet eğitimi yöntemlerinden daha dinamik olması, küçük bir grupla yapılması ve 'keşfederek öğrenme'ye odaklıdır. Eğitim sırasında interaktif bir ortam yaratılmasına yol açan

'Sohbet Haritaları', hastaların sözel ve görsel öğrenme deneyimine katılmalarını, hastalıkları hakkında tartışabilmelerini ve bilgi ile deneyimlerini paylaşabilmelerini sağlamakta, hastanın sağlık çalışanlarıyla daha iyi etkileşim kurması ve tedaviye uyumunun artırılması da mümkün olmaktadır. 3-10 hastadan oluşan küçük gruplarda kullanılmak üzere hazırlanan "Sohbet Haritası" Araçları, 'Diyabetle Yaşam', 'Diyabet Nasıl Etki Gösterir', 'Sağlıklı Beslenmek ve Egzersiz Yapmak' 'İnsülin Tedavisine Başlamak' 'Diyabetik Ayak' ile 'Tip 1 Diyabetli Birey bulunan Ailede Yaşam' isimli altı farklı haritadan oluşmaktadır. Eğitimler ortalama iki saat sürmektedir. Her eğitimde bir harita ele alınmakta, 'Sohbet Haritaları' ile birlikte soru kartları da kullanılarak hastaların eğitime aktif katılımları sağlanmaktadır. 'Sohbet Haritaları'nda diyabete ilişkin tüm bilgiler, resimler ve şekillerle bir çeşit oyun ortamında anlatılmaktadır. Bu ortam aynı zamanda hastalara bir nevi psikoterapi de yapmaktadır. Ülkemizde, 2014 yılına kadar 400 Diyabet Eğitim Hemşiresi 'Diyabet Sohbetleri' eğitimlerini tamamlamış ve 7500 diyabetliye bu modülü kullanarak eğitim vermişlerdir. Diyabetli bireylerin bu eğitimlerden çok memnun kaldıkları ve eğitimlere devam etmek istedikleri, beraberinde diyabet uyumlarının da iyileştiği belirlenmiştir. Vatandaş ve ark.'nın çalışmasında (2013), sohbet haritası yöntemine dayalı eğitim verilen tip 2 diyabetli bireylerde HbA1c, kan lipid düzeyleri ve bel çevresi genişliğinde iyileşme sağlandığını gösterilmiştir<sup>64</sup>.

**Diyabet eğitiminde koçluk yaklaşımları:** Genel olarak koçluk; bireyin bulunduğu yerle gelecekte olmak istediği yer arasındaki mesafeyi aşmayı sağlayan, sistematik olarak yürütülen profesyonel bir diyalog sürecidir. Koçluk, kişide var olan potansiyelin, anlamlı ve önemli amaçlara ulaşmak için ortaya çıkmasını sağlayan bir süreçtir. Koçluk kişiyi tam ve mükemmel sayarak ele alır ve içinde barındırdığı gizli potansiyelini keşfederek açığa çıkarmasına yardım eder. Kişinin kendisinin en iyisine ulaşması için geliştirici ve cesaretlendirici bireysel destek verir. Kişiyi sürekli gelecekteki hedeflerine odaklı tutar ve gelişim fırsatlarını görmesini sağlar. Koçluğun beş ana prensibi bulunmaktadır. Koçluk yapan kişi bu prensiplerin dışına çıkmamalıdır. Bu prensipler: Öze yönlendirmek, çözüm odaklılık, olumlu geri bildirim, adanmak ve adımları önceden tespit etmektir. Sağlık sorunu olan kişilerin olumlu hedef ve amaçlara yönelimlerinde, fiziksel ve duygusal çatışmaların önlenmesinde, hastalığa rağmen yaşam isteğini artırmada oldukça etkindir. Koç, kişinin gerçekleştirmek istediği davranış değişikliklerini yapmasını sağlayan kişidir. Kronik hastalığı olan bireylerde yaşama sevinci, geleceğe dair planlama yapabilme ve hastalıkla birlikte kaliteli yaşam sürdürmede koçluk etkin bir rol oynayabilir. Wolever ve ark. (2010), tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda koçluk etkinliği değerlendirilmiş, algılanan sosyal destek ile birlikte koçluk eğitiminin verildiği grupta ilaç uyumuna yönelik engeller azalmış, tedaviye uyum artmış, egzersiz sıklığında artma, strese azalma, algılanan sağlık durumunda gelişmeler, HbA1c'de önemli ölçüde azalma olduğu görülmüştür.

Koçluk eğitimlerinin geleneksel diyabet eğitim programlarına göre yarar sağlayabildiği gösterilmiştir<sup>65</sup>.

**Hasta güçlendirme eğitimleri:** Diyabet bakımının amacı, diyabetli bireyi hastalığının yönetimiyle ilgili olan sağlık ekibine rehberlik edecek yeterliliğe getirmektir. Sağlık bakım ekibinin becerilerinden maksimum yarar sağlayarak kendine 'güveni artırma', günlük sorunların yönetiminde yardım için en erken ve en rahat yaklaşımı sağlamak, geç komplikasyonlar ortaya çıktığında verilmesi gereken sağlık bakımını mümkün olan en iyi yolla vermektir. Hasta eğitiminin primer hedefi 'güçlendirme'nin sağlanmasıdır. Eğitimin aşamalı olarak yürütülmesi yararlıdır: İlk tanı aşamasında amaç; hastaya yeni durumu üzerinde kontrol sağlayabilmesinde minimum becerileri kazandırmaktır. Örneğin, diyabet ve sonuçları hakkında doğru ve destekleyici bilgi, kendine enjeksiyon yapma, kendini izleme, hipoglisemi, diyetle karbonhidratların önemi vb. konuları içermelidir. Tanıyı izleyen aylarda: Eğitim, en iyi bire-bir temelde verilir. Özel konulara öncelikle yer verilir, yanısıra hastalıkla başa çıkma, insülin tedavisinin hedefleri, sağlıklı beslenme, diyabetin yan etkileri, risk faktörleri, ayak bakımı, iş, okul, sigorta, ehliyet, seyahat ve hamilelik gibi başlıklar ele alınır. Uzun dönemde ulaşılmak istenen hedef; daha önce verilen bilgilerin düzenli olarak pekiştirilmesi ve hasta eğitiminin yıllık değerlendirilmesidir. Öz denetimin diyabetlilerin öz bakımında önemli rolü vardır. Kan şekerinin öz denetimi tüm diyabetli bireyler için önerilmektedir. Güçlendirme eğitimlerinde önemli olan: (1) yetişkin eğitimi ve davranış değişikliği ile ilgili becerilerin mutlaka kazandırılması, (2) ilgi ve becerilerin hızla geliştirilmesi ve güncelleştirilmesi, (3) multidisipliner ekibin, aynı varsayımlarla hareket etmesi, birbirleriyle etkin iletişim kurması ve danışmanlık sağlaması ve (4) düzenli aralıklarla değerlendirme yapılmasıdır<sup>66</sup>.

**Yaz okulu ve kamp eğitimleri:** Diyabetlilerin diyabet bakımı ile ilgili bilgilerini geliştirmek ve onlara kendi kendilerine tedavi becerisi kazandırmak için uygulanan programlardır. Akran desteği sağlayarak deneyimlerini karşılaştırmalarını sağlar ve böylece 'yalnızlık' hislerini azaltır. Değişik fiziksel ve sosyal aktiviteler ile kendi yeteneklerine güvenlerini artırır, kendi kendine diyabet bakımı konusunda daha güvenli, sorumlu ve becerikli hale getirir, kaygılarını azaltır ve gelecek konusunda daha pozitif olmalarını sağlar, kronik hastalığa bağlı psikolojik sorunlarla başa çıkmalarına yardımcı olur, diyabetle yaşamının bazı zorluklarını daha yakından tanıır, kendi kendine doz ayarlaması, akut komplikasyonlarda müdahale, sık şeker ölçümünün sağladığı yararları görebek öğrenme fırsatı sağlar. Aynı zamanda kamplar/okullar sağlık profesyonellerinin eğitimi için de önemli bir fırsat yaratırken, ebeveynleri ve ailenin diğer üyelerini diyabet rutininden uzaklaştırarak dinlenme fırsatı verir. Kampa/okula katılan sağlık profesyonelleri ve diyabetliler programın sonunda, yaşlarına uygun olarak kapsamlı diyabet eğitimi, beslenme tedavisi, egzersiz, kan glukoz izlemi, insülin ayarlama, diyabet yönetimindeki stratejileri anlama konusunda çok daha bilgili olurlar. Kamp yoğun bir hazırlık sürecini

gerektir; kamp yerinin ve kampa katılacakların belirlenmesi, kamp ekibinin oluşturulması, kamp malzemelerinin hazırlanması, kamp bütçesinin planlanması, kamp programı önceden yapılmalıdır. Kamp sonunda mutlaka kamp eğitiminin ayrıntılı değerlendirilmesi yapılmalı ve eğitim sonuçları ölçülmelidir<sup>40</sup>.

**Diyabetli hasta eğitimi konuları:** Diyabet eğitiminin yapıldığı tüm alanlarda eğitim konuları; hipo ve hiperglisemi yönetimi, hastalık durumunda yönetim, ilaç uygulama, kendi kendini izleme, ayak bakımı gibi yaşamsal becerilerin yanı sıra, hastalık süreci, beslenme yönetimi, fizik aktivite ve egzersiz, ilaç yönetimi, akut komplikasyonlar, kronik komplikasyonlar, risk azaltma, hedef belirleme, problem çözme, psiko-sosyal uyum, gebelikte diyabetin yönetimi, diyabetlinin hakları ve sosyal destek kaynaklarını içerir<sup>3,42,46,67</sup>.

**Eğitim kaydının tutulması:** Verilen eğitimin kayıt edilmesi, kalite ve akreditasyon standartlarının karşılanması bakımından gereklidir. Bu kayıta sunumu yapılan içerik, hastanın tepkisi, karşılaşılan sorunlar ve engeller, öğrenmeye açık olma durumu ve hastanın seçtiği hedeflere ilişkin bilgilerin yer alması gerekmektedir. Kayıt içeriğinde başkaları tarafından takip edilmeye, gerektiğinde içeriğe katkıda bulunmaya ve hedefe ulaşma durumunu değerlendirmeye yetecek kadar bilgi bulunmalıdır. Bu bilgilerin sevk eden birime sunulması, ekip yaklaşımını geliştirmeye yardımcı olur. İçerik alanlarını, verilen eğitimin düzeyini, tespit edilen problemleri ve pekiştirilecek alanları kapsayan özel bir form oluşturmak, tüm sağlık hizmeti sağlayıcılarının kayıtlarının bulunması eğitimin tutarlı bir şekilde sağlanmasına yardımcı olur<sup>7</sup>.

### 25.1.2.3 Diyabet eğitiminde sonuç standartları

Program kalitesinin sağlanması için periyodik olarak belirlenen ulusal standartlar doğrultusunda değerlendirme yapılır. Değerlendirme kapsamında eğitimin hasta, kuruluşlar ve toplum üzerindeki etkisi belirlenir. Temel olarak; maliyet-etkinlik, sağlık bakım sistemlerinin, acil ünitelerinin kullanımı, hastanede kalış süresi, bilgi düzeyi ve toplumdaki değişiklikler, HbA1c, kilo vb. fizyolojik ölçümlerdeki değişiklikler, uygun davranışların varlığı; uygun ayakkabıların giyilmesi, enjeksiyon bölgelerinin iyi durumda olması gibi konular yer alır. Yaşam biçiminin, emosyonel uyumun, öz bakım ve aktivitelerini engelleyen faktörlerin algılanışı, kan şekeri kontrolü ve kilo gibi kısa süreli hedeflerin ve uzun dönem komplikasyonlarının algılanışı, izlem, enjeksiyon, hipoglisemi kontrolü, ayak bakımı gibi diyabet becerileri değerlendirilir. Bilgiyi test eden soru kağıtları/anketler, kaynakların ve organizasyonun yetersiz olduğu hallerde bakımla ilgili eksiklikleri göstermede etkili olabilir, iyi organize edilmiş diyabet servisleri için daha sıklıkla diyabet için özelleştirilmiş 'iyilik ve sağlık profili değerlendirilmesi' sağlayan ölçekler/araçlar uygundur. Özel olmayan ölçümler önerilmemektedir<sup>42</sup>.

**Eğitilmiş diyabetlinin değerlendirilmesi:** Hastalık sürecini ve tedavi seçeneklerini açıklayabilmeli, beslenme yönetimini yaşam tarzı haline getirebilmeli, fiziksel aktiviteyi yaşam tarzı haline getirebilmeli, eğer kullanıyorsa kullandığı ilacın tedavi edici etkisini bilmeli, kan şekeri ve idrarda keton düzeyini izlemeli ve sonuçlarını diyabetin kontrolü için kullanabilmeli, akut komplikasyonların önlenmesi, tanımlanması ve tedavisini bilmeli, kronik komplikasyonları davranış değişikliği ile önleyebilmeli, tanı ve tedavisi konusunda bilgili olmalı, günlük yaşamında problem çözme ve sağlıklı geliştirme hedefleri olmalı, psiko-sosyal uyumu günlük yaşamına katabilmeli, gebelikten önce ve gebelikte diyabetini yönetebilmelidir<sup>3,42,46</sup>.

Eğitim programlarının içeriğine uygun olarak değerlendirme yapılmalıdır. Örneğin, eğitime katılan grup için ayak bakımı daha uygun bir konuya ve program boyunca buna vurgu yapılmışsa, eğitim öncesinde ve eğitim sonrasında ayak bakımı davranışlarına ilişkin sonuçların değerlendirilmesi daha uygundur. Diğer taraftan, katılımcıların çoğu çocuklardan oluşuyorsa, diyabet nedeniyle okula gidemedikleri günlerin değerlendirilmesi ayak bakımının değerlendirilmesinden daha uygundur. Kalitenin sürekli olarak iyileştirilmesi, sürekli izleme olanağı sağlar. Sürekli olarak düzenleme ve iyileştirme yapılmasına olanak tanır. Ekip üyeleri, danışma grubu veya komitesi, bu sürecin işlemlerini ve eğitim programını ihtiyaca yönelik uygun şekilde değiştirilmesini sağlamalıdır<sup>7</sup>.

**Eğitimin sonunda yanıtlanması gereken sorular** <sup>3,7,41,42,46,67</sup>.

- Diyabetli hastalığının yönetiminde sorumluluk alıyor mu?
- Tedavisinin faydaları ile ilgileniyor mu?
- Tedavi engellerini algılıyor mu?
- Hasta, insülin tedavisi test sonuçlarını yorumlama, beslenme egzersiz, yaşam biçimi değişiklikleri ile ilgili ve hastalık olası durumunda bireysel yönetimi ile ilgili gerekenleri yapıyor mu?
- Hasta hipoglisemiyi önleme ve tedavi etme konusunda etkili bireysel yönetimi gerçekleştirebiliyor mu?
- Etkili bir biçimde tıbbi beslenme tedavisini ve ilaç tedavisini sürdürebiliyor mu?
- Kan ve idrarını düzenli olarak test ediyor mu ve sonuçlara uygun bakım düzenlemelerini yapıyor mu?
- Diyabetin hastanın yaşam biçimi üzerine olumsuz etkileri var mı?
- Hastanın diyabete bağlı anksiyetesi, depresyonu, kötümserliği vb. duyguları var mı?
- Ailesinden, arkadaşlarından ve yakın çevresinden yeterli destek görüyor mu?
- Hastanın kan glukoz değerleri konusunda hedefleri gerçekçi mi?
- Hasta uygun hedefleri elde ediyor mu?
- Hasta düzenli tıbbi izlemi kabul ediyor ve sürdürüyor mu?

Diyabetlilerin tanı ve tedavi programı farklı kurumlarda yürütülebilir. Bununla birlikte ilk tanı konulduğundan itibaren bir eğitim planı doğrultusunda eğitimlerinin yapılması gerekir. Eğitim programlarının sürekliliğini izleyebilmek için eğitim programları, vaka yönetimi programında olduğu gibi her diyabetli için 'Ortak Tanı Tedavi Bakım ve Eğitim Planı' oluşturulmalıdır<sup>3</sup>. Bu planda diyabet ekip üyelerinin diyabetliyi hangi sıklıkta izleyeceği, hekim-hemşire-diyetisyen-psikolog-fizyoterapistin hangi sıklıkta ve ne yapacağı, diyabetli ve ailesine verilecek eğitim konuları belirtilmelidir. Bu planın bir kopyası diyabetli bireye de verilmeli, ve o da kendisini izlemelidir. Bu plan aynı zamanda bir kontrol listesi gibi kullanılmalıdır. Böylece diyabetli birey hangi basamak-tan hizmet alırsa alsın izlenebilmeli ve yönlendirilebilmelidir.

### 25.1.3 Diyabet Eğitiminde Geri Ödeme

Bazı ülkelerde diyabet eğitimi ulusal standartları karşılayan bir program tarafından sağlandığında ve ulusal ve uluslararası yetkili onaylama kuruluşları tarafından tanındığında, farklı koşullarda sağlık sigortası kapsamında yer alır<sup>4-7,68</sup>.

Ülkemizde 2011 yılında başlatılan 'Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı'<sup>69</sup>, kapsamında hem erişkin hem çocukluk çağı diyabet grupları için ayrı ayrı standart diyabet eğitim paketleri hazırlanmış, 2014 yılı Haziran ayı itibarıyla Diyabet Eğitimi ile ilgili Hekimler, Diyabet Hemşireleri ve Diyetisyenlerin 'Eğitici Eğitimi' programlarını tamamlaması planlanmıştır. Aynı zamanda Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) ile yapılan görüşmeler neticesinde diyabet eğitiminin geri ödeme koşullarının kapsamının genişletilmesi (erişkin diyabetliler için yılda dört kez bireysel eğitim ve iki yılda bir grup eğitimlerinin ödenmesi vb.) konusunda SGK yetkilileri ile görüşmeler yapılmış ve bu talepler prensip olarak kabul edilmiştir.

## 25.2 SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabet eğitimi, diyabet tedavisinin önemli bir yapı taşı oluşturmaktadır. Diyabetli bireylerde diyabet yönetimi ve davranış değişikliği için diyabet eğitimi gereklidir. Diyabet eğitimi, eğitim verilecek diyabetli bireylerin özelliklerine, eğitimin amacına ve ayrıca seçilecek eğitim yönteminin avantaj ve dezavantajlarına göre belirlenmelidir. Hastaların kendi bakımlarına aktif olarak katılmaları ve bilgi sahibi olmaları için sağlık ekibiyle sürekli işbirliği içinde olmaları sağlanmalıdır. Eğitim hemşireler tarafından, etkili eğitime ilişkin güncel kanıtları kapsayan stratejiler ve çalışmalar kullanılarak yapıldığında etkili olmaktadır. Hedef belirleme gibi davranışsal stratejiler kullanılarak sürekli özyönetim desteği sağlanması, hastaların sağlıkla ilgili gerekli davranışları sürdürmesine yardımcı olur.

Diyabetli bireylerin gelecekteki sağlık durumu ve sonuçları, güncel ve etkin bir diyabet yönetimi sağlama becerilerine bağlıdır. Hemşireler, hastaların eğitim ihtiyacının belirlenmesinde ve diyabeti günlük olarak etkin biçimde kontrol etme becerisini kazandırmada önemli rol oynamaktadır. Hemşirelerin, hastalarla karşılaştıkları her an, eğitim verme ve eğitimi pekiştirmenin yanı sıra özyönetimin sonuçlarını izlemeleri gelecekte hastaların sağlık durumları açısından bir avantaj olarak görülmelidir. Hastalara eğitimin önemi vurgulanmalı, eğitim alma hakkı hatırlatılmalı ve diyabet eğitim hemşiresinin olduğu eğitim için belirlenmiş ulusal standartları karşılayan programlar sunulmalıdır. Eğitim her aşamada değerlendirilmelidir. Periyodik değerlendirme, eğitim amaçlarına ulaşılmasını veya ek yaratıcı girişimleri sağlar. Telefon takip ve diğer bilgi teknolojileri örneğin, web tabanlı, otomatik telefon görüşmeleri gibi değerlendirme yöntemleri, yüz yüze değerlendirmeler artırılmalıdır. Hasta eğitim sonuçları doğrudan geri ödemeye yansımaya da hasta eğitimi hakkında tutulacak tüm kayıtlar, eğitim sürecini yönlendirir, eğitim grubu arasında iletişim için kanıt sağlar, hizmetlerin tekrarını önleyebilir ve standartlara bağlılık hakkında bilgi verir. Eğitim hedefleri ve kişisel davranış hedeflerini belgeler. Sağlık ekibinin diğer üyelerine bilgi verilmesini sağlar ve eğitimin önemini artırır. Eğitim kayıtları sağlık profesyonelleri için standart prosedürlerin geliştirilmesi ve uygulanmasını kolaylaştırır ve sonuçta bakım kalitesi artar. Diyabet öz-yönetim davranışları, fiziksel aktivite, sağlıklı beslenme, ilaç alma, izleme kan glukoz izlemi ve diyabet bakımı ile ilgili problem çözme, akut ve kronik komplikasyon risklerini azaltma ve diyabetin psiko-sosyal yönlerini içermektedir. Hasta sonuçlarının değerlendirilmesi uygun aralıklarla yapılmalı ve hedeflere ulaşıp ulaşılmadığı kontrol edilmelidir.

Diyabet eğitiminde ulusal standartların belirlenmesi, uygulanan eğitim programının yetkili kurumlar tarafından tanınması (akreditasyon), sertifikasyon, kalite kontrolü ve geri ödeme koşullarının sağlanması desteklenmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Beaser RS, Weinger K, Bolduk-Bissel LM. Education in the treatment of diabetes. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Fourteenth edition. Eds: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins, 2005; p. 597-610.
2. International Diabetes Federation (IDF). *Uluslararası Diyabet Eğitim Standartları*. Çeviri Ed: Özcan Ş., 3.Baskı, Eos Ajans Yayıncılık, Mart Matbaacılık Sanatları, İstanbul, 2009.
3. Olgun N. Diyabet (tip 2) ve bakımı. *Kronik Hastalıklar ve Bakımı*. Ed: Durna Z, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; s. 291-332.
4. Haas L, Maryniuk M, Beck J, et al. 2012 Standards Revision Task Force. National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care*, 37(Suppl. 1): 144-53, 2014.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 37 (Suppl 1): 14-80, 2014.
6. Kramer MK, McWilliams JR, Chen HY, et al. A community-based diabetes prevention program: evaluation of the group lifestyle balance program delivered by diabetes educators. *Diabetes Educ*, 37: 659-68, 2011.
7. Funnell MM, Mensing CR. Diabetes education in the management of diabetes. *Complete Nurses Guide to Diabetes Care*. Eds: Childs BP, Cypress M, Spollett G. Virginia, American Diabetes Association, 2005; p. 188-98.

8. Marrero DG, Ard J, Delamater AM, et al. Twenty-first century behavioral medicine: a context for empowering clinicians and patients with diabetes: a consensus report. *Diabetes Care*, 36: 463-70, 2013.
9. Martin D, Lange K, Sima A, et al; SWEET Group. Recommendations for age appropriate education of children and adolescents with diabetes and their parents in the European Union. *Pediatr Diabetes*, 13(Suppl. 16): 20-8, 2012.
10. American Association of Diabetes Educators (AADE). Guidelines for the Practise of Diabetes Self-Management Education and Training (DSME/T), 2011.
11. Arda HS. *Tip 2 Diyabetli Bireylerde Özbakım Eksikliği Hemşirelik Teorisine Dayalı Girişimlerin Sağlık Sonuçlarına Etkisi*. Hemşirelik Programı Doktora Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2013.
12. Lorig KR, Ritter PL, Laurent DD, et al. Internet based chronic disease self-management: a randomized trial. *Med Care*, 44: 964-71, 2006.
13. Piatt GA, Orchard TJ, Emerson S, et al. Translating the chronic care model into the community: results from a randomized controlled trial of a multifaceted diabetes care intervention. *Diabetes Care*, 29: 811-17, 2006.
14. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, 24: 561-87, 2001.
15. Norris SL, Lau J, Smith SJ, et al. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care*, 25: 1159-71, 2002.
16. International Diabetes Federation (IDF). Position Statement: Self-Management Education, Diabetes Self Management Education: A Right for All. 2011. <http://www.idf.org/education/Self-management-education> (Erişim Tarihi : 15.04.2014).
17. Ellis S, Speroff T, Dittus RS, et al. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns*, 52: 97-105, 2004.
18. Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, et al. DAISY study. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care*, 27: 1399-404, 2004.
19. Cooke D, Bond R, Lawton J, et al; U.K. NIHR DAFNE Study Group. Structured type 1 diabetes education delivered within routine care: impact on glycemic control and diabetes-specific quality of life. *Diabetes Care*, 36: 270-2, 2013.
20. Heinrich E, Nicolaas C, de Vries NK. Selfmanagement interventions for type 2 diabetes: a systematic review. *Eur Diabetes Nurs*, 7: 71-6, 2010.
21. Cochran J, Conn VS. Meta-analysis of quality of life outcomes following diabetes self-management training. *Diabetes Educ*, 34: 815-23, 2008.
22. Thorpe CT, Fahey LE, Johnson H, et al. Facilitating healthy coping in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Educ*, 39: 33-52, 2013.
23. Fisher L, Hessler D, Glasgow RE, et al. REDEEM: a pragmatic trial to reduce diabetes distress. *Diabetes Care*, 36: 2551-8, 2013.
24. Robbins JM, Thatcher GE, Webb DA, et al. Nutritionist visits, diabetes classes, and hospitalization rates and charges: the Urban Diabetes Study. *Diabetes Care*, 31: 655-60, 2008.
25. Duncan I, Ahmed T, Li QE, et al. Assessing the value of the diabetes educator. *Diabetes Educ*, 37: 638-57, 2011.
26. Piatt GA, Anderson RM, Brooks MM, et al. 3-year follow-up of clinical and behavioral improvements following a multifaceted diabetes care intervention: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Educ*, 36: 301-9, 2010.
27. Glazier RH, Bajcar J, Kennie NR, et al. Systematic review of interventions to improve diabetes care in socially disadvantaged populations. *Diabetes Care*, 29: 1675-88, 2006.
28. Sarkisian CA, Brown AF, Norris KC, et al. A systematic review of diabetes self-care interventions for older, African American, or Latino adults. *Diabetes Educ*, 29: 467-79, 2003.
29. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, et al. Meta-analysis: chronic disease self management programs for older adults. *Ann Intern Med*, 143 : 427-438, 2005.
30. Peyrot M, Rubin RR. Behavioral and psychosocial interventions in diabetes: a conceptual review. *Diabetes Care*, 30: 2433-440, 2007.

31. Naik AD, Palmer N, Petersen NJ, et al. Comparative effectiveness of goal setting in diabetes mellitus group clinics: randomized clinical trial. *Arch Intern Med*, 171: 453-9, 2011.
32. Deakin T, McShane CE, Cade JE, et al. Group based training for self management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, (2): CD003417, 2005.
33. Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, (1): CD005268, 2009.
34. Shah M, Kaselitz E, Heisler M. The role of community health workers in diabetes: update on current literature. *Curr Diab Rep*, 13: 163-71, 2013.
35. Heisler M, Vijan S, Makki F, et al. Diabetes control with reciprocal peer support versus nurse care management: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 153: 507-15, 2010.
36. Moskowitz D, Thom DH, Hessler D, et al. Peer coaching to improve diabetes self-management: which patients benefit most? *J Gen Intern Med*, 28: 938-42, 2013.
37. Siminerio L, Ruppert KM, Gabbay RA. Who can provide diabetes self-management support in primary care? Findings from a randomized controlled trial. *Diabetes Educ*, 39: 705-13, 2013.
38. Duncan I, Birmeyer C, Coughlin S, et al. Assessing the value of diabetes education. *Diabetes Educ*, 35: 752-60, 2009.
39. Johnson TM, Murray MR, Huang Y. Associations between self-management education and comprehensive diabetes clinical care. *Diabetes Spectrum*, 23: 41-6, 2010.
40. Oktay S, Erdoğan S, Olgun N ve ark. *Diyabet Eğitimcileri için Diyabet Ajandası*. İstanbul, EOS Ajans Yayıncılık, 2014.
41. AADE Position Statement: Individualization of Diabetes Self-management Education. *The Diabetes Educator*, 33:145-9, 2007.
42. Olgun N, Eti Aslan F, Coşansu G, ve ark. *Diabetes Mellitus. 'Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım*. 3. Baskı. Eds; Karadakovan A, Eti Aslan F. Ankara, Akademisyen Tıp Kitabevi, 2013; p. 769-804.
43. Bayrak G, Çolak R. Diyabet tedavisinde hasta eğitimi. *J Exp Clin Med (DeneySEL ve Klinik Tıp Dergisi)*, 29: S7-S11, 2012. doi: 10.5835/jecm.omu.29.s1.003.
44. Anderson RM, Funnell MM, Nwankwo R, et al. Evaluation of a problem-based culturally specific, patient education program for African Americans with diabetes (Abstract). *Diabetes*, 50 (Suppl. 2): A195, 2000.
45. Skinner TC, Cradock S, Arundel F, et al. Lifestyle and behavior: four theories and a philosophy: self-management education for individuals newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*, 16: 75-80, 2003.
46. Erdoğan, S. *Diyabet Eğitimi ve Danışmanlık. Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler*. Ed: Erdoğan S. İstanbul, Yüce reklam/ yayım/ dağıtım A.Ş, 2002; s. 163-82.
47. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuihthoff NP, et al. Long-term effects of self-management education for patients with type 2 diabetes taking maximal oral hypoglycaemic therapy: a randomized trial in primary care. *Diabetic Medicine*, 5: 491-6, 2004.
48. Hokanson JM, Anderson RL, Hennrikus DJ, et al. Integrated tobacco cessation counseling in a diabetes self-management training program a randomized trial of diabetes and reduction of tobacco. *Diabetes Educator*, 32: 562-70, 2006.
49. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 36 (Suppl 1): 11-66, 2013.
50. Olgun, N. *Diyabetik Hasta Eğitimi. Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi*. Eds; Yılmaz MT, M Bahçeci, M A Büyükbşe. İstanbul, Özlem Grafik Matbaacılık, 2003; s. 67-80.
51. Mensing CR, Norris SL. Group education in diabetes: effectiveness and implementation. *Diabetes Spectrum*, 16: 96-103, 2003.
52. Tang TS, Funnell MM, Anderson RM. Group education strategies for diabetes self-management *Diabetes Spectrum*, 19: 99-105, 2006.
53. Trento M, Passera P, Tomalino M, et al. Group visits improve metabolic control in type 2 diabetes: a 2-year follow up. *Diabetes Care*, 24: 995-1000, 2001.
54. Funnell MM, Brown LT, Childs BP, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care*, 32: 87-94, 2010.
55. Trento M, Passera P, Borgo E. A 5-year randomized controlled study of learning, problem solving ability, and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. *Diabetes Care*, 27: 670-75, 2004.
56. Rickheim PL, Weaver TW, Flader JL, et al. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. *Diabetes Care*, 25(2): 269-74, 2002.
57. Deakin TA, McShane CE, Cade JE, et al. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Collaboration*. Published by JohnWiley & Sons Ltd. 3; 1-45, 2009.
58. Erskine P, Daly H, Idris I, et al. Patient preference and metabolic outcomes after starting insulin in groups compared with one- to-one specialist nurse teaching. *Diabetes*, 51 (suppl 2): A-77, 2002.
59. Campbell E, Redman S, Moffitt P, et al. The relative effectiveness of educational and behavioral instruction programs for patients with NIDDM: a randomized trial. *Diabetes Educator*, 22: 379-86, 1996.
60. Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M, et al. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Services Research*, 12: 213-22, 2012.
61. Vadstrup ES, Frølich A, Perrild H, et al. Health-related quality of life and self-related health in patients with type 2 diabetes: Effects of group-based rehabilitation versus individual counselling. *Health and Quality of Life Outcomes*, 9: 110-8, 2011.
62. Llorca MR, Bernal GG, Martín CA, et al. Group versus individual education for type-2 diabetes patients. *Aten Primaria*, 32(1): 36-41, 2003.
63. Welch G, Garb J, Zagarins S, et al. Nurse diabetes case management interventions and blood glucose control: Results of a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*, 88: 1-6, 2010.
64. Vatansver Ö, Bektaş B. Sohbet haritası yöntemine dayalı eğitim verilen tip 2 diyabetli bireylerin A1c düzeyleri ve bel çevresi genişliğinin incelenmesi. 49. *Ulusal Diyabet Kongresi - Hemşire Sempozyumu Sözlü Sunum*, 302, 2013.
65. Wolever RQ, Dreusicke M, Fikkan J, et al. Integrative health coaching for patients with type 2 diabetes a randomized clinical trial. *The Diabetes Educator*, 36(4): 629-39, 2010.
66. Olgun N, Ulupinar S. Hasta güçlendirme ve diyabetli bireyin güçlendirilmesi. *Diyabet Forumu*, 1(1): 57-65, 2004.
67. Olgun N. *Diyabetik Hasta Eğitimi. Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi*. Eds: Yılmaz MT, Bahçeci M, Büyükbşe MA. İstanbul, Özlem Grafik Matbaacılık, 2003; s. 67-80.
68. Piatt GA, Seidel MC, Powell RO, et al. Comparative effectiveness of lifestyle intervention efforts in the community: results of the Rethinking Eating and ACTivity (REACT) study. *Diabetes Care*, 36: 202-9, 2013.
69. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. *Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı 2011-2014*, Ankara, Anıl Matbaası, 2011.





## DİYABETTE VAKA YÖNETİMİ MODELİ - ORTAK BAKIM PLANI - 2

Protokol No: .....	Tanı Tarihi: .....	Genel Sağlık Öyküsü: .....		Hastalığın Öyküsü: .....															
Adı Soyadı: .....	İlk Geliş Tarihi: .....																		
<b>Bakımın Ana Unsurları</b>																			
Kontrol* Tarih	Kim	İlk Muayene		Birinci Kontrol (3 ay sonra)		İkinci Kontrol (6 ay sonra)		Üçüncü Kontrol (12 ay sonra)											
		E	H	H ise Nedeni	E	H	H ise Nedeni	E	H	H ise Nedeni									
	Kan Glukoz (açlık/tokluk) (HK)																		
	HbA1c (3-6 Ayda bir)																		
	Kolesterol (HDL, LDL) ve Trigliserid (Yılda bir)																		
	İdrar Albumin/Kreatinin (Yılda bir)																		
	Serum Kreatinin (Yılda bir)																		
	EKG (Yılda bir)																		
	Fruktozamin (LH)																		
	Ürik Asit (LH)																		
	Diğer																		
	Tıbbi Beslenme Tedavisi (HK)																		
	OAD ilaç (LH)																		
	İnsülin (LH)																		
	Aspirin (LH)																		
	ACE-I/ARB (LH)																		
	Grip Aşısı (Yılda bir)																		
	Diğer																		

Dr: Doktor, Hm: Hemşire, Dyt: Diyetisyen, Psk: Psikolog, Lb: Laborant, LH: Lüzum halinde, E: Evet, H: Hayır, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, EKG: Elektrokardiyogram, OAD: Oral antidiyabetik, ACE-I: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, \*Kontrol aralıkları diyabetlilerin gereksinimlerine göre düzenlenebilir.

## DİYABETTE VAKA YÖNETİMİ MODELİ - ORTAK BAKIM PLANI - 3

Protokol No: .....		Tanı Tarihi: .....		Genel Sağlık Öyküsü: .....		Hastalığın Öyküsü: .....				
Adı Soyadı: .....		İlk Geliş Tarihi: .....								
<b>Bakımın Ana Unsurları</b>										
Kontrol* Tarih	Kim	İlk Muayene		Birinci Kontrol (3 ay sonra)		İkinci Kontrol (6 ay sonra)		Üçüncü Kontrol (12 ay sonra)		
		E	H	H ise Nedeni	E	H	H ise Nedeni	E	H	H ise Nedeni
	Kan Glukoz Ölçüm Aleti (HK)	Him								
	Delici (HK)	Him								
	Lanset (HK)	Him								
	Strip (HK)	Him								
	Kan Glukoz Kayıt Defteri (HK)	Him								
	Eğitim Kitapçıkları (HK)	Him								
	Beslenme ve Aktivite Günlüğü (HK)	Dyt								
	Ölçü Kapları (HK)	Dyt								
	Malzeme									
	Glukagon (HK)	Him								
	OAD ilaç (LH)	Him								
	İnsülin Enjektörü (LH)	Him								
	İnsülin Kalem (LH)	Him								
	İnsülin Kalem İğne Ucu (LH)	Him								
	İnsülin Pompası (LH)	Him								
	İnsülin Pompası Kateteri (LH)	Him								
	İnsülin	Him								
	Diğer									

Dr: Doktor, Him: Hemşire, Dyt: Diyetisyen, Psk: Psikolog veya Psikiyatrist, Lb: Laborant, LH: Lüzum halinde, E: Evet, H: Hayır, OAD: Oral antidiyabetik, \*Kontrol aralıkları diyabetlilerin gereksinimlerine göre düzenlenebilir.

## DIYABETTE VAKA YÖNETİMİ MODELİ - ORTAK BAKIM PLANI - 4

Protokol No: .....	Tanı Tarihi: .....	Genel Sağlık Öyküsü: .....		Hastalığın Öyküsü: .....					
Adı Soyadı: .....	İlk Geliş Tarihi: .....	Birinci Kontrol (3 ay sonra)		İkinci Kontrol (6 ay sonra)		Üçüncü Kontrol (12 ay sonra)			
<b>Bakımın Ana Unsurları</b>	Kim	E	H	H	H	E	H	H	H
<b>Kontrol* Tarih</b>									
Genel Diyabet (HK)	Dr/Hm/Dyt								
OAD ilaç (LH)	Dr/Hm								
Rutin Kontroller (HK)	Dr/Hm/Dyt								
Kan şekeri hedefleri (HK)	Hm/Dr/Dyt								
Evde Kan Glukoz Ölçümü (HK)	Hm								
Kan Glukoz Kayıt Defteri Kullanımı (HK)	Hm								
Diyabetin Komplikasyonları (HK)	Dr/Hm/Dyt								
Hipogliseml (HK)	Dr/Hm/Dyt								
Glukagon (HK)	Hm								
Ayak Bakımı (HK)	Hm								
Diğer Hast. Yapılacak (HK)	Hm/Dyt								
Grip Aşısı (Yılda bir)	Dr/Hm								
İnsülin Kaleni (LH)	Hm								
İnsülin Enjeksiyonu (LH)	Hm								
Gebelikten Korunma (LH)	Hm								
Gebelikte Diyabet (LH)	Hm								
Kendi Kondiline İzlem (HK)	Hm								
AKG	Hm/Dyt								
TKG	Hm/Dyt								
Ağrılık Takibi	Hm/Dyt								
Ayak Muayenesi	Hm								
Hijyen (Ağız, Diş, Perine)	Hm								
Tabii Beslenme (HK)	Dyt								
Egzersiz (HK)	Dr/Hm/Dyt								
Sigarayı Bırakma (Psk - LH)	Dr/Hm/Dyt								

Dr. Doktor, Hm: Hemşire, Dyt: Diyetisyen, Psk: Psikolog, Lb: Laborant, LH: Lüzum halinde, HK: Her kontrolde, E: Evet, H: Hayır, AKG: Açlık kan glukoz, TKG: Tokluk kan glukoz  
\*Kontrol aralıkların diyabetlerin gereksinimlerine göre düzenlenebilir.

## DIYABETTE VAKA YÖNETİMİ MODELİ - ORTAK BAKIM PLANI - 5

Protokol No: .....	Tanı Tarihi: .....	Genel Sağlık Öyküsü: .....		Hastalığın Öyküsü: .....						
Adı Soyadı: .....	İlk Geliş Tarihi: .....									
<b>Bakımın Ana Unsurları</b>										
Kontrol* Tarih	Kim	İlk Muayene		Birinci Kontrol (3 ay sonra)		İkinci Kontrol (6 ay sonra)		Üçüncü Kontrol (12 ay sonra)		
		E	H	H ise Nedeni	E	H	H ise Nedeni	E	H	H ise Nedeni
Önerilen Beslenme Programı	Biliyor, Uyguluyor (HK)									
	Biliyor, Uygulamıyor (HK)									
	Bilmiyor, Uygulamıyor (HK)									
Önerilen ilaç Tedavisi	Biliyor, Uyguluyor (HK)									
	Biliyor, Uygulamıyor (HK)									
	Bilmiyor, Uygulamıyor (HK)									
Önerilen Egzersiz Programı	Biliyor, Uyguluyor (HK)									
	Biliyor, Uygulamıyor (HK)									
	Bilmiyor, Uygulamıyor (HK)									
Önerilen Kendi Kendine İzlem (KG, Ağırılık, Ayak, Hijyen, Rutin Kontrol)	Biliyor, Uyguluyor (HK)									
	Biliyor, Uygulamıyor (HK)									
	Bilmiyor, Uygulamıyor (HK)									
Önerilen HbA1c	Normal Sınırlar İçinde (%6.5 ↓ ) (HK)									
	Normalden Yüksek Değerlerde (%6.5 ve ↑) (HK)									

Dr: Doktor, Hm: Hemşire, Dyt: Diyetisyen, Psk: Psikolog veya Psikiyatrist Lb: Laborant, LH: Lüzum halinde, HK: Her kontrolde, E: Evet, H: Hayır, KG: Kan glukoza.

\*Kontrol aralıkları diyabetlilerin gereksinimlerine göre düzenlenebilir.

## DİYABETTE VAKA YÖNETİMİ MODELİ - ORTAK BAKIM PLANI - 6

Protokol No: .....	Tanı Tarihi: .....	Hastalığın Öyküsü: .....								
Adı Soyadı: .....	İlk Geliş Tarihi: .....	Genel Sağlık Öyküsü: .....								
<b>Bakımın Ana Unsurları</b>										
Kontrol* Tarih	Kim	İlk Muayene		Birinci Kontrol (3 ay sonra)		İkinci Kontrol (6 ay sonra)		Üçüncü Kontrol (12 ay sonra)		
		E	H	H ise Nedeni	E	H	H ise Nedeni	E	H	H ise Nedeni
<b>Değerlendirme: Tıbbi Beslenme Programı</b>	Önerilen Beslenme Programına Uyum (HK)	Dr/Dyt/Hm								
	Aktivite /Egzersiz Değiştiğinde Beslenme Programına Uyum (HK)	Dr/Dyt/Hm								
	Hastalıklarda Beslenme Programına Uyum (HK)	Dr/Dyt/Hm								
<b>Değerlendirme: Egzersiz Programı</b>	Önerilen Egzersiz Programına Uyum (HK)	Dr/Hm/Dyt								
	Diğer									
<b>Değerlendirme: Kendi Kendine izlem (KG, Ağrı, Ayak, Hijyen, Rutin Kontrol</b>	Kan şekeri ölçümü (HK)	Hm								
	Ağrı takibi (HK)	Hm/Dyt								
	Hijyen (HK)	Hm								
	Ayak Muayenesi (HK)	Hm								
	Akut Komplikasyonlar (Hipoglisemi, DKA - HK)	Dr/Hm/Dyt								
<b>Değerlendirme: İlaç Kullanımı</b>	Diğer									
	İlaçları Önerildiği Şekilde Kullanması (HK)	Hm								
	İlaçların Etkilerini ve Yan Etkilerini Bilmesi (HK)	Hm/Dyt								
Diğer										

Dr: Doktor, Hm: Hemşire, Dyt: Diyetisyen, Psk: Psikolog, Lb: Laborant, LH: Lüzum halinde, HK: Her kontrolde, E: Evet, H: Hayır, KG: Kan glukoz, DKA: Diyabetik ketoasidoz.

\*Kontrol aralıkların diyabetlilerin gereksinimlerine göre düzenlenebilir.

# 26

## YAŞAM DEĞİŞİKLİKLERİ: TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

Prof. Dr. Dyt. Emel ÖZER

Bilgi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İSTANBUL

### ÖZET

Tıbbi beslenme tedavisi (TBT), düzenli yapılan fiziksel aktivite ve ilaç tedavisi diyabet tedavisinin temel bileşenleridir. Beslenme tedavisi, diyabetli bireyin kişisel ve kültürel tercihlerine, bireysel tedavi hedeflerine, sağlıklı besin seçimini sağlayabilme durumuna, eğitim düzeyine, beslenme alışkanlıklarına ve beslenme davranışında değişiklik yapmaya istekliliğine dayalı olarak bireyselleştirilmelidir. Çoğu medikal tedavi ile benzer olarak TBT ile HbA1c düzeyleri %1-2 oranında azalmakta; ek olarak, kan basıncında azalma ve lipid profilinde iyileşme sağlanmaktadır. Beslenme tedavisinde pozitif klinik sonuçların sağlanması davranışsal hedeflerin güçlendirilmesi ve sürekli olarak desteklenmesi ile mümkündür. Diyabet ekibinin üyeleri tedavinin olumlu etkisini göz önüne almalı ve diyabetli bireyi uygulamalar konusunda desteklemelidir. Diyabetli bireylere bireyselleştirilmemiş standart bir öğün planı veya beslenme modelinin verilmesi diğer bir ifade ile sabit kalori alımını ve besin ögesi dağılımını içeren diyet listelerinin önerilmesi uygun değildir. Diyet listeleri veya bir defalık diyet önerileri beslenme alışkanlıklarının değişimini sağlamada yeterli değildir. Diyabetin önlenmesi ve tedavisinde beslenme tedavisi ile ilişkili mevcut öneriler kanıta dayalı sistematik derlemelere dayalı olarak yapılmaktadır. Bu bölümde, metabolik ve maliyet etkinliği gösterilmiş olan TBT'nin uygulama aşamaları ve kanıta dayalı beslenme tedavisi önerileri yer almaktadır.

### 26.1 SPESİFİK POPÜLASYONLAR İÇİN ÖĞÜN PLANI

Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT), diyabetin önlenmesi (birincil; primer korunma), diyabetin tedavisi (ikincil; sekonder korunma) ve diyabetle ilişkili komplikasyonların geciktirilmesi ve tedavisi (üçüncül; tersiyer korunma) olarak hedeflenen diyabetle ilişkili üç korunma düzeyinde, tedavinin en önemli bölümünü oluşturmaktadır. Beslenme konusunun kompleks oluşu koordinasyon içerisinde gerçekleştirilen ve diyabetli bireyi de kapsayan bir ekip çalışmasını gerektirir. TBT konusunda bilgili, deneyimli ve eleştirel düşünme becerisine sahip bir diyetisyen, beslenme tedavisinin sağlanmasında lider rolü oynayan bir ekip üyesidir. Ancak ekibin tüm üyelerinin, temel beslenme ve yaşam biçimi değişikliği prensiplerini bilmesi, beslenme tedavisi ve eğitim girişimlerini desteklemesi önemlidir<sup>1-6</sup>.

Tip 1 ve tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde, gestasyonel diyabetlilerin (GDM) ise tanıyı izleyen ilk bir hafta içinde medikal tedavi, laboratuvar bulguları, tedavi hedefleri kayıtları ile birlikte TBT için diyetisyene sevk edilmesi önerilmektedir<sup>5,7</sup>.

Eğitim ile de desteklenmesi gereken beslenme tedavisinin tanı itibarıyla 45-90 dakika süren 3-4 görüşme ile 3-6 ayda tamamlanması, yaşam tarzı değişikliklerinin desteklenmesi ve sonuçların değerlendirilmesi için yılda 1 kez izlem önerilmektedir<sup>6</sup>. Başlangıçta 1 saat ve 6 hafta içinde 30-45 dakika süren 3 görüşme ile gerçekleştirilen beslenme tedavi sürecinin, başlangıçta sadece 1 saat süren beslenme tedavisine kıyasla 6. hafta, 3. ay ve 6. ayda açlık kan glukozu, lipid parametreleri ve HbA1c düzeyinde anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir<sup>6</sup>.

## 26.2 BESLENME TEDAVİSİ UYGULAMA AŞAMALARI

Diyabet tedavisinin önemli bir ögesi olan TBT; değerlendirme, beslenme ile ilişkili tanıyı koyma, tedavi hedeflerini saptama ve beslenme eğitimi içeren beslenme müdahalesi (girişim) ve izlem olmak üzere dört aşamayı kapsayan bir tedavi ve bakım sürecidir (Şekil 1)<sup>4,5,7,8</sup>.

### 26.2.1 Değerlendirme

Diyabetli bireye verilecek TBT için ilk planda diyabet tipi, antropometrik ölçümler, laboratuvar bulguları, 24 saatlik besin tüketimi, beslenme öyküsü (öğün ve ara öğün zamanı, günlük yaşam planı, seyahat sıklığı, alkol kullanımı, besin alerjisi veya intoleransı varlığı, gastrointestinal şikayetleri, vücut ağırlığı hedefi), sosyoekonomik durumu, diyabet öyküsü (diyabet eğitimi almış mı? şeker ölçümünü kendi yapıyor mu?, hipoglisemi/hiperglisemi sıklığı), medikal öyküsü (aldığı ilaçlar, besin desteği alma durumu, alternatif veya tamamlayıcı tedavi kullanma durumu), komplikasyon varlığı, kan glukoz kontrolü, fiziksel aktivite düzeyi, beslenme davranışında yapması gereken muhtemel değişikliklere hazır olma durumu, motivasyonu vb. parametreler değerlendirilir<sup>4,5,7,8</sup>.

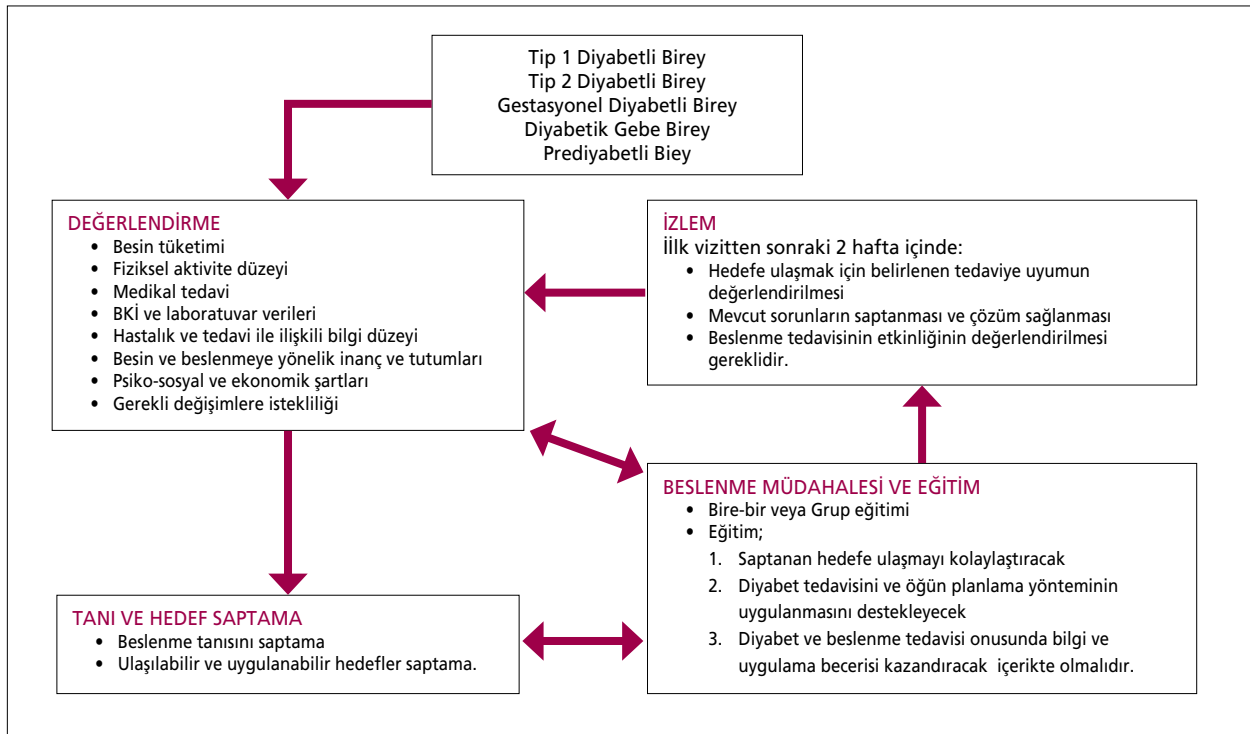
### 26.2.2 Beslenme Tanısı ve Hedef Saptama

Değerlendirme sonucunda beslenme tanısı belirlenir, beslenme davranışı ile ilişkili mevcut sorunlar saptanır. Tanıya yönelik ulaşılabilir tedavi hedefleri ve uygulanabilir spesifik davranışlar diyetisyen ve diyabetli birey tarafından birlikte belirlenir. Hedefler ulaşılabilir ve uygulanabilir olmalıdır. Bir seferde 2 veya 3 hedefe ulaşım hedeflenmelidir<sup>4,5</sup>. Örneğin enerji gereksinimi 2000 kkal olan ancak beslenme öyküsü ve besin tüketiminin değerlendirilmesi sonucunda 3300 kkal enerji, 151 g yağ (enerjinin %41'i), %17 doymuş yağ, 6450 mg sodyum (Na) alımı olduğu saptanmış diyabetli birey için stratejik hedefler enerji alımının sınırlandırılması, yağ (enerji gereksiniminin %30'u), doymuş yağ (enerji gereksiniminin <%10'u) ve sodyum (Na) alımının (2300 mg ile) sınırlandırılması şeklindedir<sup>5</sup>. TBT'nin klinik hedefleri Tablo 26.1 ve Tablo 26.2'de verilmiştir.

Tablo 26.1. Tıbbi beslenme tedavisinde klinik hedefler<sup>1</sup>.

Yaş /Diyabet Tipi	Preprandiyal (mg/dL)	Öğüne başladıktan 2 st sonra (mg/dL)	Gece (mg/dL)	HbA1c (%)
0-6 yaş	100-180	110-120		<8.5
6-12 yaş	90-180	100-180		<8.0
13-19 yaş	90-130	90-150		<7.5
Yetişkin	70-130	<180		<7.0
Diyabetik Gebe	60-99	100-129	60-99	<6.0
Gestasyonel Diyabet	≤95	1. st ≤140 2. at ≤120		

<sup>1</sup>American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*, 37(Suppl 1): S14-S80, 2014



Şekil 26.1. Diyabetli bireylerde tıbbi beslenme tedavisinin uygulama aşamaları<sup>4,5,7,8</sup>



Tablo 26.2. Yetişkin diyabetlilerde hedeflenen lipid ve kan basıncı düzeyleri<sup>1</sup>.

Parametre	Hedef Değer
Total kolesterol (mg/dL)	<200
LDL kolesterol (mg/dL)	<100
HDL kolesterol (mg/dL)	>40 Erkekler için >50 Kadınlar için
Trigliserid (mg/dL)	<150
Kan basıncı (mmHg)	<140/<80

<sup>1</sup>American Diabetes Association. standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*, 37(Suppl. 1): S14-S80, 2014.

Tablo 26.4. Çocuk ve adolesanlarda minimum enerji gereksiniminin hesaplanması<sup>5</sup>

1 yaş	İlk yaş için 1000 kkal
2-11 yaş	1000 + Her yaş için 100 kkal Örnek: 10 yaş için: 1000 + 100 x10 = 2000 kkal
12-15 yaş (kız)	2000 kkal + 10 yaştan sonraki her yaş için 50-100 kkal
12-15 yaş (erkek)	2000 kkal + 10 yaştan sonraki her yaş için 200 kkal
>15 yaş (kız)	Yetişkinlerde olduğu gibi (Tablo 3)
>15 yaş (erkek)	Sedanter: 30-35 kkal/kg İlımlı fiziksel aktivite: 40 kkal/kg Çok aktif: 50 kkal/kg

<sup>5</sup>Franz MJ, Reader D, Monk A. *Implementing Group and Individual Medical Nutrition Therapy for Diabetes*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002;23-53

### 26.2.3 Beslenme Müdahalesi ve Eğitim

Besin tüketim kayıtlarına dayalı olarak, saptanan hedeflere ulaşmayı sağlayacak davranış değişiklikleri ve gerekli uygulamalar belirlenir. Tedavinin en önemli bölümünü oluşturan beslenme eğitimi prediyabetli veya diyabetli bireyin bireysel gereksinimlerine, gerekli değişiklikleri yapabilirlik durumuna, değişime istekliliğine duyarlı olmalıdır<sup>4-7</sup>.

Diyabetli bireyin medikal öyküsü ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak, beslenme alışkanlıklarında klinik hedeflere ulaşımı sağlayacak uygulanabilir değişiklikler önerilir. Örneğin, gastrointestinal şikayetleri olmayan, besine ulaşımında ekonomik sorunları olmayan, kan ürik asit düzeyi yüksek olmayan, anemisi olmayan diyabetli bireye beyaz ekme yerine tam tahıl ekmeği tüketmesi önerilir. Önerilen değişikliğin hastalığın seyrinde yaratacağı olumlu etki anlatılır. Gerekli davranış değişikliğini sağlamayı, hedeflere ulaşmayı önleyecek engeller saptanır, çözüm yolları geliştirilir.

Diyabetli bireyin enerji gereksinimi yaş, cinsiyet, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite düzeyi gibi birçok faktöre bağlıdır. Enerji gereksinimini belirlemede kullanılan formüller ve katsayılar ile yaklaşık enerji gereksinimi saptanır. Enerji gereksinimi ayarlanması vücut ağırlığının, doyma hissinin ve hoşnutluk durumunun değerlendirilmesi sonucunda ilk kontrol vizitinde tekrar ayarlanabilir. Yetişkinler için yaklaşık enerji gereksiniminin hesaplanması Tablo 26.3'de, çocuk ve gençlerde minimum enerji gereksiniminin hesaplanması Tablo 26.4'de verilmiştir<sup>5</sup>.

Tablo 26.3. Yetişkinlerde yaklaşık enerji gereksiniminin hesaplanması<sup>5</sup>.

Obez veya çok hareketsiz bireylerde	20 kkal/kg/gün
>55 yaş, aktif kadın veya sedanter erkek	25 kkal/kg/gün
Aktif erkek, çok aktif kadın	30 kkal/kg/gün
Zayıf veya fazla aktif erkeklerde	40 kkal/kg/gün

<sup>5</sup>Franz MJ, Reader D, Monk A. *Implementing Group and Individual Medical Nutrition Therapy for Diabetes*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002; pp. 23-53.

Amerikan Beslenme ve Diyetetik Akademisi<sup>9</sup> ve Amerikan Diyabet Birliği<sup>6,10</sup>, enerjinin makro besin öğelerinden karşılanma oranları için bir standart olmadığını, yetişkin diyabetli bireylerde diyetle alınması önerilen düzeyler (RDI: Recommended Dietary Intake) baz alınarak ayarlama yapılabileceğini bildirmektedir. Amerikan Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine: IOM), Besin ve Beslenme Kurulu<sup>11</sup>'nin bildirdiği, makro besin öğeleri için diyetle alınması önerilen kabul edilebilir aralık değerler Tablo 26.5'de verilmiştir. IOM'ye göre enerjinin karbonhidrat (KH)'lerden karşılanma oranı için kabul edilebilir aralık değer %45-65'dir.

Tablo 26.5. Kabul edilebilir makro besin öğesi dağılım aralığı<sup>11</sup>.

Makrobesin öğeleri	Enerjinin makro besin öğelerinden sağlanan oranı (%)		
	1-3 yaş	4-18 yaş	Yetişkin
Karbonhidrat	45-65	45-65	45-65
Protein	5-20	10-30	10-35
Yağ	30-40	25-35	20-35

Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington, DC, National Academies Press, 2002'den modifiye edilmiştir

Sonuçları 2014 yılında yayınlanan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'na<sup>12</sup> göre Türkiye'de yetişkinlerin aldıkları enerjinin KH'lerden karşılanma oranı %51-53, yağlardan karşılanma oranı %33.4-35.8 olup (Tablo 26.6), IOM'un önerdiği değer aralıklarındadır.

Alınan toplam KH miktarının yanı sıra KH'nin sağlandığı kaynak da önemlidir. Amerikan Beslenme ve Diyet Akademisi<sup>9</sup>, enerjinin %10-35'inin nişasta yerine sukrozdan sağlanması sonucunda kan glukoz ve lipid düzeyleri üzerinde olumsuz bir etki oluşmadığını bildirmekle birlikte sukroz alımı ile ilişkili öneriler bireye özgü yapılmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization-WHO*)<sup>13</sup>, günlük enerjinin

Tablo 26.6. Türkiye Sağlık ve Beslenme Araştırması'na göre yetişkinlerde enerjinin makro besin öğelerinden sağlanma oranı (%)<sup>12</sup>.

Makro Besin Öğeleri	Yaş Grubu /Cinsiyet									
	19-30 yaş		31-50 yaş		51-64 yaş		65-74 yaş		≥75 yaş	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Karbonhidrat	52.1	51.0	51.8	51.7	51.8	52.3	52.6	53.0	52.8	52.7
Protein	13.3	13.1	13.7	13.1	14.0	13.4	13.8	13.5	13.2	13.4
Yağ	34.3	35.8	33.5	35.1	33.4	34.3	33.5	33.5	33.9	33.9

<sup>12</sup>Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: *Beslenme Durumu ve Alishkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu*. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931, Ankara 2014; s. 222-34.

sukrozdan sağlanan oranının <%10 olması gerektiğini savunmaktadır. Bu miktar, 1600 kkal enerji gereksinimi olan birey için <40 g sukroz alımı demektir. Bu düzey, mutlaka alınması önerilen düzey olmayıp var olan sukroz alımının sınırlandırılması gereken düzeyi vurgulamaktadır.

Günümüzde, kronik hastalık gelişimini önlemek için enerjinin yağdan sağlanacak düzeyinin belirlenmesi yönünde verilerin yetersiz olduğu, ancak fazla yağ alımının obezite riskini ve KVH riskini artırdığını gösteren kanıtlara dayalı olarak kabul edilebilir makro besin öğesi dağılım aralığının yağlar için %20-35 olarak saptandığı IOM<sup>11</sup> tarafından bildirilmiştir. Bu öneri diyabete spesifik değildir, diyabetli bireylere önerilecek düzeylerle ilişkili veriler yetersizdir. Total yağ alımından çok tüketilen yağın tipi daha önemlidir. Trans yağlar doymamış yağ olabilir ancak sağlık üzerinde olumsuz etkiye sahip olduklarından alımları sınırlandırılmalıdır (toplam enerji alımının <%1'i)<sup>2,6</sup>. Araştırmacılar, enerjinin %5'inin doymuş yağ yerine tekli doymamış yağlardan karşılanması ile tip 2 diyabetli, insüline dirençli bireylerde insüline duyarlılıkta iyileşme sağlandığını bildirmektedir<sup>6</sup>.

Bireyin beslenme alışkanlıklarına yapılacak beslenme müdahalesi ve bu müdahaleyi destekleyecek beslenme eğitimi medikal tedavi ile ilişkilendirilmelidir. Medikal tedavi ile ilişkilendirilerek verilecek beslenme önerileri aşağıda özetlenmiştir<sup>6</sup>.

- **İnsülin sekretogogları kullanıyorsa:** Öğün ve ara öğünlerde KH alımını değiştirmemeli, hipoglisemi riskini azaltmak için öğünlerde mutlaka KH içeren besin tüketmeli, öğün atlamamalı, egzersiz nedeni ile gelişebilecek hipoglisemi riskini azaltmak için yanında KH içeren besin (kesme şeker, meyve suyu, vb.) bulundurulmalıdır.
- **Biguanid (metformin) kullanıyorsa:** Gastrointestinal sistem yan etkileri var ise azaltmak için ilaç, öğünle birlikte veya öğünden 15 dakika sonra alınabilir. Eğer yan etkiler birkaç hafta devam ediyorsa doktora danışılmalıdır. Biguanid ile birlikte insülin sekretogogları veya insülin alıyorsa hipoglisemi ve tedavisi konusunda bilgi verilmelidir.
- **Alfa glukozidaz inhibitörü kullanıyorsa:** İlacı öğünle birlikte almalı, tedaviye insülin sekretogogları veya insülin eklenirse hipoglisemi ve tedavisi konusunda bilgi

verilmelidir. İlaç polisakkaritlerin sindirimini önleyeceği için hipoglisemi gelişirse glukoz içeren besin tüketiminin sağlanması vurgulanmalıdır.

- **İnkretin mimetik peptidler (glukagon benzeri peptid 1 reseptör analogları: GLP-1RA) kullanıyorsa:** Peptid injeksiyonu öğün öncesi yapılmalıdır. Eğer haftada bir kez (uzun etkili form) kullanıyorsa, ilacını öğün zamanı ile ilişkili olmaksızın günün herhangi bir saatinde alabilir.
- **Tip 1 diyabetliler ve insülin kullanan tip 2 diyabetlilere,** öğünde tüketilen KH ile insülin dozunun eşleşmesine fırsat veren bir öğün planlama yaklaşımı olan 'karbonhidrat sayımı' (KS) öğretilmelidir.
- **Çoklu doz insülin injeksiyonu yapan veya insülin pompası kullananlar:** İnsülin uygulamasını öğüne başlamadan önce yapılmalıdır. İnsülin injeksiyonundan sonraki ilk iki saat içinde egzersiz planlanmış ise insülin dozunun azaltılması hipoglisemi riskini azaltır.
- **Karışım insülin tedavisi alanlar:** İnsülin injeksiyon zamanı ve öğün zamanı günden güne değişmemeli, aynı olmalıdır. Hipoglisemiyi önlemek için öğün atlamamalıdır. Egzersiz nedeni ile gelişebilecek hipoglisemi riskini azaltmak için yanında KH içeren besin (kesme şeker, meyve suyu vb.) bulundurulmalıdır.

## 26.2.4 İzlem

Bu aşamada uygulamaların, klinik sonuçların değerlendirilmesi, mevcut sorunların saptanması ve saptanan sorunların çözümüne odaklanması gereklidir. Besin tüketim kayıtları ile açlık ve tokluk kan glukozu izlem sonuçları bu aşamada birlikte değerlendirilir. Tıbbi tedavide mevcut değişikliklere göre gerekirse öğün zamanı ve öğün içeriğinde yapılması gereken değişiklikler yeniden planlanır<sup>4,5,8</sup>. İzlem aşamasında değerlendirme kriterleri ve değerlendirmenin yapılacağı zaman Tablo 26.7'de, yetişkinler için hedeflenen kontrol değerleri ise Tablo 26.1 ve Tablo 26.2'de verilmiştir. TBT'nin etkinliğinin bireysel olarak değerlendirilmesi, başlangıç vizitinden 6 hafta sonra yapılır. Tedavi hedeflerine ulaşımında belirli bir yol kat edilememişse beslenme tedavisi ile ilişkili öneriler tekrar gözden geçirilir. Eğer diyabetli birey, TBT uygulama aşamaları ile ilişkili olarak tüm çabasını göstermesine karşın kan glukozu kontrolünde hedeflenen düzeyleri sağlayamamışsa, medikal tedaviye olan gereksinimi veya

Tablo 26.7. Tıbbi beslenme tedavisinde izlemde değerlendirilecek kriterler<sup>5</sup>.

Kriter	Zamanlama
Kontrol randevusuna gelmeden önceki son üç gün içindeki APG ve PPG ölçüm sonuçlarının besin tüketim kayıtları ile birlikte değerlendirilmesi	Her kontrolde
Öğünlerde tüketilen karbonhidrat miktarının kontrolü	Her kontrolde
Öğünlerde tüketilen karbonhidrat kaynağının kontrolü	Her kontrolde
Öğün zamanlamasına uyumun kontrolü	Her kontrolde
Hipoglisemi sıklığının kontrolü	Her kontrolde
Davranış değişikliğinin kontrolü	Her kontrolde
Egzersiz uyumunun kontrolü	Her kontrolde
Engellerin kontrolü	Her kontrolde
Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu	Yetişkinlerde başlangıçta ve tedavi hedefine göre değişken, çocuklarda her kontrolde
HbA1c	3-6 ayda bir
Açlık lipid profili (LDL-kol. ve HDL-kol., TG)	1. haftada, eğer yüksek ise 3-6 ay sonra; daha onra yılda bir

APG: Açlık plazma glukoz, PPG: Postprandiyal plazma glukoz, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, LDL-kol.: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-kol.: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid.

<sup>5</sup>Franz MJ, Reader D, Monk A. *Implementing Group and Individual Medical Nutrition Therapy for Diabetes*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002;23-53'den modifiye edilmiştir.

mevcut medikal tedavinin yeniden ayarlanması için hekimi ile görüşmesinin gerekliliği konusunda diyetisyen tarafından yönlendirilmelidir<sup>5,7</sup>.

## 26.3 TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

### 26.3.1 Metabolik Etkinliği

Finlandiya'da yapılan 'Fin Diyabeti Önleme Çalışması' (Diabetes Prevention Study-DPS)<sup>14-18</sup> ve Amerika Birleşik devletleri (ABD)'de yapılan 'Diyabeti Önleme Programı' (Diabetes Prevention Program-DPP)<sup>19,20</sup> çalışmaları diyabetin önlenmesinde, 'Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması' (Diabetes Control and Complications Trial-DCCT)<sup>21-25</sup> ile 'Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması' (United Kingdom Prospective Diabetes Study-UKPDS)<sup>26</sup> ve ayrıca birçok çalışma ve sistematik derlemede diyabetin tedavisinde ve komplikasyonların önlenmesinde diyetisyenler tarafından sağlanan beslenme eğitiminin ve TBT'nin kısa ve uzun dönem etkinliği gösterilmiş ve önemi vurgulanmıştır<sup>27-39</sup>.

Metabolik kontrol üzerindeki olumlu etkisi çeşitli medikal tedavi protokolleri ile benzer hatta daha fazla olduğu

vurgulanan TBT, HbA1c düzeylerinde tedavide kullanılan çoğu ilaçla benzer olarak, tip 1 diyabetlilerde yaklaşık %0.3-1.0, tip 2 diyabetlilerde %0.5-2.0 azalma sağlamaktadır<sup>27-31</sup>. Diyetisyenler tarafından verilen TBT eğitimi ile hiperlipidemisi olan bireylerde yağ alımının %5-8, doymuş yağ alımının %2-4 ve enerji alımının 232-710 kkal azaldığı, ayrıca trigliserid düzeylerinin %11-31, LDL-kolesterol düzeylerinin %7-22, ve total kolesterol düzeylerinin de %7-21 oranında azaldığı bildirilmektedir<sup>6</sup>.

Etkinliği kanıtlanmış olmakla beraber maalesef diyabetli popülasyonun büyük bir kısmı beslenme tedavisi ve beslenme eğitimi alamamaktadır. Amerikan ulusal verileri, diyabetli bireylerin yarısının herhangi bir diyabet eğitimi alabildiğini ancak çok azının diyetisyenle görüşüğünü göstermektedir<sup>40</sup>. Yapılan bir çalışmada 18404 diyabetli bireyin sadece %9'unun 9 yıllık periyod içinde en az bir kez diyetisyen ile görüşebildiği saptanmıştır<sup>41</sup>.

Tip 2 diyabetin ilerleyici hasarı nedeniyle zaman içinde TBT, metabolik kontrolün sağlanmasında tek başına yeterli kalamayabilir. Ancak başlanan medikal tedavi ile birlikte TBT'nin de tedavinin önemli bir bileşeni olmaya devam edeceği unutulmamalıdır. Çoklu doz insülin injeksiyonu veya sürekli ciltaltı insülin infüzyonu (SCIİ: insülin pompası) tedavisi alan tip 1 diyabetlilerde KH tüketimine ve tüketilen KH miktarına göre insülin doz ayarının yapılmasına odaklanılmalıdır. Karışım insülin injeksiyonu kullanan diyabetli bireylerin günden güne benzer miktar/türde KH almaları ve öğünlerini benzer saatlerde almaları gerekmektedir<sup>1,4,6</sup>.

### 26.3.2 Maliyet Etkinliği

Beslenme tedavisi, metabolik etkinliği yanında maliyet etkinliği de olan bir tedavidir. Medicare (ABD Sağlık Sigortası Kurumu) kapsamında 55 yaş ve üstü 12308 diyabetli ve 10895 KVH olan bireyin dahil olduğu bir çalışmada -ki bu çalışma bulguları ABD'de beslenme tedavisinin geri ödeme sistemine dahil edilmesini sağlamıştır- hastane hizmetlerinin kullanımını beslenme tedavisi alan ve KVH olan bireylerde %9.5, beslenme tedavisi alan diyabetli bireylerde %8.6 oranında azalmıştır. Hekimden sağlanan sağlık hizmeti sunumundaki azalma oranı KVH'lı bireylerde %16.9, diyabetli bireylerde %23.5'dir. Bu çalışmada 1998-2004 yılları arasında beslenme tedavisinin maliyet-etkinlik analizi yapılmış, beslenme tedavisinin maliyetinin 369.7 milyon dolar, etkinliğinin ise 2.7 milyar dolar olduğu, 2.3 milyon dolar fayda sağladığı saptanmıştır<sup>42</sup>. Bir başka çalışmada ise beslenme tedavisi ile kan glukoz düzeyinde sağlanan 18 mg/dL'lik azalmanın maliyet etkinliğinin kişi başı 5 dolar olduğu bildirilmiştir<sup>43</sup>. Amerika'da diyabetli bireylere verilen beslenme tedavisi 12 yıl önce (2002 yılında) geri ödeme kapsamına alınmıştır<sup>6,44</sup>. Metabolik ve maliyet etkinliği olan beslenme tedavisi, ülkemizde de Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ile Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) ve özel sağlık sigortası yapan şirketlerce geri ödeme kapsamına alınmalıdır<sup>45</sup>.

### 26.3.3 Beslenme Tedavisinin Etkinliği için Öneriler

Beslenme tedavisinin etkinliğini gösteren kanıtlara dayalı olarak uluslararası ve ulusal diyabet dernekleri tip 1 diyabetli, tip 2 diyabetli ve GDM'li tüm bireylerin beslenme tedavisi alması gerektiğini bildirmekte ve tedavi hedeflerine ulaşılmasını sağlayacak bireyselleştirilmiş beslenme tedavisinin diyetisyen tarafından sunulmasını önermektedir (kanıt düzeyi: A)<sup>1,6,9,45-47</sup>. Kanıt düzeylerinin tanımlaması Tablo 26.8'de yer almaktadır<sup>45</sup>.

Tablo 26.8. Tıbbi beslenme tedavisi önerilerinde kanıt düzeylerinin sınıflandırılması ve tanımı<sup>45</sup>.

Kanıt Düzeyi	Tanımlama
A	Yeterince güçlü, iyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) açık ve destekleyici kanıtları (çok merkezli çalışmalar ve meta-analizler)
B	İyi dizayn edilmiş kohort çalışmaları, kohort çalışmalarının meta-analizi veya vaka kontrol çalışmalarının kanıtları
C	Kontrol grubu olmayan veya zayıf olan çalışmaların destekleyici kanıtları
E	Uzman görüş birliği veya klinik deneyimleri

<sup>45</sup>Diyabet Diyetisyenliği Derneği. *Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi 2014*, Pasifik Reklam, İstanbul, 2014;7-47.

Beslenme tedavisinin etkinliği için kanıta dayalı diğer öneriler aşağıda verilmiştir<sup>45</sup>;

- Yoğun insülin tedavisi alan diyabetli bireylerde öğün planlama yaklaşımı olarak KS'yi içeren eğitim programı glisemik kontrolü iyileştirebilir (A).
- Karışım insülin tedavisi alan diyabetli bireylerde zamanı ve miktarı belirlenmiş KH alımı glisemik kontrolün iyileşmesini, hipoglisemi riskinin azalmasını sağlayabilir (B).
- Porsiyon kontrolü gibi sağlıklı besin seçimini sağlayacak basit öğün planlaması yaklaşımları yaşlı diyabetli bireylerde ve okuma-yazma bilmeyen veya okuma alışkanlığı olmayan diyabetli bireylerde kullanılabilir (C).
- Diyabetli bireyler tanıda ve tanıdan sonra gerek duyulduğunda ulusal standartlarda diyabet eğitimi almalıdır (B).
- Beslenme tedavisi metabolik ve maliyet etkinliği olan bir tedavidir (B).

## 26.4 KANITA DAYALI BESLENME TEDAVİSİ ÖNERİLERİ

Beslenme tedavisi önerileri kanıtlara dayalı olarak verilmektedir. Diyetisyen dernekleri ve diyabet dernekleri kanıta dayalı, öncel beslenme tedavisi önerilerini yayınlamaktadır<sup>6,46,47</sup>. Ülkemizde de mevcut kanıtlar ve rehberler ışığında

Diyabet Diyetisyenliği Derneği tarafından 2014 yılında yayınlanmış olan kanıta dayalı TBT önerileri aşağıda verilmiştir<sup>45</sup>.

### 26.4.1 Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Enerji Dengesi, Kilo Fazlalığı ve Obezite için Öneriler

- Fazla kilolu veya obez olan prediyabetli ve diyabetli bireylere vücut ağırlığı (kilo) kaybı önerilir (A).
- Fazla kilolu veya obez olan diyabetli bireylerde enerji alımı azaltılmış sağlıklı beslenme modeli kilo kaybını destekler (A).
- İlimli kilo kaybı kan glukoz düzeyleri, kan basıncı ve kan lipid profilinin kontrol altına alınmasında faydalıdır (A).
- Kilo kaybının sağlanması sürekli olarak desteklenmelidir (A).
- Düşük KH'lı, düşük yağlı, enerji alımı kısıtlanmış diyetler veya Akdeniz diyeti kısa dönemde ağırlık kaybı sağlanmasında etkili olabilir (A).
- Tip 2 diyabet açısından yüksek riskli bireyler ve diyabetli bireyler, her 1000 kcal için 14 g diyet lifi tüketimi sağlamları ve tahıl alımının yarısını tam taneli tahıllardan karşılamaları konusunda desteklenmelidir (B).
- Fiziksel aktivitenin artırılması ve beslenme davranışlarında değişikliğinin sağlanması kilo kaybının oluşmasında etkili iki önemli bileşendir (B).
- Prediyabetli ve diyabetli bireyler kilo artışını ve kardiyometabolik risk artışını azaltmak için şekerle tatlandırılmış içecek tüketimini sınırlandırmalı veya tüketiminden sakınmalıdır (B).
- Düşük KH'lı, düşük yağlı, enerji alımı kısıtlanmış diyetler ile lipid profili, böbrek fonksiyonları ve protein alımı (özellikle nefropatili bireylerde) izlenmeli, hipoglisemi riski değerlendirilmelidir (E).

### 26.4.2 Makro Besin Ögelerinin Dağılımı için Öneriler

- Kanıtlara göre tüm diyabetli bireyler için enerjinin makro besin ögelerinden sağlanacak ideal oranları yoktur (B).
- Diyabetli bireylerde tedavi hedeflerine, bireysel tercihlere, mevcut beslenme alışkanlıklarına dayalı olarak makro besin ögelerinin dağılımı bireyselleştirilir. Total enerji gereksiniminin %45-60'ı KH'lerden, %10-20'si proteinlerden, %20-35'i ise yağlardan karşılanabilir (E).
- Enerjinin <%7'si doymuş yağlardan karşılanabilir, trans yağ alımı <%1 olmalıdır (E).

#### 26.4.2.1 Karbonhidratlar

- Diyabetli bireyler için ideal olan KH tüketim miktarına yönelik kanıtlar yetersizdir. Diyabetli bireyle işbirliği içinde hedefler geliştirilmelidir (C).

- Tüketilen KH miktarı ve insülin dozu öğünden sonra kan glukoz düzeylerini etkileyen en önemli faktörler olup öğün planının geliştirilmesinde göz önüne alınmalıdır (A).
- Karbonhidrat sayımı veya deneyime dayalı hesaplama yolu ile KH alımının izlenmesi, glisemik kontrolün sağlanmasında temel stratejidir (B).
- Sağlıklı olmak için yağ, şeker veya sodyum eklenmiş KH içeren besinler yerine sebzeler, meyveler, tam taneli tahıllar, kurubaklagiller ve düşük yağlı süt ürünlerinden KH alımı tavsiye edilmelidir (B).
- Yüksek glisemik yüklü besinlerle düşük glisemik yüklü besinleri yer değiştirmek glisemik kontrolü iyileştirebilir (C).
- Diyabetli olmayan popülasyona önerildiği gibi, diyabetli bireylerin yeterli posa (14 g/1000 kkal, yetişkin kadın için 25 g/gün, yetişkin erkek için 38 g/gün) ve tam taneli tahıl tüketimi (tahıl tüketiminin yarısı tam taneli tahıldan karşılanmalı) sağlanmalıdır (C).
- Sukroz içeren besinler, öğün planı içinde KH miktarı denk bir besinin yerine kullanılmasının kan glukoz düzeylerine etkisi benzer olabilir, ancak besin ögesi yoğunluğu yüksek bir besin yerine tüketilmesi sınırlandırılmalıdır (A).
- Meyvelerde doğal olarak bulunan früktoz eşdeğer kaloride sukroz veya nişasta tüketimine kıyasla daha iyi glisemik kontrol sağlayabilmektedir (B).
- Meyvelerde doğal olarak bulunan früktoz tüketimi günlük enerjinin %12'sini aşmadığı sürece trigliserid düzeyleri üzerine olumsuz bir etkisi yoktur (C).
- Diyabetli bireyler kilo artışı riski ve kardiyometabolik risk profilinin kötüleşme riskini azaltmak için şeker (sukroz veya yüksek früktozlu mısır şurubu gibi kalori içeren tatlandırıcılar) ile tatlandırılmış içeceklerin tüketiminden sakınmalı veya miktarını sınırlandırmalıdır (B).

#### 26.4.2.2 Yağlar

- Diyabetli bireyler için ideal olan toplam yağ alımı ile ilişkili kanıtlar tartışmalıdır. Hedefler bireyselleştirilmelidir (C).
- Tüketilen yağın cinsi toplam yağ miktarından daha önemlidir (B).
- Doymuş yağ, kolesterol ve trans yağ alımı için yapılan öneriler, diyabetli olmayan popülasyona verilen önerilerle aynıdır (C).
- Tip 2 diyabetli bireylerde Akdeniz tipi beslenme (tekli doymamış yağ asitlerinden zengin beslenme) modeli glisemik kontrol ve KV risk faktörleri üzerinde etkili olabilir. Bu nedenle düşük yağlı, yüksek KH'li beslenme modeline alternatif olarak önerilebilir (B).
- Diyabetli olmayan bireylere önerildiği gibi diyabetli bireylere de lipoproteinler üzerindeki faydalı etkileri ve kalp hastalığını önleyici etkisi dikkate alınarak uzun zincirli n-3 yağ asitleri (EPA ve DHA) içeren besinlerin artırılması ve n-3 linolenik asit önerilir (B).

- Kanıtlar, diyabetli bireylerde KV olayların önlenmesi ve tedavisi için rutin n-3 (EPA-DHA) takviyesi önerilmesini desteklememektedir (A).
- Diyabetli olmayan bireylere önerildiği gibi diyabetli bireylere haftada en az iki kez (iki porsiyon) balık yemesi önerilir (B).
- Dislipidemi olan diyabetli bireylerin 1.6-3.0 g/gün bitkisel stanol veya sterol tüketmesi total ve LDL-kolesterol düzeylerinin azalmasında etkili olabilir (C).

#### 26.4.2.3 Proteinler

- Diyabetli bireylerde (kronik böbrek hastalığı kanıtı olmadığında) bir ya da birden fazla KV risk göstergesinin gelişmesinde ve kontrolünde etkili olduğu ve glisemik kontrolde iyileşme sağladığı için idealize edilmiş miktarda protein alımı önerilmesine dair kanıtlar tartışmalıdır (C).
- Diyabetli bireylerde ve diyabete bağlı böbrek hastalığı (persistan albuminüri  $\geq 30$  mg/24 st) gelişmiş diyabetli bireylerde protein alımının  $<0.8-1.0$  g/kg olması önerilmez. Protein alımının daha da azaltılması glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalmanın seyrini değiştirmez ve KV risk göstergelerini iyileştirmez (A).
- Tip 2 diyabetli bireylerde proteinler plazma glukoz konsantrasyonunu artırmaksızın insülin yanıtını artırabilir. Bu nedenle hipogliseminin önlenmesi ve tedavisinde proteinden zengin KH'li besinler önerilmez (B).

#### 26.4.3 Diyabet Tedavisinde Mikro Besin Öğeleri ve Bitkisel Destekler

- Yetersizlik belirtileri olmadığı sürece, genel popülasyonda da olduğu gibi diyabetli bireylere vitamin ve mineral takviyesi önerilmesini gerektiren açık kanıtlar yoktur (C).
- Uzun dönemli kullanımının güvenilirliği ve etkinliği ile ilişkili kanıtlar yetersiz olduğundan vitamin E, C ve karoten gibi antioksidanların rutin takviyesi önerilmez (A).
- Glisemik kontrolü iyileştirmek için krom, magnezyum ve D-vitami gibi mikro nütriyentlerin diyabetli bireylerde rutin kullanımını destekleyen kanıtlar yetersizdir (C).
- Tarçın ve diğer bitkisel desteklerin diyabet tedavisinde kullanılmasını destekleyen kanıtlar yetersizdir (C).
- Bireyselleştirilmiş öğün planında yer alan besinlerin tüm mikro nütriyentler için diyetle alınması önerilen düzeyleri karşılaması önerilir (E).

#### 26.4.4 Enerji Değeri Olmayan Tatlandırıcılar İçin Öneriler

Enerji değeri olmayan tatlandırıcılar, enerji değeri olanların yerine kullanıldığında KH ve enerji alımını azaltıcı potansiyel etkileri vardır (B).

### 26.4.5 Alkol

- İnsülin veya insülin salgılatıcı ilaç kullanan diyabetli bireylerde alkol alımı gecikmiş hipoglisemi riskini artırır. Hipoglisemi farkındalığı ve tedavisine yönelik eğitim verilmelidir (C).
- Yetişkin diyabetli birey alkollü içki tüketmek istiyor ise haftada 2 günü geçmemek koşulu ile yetişkin kadınlar için 1 birim (1 kadeh-125 mL şarap, 25 mL cin, votka, rakı gibi sert alkollü içkiler) veya daha az, yetişkin erkekler için 2 birim veya daha az miktarda tüketimine izin verilir (E).

### 26.4.6 Tuz

- Genel popülasyona önerilen <2300 mg/gün sodyum (5800 mg sofr tuzu) tüketimi diyabetli bireyler için de uygundur (B).
- Hipertansiyonu olan diyabetli bireylerde sodyum alımının daha da azaltılması bireye göre yapılmalıdır (B).

## 26.5 SPESİFİK POPÜLASYONLAR İÇİN BESLENME TEDAVİSİ

### 26.5.1 Tip 1 Diyabetlilerde Beslenme Tedavisi

- Tip 1 diyabetlilerde insülin tedavisi bireyin beslenme tarzına ve fiziksel aktivite düzeyine entegre edilmelidir (E).
- İnjesiyon veya insülin pompası ile hızlı etkili insülin kullanan bireyler öğün ve ara öğünde yapacağı insülin dozunu öğün ve ara öğünün KH içeriğine göre ayarlamalıdır (A).
- Karışım insülin kullanan bireylerin KH alımı zaman ve miktar yönünden günler arasında birbiri ile uyumlu olmalıdır (C).
- Planlanmış egzersizler için insülin dozu azaltılmalı, planlanmamış egzersizlerde ek KH alımı sağlanmalıdır (E).

### 26.5.2 Tip 2 Diyabetlilerde Beslenme Tedavisi

- Tip 2 diyabetli bireylerin, glisemi, dislipidemi ve kan basıncı değerlerinde iyileşme sağlanması için enerji, doymuş yağ, trans yağ, kolesterol ve sodyum alımını azaltmalarını, fiziksel aktivitelerini artırmalarını hedefleyen uygulamalar desteklenmelidir (E).
- Ana ve ara öğün zamanı ile öğün içeriği günden güne benzer olmalıdır (A).
- Evde kan glukoz izlemi, yiyeceklerde ve öğünlerde yapılan ayarlamaların hedef kan glukoz düzeylerini sağlamada yeterli olup olmadığını veya ilaç tedavisinin TBT ile kombine edilmesine ihtiyaç olduğunu belirlemede kullanılabilir (E).

- Çoklu doz insülin injeksiyonu yapan tip 2 diyabetlilerde planlanmış egzersizler için insülin dozu azaltılmalı, planlanmamış egzersizlerde ek KH alımı sağlanmalıdır (E).

### 26.5.3 Gestasyonel Diyabetlilerde, Diyabetli Gebe ve Emzilkilerde Beslenme Tedavisi

- Gebelikte uygun kilo alınmasını sağlayacak yeterli enerji alımı önerilir. Gebelerde zayıflama diyetleri önerilmez ancak fazla kilolu veya obez GDM'li kadınlar için hafif-orta derecede enerji ve KH kısıtlaması uygun olabilir (E).
- Gebelikte diyabetik ketoasidoz (DKA) nedeniyle oluşan ketonemi veya açlık ketozundan sakınmak gerekir (C).
- Tıbbi beslenme tedavisi, uygun kilo alımı, normoglisemi ve idrarda ketonların bulunmamasına yönelik besin seçimi üzerine odaklıdır (E).
- Gestasyonel diabetes mellitus'un ilerleyen yaşlarda gelişebilecek tip 2 diyabet için risk faktörü olması nedeniyle doğumdan sonra, kilo kaybını ve fiziksel aktivitenin artırılmasını hedefleyen yaşam tarzı değişiklikleri önerilir (A).
- Gebelikte KH alımı <175 g/gün olmamalıdır (A).

### 26.5.4 Diyabetli Yaşlılarda Beslenme Tedavisi

- Yaşlı diyabetli bireyler hafif enerji kısıtlaması ve fiziksel aktivite artışından yararlanabilirler. Yaşlılarda enerji gereksinmesi aynı ağırlıktaki daha genç bireylerden az olabilir (E).
- Özellikle enerji alımı az olan yaşlı diyabetlilere günlük multivitamin takviyesi uygun olabilir (C).

## 26.6 DİYABETLE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİNDE BESLENME

### 26.6.1 Mikrovasküler Komplikasyonlarda Beslenme

- Diyabetli bireylerde ve diyabete bağlı böbrek hastalığı (albuminüri >30 mg/24 saat) gelişmiş diyabetli bireylerde protein alımının <0.8-1.0 g/kg olması önerilmez. Protein alımının daha da azaltılması GFR'deki azalmanın seyrini değiştirmez, KV risk göstergelerini iyileştirmez (A).
- Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine olumlu etkisi olan TBT'nin retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara da olumlu etkisi olabilir (C).

### 26.6.2 Kardiyovasküler Hastalık Riskinin Tedavisi ve Yönetimi

- Hipoglisemi olmaksızın HbA1c değerlerinin mümkün olduğunca normale yakın düzeylerde olması hedeflenmelidir (B).
- Diyabetli bireylerde sebze ve meyveler, tam taneli tahıl ve kabuklu yemiş içeren beslenme tarzı KVH riskini azaltabilir (C).
- Diyabet ve semptomatik kalp yetersizliği olan bireylerde sodyum alımının günde 2000 mg'dan az olması semptomları azaltabilir (C).
- Normotansif ve hipertansif bireylerde meyve, sebze ve düşük yağlı süt ürünlerinden zengin bir diyetle sodyum alımını azaltmak (<2300 mg/gün) kan basıncı değerlerini düşürür (A).
- Sistolik kan basıncı hedefi <140 mmHg, diyastolik kan basıncı hedefi <90 mmHg'dır (Gençlerde KB için hedef <130 mmHg/<80 mmHg) olabilir (B). Çoğu kişide az miktarda kilo kaybı sağlanması KB değerlerinin düşmesinde faydalıdır (C).

### 26.6.3 Hipoglisemide Beslenme

- Hipoglisemi (kan glukoz düzeyi <70 mg/dL) tedavisinde 15-20 g glukoz alımı tercih edilen tedavi olmakla birlikte aynı miktarda glukoz içeren meyve suyu, sofrta şekeri (toz şeker/kesme şeker), limonata v.b. bir KH kaynağı da kullanılabilir. 15 dakika sonra kan glukoz düzeyi 70 mg/dL üstüne çıkmaz ise tedavi tekrarlanmalıdır (A).
- Hipoglisemi tedavisine verilen yanıtın 10-20 dakika içinde görülmesi gerekir. Hipoglisemik ataktan 1 saat sonra kan glukoz düzeyi tekrar ölçülmeli ve gerekirse ilave bir tedavi yapılmalıdır (B).

### 26.6.4 Akut Hastalıklarda Beslenme

- Akut hastalıklar esnasında insülin ve oral ilaçlara devam edilmesi gerekir (A).
- Akut hastalıklar esnasında, kan glukoz ve keton testlerini yapmak, yeterli miktarda sıvı içmek ve KH tüketmek önemlidir. Öğün planında, KH gereksinimine uygun olarak tüketilebilir besinlere yer verilir (B).

## 26.7 SAĞLIK BAKIMI UYGULAMALARINDA BESLENME TEDAVİSİ

### 26.7.1 Akut Sağlık Bakımı Uygulamalarında Beslenme Tedavisi

- İnterdisipliner yaklaşım, TBT'nin uygulanması, hospitalizasyon esnasında ve sonrasında diyabete spesifik eğitim planlaması diyabetli bireyin bakımını iyileştirir (E).

- Hastanelerde yatan diyabetli hastalara, öğünlerde uygun KH alımını sağlayacak öğün planlama sistemi uygulanmalıdır (E).

### 26.7.2 Uzun Dönemli Sağlık Bakımı Uygulamalarında Beslenme Tedavisi

- Diyabetli bireylerde beslenme tedavisini farmakolojik tedavi ile bütünleştirmek için interdisipliner ekip yaklaşımı gereklidir (E).
- Hastanede yatan diyabetli bireye sunulan yemek servisi düzenli olmalıdır. Öğünün KH miktarı ve öğün zamanı bireye özgü düzenlenmelidir. Yaşlı hastalarda aşırı kısıtlamalar yapılmamalıdır (C).
- 'Konsantre şeker yenilmemeli', 'şeker eklenmemeli' gibi önerileri destekleyen kanıtlar yoktur (E).

## 26.8 ÖĞÜN PLANLAMASINDA KARBONHİDRAT SAYIMI YÖNTEMİ

Diyabetli bireylere beslenme eğitiminde öğün planlamasının nasıl yapılacağı öğretilir. Bunun için diyetisyen bireyin yaşam tarzını, eğitim düzeyini, uygulama becerilerini göz önüne alarak değişim listeleri, beslenme piramidi, tabak modeli, KS gibi farklı yöntemleri ve ilgili eğitim araçlarını kullanabilir. Diyetisyenin diyabetli birey için hangi öğün planlama yönteminin uygun olduğunu saptaması, algı ve uygulamalarda gelişen sorunlarda yöntem değişikliğine karar vermesi gerekir<sup>5,6,45</sup>.

Diyabet tedavisinde KS, daha iyi glisemi kontrolü sağlamak için öğünde tüketilecek olan KH miktarının ayarlanmasına, tüketilecek KH miktarına uygun insülin doz ayarı yapılmasına veya öğün öncesi kan glukoz düzeyine göre insülin dozunun ayarlanmasına olanak sağlayan bir öğün planlama yöntemidir. Bu yöntem ile diyabetli bireyler tükettikleri KH miktarının veya KH içeren bir besinin tüketilen miktarının kan glukoz düzeylerine etkisini kolaylıkla öğrenir, yaşantılarındaki günlük değişikliklere göre öğün planı yapma becerisi kazanırlar. KS'yi kullanmak, diyabetli bireyin tükettiği besinler, yapmış olduğu aktiviteler ve glukoz ölçüm sonuçları arasındaki ilişkiyi öğrenmesini sağlar, böylece diyabet tedavisinde uygun ayarlamaları yapmasına olanak tanır<sup>45,48-51</sup>.

Başlangıç, orta ve ileri olmak üzere üç düzeye ayrılan KS yönteminin her bir düzeyinin öğretilmesi için diyetisyen (tercihen diyabet diyetisyeni), diyabetli birey ile 1-3 kez görüşmelidir. Başlangıç düzeyi (1. aşama) 1-4 hafta aralıkla 30-90 dakikalık, orta (2. aşama) ve ileri (3. aşama) düzeyin her biri 1-2 hafta aralıkla 30-60 dakikalık bir sürede verilebilir. KS'yi tip 1 ve tip 2 diyabetliler, GDM tanısı almış kadınlar, diyabet riski olanlar ve hatta reaktif hipoglisemili bireyler kullanılabilir. KS'nin 1. düzeyinde diyabetli bireye 15 g KH içeren besinler ile günlük yaşamında tükettiği besinlerin porsiyon

ölçülerine göre aldığı KH miktarı anlatılır. Hızlı etkili insülin analogları, özellikle de insülin pompası kullanan diyabetlilere insülin ile KH eşitlenmesini sağlayacak 3. düzey eğitiminin verilmesi gereklidir. Hazır karışım insülin preparatlarını kullanan diyabetliye ileri düzey KS eğitimi önerilmemektedir. İleri düzey KS eğitimine başlayabilmek için diyabetli bireyin glisemi kontrolünün sağlanmış ve bazal insülin dozunun iyi ayarlanmış olması şarttır. Bu düzeyde, insülin pompası veya sık aralıklı (çoklu doz) insülin tedavisi alan diyabetli bireye KH/insülin (KH/İ) oranı ve 'insülin Duyarlılık Faktörü'nü (İDF) hesaplaması ve kullanması öğretilmeli ve uygulamalar sık aralıklı vizitlerle kontrol edilmelidir. KS'nin 3. aşaması karışım insülin tedavisi alan bireylerde uygulanmaz. Bu aşama diyabet ekibi içinde yer alan diyetisyen tarafından uygulanır ve sonuçlar ekip üyeleri ile paylaşılır. KH/İ oranı glisemi kontrolünün sağlanmış ve bazal insülin dozunun iyi ayarlanmış olan diyabetli bireyde her öğün için ayrı hesaplanır. Bazı diyabetli bireylerde sabah kahvaltısı, öğle yemeği ve akşam yemeği için tek bir KH/İ oranı geçerli iken bazı diyabetlilerde her öğünde farklı oranlar geçerli olabilmektedir.

#### Örnek:

- Sabah kahvaltısında 45 g KH tüketen ve öğün öncesi 5 IU insülin alan diyabetli bireyde preprandiyal ve postprandiyal kan glukozu hedeflenen sınırlarda ise  $KH/İ = \text{Öğünde tüketilen KH miktarı} / \text{öğün için yapılan insülin dozu} = 45/5 = 9$
- Bu örnekteki diyabetli bireyin sabah kahvaltısında tükettiği her 9 g KH için 1 IU insülin uygulaması gerekiyor.

Karbonhidrat/insülin oranını kabaca tahmin etmek için toplam insülin dozunun (TİD) bilinmesi gerekir.  $KH/İ = 500/\text{Toplam insülin dozu (TİD)}$  formülü ile hesaplanır. Ancak bu formül tüm öğünler için uygulanacak tek bir oranı belirler.

KH/İ oranının belirlenmesi ve öğünde tüketilecek KH miktarına uygun insülin doz ayarının yapılması için diyabetli bireyin öğün öncesi ve öğün sonrası kan glukoz sonuçlarının hedeflenen düzeylerde olması gerekmektedir. Kan glukoz kontrolü sağlanamayan ve KH alımı öğünden öğüne veya günden güne farklılık gösteren diyabetli bireylerde KH/İ oranı hesaplanmamalıdır<sup>48,51</sup>.

### 26.8.1 İnsülin Duyarlılık Faktörü

'insülin düzeltme faktörü', 'düzeltme bolüsü' veya 'ekleme faktörü' olarak da isimlendirilen İDF, 1 IU hızlı veya kısa etkili insülinin düşürdüğü kan glukoz (mg/dL) miktarı olarak tanımlanır. KS'nin 3. aşaması KH/İ oranını saptamanın dışında, kan glukoz düzeyini hedeflenen sınırlara getirecek insülin miktarının hesaplanmasını da sağlar. İDF'nin belirlenmesinde 1500 (kısa etkili insan insülin kullanan veya insüline dirençli bireyler için) veya 1800 (hızlı etkili insülin analogu kullanan veya insüline duyarlı bireyler için) kuralından yararlanılır<sup>47,48,51</sup>.

'İDF = 1500/TİD' veya '1800/TİD' formülü ile hesaplanır. Sonuç 1 IU insülinin kontrol altına alması muhtemel olan kan glukoz düzeyini verir.

Alternatif olarak 'KH/İ = İDF/3' formülünden de tahmin edilebilir.

#### Örnek

- TİD 30 IU olan, hızlı etkili insülin tedavisi alan diyabetli bir bireyde öğün öncesi glisemi 240 mg/dL ve hedef kan glukoz düzeyi 120 mg/dL ise;
- Kan glukoz düzeyi hedeflenen düzeyden 120 mg/dL yüksektir.
- Bu birey için  $İDF=1800/30=60$  mg/dL, 1 IU insülinin kontrol altına alacağı kan glukoz düzeyidir.
- 120 mg/dL yükseklik için  $İDF=120/60=2$  IU insülin öğün öncesi yapılacak insülin dozuna eklenmelidir.

KH/İ oranı ile birlikte İDF'nin hesaplanması sonucunda;

- Öğün öncesi kan glukoz düzeylerine bağlı olarak insülin dozu veya öğünde tüketilecek KH miktarı artırılıp veya azaltılabilir.
- Öğünde tüketilmesi planlanan KH miktarına göre insülin dozu ayarlanabilir.

Karbonhidrat sayımı öğretilen diyabetli bireyde protein ve yağ tüketiminin de önemli olduğu mutlaka anlatılmalıdır. Aksi takdirde sadece KH tüketimine bağlı bir beslenme alışkanlığı oluşabilir.

#### KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 37(Suppl 1): S14-S80, 2014.
2. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. *Diabetes Care*, 31(Suppl 1): S61-S78, 2008.
3. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment diabetes and prevention of diabetes and related complication. *Diabetes Care*, 25 (Suppl1): S50-S60, 2002.
4. American Diabetes Association. Position Statement: Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc*, 94: 504-6, 1994.
5. Franz MJ, Reader D, Monk A. Implementing Group and Individual Medical Nutrition Therapy for Diabetes. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002; pp. 23-53.
6. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. American Diabetes Association nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*, 37 (Suppl 1):S120-S143, 2014.
7. Monk A, Barry B, McClain K, et al. Practice guidelines for medical nutrition therapy provided by dietitians for persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc*, 95: 999-1006, 1995.
8. Boucher JL, Evert A, Daly A, et al; American Dietetics Association. American Dietetic Association revised standards of practice and standards of professional performance for registered Dietitians (generalist, specialty, and advanced) in diabetes care. *J Am Diet Assoc*, 111:156-166.e1-27, 2011.
9. Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes type 1 and 2 for adults evidence-based nutrition practice guidelines*. 2008. Available from: <http://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=3252>. Ulaşım 6 Mayıs, 2014.



10. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc*, 110:1852-89, 2010.
11. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC, National Academies Press, 2002.
12. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: *Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu*. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931, Ankara 2014; s. 222-34.
13. World Health Organization. WHO opens public consultation on draft sugars guideline. <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2014/consultation-sugar-guideline/en/> ulaşım 6 Mayıs 2014.
14. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 344:1343-50, 2001.
15. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström J, et al. Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. *Prev Med*, 34:252-9, 2002.
16. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*, 368:1673-9, 2006.
17. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*, 26:3230-6, 2003.
18. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia*, 49:912-20, 2006.
19. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346:393-403, 2002.
20. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-Year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 374:1677-86, 2009.
21. Delahanty LM, Halford BH. The role of diet behaviors in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 16:1453-8, 1993.
22. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Expanded role of the dietitian in the Diabetes Control and Complications Trial: Implications for practice. *J Am Diet Assoc*, 93:758-67, 1993.
23. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Nutrition interventions for intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *J Am Diet Assoc*, 93: 768-72, 1993.
24. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med*, 329: 977-86, 1993.
25. The DCCT Research Group: Weight gain associated with intensive therapies in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 11: 567-73, 1998.
26. UK Prospective Diabetes Study 7: Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients. *Metabolism*, 39: 905-12, 1990.
27. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*, 325: 746, 2002.
28. Kulkarni K, Castle G, Gregory R, et al. The Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. Nutrition Practice Guidelines for Type 1 Diabetes Mellitus positively affect dietitian practices and patient outcomes. *J Am Diet Assoc*, 98:62-70, 1998.
29. Rossi MC, Nicolucci A, Di Bartolo P, et al. Diabetes Interactive Diary: a new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: an open-label, international, multicenter, randomized study. *Diabetes Care*, 33:109-15, 2010.
30. Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, et al. Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). *Diabetes Care*, 34:823-7, 2011.
31. Lemon CC, Lacey K, Lohse B, et al. Outcomes monitoring of health, behavior, and quality of life after nutrition intervention in adults with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc*, 104:1805-15, 2004.
32. Miller CK, Edwards L, Kissling G, et al. Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. *Prev Med*, 34:252-9, 2002.
33. Wilson C, Brown T, Acton K, et al. Effects of clinical nutrition education and educator discipline on glycemic control outcomes in the Indian Health Service. *Diabetes Care*, 26:2500-4, 2003.
34. Goldhaber-Fiebert JD, Goldhaber-Fiebert SN, Tristan ML, et al. Randomized controlled community-based nutrition and exercise intervention improves glycemia and cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients in rural Costa Rica. *Diabetes Care*, 26: 24-9, 2003.
35. Gaetke LM, Stuart MA, Trusczyńska H. A single nutrition counseling session with a registered dietitian improves short-term clinical outcomes for rural Kentucky patients with chronic diseases. *J Am Diet Assoc*, 106: 109-12, 2006.
36. Franz MJ, Monk A, Barry B, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc*, 95: 1009-17, 1995.
37. Franz MJ, Boucher JL, Green-Pastors J, et al: Evidence-based nutrition practice guidelines for diabetes and scope and standards of practice. *J Am Diet Assoc*, 108: 552-558, 2008.
38. Green PJ, Warshaw H, Daly A, et al. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care*, 25:608-13, 2002.
39. Franz MJ, Boucher JL, Evert AB. Evidence-based diabetes nutrition therapy recommendations are effective: the key is individualization. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 7: 65-72, 2014.
40. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med*, 368: 1613-24, 2013.
41. Robbins JM, Thatcher GE, Webb DA, et al. Nutritionist visits, diabetes classes, and hospitalization rates and charges: the Urban Diabetes Study. *Diabetes Care*, 31:655-60, 2008.
42. Sheils JF, Rubin R, Stapleton DC. The estimated costs and savings of medical nutrition therapy: The Medicare population. *J Am Diet Assoc*, 99: 428-35, 1999.
43. Pavlovich WD, Waters H, Weller W, et al. Systematic review of literature on the cost-effectiveness of nutrition services. *J Am Diet Assoc*, 104: 226-32, 2004.
44. Daly A, Michael P, Johnson EQ, et al. Diabetes white paper: Defining the delivery of nutrition services in medicare medical nutrition therapy vs medicare diabetes self-management training programs. *Am J Clin Nutr*, 109: 528-39, 2009.
45. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. *Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıtla Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi 2014*, Pasifik Reklam, İstanbul, 2014; s. 7-47.
46. Dyson PA, Kelly T, Deakin T, et al. On behalf of Diabetes UK Nutrition Working Group Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med*, 28: 1282-8, 2011.
47. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Tıbbi Beslenme Tedavisinde Genel İlkeler. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2013*, 6. Baskı, Ankara, Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti, 2013; p. 51-62.
48. Gillespie SJ, Kulkarni K, Daly A. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc*, 98: 897-905, 1998.
49. Özer E. Diyabetliler için Diyabetle Yaşamı Kolaylaştırma Kılavuzu. İstanbul, Hayy Kitap, 2007; s. 25-57.
50. Özer E. Karbonhidrat Sayımı: İleri Düzey, Karbonhidrat-İnsülin Oranını Kullanmak, Karbonhidrat Sayımı, İstanbul, Türkiye Diyabet Vakfı, 2003, s. 37-56.
51. Warshaw HS, Kulkarni K. Advanced Carb Counting, Complete Guide to Carb Counting. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2001, pp. 169-88.



**Prof. Dr. Taner DAMCI**

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diabet Bilim Dalı, İSTANBUL*

### ÖZET

Günümüz toplumunda en önemli halk sağlığı sorunları olan obezite ve diyabetin önlenmesi ve tedavisi için etkili yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Fiziksel aktivitenin artırılması; diyabetlinin kan glukoz düzeylerini ve HbA1c değerini normal seviyede tutmada ve diyabete bağlı ileri dönem komplikasyonların gelişme riskini azaltmada etkilidir. Ayrıca kilo kaybı sağlaması, kan lipid düzeylerini azaltması, kardiyak risk faktörlerini iyileştirmesi, vücut yağ depolarını azaltması ve psikolojik iyilik halini sağlaması açısından da diyabet tedavisinin her döneminde uygulanması gereken bir yöntemdir.

Fiziksel aktivite ve egzersiz ifadeleri çoğu kez birbirinin yerine kullanılmaktadır. Fiziksel aktivite, vücutta kas hareketlerinin olduğu her türlü aktiviteyi tanımlar. Egzersiz ise; bir amaca uygun olarak planlanmış ve tekrarlı olarak yapılan fiziksel aktivite şeklindedir. Diyabetli bireyde fiziksel aktivite ya da egzersizden beklenen, fiziksel kondisyonun artırılmasıdır. Bu sebeple diyabetli hastaların tümüne fiziksel aktivitelerini artırmaları önerilirken, bilinçli ve kondisyonlu diyabetliye özgü egzersiz programı hazırlanması gereklidir.

Her ne kadar günde 30 dakika orta şiddette egzersiz yapmak, sağlığımızda önemli iyileşme sağlasa da; insüline duyarlılığı artırmak ve kaybedilen kilonun geri alınmasını önlemek için kondisyonlu bireylerde, egzersiz süresini artırmanın (örneğin günde 45 dakikaya çıkarmanın) gerekliliği bilimsel çalışmalar ile gösterilmiştir.

Bu bölümde diyabetli bireyde fiziksel aktivite ya da egzersiz programı öncesinde diyabetli bireyin değerlendirilmesi, egzersizin hedefleri, egzersizin glisemi ayarı üzerine etkileri ve egzersiz programına başlayacak diyabetliler için öneriler, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından yayımlanan 'Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlemi Kılavuzu-2015' ışığında gözden geçirilecektir.

### 27.1 FİZİKSEL AKTİVİTE VE EGZERSİZİN HEDEFLERİ

Mevcut komplikasyonlara adapte edilerek planlanmış düzenli fiziksel aktivite, tüm diyabetli hastalara önerilir. Böyle bir program, genel sağlık yararları ve kilo kaybını kolaylaştırması bakımından önemlidir. Düzenli fiziksel aktivite, insülin duyarlılığını artırır ve yüksek riskli kişilerde tip 2 diyabeti önler<sup>2,3</sup>. Egzersiz programı diyabetliye-özü olarak hazırlanmalıdır<sup>1,2</sup>.

### 27.1 Diyabette Fiziksel Aktivite ve Egzersizin Etkileri<sup>1-5</sup>

- Fiziksel aktivite ve egzersiz, kan glukoz kontrolü üzerine olumlu etki sağlar.
- Hipertansiyon kontrolüne katkıda bulunur.
- Kan düzeylerinin düşmesine katkı sağlar.
- Düzenli yapılması halinde egzersiz, hem vücut yağ dağılımını olumlu yönde etkiler hem de karın bölgesindeki yağ depolanmasını azaltır.

- Kaybedilen kilonun korunmasına yardımcı olur.
- Genel sağlık ve ruh sağlığının iyileşmesine katkıda bulunur<sup>6</sup>.
- Yaşam kalitesini olumlu etkiler.

## 27.2 EGZERSİZ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Diyabetliler her yaşta ve her durumda egzersiz yapabilir. Egzersiz önerisi mutlaka hekim kontrolünde yapılmalıdır. Diyabetli bireye önerilecek fiziksel aktivite veya egzersiz programı öncesinde bazı hususlara dikkate dilmelidir.

Fiziksel aktivite açısından hastanın bireysel özellikleri ve risk faktörleri belirlenmelidir. Fiziksel kısıtlılık ve engelleri (kalça ya da diz protezleri, dejeneratif ve romatizmal hastalıklar vb), periferik arter hastalığı, yürürken bacak krampları, nabız, kan basıncı, diyabetik nöropati, ayak cildinin bütünlüğünde bozulma, nefropati, proliferatif retinopati, tekrarlayan hipoglisemi atakları ve fiziksel aktiviteyi etkileyecek diğer durumlar değerlendirilmelidir<sup>5,6</sup>.

Hasta, fiziksel aktivite programına başlamadan önce evde kendi kendine kan glukoz takibi yapmayı öğrenmiş olmalıdır. Diyabetli birey, fiziksel aktivite programı öncesi, esnası veya sonrasında kan glukoz ölçümü yaparak fiziksel aktivitenin kan glukoz düzeyleri üzerine etkisini değerlendirmelidir. Kan glukoz ölçüm sonuçları, diyabetli bireyin, egzersize başlayıp başlamayacağına, egzersize başlamadan önce veya egzersiz esnasında ilave karbonhidrat alması gerekip gerekmeyeceğine karar vermesini sağlar<sup>1,2</sup>.

Egzersiz programına başlayacak her diyabetlide, hastanın yaşına bakılmaksızın, kronik komplikasyonlar araştırılmalıdır. Bu kapsamda yapılacak incelemeler aşağıda özetlenmiştir:

- Glisemik kontrol düzeyi ve HbA1c gözden geçirilir<sup>2</sup>.
- Kardiyovasküler sistem muayenesi yapılır.
- Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetlilerde efor testi yapılmalıdır<sup>1-3</sup>:
  - 35 yaşından büyük diyabetli bireyler
  - 10 yıldan uzun süreli tip 2 diyabeti ya da 15 yıldan uzun süreli tip 1 diyabeti olan, 25 yaşından büyük bireyler
  - Koroner arter hastalığı risk faktörleri bulunan diyabetli bireyler
  - Periferik damar hastalığı, mikrovasküler hastalık veya otonom nöropatisi bulunan diyabetli bireyler
- Nörolojik muayene, kas-iskelet sistemi muayenesi ve ayak muayenesi yapılmalıdır.
- Fundus incelemesi yapılmalıdır.
- Tip 1 diyabetliler ve bazal-bolüs insülin tedavisi uygulayan tip 2 diyabetlilerde egzersizin etkili olduğu ekstremite cildine insülin zerkedilmemelidir (koşma-bacak, cam silme-kol).

- 30 dakikalık orta şiddette egzersiz için 25-30 gram ek karbonhidrat alınmalıdır.

## 27.3 EGZERSİZDE GLİSEMİNİN DÜZENLENMESİ

Egzersiz ile glisemi değişimini görmek için glukoz takibi yapılır. Kan glukoz takibi, özellikle insülin salgılatıcı ilaç veya insülin kullanan diyabetlilerde hipoglisemiden kaçınmak için gerekli önlemlerin alınmasını sağlar. Vücut aktivitesi ve ısısının artması insülin etkisini artırır, bu durum hipoglisemi riskini artırabilir. Hasta, yanında kan glukoz düzeyini hızla yükseltecek hızlı emilebilen karbonhidrat kaynakları (glukoz tablet, glukoz jel, kesme şeker, meyve suyu) bulundurmalıdır. Özellikle insülinin pik etkisinin olduğu zamanlarda egzersizden kaçınmak gerekir<sup>1-3</sup>. Bazı hastalarda egzersiz öncesi insülin dozunun azaltılması gerekebilir. Egzersiz, kan glukoz düzeylerini 24-36 saate kadar düşürebilir.

- Egzersiz öncesi güvenli kan glukoz düzeyleri 100-250 mg/dL arasında olmalıdır<sup>1</sup>.
- Kan glukoz düzeyi <100 mg/dL ise egzersizden önce 15 gram karbonhidrat (örneğin 1 adet meyve, 1 dilim ekmek) alınması gerekir.
- Kan glukoz düzeyi >250 mg/dL ise idrarda keton cisimleri bakılmalı ve keton (+) ise kayboluncaya kadar egzersiz yapılmamalıdır.

## 27.4 EGZERSİZ TİPLERİ VE ZAMANLAMASI

Egzersizin tipi, yoğunluğu, süresi, şiddeti mutlaka kişiye uygun olarak belirlenmelidir. Egzersiz, büyük kas gruplarını içermeli, aerobik tipte ve dinamik olmalıdır<sup>2,3</sup>. Diyabetlilerde daha ziyade aerobik egzersizler (tempolu yürüme, koşma, yüzme ve bisiklete binme) ve kas gücünü artırmak için rezistans (esneme hareketleri) yapılması tercih edilmektedir<sup>1,3</sup>. Buna karşılık derin suya dalma ve yüksek irtifada yalnız uçuş gibi sporlar tavsiye edilmez<sup>2</sup>. Tablo 27.1'de 70 kg ağırlığında yetişkin bir kişinin 150 kcal enerji harcaması için yapması gerekli aktivite örnekleri verilmiştir<sup>1</sup>.

Tablo 27.1. Erişkinlerde 150 kcal enerji harcanmasını sağlayacak fiziksel aktivite örnekleri

Egzersiz tipi	Miktar	Süre
Yürüme	5 km	40 dk
Bisiklete binme	8 km	30 dk
Dans ve masa tenisi	-	30 dk
Yüzme ve basketbol oynama	-	20 dk
Bisiklete binme	6 km	15 dk
İp atlama	-	15 dk
Koşma	2.5 km	15 dk
Merdiven çıkma	-	15 dk

Egzersiz çok aç karına veya yemekten hemen sonra yapılması sakıncalıdır<sup>1,2</sup>. Günün hangi saatinde yapılacak egzersizin daha uygun olacağı konusunda bir görüş birliği yoktur. Bu konuda hastanın koşulları belirleyici olmakla beraber, akşam yemeğinden 1 saat sonra yapılacak egzersiz, hem postprandiyal glukoz hem de ertesi sabah açlık glukoz düzeylerini düşürmede etkili olacağı için özellikle tip 2 diyabetli hastalarda yararlı olabilir.

### 27.4.1 Diyabetli Bireylere Egzersiz Önerileri

Erişkin diyabetlilerin, haftada beş gün (en azından üç gün veya haftada toplam 150 dakika olacak şekilde), orta yoğunlukta (maksimal kalp hızının %60-75'i, yaşlılarda %50-70'i kadar) egzersiz yapmaları sağlanmalıdır. Egzersiz yoğunluğu, 'Maksimal kalp hızı = 140 - Yaş' formülünden hesaplanabilir<sup>1,2,4</sup>.

Egzersiz, gündetoplam 30-45 dakika sürmeli ve 48 saatten fazla ara verilmemelidir<sup>2</sup>. Egzersiz programına;

- Hafif şiddette, 5-10 dakikalık ısınma hareketleri ile başlanmalı,
- Orta şiddete yavaş yavaş ilerlenmeli, 20-30 dakika kadar uygun tempoda sürdürülmeli ve
- 10-15 dk'lık soğuma egzersizleri ile bitirilmelidir<sup>2</sup>.

Diyabetli ve prediyabetli bireyler, gün içinde 90 dakikadan fazla hareketsiz oturmamalı, gereğinde ara verip fiziksel aktivite yapmalıdır. Herhangi bir kontrendikasyon yoksa diyabetli hastaların haftada iki gün rezistans egzersizlerini de yapmaları sağlanmalıdır.

### 27.4.2 Egzersiz Sırasında Dikkat Edilecek Hususlar

Egzersiz programı sırasında diyabetli bireylerde aşağıdaki önlemler alınmalıdır<sup>2,3</sup>:

- Güvenli kan glukoz düzeyleri sağlanmalı,
- Uygun sıvı alımı sağlanmalı,
- İyi bir ayak bakımı sağlanmalı,
- Uygun bir spor ayakkabısı seçilmeli ve
- Vücut hijyenine dikkat edilmelidir.

## 27.5 EGZERSİZ İLE İLİŞKİLİ SORUNLAR

### 27.5.1 Genel Sağlık Sorunları

**Duyusal ve vasküler sorunlar:** Sorun varsa travma, infeksiyon ve ülser yönünden ayakların kontrol edilmesi önerilir.

**Diyabet kimliği:** Hastanın diyabetli olduğunu belirtir bir takı (bilezik, kolye vb) kullanması veya kimlik kartı taşıması ve bunların görünür olması sağlanmalıdır.

**Egzersiz sonlandırılması:** Aşırı yorgunluk veya aşağıdaki bulgular varsa egzersiz hemen bırakılmalıdır<sup>1</sup>:

- Baş dönmesi ve sendeleme
- Göğüste sıkıntı, dolgunluk, ağırlık hissi, rahatsızlık veya ağrı
- Beklenmedik ve ciddi nefes darlığı
- Bulantı

### 27.5.2 Egzersizin Kontrendikasyonları

Aşağıdaki durumlarda egzersiz yapılması sakıncalı olabilir<sup>1,2</sup>:

- Kan glukoz düzeylerinin ayarsız olması
- İlerlemiş duyuşal ve otonom nöropati
- Kardiyovasküler hastalık, aritmi
- Proliferatif retinopati
- Hipoglisemiden habersizlik (hypoglycemia unawareness)
- Ketozis, ketoasidoz

## 27.6 SONUÇ

Diyabet tedavisinde uygulanan beslenme tedavisi ile birlikte yapılan fiziksel aktivitenin ve kullanılan ilaçların bir bütün olduğu unutulmamalıdır. Diyabetli bireye egzersiz önerilirken optimal glisemi ayarı sağlanmış olmalı, komplikasyonlar ve eşlik eden diğer sağlık sorunları mevcutsa gözönünde bulundurulmalı ve bireye özgü egzersiz program düzenlenmelidir. Düzenli uygulanan fiziksel aktivite ya da egzersiz programları sayesinde, diyabetli bireyin genel iyilik hali ve yaşam kalitesi artar. Kan glukoz kontrolünün sağlanması ve komplikasyonların önlenmesi mümkün olur.

### KAYNAKLAR

1. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C ve ark. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2015*. 7. Baskı, Bayt Yayınları, Ankara, 2015, s. 67-9.
2. Yardley JE, Alberga A, Kenny GP, et al. Lifestyle issues: Exercise. In: 'Holt RIG, Cockram C, Flyvbjerg A, et al (Eds). *Textbook of Diabetes*. 4th ed. Wiley-Blackwell, Chichester, 2010, pp. 358-79'.
3. Codario RA (Ed). *Type 2 Diabetes, Pre-diabetes, and the Metabolic Syndrome*. Second Ed. Humana Press, New York, 2011, pp. 33-46.
4. Ahern JA. Diabetes education, nutrition, exercise, and special situations. In: 'Jabbour S, Stephens EA, Hirsch IB, et al. (Eds). *Type 1 Diabetes in Adults: Principles and Practice*. Informa Healthcare, New York, London, 2008, pp. 53-65.
5. Schuler G, Linke A. Diabetes and exercise. In: 'Goldstein BJ, Müller-Wieland D (Eds). *Type 2 Diabetes: Principles and Practice*. Second Ed, Informa Healthcare, New York, London, 2008, pp. 73-82'.
6. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. In: 'Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al (Eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011, pp. 1371-435'.



**Diab. Hemş. Dr. Selda G. ÇELİK<sup>1</sup>, Doç. Dr. Meral KELLEÇİ<sup>2</sup>**<sup>1</sup>*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL*<sup>2</sup>*Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, SİVAS***ÖZET**

Diyabet, bireyi ve ailesini zorlayan, sosyal yaşamda yönetilmesi gereken çeşitli güçlüklerle neden olan ömür boyu süren bir hastalıktır. Hastalığın doğası gereği, bireyin tüm yaşam alanları etkilenmekte ve bu değişimlere bireyin uyum sağlaması gerekmektedir. Diyabetli bireyler aile ve toplumda bilinmezlik, ön yargılar ve dayatmalardan dolayı iş ve okul yaşamı, askerlik, evlilik gibi gelişimsel görevlerini yerine getirmede ve sosyal yaşamlarında sorunlar yaşamaktadırlar. Bu sorunlarla etkili 'baş edememe', diyabetli bireyin hastalığın yönetimini istenen düzeyde gerçekleştirememesinin nedenlerinden biri olabilir. Bu sebeple hastalığın etkin bakım ve tedavi planlamasını yapabilmek için öncelikle diyabetli bireyi anlamak ve biyolojik ve psikososyal açılardan bir bütün olarak ele almak büyük önem arz eder.

**D**iyabet, kronik fiziksel bir hastalık olmanın yanı sıra hasta açısından ruhsal, duygusal, sosyal, psikoseksüel bir dizi sorun ve çatışmanın yaşanmasına yol açabilen bir durumdur<sup>1</sup>. Diyabet bakım ve tedavisinin temel amacı dokulardaki insülin aktivitesi ile glisemi düzeylerini eş zamanlı olarak uygun normal sınırlarda tutarak akut ve kronik komplikasyonları azaltmaktır. Bu amaca ulaşmak için kan glukoz düzeyinin, hastanın yaşamını ciddi boyutlarda etkilemeden normal yaşamını, beslenmesini ve aktivitelerinin yönetimini kapsayan tedavi planı yapılmalıdır. HbA1c düzeyinin hedeflenen değerlerde tutulması ile mikrovasküler komplikasyon riskinin azaldığı hem tip 1 diyabetlilerde hem de tip 2 diyabetlilerde uzun zamandır bilinmektedir<sup>2,3</sup>. Buna rağmen pek çok toplulukta hastaların %81-87'sinin HbA1c değeri %7'nin üzerinde, %74'ünün ise %7.5'in üzerindedir<sup>4,5</sup>. Bu durum hastaların etkin diyabet yönetimi yapmalarını engelleyen faktörlerin başında gelmektedir. Son birkaç yıldır gelen veriler, artık pek çok toplumda diyabetlilerin hiç değilse yarısında HbA1c değerinin %7'nin altına indirilebildiğini göstermektedir<sup>6,7</sup>.

Diyabeti yönetebilmek için yaşam tarzında değişiklik yapmak elzemdir. Ancak yaşam biçiminde değişiklik yapmak,

birçok hasta için oldukça güçtür<sup>8</sup>. Bununla birlikte diyabet tedavi planının çok boyutlu olması da diyabetli hastaların tedaviye uyumlarını güçleştirmektedir. Serlachius ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada, diyabetin yönetimi ile ilgili spesifik bilgi ve beceri eksikliği, sağlık kaygıları, günlük yaşam ve öz bakımı dengelemedeki sorunların, diyabetli bireyin hastalığı ile baş etmesini etkilediği ve bu nedenlerle diyabeti yönetemediği belirlenmiştir<sup>9</sup>. Bireyin yaşam tarzında değişiklik yapması, fiziksel aktivite ve beslenme programındaki değişimi beraberinde getirirken, bireysel sorumluluk da gerektirmektedir. Bireyin o ana kadar olan yaşam tarzında değişiklik yapabilmesi, sağlığına verdiği önem, hastalığı kabullenme, sosyal destek kaynakları, hastalığı algılama gibi özelliklerle yakından ilişkilidir.

Diyabetli bireyin sorumluluğu yaşamında, seçimlerinde ve düşüncelerinde kontrolü sağlayabilmesidir. Bununla birlikte diyabetlilerin büyük bir bölümü bireysel sorumluluk almada çok istekli değildir. Çalışmalar, hastalığını kontrol altında tutmayı başarabilen diyabetli bireylerin, yaşam kalitesinin daha yüksek olduğunu, akut ve kronik komplikasyonların kontrol altına alınabildiğini ve tedavide istenen hedeflere ulaşılabildiğini göstermektedir<sup>1,10,11</sup>.

## 28.1 DİYABET VE RUHSAL HASTALIKLAR

Diyabet ile birlikte ruhsal hastalıkların görülme oranı oldukça yüksektir. Diyabetli bireylerde orta ya da ciddi düzeyde depresyon, anksiyete ve uyum güçlükleri en sık karşılaşılan ruhsal sorunlardır. Epidemiyolojik çalışmalarda diyabetli bireylerin bir yıllık izlemeleri sırasında %10-15 oranında majör depresyon görüldüğü belirtilmektedir<sup>12-14</sup>. Öte yandan ileriye dönük kohort çalışmalarında ise depresif kişilerde diyabet gelişme riskinin %60 gibi yüksek bir oranda olduğu bildirilmiştir<sup>15-17</sup>. Diyabetli bireylerin %40'ında anksiyete semptomlarının görüldüğü, %14'ünde ise genel anksiyete bozukluğu olduğu gösterilmiştir<sup>14</sup>.

Yeterli glisemik kontrol sağlayamamanın, biyolojik olduğu kadar psikolojik ve sosyal boyutları da bulunmaktadır. Diyabeti iyi yönetememe durumunu yalnızca yaşam koşulları ile açıklamak mümkün değildir. Bazı çalışmalarda ekonomik sorunlar, işsizlik, sosyal destek yetersizliği gibi faktörlerin diyabet yönetimi ile ilişkisi bulunmuştur. Benzer şekilde diyabeti iyi yönetememek de bireyin yaşam alanlarının tümünü etkilemektedir. Örneğin kişinin sık sık hipoglisemi atakları yaşaması iş veriminin düşmesine, işten çıkarılmasına, araç kullanımının kısıtlanmasına vb. neden olabilir<sup>18,19</sup>. Diyabete eşlik eden bu sorunlar hastalığın görünümünü, şiddetini, seyrini, tedavisini ve maliyetini etkileyebilir<sup>20</sup>.

## 28.2 DİYABETLİ HASTANIN SOSYAL YAŞAMDAKİ GÖRÜNÜMÜNE GENEL BAKIŞ

Diyabet kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Diyabetin kontrol altına alınabilmesi ve başarılı bir şekilde yönetilmesi birçok faktöre bağlıdır. Bireyin yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, ekonomik durumu, mesleği gibi sosyo-demografik özellikleri ile birlikte; yaşamındaki yeni değişikliklere uyum sağlama becerisi, hastalığını anlaması, kabullenmesi, sosyal destekleri, tutum ve inançları, öz bakımı ve toplum kaynaklarını kullanabilme derecesi bu faktörler arasında sayılabilir. Diğer taraftan bu faktörlerin hemen hepsi birbiriyle etkileşim halindedir. Dolayısıyla bakım ve tedavide her bireyi kendine özgü özellikleri ile hastalık olarak değil, hasta olarak görmek ve değerlendirmek gereklidir. *Diyabet 2020* hedeflerinde de belirtildiği gibi şu ana kadar olan stratejiler ve kullanılan yöntemler, diyabetli bireyin uyumunu artırmada yeterli görünmemektedir<sup>21</sup>. Bu nedenle diyabetli bireylerin güçlüklerini ve sorunlarını anlamaya ve çözüm üretmeye yönelik stratejilerin geliştirilmesine gereksinim vardır<sup>21</sup>.

Bireylerin sağlık davranışları onların sosyal, ekonomik, kültürel özelliklerinden ve fiziksel çevrelerinden etkilenir. Bu nedenle bireye hastalığı yönetme becerilerinin kazandırılmasında tüm bu faktörlerin ele alınması ve bireyin biyolojik ve psikososyal açılardan değerlendirilmesi büyük önem taşır.

Dünyada diyabetli bireylerin psikososyal boyutlarını inceleyen en kapsamlı çalışmalardan biri olan *DAWN Çalışması*'nda, Türkiye'nin de içinde bulunduğu 13 ülkeden 5000 diyabetli birey ve 3000 sağlık çalışanı ile görüşmeler yapılmıştır<sup>19</sup>. Çalışmanın ilk hedefi diyabet hastaları, aile üyeleri ve sağlık uzmanları arasında potansiyel engelleri ve tedaviyi kolaylaştırıcı faktörleri değerlendirmektir. Çalışmada diyabetli bireylerin %41'inin psikososyal iyilik hali yetersiz bulunmuştur. Bu sorunların bireylerin diyabet öz bakımını olumsuz etkilediği ve hastaların yalnızca %10'unun psikososyal destek alabildiği belirlenmiştir. Bu çalışma kapsamında, Türkiye'de tedavi gören tip 2 diyabetlilerin %54'ü diyabetin kendileri için sorun teşkil ettiğini belirtmişlerdir. İnsülin kullanan tip 2 diyabetli hastalarda bu oran %80 bulunmuştur<sup>19</sup>.

Diyabetli bireylerin hastalığı kabullenme ve uyum sürecinde yaşadıkları sorunlardan dolayı hastalığın kontrolü güçleşmekte ve uyumsuzluk sorunu, hastalığın başlangıcından uzun yıllar sonra bile karşımıza çıkmaktadır. Salamon ve ark. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada diyabetli bireylerin öz bakımlarını sağlamada güçlük, motivasyon yetersizliği ve bilgi eksikliğinden dolayı hastalıklarını yönetmede sorun yaşadıkları belirlenmiştir<sup>22</sup>. Gafvels ve Wandell (2006), çalışmalarında stresle baş etmede güçlük yaşayan diyabetli bireylerin HbA1c düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir<sup>23</sup>.

Amerikan Diyabet Eğiticileri Derneği (*American Association of Diabetes Educators-AADE*), diyabetli bireylerin sağlıklı yaşam biçimi geliştirmelerinin ve hastalıkla etkin baş etme stratejilerini öğrenmelerinin, diyabetin kontrolünde çok önemli olduğunu vurgulamaktadır<sup>24</sup>. Fakat bireyler çeşitli psikolojik ve sosyal nedenlerden dolayı '*sağlıklı baş etme*' davranışını geliştirememektedir<sup>25</sup>. Bu yönü ile diyabet, yaşam tarzı bozukluğu olarak da değerlendirilebilir<sup>26</sup>. Yaşam tarzında oluşan değişiklikler ve komplikasyonlar bireyin iyilik halini ve sosyal yaşamını olumsuz etkiler. Yaşam tarzının yönetimi, özellikle obez ya da aşırı kilolu hastalarda, beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesini gerektirir. Birçok hasta için bunu başarmak güçtür ve tükenmişliğe, bıkkınlığa neden olur. Hastalık hakkındaki bilgisinin yetersiz olması, arkadaş ve aile tarafından anlaşılama; bireyin yeni durumuna uyumunu güçleştirir<sup>27</sup>. Bazıları için, diyabetle yaşamak yetersizlik, bağımlı olma ve sağlığı kaybetmekle eş anlamlı olabilir. Bu durum, bireyin özgüveninin azalmasına ve prestij kaybına neden olur. Çelik ve ark. (2013) tarafından diyabetli bireylerin tedaviye uyum güçlüklerinin araştırıldığı çalışmada, sosyal destek yetersizliği, hastalıkla baş etme güçlüğü, bilgi yetersizliği gibi birçok nedenin uyum sağlamada engel teşkil ettiği belirlenmiştir<sup>28</sup>. Aşağıda ve ilerleyen bölümlerde hastaların sosyal yaşamla ilgili kendi ifadeleri yer almaktadır:

....Dışarıdaki yaşam hastalığımla ilgili uygulamaları yapma izin vermiyor. Dersim var, sınıftayım. 'Benim insülin yapmam ya da yemek yemem gerekiyor' diyemiyorsun. Hayata 1-0 yenik başlıyorsun. Söylersen sana acırlar, farklı bakarlar diye korkuyorsun...



Hastalığı negatif algılama, olumsuz duygular, stresi diyabete özelleştirme, başkaları ile ilişki kuramama sorunu yaşama, öfke ve kızgınlığı kendine ya da başkalarına yönlendirme gibi sağlıksız davranışlar görülebilir. Bununla birlikte hastalığını gizleme, dışlanma ve damgalanma korkusundan dolayı hasta değilmiş gibi diğerlerinin yaptığı uygulamaları yapmaya çalışma gibi durumlar da yer alabilir. Diyabetli bireyler genellikle kendilerini dışlanmış hissetme, farklı hissetme, kendine ve başkalarına karşı öfke ve kızgınlık hissetme, çaresizlik, bağımlı olma, kapana kısılmış gibi hissetme gibi duygular yaşayabilirler.

....(Ağlıyor). Okuldaki arkadaşlarımın davranışları değişti. Annem çantama yemek koyuyordu, gördüklerinde arkadaşlarım benimle dalga geçiyorlardı, 'yine yemek mi getirdin' diye... üzüldüm, kendimi dışlanmış hissettim. Eve gelip yemek yiyip uyuyordum. Kimseyle konuşmuyordum..., sadece annemle konuşuyordum. 'arkadaşlarım hasta o' diyorlardı. Arkadaşlarımın beni bu şekilde dışlamaları beni çok üzdü..., oysa ben de onlar gibiyim...

Bireyler arası ilişkilerde yetersizlik ve bunu yönetememe, sorunların daha da büyümesine neden olur<sup>19, 25, 29</sup>. Bunun aksine, diğerleri ile pozitif ilişkiler kurma, sosyal destekleri etkili kullanma; diyabete uyumun ve hastalığı yönetme becerilerinin artmasını, dolayısıyla yaşam kalitesinin yükselmesini sağlar<sup>19, 29, 30</sup>. Eğitim, iş yaşamı ve sosyal statü gibi bazı göstergeler diyabetli bireylerin sağlık durumlarını etkiler. Diyabetli bireylerde düşük sosyal statü, yüksek HbA1c ve komplikasyon ortaya çıkmasına neden olur<sup>31, 12</sup>. Düşük sosyal statünün morbiditeyi 1.5- 2.5 kat, mortaliteyi de 1.3-1.7 kat artırdığına ilişkin çalışma sonuçları bulunmaktadır<sup>32, 33</sup>. Özellikle tip 2 diyabetli bireylerde düşük sosyal statü beslenme, eğitim ve egzersiz konusunda uyumsuzluğu gibi sorunları beraberinde getirmektedir. Olumsuz yaşam koşulları, örneğin yetersiz beslenme, aşırı kilo ve sağlıksız yaşam biçimi davranışları, sağlık kontrollerini yaptırmama gibi durumlara neden olarak diyabet riskini artırmaktadır<sup>34</sup>. İşsizlik diyabetli bireyler için diğer önemli ana sorunlardan birisidir. Örneğin diyabetli yetişkin bireylerin %48'i işsizdir<sup>35</sup>. Diyabetli bireylerin bir kısmı bu durumun hastalığından kaynaklandığını ve hasta olduğu için iş bulamadığını düşünür. Bazıları işinden dolayı hastalığını ihmal ettiğini ve bu nedenle komplikasyonlar yaşadığına inanmaktadır. Sonuçta, bu kişilerin iş performansları düşüktür ve sağlıkları bozuktur<sup>27</sup>.

Bir çalışmada hastaların büyük bir kısmı günlük yaşamlarında nasıl farklılık oluşturacaklarını bilmediklerini ve hastalığı yönetme konusunda emosyonel desteğe ihtiyaç duyduklarını ifade etmişlerdir<sup>19</sup>. Diyabetliler için iş yerlerinde, okullarda diyabetik yemeklerin bulunmaması, insülin yapmalarına yönelik mekanların ayrılmaması, hasta sağlığını olumsuz etkilemektedir. Diyabetli bireyler işlerini kaybetmemek ve ayrımcılığa maruz kalmamak için tüm sonuçlarına katlanarak hastalıklarını uzun süre saklama ve sosyal haklarını talep etmeme eğiliminde olmaktadır. Diyabetli

birey işe başvuruda gizli ayrımcılık yaşamakta, başvuru değerlendirilmelerinde bu durum gizli negatif faktör olarak görülmektedir<sup>21</sup>.

*Sosyal yaşantım değişti. Örneğin arkadaşlarla bir yere gittik. Herkesin yediği şeyi, yemek istediğim şeyi yiyemiyorum. Herkesin ortasında iğne yapamıyorum. Kimsenin hasta olduğumu bilmesini istemiyorum. 'Ay çok kötü' dediklerinde kendimi küçülmüş hissediyorum. 'Yazık' falan demelerini istemiyorum. İş yerimde yalnızca bir arkadaşım hastalığımı biliyor. Ona da acil bir şey olursa müdahale etmesi için söyledim....*

## 28.3 ÜLKEMİZDE DİYABETLİLERİN KARŞILAŞTIĞI SORUNLAR

### 28.3.1 Okulda Yaşanan Sorunlar

Diyabetli çocuk ve gençler zamanlarının çoğunu okulda geçirmekte, ancak okul yönetiminin, öğretmenlerin ve diğer öğrencilerin diyabetle ilgili bilgilerinin olmaması nedeniyle büyük sorunlar yaşamaktadırlar. Yadırgama ve dışlanma kaygısı yaşayan diyabetli çocuk ve gençler; okulda şeker ölçmek ya da insülin yapmak için yeterli olanak ve desteği bulamamaktadır<sup>21</sup>. Ülkemizdeki okulların çoğunda sağlık odası ve sağlık personeli ile birlikte, hastaların insülinlerini muhafaza edecek ilaç dolabı bulunmamaktadır. Bu nedenle özellikle kronik hastalığı olan çocukların ilaç vb. uygulamalarını okulda yapmada zorlukları, insülin uygulaması, kan glukoz ölçümü gibi tıbbi işlemlerin tuvalet gibi sağlıklı olmayan yerlerde yapılmasına neden olduğu görülmektedir. Ayrıca arkadaşlarının içinde bu uygulamayı yapmak zorunda olan çocuk ya da ergen kendisini bu şartlarda rahatsız hissetmektedir. Bu nedenle diyabetli bireyler psikolojik travma yaşamakta, hatta okulda iken tedavilerini aksatmakta ve bazı çocuklar, özellikle ergenler diyabetlerini saklamaktadırlar. Bazı durumlarda diğer akranlarının ve ailelerin bu uygulamalardan rahatsızlık duymaları ve diyabetli çocukları bu konuda negatif yönde uyardıkları da görülmektedir<sup>36</sup>. Akesen ve ark. (2011)'nin yaptığı çalışmada okulda insülin uygulama oranı %70, kan glukoz kontrolü yapmayanların oranı %50, arkadaşlarına diyabetli olduğunu söylemeyenlerin oranı %5, öğretmenine söylemeyenlerin oranı ise %6 olarak tespit edilmiştir. Çocukların dörtte biri bu uygulamaları arkadaşlarının içinde yapmaktan rahatsızlık duyduğunu bildirmiştir<sup>37</sup>.

....İğne yaparsan ardından yemek yemen gerekiyor. Okuldasın, öğrencisin, 'iğne yapma zamanım geldi' deyip derste iken bunu yapamıyorsun, yemek yiyemiyorsun.. Derste hocaların tepkileri oldu. Bir keresinde hoca; 'şeker hastalığının ilaçları pahalı, onları alamadın mı' dedi. Tüm sınıfın ortasında bunu söyledi ...'çok rahatsız oldum'. Çoğu insan diyabet hastalığını bilmiyor. 'Şekerin düştüğünde bir şeyler içmen, yemen gerekiyor. Ama bunu arkadaşlarım anlamıyor.

Özellikle ilköğretimde birçok okulda yemek saatleri kısaltılmış durumdadır. Okul dışına çıkamayan, okula yiyecek getiremeyen çocuklar; zamanın kısıtlı olması ve sağlıklı beslenme koşullarının yaratılmaması nedeniyle okul kantinlerinden yemek yeme zorunda kalmaktadır. Çocuklar, okul kantinlerinde satılan gıdaların abur cubur ağırlıklı olduğunu; bu durumun, iradelerini zorladığını, ayrıca sürekli uyaranlar doğrultusunda bu besinlerin çokça tüketildiğini ifade etmektedirler<sup>36</sup>.

### 28.3.2 İş Yaşamı

Diyabet, en azından bazı gençler için, iş sahibi olması ve çalışma yaşamının sürdürülebilmesinin önünde bir engeldir. Diyabetliler üniversite mezunu oldukları halde işe girememekte ya da diyabetleri nedeniyle işten çıkarılmaktadır. Bazı diyabetliler işe alınmama endişesi nedeniyle diyabetli olduklarını iş başvurusu sırasında söylememektedir<sup>21</sup>.

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

Son yıllarda devletin iş yaşamında yaptığı yeni düzenleme gereği, artık diyabetliler de engelli kapsamına alındığından, bu bağlamda bir nevi pozitif ayırimcılıktan yararlanmaktadır. Bilindiği gibi, büyük kurumlar ve şirketlerin yasa gereği belirli bir oranda engelli çalıştırma zorunluluğu vardır. Bu durumda işveren, ileri derecede fiziksel engelli kişileri işe almak yerine genelde tip 1 diyabetli bireyleri işe kabul etmektedir. Ancak bu durum, kimi zaman diyabetli bireyin azmini düşürmekte, kimi zaman da diyabetli bireyin yeteneklerinin ve aldığı eğitimin gerektirdiği işlerde çalışmasının, işinde kariyer yapmasının önünde engel teşkil edebilmektedir.

### 28.3.3 Askerlik

Askerlik raporu için devlet engellilik raporu vererek diyabetliyi askerlikten muaf tutmuştur<sup>21</sup>. Bu durum bir yandan diyabetli gence pozitif ayırimcılık sağlarken, diğer yandan özellikle küçük şehirlerde askere gitmeyen gence ön yargı ile bakılmasına, iş bulmada ve kız istemede sorunlar yaşamasına neden olabilir.

### 28.3.4 Ailesel Sosyo-Ekonomik Sorunlar

Ailelerin ekonomik sıkıntılarının olması ve bu nedenle gerekli olan beslenme, barınma, güvenlik ve eğitim konusunda çocuklarına gerektiği kadar destek sağlayamamaları sosyo-ekonomik sorunlar arasında yer almaktadır. Özellikle il dışından hastanelere kontrollere gelmesi gereken ailelerin ekonomik problemlerinden dolayı yol parası, izinler vb. konularda sıkıntı yaşamaları kontrolleri engelleyebilmektedir<sup>36</sup>.

Ayrıca çocuk ve ergenlerde tip 1 diyabetin ilk yıllarında ailenin (özellikle annenin) aşırı koruyuculuğu, çocuk/ergene güvenememe ya da acıma gibi kaygılarla çocuğun (kan glukoz ölçme, yemeğini hazırlama, insülin yapma vb. gibi) sorumluluklarını üstlenmesi, ileriki yıllarda bile hastalık ile baş edememe, kabullenmede zorluk yaşama ya da inisiyatif alamama gibi sorunlar yaşamasına ve tedaviye uyumun sağlanamamasına zemin hazırlamaktadır.

**Sosyal güvence:** Onsekiz yaş üzerindeki kız çocuğu evlenene, erkek çocuk üniversiteyi bitirene kadar ailenin sosyal güvencesinden (ülkemizde çoğu kez Sosyal Güvenlik Kurumu: SGK'dan) yararlanmaktadır. Çocuk bu dönemleri geçirdiğinde; örneğin 18 yaşına girdiğinde ilaçsız ve tedavi-siz kalmaktadır<sup>21</sup>.

### 28.3.5 Evlilik

Toplumda diyabetle ilgili önyargı ve dayatmalardan dolayı diyabetli gençler evlenme ile ilgili sorunlar yaşamakta, hastalığı gizleme ya da karşı cinsle ilişki sorunu yaşayabilmektedir...

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

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

**Yaşlı ve engelli diyabetlilerin sorunları:** İleri yaşlardaki diyabetliler, sağlık hizmetlerinden yararlanırken ciddi güçlüklerle karşılaşmakta ve sıkıntı yaşamaktadırlar. Bir yandan hastanelerin hasta yoğunluğu, diğer taraftan yaşlılık sorunları nedeniyle hastalar muayene olamamakta ve sağlık hizmetlerinden yeterli ölçüde yararlanamamaktadır.

Diyabetli birey; tek başına kan glukozunu ölçmek ve insülin yapmak vb. gibi tedavi ile ilgili uygulamaları yapmak konusunda oldukça güçlük çekmektedir. Özellikle aile desteği eksik ve bakım ihtiyacı olan bu gruba evde bakım hizmetlerinin verilmesi ve bu hizmetlerin yaygınlaştırılmasına büyük oranda ihtiyaç vardır<sup>21</sup>.

Bir diğer sorun da sağlıkçıların (özellikle hekim, hemşire ve diyetisyenin), yaşlı ve engelli diyabetlilere bakışından kaynaklanmaktadır. Yoğun hasta yükü altında olan hekim, kan glukoz kontrolünü uzun süredir sağlayamayan hastası her kontrole geldiğinde tedaviyi değiştirip, örneğin insüline geçmek için ikna etmek yerine sadece mevcut antidiyabetik dozlarını artırmayı yeğlemekte, komplikasyon taramaları için hastaya gerekli muayeneleri yapmamakta veya gerektiği halde hastayı diğer disiplinlere yönlendirmemektedir.

'Klinik tepkisizlik' (clinical inertia) adı verilen bu durum hastada komplikasyonların gelişmesini kolaylaştırmaktadır<sup>38</sup>.

Bazen de sağlık çalışanı, hastaya eğitim verip bilgilendirerek davranışlarını değiştirmek yerine üstünkörü bir şekilde 'diyete neden uymuyorsunuz, bu şekilde giderse ayağınız kesilecek, kalp krizi geçireceksiniz, kör olacaksınız ya da felç olacaksınız' diye çıkışmakta, bu durum da hastanın ya aşırı kaygılanmasına ya da tam tersine iyice ümitsizliğe düşerek boş vermesine ve dolayısı ile zamanla gelişen komplikasyonlar nedeniyle yaşam kalitesinin düşmesine yol açabilmektedir.

Sonuç olarak diyabet kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Bunu başarabilmek için birey, aile ve toplumu eğitmek, bilinçlendirmek ve ekip yaklaşımı ile konuyu ele almak büyük önem taşımaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Ali S, Stone M, Skinner TC, et al. The association between depression and health-related quality of life in people with type 2 diabetes: a systematic literature review. *Diabetes Metab Res Rev*, 26: 75-89, 2010.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 329(14): 977-86, 1993.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131): 837-53, 1998.
4. DCCT/EDIC Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: The Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med*, 169(14): 1307-16, 2009.
5. Calvert M, Shankar A, McManus RJ, et al. Effect of the quality and outcomes framework on diabetes care in the United Kingdom: retrospective cohort study. *BMJ*, 338: b1870, 2009.
6. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med*, 368(17): 1613-24, 2013.
7. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28(2): 169-80, 2013.
8. Rasussen B, Ward G, Jenkins A, et al. Young adults' management type 1 diabetes during life transitions. *J Clin Nurs*, 20(13-14): 1981-92, 2011.
9. Serlachius A, Northam E, Frydenberg E, et al. Adapting a generic coping skills programme for adolescents with type 1 diabetes: a qualitative study. *J Health Psychol*, 17(3): 313-23, 2012.
10. Donald M, Dower Jo, Coll JR, et al. Mental health issues decrease diabetes-specific quality of life independent of glycaemic control and complications: findings from Australia's living with diabetes cohort study. *Health Qual Life Outcomes*, 11:170, 2013.
11. Sundaram M, Kavookjian J, Patrick JH. Health-related quality of life and quality of life in type 2 diabetes: relationships in a cross-sectional study. *The Patient: Patient-Centered Outcomes Research*, 2(2): 121-33, 2009.
12. Eaton WW. Epidemiologic evidence on the comorbidity of depression and diabetes. *J Psychosom Res*, 53(6): 903-6, 2002.
13. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 24(6): 1069-78, 2001.
14. Lin EHB, Von Korff M. Mental disorders among persons with diabetes- Results from the World Mental Health Surveys. *J Psychosom Res*, 65(6): 571-80, 2008.
15. Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *J Psychosom Res*, 62(1): 31-8, 2007.
16. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, et al. Depression as a risk factor for the onset of the type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetologia*, 49(5): 837-45, 2006.
17. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical practice guidelines: diabetes and mental health. *Can J Diabetes*, 37: S87-S92, 2013.
18. Fisher EB, Boothroyd RI, Coufal MM. Peer support for self-management of diabetes improved outcomes in international settings. *Health Aff (Millwood)*, 31(1): 130-9, 2012.
19. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the cross-national diabetes attitudes, wishes and needs (DAWN) study. *Diabet Med*, 22(10): 1379-85, 2005.
20. Geulayov G, Goral A, Muhsen K, et al. Physical inactivity among adults with diabetes mellitus and depressive symptoms: results from two independent national health survey. *General Hospital Psychiatry*, 32: 570-76, 2010.
21. Türkiye Diyabet Vakfı. *Diyabet 2020 Vizyon ve Hedefler. Ulusal Diyabet Programı Perspektifinde Türkiye'de Diyabetin Durumu. Yıllık Değerlendirme Raporu*. TurkDiab Yayınları, İstanbul, 2012; s. 7-10.
22. Salamon KS, Brouwer AM, Fox MM, et al. Experiencing type 2 diabetes mellitus: qualitative analysis of adolescents' concept of illness, adjustment, and motivation to engage in self-care behaviours. *Diabetes Educ*, 38(4): 543-51, 2012.
23. Gafvels C, Wandell PE. Coping strategies in men and women with type 2 diabetes in Swedish primary care. *Diab Res Clin Pract*, 71(3): 280-9, 2006.
24. Fain JA. AADE position statements. *Diabetes Educ*, 38(1): 14, 2012.
25. Thorpe CT, Fahey LE, Johnson H, et al. Facilitating healthy coping patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Educ*, 39(1): 33-52, 2013.
26. Young EE, Unachukwu CN. Psychosocial aspects of diabetes mellitus. *African J Diabetes Med (AJDM)*, 20(1): 5-7, 2012.
27. Nebika-Pedrotti PM, Keller U, Iselin HU, et al. Perceived discrimination against diabetics in the workplace and in work-related insurances in Switzerland. *Swiss Med Wkly*, 139(7-8): 103-9, 2009.
28. Celik S, Kelleci M, Satman I. The factors associated with disease mismanagement in young patients with type 1 diabetes: a qualitative study. *Int J Community Based Nurs Midwifery*, 3(2): 84-95, 2015.
29. Schiøtz ML, Bøgelund M, Almdal T, et al. Social support and self-management behaviour among patients with type 2 diabetes. *Diabet. Med*, 29(5): 654-61, 2012.
30. Polonsky WH, Fisher L, Earles J, et al. Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale. *Diabetes Care*, 28(3): 626-31, 2005.
31. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, et al; European Union Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med*, 358(23): 2468-81, 2008.
32. Kunst AE, Mackenbach JP. The size of mortality differences associated with educational level in nine industrialized countries. *Am J Public Health*, 84(6): 932-7, 1994.
33. Baz L, Muller N, Beluchin E, et al. Differences in the quality of diabetes care caused by social inequalities disappear after treatment and education in a tertiary care centre. *Diabet Med*, 29(5): 640-5, 2012.
34. Azuamah YC, Imaseun AF, Onoseta OH, et al. A review of sociological factors associated with diabetes mellitus. *Int J Social Sci*, 11(1): 131-7, 2013.
35. Krishnam S, Cozier Y, Rosenberg L, et al. Socioeconomic status and incidence of type 2 diabetes: results from the black women's health study. *Am J Epidemiol*, 171(5): 564-70, 2009.
36. Yıldırım N, Bilgili H. Tip 1 diyabet ve sosyal sorunları. *Diyabet, Obezite ve Hipertansiyonda Hemşirelik Forumu*, 2(1): 67-73, 2010.
37. Akesen E, Turan S, Güran T, et al. Prevalence of type 1 diabetes mellitus in 6-18-year-old school children living in İstanbul, Turkey. *Pediatr Diabetes*, 12(6): 567-71, 2011.
38. Satman I, Imamoğlu S, Yılmaz C; ADMIRE Study Group. A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey. *Diab Res Clin Pract*, 98(1): 75-82, 2012.



## DİYABETLİ HASTANIN İZLEMİ

Uz. Dr. Fatma Ela KESKİN, Prof. Dr. Zeynep OŞAR SİVA

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Diyabet ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL*

### ÖZET

Diabetes mellitus (DM) yönetimi ekip çalışması gerektiren zorlu bir süreçtir. Bu süreçte hiç kuşkusuz en önemli faktörlerden biri planlı bir eğitim süreci ile hastanın bilgilendirilmesi ve kendi hastalığının yönetiminde etkin bir rol almasının sağlanmasıdır. Diyabetin yönetimindeki başarıyı belirleyen bir diğer önemli faktör ise hastalığın tipi ve hastanın kullandığı ilaç veya insüline bağlı olarak değişebilen takip parametrelerinin doğru seçilmesidir. Diyabetlinin, hem günlük kan glukoz takiplerinin gerektiği şekilde sürdürülmesi hem de diyabet komplikasyonları açısından düzenli olarak izlenmesi gereklidir. Günlük kan glukoz düzeyleri dışında uzun dönem glisemi kontrolünün izlenmesi için geliştirilmiş çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Hemoglobin A1c (HbA1c), glukozillenmiş hemoglobinin ölçümüne dayalı bir metod olup en sık kullanılan ve mikrovasküler komplikasyon riskini öngörebilme konusunda sağladığı üstünlük nedeniyle en çok tercih edilen glukoz izlem parametresidir. Son yıllarda HbA1c'ye ek olarak geliştirilmiş bulunan yeni yöntemler de literatürde yer almaktadır. Fruktozamin, glukozile albümin ve 1,5-anhidroglusitol (1,5-AG) çeşitli avantaj ve dezavantajları ile devam eden çalışmaların hedefinde olan yeni testlerdir.

Tüm bu uzun ve daha kısa dönem glukoz takip yöntemlerine ek olarak, özellikle insülin kullanan tip 2 DM, tip 1 DM ve gestasyonel DM (GDM) hastalarında hem yakın glukoz izlemi sağlayarak hedef HbA1c düzeyine ulaşılabilmesi hem de komplikasyonların önlenmesi açısından etkili olan sürekli kan glukoz izlem yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin amacına ulaşabilmesi için hiç kuşkusuz programlı ve tekrarlanabilir hasta eğitiminin yanı sıra, hastanın tedavi sürecinde ve takibinde aktif olarak yer almayı kabul etmesi gerekmektedir.

**D**iabetes mellitus (DM) devamlı tıbbi takip gerektiren, yalnız glukoz düzeylerinin değil, tüm diğer risk faktörlerinin kontrolüne yönelik izlem ve tedavinin yaşam boyu sürdürülmesi gereken ciddi bir kronik hastalıktır. Diyabetlinin izlemi, sürekli iletişim halinde çalışan bir ekip anlayışını gerekli kılar. Diyabeti olan hastalar hekim, diyabet eğitim hemşiresi, diyetisyen ve diyabet konusunda deneyimli psikolog ve psikiyatristten oluşan bir ekipten yakın ve sürekli destek almalıdır. Diyabetli ve hatta ailesi bu takımın merkezinde yer almalı ve hastalığın yönetiminde aktif olarak sorumluluk üstlenmelidir<sup>1</sup>.

Hastanın aldığı kişisel diyabet eğitimi ve sürekli tıbbi destek ile hem akut hem de kronik komplikasyonların büyük ölçüde önlenmesi mümkündür. Glisemik kontrolü sağlamak ve yönetmek için kullanılan yöntemler diyabetin tipine, hastanın kullandığı ilaç veya insülin tedavi protokolüne bağlı olarak değişmektedir<sup>1</sup>. Bugünkü verilerin ışığında kılavuzlar

tarafından diyabetlinin izleminde önerilen üç temel yöntem bulunmaktadır: HbA1c, evde kan glukoz izlemi (*self monitoring of blood glucose*: SMBG) ve interstisyel sıvıda glukoz takibi (sürekli glukoz izlemi)<sup>2,3</sup>.

### 29.1 GLİSEMİK KONTROLÜN TAKİBİNDE KULLANILAN TESTLER

#### 29.1.1 Hemoglobin A1c

Hemoglobin A1c (HbA1c), hemoglobinin B zincirinin N terminal valin ucuna non-enzimatik reaksiyon ile glukoz eklenmesi sonucu oluşur. Eritrositlerin ömrü 110-120 gündür, bu nedenle HbA1c yaklaşık olarak 8-12 haftalık bir süreçteki ortalama glukoz konsantrasyonunu yansıtmaktadır<sup>4</sup>.

Birçok gözlemsel ve klinik araştırmada ortaya konulduğu üzere, HbA1c ile retinopati ve diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonları arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır. Daha da önemlisi, HbA1c düzeyleri mikrovasküler komplikasyon riskini öngörmekte ve düşük HbA1c düzeylerinin sağlanması mikrovasküler komplikasyon gelişim riskini belirgin olarak azaltmaktadır<sup>5, 6</sup>.

Glikozillenmiş HbA1c ölçümü için kullanılan yöntemlerin, uzun yıllar '*Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması*' (Diabetes Control and Complications Trial: DCCT) için kullanılan yüksek performanslı likid kromatografi (high performance liquid chromatography: HPLC) yöntemi referans alınarak ayarlanması önerilmiştir. Son yıllarda ise '*Amerikan Ulusal Glukohemoglobin Standardizasyon Programı*' (National Glycohemoglobin Standardization Program – NGSP) veya Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu ('*International Federation of Clinical Chemists*': IFCC) gibi uluslararası güvenilir kuruluşların kabul ettiği yöntemlerle yapılmalı ve standardize edilmelidir<sup>1</sup>. HbA1c düzeyleri hastaların ırk ve etnik kökenlerine göre farklılıklar gösterebilir. Örneğin, Afrika kökenli Amerikalılarda glukozilasyon oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>7</sup>. Bir diğer epidemiyolojik çalışmada, Afrika kökenli Amerikalılarda açlık kan glukozu referans alınarak değerlendirildiğinde, HbA1c düzeylerinin Hispanik beyazlara oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı grupta benzer şekilde daha yüksek fruktozamin ve glukoz ile albümin düzeyleri ile daha düşük 1,5-anhidroglusitol (1,5-AG) değerlerinin saptanması, etnik köken ile glisemik yük arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir<sup>8</sup>. Türk toplumunda ise ırklararası veya bölgesel HbA1c düzeylerinin değişkenlik gösterdiğini bildiren kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar kısıtlıdır.

Diyabetli hastalarda HbA1c testi, ilk değerlendirme vizitinde ve sonrasında uygun aralıklarla düzenli olarak takip edilmelidir. Ölçümlerin üç ayda bir tekrar edilmesi, glisemik kontrolün devamlılığının sağlanabilmesi açısından şarttır. Ancak, ölçüm sıklığı hastanın klinik durumu, kullanmakta olduğu tedavi ve izleyen hekimin kararına uygun olarak değiştirilebilir. Glisemik hedefe ulaşmış ve dengeli seyreden diyabetlilerde yılda iki defa HbA1c ölçümü yeterli olabilecek iken; gebe tip 1 diyabetli gibi yakın takip gerektiren hastalarda 3 aydan daha sık aralıklarla da ölçüm yapılabilir<sup>1</sup>. HbA1c testinin avantaj ve dezavantajları vardır:

#### Avantajları

- Test öncesi açlık gerektirmemesi
- Örneklerin günün herhangi bir saatinde alınabilmesi
- Biyolojik değişkenliğin düşük düzeyde olması
- Tam kan kullanılarak tek örnekte çalışılabilmesi
- Stres, egzersiz gibi akut faktörlerden etkilenmemesi
- Metodun kolay standardize edilebilmesi
- Test kesinliğinin kolay monitorize edilebilmesi
- Uzun süreli glukoz konsantrasyonu ile ilgili bilgi vermesi

- Mikrovasküler komplikasyon riskini göstermedeki üstünlüğü
- Tedaviyi yönlendirmede kullanılabilir olması

#### Dezavantajları

- Eritrosit yaşam süresi, hemoglobinopatiler (HbS ve HbF) ve etnik köken gibi glukoz dışı faktörlerden etkilenmesi
- Eritrosit yaşam döngüsü hızlı olan hemolitik anemi veya demir eksikliği anemisi bulunan hastalarda, vitamin B12 ve folik asit eksikliği tedavisi alan veya eritropoetin kullanan hastalarda ve kısa süre önce kan transfüzyonu yapılmış bireylerde yanlış olarak düşük değerler verebilmesi
- Her laboratuvarında standardize yöntemlerle bakılamaması
- Maliyet unsuru

#### HbA1c hedefleri

HbA1c düzeyinin %7 ve altında olmasının mikrovasküler komplikasyonları önlediği ve tanı sonrasında ilk üç ay içinde sağlanan iyi glisemik kontrol ile makrovasküler hastalık riskinin azaldığı bildirilmiştir. Bu nedenle hamilelik dışı erişkinlerde hedef HbA1c düzeyi %7 ve altında olmalıdır.

Kısa süreli diyabet öyküsü, uzun yaşam beklentisi olan ve kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan bazı seçilmiş hastalarda hipoglisemi veya diğer istenmeyen etkiler kontrol altına alındığında HbA1c'nin %6.5'in altında hedeflenebilir.

Ciddi hipoglisemi öyküsü olan, yaşam beklentisi kısıtlı, ilerlemiş mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları mevcut, uzun süreli diyabet hastası olup hedef glisemik değerlere ulaşılamayan ve insülin dahil pek çok glukoz düşürücü ilacın birlikte kullanıldığı hastalarda hedef HbA1c hedefinin <%8 olması kabul edilebilir.

Gestasyonel diyabette HbA1c ve glukoz monitorizasyonu sıklığı hala netleşmemekle birlikte, pregestasyonel diyabetli gebelere oranla daha az sıklıkla yapılması önerilmektedir<sup>2</sup>. Özellikle HbA1c değeri %7'nin üzerinde olan ve açlık plazma glukoz (APG) düzeyi 120 mg/dL'nin üzerinde olan gebelerin mutlaka konjenital anomaliler açısından fetal ultrason ile değerlendirilmeleri gerekmektedir<sup>9</sup>.

#### 29.1.2 Diğer Takip Testleri

Kısa süreli glukoz takibinde geleneksel olmayan bazı serum belirteçlerinin kullanımı yarar sağlayabilmektedir. Özellikle hemolitik anemi ve kronik böbrek yetersizliği gibi HbA1c takibinin güvenilir olmadığı hastalıkların varlığında, fruktozamin, glukoz ile albümin ve 1,5-AG gibi parametrelerin kullanımı son yıllarda ilgi çekmeye başlamıştır<sup>10,11</sup>. Fruktozamin kan glukozunun ketoaminler oluşturarak

serum proteinlerine kovalent bağlar ile bağlanmasından meydana gelmektedir. Benzer şekilde glukoz ile albümin, serum albüminin glukozilasyonu sonucu oluşmaktadır. Buna karşılık 1,5-AG ise glukozüri varlığında idrar ile yüksek oranda atılan bir monosakkarid'tir<sup>12</sup>.

### 29.1.2.1 Fruktozamin ve glukozile albumin

Hemoglobin dışında pek çok farklı proteinin non-enzimatik glukozilasyona uğrayarak ileri glukozilasyon son ürünlerini (AGE) oluşturduğu ve bu ürünlerin diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişiminden sorumlu olduğu bilinmektedir. Serumdaki diğer glukozillenmiş protein düzeyleri, HbA1c gibi glisemik kontrolü değerlendirmek için kullanılabilir. Fruktozamin ve glukozile albümin bu amaçla kullanılan iki proteindir. Serum albüminin döngüsü hemoglobinden çok daha hızlıdır (28 gün). Hem fruktozamin hem de glukozile albümin düzeylerinin takibi, 1-3 hafta gibi kısa bir süre içindeki glisemi düzeyleri konusunda fikir verir<sup>13,14</sup>. Fruktozamin testi, glukozilasyona uğrayan ve stabil ketoaminleri olan tüm proteinleri ölçmekte iken, glukozile albümin testi sadece glukozilasyona uğrayan albümini ölçmektedir.

Glikozile plazma proteinlerinin ölçümü, HbA1c düzeylerinde olduğu gibi eritrosit ömründen, demir depolarının düzeyinden veya eritropoetin replasmanından etkilenmemektedir. Ancak albümin metabolizması ile ilgili bozukluklar her iki testin de duyarlılığını etkiler. Renal replasman tedavisi alan hastalarda her iki parametrenin de kullanımı uygun değildir. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında albümin döngüsü hızlanır ve ayrıca proteinüri mevcuttur. Bunun dışında protein kaybettiren enteropati gibi hastalıklarda da albümin döngüsü hızlanacağı için düşük fruktozamin değerleri ile karşılaşılabılır<sup>15</sup>. Plazma albümin konsantrasyonlarının normal olmadığı bu gibi durumlarda serum fruktozamin düzeyleri albümine göre düzeltilmelidir. Ayrıca, serum ürik asid fazlalığı da *nitroblue tetrazonyum* oluşturması nedeniyle fruktozamin düzeyi ölçümünde yalancı yüksekliğe neden olmaktadır.

Fruktozamin ölçümü konusunda dikkat edilmesi gereken bir diğer özellik de bireyler arası değişkenliğin HbA1c'den daha yüksek olmasıdır. Bu nedenle, iki ardışık ölçümün belirgin bir farklılık gösterdiğini söyleyebilmek için, serum fruktozamin konsantrasyonlarının yüksek oranda değişmiş olması gereklidir. Sonuç olarak fruktozamin'in, düşük düzeyli glisemi değişimleri konusunda güvenilir bilgi veremeyeceği düşünülmektedir<sup>16</sup>.

### 29.1.2.2 1,5-Anhidroglusitol

Diyetle alınan doğal bir poliyol olan 1,5-AG'nin ölçümü, günlük glisemik değişimlerin takibinde yarar sağlayabilen bir diğer yöntemdir<sup>17</sup>. Vücut 1,5-AG düzeyleri tamamen diyetle alınan miktarla ilişkilidir, metabolize olmaz ve renal filtrasyonunu takiben tamamı tübülüslerden geri

emilir. Sonuç olarak serum konsantrasyonu sabit kalmaktadır. Ancak 1,5-AG'nin geri emilimi tübüler glukoz tarafından inhibe edilmektedir. 24 saat içerisinde serum glukozunun -glukozun renal atılımı için eşik değer olan 180 mg/dL (10 mmol/L)'nin üstüne çıkması halinde- renal glukoz atılımının artışına paralel olarak, serum 1,5-AG konsantrasyonu da düşmektedir<sup>18,19</sup>. Bu nedenle idrarla atılan 1,5-AG miktarı, glukozüri ile sonlanan hiperglisemi düzeylerini yansıtmaktadır. Düşük serum 1,5-AG düzeyleri son 1-2 hafta içindeki olan glukozüri varlığını gösterir<sup>20</sup>. Ancak, hafif düzeyli renal fonksiyon kaybının varlığında veya albuminüri durumunda serum 1,5-AG düzeylerinin nasıl değişeceği konusunda net yanıt bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, serum 1,5-AG düzeylerinin ölçümü son 24 saat içerisindeki kan glukoz değerleri konusunda bilgi vermekte, serum fruktozamin ve HbA1c düzeyleri ise sırasıyla 1-3 hafta ile 2-3 aylık süredeki glukoz düzeylerinin yansıtmaktadır. Serum 1,5-AG düzeyi ise postprandiyal glisemik farklılıkları HbA1c'den daha iyi ortaya koymaktadır<sup>19</sup>. Ancak 1,5-AG kullanımını bir glisemik kontrol takip parametresi olarak güvenilir kılan veya diyabet komplikasyonlarını ön gördürmesi açısından tamamlayıcı olarak öneren herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu nedenle 1,5-AG ölçümleri rutin kullanımda henüz yer almamaktadır. HbA1c düzeyi yüksek olduğu halde açlık ve preprandiyal glukoz ölçümleri hedefte olan hastalarda, postprandiyal glukoz takibi açısından, kapiller glukoz ölçümlerine bir alternatif oluşturabilir.

## 29.2 EVDE DİYABET YÖNETİMİ

Etkin bir diyabet yönetimi, hasta, hastanın ailesi, izleyen hekim ve sağlık ekibinde yer alan diğer profesyonellerin işbirliği içinde çalışması ile mümkündür. Bu sürecin kesintisiz ve doğru olarak devamı ancak yeterli eğitimin sağlanması ve farklı problem çözme becerilerinin geliştirilmesi ile mümkün olur. Tedavi hedefleri ve planları bireyselleştirilmeli ve hastanın tercihleri göz ardı edilmemelidir. Tedavi planlaması yapılırken hastanın yaşı, eğitim ve iş zamanlaması ve koşulları, fizik aktivitesi, yeme alışkanlıkları, sosyal statüsü ve kültürel farklılıkları ve mevcut diyabet komplikasyonları mutlaka göz önüne alınmalıdır.

Yakın kan glukoz takibi iyi glisemik kontrol sağlamanın temel koşuludur. HbA1c hedeflerine ulaşılabilmesi için glukozun hasta tarafından düzenli takip edilmesi şarttır. En sık ve yaygın kullanılan yöntem evde glukometre ile kapiller glukoz ölçümüdür (SMBG). İnterstisyel sıvıda sürekli glukoz monitorizasyonuna olanak veren cihazlar (*continuous glucose monitoring*: CGM, *glucose sensors*) ile glukoz takibi ise, hasta uyumu açısından kolaylık sağlayan, uzun dönem komplikasyonları önleme ve hedef kan glukoz düzeylerine ulaşmada önemli rol oynayan yeni yöntemlerdir<sup>2,3</sup>.

## 29.2.1 Evde Kan Glukoz Takibi (SMBG)

Diyabetli hastalarda günlük tedavi değişiklikleri konusunda karar verme ve glisemik kontrolü sağlama açısından etkili bir yöntemdir. Tip 1 diyabetli ve insülin kullanan tüm tip 2 diyabetli hastalarda kullanımı tartışmasız büyük yarar sağlar. Ancak, insülin kullanmayan tip 2 diyabetli hastalarda yararı tartışmalıdır<sup>21</sup>. Bazı çalışmalarda diyabet kontrolünde sağladığı ek yararın sınırlı olduğu ifade edilirken<sup>22</sup>, başka bazı çalışmalarda hem diyabet kontrolü ve davranış değişikliği hem de HbA1c kontrolü üzerinde yararlı etkileri olduğu ortaya konulmuştur<sup>23</sup>.

Kan glukoz düzeyi oral antidiyabetik (OAD) ilaçlarla kontrol altında olan tip 2 diyabetli hastalarda rutin olarak SMBG kullanımı önerilmemektedir. Ancak, diyabeti kontrolsüz seyreden ve HbA1c düzeyleri %8'in üzerinde olan hastalarda kullanımı gereklidir. Yakın takip gerektiren tip 2 diyabetli hastalarda en az günde bir ölçüm yapılmalıdır. OAD ilaç kullanan diyabetlilerde SMBG aşağıdaki durumlarda kullanılmalıdır<sup>24</sup>:

- Hipoglisemi tanısı ve takibi
- Tedavi değişikliği konusunda karar vermek
- Yaşam tarzı değişikliklerinin glukoz kontrolü üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi
- Postprandiyal glukoz düzeylerinin değerlendirilmesi,
- Eşlik eden hastalıkların varlığında glisemi değişimlerinin takibi

İnsülin kullanmayan tip 2 diyabetli hastalarda, Uluslararası Diyabet Federasyonu Kılavuzu [*International Diabetes Federation (IDF)*]'na göre evde kan glukoz ölçümü için üç yöntem önerilmektedir<sup>25</sup>:

- 1) *Yoğun yöntem*: Ardişık üç gün boyunca günde 7 defa kan glukoz ölçümü (yemek öncesi, yemekten iki saat sonra ve yatma saatinde).
- 2) *Kaydırmalı yöntem*: Birinci gün kahvaltı öncesi ve kahvaltıdan iki saat sonra ölçüm, ikinci gün öğle yemeğinden önce ve öğle yemeğinden iki saat sonra ölçüm ve üçüncü gün akşam yemeğinden önce ve iki saat sonra ölçüm ve bu döngünün bir hafta boyunca tekrarı
- 3) *Ardışık üç gün boyunca günde beş defa ölçüm*: Açlık kan glukozuna kahvaltı ve akşam yemeği öncesi bakılıp 3 ana öğünden 2 saat sonra tokluk kan glukozu ölçülmesi.

Çoklu doz insülin tedavisi veya insülin pompası kullanan tip 1 DM hastalarında yemek ve ara öğün öncesi, tokluk sonrası, yatmadan önce, egzersiz öncesi, hipoglisemi kuşkusuna varlığında, hipoglisemiyi tedavi ederken normoglisemik olana kadar, araba kullanmak gibi kritik durumlarda hastaların SMBG yapmaları önerilmektedir. SMBG özellikle insülin kullanan hastalarda asemptomatik hipoglisemi ve hiperglisemileri izlemek ve önlemek açısından son derece önemlidir. Bireyler arası farklılık gösterse de birçok hasta

için bu takip protokolü günlük olarak 6-8 defa kan glukoz ölçülmesi anlamına gelmektedir. 27000 çocuk ve adolesan tip 1 DM hastasını kapsayan bir çalışmanın verilerine göre, günlük SMBG sayısının artırılması, HbA1c düzeyinde düşme ve akut komplikasyon sıklığında azalma sağlamıştır<sup>26</sup>. Tip 1 DM hastalarında günde en az üç kez kan glukoz ölçümü önerilmektedir. Kan glukoz ölçümleri parmak ucu kapiller kandan yapıldığı için bazı koşullarda yalancı yüksek ve yalancı düşük sonuçlar elde edilebilir. Sonuçlar hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir. Kan glukoz ölçümünün güvenilir sonuçlar vermesi, hastanın el becerisi, görüş keskinliği ve kognitif becerileri gibi faktörlerle ilişkilidir. Ölçüm striplerinin oldukça yüksek maliyetli olması ve standardizasyondaki sorunlar, SMBG kullanımını sınırlayan en önemli nedenlerdir.

## 29.2.2 Sürekli Cilt Altı Glukoz Monitorizasyonu (CGM)

Sürekli glukoz monitorizasyonu (CGM, glukoz sensörleri), interstisyel sıvıdaki glukoz düzeylerinin 5-10 dakikalık aralarla ölçümüne dayanan bir glukoz izlem yöntemidir. Cihazın üç komponenti bulunmaktadır:

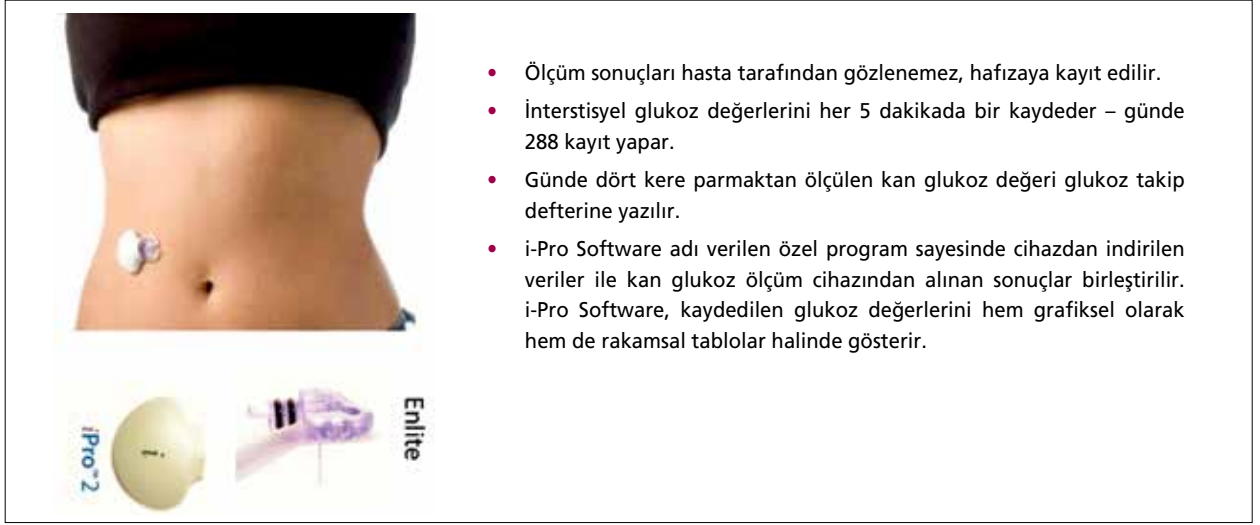
- 1) Glukoz ölçümü yapan tek kullanımlık bir sensör
- 2) Sensöre bağlı bir verici
- 3) Glukoz ölçümünü gösteren ve saklayan bir alıcı.

Alıcıda saklanan veriler, kalibrasyon sırasında standardize edilen kapiller kan glukoz düzeyine uygun olarak ortalama tahmini glukoz değerlerine dönüştürülmektedir. İnce plastik bir sensör karın veya üst koldaki interstisyel alana yerleştirilmektedir. Bazı sensörler hiperglisemi ve hipoglisemi durumlarında alarm sesi veya titreşim ile uyarı vermektedir. Alıcı verileri depolar ve bir bilgisayar programı yardımı ile analiz eder. Daha sonra hasta ve izleyen hekim bu verileri değerlendirerek glisemik kontrol düzeyine, hastanın fizik aktivitesine, öğün alımına, kullandığı insülin dozlarına, psikik stresinin düzeyine, ek hastalık ve ilişkili ilaç kullanımına uygun olarak gerekli insülin doz değişikliğini yapar.

Günümüzde kullanılmakta olan iki farklı tip CGM sistemi mevcuttur: 1) Geriye dönük glukoz ölçüm sonuçlarını veren sistemler (retrospektif-CGM) ve 2) Gerçek zamanlı glukoz değerlerini veren cihazlar (RT-CGM). İki tür glukoz sensörü Şekil 29.1 ve Şekil 29.2'de görülmektedir.

- 1) *Retrospektif-CGM (Örneğin i-Pro 2)*: Bu cihazlar her 5-10 dakikada bir interstisyel glukoz ölçümü yaparak verileri depolayan ve sadece geriye dönük yoruma olanak vermesi nedeniyle günümüzde tercih edilmeyen cihazlardır. GlucoWatch G2 Biographer® (GW2B) (Cygnum, Redwood City,CA) ve CGMS® (Medtronic MiniMed, Northridge, CA), retrospektif CGM tipine iki örnektir.





- Ölçüm sonuçları hasta tarafından gözlenemez, hafızaya kayıt edilir.
- İnterstiyel glukoz değerlerini her 5 dakikada bir kaydeder – günde 288 kayıt yapar.
- Günde dört kere parmaktan ölçülen kan glukoz değeri glukoz takip defterine yazılır.
- i-Pro Software adı verilen özel program sayesinde cihazdan indirilen veriler ile kan glukoz ölçüm cihazından alınan sonuçlar birleştirilir. i-Pro Software, kaydedilen glukoz değerlerini hem grafiksel olarak hem de rakamsal tablolar halinde gösterir.

Şekil 29.1. Retrospektif sürekli glukoz izlem sistemi (örnek: i-Pro 2, Enlite)

Görseller Medtronic-Türkiye websitesinden izinle alınmıştır (<http://www.medtronic.eu/your-health/diabetes/device/>).

## 2) Gerçek zamanlı glukoz sensörleri (örneğin RT-CGM):

Bu cihazlar, ölçülen interstiyel glukoz değerlerini anlık (gerçek zamanlı) olarak verir. Genellikle insülin pompalarına entegre edilmiş şekilde bulunmaktadır. Kolay bir şekilde cilt altına implante edilebilir. Sensörler tiplerine göre birkaç gün ile 2-3 hafta kadar değişen sürelerde cilt altında kalabilir. En çok abdomen bölgesine uygulanması önerilir. Alet su geçirmezdir ve banyo sırasında, yüzerken veya duş alırken çıkartılması gerekmez. İnsülin pompası ile gerçek zamanlı glukoz sensörlerinin beraber kullanımının pek çok avantajı bulunmaktadır. Örneğin RT-CGM cihazı, 5 dakikada bir subkütan dokudaki interstiyel glukoz düzeyini ölçmekte ve insülin pompasının yüzeyindeki monitöre yansıtılabilmektedir. Ölçümlerde saptanan çok yüksek ve düşük değerlerde alarm veren RT-CGM tipi monitörizasyon cihazları, hastayı uyararak hızla doz değişikliğine gidilmesini sağlar. Ancak doğru doz değişikliği yapılabilmesi için hastanın bu konuda eğitilmiş olması ve bir planlı algoritim dahilinde hareket etmesi şarttır<sup>27</sup>.



Görseller Medtronic-Türkiye websitesinden izinle alınmıştır (<http://www.medtronic.eu/your-health/diabetes/device/>).

Şekil 29.2. Retrospektif ve gerçek zamanlı sürekli glukoz ölçüm sistemleri (glukoz sensörleri)

Retrospektif ve gerçek zamanlı glukoz sensörleri arasındaki farklar ise Tablo 29.1'de özetlenmiştir<sup>28</sup>

Halen kullanılmakta olan gerçek zamanlı glukoz sensörlerine örnek olarak DexComSEVEN® (DexCom, San Diego, CA), MiniMed Paradigm REAL-Time Insulin Pump

Tablo 29.1. Retrospektif ve gerçek zamanlı glukoz sensörlerin karşılaştırılması\*<sup>28</sup>.

Retrospektif glukoz sensörleri (örnek: i-Pro)	Gerçek zamanlı glukoz sensörleri (örnek: Guardian Real Time)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kısa süreli sürekli glukoz ölçümü yapmak fakat glukoz değerlerinin anlık olarak ekranda görülmesi istenmiyorsa</li> <li>• Geçmişe yönelik değerlendirme yapılması isteniyorsa idealdir.</li> <li>• Kullanımı ve uygulaması kolaydır: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Hastaya herhangi bir şey öğretmeye gerek yoktur.</li> <li>✓ Herhangi bir alarm vermez</li> </ul> </li> <li>• Günlük yaşamda kullanıcının anlık ölçümlere karşı herhangi bir müdahalesi olmaksızın glukoz değerlerinin nasıl gittiğini görmesi için idealdir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anlık ölçülen glukoz değerlerinin sisteme ait monitörde sürekli görülmesi isteniyorsa.</li> <li>• Monitörün ekranında son 24 saat içerisinde glukoz değerlerinin nasıl seyrettiğinin kontrol edilmesi isteniyorsa</li> <li>• Kişiye özel glukoz limitlerini monitöre girmek mümkündür. Sistem bu limitlere ve ölçtüğü glukoz değerlerine göre kullanıcıya uyarılar verir.</li> <li>• Hastaya nasıl kullanılacağına dair eğitim verilmelidir.</li> <li>• Kullanıcı, ekranda gördüğü glukoz değerlerine göre kan glukoz seviyesini düzeltmek için müdahalede bulunabilir.</li> </ul>

\*<http://www.medtronic.eu/your-health/diabetes/device/>.

**Tablo 29.2. Sıklıkla kullanılan iki gerçek zamanlı iki glukoz sensörü (DexCom Seven plus ve Guardian Real Time System) arasındaki farklar<sup>29</sup>.**

	DexCom Seven plus	Guardian Real Time System
Sensör uygulama süresi	7 gün	3 gün
Takma sonrası başlama saati	2 st	2 st
Kalibrasyon sıklığı	Başlangıç sonrası 2. st ve 12 st'te bir	Başlangıç sonrası 2. st, ilk kalibrasyondan 6 st sonra ve 12 st'te bir
Glukoz değeri gösterme sıklığı	5 dk'da bir	5 dk'da bir, pompa üzerinde görülebilir
Alarm için kan glukozunda değişim miktarı	2-3 mg/dL/dk	1.1-5.5 mg/dL/dk
Göstergeler	Alıcı üstünde 1-3-6-12 ve 24 saatlik grafikler	İnsulin pompası monitoründe 3-6-12 ve 24 saatlik grafikler
Su geçirmez	Evet	Evet
İlave bilgi	<a href="http://www.dexcom.com">www.dexcom.com</a>	<a href="http://www.medtronic.com">http://www.medtronic.com</a>

and Continuous Glucose Monitoring System® (Medtronic MiniMed, Northridge, CA) ve FreeStyle Navigator® (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA) gibi cihazlar sayılabilir. Bu cihazların ilk olarak 1. saatte ve sonrasında her 12 saatte bir olmak üzere düzenli olarak kalibrasyonlarının yapılması gerekmektedir. Daha az kalibrasyon gerektiren yeni yöntemlere yönelik araştırmalar halen devam etmektedir. Sıklıkla kullanılan iki gerçek zamanlı iki glukoz sensörü (DexCom Seven plus ve Guardian Real Time System) arasındaki farklar Tablo 29.2'de görülmektedir<sup>29</sup>.

Glukoz sensörleri yoğun insülin tedavisi yöntemleri ile bağlantılı olarak özellikle tip 1 DM olup 25 yaş üstü bireylerde HbA1c düzeylerini düşürmekte ek yarar sağlamaktadır. Pek çok klinik çalışmada HbA1c düşüşü üzerindeki etkisinin ve hipoglisemiyi tespit etme sıklığının SMBG'den anlamlı derecede daha iyi olduğu gösterilmiştir<sup>30</sup>. Hipoglisemiyi fark edemeyen veya sık hipoglisemi yaşayan ve ciddi postprandiyal hipoglisemileri olan hastalarda SBMG'yi tamamlayıcı olarak CGM kullanılması önerilir. Genç erişkin ve çocuklarda HbA1c düşürücü etkileri kanıtlanmamış olmakla beraber sensörü uygulama süresine bağlı olarak başarı artmaktadır<sup>26</sup>. Aileleri ve kendileri bu konuda istekli olan tip 1 DM'li çocuk ve adolesanlardan HbA1c düzeyleri %7'nin altında bulunanlar da yine gerçek zamanlı glukoz sensörü kullanabilirler.

Gestasyonel diyabeti olan veya gebe tip 1 DM'li kadınlarda CGM kullanımına yönelik çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. Gebe diyabetlilerde aralıklı ölçümler ile tespit

edilmeyen postprandiyal kan glukoz yüksekliklerinin CGM ile daha rahat tespit edildiği ortaya konulmuştur. CGM kullanılan hamile kadınlarda bir gün içerisinde saptanamayan hiperglisemi süreleri sırasıyla 392, 192, 94 dakika olarak saptanmıştır<sup>31,32</sup>. Başka bir çalışmada CGM'nin maternal glisemik kontrol, doğum ağırlığı, tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde makrozomi riski üzerindeki etkileri incelenmiş ve her üç sonlanım noktası açısından da olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Yeni bir monitorizasyon tekniği olan glukoz sensörlerinin maternal ve yenidoğan sonuçlarını inceleyen daha geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalar hiç kuşkusuz ki gerekmektedir<sup>24</sup>.

Gerçek zamanlı glukoz izlem sistemleri için uygun olan durumlar Tablo 29.3'de sıralanmıştır<sup>28</sup>.

Özetle hipoglisemiyi fark edemeyen, gebe, spor yapan ve özel dikkat gerektiren işleri yapan hastalarda bu sistemi kullanmanın yararları vardır.

Türkiye'de retrospektif glukoz düzeylerini veren veya insülin pompası ile birlikte de kullanılabilen sensörler bulunmaktadır (örneğin Medtronic, DexCom CGM).

En ideal insülin infüzyonu ve glukoz izlem sistemi hiç kuşkusuz ki kapalı devre sistemler olacaktır. Bu yöntemle glukoz sensörü ile ölçülen kan glukoz değerinin insülin pompasına iletilmesi ve pompa tarafından uygun olan bazal ve bolüs insülin dozlarının verilmesi hedeflenmektedir. Böylece hasta

**Tablo 29.3. Sürekli glukoz monitorizasyonu için hasta seçiminde kriterler<sup>28</sup>.**

- Hipoglisemiye karşı duyarlılığı olan (hipoglisemiyi fark edemeyen) hastalarda
- Kan glukozunda büyük oynamalar (yüksek glisemik değişkenlik) olanlarda
- Gebelerde veya gebelik planlayanlarda
- Aktif sporcularda
- Bazı özel risk taşıyan mesleklerde (örneğin; vardiyalı çalışanlar, doktorlar, polisler)
- Otonom nöropatisi olanlarda
- Miyokard infarktüsü, anjiyoplasti veya koroner arter by-pass greft operasyonu geçirenlerde
- Kronik böbrek yetersizliği olanlarda (optimal glisemik kontrolü sağlamak ve hastalık progresyonunu yavaşlatmak için)

için hedef kan glukoz düzeylerine düşük hipoglisemi riski ile ulaşılabilecek ve komplikasyonların gelişmesinde önemli yeri olduğu bilinen diüurnal glisemik varyasyonlar azaltılabilecektir. Kapalı devre yöntemle ve otomatik olarak insülin doz değişikliği yapabilen bu cihazlar halen geliştirilme aşamasında olup ne yazık ki henüz klinik kullanıma sunulmamışlardır<sup>27</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Staff A. Professional Practice Committee. *Diabetes Care*, 37: 51, 2014.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 37: 14-80, 2014.
3. Satman İ, İmamoğlu Ş, Akalın S, Yılmaz C, Salman S; Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2013*. Altıncı baskı, Bayt Yayınları, Ankara, 2013; s. 163.
4. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*, 31: 1473-8, 2008.
5. Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care*, 34: 518-23, 2011
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329: 977-86, 1993.
7. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med*, 152: 770-7, 2010.
8. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, et al. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. *Ann Intern Med*, 154: 303-9, 2011.
9. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 30(Suppl 2): S251-S260, 2007.
10. Rondeau P, Bourdon E. The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie*, 93: 645-58, 2011.
11. Rubinow KB, Hirsch IB. Reexamining metrics for glucose control. *JAMA*, 305: 1132-3, 2011.
12. Juraschek SP, Steffes MW, Miller ER, 3rd, et al. Alternative markers of hyperglycemia and risk of diabetes. *Diabetes Care*, 35: 2265-70, 2012.
13. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clin Chem*, 33: 2153-63, 1987.
14. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocr J*, 57: 751-62, 2010.
15. Howey JE, Browning MC, Fraser CG. Assay of serum fructosamine that minimizes standardization and matrix problems: use to assess components of biological variation. *Clin Chem*, 33: 269-72, 1987.
16. Howey JE, Bennet WM, Browning MC, et al. Clinical utility of assays of glycosylated haemoglobin and serum fructosamine compared: use of data on biological variation. *Diabet Med*, 6: 793-6, 1989.
17. Kishimoto M, Yamasaki Y, Kubota M, et al. 1,5-Anhydro-D-glucitol evaluates daily glycemic excursions in well-controlled NIDDM. *Diabetes Care*, 18: 1156-9, 1995.
18. Buse JB, Freeman JL, Edelman SV, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark): a short-term glycemic marker. *Diabetes Technol Ther*, 5: 355-63, 2003.
19. Dungan KM. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Rev Mol Diagn*, 8: 9-19, 2008.
20. Stettler C, Stahl M, Allemann S, et al. Association of 1,5-anhydroglucitol and 2-h postprandial blood glucose in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 31: 1534-5, 2008.
21. Cypress M, Tomky D. Using self-monitoring of blood glucose in noninsulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*, 26: 102-6, 2013.
22. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen, II, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev*, 1: CD005060, 2012.
23. Poolsup N, Suksomboon N, Rattanasookchit S. Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients: an update. *Diabetes Technol Ther*, 11: 775-84, 2009.
24. Kesavadev J, Sadikot S, Wangnoo S, et al. Consensus guidelines for glycemic monitoring in type 1/type 2 & GDM. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*: 2014.
25. Ceriello A, Gallo M, Candido R, et al. Personalized therapy algorithms for type 2 diabetes: a phenotype-based approach. *Pharmgenomics Pers Med*, 7: 129-36, 2014.
26. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, et al. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 12: 11-7, 2011.
27. Jenkins AJ, Krishnamurthy B, Best JD, et al. Evaluation of an algorithm to guide patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion on how to respond to real-time continuous glucose levels: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 33: 1242-8, 2010.
28. Liebl A, Henrichs HR, Heinemann L, et al. Continuous glucose monitoring: evidence and consensus statement for clinical use. *J Diabetes Sci Technol*, 7(2): 500-19, 2013.
29. Unger J, Parkin C. Recognition, prevention and proactive management of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Postgrad Med*, 123(4): 71-80, 2011.
30. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, et al. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract*, 46: 183-90, 1999.
31. Jovanovic L. The role of continuous glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*, 2(Suppl 1): S67-S71, 2000.
32. Chen R, Yogev Y, Ben-Haroush A, et al. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatol*, 14: 256-60, 2003.



**Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK**

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

#### ÖZET

Diyabetli hastalarda kan glukoz regülasyonunu sağlamak amacı ile kullanılan ilaçlar dışında çeşitli nedenlerle de uzun süreli ilaç tedavileri önerilebilmektedir. Diabetes mellituslu hastalarda hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite gibi hastalıklar çok sık eşlik ettiği için bu hastalıklara yönelik ilaçların kullanımı da siktir. Hipertansiyon diyabetli hastalarda diyabeti olmayan yaşlılarına göre 2-3 kat daha sık görülür. Bu nedenle diyabetli hastalar sıklıkla anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokeri, diüretik, kalsiyum kanal blokeri veya beta bloker gibi antihipertansif ilaçlardan birini veya birkaçını kullanmaktadır. Diyabetli hastalarda dislipidemi olarak daha çok hipertrigliseridemi görülse de, ateroskleroz riskini daha fazla artırması nedeni ile hiperkolesterolemiye yönelik statin tedavisi daha sıklıkla kullanılmaktadır. Tip 2 diyabetli hastaların %90'ına yakını obezdir. Obezite tedavisinde çok etkin bir farmakolojik tedavi seçeneği olmasa da diyabetli hastanın tedavisinde kullanılan ilaçların kilo aldırıcı özellikleri mutlaka göz önüne alınmalıdır. Ayrıca diyabetli hastalarda aterosklerozdan ve komplikasyonlarından korunmak amacı ile anti-trombosit tedavi veya nitrat tedavisi kullanımı siktir. Bu bölümde bu ilaçların kullanımında özellikle diyabetli hastada dikkat edilmesi gereken özellikler vurgulanmıştır.

#### 30.1 DİYABETİK HASTADA HİPERTANSİYON TEDAVİSİ İÇİN İLAÇ KULLANIMI

Hipertansiyon genel popülasyonda sık görülebilen bir durum olmakla birlikte, diyabetli hastalarda görülme olasılığı çok daha siktir<sup>1</sup>. Yapılan araştırmalar diyabetlilerde hipertansiyon görülme oranının diyabeti olmayanlara göre 1.5-3 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Diyabetli hastalarda görülme olasılığı yaşa bağlı olarak değişebileceği gibi diyabet tipine bağlı olarak da değişir. Tip 1 diyabetli hastalarda diyabet tanısı konulduğu dönemde hastaların büyük çoğunluğu hipertansif değildir. Tip 1 diyabetlilerde hipertansiyon esas olarak idrarla albümin itrahının artmasına paralel olarak ortaya çıktığı ve renal fonksiyonların bozulması ile görülme olasılığının hızla arttığı görülür. Yapılan bir araştırmada tip 1 diyabetli hastalarda ilk 10 yılda hipertansiyon

görülme olasılığı %5, 20 yılda %33, 40 yılda ise %70 olarak bildirilmiştir. Tip 2 diyabetlilerin ise tanı konulduğunda %40 kadarının zaten hipertansiyon tanısı ile izlem altında olduğu gösterilmiştir. Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda albuminüride artış olmadığı halde hipertansiyon mevcuttur<sup>1</sup>.

Diyabetli hastaların birinci sıradaki mortalite sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. Araştırmalarda diyabetli hastaların %65-75 kadarının koroner arter hastalıkları veya inme nedeni ile kaybedildiği saptanmıştır<sup>2</sup>. Diyabetli hastada karşılaşılan kardiyovasküler olayda ciddi komplikasyonlarla karşılaşma olasılığı diyabeti olmayanlara göre çok daha yüksektir. Diyabetli hastada hipertansiyonun da bulunması kardiyovasküler hastalık riskini belirgin olarak artırır. Ayrıca diyabetli hastada hipertansiyon, mikrovasküler komplikasyonların gelişmesini veya var olan komplikasyonunun ilerleme hızını da belirgin derecede artırır<sup>3</sup>.

Diyabetli hastalarda kan basıncı kontrolü ile kardiyovasküler olaylar belirgin olarak azaltılabilmektedir. Kan basıncı kontrolü yapıldığında sadece makrovasküler komplikasyonlarda değil aynı zamanda mikrovasküler komplikasyonlarda belirgin olumlu katkılar sağlanabildiği bilinmektedir<sup>4</sup>. Diyabetli nefropatinin ilerlemesini yavaşlatmada en önemli yaklaşımlardan birisi kan basıncı kontrolüdür. Yapılan araştırmalar diyabetli hastalarda kan basıncı kontrolü ile en az kan glukoz kontrolü kadar mortalite ve morbidite üzerine olumlu etki elde edilebildiğini göstermiştir. Kan basıncı kontrolü ile ani ölüm, miyokard infarktüsü, anjina, inme, renal yetersizlik, alt ekstremitte ampütasyonu, kalp yetersizliği, vitreus içine kanama, retinal fotokoagülasyon gerekliliği, katarakt operasyonu olasılıklarının azaldığı gösterilmiştir<sup>5</sup>.

Hipertansif diyabetli hastaların tedavisindeki kan basıncı hedefi diyabeti olmayanlardaki hedeflerden daha düşüktür<sup>6</sup>. Özellikle kilo fazlalığı olan, abdominal obezitesi olan, belirgin hipertrigliseridemi olan hastalar daha önce koroner kalp hastalığı geçirmiş kişilerle aynı grupta değerlendirilir. Esansiyel hipertansif hastalarda kan basıncı hedefi genel olarak 140/90 mmHg iken, diyabetli hastalarda kan basıncının uzun yıllar 130/80 mmHg'den düşük olması hedeflenmişti. Ancak yeni rehberlerde diyabet hastaları için de -özel bir koşul yok ise- diyabeti olmayan toplumun kan basıncı hedeflerinin (<140/90 mmHg) benimsenmesi önerilmektedir (Tablo 30.1)<sup>7-12</sup>.

**Tablo 30.1. Yeni rehberlere göre kan basıncı hedefleri<sup>7-12</sup>.**

Rehber	Kan Basıncı Hedefi (mm Hg)		
	Genel	DM	KBH*
JNC 8	<60 yaş: <140/90 ≥60 yaş: <150/90	<140/90	<140/90
ESH/ESC Yaşlılar	<140/90 140-150/90 (<80 yaş: SKB <140)	<140/85 (Proteinüri varsa SKB <130)	<140/90
ASH/ISH	<140/90 ≥80 yaş: <150/90	<140/90 (Proteinüri varsa <130/80)	<140/90
AHA/ACC	<140/90	<140/90	<140/90
CHEP	<140/90 Yaş >80 ise <150/90	<130/80	<140/90

\*KDIGO: Albüminüri yoksa ≤140/90 (albuminüri ≥30 mg/24 st ise ≤130/80)

JNC: Joint National Committee, ASH: American Society of Hypertension, ISH: International Society of Hypertension, ESC: European Society of Cardiology, ESH: European Society of Hypertension, AHA: American Heart Association, ACC: American College of Cardiology, CHP: Canadian Hypertension Education Program, DM: Diabetes mellitus, KBH: Kronik böbrek hastalığı, SKB: Sistolik kan basıncı.

Mikroalbuminüri saptanan hastalarda kan basıncı kontrolü çok daha sıkı yapılmalıdır. Bazı çalışma sonuçları bu hastalarda sistolik kan basıncı 125 mmHg'nin altında tutulduğunda komplikasyonlarda ilave azalma olduğunu göstermektedir.

Hipertansiyon saptanan tüm diyabetli hastalarda non-farmakolojik tedavi uygulanması gerekir<sup>13</sup>. Genellikle kan basıncı 140/90 mmHg üzerinde değilse bir süre için sadece yaşam biçim değişiklikleri ile kan basıncı kontrolü sağlanıp

sağlanamadığı kontrol edilebilir. Daha yüksek kan basıncı ölçümleri saptandığında yaşam biçimi değişiklikleri ile beraber farmakolojik tedavi de başlanmalıdır<sup>14</sup>.

Günümüzde antihipertansif tedavi bireyselleştirilmiş tedavi kriterlerine göre uygulanmaktadır. Hastanın kardiyovasküler ve metabolik durumuna en uygun ajan ilk tercih olarak seçilmelidir<sup>5</sup>. Uygun antihipertansif ilaç kullanımına yanıt yeterli alınamadı ise yan etki oluşturmayacak daha yüksek dozlar denenmeli gerekli hastalarda ikili, üçlü kombine tedavilere geçilmelidir. Hastaların büyük çoğunluğunda monoterapi ile antihipertansif tedavi hedefine ulaşamadığı için ikili, üçlü hatta dördü kombinasyonlu tedaviler sıklıkla gerekli olabilmektedir<sup>15,16</sup>.

Diyabetli hastalarda ilk tercih edilen ajan kontrendikasyon yoksa genellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleridir<sup>16</sup>. Kan basıncı kontrolünü sağlamada etkin bir gruptur. Yapılan araştırmalarda koroner olayların gelişimini, inme gelişimini belirgin azalttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler komplikasyonlar üzerine olumlu etki çok sayıda çalışmada gösterilmiş olmakla birlikte bu etkilerinin elde edilen antihipertansif etkinliğe bağlı olduğu, gruba özgü ek olumlu bir etkilerinin olmadığına inanılır. Diyabetli nefropati üzerine ise diğer antihipertansif ajanlara göre daha olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Antihipertansif etkinliklerinin yanı sıra renal intraglomerüler basıncı azaltıcı etkileri de olduğu, bu etkileri ile mikroalbuminüriyi azaltabildikleri ve diyabetli nefropatinin ilerlemesini daha fazla yavaşatabildikleri çeşitli uzun süreli çalışmalarla gösterilmiştir. Retinopati üzerine de olumlu etkileri vardır. Lipid profiline olumsuz etki göstermezler. İnsülin duyarlılığını artırıcı etkileri olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Makrovasküler komplikasyonlar yanında mikrovasküler komplikasyonlar üzerine de olumlu etkisi en belirgin ajanlar olduğu gösterildiği için diyabetli hastalarda genellikle ilk tercih antihipertansif olarak kullanılmaktadırlar.

İrritatif öksürük, ACE inhibitörleri kullanımında en sık karşılaşılan yan etkidir. İlacın doğrudan etkisine bağlıdır ve ilaç kesilmesi ile birlikte geri dönüşümlüdür. ACE inhibitörlerinin ilk kullanımı sonrasında ilk doz hipotansif etkiler bildirilmiştir. Hasta uyarılmalıdır. Bazı hastalarda tedavi başlandıktan sonra erken, kısa süreli, geçici kreatinin artışı görülebilir. Nadiren akut olarak renal fonksiyon kaybına yol açabilirler. ACE inhibitörleri teratojenik olduğundan, gebelik potansiyeli olan hastalarda kullanılmamalıdır<sup>4,5</sup>.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) tercih edilmelidir. Diyabetli hastalarda ACE inhibitörleri ile benzer etki profili oluşturdukları çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Renal koruyucu etkileri, kardiyovasküler komplikasyonlar üzerine olumlu etkileri ACE inhibitörlerine benzer. Diyabetli hastalarda kısa ve uzun süreli çalışmalar ile kardiyovasküler komplikasyonlar ve mikrovasküler komplikasyonlara olumlu etkileri gösterilmiştir. ACE inhibitörlerine

karşı en önemli üstünlüğü ACE inhibitörlerinde görülebilen irritatif öksürük yan etkisinin çok daha az olmasıdır. İrritatif öksürük nedeni ile ACE inhibitörü kullanılmadığı durumlarda önemli bir alternatiftir. ACE inhibitörlerine göre diyabetli hasta sonuçlarının yayınlandığı çalışmaların biraz daha az olması ve daha pahalı ilaçlar olmaları nedeni ile öncelikle ACE inhibitörleri tercih edilmeli, bu ilacı tolere edemeyen hastalarda ARB kullanılmalıdır. ARB ile ACE inhibitörü kombinasyonu yapıldığında proteinüriyi azaltıcı etkilerinin artabildiği gösterilmiş olmakla birlikte uzun süreli çalışmalarda hastanın morbidite ve mortalitesine olumlu katkı gösterilememiştir<sup>17</sup>.

ACE inhibitörleri veya ARB'ler ile yeterli antihipertansif kontrol sağlanamayan diyabetli hastaların tedavisine sıklıkla düşük doz tiazid gurubu diüretik eklenir. Tiazid gurubu diüretik ajanlar natriüretik etkileri yanında vazodilatör etkinlikleri ile antihipertansif etkinliği gösterilmiş ajanlardır. Yapılan araştırmalarda diğer antihipertansif ajanlarla elde edilen düzeyde kardiyovasküler riski azaltabildikleri gösterilmiştir. Uzun süreli tedavilerde konjestif kalp yetersizliği ve inme riskini belirgin azaltan ajanlardır. Özellikle izole sistolik hipertansif hastalarda kardiyovasküler riskleri azaltırlar. Reno-protectif etkileri üzerine yeterli veri yoktur. Renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda etkinliklerinin az olduğu unutulmamalıdır.

Tiazid gurubu diüretikler monoterapide kullanılacakları gibi farklı antihipertansif ajanlar ile kombine kullanıldıklarında da belirgin antihipertansif etki gösterirler. ACE inhibitörleri ile kombine edildiğinde antihipertansif etkinliğin arttığı, hipokalemi riskinin azaldığı görülür. ACE inhibitörü ile tiazid diüretik kombinasyonunun özellikle kalp yetersizliği gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir. Renal fonksiyon kaybı olan hastalarda tiazid diüretiklerin etkinlikleri azaldığı için loop diüretiklerle birlikte kullanılabilir<sup>4-6</sup>.

Tiazid diüretiklerin kan glisemi düzeyini artırıcı etkileri bilinmektedir. Diyabetli hastalarda glukoz regülasyonunu bozabildiği, diyabeti olmayanlarda diyabet gelişme riskini artırabildiği unutulmamalıdır. Ancak düşük dozda kullanıldığında glisemi üzerine etkisinin minimal olduğu bilinmektedir. Bu nedenle düşük dozlarda diyabetli hastalarda da yaygın olarak kullanılmaktadır. Tiazid gurubu diüretik ilaçların hipokalemi, hiponatremi, volüm kaybı, hiperkalsemi ve hiperürisemi yapabildikleri gösterilmiştir. Bu yan etkilerinin de doz bağımlı olduğu ve 25-50 mg gibi düşük dozlarında serum biyokimyasında etkilerinin çok düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Yüksek dozlarda lipid profiline olumsuz etkileri olabilir. Diyabetli hastalarda sık karşılaşılan erektil disfonksiyonu olumsuz etkileyebilir. Özellikle otonom nöropatisi olan hastalarda ortostatik hipotansif yan etki görülebilir<sup>4-6</sup>.

Renal fonksiyonu iyi olmayan hastalarda tiazid gurubu yerine loop diüretikler tercih edilebilir. Yaptıkları sodyum diürezisi ile antihipertansif etki sağlarlar. Olası hiponatremi,

hipokalemi, volüm kaybı gibi yan etkileri ile sık karşılaşırlar. Antihipertansif etkinliklerinin düşük olması ve olası yan etkileri nedeni ile kronik kullanımda sık tercih edilen ajanlar değildir. Daha çok renal fonksiyon kaybı olan hastalarda diğer ajanlar ile kombine kullanımı tercih edilir<sup>12</sup>.

İkili kombinasyona rağmen kan basıncı ideal düzeylerde kontrol edilemeyen hastalarda genellikle tercih edilen ajan beta blokerler veya kalsiyum kanal blokerleridir. Kalsiyum kanal blokerleri damar düz kas hücrelerine kalsiyum girişini inhibe ederek vazodilatasyon oluşturan antihipertansif ajanlardır. Etki potansiyellerindeki farklılıklar nedeni ile dihidropridin ve non-dihidropridin grupları olarak iki başlıkta ele alınırlar. Dihidropridin gurubunun kardiyak inotropik ve atriyo-ventriküler ileti üzerine etkileri daha az, non-dihidropridin gurubunun ise antihipertansif etkinliği daha azdır. İnme gelişimini önlemede dihidropridin gurubu ajanların olumlu etkileri tüm çalışmalarda belirgindir. Dihidropridin gurubu ajanlar etkin kan basıncı düşüşü sağlamalarına rağmen kardiyovasküler sonlanımlarda bazı olumsuz sonuçlar bildirilmiştir. Kısa etkili dihidropridinlerin kardiyovasküler mortalitede olumsuz sonuçlara neden olabildiği bu nedenle antihipertansif tedavi için kullanılmaması gerektiği önerilmiştir. Bu yorumlar diyabeti olmayan hastalar kadar diyabetli hastalar için de geçerlidir. Uzun etkili dihidropridin gurubu kalsiyum kanal blokerleri ile kardiyovasküler sonlanımlarda artan olumsuz etki gösterilmediği için günümüzde antihipertansif tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin diyabetik nefropati üzerine etkisini araştıran çalışmalarda proteinüri üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir<sup>12</sup>. Bu çalışmalar kısa sürelidir ve böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkileri bilinmemektedir. Kalsiyum kanal blokerleri özellikle dihidropridin gurubu ile en sık görülen yan etki periferik ödemdir. Bazı hastalarda flushing veya şiddetli baş ağrısına yol açabilir. Kalsiyum kanal blokerlerinin metabolik olarak nötr oldukları kabul edilmektedir. Non-dihidropridin gurubunda kalp ileti kusurları oluşabilir, konjestif kalp yetersizliği görülebilir.

Beta blokerler beta adrenerjik reseptörlerin yarışmacı inhibitörleridir. Diyabeti olmayan hastalarda olduğu gibi diyabetli hastalarda da kardiyovasküler sonlanım noktalarında etkinlikleri gösterilmiş ajanlardır<sup>18</sup>. Özellikle koroner arter hastalığı olan hastalarda etkinlikleri belirgindir. Diyabetli hastalarda yapılan araştırmalarda diyabetik nefropati gelişimini azaltabildiği gösterilmiştir. Diyabetli hastalarda ACE inhibitörleri veya ARB'lere eklendiğinde ek antihipertansif etkinlik gösterirler. UKPDS çalışmasının uzun dönem sonuçları değerlendirildiğinde kardiyovasküler sonlanım bakımından ACE inhibitörlerine yakın sonuçlar elde edilmiştir. Beta bloker kullanan hastalarda miyokard infarktüsü sonrası ölüm ve konjestif kalp yetersizliği gelişme sonuçlarının daha az olduğu söylenebilir. Özellikle koroner arter hastalığı bilinen hastalarda kullanımı tercih edilmelidir.

## 30.2 DİYABETLİ HASTADA DİSLİPIDEMİ TEDAVİSİ İÇİN İLAÇ KULLANIMI

İnsülin direncini artırabildiği gösterildiğinden beta blokerler diyabetli hastalarda öncelikle tercih edilen ajanlar değildir<sup>19</sup>. Beta bloker tercih edilen olgularda yakın glisemi kontrolü ve uygun tedavi değişikliği yapılmalıdır. Dislipidemi üzerinde olumsuz etkisi göz önüne alınmalıdır. Ayrıca hafif kilo artışına yol açabilirler. Erektile disfonksiyonu olan diyabetli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Beta bloker kullanan diyabetli hastalar açısından dikkat edilmesi gereken diğer bir başlık da hipogliseminin farkına varılmamasına sebep olabilesidir. Bu etkinin klinik önemi uzun süreli randomize çalışmalarda belirgin olarak gösterilememiştir. Özellikle insülin kullanan ve ciddi hipoglisemi sorunu olan hastalarda göz önüne alınmalıdır. Diğer olası yan etkileri letarji ve yorgunluk yapabilesidir. Obstrüktif akciğer hastalığı, periferik damar hastalığı olan hastaların semptomlarını artırabilir.

Beta bloker eklenmesine rağmen kan basıncı kontrolü sağlanamayan veya kalsiyum kanal blokleri eklenmesine rağmen kan basıncı kontrolü sağlanamayan hastaların tedavisine kullanılmayan diğer ajan eklenir. Beta bloker ve kalsiyum kanal blokleri kombine edildiğinde bradikardi veya kalp bloğu riski nedeni ile non-dihidropridin gurubu kalsiyum kanal blokleri tercih edilmemelidir.

Bunlara rağmen kan basıncı kontrol edilemeyen dirençli olgularda alfa blokerler, hidralazin eklenmeden önce hastanın tedaviye uyumu ayrıntılı sorgulanmalıdır. Bu aşamadaki tüm hastalar, gerekli olduğunda daha erken dönemdeki hastalar sekonder hipertansiyon nedenleri yönünden araştırılmalıdır. Alfa blokerler, alfa sempatik inhibisyon ile antihipertansif etkinlik sağlayan ajanlardır. Kan basıncı düşürücü etkinlikleri diğer ajanlardan az değildir. En önemli avantajları lipid profili üzerine olumlu etki gösterebilmeleridir. Ayrıca insülin direncini az da olsa azaltılabildikleri gösterilmiştir. Bu bakımdan diyabetli hastalarda özellikle tercih edilebilir özellikte gibi görünmektedir. Ancak yapılan uzun süreli çalışmalarda kardiyovasküler olaylar üzerine olumlu etkileri gösterilmemiştir. Beta bloker, kalsiyum kanal blokleri, ACE inhibitörü, alfa blokerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada alfa bloker kolunda kardiyovasküler mortalitede artan insidans nedeni ile çalışma erken sonlandırılmıştır. Günümüzde genellikle dirençli hipertansif hastalarda üçüncü/dördüncü basamak tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır. Prostat hiperplazisi olan hastalarda semptomatik iyileşme sağladıkları için tercih edilebilir. En önemli yan etkileri postüral hipotansiyondur. Özellikle otonom nöropatisi olan diyabetli hastalarda bu yan etki nedeni ile dikkatli kullanılmalıdır<sup>5,18,20</sup>.

Santral etkililer, santral sempatik uyarıyı azaltarak etkin antihipertansif etki sağlayan ajanlardır. Mikrovasküler komplikasyonlar veya kardiyovasküler komplikasyonlar üzerine etkinliğini gösteren yeterli çalışma yoktur. Yan etki olasılıkları sıktır. Özellikle ortostatik hipotansif yan etkiler kullanım ile ilgili belirgin kısıtlılık oluşturur. Halsizlik, ağız kuruluğu, impotans, anemi yapabileceği diğer yan etkilerdir. Günümüzde klinik kullanımı çok kısıtlıdır<sup>18</sup>.

Kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde son yıllardaki gelişmelere rağmen, kardiyovasküler hastalıklar modern dünyada kişilerin birinci sıradaki ölüm sebebidir. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar çok daha yüksek oranda görülür. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranı %70'leri geçer. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık görülme olasılığının artış sebebi sadece hiperglisemi değil, aynı zamanda bu hastalarda çok yüksek oranda görülen dislipidemidir. Diyabetli hastalarda görülen tipik dislipidemi trigliseridten zengin lipoproteinlerin artışı, HDL-kolesterol düzeyinin düşük olması ve küçük yoğun LDL partiküllerin seçici artışıdır. Dislipidemi varlığı kardiyovasküler hastalık riskini katlayarak artırır. Yapılan araştırmalar diyabeti olan hastalarda lipid profilinde olumlu değişiklikler yapılabildiğinde, kardiyovasküler risk olasılığının belirgin olarak azaltılabildiği gösterilmiştir<sup>21</sup>.

Dislipidemisi olan tüm hastalarda kardiyovasküler komplikasyon gelişmediği gibi dislipidemi tedavisi uygulanan tüm hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlar önlenemediğinden kimlerin tedavi edilmesi gerektiği yoğun tartışma konusudur. Uluslararası tıbbi dernekler uzun süreli randomize çalışma sonuçlarına göre lipid parametrelerinde farklı tedavi hedefleri önermektedirler. Tedavi hedefi hastanın kardiyovasküler hastalık riski yüksek olup olmamasına göre farklılık göstermektedir. İdeal hedeflerin özellikle kardiyovasküler komplikasyonlar açısından en yüksek riskli grupta uygulanması önerilir (<http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov>). Riski en düşük grupta ise dislipidemi parametreleri ideal düzeylerden daha yüksek düzeylerde ise farmakolojik tedavi önerilmektedir. Diabetes mellitus varlığı kardiyovasküler hastalık olasılığı açısından ciddi bir risk oluşturur. Yapılan araştırmalar daha önce koroner olay geçirmiş bir hasta ile benzer oranda risk oluşturduğunu göstermektedir<sup>2</sup>.

Dislipidemi tedavisine karar vermek için yaygın olarak ATP III kriterleri kullanılmaktadır. Bu anlamda riskli grupta serum LDL düzeyinin 100 mg/dL altında olması hedeflenmelidir. Bu hedefe ulaşılamayan başlangıç LDL düzeyi çok yüksek olan hastalarda, bazal değerden %40 daha düşük değerler hedef olarak kabul edilebileceğini öne süren araştırmacılar vardır. Koroner hastalık geçirme öyküsü olanlar çok yüksek riskli grup olarak adlandırılırlar. Bu hastalarda LDL-kolesterol hedefi üst sınır ideal olarak 70 mg/dL kabul edilmektedir. Yapılan araştırmalarda bu düzeylerden daha düşük olanlarda koroner olay olasılığı daha düşük saptanmıştır. Hastaların aynı zamanda HDL-kolesterol düzeyleri en azından 40 mg/dL üzerinde olması istenir<sup>22</sup>.

Dislipidemi tedavisinde hedef sadece LDL-kolesterol düzeyi olmamalıdır. Özellikle trigliserid düzeyi yüksek olanlarda non-HDL-kolesterol düzeyi de tedavide hedef olarak ele alınmalıdır. Total kolesterol düzeyinden HDL-kolesterol



düzeinin çıkarılması ile elde edilen bu parametrede hedefler LDL-kolesterol düzeyi hedeflerinden 30 mg/dL daha yüksektir. Hastanın risk gurubu olarak hangi grupta olmasına göre non-HDL-kolesterol hedefi belirlenir.

Son yıllarda Amerikan Kardiyoloji Derneği'nin geliştirdiği hesaplama yöntemi ile her hasta için elde edilen 10 yıllık koroner arter hastalığı risk katsayısı ile bireyselleştirilmiş tedavi kararı daha yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu hesaplamada hastanın cinsiyeti, yaşı, diyabeti, kan basıncı gibi faktörlere göre geliştirilmiş bir formül uygulanmaktadır. Bu formüle ([http://circ.ahajournals.org/content/129/25\\_suppl\\_2/S1.full.pdf+html](http://circ.ahajournals.org/content/129/25_suppl_2/S1.full.pdf+html)) internet sayfasından ulaşılabilir.

Statinler, hidroksi-metilglutaril-koenzim-A (HMG-CoA) redüktaz enziminin inhibisyonu ile kolesterol sentezini azaltan ilaçlardır. Total kolesterole paralel olarak LDL-kolesterol düzeyinde de belirgin azalma sağlarlar. Etkinlikleri doza bağımlıdır. Yapılan araştırmalarda total kolesterol ve LDL-kolesterolü ortalama olarak %30-50 oranlarında düşürdükleri gösterilmiştir. HDL-kolesterolü yükseltici etkileri minimaldir. Ayrıca damar duvarında doğrudan pleotropik etkileri olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalar sonucunda endotelial nitrik oksit düzeyine etki ile, anjiyogenezisi uyardıkları, trombosit agregasyonunu önledikleri, plak stabilizasyonunu artırdıkları ve aterosklerozla bağlı komplikasyonları azaltabildikleri gösterilmiştir<sup>21</sup>.

Statinler total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyini en etkin düşüren ajanlardır. Bu sayede kardiyovasküler hastalıklardan korunmada etkinlikleri gösterilmiştir. Dislipidemi tedavisi için günlük pratikte en sık kullanılan ajanlardır. Kardiyovasküler hastalıklardan korunmada hem primer, hem sekonder hem de tersiyer korunma için çok sayıda araştırma yapılmıştır<sup>23,24</sup>. Özellikle sekonder ve tersiyer korunmada etkinlikleri gösterilmiş, primer korunmada uygun hasta seçimi yapıldığında etkin oldukları kanıtlanmıştır. Yaklaşık 170 000 hastanın dahil olduğu 26 statin çalışmasının ortak değerlendirilmesi sonucunda LDL-kolesterol düzeyinin 38.6 mg/dL düşürüldüğünde kardiyovasküler mortalitenin %10 oranında azaltılabildiği hesaplanmıştır.

Klinik kullanıma girmiş çok sayıda statin bulunmaktadır. Bu statinlerin çoğu ile geniş kapsamlı uzun süreli araştırmalar yapılmıştır. LDL-kolesterolü düşürme potansiyelleri, kardiyovasküler hastalıklardan korunma etkinlikleri ve yan etki profilleri açısından bazı farklılıkları olduğu gösterilmiştir. Bu anlamda atorvastatin ve rosuvastatin günümüzde daha yaygın kullanılmakta fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin kullanımı daha çok seçilmiş hastalarda tercih edilmektedir.

Statinler genellikle güvenli ve iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Statin kullanımına bağlı en sık görülen yan etki kas ağrısıdır. Doza bağlıdır. Miyalji statinlerin her tipinde görülmekle birlikte, aynı kişide farklı molekülde miyalji görülmeyebilir. Bu nedenle statin kullanımına bağlı miyalji görülme oranlarında

özellikle metabolizması farklı olan statin kullanımını denebilir. Statin kullanan hastalarda olgu sunumları şeklinde rabdomiyoliz bildirilmiş olsa da randomize kontrollü çalışmalarda rabdomiyoliz sayısında istatistiki anlamlı artış saptanmamıştır. Statin kullanımına bağlı karaciğer enzim yüksekliği görülebilir. Sıklıkla doz azaltılması ile normal düzeylere geriler. Nadiren ciddi hepatotoksisite bildirilmiştir. Statin tedavisi ile bildirilen olası yan etkilerden birisi de kognitif değişikliklerdir. Hafıza kaybı, konfüzyon gibi yan etkileri statin tedavisi kesildikten sonra düzelebildiği bildirilmiştir<sup>22</sup>.

Statin tedavisi ile bildirilen diğer bir yan etki glisemi düzeyindeki artıştır<sup>25</sup>. Jupiter çalışmasında diyabeti olmayanlarda kullanılan rosuvastatin ile diyabet gelişme olasılığının istatistiksel olarak arttığı gösterilmesinden sonra diğer statinlerle yapılan çalışmaların analizi sonucunda statin tedavisi ile diyabet gelişme olasılığının yaklaşık olarak %9 oranında arttığı hesaplanmıştır. Özellikle yüksek doz statin kullanılan çalışmalarda diyabet gelişme olasılığının anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. Diyabet gelişiminde statinlerin etkisi bilinmemekle birlikte, insülinin kas ve karaciğerde etkisini azalttığına inanılmaktadır<sup>25</sup>.

Fibratlar lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak serum trigliserid düzeyinde anlamlı azalma sağlarlar. Gemfibrozil ve fenofibrat bu amaçla kullanılan ajanlardır. Serum trigliserid düzeyinde %20-35 ile en yüksek oranda azalma yapabilen ajanlardır. Total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyinin azaltıcı etkileri %15-20 civarındadır. HDL-kolesterol düzeyinde de %10 civarında artış yapabildikleri gösterilmiştir. Nadiren gastrointestinal sistem ve hepatobilyer sistem ile ilgili yan etkiler bildirilmiştir. Göz önüne alınması gereken yan etki özellikle statinlerle birlikte kullanıldığında görülen miyopati ve rabdomiyolizdir. Rabdomiyoliz gemfibrozil kullanımı ile bildirilmiş, fenofibrat ile rabdomiyoliz riskinde anlamlı artış saptanmamıştır. Fibratlar hafif kreatinin yüksekliğine neden olabilirler. Gemfibrozilin plazma fibrinojen düzeyini artırabildiği ve koagülasyonu kolaylaştırabildiği öne sürülmüştür.

Trigliserid düzeyi çok aşırı yüksek olan hastalarda akut pankreatit gelişiminin önlenmesi amacı ile fibrat tedavisi önerilmektedir. Hipertrigliseridemik hastalarda kardiyovasküler riski azaltmak amacı ile fibratların kullanımı ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır. Ancak serum trigliserid düzeyinde düşme saptansa da kardiyovasküler risk azalması; çalışmaların çoğunda anlamlı bulunmamıştır. Alt-grup analizlerinde sadece trigliserid düzeyleri belirgin yüksek olan hastalarda fibrat tedavisinin yararlı olabileceği, normale yakın düzeylerdeki hipertrigliseridemi durumlarında kardiyovasküler hastalık için yararlı olmadığı gösterilmiştir. Hipertrigliseridemisi hafif olan hastalarda kardiyovasküler riski azaltmak amacı ile sıklıkla statinler tercih edilmektedir. Statin kullanılmadığı durumlarda veya statinlerle yeterli yanıt alınmadığı durumlarda kombinasyon tedavisi olarak fibratlar kullanılmaktadır. Hipertrigliseridemi düzeyi kan

glukoz regülasyonu ve diğer yaklaşımlara rağmen 250 mg/dL üzerinde olanlarda fibrat tedavisi önerilmektedir<sup>20</sup>.

Niasinin karaciğerden LDL-kolesterol sentezinin azaltarak antilipemik etki yaptığı gösterilmiştir. LDL-kolesterol düzeyini %10-25 oranında, trigliserid düzeyini %20-30 oranında azaltabildiği gösterilmiştir. Ayrıca HDL-kolesterol düzeyinde %10-35 oranı ile en yüksek oranda artış yapabilen ajandır. En sık karşılaşılan yan etkisi ciltte kızarıklıktır. Kaşınma, GIS yakınmaları, hepatotoksisite olası diğer yan etkileridir. Yüksek dozlarda kullanıldığında kan glukozunu ve ürik asit düzeyini yükseltici etkisi olabilir.

Kolestiramin, kolestipol, kolesevelam gibi reçineler barsaklarda safra asitlerine bağlanarak serum LDL-kolesterol düzeyinde %15-25 oranında azalma yapabilirler. Ancak serum trigliserid düzeyinde yükselmeye neden olurlar. GIS yan etkileri çok sık ve genellikle çok rahatsız edicidir. Diğer çok sayıda ilaç ile etkileşim söz konusudur. Vitamin malabsorbsiyonuna yol açabilirler.

Ezetimib barsaklardan kolesterol absorpsiyonunu azaltarak etki göstermektedir. LDL-kolesterol düzeyinde %10-18 oranında azalma sağlayabildikleri gösterilmiştir. Statinlerle kombine edildiğinde ek olarak LDL-kolesterol düzeyinde %25 azalma bildirilmiştir. Statinlerle kombinasyonunda rabdomiyoliz yan etki olasılığı nadir de olsa vardır.

### 30.3 DİYABETLİ HASTADA ANTI-TROMBOSİT TEDAVİ

Kardiyovasküler hastalıklardan korunma amacı ile anti-trombosit tedavi yoğun araştırma konularından birisidir. Bu amaçla sıklıkla asetil-salisilik asit kullanılmış ve geniş kapsamlı araştırmalar diyabetli olmayanlarda olduğu gibi diyabetli hastalarda da yapılmıştır<sup>26</sup>. Yapılan araştırmaların ayrıntılı analizleri sonucunda koroner arter hastalığı geçirmiş olgularda aspirin tedavisinin sekonder korunmada etkin olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalık anamnezi olan hastalarda sekonder koruma amacı ile aspirin tedavisi önerilmektedir<sup>27</sup>. Kardiyovasküler hastalıkların primer korunmasında aspirin tedavisinin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisini araştıran çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Çalışmalar sonucunda tüm hastalarda değil sadece seçilmiş olgularda aspirin kullanılması görüşü yaygın olarak kabul edilmektedir.

Koroner arter hastalığı geçirmemiş ve yüksek riski olmayan hastalarda yapılan araştırmaların çoğunda aspirin tedavisinin koroner olayları istatistiki olarak anlamlı olacak düzeyde azaltmadığı gösterilmiştir. Ayrıca getirdiği kanama riski nedeni ile bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Aspirin tedavisi kardiyovasküler riski düşük olduğu düşünülen hastalarda primer korunmada kullanılmamalıdır. Primer korunma amacı ile kardiyovasküler hastalık riski yüksek kişilerde

ise aspirin tedavisi önerilmektedir. Risk faktörü olarak hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü ve sigara içicisi olması öncelikle göz önüne alınmalıdır. Özellikle 65 yaş üzerinde ve periferik arter hastalığı saptanmış hastalarda kullanıldığında koroner olay riskini azalttığı söylenebilir.

Diyabetli olmayanlara benzer şekilde diyabetli hastalarda da koroner olaylardan primer korunma için aspirin kullanımı ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Diyabetli hastalarda da sadece yüksek kardiyovasküler riski olanlarda aspirin kullanılması önerilmektedir<sup>26</sup>. Özellikle 50 yaşından büyük erkeklerde ve 60 yaşından büyük kadınlarda diyabet dışında başka ek bir kardiyovasküler hastalık riski varsa primer korunma amacı ile kullanılabilir. Risk skorlaması amacı ile çeşitli hesaplama yöntemleri geliştirilmiştir. Bazı dernekler yapılan araştırmaları değerlendirmiş ve 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski %10'dan fazla olanların aspirin tedavisi alması gerektiğini önermişlerdir. Olası kanama riski gözardı edilmemelidir. Yapılan araştırmalarda 1000 hasta yılı için 1-5 gastrointestinal kanama bildirilmiştir.

Aspirin tedavisi genel olarak 75-150 mg/gün dozlarında önerilmektedir. Daha yüksek dozların ek bir avantajı olduğu gösterilmemiştir. Yüksek dozlarda yan etki olasılığı artabilir. 300 mg/gün ve üzerindeki dozlarda anti-trombosit etkinlik azalır. Aspirin allerjisi kanıtlanmış hastalarda 75 mg/gün klopidogrel kullanılabilir. Akut koroner sendrom sonrası 1 yıl boyunca aspirin, klopidogrel kombine tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir.

### 30.4 DİYABETLİ HASTADA KORONER ARTER HASTALIĞI İÇİN İLAÇ KULLANIMI

Diyabetli hastaların ölüm nedeni %60-70 oranında kardiyovasküler hastalıklardır. Yapılan araştırmalar diyabetli hastaların %17-59 kadarında sessiz iskemi olduğunu, koroner arter hastalığı belirtilerinin ön planda olmayabileceğini göstermiştir. Bu nedenlerle diyabetli hastalar koroner arter hastalığı açısından çok iyi sorgulanmalı ve ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir<sup>28</sup>. Günümüzün tartışma konularından birisi hangi diyabetli hastada koroner arter görüntülemesi yapılması gerektiğidir. Koroner arter hastalığı semptomları olan diyabetli hastalarda koroner arter görüntüleme yapılması gerektiği konusunda tüm uzman dernekleri hemfikiridir. Asemptomatik olanlarda ise koroner görüntüleme konusunda farklı görüşler mevcuttur. Derneklerin bazıları asemptomatik olanlarda görüntüleme önermez iken bazıları sessiz iskemi olasılığının yüksek olması nedeni ile asemptomatik olsa da tüm diyabetli hastalarda görüntüleme önermektedirler. Derneklerin büyük çoğunluğu risk değerlendirmesine göre koroner görüntüleme yapılmasını önermektedir. Koroner arter hastalığı riski yüksek diyabetli hastaların asemptomatik olsalar bile koroner görüntüleme

yapılması, riski düşük saptananlarda ise yapılmaması daha yaygın kabul gören yaklaşımdır<sup>2,29</sup>.

Koroner arter hastalığı tedavisinde amaç semptomları gidermek, miyokard infarktüsü riskini en aza indirmek, aterosklerozun ilerlemesini durdurmak, komplikasyonları en aza indirmek ve kardiyak ölümleri azaltmak olarak genellenir. Bu amaçla koroner arterlere yönelik yapılan girişimler yanında, medikal tedaviler de sıklıkla kullanılmaktadır. Koroner iskemiden korunmada en sık önerilen antianjinal ajanlar nitratlar, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleridir<sup>23</sup>. Antianjinal olmasalar da koroner arter hastalığı gelişimini veya komplikasyonlarının gelişimini azalttığı gösterilen ACE inhibitörleri, aspirin ve statin tedavileri de koroner arter hastalığı olduğu bilinen hastalarda sıklıkla kullanılan tedavilerdir. Bu ilaçların diyabetli hastalarda kullanımı ile ilgili bilgiler daha önceki başlıklar altında ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Nitratlar koroner arterlerde nitrik oksit salınmasına neden olarak vazodilatasyon yapan ilaçlardır. Dilatö nitroglicerinin anjinal semptomlarını gidermek amacı ile akut olarak kullanılan ajandır. Uzun etkili nitratlardan olan isosorbiddinitrat ve isosorbid-mononitrat koroner arter hastalığının kronik tedavisinde önerilebilmektedir<sup>30</sup>. Karaciğer ilk geçişinde hızlı metabolize olmasından dolayı ilte bant formülleri de sıklıkla kullanılmaktadır. Nitratlar serebral vazodilatasyona bağlı baş ağrısı, sersemlik hali, nadiren senkopa sebep olabilirler. Kısa etkili formlarının stabiliteyi çok kötü olduğundan uzun süre özellikle ışık, nemli ve hava akımlı ortamda etkinliğini kaybedebilir. Uzun etkili formların sublingual formda elde edilen vazodilatör etki daha uzun sürelerde etkinliği elde edilebilir. Ancak etkinlikleri daha düşüktür. Gün içerisinde etkinliğine bağlı olarak kolaylıkla etkisine karşı tolerans gelişebilir. Bu nedenle ilaç etkinliğinin olmadığı yaklaşık 8 saatlik süre sağlanırsa tolerans gelişmediği gösterilmiştir. Patch kullanan hastaların geceleri çıkarmaları istenir. Nitrat kullanan hastaların beraberinde fosfodiesteraz kullanmaları durumunda şiddetli hipotansiyon riski oluşur. Diyabetlilerde sıklıkla karşılaşılan erektil disfonksiyon nedeni ile bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca obstruktif hipertrofik kardiyomyopati, ciddi aort stenozu, konstriktif perikardit, mitral stenoz ve kapalı açılı glokomlarda nitratların kontrendike olduğu unutulmalıdır. Nitratların glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkileri bildirilmemiştir.

### 30.5 DİYABETLİ HASTADA OBEZİTE TEDAVİSİ İÇİN İLAÇ KULLANIMI

Tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %90'ından fazlası kilolu veya obez olduğu bilinmektedir. Glisemik kontrol ve kardiyovasküler riskte azalma sağlamak için kilo kaybı, tedavinin temel hedeflerinden biri olmasına rağmen diyabetli hastalarda kilo kaybı genellikle çok daha zor sağlanmaktadır<sup>31</sup>.

Sülfonilüre, glinid, tiyazolidindion ve insülin gibi diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların kilo aldırıcı etkileri bulunmaktadır. Yapılan araştırmalarda insülin sekretogogları kullanan hastalarda 0.5-2 kg/yıl, ve tiyazolidindion kullanan hastalarda 0.5-6.5 kg/yıl kadar kilo aldıkları görülmüştür. Diyabet tedavisinin çok önemli bir parçası olan insülin tedavisinin de yılda 2-8 kg kadar kilo artışına neden olabileceği bildirilmektedir. Bu ilaçların kullanımı durumunda hastanın kan glukoz regülasyonu hedeflerine dikkat ederken hastanın kilosuna ve diğer kardiyovasküler hastalık risklerini göz ardı etmemelidir.

Diyabet tedavisinde kullanılan diğer oral antidiyabetik ajanlar kilo konusunda daha avantajlıdır. Hepatik glukoneojenezini azaltarak kan glukoz kontrolü sağlayan metformin kullanımı ile diyabetli hastaların büyük çoğunluğunda kilo kaybı elde edilebilmektedir. Metformin tedavisiyle elde edilen kilo kaybının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte laktik asit düzeylerinin artışına bağlı gelişen iştah azalması olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan araştırmalarda ortalama olarak yaklaşık 3 kg kadar kilo kaybına neden sağlanabilmektedir. Bu nedenle tüm tip 2 diyabetli hastalarda kontrendikasyon olmadıkça ilk seçenek olarak önerilen oral antidiyabetik ajandır. Diabetes mellitus tedavisine son yıllarda dahil olan inkretin bazlı tedavilerin kan glukoz düşürücü etkileri yanında kilo aldırmadıkları gösterilmiştir. GLP-1 analogu ekstenatid ve liraglutid ile yapılan araştırmalarda kan glukoz düşürücü etki yanında kilo kaybı sağlandığı ve bu etkinin uzun dönemde sürdürülebildiği gösterilmiştir. Endojen GLP-1 yıkımını azaltarak etki gösteren dipeptidil peptidaz (DPP) IV inhibitörlerinin kilo kaybı sağlamadıkları ve kilo üzerine nötr olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir.

Kilo kontrolünde yaşam tarzı değişiklikleri tek başına çok sıklıkla başarılı olamadığında global bir soru olan obezite tedavisi için farmakolojik bir ajan arayışı devam etmektedir<sup>31</sup>. Antiobezite ajanı olarak çok sayıda farmakolojik ajan araştırılmış, az sayıda ajan klinik kullanıma girebilmiş ama hemen hepsi rastlanılan yan etkiler nedeniyle kullanımdan kaldırılmışlardır<sup>32</sup>. Günümüzde kardiyovasküler güvenlik verileri olan ve antiobezite ilacı olarak kullanılan tek farmakolojik ajan orlistat'tır. Orlistat gastrointestinal kanalda lipaz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Lipaz inhibisyonu ile trigliseridlerin yağ asidine hidrolizini önleyerek diyetle alınan yağın emilimini %30 oranında azaltmaktadır. Orlistat ile elde edilen ortalama kilo kaybı %8 ile %10 arasında bildirilmektedir. Hastalarda daha yüksek oranlarda kilo kaybına ihtiyaç duyulmakla birlikte, bu düzeyde bir kilo kaybı, obezite ile ilişkili komorbid hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde anlamlı yarar sağlar. Optimal dozu günlük 360 mg olup üç doza bölünmüş şekilde öğünlerle birlikte kullanılır. Diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda oral antidiyabetik veya insülin tedavisi kullanan obez tip 2 diyabetli hastalarda orlistatin tedaviye eklenmesi ile kilo kaybı sağlanmasına paralel olarak hem de glisemik kontrolde iyileşme olduğu görülmüştür<sup>33</sup>.

Sistemik dolaşıma geçmediğinden sistemik yan etki beklenmez. Yan etkileri yağ emiliminin gastrointestinal sistemde azalmasına bağlıdır. Abdominal ağrı, akışkan dışkılama, fekal inkontinans gibi yan etkiler nadir değildir. Kronik kullanımda nadiren yağ emilim azalmasına bağlı yağda eriyen vitamin eksiklikleri bildirilmiştir. Kullanımı ile en önemli sorun uzun dönem tedavi ile kilo kaybının devam etmemesi ve zaman içinde hastaların büyük çoğunluğunu kaybettikleri kiloları geri almasıdır. Uzun süreli kullanım ile kardiyovasküler yararlılıkları gösteren çalışma yoktur. Diyabetli hastalarda kullanımı ile ilgili olarak özel bir kısıtlılığı yoktur. Yan etkileri nedeni ile olası vitamin eksiklikleri ve sıvı-elektrolit dengesi yönünden dikkat edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Working Party of the International Diabetes Federation (European Region). Hypertension in people with Type 2 diabetes: Knowledge-based diabetes-specific guidelines. *Diab Med*, 20: 972-87, 2003.
2. Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 30: 2729-36, 2007.
3. Upchurch CT, Barrett EJ. Clinical review: Screening for coronary artery disease in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 97: 1434-42, 2012.
4. Anwer Z, Sharma RK, Garg VK, et al. Hypertension management in diabetic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 15: 1256-63, 2011.
5. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: Blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med*, 138: 593-602, 2003.
6. Arauz-Pacheco C, Parrot MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 25: 134-47, 2002.
7. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 311(5): 507-20, 2014.
8. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertension*, 31: 1281-57, 2013.
9. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, et al. An Effective Approach to High Blood Pressure Control: A Science Advisory from the AHA, ACC, and CDC. *Hypertension*, 63: 878-85, 2014.
10. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community: A Statement by the AHA/ISH. *J Hypertension*, 32: 3-15, 2014.
11. Houle SK, Padwal R, Poirier L, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) guidelines for pharmacists: An update. *Can Pharm J (Ott)*, 148(4): 180-6, 2015.
12. Eknayan G, Lameire N, Eckardt K-U, et al. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*, 2(5): 337-414, 2012.
13. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*, 37 Suppl 1: S120-143, 2014.
14. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 26: 580-2, 2003.
15. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*, 37 (Suppl 1): S5-13, 2014.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015: summary of revisions. *Diabetes Care*, 38 (Suppl 1): S49-S57, 2015.
17. Whalen KL, Steward RD. Pharmacologic management of hypertension in patients with diabetes. *Am Fam Physician*, 78: 1277-82, 2008.
18. Zanchetta A, Rui-lopeb LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: What guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens*, 20: 2099-110, 2002.
19. Torre JJ, Bloomgarden ZT, Dickey RA, et al; AACE Hypertension Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hypertension. *Endocr Pract*, 12: 193-222, 2006.
20. Evans M, Roberts A, Davies S, Rees A. Medical lipid-regulating therapy: current evidence, ongoing trials and future developments. *Drugs*, 64: 1181-96, 2004.
21. Ito MK. Dyslipidemia: Management using optimal lipid-lowering therapy. *Ann Pharmacother*, 46: 1368-81, 2012.
22. Hall SL, Lorenc T. Secondary prevention of coronary artery disease. *Am Fam Physician*, 81: 289-96, 2010.
23. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Des Devel Ther*, 5: 325-80, 2011.
24. Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: evidence and guidance for clinical practice. *Atheroscler Suppl*, 15: 1-15, 2014.
25. Gaglia MA Jr, Clavijo L. Cardiovascular pharmacology core reviews: Aspirin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 18: 505-13, 2013.
26. Schnell O, Erbach M, Hummel M. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetes with aspirin. *Diab Vasc Dis Res*, 9: 245-55, 2012.
27. Barsness GW, Holmes DR Jr, Gersh BJ. Integrated management of patients with diabetes mellitus and ischemic heart disease: PCI, CABG, and medical therapy. *Curr Probl Cardiol*, 30: 583-617, 2005.
28. Garg P, Wijeyesundera HC, Yun L, et al. Practice patterns and trends in the use of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention in Ontario. *J Am Heart Assoc*, 13: 1-12, 2014.
29. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina II. Anti-ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization. *Vasc Health Risk Manag*, 6: 749-74, 2010.
30. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care*, 27: 2067-73, 2004.
31. Gray LJ, Cooper N, Dunkley A, et al. A systematic review and mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of obesity. *Obes Rev*, 13: 483-98, 2012.
32. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*, 369: 71-77, 2007.
33. Choussein S, Makri AA, Frangos CC, et al. Effect of antiobesity medications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 11: 641-64, 2009.

**Prof. Dr. Esen AKBAY**

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

### ÖZET

İnfluenza, pnömokok ve hepatit B infeksiyonları; kronik hastalığı olan bireylerde mortalite ve morbiditesi yüksek olan, aşılama ile büyük oranda önlenilebilen hastalıklardır. Diyabetli hastalarda ciddi seyredebilen bu infeksiyonlar için ulusal ve uluslararası kurumlar standart aşılama programları önermektedir. Bu programlara göre 6 ayın üzerindeki tüm diyabetli hastalara yılda bir influenza aşısı önerilmektedir. İki yaşın üzerindeki tüm diyabetlilere ömür boyu bir kez polisakkarid pnömokok aşısı yapılmalıdır. Eğer pnömokok aşısı, 65 yaşından önce yapılmış ve aradan 5 yıldan daha uzun bir süre geçmişse, 65 yaşından sonra aşı bir kez daha tekrarlanmalıdır. Hepatit B aşısı ise 19-59 yaş aralığında daha önce aşılanmamış bütün erişkin diyabetli hastalara önerilmektedir. Ayrıca 60 yaş ve üzerinde aşılanmamış diyabetli hastalara da -yeterli immün yanıt olasılığı ve risklerin değerlendirilmesinden sonra- HBV immünizasyonu düşünülebilir.

### 31.1 GİRİŞ

Diyabetlilerde bazı infeksiyon hastalıklarının risk ve mortalitesinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda çeşitli sistemik ve lokal konakçı faktörleri infeksiyonlara yatkınlığa katkıda bulunur. Hiperglisemisi olan diyabetlilerde nötrofillerin kemotaksisi ve vasküler endotelyuma yapışması, fagositoz, intrasellüler bakterisit aktivite, opsonizasyon ve hücrel immünite baskılanmıştır. Ancak hipergliseminin infeksiyon için bağımsız bir risk oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir. Vasküler yetersizlik, sensöriyel (duyusal) periferik nöropati ve otonom nöropati gibi diyabet komplikasyonları, bazı bakteri ve mantarların (*S. aureus* ve *Candida* türleri) cilt ve mukozalarda kolonizasyonu infeksiyonların gelişimini kolaylaştırır. Bu nedenle mikrovasküler ve makrovasküler sekellere ek olarak infeksiyonlar da diyabetin bir komplikasyonu gibi düşünülmelidir<sup>1</sup>. Diyabetlilerde yaşlanma ve diğer komorbid kronik hastalıkların (kardiyovasküler, pulmoner ve renal vb. gibi) varlığı infeksiyonların morbidite ve mortalitesini artırır.

İnfluenza, pnömokok ve hepatit B infeksiyonları; kronik hastalığı olan bireylerde yaygın, yüksek mortalite ve morbiditesi olan, önlenilebilir infeksiyon hastalıklarıdır. Özellikle diyabetli kişilerde influenza ve pnömokoksik pnömoninin

morbidite ve mortalitesini irdeleyen kısıtlı çalışmalar olmasına rağmen, diyabetin de dahil olduğu çeşitli kronik hastalıkları olan kişilerin incelendiği gözlemsel çalışmalarda bu hastaların infeksiyon komplikasyonları nedeniyle hastaneye yatış oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>2</sup>. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, diyabetli kişilerde influenza ve pnömoni komplikasyonları nedeniyle 6 kat daha fazla hospitalizasyon ve 3 kat daha fazla ölüm görüldüğü bildirilmiştir<sup>3</sup>. Erişkin diyabetlilerde hepatit B insidansı, diyabetli olmayan bireylere göre, daha yüksektir.

Bu infeksiyon hastalıklarının önlenmesinde en etkili yöntem aşılama olmasına rağmen erişkin aşılması hedeflenen değerlerin altında kalmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (International Diabetes Federation: IDF) 2013 yılı verilerine göre her 10 kişiden birinin diyabete bağlı nedenlerle öldüğü düşünülen Avrupa'da en yüksek diyabet prevalansı ülkemizdedir<sup>4,5</sup>. Türk İç Hastalıkları Derneği'nin yürüttüğü 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada diyabetlilerde influenzaya karşı aşılama oranının %9.1 olduğu bildirilmiştir<sup>6</sup>. 2013 yılında yayınlanan 5682 diyabetli hastayı kapsayan epidemiyolojik diaVAX çalışmasında ise diyabetli hastaların %27'sinin influenza, %9.8'inin pnömokok aşısı olduğu, bu konuda eğitim verilen hekimlerin 1 yıllık çalışma süresinde aşı önerme oranlarının artmasıyla aşılama

yüzdelerinin sırasıyla % 63.3 ve % 40.7'e ulaşabildiği saptanmıştır. Yine de her iki aşı için bu oranlar Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization: WHO) önerdiği hedeflerin altındadır<sup>7</sup>.

## 31.2 İNFLUENZA İNFEKSİYONU VE AŞILAMA

İnfluenza, İnfluenza A ve B virüslerinin neden olduğu akut solunum hastalığıdır. Ilıman iklimlerde, özellikle kış aylarında hemen her yıl epidemik olarak görülür. İnfluenza virüsleri antijenik özelliklerini sık değiştirir. Bu nedenle virüslerin yayılımı popülasyonun yeni antijenik özelliği olan virüslere duyarlılığına bağlıdır.

İnfluenza enfeksiyonu yıllık influenza aşısı ile önlenir. İnfluenza aşısının koruyuculuğu esas olarak viral hemagglutininlere karşı virüsü nötralize eden antikorların yapımı ile gerçekleşir. İnfluenza virüsünün yüksek oranda mutasyon özelliği nedeniyle her yıl yeni varyantlar için yeni aşılar geliştirilir<sup>8</sup>. İnfluenza A virüslerinin zarf glikoproteinleri olan hemagglutinin ve nöraminidaz, periyodik olarak antijenik özelliklerini değiştirirler. İnsanları infekte eden influenza A virüsleri arasında üç ana hemagglutinin alt tipi (H1, H2 ve H3) ve iki nöraminidaz alt tipi (N1 ve N2) tanımlanmıştır. Bu glikoproteinlerdeki büyük değişiklikler *antijenik kayma*, küçük değişiklikler *antijenik sapma* olarak isimlendirilir. Antijenik kaymalarda influenza A epidemileri ve pandemileri olurken, antijenik sapmalarda daha lokalize salgınlar ortaya çıkar. Antijenik değişiklikler influenza B virüslerinde daha az gerçekleşir. İnfluenza aşıları trivalan veya kuadrivalandır. Trivalan aşı iki influenza A virüs antijeni ile birlikte bir influenza B virüs antijenini içerirken; kuadrivalan aşı iki influenza A ve iki influenza B antijenini içerir<sup>9</sup>. Dünyada inaktif influenza aşısı ve virülanı zayıflatılmış canlı (atenü) olmak üzere iki tip influenza aşısı üretilmektedir. Türkiye'de halen inaktif tam virüs aşısı bulunmaktadır. Standart doz inaktif influenza aşısı erişkinler için intramüsküler olarak kullanılmak üzere üretilmiştir. Aşılar embriyolu tavuk yumurtasında üretilir.

İnfluenza aşısı her yıl ideal olarak Ekim-Kasım aylarında tek doz olarak yapılmalıdır<sup>10</sup>. Aşılama, -süresi yıldan yıla değişen- influenza sezonu boyunca devam edilmelidir. Aşı hafif solunum yolu enfeksiyonu olan kişilere yapılabilir, orta ve şiddetli enfeksiyonu olan bireylerde ise semptom karışıklığına neden olmamak için ertelenmelidir. İnaktif aşılar, diğer inaktif veya canlı aşılarla birlikte uygulandığında immün yanıtı etkilemez. Bu nedenle influenza aşısı diğer aşılar ile aynı zamanda uygulanabilir, ancak farklı vücut bölgelere uygulanmalıdır. İntramüsküler uygulamada deltoid kası tercih edilir. Gebelikte influenza enfeksiyonu komplikasyon oranı yüksek olduğu için inaktif influenza aşısının gebelik dönemine bakılmaksızın uygulanması önerilmektedir<sup>11</sup>. İnfluenza mortalitesi yılda 10000-30000 kişi civarındadır<sup>12</sup>. Yıllık aşı,

influenza mortalitesini %41 düşürür. Daha önce aşılanmış kişilerde mortalite %75 oranında azalırken ilk kez aşılanan kişilerde mortalite azalması sadece %9'dur. İnfluenza ile ilişkili ölümlerin %90'dan fazlası 60 yaş üstü kişilerde görülür ayrıca yaşlı hastalarda hastalık morbiditesi de artar. Yaşlılarda aşının koruyuculuğu suboptimaldir<sup>13</sup>.

İnaktif aşılar genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etki injeksiyon yerinde ağrıdır. Klinik çalışmalarda nadiren de olsa ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Bazı influenza mevsimlerinde inaktif influenza aşısı uygulaması ile *Guillain-Barré sendromu* riskinin hafifçe arttığı gözlenmiştir. İnfluenza aşısını takiben nadiren IgE ile yönlendirilen hipersensitivite reaksiyonu bildirilmiştir. *Okulorespiratuvar sendrom*, ilk kez 2000-2001 influenza sezonu sırasında Kanada'da tanımlanmıştır. İnaktif aşının uygulanmasından sonraki ilk 24 saat içinde hafif bilateral konjunktivit, yüzde ödem ve solunum semptomları (öksürük, hırıltı vb.) ile karakterizedir. Aşı üretim işlemlerinde değişiklik yapıldıktan sonra görülme sıklığı belirgin olarak düşmüştür. Şiddetli yumurta alerjisi olan kişilere yumurta kaynaklı aşılar önerilmemektedir. Geçmişte grip aşısı ile şiddetli alerjik reaksiyon öyküsü olan kişilere ve 6 aylıktan küçük bebeklere influenza aşısı önerilmemektedir<sup>9</sup>.

### 31.2.1 Diyabet ve İnfluenza Aşısı

Bir influenza salgını sırasında diyabetli hastalar, diyabeti olmayan kişilerden 6 kat daha fazla ve %5-15 mortalite oranı ile hospitalize edilirler<sup>12</sup>. Koroner olayları tetikleyebilen influenza enfeksiyonu, kardiyovasküler riskin 2-4 kat arttığı diyabetli hastalarda daha önemli kardiyovasküler sorunlara neden olabilmektedir. Diyabetli kişilerin aşılanması hastaneye yatma oranlarını ve enfeksiyon komplikasyonlarını azaltmaktadır. Vaka-kontrol çalışmalarında influenza aşısının, grip salgını sırasında diyabetle ilişkili hastaneye başvuru oranını %79'a kadar azalttığı gösterilmiştir<sup>2</sup>. Bu nedenle 6 aylıktan büyük tüm diyabetli hastalara yılda bir influenza aşısı önerilmektedir<sup>2,10,14,15</sup>. Gözlemsel çalışmalarda influenza aşısının 65 yaşın üstündeki diyabetlilerde genç ya da orta yaş diyabetli veya diyabetli olmayan kişilerdeki kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

## 31.3 PNÖMOKOK İNFEKSİYONLARI VE AŞILAMA

Pnömoni, bakteriyemi ve menenjit gibi invazif hastalıklara neden olan pnömokok enfeksiyonları 1 yaş altı çocuklarda, yaşlı erişkinlerde ve kapsüler polisakkarid antijenlerine karşı antikor üretmeyen kişilerde önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. *Streptococcus pneumoniae*'nin yüzey kapsül polisakkaridi, bu organizmaların fagositer hücreler tarafından alınması ve öldürülmesine karşı direnci sağlayan yapıdır. Kapsüle karşı gelişen antikorlar fagositoz ve öldürmeyi kolaylaştırır. Kapsüler polisakkarid şu anda piyasada

bulunan tüm pnömokok aşılarının ana komponentidir. Doksandan fazla farklı pnömokok kapsül serotipi tanımlanmıştır. Bir pnömokok aşısının içine tüm serotipleri koymak mümkün olmadığı için piyasadaki aşılar invazif hastalığa neden olan belli başlı serotiplerin kapsül polisakkaridlerini içermektedir.

Halen kullanım onayı olan iki tip pnömokok aşısı vardır.

- 1) *Pnömokok polisakkarid aşısı (PPSV23; Pneumovax veya Pneumo-23)*. Pnömokok hastalığı vakalarının yaklaşık %85-90'ının etkeni olan 23 pnömokok tipinin kapsül materyalini içerir<sup>16</sup>. Bu aşı yenidoğan ve iki yaşın altındaki bebeklerde zayıf immünojenik olduğu için kullanılmaz, erişkinler için kullanılmaktadır.
- 2) *Pnömokok konjuge aşısı (PCV)*: Bu aşı, başlangıçta PCV7 (*Prevenar 7*) olarak piyasaya çıkmıştır; sonrasında yerini PCV13 (*Prevenar 13*) almıştır. Prevenar 13, hastalığa en fazla neden olan 13 tipin kapsül polisakkaridlerinden ve kovalen bağlarla bağlanmış nontoksik proteinden oluşmuştur. Proteine kovalen bağlanma polisakkaridi yenidoğan ve bebeklerde antijenik hale gelir. Farklı ülkelerde farklı sayıda serotipi olan pnömokok konjuge aşıları mevcuttur. PCV7, yenidoğan ve bebekler için oldukça immünojen olması nedeniyle 2000 yılından itibaren bu yaş grubu için evrensel olarak kullanılmaya başlanmıştır. 2010 yılından sonra bu yaş grubu için PCV13, PCV7'in yerini almıştır. 2012'den itibaren de PCV13 bazı yüksek riskli erişkinler için de önerilmektedir.

Prevenar 7'nin yaygın olarak kullanımı pnömomi nedeniyle hospitalizasyonları azaltmıştır. İlk çalışmalarda PCV13 kullanımı ile de benzer sonuçlar gözlenmiştir. Bu nedenle PCV13'ün erişkinlerde rutin kullanımına ilişkin ciddi öneriler vardır<sup>17</sup>.

Diyabetli hastaların da dahil olduğu pnömokok enfeksiyonu ve pnömokok enfeksiyonlarına bağlı ciddi komplikasyonlar açısından riskli olan kişilerde tek başına PPSV23 aşısı önerilmektedir<sup>18</sup>. Daha yüksek risk grubundaki özellikle immün yetersizliği olan hastalarda ise PCV13 ve PPV23 aşılarının farklı zaman aralıklarında uygulanması önerilmektedir<sup>19</sup>. Her iki aşı da 0.5 mg dozunda verilir. PCV 13 intramüsküler, PPSV23 ise intramüsküler veya subkütan olarak yapılabilir. Pnömokok aşıları diğer aşılarla birlikte uygulanabilir. Birden fazla aşı aynı zamanda verilecekse farklı injektörlerle ve farklı vücut bölgelerine uygulanmalıdır. PPSV23 ve grip aşısı birlikte uygulandığında aşılardan etkinlikleri değişmez. İki aşının birlikte uygulanmasının kronik hastalığı olan yaşlı kişilerde komplikasyonları önlemede tek başlarına uygulamaya göre daha etkili olduğu bildirilmiştir.

Altmış beş yaşın üstündeki tüm erişkinler, 65 yaşından önce aşılanmış olsalar bile bir doz PPSV23 ile aşılanmalıdır. Ancak PPSV23 dozları arasında en az 5 yıl olmalıdır. Bağışıklık sistemi sağlam olan hastalarda PPSV23 ile yeniden aşılama

önerilmez. Halen PCV13 ile erişkinlerin yeniden aşılanması önerilmemektedir.

### 31.3.1 Diyabet ve Pnömokok Aşısı

Pnömokok aşısı tüm çocuklara, kronik akciğer hastalığı, kronik kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, kronik karaciğer hastalığı, alkolizm, koklea implantı, serebrospinal sıvı sızıntısı, immün yetmezlik durumları, fonksiyonel veya anatomik aspleni, bakım evinde kalan hastalar, sigara içenler gibi pnömomi veya invazif pnömokok hastalığı riski taşıyan kişilere, 65 yaş ve üstü tüm erişkinlere önerilir.

Diyabetli kişilerde pnömokok enfeksiyonlarının bakteriyemik formunun ve mortalitesi %50'lere ulaşabilen nozokomial bakteriyemi riskinin yüksek olduğu gözlenmiştir.

İki yaşın üstündeki tüm diyabetlilere polisakkarid pnömokok aşısı önerilmektedir. Diyabetli hasta ilk aşısını 65 yaşından önce olmuşa ve aradan 5 yıldan daha uzun bir süre geçmişse, 65 yaşından sonra bir kez tekrarlanmak üzere pnömokok aşısı olmalıdır. Eğer PVC 13 aşısı uygulanırsa yeniden aşılamaya gerek yoktur. Yeniden aşılanma için diğer endikasyonlar nefrotik sendrom, kronik böbrek hastalığı, transplantasyon sonrası gibi immün yetersizlik durumlarıdır<sup>2,14,15</sup>.

## 31.4 DİYABETLİLERDE HEPATİT B İNFEKSİYONU VE AŞILAMA

Hepatit B virüsü (HBV) oldukça bulaşıcıdır. Diyabetli kişiler diyabet tedavisi ve izlemi sırasında kontamine kanla karşılaşabilmeleri nedeniyle HBV enfeksiyonu riski taşırlar. Virüs, lanset veya glukometre gibi cihazların yüzeyinde görünürde kan olmamasına rağmen uzun süre stabil kalabilir. Bu nedenle lanset, insülin kalemi ve glukoz ölçüm cihazlarının uygun olmayan kullanımları bu hastalarda HBV için risk faktörüdür<sup>20</sup>. Akut HBV enfeksiyonu geçiren hastaların yarısından fazlası asemptomatiktir. Semptomatik hastaların bir kısmı hospitalizasyon gerektirmeden iyileşirken; hospitalize edilen hastalarda ölüm, karaciğer nakli veya iyileşme ile sonuçlanan fulminan hepatit gelişmektedir. Akut hepatit B enfeksiyonunun 23 yaş ve üstü erişkin diyabetlilerde, diyabeti olmayanlara göre, iki kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir<sup>21</sup>. Geçirilmiş ve geçirilmekte olan enfeksiyonu düşündüren HBV kor antijenine karşı antikor seroprevalansı erişkin diyabetli kişilerde, diyabeti olmayanlara göre, %60 daha fazladır<sup>12</sup>. Ayrıca diyabetli hepatit B olgularında fatalite hızının normal kişilere göre daha yüksek olduğuna dair kanıtlar vardır. Akut hepatit B geçiren hastaların %6'sında kronik hepatit gelişir<sup>22</sup>. Kronik enfeksiyon riski hastalığa yakalanma yaşı ile ters orantılıdır. Kronik hepatit gelişme oranının yaşlı diyabetli hastalarda daha yüksek olduğuna inanılmaktadır. Kronik hepatit B'li hastalarda inaktif taşıyıcılık olabileceği gibi %15'den fazla hastada siroz ve hepatoselüler karsinom

gelişebilir. Bu hastalar kronik aktif hepatitli olarak da kalabilirler. Erişkin diyabetli hastalarında kronik nonalkolik karaciğer hastalığı ve karaciğer kanseri riskinin normal kişilere göre iki kat fazla olması nedeniyle eklenen kronik hepatit B enfeksiyonu sonucu karaciğer olayları görülme sıklığı daha da artabilir.

Toplumda HBV enfeksiyonunun kontrolü için aşılama ile primer önleme en önemli mücadele yöntemidir. Halen kullanılan aşılarda oldukça güvenli ve etkindir. Günümüzde plazma kaynaklı aşılarda olmasına rağmen maya veya memeli hücrelerinden elde edilen HBV yüzey antijenini içeren rekombinan aşılarda tercih edilmektedir. Maya kaynaklı aşılarda (Engerix-B), pre-S bölgesi antijenlerini içermez. Hepatit B aşısının üçüncü sınıfı memeli hücrelerinde üretilen rekombinan aşıdır. Bu aşı S antijenine ek olarak pre-S2 (GenHevac B Pasteur) veya pre-S1 ve pre-S2 antijenlerinin ikisini birden içerir<sup>23</sup>. Kontrollü çalışmalarda bu sınıf aşılarda üç doz rejiminde Engerix-B'ye göre daha fazla immünolojik yanıt, buna karşılık iki doz rejimde ise benzer yanıt oluşturduğu gözlemlenmiştir<sup>24</sup>. Hepatit B aşısı ilk aşıdan bir ay sonra ikinci doz ve en erken iki ay sonra üçüncü doz olmak üzere toplam üç doz olarak intramüsküler uygulanmalıdır. Daha önce eksik yapılan dozlar varsa tamamlanmalıdır. Aşı etkinliği (koruyucu anti-HBs düzeyi  $\geq 10$  mIU/mL) yaşla birlikte azalır. Etkinlik 15-29 yaşlarında %95 iken, 70'li yaşlarda %40'a düşer. Ayrıca obezite, sigara içimi ve immünsupresyon tedavi koruyuculuğu azaltır<sup>25</sup>.

Hepatit B aşısı 19-59 yaş aralığında daha önce aşılanmamış bütün erişkin diyabetli hastalara önerilmektedir. Ayrıca 60 yaş ve üstündeki aşılanmamış diyabetli hastalarda da yeterli immün yanıt olasılığı ve risklerin değerlendirilmesinden sonra immünizasyon düşünülebilir<sup>1,14,15</sup>.

Diğer aşılarda için sağlıklı kişilerde önerilen aşılama programları diyabetli hastalarda da benzer şekilde uygulanmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*, 26(2): 510-3, 2003.
2. American Association of Diabetes Educators. Vaccination practices for hepatitis B, influenza, and pneumococcal disease for people with diabetes. *The Diabetes Educator*, 40: 122-4, 2014.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 34 (Suppl. 1): S11-S61, 2011.
4. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract*, 103(2): 206-17, 2014.
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28(2): 169-80, 2013.
6. Biberoglu K. Haydi büyükler aşıya. *Actual Med*, 14: 18-26, 2006.
7. Satman I, Akalin S, Cakir B, et al. diaVAX Study Group. The effect of physicians' awareness on influenza and pneumococcal

vaccination rates and correlates of vaccination in patients with diabetes in Turkey: an epidemiological Study "diaVAX". *Hum Vaccin Immunother*, 9 (12): 2618-26, 2013.

8. Talbot TR, Talbot HK. Influenza prevention update: examining common arguments against influenza vaccination. *JAMA*, 309(9): 881-2, 2013.
9. Hibberd PL. Seasonal influenza vaccination in adults. UpToDate, Topic 7007 Version 59.0, 2014. (www.uptodate.com)
10. CDC Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep*, 62(RR-07): 1-43, 2013.
11. Ahmed AE, Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS. Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90 epidemic. *Lancet*, 346(8975): 591-5, 1995.
12. Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care*, 23(1): 95-108, 2000.
13. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, et al. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care*, 29(8): 1771-76, 2006.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 37(Suppl. 1): S14-S80, 2014.
15. Satman I, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalin S, Salman S; TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu-2013*. Bayt Matbaası, Ankara, (Basım: Mayıs, 2014).
16. CDC Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 46(RR-8): 1-24, 1997.
17. Musher DM. Pneumococcal vaccination in adults. UpToDate, Topic 7021 Version 32.0, 2014. (www.uptodate.com)
18. CDC Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23): updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 59(34): 1102-6, 2010.
19. CDC Advisory Committee on Immunization Practices. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 61(40): 816-9, 2012.
20. CDC Advisory Committee on Immunization Practices. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 60(50): 1709-11, 2011.
21. Schillie S, Smith E, Reilly M, et al. Odds of acute hepatitis B among persons with diabetes at eight emerging infections program sites. *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, 25 October 2011.
22. Hoerger TJ, Schillie S, Wittenborn JS, et al. Cost-effectiveness of hepatitis B vaccination in adults with diagnosed diabetes. *Diabetes Care*, 36(1): 63-9, 2013.
23. Teo EK. Hepatitis B virus vaccination. UpToDate, Topic 3641 Version 14.0, 2014. (www.uptodate.com)
24. Rendi-Wagner P, Kundi M, Stemberger H, et al. Antibody-response to three recombinant hepatitis B vaccines: comparative evaluation of multi centre travel-clinic based experience. *Vaccine*, 19(15-16): 2055-60, 2001.
25. CDC Advisory Committee on Immunization Practices. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part II: immunization of adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 55(RR-16): 1-25, 2006.



KISIM: 8

## **DIABETES MELLITUSTA İLAÇ TEDAVİSİ**



**Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi, BURSA

**ÖZET**

İnsülin; pankreas beta hücrelerinden sekrete edilen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarını etkileyen; polipeptid yapısında güçlü anabolik bir hormondur. Diyabetli hastalarda çeşitli oranlarda kalitatif ve kantitatif insülin eksikliği vardır. İnsülin tedavisi farmakolojik anlamda yerine koyma tedavisidir. 1922 yılından itibaren kullanıma giren sığır ve domuz insülinlerinin yerini, 1980'li yıllardan itibaren insan insülinleri ve ilerleyen yıllarda fizyolojik sekresyona daha benzer etkiye sahip analog insülinler almıştır.

Bugünkü bilgilerimiz doğrultusunda elimizdeki insülin preparatları ile fizyolojik insülin sekresyonunu taklit edebilen, bazal ve bolüs insülin uygulamaları olan bir tedavi uygulamaktayız. En sık kullanılan uygulama metodu cilt altı yağ dokusuna enjeksiyon şeklindedir.

**Tip 1 diyabetlilerde mutlak insülin eksikliği olduğu için hastalığın tanısından itibaren insülin tedavisi kullanmak zorundadırlar.**

**Tip 2 diyabetlilerde tanıdan itibaren insülin kullanımı bir seçenek olmakla birlikte genellikle insülin eksikliği belli bir düzeye geldikten itibaren oral ilaç tedavilerine insülin tedavisi eklenmektedir. Hızlı ya da kısa ve orta etkili insülinlerin hazır karışımı olan bifazik insülinler de günümüzde tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.**

İnsülin; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarını etkileyen; polipeptid yapısında güçlü anabolik bir hormondur. İskelet kası hücreleri ve yağ dokusu hücreleri başta olmak üzere glukozun hücrelere girişini sağlayan insülin, glikojenin hücrelerde depolanmasını artırır, hepatik glukoz çıkışını baskılar, yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder<sup>1,2</sup>. İnsülin eksikliğinde karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında katabolik bir süreç başlar ve bu nedenle mutlak insülin eksikliği olan tip 1 diyabetlilerde eksik olan insülin, zamanında yerine konulmazsa hastalar kısa sürede hayatlarını kaybederler<sup>3,4</sup>.

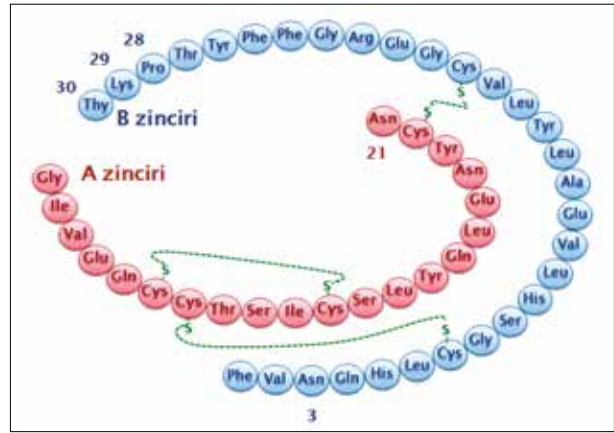
**32.1 İNSÜLİN TÜRLERİ**

**Hayvan insülinleri:** Kan glukoz konsantrasyonunu düzenleyen en etkili maddenin pankreasta olduğu, uzun zamandan beri biliniyor ve araştırılıyordu ancak bu konuda birçok bilim adamının farklı yöntemleri kullanmasına rağmen 1920 yılına kadar henüz bir sonuç alınamamıştı. 1920 yılının sonbaharında Kanada Toronto Üniversitesi Fizyoloji Laboratuvarı'nda Fredrick Grand Banting, Charles Best'le birlikte sığır pankreasının çıkış kanalını bağlayınca pankreasın ekzokrin dokusunda atrofi meydana geldiğini ve bu metod ile pankreasın endokrin sekresyonunu elde edebileceklerini

keşfetti<sup>5</sup>. Elde ettikleri maddeyi, pankreası çıkarılarak diyabetli hale getirilmiş, bir köpeğe injekte ederek yüksek olan kan glukozunun düştüğünü gösterdiler. Aynı üniversitenin Biyokimya bölümünden Prof. James Collip, pankreasın elde edilen bu maddeyi saflaştırarak insanda kullanılabilecek hale getirdi. Sığır pankreasından elde edilen ilk insülin tedavisi 1922 yılında 14 yaşındaki tip 1 diyabetli hasta Leonard Thompson'a uygulandı ve başarılı olduğu görüldü<sup>5</sup>.

İnsülin ilk yıllarda sığır ve domuz pankreasından elde ediliyordu. Mezbahalarda hayvanların kesimi sırasında sığır ve domuz pankreasları alınıp enzimatik parçalanmayı önlemek için hemen donduruluyordu. Dondurulmuş doku daha sonra çözündürülüp asit-etanol ile muamele edilerek insülin çözündürülüyor ve bundan sonra sodyum klorür ile çöktürülüp (presipite) kristalleştiriliyordu bu yolla elde edilen insüline 'kristalize insülin' ismi verilmişti<sup>5,6</sup>. (Daha sonraki yıllarda 'regüler insülin' adı verilen bu ilk elde edilen yöntemden kalma kristalize insülin ismi yıllarca yanlış olarak kullanıldı. Gerçekte bütün insülinler kimyasal bir form olan heksamer dediğimiz bir yapıda kristalleşebilmektedir.) Bu işlemle elde edilen preparatta %80-90 oranında insülin, %10-20 oranında da pankreas kaynaklı polipeptidler ve glukagon bulunuyordu. Bu insülin etkili olmakla birlikte saf olmadığı için glisemik kontrol çok başarılı değildi ve bazı yan etkiler ortaya çıkıyordu<sup>5,7</sup>. Ticari amaçla üretilen insülin preparatlarının içerisindeki insülinler monomer, dimer ve heksamer formlarında karışık halde bulunuyorlardı. Cilt altı yağ dokusuna injekte edilen insülin preparatında bulunan heksamer ve dimer formundaki insülinler ancak monomer haline geçtikten sonra kapillerlere geçip dolaşıma girebilmektedir<sup>6,8</sup>. Bu insülinlerin etkileri cilt altına injekte edildikten sonra bir saat içerisinde başlamakta ve 4-6 saat kadar devam ettikten sonra sona ermekteydi. Cilt altına injekte edilen insülinin cilt altı yağ dokusunda heksamer halinde daha uzun süre kalarak daha yavaş dimer ve monomer haline dönmesi ve bu yolla etki süresinin uzatılmasının imkanı araştırıldı. 1936 yılında H.C. Hagedorn ve B.N. Jensen birlikte regüler insülini protamine bağlayarak, etkisi 2-4 saatte başlayan ve 6-10 saat devam edebilen 'nötral protamin Hagedorn' (NPH) isimli insülini elde ettiler. D.M. Scott ve A.M. Fisher ise birlikte regüler insülini çinkoya bağlayarak etkisi 1-2 saatte başlayan ve 10-15 saat devam edebilen, Lente isimli insülinleri buldular<sup>5</sup>. 1946 yılında NPH ve 1953 yılında da Lente insülin klinik kullanıma girdi<sup>5</sup>.

Bu insülinler, 1970'li yıllarda jel filtrasyon ve iyon değişimi yapan kromatograflerin devreye girmesi ile daha saf (highly purified) insülinler elde edilip kullanılmaya başlandı. Bu insülinlerde alerji, lipodistrofi ve insülin direnci gibi yan etkiler daha az görülmekle birlikte, sığır insülininin insan insülininden 3 amino asidinin (B30, A8 ve A10), domuz insülininin ise insan insülininden 1 amino asidinin (B30) farklı olması nedeniyle bazı hastalarda immün yan etkiler görülebiliyordu. 1980'li yıllarda domuz insülininin insan insülininden farklı olan bir amino asidi değiştirilerek 'yarı-sentetik insan insülini' (*semi synthetic human insulin*) adı verilen insülinler üretilmeye başlandı<sup>5,9</sup>.

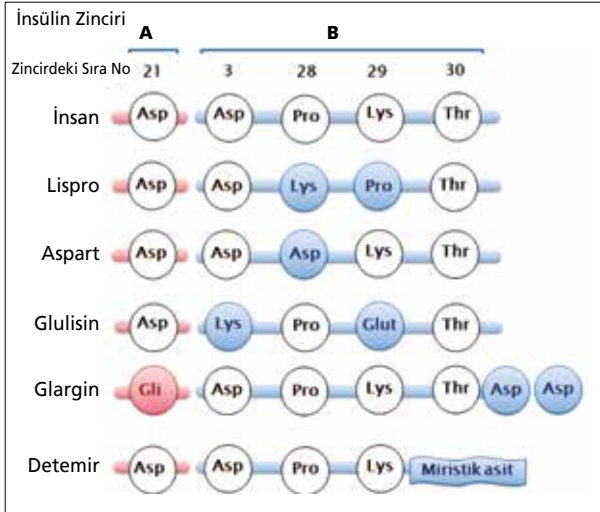


Şekil 32.1. İnsan insülininde aminoasit dizisi

**İnsan insülinleri:** 1980'li yıllarda recombinant deoxy-ribo nucleic acid (DNA) tekniğinin devreye girmesi ile bakteri (*escherichia coli*) ve maya (*saccharomyces cerevisiae*) DNA'sındaki genetik kodlamada değişiklik yapılarak bakteri ve mantarlar tarafından insan proinsülin aminoasit zincirinin sentezlenmesi sağlandı. Elde edilen bu insan proinsülin aminoasit zincirleri kolon kromatografi yöntemi ile ayrıştırılıp temizlenerek içerisinde %99.5-%99.9 konsantrasyonunda saf insan insülini bulunan insülinler günlük tedavide kullanıma girdi (Şekil 32.1)<sup>5,10,11</sup>.

**Analog insülinler:** Saf insan insülinleri ile elde edilen başarı ne yazık ki hedeflenen kadar olmadı. Domuz insülinleri ile insan insülini etki yönünden çok farklı değildi ve insan insülininde hipoglisemi riski daha yüksekti<sup>5,12,13</sup>. İnsan insülinlerinin etkileri öğün sırasında alınan besinlerin periferik kan glukoz konsantrasyonunu yükseltme hızına göre geç kalıyor, öğün sonrası 2-3 saatte periferik kan glukoz konsantrasyonu açlık düzeylerine geri dönmesine rağmen bu insülinlerin etkileri 6-8 saatte kadar devam ediyor ve bu da öğün sonrası geç dönemde hipoglisemi riskini artırıyordu<sup>14</sup>. Bilim adamları bu duruma bir çare olarak rekombinant DNA teknolojisini kullanarak insan insülin aminoasit dizisinde değişiklikler yapmak suretiyle 'analog insülinler'i ürettirtiler (Şekil 32.2). Hızlı etkili analog insülinler insan insülinine göre daha hızlı (5-15 dakika) periferik dolaşıma geçen, etki süresi regüler insan insülinine göre daha kısa (3-4 saat) olan, prandiyal dönemde insülin ihtiyacını karşılayabilecek hipoglisemi riski regüler insüline göre daha düşük insülinler olarak kullanıma sunuldu (Tablo 32.1)<sup>5,15</sup>.

Öğünler arası açlık dönemlerinde glukoz konsantrasyonunu düzenlemek amacı ile kullanılan NPH ve Lente insülinler bu görevi yeteri kadar karşılayamıyorlardı. Bunların etkileri genellikle 10 saati geçmiyor ve cilt altı injeksiyon sonrası regüler insüline benzer bir pik etkisi gösteriyorlardı. Bu insülinler süspansiyon yapısında oldukları için injeksiyon öncesi homojenize edilmek için çalkalanmaları gerekiyordu ve bu çalkalama işlemi her defasında aynı olamıyordu, bu da aynı dozlara rağmen farklı etkiler görülmesine neden oluyordu.



Şekil 32.2. İnsan insülinine göre analog insülinlerdeki aminoasit değişiklikleri

Bilim adamları bu konuda da rekombinant DNA tekniğini kullanarak süspansiyon olmayan, cilt altı dokusundan oldukça yavaş emilen, pik etkisi olmayan, etki süresi bir gün boyunca devam edebilen bazal insülin ihtiyacını karşılayacak insülinler ürettiler (Tablo 32.1)<sup>16-18</sup>.

**Karışım [(premikst; bifazik)] insülinler:** Hızlı veya kısa etkili insülin ile orta etkili insülinlerin belli oranlardaki karışımı olarak piyasaya sunulmaktadır. Analog hızlı etkili lispro ile nötral protamin lispro (NPL) ve analog hızlı etkili aspart insülin ile nötral protamin aspart (NPA) insülinlerin karışımı, ayrıca insan regüler insülini ile NPH insülin karışımları bulunmaktadır (Tablo 1). Bu insülinler, günde iki doz (sabah ve akşam) öğün öncesi uygulanarak hem prandiyal hem de bazal gliseminin kontrol edilmesi hedeflenmektedir<sup>20</sup>.

## 32.2 İNSÜLİN PREPARATLARININ SAKLANMA KOŞULLARI

Kartuşlar ve kullanılmamış flakonlar buzdolabı kapağında 2 - 6°C derecede, üzerindeki son kullanma tarihine kadar saklanabilirler. Kartuşlar ve kullanılmakta olan flakonlar ise 25°C dereceyi geçmeyen koşullarda, el çantasında ve ceket cebinde 4 hafta kadar saklanabilir. Yüksek ısıda (güneş ışığında, otomobilin içerisinde, radyatörün yanında, çok sıcak ev ortamında) bırakılma veya mikrodalga ile etkilenme, insülinlerin aktivitesini azaltır. Bu konu hastalara önemle belirtilmelidir.

Tablo 32.1. Günümüzde kullanımda olan insülin preparatları.

İnsülin tipi	Jenerik adı	Piyasa adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
<b>Prandiyal (bolus) insülinler</b>					
Kısa etkili	Regüler insan insülini	Actrapid HM®	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
		Humulin R®			
Hızlı etkili	Lispro	Humalog®	15 dk	30-90 dk	3-5 st
	Aspart	NovoRapid®			
	Glulisin	Apidra®			
<b>Orta etkili insülinler</b>					
Orta etkili	NPH insan insülin	Humulin N®	1-3 st	8 st	12-16 st
		İnsulatard HM®			
<b>Bazal insülinler</b>					
Uzun etkili	Glargin insülin	Lantus®	1 st	Piksiz	20-26 st
	Detemir insülin	Levemir®			
<b>Hazır karışım insülinler</b>					
İnsan insülini (Regüler + NPH)	%30 regüler + %70 NPH insan insülin	Humulin M 70/30®	30-60 dk	Değişken	10-16 st
		Mixtard HM 30®			
Hazır karışım analog	%25 lispro insülin + %75 lispro protamin insülin	Humalog Mix25®	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%50 lispro insülin + %50 lispro protamin insülin	Humalog Mix50®			
	%30 aspart insülin + %70 aspart protamin insülin	NovoMix 30®			
<b>UltraUzun Etkili (Bazal Analog) (Türkiye'de pazarlanmıyor)</b>	Degludec insülin	Tresiba®	2 st	Piksiz	40 st



Oral ilaçlarla kontrol edilemeyen tip 2 diyabetliler.

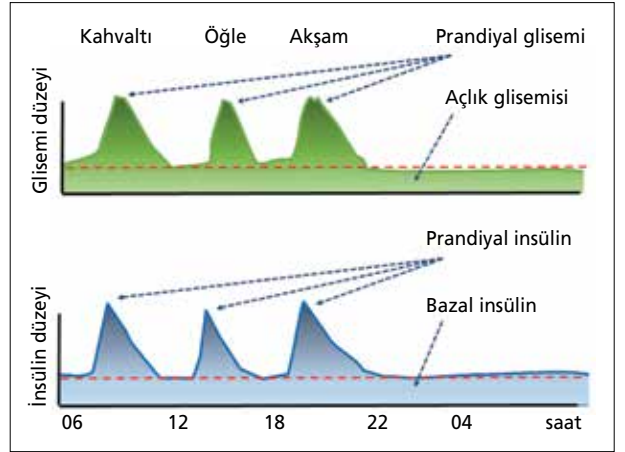
Tıbbi beslenme tedavisi (TBT; diyet) ile kontrol edilemeyen gestasyonel diabetes mellitus (GDM).

### 32.5 FİZYOLOJİK İNSÜLİN SEKRESYONUNA GÖRE İNSÜLİN TEDAVİ PRENSİPLERİ

İnsülin, diyabeti olmayanlarda kan glukoz konsantrasyonu fizyolojik sınırlarda olacak şekilde pankreas beta hücrelerinden 10-15 dakikada bir düzenli olarak atımlar (*puls*) şeklinde sekrete edilir<sup>31-33</sup>. Pankreas beta hücrelerinden sekrete edilen insülin, portal dolaşım sistemi ile doğrudan karaciğere gelir ve %50'si karaciğer tarafından dolaşımından alınır, geriye kalan %50'si (15-20 mIU/L) öğünler arası açlık dönemlerinde hepatik glukoz çıkışını baskılamaya ve periferik dolaşımdaki glukoz konsantrasyonunu fizyolojik düzeylerde tutmak için yeterli olurken öğün zamanlarında periferik dolaşımdaki insülin konsantrasyonu oldukça yüksek (60-80 mIU/L) düzeylere çıkar<sup>31-33</sup>. İnsülin tedavisinde bu fizyolojik insülin sekresyonunu taklit edebilmek şüphesiz en ideal tedavi yöntemidir. Bugünkü koşullarda cilt altı insülin tedavisinde (*pompa tedavisi hariç*) elimizdeki tek bir insülin türü ile bu sekresyonu taklit edebilmemiz ne yazık ki mümkün değildir. Uzun/orta etkili ve hızlı/kısa etkili olmak üzere farklı özelliklerde olan insülinleri birlikte kullanmamız gerekmektedir (Tablo 32.1). Fizyolojik insülin sekresyonunun farklı hızlarını tedavi amaçlı olarak bazal ve prandiyal sekresyonlar olmak üzere ikiye ayırabiliriz:

**Bazal insülin sekresyonu:** Öğünler arası açlık dönemlerindeki insülin sekresyonuna bazal insülin sekresyonu ismi verilmektedir. Konuyu açıklayabilmek için bir benzetme yaparsak; diyabeti olmayan, istirahat halindeki bir kişi 24 saat süre ile hiç besin almazsa periferik dolaşımda glukoz konsantrasyonu ve insülin konsantrasyonu önemli bir yükselme veya düşme olmadan hafif oynamalarla başlangıç düzeylerinde devam eder. 'Bazal insülin sekresyonu' ismi verilen bu sekresyon, günlük insülin ihtiyacının %40-60'ını oluşturur (Şekil 32.4).

**Prandiyal insülin sekresyonu:** Diyabeti olmayan ve günde 3 ana öğün olarak beslenen bir kişinin öğün sonrasındaki 45-60 dakika içerisinde sindirim sisteminden emilerek kana geçen besinlerin kan glukoz konsantrasyonunu yükseltmesine paralel olarak beta hücrelerinden sekrete edilen insülin atakları sıklaşır, piklerinin yükseklikleri artar. Bu yolla periferik dolaşımdaki insülin konsantrasyonu artar ve takiben 2.-3. saat civarında kan glukoz konsantrasyonunun tekrar öğün öncesi duruma dönmesi ile birlikte, kan insülin konsantrasyonu da açlıktaki düzeyine geri döner. Bu insülin sekresyonuna 'prandiyal insülin sekresyonu' ismi verilmektedir. Prandiyal insülin sekresyonu ismi verilen bu sekresyon günlük insülin ihtiyacının %40-60'ını oluşturur (Şekil 32.4).



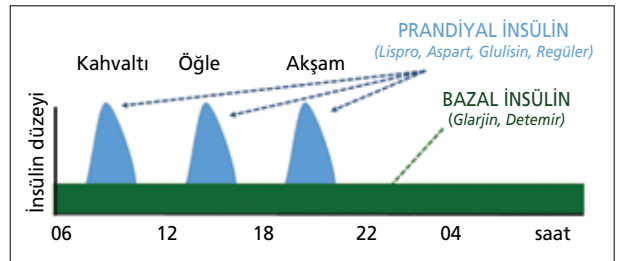
Şekil 32.4. Fizyolojik insülin sekresyonunun tedavi amaçlı bazal ve prandiyal olarak değerlendirilmesi

### 32.6 İNSÜLİN TEDAVİSİNİN KULLANIM HEDEFLERİ

Farmakolojik anlamda yerine koyma tedavisi olan insülin tedavisinde insülinleri başlıca üç hedefe yönelik olarak kullanılmaktadır.

**1. Bazal sekresyonu taklit etmek:** Uzun ya da orta etkili (glargin, detemir ve NPH) insülinler yemekler arası açlık dönemlerinde karaciğerden glukoz çıkışını baskılar, glukoneojenez, lipoliz ve ketogenez gibi metabolik olayları düzenlemekte etkili olurlar (Şekil 32.5). Etkileri 20-24 saat süren glargin ve detemir, bazal sekresyonu taklit eder. Hasta, öğünlerde yemek yemese de bu insülinlerin uygulanmasına devam edilmesi gerekir. NPH insülinin etkisi 16 saat civarında olduğu için gece saat 22:30 civarında ara öğün öncesi uygulandığında sabaha kadar olan açlık dönemindeki bazal sekresyona eşdeğer olabilmektedir.

**2. Prandiyal sekresyonu taklit etmek:** Hızlı etkili insülinler (lispro, aspart ve glulisin) ve kısa etkili regüler insan insülini, öğün sonrası glukozun iskelet kası, yağ dokusu ve diğer periferik dokuların hücrelerine girişini ve metabolize edilmesini düzenleyerek gliseminin fizyolojik düzeylerden



Şekil 32.5. Fizyolojik insülin sekresyonunu taklit eden bazal ve prandiyal insülin tedavisi

daha fazla yükselmesini kontrol etmekte etkili olur. (Şekil 32.5). Bu insülinler bazı nedenlerle hasta beslenemez ise o öğün için daha düşük dozda veya duruma göre hiç uygulanmayabilirler.

**3. Düzeltici insülin tedavisi:** Glisemi durumunun günlük aktivite, beslenme, hastalık ve diğer nedenlerle düzgün gitmediği durumlarda açlık ve tokluk kan glisemi düzeylerindeki düzensizliklere göre insülin dozlarında düzeltici değişiklikler yapılır veya tedaviye ilave insülin eklenebilir.

## 32.7 TIP 1 DİYABETTE İNSÜLİN TEDAVİSİ

Tip 1 diyabetli hastalarda pankreas beta hücreleri fonksiyonlarını hemen hemen tamamen kaybettiklerinden endojen insülin sekresyonu hemen hiç yoktur. İdeal insülin tedavisi için sağlıklı bireylerdeki bazal ve prandiyal olmak üzere her iki komponente ve gereğinde düzeltici tedaviye de gereksinim vardır.

Tip 1 diyabetlilerde insülin tedavisine başlarken uygulanacak günlük toplam insülin dozu, hastanın kilosuna göre hesaplanır. Genellikle insülin dozu kilo başına 0.3-0.5 IU olarak hesaplanır (Örnek 1).

Tedavimizi analog insülinlerle yapacak olursak; tedavi için hesaplanan günlük toplam dozun yarısı (%40-60) bazal, diğer yarısı (%40-60) ise prandiyal insülin olarak uygulanır. Bazal insülin genellikle günde 1 doz olarak, bazı durumlarda (çok yüksek doz gerektiği veya etkisinin bireysel nedenlerle daha kısa sürdüğü) günde 2 doza bölünmüş olarak uygulanabilir. Prandiyal insülin, ana öğünlerden 5-15 dakika önce günde 3 defa uygulanır (Örnek 1).

Tedavimizi insan insülinleri ile yapacak olursak; hesaplanan günlük toplam doz dört eşit parçaya bölünür bunlardan 3 tanesi öğünler öncesi regüler insan insülini olarak 1 tanesi de gece saat 22:30'da ara öğün öncesi NPH insülin olarak uygulanır (Örnek 1).

Her iki insülin türü için de mutlaka bilinmesi gereken en önemli nokta, başlangıç dozlarının kan glukoz kontrolü için yeterli olmayacağıdır. Bu doz, sadece ilk insülin dozu olarak uygulanan dozun hipoglisemi riskini en düşük düzeyde tutmayı hedeflemektedir. Günlük glisemi takiplerine göre düzeltici insülin tedavisi gerekecektir.

## 32.8 DÜZELTİCİ İNSÜLİN TEDAVİSİ DOZLARININ HESABI

**Analog insülinler için düzeltici insülin tedavi dozlarının hesabı:** Analog uzun etkili insülinler (glargin ve detemir) için düzeltici doz sabah, öğle ve akşam öğün öncesi açlık glisemi

düzeylerinin hedef değerlerde olup olmadığına göre karar verilir. Eğer bireysel bir kontrendikasyon (hipoglisemiyi hissetmeme, ileri yaş, serebrovasküler veya kardiyak sorunlar vb.) yoksa, değerlerin 70-120 mg/dL, ortalama 100 mg/dL civarında olması önerilmektedir. Açlık glisemileri 3-4 gün üst üste 140 mg/dL üzerinde ise 2 IU; 250 mg/dL ve üzerinde ise 4 IU artırılması önerilmektedir. Bu işleme açlık glisemileri istenen hedef değerlere ulaşmaya kadar devam edilir. Açlık glisemileri 3-4 gün üst üste 70 mg/dL ve altında bulunan hastalarda bazal insülinin dozu 2 IU azaltılır.

Analog hızlı etkili insülinler (lispro, aspart ve glulisin) de düzeltici dozun hesabı, öğün (sabah, öğle ve akşam) sonrası 2-4 saatlerdeki glisemi düzeylerinin hedef değerlerde olup olmadığına göre karar verilir. Eğer bireysel bir kontrendikasyon (hipoglisemiyi hissetmeme, ileri yaş, serebrovasküler veya kardiyak sorunlar vb.) yoksa, bu saatlerdeki glisemi düzeylerinin genellikle  $\leq 40$  mg/dL, bazı kılavuzlara göre  $< 160$  mg/dL olması önerilmektedir. Uygulanacak düzeltici dozun hesabı insülin duyarlılığına göre yapılır. Hızlı etkili analog insülinler için insülin duyarlılığının hesaplanmasında 1800 rakamı günlük toplam insülin dozuna bölünür. Bulunan rakamın anlamı yemek öncesi uygulanan hızlı etkili insülin dozuna ekleyeceğimiz her 1 IU hızlı etkili insülinin glisemi düzeyinde ortalama kaç mg/dL'lik bir düşme yapacağını göstermektedir (Örnek 1).

**İnsan insülinleri için düzeltici insülin tedavi dozlarının hesabı:** İnsan insülini uygulanan hastalarımızda gece saat 22:30'da uygulanan NPH insülinin yeterli olup olmadığına sabah açlık glisemi düzeylerinin hedef değerlerde olup olmadığına göre karar verilir. Bu değerlerin 70-120 mg/dL, ortalama 100 mg/dL civarında olması önerilmektedir.

Sabah açlık glisemileri 3-4 gün üst üste  $> 140$  mg/dL ise 2 IU,  $\geq 250$  mg/dL ise 3-4 IU artırılması önerilmektedir. Bu işleme sabah açlık glisemileri istenen hedef değerlere ulaşmaya kadar devam edilir. Açlık glisemileri 3-4 gün üst üste 70 mg/dL ve altında bulunan hastalarda NPH insülinin dozu 2 IU azaltılması önerilmektedir.

Öğün öncesi uygulanan regüler insan insülinlerde düzeltici dozun hesabı öğün (sabah, öğle ve akşam) sonrası 2-6 saatlerdeki glisemi düzeylerinin hedef değerlerde olup olmadığına göre karar verilir. Bu saatlerdeki glisemi düzeylerinin genellikle  $\leq 140$  mg/dL, bazı kılavuzlara göre  $< 160$  mg/dL olması hedeflenmektedir. Kısa etkili insan insülinleri için insülin duyarlılığı, 1500 rakamı günlük toplam insülin dozuna bölünerek hesaplanır. Bulunan rakamın anlamı, yemek öncesi uygulanan regüler insan insülin dozu na ekleyeceğimiz her 1 IU regüler insan insülininin glisemi düzeyinde ortalama kaç mg/dL'lik azalma yapacağını göstermektedir (Örnek 1).

**Karbonhidrat sayımı:** Öğün öncesi yapılacak prandiyal insülin dozuna karar vermek için o öğünde alınacak karbonhidrat miktarı belirlenerek doz düzenlemesi yapılır. Bilindiği



gibi karbonhidratı yüksek olan besinler (ekmek, makarna vb.) karbonhidratı düşük olan besinlere (et, sebze vb.) göre daha fazla insülin gerektirmektedir.

Analog insülinler için 500 rakamı, regüler insan insülini için 450 rakamı günlük toplam insülin dozuna bölünerek 1 IU insülinin öğünde alınacak kaç gram karbonhidrat için yeterli olacağını gösterir. Buradan hareketle o öğünde kaç gram karbonhidrat alınacaksa ona göre insülin dozu hesaplanır (Örnek 1).

## 32.9 TIP 2 DİYABETTE İNSÜLİN TEDAVİSİ

Tip 2 diyabetlilerde tanı konulmasından itibaren insülin tedavisi bir seçenek olmakla beraber insülin tedavisine başlamak için genellikle bazı kriterlerin oluşması beklenir (Tablo 32.2).

Tip 2 diyabetli hastanın insüline başlamasında tip 1 diyabetlilerden farklı olarak çeşitli seçenekler vardır<sup>34</sup>.

### 32.9.1 Tip 2 Diyabetlilerde İnsülin Tedavisine Başlama Metodları

1. Oral ilaç tedavisine orta etkili insülin tedavisinin eklenmesi
2. Oral ilaç tedavisine uzun etkili (bazal insülin) tedavisinin eklenmesi
3. Oral ilaç ve bazal insülin tedavisine hızlı ya da kısa etkili (prandiyal) insülin tedavisinin eklenmesi
4. Oral ilaç tedavisine hazır karışım insülin (premix) insülin tedavisinin eklenmesi.

Hangi metodu uygulayacağımıza evde kan şekeri ölçüm sonuçları ve hastanın tedavi konusunda performansı ve istekliliği göz önüne alınarak hasta ile birlikte karar verilmesi uygun olur.

Tablo 32.2. Tip 2 diyabetli hastalarda insülin tedavisi endikasyonları.

• Oral antidiyabetik ilaçlara primer ya da sekonder yanıtızlık
• Oral antidiyabetik ilaçlara karşı alerji ya da yan etki görülmesi
• Gebelik ve laktasyon
• Akut metabolik dekompanzasyon Diyabetik ketoasidoz Nonketotik hiperozmolar durum Laktik asidoz
• Özel durumlar İnfeksiyon, travma, cerrahi girişim, karaciğer ve böbrek yetersizliği vb.
• Aşırı kilo kaybı
• Sekonder diyabet Glukokortikoid kullanımı

**1. Oral ilaç tedavisine NPH insülin eklenmesi:** Hastanın gün boyu glisemileri hedef değerlerde, sadece sabah glisemileri yüksek ise hasta kullanmakta olduğu oral diyabet ilaçlarını değiştirmeden tedaviye gece saat 22:30'da orta etkili NPH insülin eklenebilir. NPH insülin başlangıç dozu genellikle 4 IU olarak hesaplanır. NPH insülin tedavisi başlandıktan sonra (herhangi bir kontrendikasyon yoksa) sabah glisemileri 100-140 mg/dL oluncaya kadar 3-4 günde bir NPH dozunun 2-4 IU artırılması önerilmektedir.

**2. Oral ilaç tedavisine uzun etkili (bazal) insülin eklenmesi:** Hastanın gün boyu 2. saat tokluk glisemileri hedef değerlerde ancak açlık glisemileri yüksek veya tokluk glisemileri de hedeften yüksek ise hasta kullanmakta olduğu oral diyabet ilaçlarını değiştirmeden tedaviye uzun etkili (glargin veya detemir) insülin eklenmesi önerilmektedir. (Hasta pioglitazon kullanıyorsa pioglitazon ve insülinin su tutucu özellikleri göz önünde bulundurularak oluşabilecek bir kalpyetersizliği yönünden hasta değerlendirilmeli, eğer risk görülüyorsa pioglitazon tedavisi sonlandırılmalıdır.)

Uzun etkili insülinlerin başlangıç dozu aşağıdaki iki yoldan birisi ile hesaplanır:

1. **Metod:** Hastanın kilosu başına günde 0.1-0.2 IU olarak hesaplanır.
2. **Metod:** Hastaya başlangıç dozu olarak 10 IU kabul edilerek bu dozla başlanması.

Bu her iki metod için de mutlaka bilinmesi gereken en önemli nokta, başlangıç dozunun kan glukoz kontrolü için yeterli olmayacağıdır. Bu doz sadece ilk insülin dozu olarak uygulanan dozun hipoglisemi riskini en düşük düzeyde tutmayı hedeflemektedir.

**Uzun etkili insülin dozunun titre edilmesi:** Bazal insülin tedavisi başladıktan sonra (herhangi bir kontrendikasyon yoksa) genellikle kan glukoz izlemindeki diğer değerler de göz önünde bulundurularak sabah glisemi düzeyi 100-140 mg/dL oluncaya kadar 3-4 günde bir dozun 2-4 IU artırılması önerilmektedir.

**3. Oral ilaç ile birlikte uygulanan uzun etkili insülin tedavisine hızlı/orta etkili (prandiyal) insülin tedavisinin eklenmesi (Bazal Plus Tedavi):** Günlük bazal insülin dozu 0.5-0.6 IU/kg. düzeyine geldiği halde glisemi kontrol edilemiyorsa veya 2.-3. saat tokluk glisemilerinden bazıları hedef değerden yüksek bulunuyorsa tedaviye bir doz prandiyal insülin (lispro, aspart, glulisin veya regüler insülin) eklenmesi önerilmektedir.

Bazal insülin tedavisine prandiyal insülinin hangi öğün öncesine eklenmesine karar verirken öğün sonrası 2. saat glisemileri göz önüne alınır ve öğün sonrası 2. saat glisemisi en yüksek olan öğünün öncesinde hızlı veya kısa etkili insülin uygulanır. Bazı araştırmacılar öğün farkının çok önemli olmadığını, en yoğun beslenmenin olduğu öğün öncesine insülin eklemenin daha uygun olacağını belirtmektedir.

Günlük glisemi izleminde açlık glisemi düzeyleri normal, bütün öğünlerden sonraki 2. saat glisemi düzeyleri yüksek ise bazal-bolüs insülin tedavisine geçilmesi önerilmektedir.

**Oral ilaç ile birlikte uygulanan uzun etkili insülin tedavisine eklenen hızlı/kısa etkili (prandiyal) insülin dozunun düzeltilmesi:** Bazal insülin tedavisine bolüs insülin tedavisi ekleme durumunda başlangıç dozu kilo başına 0.1 IU veya öğün başına 4 IU olabilir. Prandiyal insülin dozunun titrasyonu için öğün sonrası 2.-3. saat glisemi düzeyi göz önüne alınmalıdır (Örnek 1).

Tip 2 Diyabetli hasta öğün öncesi yapılacak Prandiyal insülin dozunu hesaplamak için karbonhidrat sayımı yöntemini de kullanabilir (Örnek 1).

**4. Oral ilaç tedavisine hazır karışım insülin (premix) insülin tedavisinin eklenmesi:** Hazır karışım insülinler, hızlı etkili lispro ile NPL veya aspart ile NPA insülinlerinin karışımını ya da kısa etkili regüler insan insülini ile NPH insülin karışımlarını içerir (Tablo 32.1).

Karışım insülinler günde iki doz uygulanarak hem açlık hem de prandiyal dönemlerdeki glisemi düzeylerini kontrol etmek amacı ile üretilmiştir. Oral ilaç tedavilerine ek olarak veya tek başına uygulanmaktadır<sup>34</sup>. Bu insülinler genellikle sabah ve akşam öğünlerinden önce olmak üzere günde iki defa uygulanır. Bazı durumlarda üçüncü doz olarak öğle yemeklerinden önce de tedaviye eklenebilir. Günde iki doz uygulanıyor olması bir avantaj gibi görüle de hazır preparatın içerisinde hızlı veya kısa ve orta etkili insülin oranlarının önceden belirlenmiş olması nedeni ile düzeltici doz uygulanması gereken durumlarda her iki tür insülin dozunun sabit oranda değişmesi, günlük kullanımdaki esnekliği zorlaştırmaktadır.

Tip 2 diyabetli hastalarda hazır karışım insülin tedavisine başlarken uygulanacak günlük toplam insülin dozu hastanın bulunduğu kiloya göre hesaplanır. Genellikle insülin dozu kilo başına 0.3-0.5 IU olarak hesaplanır. Günlük toplam doz 2 veya 3 parçaya bölünür. Genellikle önerilen iki eşit parçaya bölüp yarısını sabah kahvaltı öncesi diğer yarısını da akşam öğünü öncesinde yapmaktır. Bazı araştırmacılar üç eşit parçaya bölüp iki dozunu sabah bir dozunu akşam yapmak şeklinde önermektedirler. Düzeltici dozların hesabı günlük glisemi izlemine göre yapılır<sup>35</sup>.

## 32.10 İNSÜLINİN CİLT ALTI YOLUNDAN BAŞKA YOLLARLA UYGULANMASI

Hızlı veya regüler insülinler, cerrahi girişim sırasında ve acil durumlarda damar içi kullanılabilirler, eğer bu yolla uygulanamıyorsa intramüsküler injeksiyon yolu ile kullanılabilir. İntramüsküler uygulamada insülin, cilt altına göre periferik dolaşıma çok daha hızlı geçer ancak injeksiyon

daha ağırlıdır. Uzun etkili insülinler (NPH, lente, glargin ve detemir) damar içi kullanılamaz.

Banting ve daha sonra birçok araştırmacı insülini ağızdan vermeyi denediler ama bağırsak peptidleri molekülü parçaladığı için etkili olmadı. Solunum yolu ile uygulama çalışmaları ümit verici görülmesine rağmen uzun süreli kullanımda istenilen başarı elde edilemedi.

Intraperitoneal injeksiyon (implante edilen pompalar), günümüzde ilginç çalışmalara sebep oldu. Buradan uygulanan insülininin önemli bir kısmı portal dolaşıma gitmektedir. Bazı araştırmalarda bu yöntemle gliseminin daha iyi kontrol edilebildiği ve daha az hipoglisemi görüldüğü bildirilirken diğer bazı çalışmalarda ise cilt altı uygulama ile fark olmadığı gösterilmiştir<sup>36</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865): 799-806, 2001.
2. Cheatham B, Kahn CR. Insulin action and the insulin signaling network. *Endocr Rev*, 16(2): 117-42, 1995.
3. Miles JM, Rizza RA, Haymond MW, et al. Effects of acute insulin deficiency on glucose and ketone body turnover in man: evidence for the primacy of overproduction of glucose and ketone bodies in the genesis of diabetic ketoacidosis. *Diabetes*, 29(11): 926-30, 1980.
4. Delaney MF, Zisman A, Kettle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 29(4): 683-705, 2000.
5. Gough S, Narendran P. Insulin and Insulin Treatment. In: 'Textbook of Diabetes. 4th edition. Eds: Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B. Birmingham, USA, Blackwell Publishing, 2010, pp. 427-39'.
6. Binder C, Lauritzen T, Faber O, et al. Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care*, 7(2): 188-99, 1984.
7. Reuting RE. Progress notes on fifty diabetic patients followed 25 or more years. *Arch Intern Med*, 86(6): 891-7, 1950.
8. Søeborg T, Rasmussen CH, Mosekilde E, et al. Absorption kinetics of insulin after subcutaneous administration. *Eur J Pharm Sci*, 36(1): 78-90, 2009.
9. Brange J, Owens DR, Kang S, et al. Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. *Diabetes Care*, 13(9): 923-54, 1990.
10. Chien YW. Human insulin: basic sciences to therapeutic uses. *Drug Dev Ind Pharm*, 22(8): 753-89, 1996.
11. Heinemann L, Richter B. Clinical pharmacology of human insulin. *Diabetes Care*, 16 (Suppl.3): 90-100, 1993.
12. Berger W, Keller U, Honegger B, et al. Warning symptoms of hypoglycaemia during treatment with human and porcine insulin in diabetes mellitus. *Lancet*, 1(8646): 1041-4, 1989.
13. Airey CM, William DR, Martin PG, et al. Hypoglycaemia induced by exogenous insulin: "human" and animal insulin compared. *Diabet Med*, 17(6): 416-32, 2000.
14. Dimitriadis G, Gerich J. Importance of timing of preprandial subcutaneous insulin administration in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 6(4): 774-7, 1985.
15. Heinemann L. Hypoglycemia and insulin analogues: is there a reduction in the incidence? *J Diabetes Complications*, 13(2): 105-14, 1999.
16. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli C, et al. Better long-term glycaemic control with the basal insülin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med*, 21(11): 1213-20, 2004.
17. Heise T, Nosek L, Rønn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*, 53(6): 1614-20, 2004.

18. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med*, 24(6): 635-42, 2007.
19. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*, 352(2): 174-83, 2005.
20. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*, 28(2): 260-5, 2005.
21. Torlone E, Pampanelli S, Lalli C, et al. Effects of the short-acting insulin analog [LYS(B28),PRO(B29)] on postprandial blood glucose control in IDDM. *Diabetes Care*, 19(9): 945-52, 1996.
22. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, et al. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 23(5): 583-8, 2000.
23. Bolli GB, Di Marchi R, Park G, et al. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia*, 42(10): 1151-67, 1999.
24. Becker RHA. Insulin glulisine complementing basal insulins: a review of structure and activity. *Diab Technol and Ther*, 9(1): 109-21, 2007.
25. Duckworth WC. Insulin degradation: mechanisms, products, and significance. *Endocr Rev*, 9(3): 319-24, 1988.
26. Xuxia W, Garvey W. Insulin Action. In: 'Textbook of Diabetes. 4th edition. Eds: Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B. Birmingham, USA, Blackwell Publishing, 2010, pp. 104-25'.
27. Koivisto VA, Felig P. Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetic patients. *Ann Intern Med*, 92(1): 59-61, 1980.
28. Frid A, Linde B. Intraregional differences in the absorption of unmodified insulin from the abdominal wall. *Diabet Med*, 9(3): 236-9, 1992.
29. Rönnemaa T, Koivisto VA. Combined effect of exercise and ambient temperature on insulin absorption and postprandial glycemia in type I patients. *Diabetes Care*, 11(10): 769-73, 1988.
30. Klemp P, Staberg B, Madsbad S, et al. Smoking reduces insulin absorption from subcutaneous tissue. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 284(6311): 237, 1982.
31. Jones PM, Shanta JP. Islet Function and Insulin Secretion. In: 'Textbook of Diabetes. 4th edition. Eds: Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B. Birmingham, USA, Blackwell Publishing, 2010, pp. 87-103'.
32. Hutton JC. The insulin secretory granule. *Diabetologia*, 32(5): 271-81, 1989.
33. Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion: implications for health and disease. *Diabetologia*, 43(4): 393-410, 2000.
34. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 357(17): 1716-30, 2007.
35. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, et al. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab*, 13(8): 677-84, 2011.
36. Rizza R, Gerich J, Haymond M, et al. Control of blood sugar in insulin-dependent diabetes: comparison of an artificial endocrine pancreas, subcutaneous insulin infusion and intensified conventional insulin therapy. *N Engl J Med*, 303(23): 1313-8, 1980.

## ÖRNEK DOZ HESAPLAMALARI

**Tip 1 diyabet hastası:** Yeni tanı tip 1 diyabetli, 60 kilo olan bir hasta için önerilecek günlük başlangıç dozunun hesaplanması; genellikle başlangıç insülin dozu kilo başına 0.3-0.5 IU olarak hesaplanır.

$$60 \times 0.3 = 18 \text{ IU veya } 60 \times 0.5 = 30 \text{ IU}$$

Bu hastamız için insülinin başlangıç dozu 18 veya 30 IU veyahut ta bu iki değer arasında olacaktır. Burada hastamızın genel durumuna, hastanın hipoglisemi riskini göz önünde bulundurarak bu iki doz aralığında bir tercih yapmamız uygun olur.

**Analog insülin tedavisi için doz hesabı:** Hastamıza analog insülin uygulayacak olursak günlük toplam dozun yarısı uzun etkili insülin (bazal) günde 1 doz olarak (sabah kahvaltı öncesi, akşam yemek öncesi veya gece saat 22:30 ara öğün öncesinin herhangi birinde) uygulanır. Geriye kalan yarısı üç eşit parçaya bölünüp hızlı etkili insülin olarak her öğün öncesi uygulanır.

18 IU olarak başlamaya karar verirsek;

9 IU uzun etkili (bazal) 1, doz,

9 IU hızlı etkili (her öğün öncesi 3 IU) prandiyal) insülin uygulanır.

**İnsan insülin tedavisi için doz hesabı:** Hastamıza insan insülini uygulayacak olursak günlük toplam dozu 4 eşit parçaya böleriz. 3 parçası her öğün öncesi regüler, geriye kalan 1 parçası gece saat 22:30'da ara öğün öncesi NPH insülin olarak uyguluyoruz.

18 IU olarak başlamaya karar verirsek;

18/4: 4.5 IU (hesaplama sırasında burada olduğu gibi buçuklu çıkarsa hastanın beslenme durumuna göre bunu bir üst veya bir alt rakam olarak kabul edebiliriz.)

Örneğin: 4 IU Orta etkili NPH insülin 1 doz,

14 IU Öğünler öncesi regüler (prandiyal) insan insülini (Sabah 5, Öğle 4, Akşam 5 IU) uygulayabiliriz.



**Prandiyal analog insülin için düzeltici doz hesabı:** Günün diğer 2. saat tokluk glisemileri hedef değerlerde, akşam yemek sonrası 2. saat tokluk glisemileri 3-4 gündür 220 mg/dL bulduğumuz hastamızda 2. saat hedef gliseminin 120 mg/dL olmasını istiyoruz.

Günlük toplam insülin dozu 18 IU olan hastamızın insülin duyarlılığı  $1800/18=100$  mg/dL'dir. Bu hesaba göre prandiyal uygulanan insülin dozuna eklediğimiz her 1 IU hızlı etkili insülin glisemi düzeyinde ortalama 100 mg/dL'lik bir düşme yapacaktır. Hastamızın tokluk glisemisi 220mg/dL olduğuna göre:

$(220-120) / 100 = 1$  IU (bizim hastamızın akşam uyguladığı prandiyal insülin dozunu 1 IU artırmamız uygun olacaktır.

**Karbonhidrat sayımına göre insülin tedavisi:** Öğünlerde alacağı besinlerin içerisindeki karbonhidrat miktarını hesaplayabilen hastalarımızda uygulanabilir.

Hastamız analog insülin kullanıyor günlük toplam dozu 18 IU öğün öncesi açlık glisemisi 210 mg/dL 2. Saat tokluk glisemi hedefi 100 mg/dL, öğünde 100 g karbonhidrat içeren bir diyet almayı programlıyor.

Başlangıç olarak hastamızın o öğünde alacağı karbonhidrat miktarını gr. olarak hesaplaması gerekir. 1 IU insülinin öğünde alacağı kaç gr. karbonhidrat için yeterli olacağını karbonhidrat /insülin oranını hesaplayarak bulabiliriz. Analog insülinler için 500 rakamı, insan insülinleri için 350 rakamı günlük toplam insülin dozuna bölünür.

Hastamız analog insülin kullanıyor günlük toplam dozu 18 IU olduğuna göre;

$\text{Karbonhidrat /insülin oranı} = 500/18 = 27.7 \approx 28$  g (1 IU hızlı etkili insülin 28 g için yeterlidir)

Hastamız o öğünde 100 g karbonhidrat almayı programladı.

$100/28 = 3.57 \approx 4$  IU öğünde alacağı karbonhidrat için gerekli olan insülin.

Hastamızın açlık glisemisi 210 mg/dL 2. Saat tokluk glisemi hedefi 100 mg/dL

1 IU insülinin glisemiyi ne kadar düşüreceğini hesaplamada analog hızlı etkili insülinler için 1800 rakamı, insan regüler insülini için 1500 rakamı günlük toplam insülin dozuna bölünür.

Hastamız analog insülin kullanıyor ve günlük toplam insülin dozu 18 IU

$1800/18 = 100$  mg/dL (Hastamızda 1 IU glisemiyi 100 mg/dL düşürecektir).

$210 - 110 = 100$  mg/dL

Hastamızın o öğün için yapması gereken prandiyal insülin:

Öğünde alacağı karbonhidrat için 4 IU

Açlık glisemisinin fazlalığını düzeltmek için 1 IU

Hastamızın toplam yapacağı hızlı etkili insülin dozu o öğün için 5 IU olarak hesaplanır.

# 33

## İNSÜLİN KULLANIMINDA YENİ TEKNOLOJİLER: İNSÜLİN POMPALARI VE GLUKOZ SENSÖRLERİ

Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ, Uz. Dr. Mehmet YAŞAR

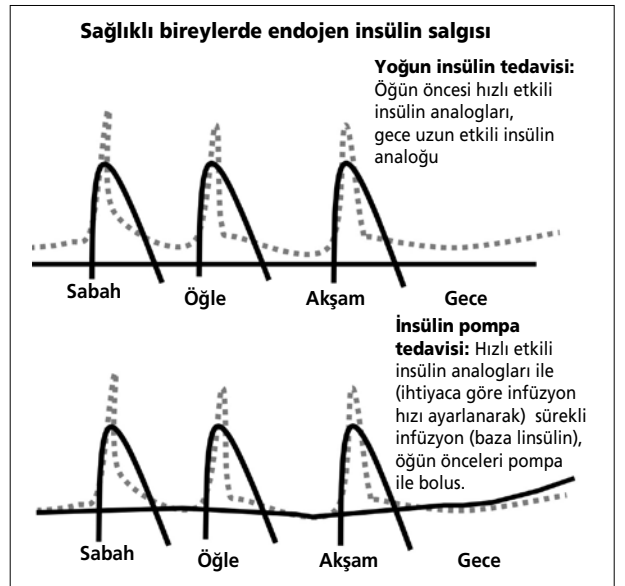
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL

### ÖZET

Etkin diyabet tedavisi için hedeflenen iyi kan glukoz kontrolü, fizyolojik insülin salgısına benzer şekilde insülin replasmanı ile gerçekleştirilebilir. Günümüzde kullanımda olan insülin çeşitleri ile kişisel ihtiyaca göre bu hedefe daha yakın bir insülin replasmanı sağlanabilmektedir. Ancak günlük yaşamın farklı zamanlarında değişen insülin ihtiyacına göre günlük dört veya beş enjeksiyonla bile (bir veya iki kez uzun etkili bazal insülin ve ana öğünlerden önce kısa ya da hızlı etkili insülinlerin uygulanması ile) zaman zaman istenen fizyolojik insülin salınımına benzer düzen oluşturulamamaktadır. İnsülin uygulamasında ve kan glukoz izlemindeki yeni gelişmeler sayesinde, uygun bireylerde daha iyi kan glukoz kontrolü ve daha iyi yaşam kalitesi sağlayan ve bunu kilo alımına yol açmadan, hipoglisemi sıklığını azaltarak gerçekleştirebilen tedavi seçenekleri kullanıma girmiştir.

Bu bölümde insülin uygulamasında ve kan glukoz izlemindeki yeni gelişmeler gözden geçirilecektir.

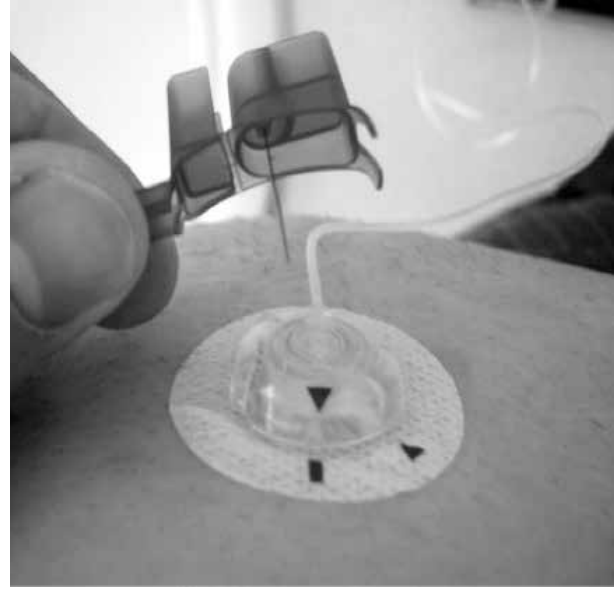
1970'lerden bu yana kaydedilen teknolojik gelişmeler sayesinde hızlı etkili analog insülinleri kullanılarak sürekli cilt altı insülin infüzyonu (SCİİ) yapan insülin pompaları, fizyolojik ihtiyacı karşılayacak şekilde insülin tedavisinin gerçekleştirilmesi hedefine biraz daha yaklaşmamızı sağlamışlardır<sup>1-3</sup> (Şekil 33.1). Son dönemlerde yapılan çalışmalar ve meta-analizlerde tip 1 diyabetli bireylerde hızlı etkili insülin analogları ile uygulanan insülin pompa tedavisinin çoklu insülin enjeksiyonuyla uygulanan yoğun insülin tedavisine (bir veya iki kez uzun etkili bazal insülin ve ana öğünlerden önce kısa ya da hızlı etkili insülinlerin uygulanmasına) göre daha iyi kan glukoz kontrolü (-%0.4 HbA1c), daha az hipoglisemi sıklığı ve daha iyi yaşam kalitesi sağladığı bildirilmektedir<sup>1-4</sup>. Tip 2 diyabette pompa tedavisi ile kan glukoz kontrolü, genel olarak yoğun insülin tedavisi ile benzer olarak bulunmuşsa da çalışmalar, tip 2 diyabette de yaşam kalitesinin pompa tedavisi ile iyileştiğini ortaya koymaktadır<sup>1-5</sup>.



Şekil 33.1. Yoğun insülin tedavisi ve insülin pompa tedavisi



Şekil 33.2. İnsülin pompası



Şekil 33.3. İnfüzyon seti

İnsülin pompa cihazlarında ve infüzyon setlerindeki gelişmeler, fiyatlarının ulaşılabilir noktalara gelmesi tüm dünyada pompa kullanımının yaygınlaşmasını sağlamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997 yılında 43.000 kişi insülin pompası ile tedavi edilirken bu rakam 2007 yılında yaklaşık 375.000 kişi olmuştur. Ülkemizde de halen 2.5-75 yaş arasında yaklaşık 5.000 diyabetli birey insülin pompa tedavisi kullanmaktadır. Günümüzde insülin pompaları bir çağrı cihazı büyüklüğünde (80-100 gram; 8x5x2 cm), darbelere dayanıklı ve rahatlıkla taşınabilecek şekilde üretilmektedir (Şekil 33.2). Birçok pompa sisteminde insülin, rezervuar olarak isimlendirilen 180-300 IU insülinin konulabildiği bölümden, kırılmaya ve bükülmeye dayanıklı esnek plastik bir boru ile iletilerek metalden yapılmış sert veya teflondan yapılmış yumuşak bir kanülden cilt altına verilmektedir. Bu yumuşak kanül cilt altına -içerisinde yer alan sert metal bir iğne aracılığı ile- yerleştirildikten sonra içerisindeki metal iğne çekilerek dışarı çıkarılmakta ve cilt altında sadece yumuşak teflon kanül kalmaktadır (Şekil 33.3). İnsülin pompaları 24 saat boyunca insülini (lispro-Humalog®, aspart-Novorapid®, glulisin-Apidra® veya nadiren regüler insülin de kullanılabilir) günlük yaşamın değişen ihtiyaçlarına göre önceden belirlenen saatlik hızlarda cilt altına göndermektedir. Böylece bazal insülin replasmanı sağlanır. Öğün önceleri de yenilen gıdanın KH içeriğine göre öğün sonrası kan glukoz yükselmesini dengeleyecek dozda insülin pompasıyla verilmektedir (bolüs)<sup>2,6</sup>. Kullanımda olan insülin pompalarının çoğu, kan glukoz düzeyi ve öğünde tüketilecek KH miktarı girildiğinde öğün öncesi uygulanması gerekli insülin dozunu hesaplayabilmektedir. Bu hesabın yapılabilmesi için kişinin '*insülin duyarlılık faktörü*' (İDF)'nin ve '*karbonhidrat/insülin oranı*' (KH/İ)'nin cihaza doktor tarafından girilmesi gereklidir (Bakınız Ek 1)<sup>2</sup>. Bazı pompalar öğün öncesi uygulanacak

insülinin süresini ve verilme şeklini ayarlayabilme seçeneği de sağlamaktadır. Bunlardan '*yayma bolüsü*' (square wave bolus) öğün öncesi alınacak insülin dozunu kullanıcının belirlediği zamana yayarak verir. Diğer seçenek olan '*ikili bolüs*' ise öğün öncesi alınacak insülinin bir bölümünü hemen verir, kalan bölümünü ise kullanıcı tarafından belirlenen zaman aralığında gönderir.

İnsülin pompa tedavisi iyi kan glukoz kontrolü hedefleyen, pompa kullanımı konusunda istekli, diyabet bakımı ile ilgili genel prensipleri uygulayan, kan glukoz izlemeyi düzenli olarak yapan ve KH sayımı, kan glukozuna göre ek düzeltme dozu uygulamaları ve pompa kullanımı gibi becerileri öğrenmeye istekli hastalar için yeni bir seçenektir<sup>2</sup>. Gebelik planlayan tip 1 diyabetli kadınlarda kan glukoz kontrolü için pompa tedavisi önemli yara sağlar. İnsülin pompa tedavisi endikasyonları ve kontrendikasyonları Tablo 33.1 ve 33.2'de verilmiştir<sup>7</sup>. Diyabetli hastalar ancak diyabet tedavisi ve pompa kullanımı ile ilgili gerekli eğitimleri aldıktan insülin pompa tedavisine sonra geçebilirler. Bu eğitim sürecinde ilk basamağı hipoglisemi tanısı ve tedavisi; hasta günlerde diyabet kontrolü; kan glukoz izlemi gibi basamaklardan oluşan temel becerilerin yerleştirilmesi oluşturur. İkinci aşamada KH sayımı, KH/İ oranının ve düzeltme bolüslerinin uygulanması ile glisemik kontrol, kan glukoz ölçümlerine göre dozlarda ayarlama yapılması gibi beceriler öğretilir. Son aşamada da pompanın (cihazın) özellikleri, ayarlamalarının yapılması (bazal hız değiştirilmesi, öğün öncesi bolüslerin ayarlanması), rezervuar ve infüzyon setinin hazırlanarak cilt altına yerleştirilmesi, setlerin uygulama yerlerinin düzenli olarak değiştirilmesi ve problemlerle başa çıkma becerileri kazandırılır<sup>2,6</sup>.

İnsülin pompa tedavisine geçiş için eğitim süreci tamamlandıktan sonra hastanın günlük aldığı toplam

**Tablo 33.1. İnsülin pompa tedavisi endikasyonları<sup>7</sup>.**

1. Tekrarlayan ve üçüncü kişilerin yardımını gerektiren hipoglisemi öyküsü
2. Çoklu doz (bazal-bolus) insülin enjeksiyon rejimleri ile sıkı glisemik kontrolün (HbA1c ≤%6.5 hedefinin) sağlanamaması
3. Şafak olayı (Dawn fenomeni): Sabah açlık plazma glukoz (APG) düzeylerinin 140-160 mg/dL'yi aşması
4. Kan glukoz düzeylerinin günden güne belirgin değişkenlik göstermesi
5. Gebelik (Fetal anomalileri ve spontan abortusları önlemek için sıkı kan glukoz kontrolünün konsepsiyondan önce sağlanması zorunludur; dolayısıyla insülin pompa tedavisine gebelikten birkaç ay önce başlanması önerilmektedir.)
6. Yaşam düzeni esneklik gerektiren (ör: Vardiya sisteminde çalışan, sık seyahat etmek zorunda olan veya güvenliğin önemli olduğu işlerde çalışan) diyabetli kişiler.
7. Düşük insülin gereksinimi (insülin gereksiniminin günde 20 IU'nin altında olması).

**Tablo 33.2. İnsülin pompa tedavisi kontrendikasyonları<sup>7</sup>.**

1. Günde 4-6 kez kan glukoz ölçümü yapmaya hazır olmayan hastalar (Pompa uygulanacak hasta kendi kendine kapiller kan glukoz ölçümü (SMBG) konusunda eğitilmiş olmalı, karbonhidrat sayımı tekniğini öğrenmeli ve bu teknikleri kullanmaya niyetli olmalıdır.)
2. Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine uyumu yeterli olmayan hastalar
3. Hastanın izleme isteksizliği (doktor, diyabet hemşiresi ve diyetisyenden oluşan diyabet ekibi ile yakın ilişkiye razı olmayan hastalar)
4. Düzenli olarak destekleyici bir çevrede yaşamaması
5. Düşük sosyoekonomik düzey
6. Olgunluk ve eğitilebilirlik eksikliği
7. Zeka geriliği
8. Psikoz ve ağır depresyon
9. Eğitimden sonra bile, cinsel ilişki ve temas sporları gibi etkinlikler hakkında pompa ile ilgili çekinceleri olan hastalar
10. İnsülin pompasını kullanmaktan fiziksel veya duygusal rahatsızlık duyan hastalar
11. İnsülin pompası tedavisinden gerçekçi olmayan beklentileri olan (örneğin pompa taktırmakla hastalık ile ilişkili sorumluluklarından kurtulacaklarını düşünen) hastalar

insülin dozu (TİD) %25-30 oranında azaltılarak pompa tedavisi sırasında ihtiyacı olacak günlük insülin miktarı hesaplanır. Yetişkin hastalar için bu hesaplanan TİD'nin %50'si bazal insülin olarak 24 saatte gidecek şekilde, saatlik bazal insülin dozları pompa cihazına girilir. Sabah, öğle ve akşam ana öğün yemeklerinden önce de TİD'nin geri kalan %50'si üç eşit doza bölünerek uygulanır. Adölesanlarda bazal insülin oranı toplam dozun %40'ı, öğün öncesi yapılacak kısım da TİD'nin %60'ını oluşturur. Örnek olarak; sabah 12, öğle 12, akşam 12 IU öğün öncesi hızlı etkili analog ve gece 36 IU uzun etkili analog insülin tedavisine alan bir hasta günde toplam 72 IU insülin kullanmaktadır. Pompa tedavisine geçişte TİD %25 oranında ( $72 \times 0.25 = 18$  IU) azaltılır. Böylece hesaplanan ( $72 - 18 = 54$  IU) dozun yarısı bazal (27 IU),

diğer yarısı da toplam bolüs dozu (27 IU) olarak planlanır. Bazal olarak verilmesi hesaplanan 27 IU insülin, 24 saatte gidecek şekilde yani saatte 1.15 IU bazal insülin dozu olarak girilir. Üç ana öğün öncesi de ( $27 / 3 = 9$  IU) sabah, öğle ve akşam ana öğünlerinden önce verilecek şekilde insülin pompa tedavisine başlanabilir<sup>6</sup>. Bazal hızları ve bolüs dozları açlık, tokluk, gece yarısı ve saat 03:00'te ölçülen kan glukoz değerlerine göre düzenlenir. Bazal hız, ölçülen kan glukoz değerlerine göre istenen açlık ve gece kan glukoz hedeflerine ulaşacak şekilde 0.05-0.10 IU/st hızında yüksek veya düşük giden zaman aralığını kontrol edecek şekilde artırılarak veya azaltılarak ayarlanır. Bolüs dozları da öğün sonrası 2.st kan glukoz değerlerine göre düzenlenir<sup>6</sup>. Sabit bir beslenme düzenine uygun olarak bazal insülin ve bolüs dozlarının ayarlanması sonrası hastalara çeşitli nedenlerle yükselen kan glukoz değerlerini istenen hedeflere indirmek için IDF'ye göre kaç IU ilave insülin yapacağı ve tüketilen KH miktarına göre ne kadar bolus yapılacağı öğretilir (hesaplamalar için bakınız Ek 1).

Pompa tedavisi sırasında beklenmedik kan glukoz yükseklikleri önemli sorunlardan biridir, nedenleri ve kısa çözüm önerileri Tablo 33.3'de sıralanmıştır; pompa cihazında mekanik problemler yeni cihazlarla çok daha nadir bir sorundur, bunun yanı sıra uygun olmayan bazal ve bolüs dozları bir başka nedendir, ancak en sık neden infüzyon seti ile ilgili problemlerdir. Setin mutlaka üç günde bir değiştirilmesi, yeni set değişiminden yaklaşık 2 saat sonra kan glukoz kontrolü ve setin içerisinde hava kalmadığından emin olunması, beklenmedik kan glukoz yüksekliklerini önleyecektir. Set ile ilgili bir sorun olduğundan şüpheleniliyorsa setin değiştirilmesi ve kan glukozunu düzeltmek için insülin kalem ile düzeltme dozunun yapılması gereklidir<sup>8</sup>. Pompa tedavisi sırasında hipoglisemi sıklığı diğer tedavi seçeneklerine göre azalmakla birlikte gözlenebilen komplikasyonlardan biridir, bunun yanı sıra depo insülinin olmamasına bağlı olarak insülin akışının herhangi bir nedenle durmasına yol açan durumlarda bu hastalarda diyabetik ketoasidoz (DKA) oluşmasına yol açabilir. Bunun önlenmesinde hastaların eğitimi

**Tablo 33.3. İnsülin pompa tedavisinde beklenmedik hiperglisemi sebepleri<sup>8</sup>.**

1. Pompanın mekanik değerlendirilmesi: Ekran çalışıyor mu? Hayır → Pili değiştirin. Ekranda hata kodu → Mekanik arıza pompa değişimi gerekli değişime kadar çoklu doz bazal bolüs tedavisine dönün.
2. Sette tıkanıklık (bükülme, insüline bağlı tıkanıklık) veya hava varlığı için değerlendirme: İğnenin yerini değerlendirin (dislokasyon, infeksiyon); insülin kokusu !!!! → Setten sızıntı → Seti değiştirin.
3. Bazal ve bolüs dozlarının gözden geçirilmesi: Bolüs yapmadan öğün alımı?, kan glukoz (KG) >250 mg/L ise düzeltme bolüsü → 1 saat sonra kontrol → KG yükselmeye devam ediyorsa düzeltme bolüsünün cilt altına yapın seti ve (insülin ile ilgili şüphe varsa) rezervuarı değiştirin. KG stabil olana kadar 1-2 saat ara ile takip edin, 30 dakikada bir 250 mL kalorisiz sıvı veya su alımını sağlayın. KG >250 mg/dL ise, bulantı/kusma veya ketonemi/ketonüri varsa 2. düzeltme dozunu cilt altına yapın ve hastaneye gidin.

en etkili yöntemdir. İnfüzyon yerinde infeksiyon ise nadir görülen komplikasyonlardan olup 100 hasta yılı başına 7.3-11.3 oranında görülebilmektedir<sup>7</sup>.

Günümüzde hızla gelişen teknoloji sayesinde sürekli glukoz ölçüm sistemleri ile elde edilen 24 saatlik glukoz ölçümlerinin kullanılması pompa tedavisinde kullanılacak bazal hız ve bolus ayarlarının daha hassas olarak yapılmasına olanak sağlamıştır. Sürekli glukoz ölçüm sistemleri cilt altı interstisyel sıvıdaki glukoz ölçmektedir. Pompa tedavisi ile sürekli kan glukoz ölçüm sistemlerini birleştirmek ve bu sayede yapay bir pankreas sistemi elde edebilmek için yoğun araştırmalar devam etmektedir ve bu sistemlerin öncüleri diyabetli bireyler tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Diyabetliler için yaşam giderek kolaylaşmakta, kan glukoz hedeflerine gelişen teknolojinin sunduğu seçeneklerle biraz daha yaklaşılmış durumdayız<sup>9,10</sup>.

İnsülin kullanan diyabetli hastalarda, kan glukoz izlemi tedavinin etkili bir şekilde düzenlenmesinde önemlidir. Parmak ucundan glukometre ile kan glukoz takibi en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntem yoğun kan glukoz takibi gereken durumlarda hastanın motivasyonunu ve uyumunu azaltan bir durum haline gelebilir<sup>11</sup>. Günde 7 kere bakılan kan glukoz takibi hastanın 24 saatlik seyri hakkında fikir vermekte fakat gün içinde glukoz seyrini tam anlamıyla bize aktaramamaktadır. Günümüzde hızla gelişen teknoloji sayesinde kullanıma giren sürekli ciltaltı glukoz monitörizasyonu ile hastanın günlük yaşamı devam ederken neredeyse kesintisiz olarak glukoz değerleri ölçülebilmekte, bu sayede fark edilmeyen hipoglisemiler, hiperglisemiler saptanarak diyabet tedavisi daha etkin olarak düzenlenebilmektedir<sup>9,10</sup>. Sürekli ciltaltı glukoz monitörizasyonunun diyabet kontrolü üzerine etkilerini değerlendiren meta-analizler Tip 1 diyabetli erişkin ve çocuklarda hiperglisemi ve HbA1c üzerine olumlu etkilerini ortaya koymakta, bazı çalışmalar hipoglisemi sıklığını azaltma üzerine olumlu etkilerini gösterse de meta-analiz sonuçları hipoglisemi üzerine etkisinin glukometrelerle yapılan kan glukoz izlemi ile elde edilen sonuçlardan belirgin farkı olmadığını göstermektedir<sup>1,9,12</sup>. Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada ciltaltı glukoz monitörizasyonu ile kan glukoz takibinin HbA1c'de %0.4-0.9 arasında düşüş sağladığını göstermişse de<sup>13</sup> bu grupta daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Glisemik kontrolün önemli ve hedeflerin daha dar sınırlarda olduğu gebelerde yapılan bir çalışmada sürekli ciltaltı glukoz monitörizasyonu kullanılan gebelerde HbA1c değerleri kullanmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmış, böylece makrozomi ve doğumda olabilecek olası komplikasyonların önüne geçilmesine katkı sağlanmıştır<sup>14</sup>. Acil servis ve yoğun bakım ünitelerinde kritik hastaların izleminde sadece sürekli ciltaltı glukoz monitörizasyonu ile izlem henüz önerilmemektedir<sup>9</sup>.

İntensif insülin tedavisi ile izlenen diyabetliler için sürekli ciltaltı glukoz monitörizasyonunun insülin pompa tedavisi ile birleştirildiği sensör destekli pompalar önemli bir gelişme sağlamıştır<sup>15</sup>. Daha sonra geliştirilen hipoglisemi sırasında insülin

infüzyonunu kesme özelliği olan cihazlar ile kan glukoz kontrolünün yanısıra ciddi ve ciddi olmayan gece hipoglisemileri azalmaktadır<sup>16</sup>. Yapay veya biyonik pankreas hedefine yönelik olarak sensörlerin halen geliştirilmesine ihtiyaç vardır. En önemli sorun kan glukoz değişiminin sürekli glukoz ölçüm sistemi tarafından gecikmeli olarak algılanmasıdır. Bu gecikmeli algılama ilk sensörlerde 20 dakikalarda iken günümüzde ortalama 5-12 dakika civarına indirilebilmiştir<sup>17</sup>. Biyonik pankreas ile ilgili son çalışmalarda yeni geliştirilmiş sürekli ciltaltı glukoz monitörizasyonundan elde edilen ölçümler bir akıllı telefona aktarılmakta, bu telefondaki program ile veriler değerlendirilerek iki ayrı pompadan insülin veya glukagon infüzyonu yapılarak kan glukoz düzeylerinin kontrol altında tutulması hedeflenmektedir. Sadece insülin pompa tedavisine göre bu sistemin 5 gün boyunca 32 adölesan ve 20 erişkinde kullanıldığı periyotta ortalama glukoz değerleri ve hipoglisemik atak sıklığı daha düşük olmuştur<sup>18</sup>. Bu bulgular biyonik pankreas hedefi için ümit vericidir, ilerleyen dönemlerde daha da geliştirilmiş sürekli glukoz izlem sistemleri ve daha da hızlı etkili insülinler ile tümü ile biyonik pankreasın sağladığı kan glukoz kontrolü gerçekleştirilebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Yeh H, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: A Systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 157: 336-47, 2012.
2. Skyler JS, Ponder S, Kruger FD, et al. Is there a place for insulin pump therapy in your practice. *Clin Diabetes*, 2: 50-56, 2007.
3. Bode BW. Use of rapid-acting insulin analogues in the treatment of patients with type 1 and type 2 Diabetes Mellitus: Insulin pump therapy versus multiple daily injections. *Clin Ther*, 29[Suppl D]:S135-S144, 2007.
4. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 51: 941-51, 2008.
5. Nielsen S, Kain D, Szudzik E, et al. Use of continuous subcutaneous insulin infusion pump in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educ*, 31: 843-8, 2005.
6. Bode BW, Sabah HT, Gross TM, et al. Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. *Diabetes Metab Res Rev*, 18 (Suppl 1): S14-S20, 2002.
7. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S ve TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu*, 2013. Bayt Matbaası, Ankara, (Basım: Mayıs, 2014).
8. Ponder SW, Skyler JS, Kruger DF, et al. Unexplained hyperglycemia in continuous subcutaneous insulin infusion: Evaluation and treatment. *The Diabetes Educator*, 34: 327-33, 2008.
9. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, et al; Endocrine Society. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (10): 2968-79, 2011.
10. Lane JE, Shivers JP, Zisser H. Continuous glucose monitors: current status and future developments. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 20:106- 11, 2013.
11. Khadilkar KS, Bandgar T, Shivane V, et al. Current concepts in blood glucose monitoring. *Indian J Endocrinol Metab*, 17 (Suppl 3):S643-S649, 2013.
12. Langendam MW, Luijck YM, Hooft L, et al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;1: CD008101.
13. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, et al. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 35: 32-8, 2012.



14. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*, 337: a1680, 2008.
15. Garg S, Brazg RL, Bailey TS, et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther*, 14: 205-9, 2012.
16. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*, 369:224-32, 2013.
17. Ward WK, Engle JM, Branigan D, et al. The effect of rising vs. falling glucose level on amperometric glucose sensor lag and accuracy in Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 29: 1067-73, 2012.
18. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 371(4):313-25, 2014.

## **EK 1: Yüksek kan glukoz düzeyinin istenen değerlere getirilmesi için gerekli düzeltme dozunun hesaplanması<sup>6</sup>**

### **İnsülin Duyarlılık Faktörü**

İnsülin duyarlılık faktörü, 1 IU insülinin düşürdüğü kan glukoz miktarı (mg/dL) olup aşağıdaki formül ile hesaplanır.

$$\text{İnsülin Duyarlılık Faktörü (İDF)} = 1800 / \text{Günlük Toplam İnsülin Dozu (TİD)}$$

**Örnek:** Günlük toplam 60 IU insülin ihtiyacı olan ve pompa kullanan diyabetli bir bireyin kan glukoz düzeyi 220 mg/dL'dir, kan glukoz hedefi 100 mg/dL olarak belirlenmiştir. Bu hedefe ulaşmak için gerekli düzeltme dozu =  $1800/60 = 30$  mg/dL (1 IU insülinin düşürdüğü kan glukoz miktarı). İstenen kan glukoz hedefine ulaşmak için kan glukoz düzeyinin ne kadar düşürülmesi gerektiği ( $220 - 100 = 120$  mg/dL) hesaplanır, bu rakam İDF'ye bölünerek ( $120 / 30 = 4$  IU) verilmesi gerekli ilave insülin miktarı bulunur. .

### **Karbonhidrat/İnsülin Oranı**

Karbonhidrat/insülin oranı, 1 IU insülinin dengelediği KH miktarı olup ' $KH = 500 / TİD$ ' formülü ile hesaplanır.

**Örnek:** Günlük toplam 60 IU insülin ihtiyacı olan ve pompa kullanan diyabetli bir bireyin  $KH/i = 500 / 60 = 8.33$ 'tür; yani 1 IU insülin yaklaşık 10 gram KH'nin yol açacağı kan glukoz yüksekliğini dengelemektedir<sup>6</sup>.



Prof. Dr. Nevin DİNÇÇAĞ

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL

### ÖZET

Oral antidiyabetik ilaçlar, tip 2 diyabette yaşam tarzı önerilerine ilaveten kullanılan ajanlardır. Ülkemizde başlıca insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer), insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar, alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ) ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT-2, glukoretik) olarak 5 grup antihiperlisemik ilaç bulunmaktadır.

Oral antidiyabetik ilaçların gebelikte kullanımı kontraindikedir. Metformin ve bazı sülfonilürelerin gebelikte kullanımlarına dair çalışmalar varsa da Amerikan Gıda ve İlaç Araştırmalarını İzleme Dairesi (*Food and Drug Administration- FDA*), Avrupa İlaç Kurumu (*European Medicines Agency-EMA*) ve ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından gebelikte kullanımı onaylanmış herhangi bir "Oral antidiyabetik ilaç" yoktur.

Sekretogoglar, pankreas  $\beta$ -hücrelerinden insülin sekresyonunu artıran ilaçlar olup bu grupta sülfonilüreler (SU) ile benzer etki mekanizmalı nonsülfonilüre yapısındaki glinidler (meglitinidler) bulunur. Her ikisi de merkezi etkili ilaçlardır;  $\beta$ -hücreci plazma membranı üzerindeki  $K_{ATP}$  kanallarını, glukozdan bağımsız uzun ya da kısa süreli kapatarak insülin sekresyonunu artırır. İnsülin sentezini değil, önceden sentezlenip granüllerde bekleyen insülinin sekresyonunu sağlarlar. SU'ler uzun süredir kullanımda ve ucuz olmaları nedeniyle geniş klinik kullanım deneyimine sahip olduğumuz ilaçlardır. Glinidler kısa süreli etki sürelerine sahip olduklarından postprandiyal glukozu düşürmekte daha etkin, hemen yemek öncesinde alınmaları nedeniyle doz esnekliği sağlayan, maliyetleri de çok yüksek olmayan ilaçlardır. Mikrovasküler komplikasyon riskini azalttıklarını gösteren çalışmalar vardır. Miyokard hücresinin iskemiye hazırlanma mekanizmasını bozduklarına dair kaygıların klinik kanıtı gösterilmemiştir.

İnsülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) ilaçlar periferik etkili olup kas, karaciğer ve yağ dokusundaki insülin duyarlılığını artırıcı etki gösterirler. Bu grupta biguanid ve tiazolidinedion (TZD, glitazon) olmak üzere iki alt grup ilaç bulunur. Biguanidlerden günümüzde kullanılan yalnızca metformindir. Metformin karaciğerde artmış glukoneojenezi inhibe eder, kasa glukoz girişini ve yağ asidi oksidasyonunu artırır. Ayrıca glukozun bağırsaktan emilimini azaltır; muhtemelen *Glucagon-like Peptide* (GLP-1) düzeyini artırıcı ve bir miktar gastrointestinal sisteme olan yan etkileri nedeniyle iştahı baskılar. Etkilerini hücre düzeyinde AMPK (5'-adenozin monofosfat-aktif protein kinaz)'yı aktive ederek ve kısmen mGDP (gliserofosfat dehidrogenaz)'ı inhibe ederek gösterir. Metforminin uzun süredir kullanımda oluşu, ucuzluğu geniş klinik deneyimi sağlamıştır. Hipoglisemiye yol açmaması, kilo açısından nötr oluşu avantajlarıdır. Kardiyovasküler olay riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. TZD'ler hücre düzeyinde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR- $\gamma$  (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$* )'yı aktive eder. Kas, karaciğer ve özellikle yağ dokusundaki insülin duyarlılığını artırır. Yağ dokusundaki adiposit farklılaşmasını sağlayarak etkinliklerini kalıcı ve uzun süreli gösterirler. Hipoglisemi yapmaması, HDL kolesterolü yükseltmesi, trigliserid düzeyini düşürmesi avantajlarıdır; sekonder kardiyovasküler olay riskini azalttıkları gösterilmiştir. Ülkemizde kullanımda var olan pioglitazondur. Ancak ödem, anemi, konjestif kalp yetersizliği, kilo artışı gibi yan etkileri ve kemik fraktür riskinde artış ve mesane kanserine yol açma (?) gibi kaygılar nedeniyle günümüzde indikasyon alanı sınırlanmıştır.

Alfa glukozidaz inhibitörleri, intestinal  $\alpha$ -glukozidazı yarışmalı olarak inhibe ederek polisakaridlerin enzimatik parçalanmasını azaltır, karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirirler. Sistemik etkili olmayışları, hipoglisemiye yol açmamaları, kilo üzerine nötral olmaları ve özellikle tokluk glisemisini düşürmeleri avantajlarıdır. Kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir. Orta derecede maliyetlidir. Günde 3 kez kullanımı, fazla potent olmayışı ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımları zordur.

İncretin bazı ilaçlar, tip 2 diyabette defektlerden birisi olarak sunulan incretin hormon eksikliğini tamamlayan ilaçlardır. İncretin hormonları (GLP-1 ve GIP) taklid etmek ya da bu hormonları ortadan kaldıran dipeptidilpeptidaz enzimini inhibe etmek amacıyla geliştirilmişlerdir. Bu grupta inkrermimetik olarak tanımlanan ve enjektabl kullanılan glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri [*Glucagon-like Peptide* (GLP-1 A)] ve oral kullanılan incretin artırıcı dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4 İ) bulunmaktadır. Glukoz bağımlı etki gösterdiklerinden monoterapide hipoglisemiye yol açmazlar. Kilo açısından nötr etkilidirler. Pankreatit ve pankreas kanseri gelişimine ilişkin iddialar nedeniyle FDA tarafından takibe alınmış ilaçlardır. Kardiyovasküler güvenlilik için yapılan çalışmalarda diğer ilaçlardan farklı olmadığı gösterilmekle birlikte, sonuçları yakın zamanda açıklanan SAVOR-TIMI ve TECOS çalışmalarının sonuçları çelişkilidir. Farkların sınıf ya da molekül etkisinden mi kaynaklandığı yönündeki beklentilerin açığa kavuşturulması için başka klinik çalışmalar gerekmektedir.

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), glukoretik ya da gliflozin olarak da tanımlanan, yeni geliştirilen oral ilaçlardır. Renal proksimal tubuluslarında SGLT2 inhibisyonuna yol açarak glukozun geri emilimini azaltır, idrarda glukoz çıkışını artırır. İnsülin bağımsız etkileri nedeniyle diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler. Başlıca avantajları, kilo kaybı sağlamaları, hipoglisemiye yol açmayışları, kan basınca, serum ürik asid düzeyi ve albuminüriyi azaltmalarıdır. Genitoüriner infeksiyon, poliüri, sıvı kaybı, başdönmesi, LDL-kolesterol ve kreatinin artışına yol açması önemli yan etkilerdir. Ülkemizde bu gruptan tek ruhsatlı olan dapagliflozindir.

### 34.1 GİRİŞ

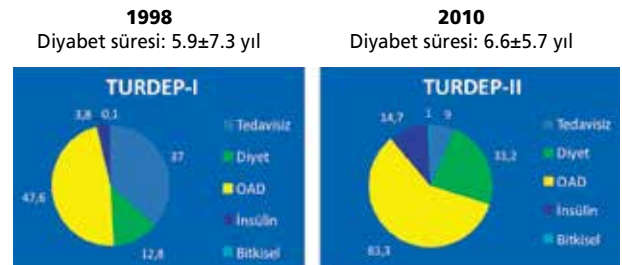
Diabetes mellitus, insülin eksikliği ya da etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik metabolizma hastalığıdır. Görülme sıklığının artışı önemlidir; artan prevalansın yol açtığı yüksek maliyet ve akut ya da kronik dönemde oluşturduğu komplikasyonları nedeniyle iyi tedavi edilmelidir<sup>1</sup>. Tedavide amaç; gün içerisinde glisemik kontrolün sağlanması, akut komplikasyon gelişim riskinin azaltılması, mikrovasküler ve makrovasküler kronik komplikasyonların önlenmesi, eşlik eden diğer sorunların düzeltilmesi ve böylelikle diyabette yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Tedavinin ana unsurları eğitim, Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT), Egzersiz ve Medikal Tedavidir Medikal Tedavi, ağızdan kullanılan oral ajanlar [Oral Antidiyabetik (OAD) ilaçlar], insülin ve insülin dışı enjektabl antihiperglisemik ajanlar olarak gruplanır. Son yıllarda tedaviye yaklaşım ile ilişkili olarak ulusal ya da uluslararası otoriteler birbiri ardına güncel tedavi kılavuzları hazırlamaktadırlar<sup>2-6</sup>. Bu kılavuzların çoğu, kanıta dayalı çalışmalarla desteklenmiş olmakla birlikte ağırlıklı olarak uzman görüşlerine dayanmaktadır. Güncel algoritmalarda geleneksel basamaklı tedavinin yerine tedaviye fizyopatolojiye yönelik farklı ajanlarla, daha erken dönemde başlaması önerilmektedir.

Diyabette tedaviye başlamadan önce, diyabet sınıflandırılmalı; hastalığın doğal, progressif seyri gözönüne alınarak hastanın, hastalığın hangi döneminde olduğu netleştirilmeli; ayrıca hastanın vücut ağırlığı, boyu, Beden Kitle İndeksi (BKI), Bel/Kalça Oranı (BKO) bilinmelidir. Hangi tip diyabet olursa olsun hepsinde esas olan gereklilik, egzersiz ve vücut ağırlığının normale gelmesini sağlayan TBT'den ibaret yaşam tarzı değişikliğinin sağlanmasıdır<sup>7,8</sup>.

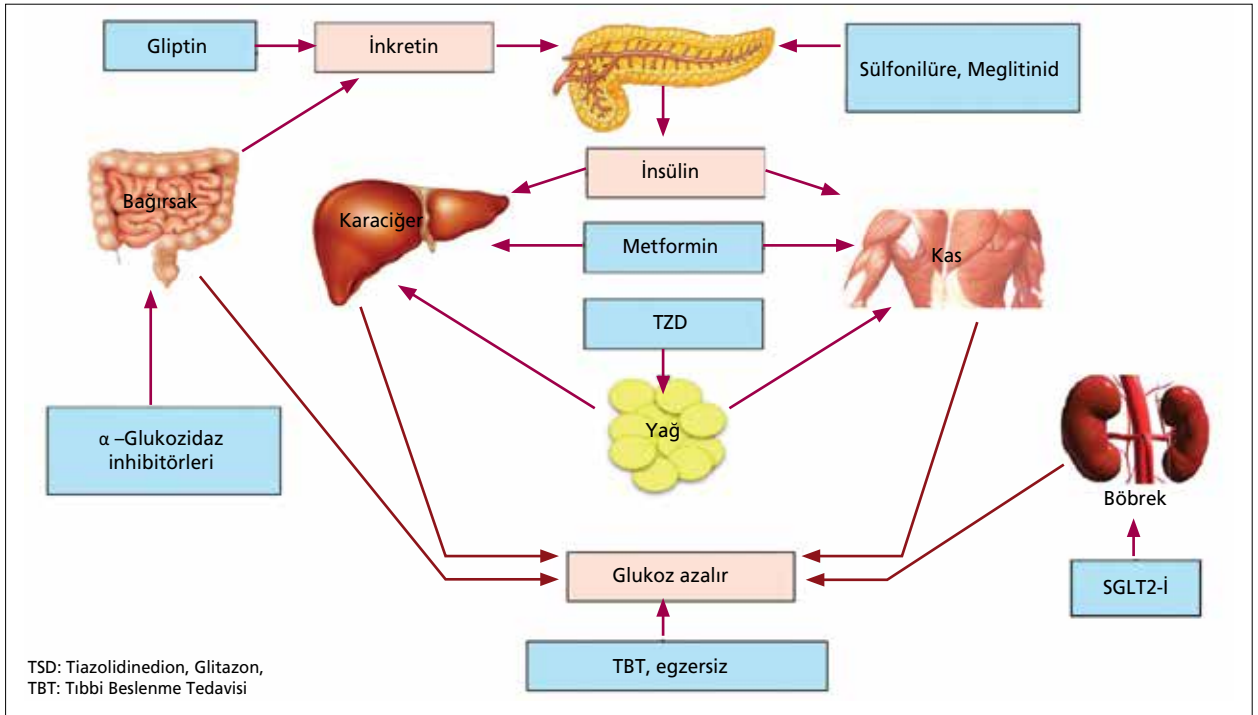
Medikal tedavi ise diyabetin tipi, dönemi, süresi, komplikasyonların varlığı, metabolik regülasyon derecesi ile hastanın

yaşı ve vücut ağırlığı göz önüne alınarak kararlaştırılır<sup>9</sup>; ilaç seçiminde belirleyici olan hastanın ve hastalığın özellikleri, hekimin tecrübesidir. Tip 1 diyabette hayati önemi olan seçenek insülin tedavisidir; 1911'de keşfedilen insülin sayesinde yaşamın sürdürülmesi mümkün hale gelmiştir. Tip 2 diyabette (T2DM) ise ilk basamaktan itibaren her aşamada, egzersiz ve vücut ağırlığının normale gelmesini sağlayan TBT'den ibaret yaşam tarzı değişikliği ön planda ele alınmalıdır. Ancak, T2DM'lide uzun vadede bu önlemler metabolik kontrolü sağlamada yetersiz kaldığı için hastaların birçoğunda kısa sürede en az bir ilaçla tedaviye başlanması gerekmektedir. T2DM sıklığının giderek artması nedeniyle medikal tedavide oral yolla kullanılan antidiyabetik ajanların kullanımı da artmaktadır. Ülkemizde 1998 ve 2011 yıllarında yapılan TURDEP-I ve TURDEP-II epidemiyoloji saha çalışmalarında tedavi seçeneklerinden OAD lerin kullanım oranları Şekil 34.1'de gösterildiği gibi %47.6 düzeyinden %83.3'e ulaşmıştır<sup>10</sup>.

Kitabın bu bölümünde Amerikan Gıda ve İlaç Araştırmalarını İzleme Dairesi (*Food and Drug Administration-FDA*), Avrupa İlaç Kurumu (*European Medicines Agency-EMA*) ve ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış OAD'lerin tipleri, etki mekanizmaları, yan etkileri, kontraindikasyonları anlatılacaktır<sup>11</sup>. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış, klinik kullanımda olan, farklı etki mekanizmalı, etkilerini



Şekil 34.1. Ülkemizde diyabet tedavisi seçenekleri kullanım dağılımı<sup>10</sup>.



Şekil 34.2. OAD etkinliğinde hedef organlar. (Dinççağ N. İç Hastalıkları Dergisi, 18: 181-223, 2011'den değiştirilmiştir)

Tablo 34.1. Oral Antidiyabetik (OAD) ilaçlar

I. Karbonhidrat emilimini azaltan ilaçlar; • α-Glukozidaz İnhibitörleri (AGI)
II. İnsülin duyarlılığını artıran (Sensitazer) ilaçlar; • Metformin (MF) • Glitazonlar = Tiazolidinedionlar (TZD)
III. İnsülin sekresyonunu artıran (Sekretogog) ilaçlar; • Sülfonilüreler (SU) • Glinidler = Meglitinid Analogları (MGA)
IV. İnsülinomimetik ilaçlar • Amilin analogları • İncretin bazlı tedaviler • İncretinimimetikler (Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, GLP-1A) • İncretin artırıcı ilaçlar (Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri, DPP-4 İ, Gliptinler)
V. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-İ, Glukoretikler = Gliflozinler)

karaciğer, kas, yağ dokusu, bağırsaklar ve böbrekler üzerinden gösteren 5 grup OAD mevcuttur (Tablo 34.1, Şekil 34.2).

## 34.2 KARBONHİDRAT EMİLİMİNİ İNHİBE EDEN İLAÇLAR

### α-Glukozidaz İnhibitörleri (AGI)

Besinlerle aldığımız nişasta, ince bağırsak lümeninde pankreas salgılan α-amilaz ile oligosakkaride; sukroz gibi kompleks karbonhidratlar ise ince bağırsak membranındaki α-glukozidaz hidrolaz enzimleri sayesinde parçalanarak

glukoz ya da monosakkaridlere dönüşür ve emilirler. Adı geçen enzimlerin inhibe edilmesiyle kompleks karbonhidratların parçalanması geciktirilirse emilim daha distale; kolona kayar ve toklukta kanda glukoz düzeyi azalır. 1977'de Schmidt tarafından geliştirilen ve 1990 yılında tedavi amacıyla piyasaya sürülen AGİ'ler, sekretogog ve sensitizer grubundaki ilaçlara göre nispeten; yeni geliştiren diğer OAD'lere oranla da rölatif olarak daha zayıf etkili antihiperglisemik ilaçlardır. Bu grubun üyeleri akarboz, vogliboz ve miglitoldur (Tablo 34.2). Özellikle pirinç tüketiminin yüksek olduğu Uzakdoğu ülkelerinde sık kullanılır. Ülkemizde yalnızca akarboz bulunmaktadır. Doğal tetrasakkaride nitrojen eklenerek yapılan değişiklik ile sağlanan psödotetrasakkarid yapısı sayesinde stabilitesi sağlanmış ve ince bağırsak fırçamsı kenarlarındaki α-glukozidaz enzimlerine afinitesi artırılmıştır. %2'si absorbe edilebilir; kolonda bakteriyel enzimlerle degrade edilir; %65'i fekal, %35'i renal yolla, %5 kadarı da bilyer sistemden atılır<sup>12</sup>.

Tablo 34.2. α-Glukozidaz İnhibitörleri (AGİ)

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
Akarboz	Glucar, Glucobay, Glynose, Oadar 50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 3 kez, yemeklerde ilk lokma ile birlikte
Miglitol(*)	Glyset 50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 1-3 kez, yemeğin başlangıcında

(\*)Ülkemizde yok.

**Etki mekanizması:** AGİ'leri, karbonhidratlarla yarışarak ince bağırsak epitelinde fırçamsı membrana bağlı bulunan maltaz, izomaltaz, sukraz, glukozamilaz gibi disakkaridazların aktivasyonunu 4-6 saat süreyle bloke ederler. 10-100.000 kat daha fazla bir afiniteyle sağladıkları inhibisyon sayesinde karbonhidrat sindirimi ve emilimi gecikir ve postprandiyal glukoz (PPG) pik düzeyi azalır. Akarboz, grubun ilk keşfedilen üyesidir; glukozamilaz, sukroz, maltaz, dekstranaz, pankreatik alfa amilaz üzerine etkilidir; ancak laktaz gibi beta glukozidazlara etkili değildir. Bu nedenle laktoz içeren karbonhidratların emilimini -biraz geciktirse de- engellemez. Günlük dozu 25-300 mg olup, ana yemeklerle birlikte veya tok karnına, az miktarda su ile yutulması önerilir; yan etkilerin ortaya çıkmasını engellemek için günde 1-3 kez 25 mg ile başlanır, tedricen 1-2 hafta aralarla artırılarak, günde 3x100 mg dozuna çıkılabilir. Asetohexamid, alatrofoxacin, ciprofloksin, clinafloksin, levofloksacin, norfloksacin, ofloksacin, gemifloksacin, klorpropamid, glipizid, gliburid, tolazamid, digoxin gibi ilaçlar ile etkileşime girebilir.

**Etkinliği:** AGİ'leri, T2DM tedavisinde monoterapide kullanılacağı gibi insülin, SU, MF, TZD gibi pek çok ilaçla da kombinasyon tedavisinde kullanılabilir. Birçok çalışmada Açlık Plazma Glukoz (APG)'unu 25-30 mg/dL, PPG düzeyini 40-50 mg/dL; A1C (HbA1c) değerlerini %0.3-1.3 oranında düşürdüğü gösterilmiştir<sup>13-15</sup>. Monoterapideki etkinliği MF ve SU'den daha azdır. Kilo aldırmadan glisemik kontrolü sağlayabilirler, genellikle hipoglisemiye yol açmazlar. MF ile kombinasyon yapılabilir; ancak gastrointestinal sistem yan etkileri benzer olduğundan bu kombinasyon hastada ilaca uyumu zorlaşabilir. MF ile kombinasyon yapıldığında A1C'yi düşürme etkinliği %0.21-0.70; insülinle kombinasyonda %0.5; sülfonilürelerle birlikte kullanımında ise %0.5-1 düzeyindedir<sup>16-18</sup>. T2DM'lilerde akut dönemde Gastrointestinal İnsulintropik Peptid (GIP) düzeyini azalttığı, Glukagon-like Peptid (GLP-1) düzeyini ise artırdığı gösterilmiştir. Böylelikle mide boşalımını da geciktirdiği ve kilo kaybını sağladığı gösterilmiştir. Nondiyabetiklerde vücut ağırlığına etkili değildir.

Bekleneceği gibi etkilerinin büyük kısmı PPG üzerindedir, açlık glukozuna çok az etkileri vardır. Postprandiyal hipergliseminin kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı ispatlandıktan itibaren akarboza ilgi artmış ve etkinliği yapılan pek çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. *The Study to Prevent Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM)* çalışmasında akarbozun kardiyovasküler olay riskini %4.7'den %2.1 düzeyine azalttığı gösterilmiştir. *The Meta-analysis of Risk Improvement under Acarbose (MeRIA)* çalışmasında tüm kardiyovasküler olaylarda %35, MI riskinde %64 azalma bildirilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransı (*Impaired Glucose Tolerance-IGT*)'li bireylerde PPG düzeyinde hızlı yükselmenin endotel hasarına ve proaterojenik olayların başlamasına yol açması göz önünde tutularak, prediyabetik bireylerde akarbozun aterosklerozdaki etkinliği araştırılmış; STOP-NIDDM çalışmasının bir alt grubu olan çalışmada IGT'li bireylerde intima-media kalınlığındaki progressif artışın akarboz tedavisi ile yavaşlatıldığı gösterilmiştir. Akarbozun

diyabet prevansiyonunda yeri olup olmadığı açısından planlanan STOP-NIDDM çalışmasında akarboz tedavisi ile tip 2 diyabete dönüşün %32 azaltılabileceği gösterilmiştir<sup>19</sup>. Yemek öncesinde açlık hissi yüksek olan, nokturnal hipoglisemi yaşayan, özellikle brittle seyirli tip 1 diyabetlilerde insülin tedavisine eklenebilecek bir ajandır. Yapılan çalışmalarda insülin dozunun etkilemediği ancak akşam yemeğinde verildiğinde nokturnal hipoglisemiyi azalttığı gösterilmiştir<sup>20</sup>.

**Yan etkileri:** Akarbozun güvenliliğini araştırmak amacıyla planlanan 6000 hasta üzerinde, 28 haftalık *Precose Resolution of Optimal Titration to Enhance Current Therapies (PROTECT)* çalışmasında ilacın güvenli olduğu gözlemlenmiştir<sup>21</sup>.

- Akarbozun major yan etkisi gastrointestinal sistemle ilişkilidir. Absorbe edilmeden kolona ulaşan kompleks karbonhidratlar kolondaki bakteriler tarafından hidrolize edildiğinde; açığa çıkan yağ asidi, metan, hidrojen, CO<sub>2</sub> gibi sebeplere bağlı olarak diyare, şişkinlik (meteorizm), karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem (GIS) semptomlarına yol açar. Bu yan etkiler hastaların %10-25'inde gözlenir. Dozu minimalden başlayarak; doz titrasyonu yapılarak ve ilacın sürdürülebilirliği sağlanırsa yan etkilerin 4 hafta içinde azalabileceği görülmüştür. Bunun muhtemel sebebinin, ince bağırsağın distal kısmında artan enzim aktivitesine bağlı olarak GLP-1 salınım miktarı ya da etkinlik süresinin artması olduğu düşünülmektedir.
- Nadiren demir eksikliğine yol açabilir.
- Monoterapide kullanıldığında çoğu kez hipoglisemiye yol açmamakla birlikte alkolle birlikte alındığında ya da SU preparatları, insülin ya da MGA ile kombine edildiğinde de hipoglisemiye yol açabileceği unutulmamalıdır. Akarboz hipoglisemisinde sakkaroz verilmesinin ya da glukagon enjeksiyonunun tedavi edici etkisi yoktur, oluşan hipoglisemi saf glukoz, dekstroz ya da laktoz (süt) ile tedavi edilir.
- Nadiren idyosenkraziye yol açabilir ya da doza bağlı hepatotoksisite görülebilir. Yüksek doz, örneğin günde 3x200 mg'ın üzerinde kullanıldığında karaciğer enzimlerinin yükseldiği gösterilmiştir; bunun muhtemel sebebinin molekülün kendisi ya da metaboliti olan 4-metilpyrogallol derivelerine karşı gelişen idyosenkrazik reaksiyon olduğu ileri sürülmüştür.

**Kontrindikasyonları:** İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, peptik ülser, malabsorbsiyon, karaciğer sirozu, intestinal obstruksiyon, akut böbrek yetersizliği, kreatinin düzeyi >2mg/dL ya da Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFR) < 25 ml/dak olan hastalarda kontrindikedir.

Gebelikte, laktasyon döneminde ve 12 yaş altı çocuklarda güvenli kullanımı için yeterli veri olmaması nedeniyle kullanılması önerilmez<sup>22</sup>. Sindirim sistemi parçalayıcı enzim preparatları ile birlikte kullanımı da uygun değildir.

## Özetle AGİ'leri:

- Kompleks karbonhidratlarla yarışarak ince bağırsak epitelinde fırçamsı membrana bağlı bulunan disakkaridazları reversibl bloke eden, sağladıkları inhibisyon sayesinde gıdaların hidrolizini ve emilimini geciktiren; böylelikle PPG pik düzeyini azaltan ilaçlardır.
- MF kullanılmayan T2DM'lilerde monoterapide kullanılacağı gibi kontrindikasyonu olmayan tip 2 diyabetlilerde insülin, SU, MF, TZD gibi farklı fizyopatolojik mekanizmalı ilaçlar ile kombinasyon tedavisinde kullanılabilir.
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı, karaciğer sirozu, akut böbrek yetersizliği olanlarda gebelik ve çocukluk döneminde kullanılmamalıdır.
- Çoğunluğu sistemik dolaşıma absorbe edilmediğinden, major yan etkisi gastrointestinal sistemle ilişkilidir.
- Başlıca avantajları tokluk hiperglisemisini düşürmeleri, hipoglisemi riskinin düşük oluşu, kilo açısından nötr olmaları ve sistemik etkilerinin bulunmayışıdır.
- Ancak günde 3 kez alınması gerekliliği, glisemiyi düşürmede fazla potent olmayışları, ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımları zordur.
- Bu ilaçlar orta derecede maliyetlidir.

## 34.3 İNSÜLİN DUYARLILIĞINI ARTIRAN (SENSİTİZER) İLAÇLAR

Bu grupta biguanidler ve tiazolidinedionlar (glitazonlar) olmak üzere iki alt grup ilaç yer alır (Tablo 34.3). Biguanidler karaciğer düzeyinde, glitazonlar ise daha ziyade yağ dokusu düzeyinde insülin duyarlılığını artırıcı etki gösterirler.

### 34.3.1 Biguanidler

Biguanid (BG) türevlerinin diyabet tedavisindeki kullanımı çok eskilere dayanır. Galega officinalis (Fransız Leylağı) adı

verilen bitkiden elde edilen bir guanidin türevidir. Diğer guanidin türevlerinden syntalin-A 1920'lerde kullanılmış, hepatotoksiste nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır; fenformin ise 1960-70'li yıllarda USA'da yoğun kullanılmış, laktik asidoza yol açması nedeniyle piyasadan çekilmiştir<sup>23</sup>. O yıllarda Avrupa ülkelerinin çoğunda metformin kullanılırken, başka bir guanidin türevi, buformin Almanya'da kullanılmaktaydı. Metformin 1995 yılında USA'da yeniden piyasaya sürülmüş<sup>24</sup>; yapılan klinik çalışma sayısı hızla artırılıp olumlu etkileri kanıtlanınca günümüzde T2DM tedavisinin lokomotifi haline gelmiştir<sup>25</sup>.

### Metformin

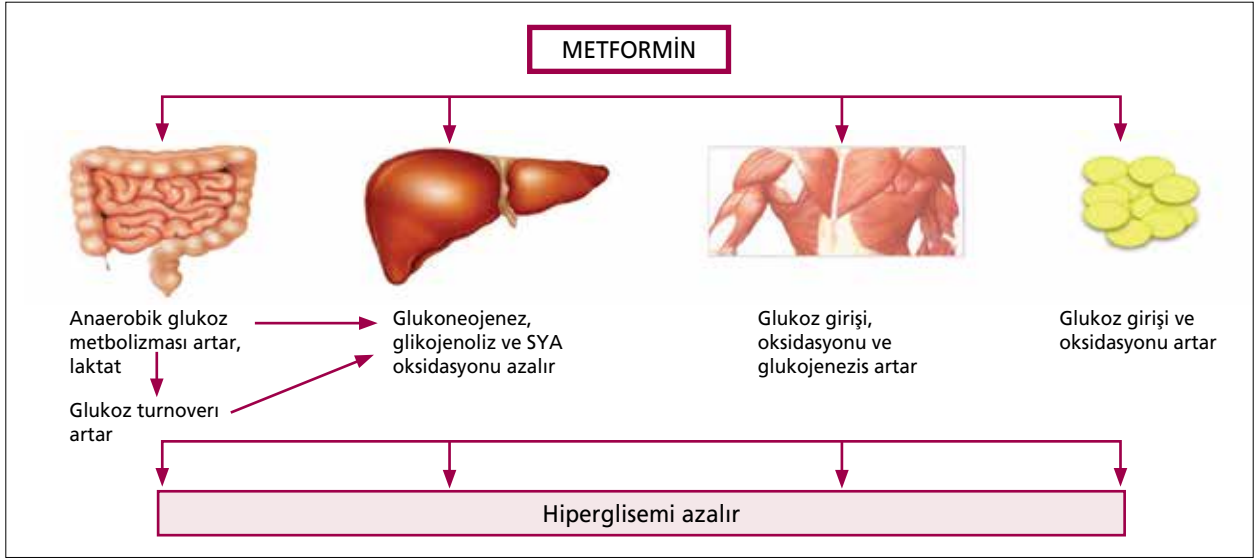
Metformin, Şekil 34.3'te gösterildiği gibi gastrointestinal sistemden glukozun absorpsiyonunu azaltarak ve karaciğerden glukoz çıkışını baskılayarak ve periferik dokularda insülin direncini azaltıp, glukozun hücre içine girişini sağlayarak dolaşımdaki glukoz düzeyini azaltır. Hem kas, hem de karaciğerdeki "insülin direnci"ni azaltmakla birlikte, etkinliği daha ziyade karaciğer düzeyindeki insülin duyarlılığını iyileştirme yönündedir<sup>26</sup>.

**Etki mekanizması:** MF, temel olarak karaciğerde glukoneojenezi ve az da olsa glikojenolizi baskılamak suretiyle hepatik glukoz üretimini azaltır. Bu etkiyi bir intrasellüler enerji sensörü olan ve glukoneojenez üzerinde kritik bir rolü bulunan AMPK (*Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase*) aracılığıyla gerçekleştirmektedir<sup>27</sup>. AMPK'ı fosforilleyerek aktive edilmesini sağlayan ise LKB1dir; LKB1 bir *threonin kinase* proteindir<sup>28</sup>. Bu bilgi, LKB1 delesyonu yapıldığında glukoneojenezin ve lipojenik gen ekspresyonunun arttığına görülmüşüyle ve MF'nin glukoz düşürücü etkisinin kaybolduğunun saptanmasıyla kanıtlanmıştır. AMPK karaciğer ve kas dokusunda aktive olarak glukoz ve lipid metabolizmasında olumlu etkilere neden olur. Karaciğerde aktive olduğunda hepatik glukoneojenezde önemli rol oynayan PEPCK (fosfoenol karboksi) ve Glukoz-6-fosfataz enzimlerinin gen ekspresyonları inhibe olur; ayrıca karaciğerde yağ asidi sentezini artıran ACC (*Acetyl-CoA Carboxylase*) ve SREPB-1 (*Sterol-Regulatory-Element-Binding*) enzimlerini

Tablo 34.3. İnsülin duyarlılığını artıran ilaçlar (Sensitizer)

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
<b>A. Biguanidler</b>			
Metformin	Glucophage, Glukofen, İnsufor, Matofin 500, 850mg; Metfull 500, 850, 1000 mg eff. Diaformin, Glange, Glifor, Gluforce, Metvel 850,1000 mg; Gluformin retard, Glukofen retard 850 mg; 1000 mg tb	500-3000 mg	Günde 1-3 kez, yemekte veya tok karnına
Metformin uzun salımlı	Glifor SR, Matofin XR 500 mg; Glucophage XR(*) 500, 1000 mg; Glumetza(*)500, 1000 mg tb	500-2000 mg	Günde 1 kez, yemekte veya tok, tercihen akşam
<b>B. Tiazolidinedionlar (TZD'ler, Glitazonlar)</b>			
Pioglitazon	Actos 15, 30 mg; Dialic 15, 30, 45 mg eff; Drogia, Dyndion, Glifix, Pioforce, Piogtan, Piondia, Pixart 15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız

(\*)Ülkemizde yok.



Şekil 34.3. Metforminin antihiperглиsemik etkileri. (Dinççağ N. İç Hastalıkları Dergisi, 18: 181-223, 2011'den alınmıştır)

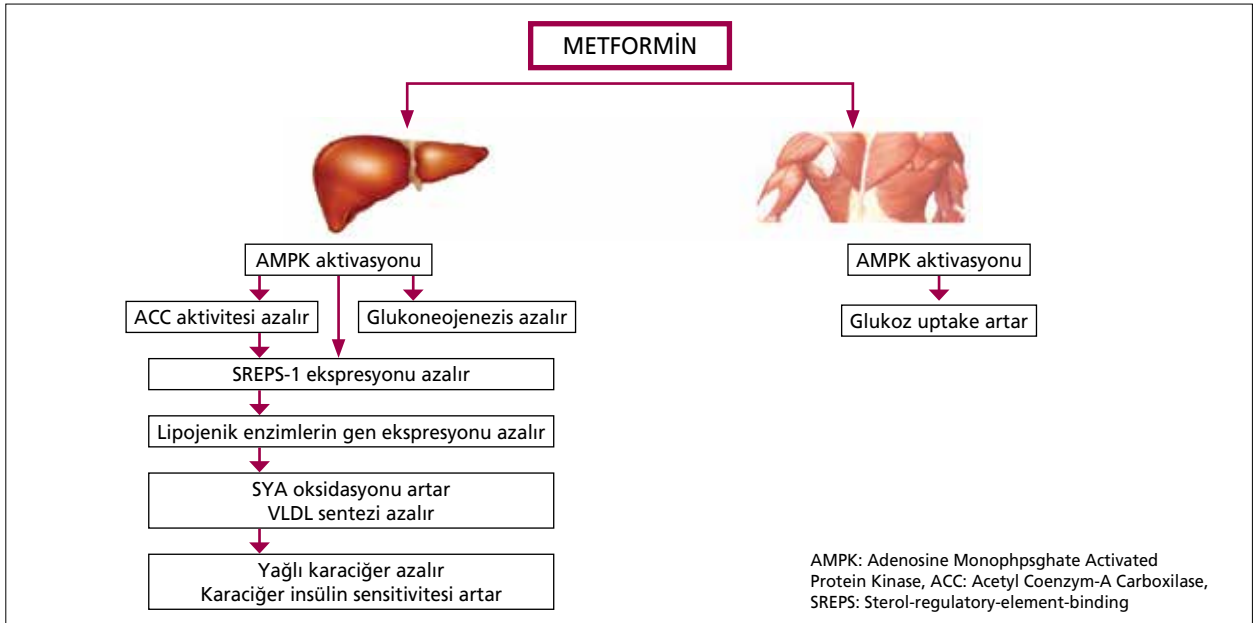
baskılayarak yağ asidi sentezini azaltır. Böylelikle karaciğerde yağ depolanmasını ve kana trigliserid, VLDL-kolesterol, LDL-kolesterol taşınmasını azaltır (Şekil 34.4).

AMPK ayrıca iskelet kasında ve yağ dokusunda glukozu hücreye taşıyan GLUT-4 ekspresyonunu artırarak glukozu kullanmasını artırır<sup>29</sup>. GLUT-1 düzeyine de etkili olduğu gösterilmiştir.

MF'nin pankreas β-hücreleri üzerine direkt etkili değildir. Ancak insülin duyarlılığını artırarak oluşturduğu antihiperглиsemik etkinliği sonucu glukotoksisteyi azaltarak indirekt

etkiyle β-hücre fonksiyonlarını iyileştirici etkileri gözlenmiştir. İnce bağırsaktaki L hücrelerinden GLP-1 sekresyonunu artırdığı iddia edilmektedir; böylelikle dolaşımdaki GLP-1 düzeylerini artırarak varolan metabolik etkileri güçlenmektedir. Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimi üzerinde bir etkisi gösterilememiştir<sup>30</sup>.

**Etkinliği:** MF'nin glukoz düşürücü etki potansiyeli esas olarak SU'ler ile aynıdır, plaseboyla karşılaştırıldığında A1C düzeyinde bazal değerlere göre %1-2 düşüş sağlar. Biyoyararlılığı %50-60 kadardır. Esas olarak ince bağırsaklardan absorbe edilir, 1-2 saat içinde pik yapar; etki süresi



Şekil 34.4. Metforminin etki mekanizması. (Dinççağ N. İç Hastalıkları Dergisi, 18: 181-223, 2011'den alınmıştır)



5-6 saattir. Pratik anlamda plazma proteinlerine bağlanmaz, tüm dokularda plazmadaki konsantrasyonuna yakın olarak dağılır. Alınmasından 12 saat sonra glomeruler filtrasyon ya da tubuler sekresyon yolu ile böbreklerde %90 elimine edilir. Etkisinin başlaması hızlı değildir. Tedavinin başlanmasından sonraki 2-3 gün içinde kan glukozunu düşürücü etkisi belirmeye başlar, 2. haftada pik etkisine ulaşır. Monoterapi olarak kullanıldığında etki mekanizmasından dolayı hipoglisemiye neden olmaz, bu açıdan sekretogoglardan avantajlıdır. Hipoglisemiye yol açmamasının sebebi, glukoneojenez için önemli bir ön ürün olan laktatın yapımındaki artışa yol açması ve fakat buna cevaben yeterli insülin sekresyonunun olmayışdır. Böylelikle laktatın karaciğerde glukoz dönüşümüyle hepatik glukoz çıkışı artar; böylelikle hipoglisemi önlenmiş olur. Üstelik anorektik etkisi nedeniyle vücut ağırlığında azalmaya veya en azından kilonun nötr kalmasını sağlaması da bir avantajdır. Monoterapide MF'nin etkinliği AGİ ve DPP-4 inhibitörlerinden daha fazladır, TZD ile karşılaştırıldığında etki gücünün eşit ve TZD etki mekanizmasını tamamlayıcı bir rolü olduğu söylenebilir.

MF'nin glukoz düşürücü etkileri yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Yeni tanı alan T2DM'lilerde en uzun ve en kapsamlı bir çalışma olan Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasının (UKPDS) üçüncü yılında kilo artışına yol açmaksızın; A1C düzeyinde bazale göre %2'lik bir azalma gösterilmiştir<sup>31</sup>. Obez diyabetlilerde yapılan çalışmalarda da %1.4-1.8 arasında değişen A1C düşüşü saptandığı bildirilmiştir<sup>32,33</sup>. Metforminin glisemik kontrol yanısıra diğer metabolik yararları gösterilmiştir (Tablo 34.4). Bunlar arasında kardiyovasküler sisteme, lipid düzeylerine, adipoz dokuya olumlu etkileri sayılabilir<sup>34-36</sup>.

**Kardiyovasküler sisteme etkileri:** Yapılan pek çok çalışmada MF'nin kardiyovasküler koruyucu etkisi gösterilmiştir. Yeni tanı alan T2DM'li hastaların ortalama 11 yıl izlendiği UKPDS çalışmasında MF kullananlarda tüm nedenlere bağlı mortalite, diyabetle ilişkili mortalite, miyokard infarktüsü (MI), diyabete bağlı komplikasyonlar daha az görülmüştür. Çalışmada MF alan hastalar, konvansiyonel (yalnızca diyet) tedavi alanlarla karşılaştırıldığında glisemik kontrolünün göstergesi A1C, MF alan hastalarda % 7.4 iken, yalnızca diyet yapan grupta %8 olarak saptanmıştır. İntensif tedavi ile A1C düzeyinde sağlanan bu % 0.6'lık azalma beraberinde önemli sonuçlar doğurmuştur. UKPDS çalışmasının sonuçlarını şöyle özetleyebiliriz.

- MF kullanan grupta, mikro ve makrovasküler komplikasyonlar %31 oranında daha az saptanmıştır.
- MF alanlarda, yaşam süresi daha uzun bulunmuştur. MF diyabetle ilişkili mortaliteyi %42, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi % 36 azaltmıştır.
- MF, MI ve kalp hastalığına bağlı mortaliteyi azaltmıştır. Bu azalma, çalışmanın bitirildiği tarihte istatistiksel anlamlı bulunmamışken; çalışmanın tamamlanmasından

**Tablo 34.4. Diyabetteki metabolik parametrelere metforminin etkisi**

Durum	Metformin etkisi
Hiperglisemi	Azalır (Mekanizma: KC'den glukoz çıkışını azaltır, periferik hücrelere glukoz girişini artırır, glukoz turnover artar)
İnsülin Direnci	Azalır (Mekanizma: Reseptör-Postreseptör insülin yollarında sinyalizasyon artışı)
Hiperinsülinemi	Açlık ve postprandiyal insülin düzeyleri azalır
Vücut ağırlığı	Azalır/ Nötral etkili kalır; kilo aldırmaz
IGT	Aşkar diyabete gidişi engeller
Dislipidemi	LDL azalır, HDL artar; yağ asidi (YA) oksidasyonu azalır
Kan basıncı	Etkin değildir
Prokoagülan durum	Fibrinojen, PAI-1 ve trombosit agregasyonu azalır
Endotel fonksiyon	İyileşir. Vasküler adezyon molekülleri azalır
Ateroskleroz	MI, CVA, CIMT azalır; vasküler reaktivite artırır; mortaliteyi azaltır

10 yıl sonrasında aynı hastalar yeniden değerlendirildiğinde, intensif tedavi ile iyi glisemik kontrol sağlanan gruptaki bireylerde makrovasküler komplikasyon gelişiminin ve mortalitenin daha az olduğu görülmüştür; fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Bu bilgi "Metabolik hafıza" teorisini ortaya koymuş; T2DM tedavisinde erken ve intensif yaklaşımın önemini ortaya koyarak yeni tedavi algoritmaları ortaya çıkışına yön vermiştir<sup>37,38</sup>.

**Prevention of REstenosis with Transilast and its Outcomes (PRESTO) çalışmasında** MF kullananlarda, kullanmayanlara oranla kardiyovasküler herhangi bir olay, MI, tüm nedenlere bağlı mortalite ve revaskülarizasyona bağlı iskemi üzerinde olumlu etkiler gösterilmiştir.

**Lipid düzeylerine etkisi:** Etki mekanizmasında açıklandığı üzere MF'nin lipid profiline olumlu etkileri pek çok klinik çalışmada gösterilmiştir. Başlıca etkileri total kolesterol, LDL-kol ve VLDL-kol düzeylerinde azalma şeklinde görülmektedir. Bunun yanında HDL-kol düzeylerinde azalma gözlenmemiştir<sup>39</sup>.

**Adipoz doku üzerine etkisi:** MF'nin kullanımıyla kilo kaybı görülmektedir. Bunun iştah merkezine olan direkt etkisi yanısıra glukozun bağırsaktan emilimini azaltmasına da bağlamak mümkündür. Tedavinin ilk 6 ayında vücut ağırlığında 2.5-4.5 kg'lık bir azalma sağlanabilir<sup>40</sup>.

**Hemostaz üzerine etkisi:** Yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalarda plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerini azalttığı, doku plazminojen aktivatör (tPA) düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir<sup>41</sup>. Dolayısıyla fibrinolitik ve periferik dolaşım üzerine olumlu etkileri vardır. Ayrıca trombosit agregasyonunun azalttığı, pıhtılaşma faktörlerinden

FVII ile trombosit formasyonu ve stabilizasyonundan sorumlu FXIII aktivitesini azalttığı gösterilmiştir.

**Antiaterosklerotik etki:** MF'nin vasküler endotelden salınan adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin) ekspresyonunu inhibe ettiği, oksidatif stresi azalttığı, mikrosirkülasyonu artırarak kan akımını hızlandırdığı gösterilmiştir.

**Potansiyel klinik etkinliği:** Prospektusa giren kesin kullanım indikasyonu olmamakla birlikte MF'nin diyabetin önlenmesi, polikistik over sendromu (PKOS) ve nonalkolik hepatostatoz (NASH) da kullanımı, kanser önleme konularında etkinliği gündemdedir<sup>42</sup>.

- Diyabeti önleyici rolüne ait bulgular USA'da yapılmış olan DPP (*Diabetes Prevention Program*) çalışmasına dayanmaktadır. Bu çalışmada Bozulmuş Glukoz Toleransı olan (IFG ve/veya IGT) prediyabetli bireylerde yaşam tarzı değişikliğinin, yaşam tarzı değişikliği+MF grubuyla karşılaştırıldığında MF ile diyabet risk azalmasının %31 daha az olduğu gösterilmiştir<sup>43</sup>.
- PKOS, insülin direnci ile olan ilişkisi gösterildiğinden beri MF ovulasyon indüksiyonu için kullanılmakta olan kломifene ek olarak ya da monoterapide kullanım indikasyonu bulunmuş; üstelik PKOS'lu insülin direnci olan hastalarda ovulatuvar fonksiyonları da düzelttiği ve güvenilirliği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır<sup>44</sup>.
- İnsülin direncinin eşlik ettiği NASH ve HIV enfeksiyonlarında MF'nin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.
- MF'nin AMPK enzimini aktive ederek etki ettiğini, AMPK regülatörünün de LKB1 olduğunu önceki bölümlerde ifade etmiştik. LKB1'in tümör süpresör etkisi vardır; bu yolağın MF ile aktif hale geçişi antitümör etkinlik yaratabilir. İki gözlemsel çalışmada diğer tedavilerle kıyaslandığında MF alanlarda kanser riski daha az bulunmuştur.

**Yan etkileri:** En sık görülen yan etkisi %5-20 oranında GIS yan etkileri olup ağızda metalik tad, anoreksi, bulantı, kusma, midede yanma, kramp, şişkinlik hissi, diyare şeklinde ortaya çıkabilir. İlaç dozunun yavaşça titrasyonu ya da yavaş salımlı formülasyonlarının kullanılmasıyla yan etkiler azaltılabilir<sup>45</sup>. GIS intoleransı sıklıkla tedavinin 3. haftasında geçebilmektedir. Yan etkilerin ortaya çıkışı böbrek fonksiyonları ile paralellik gösterir. Serum kreatinin kadınlarda >1.4 mg/dL; erkeklerde >1.5 mg/dL olduğunda doz sınırlandırılmalıdır. Böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla MF birikimine bağlı olarak yan etkilerin ortaya çıkışı kolaylaşır ve artar. 2008'de *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* ve 2012'de *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice* düzenledikleri algoritmalarında MF'in formülle hesaplanmış GFR (eGFR) dozuna göre ayarlanması gerektiğini yayınlamıştır. Önerilerine göre eGFR <45 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> olanlarda MF başlanmamalı;

MF almakta iken eGFR <45 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> düzeyine indiğinde doz azaltılmalı ve böbrek fonksiyonları yakından takibedilmelidir. eGFR <30 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> ya da serum kreatinin düzeyi >1.7 mg/dL olanlarda ise MF kesilmelidir. eGFR >60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> olanlarda başlanabilir ve 1-2 hafta içinde tedrici artırılarak tam doza kadar kullanılabilir<sup>46</sup>. 2550 mg/gün (hatta 3000mg/gün) dozuna kadar çıkarılabilse de optimal günlük doz 2000 mg'dır. Klinik uygulamada günlük dozun >2000 mg'a yükseltilmesinin daha yararlı olduğu yönünde kanıtlar yoktur, üstelik yan etki oranının arttığı gösterilmiştir<sup>47</sup>. Laktik asidoz çok nadir bir komplikasyondur, her 100.000 hasta-yıl kullanım için 2.4-9.7 arasında değiştiği bildirilmiştir. MF kullanan yaşlılarda, alkol kullananlarda, kronik karaciğer hastalığı olanlarda laktik asidoz riski yüksektir; sepsis tablosunda ve hipoksiye yol açan durumlarda (kardiyovasküler şok, akut kalp yetersizliği, akut miyokard infarktüsü gibi) ve dehidrate hastalarda kontrast madde kullanımına bağlı olarak laktik asidoz gelişme riski artacağından MF kullanımı kontraindikedir<sup>48-51</sup>. Bazı aşırı duyarlı kişilerde hafif eritem bildirilmiştir. Uzun süreli MF kullananların %30'unda B<sub>12</sub> vitamini emilimini azalttığı, %20'sinde de B<sub>12</sub> eksikliği bildirilmiş; riski artıran faktörlerin yaş ve kullanım süresiyle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır<sup>52,53</sup>. Ancak yine de metformin kullananlarda B<sub>12</sub> vitamini eksikliği saptandığında diğer sebeplere yönelik araştırma algoritması tamamlanmalı ve yerine koyma tedavisi mutlaka yapılmalıdır.

**Kontraindikasyonları:** Bugün için monoterapi veya SU, Glinid, TZD veya insülinle birlikte kombinasyon tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Böbrek yetersizliği (serum kreatinin değerinin erkekte 1.5 mg/dl, kadında 1.4 mg/dl üzerinde olduğu durumlar ya da GFR <60 ml/dak olması hali), kalp yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı (KC enzimlerinin normal değerinin ≥3 katı olması durumu), metabolik asidozis, dehidrasyon, kronik alkolizm, akut alkol intoksikasyonu veya hemodinamik durumu bozuk, hipoksi (akut MI, kardiyak yetersizlik, pulmoner yetersizlik, sepsis, şok) tablosunda olan hastalarda kullanılmamalıdır<sup>48-51</sup>. Tedavi başlarken böbrek fonksiyonları kontrol edilmeli; perioperatif koşullarda veya radyopak madde kullanılan radyolojik tetkiklerden 48 saat öncesinde kesilmelidir. 80 yaşın üzerindeki hastalarda, kognitif bozukluğu olan yaşlılarda kullanılmamalıdır, ancak genel durumu iyi olanlarda, düşük doz tercih edilerek böbrek fonksiyonları değerlendirildikten sonra kullanılabilir.

Metformin bir organik katyon taşıyıcısıdır. Dolugetavir ya da cimetidini gibi diğer katyon taşıyıcıları ile birlikte kullanıldığında atılımı azalabilir. Meabolik asidozise yol açabilen diğer ilaçlar ile (topiramate, zonisamide, dichlorphenamide ve asetozolamide) birlikte kullanılmamalıdır<sup>26</sup>.

### Özetle Metformin:

- Gastrointestinal sistemden glukoz girişini sınırlar, hepatik glukoz çıkışı baskılar, periferik dokularda insülinin işlevini potansiyalize ederek glukozun kullanımını artırır.

- Bu metabolik etkisi yanı sıra vasküloprotektif etki ve lipid profiline olumlu etkisi olması ve kilo kaybını stimüle etmesi nedeniyle; günümüzde ADA, EASD ve IDF tarafından yapılan tedavi algoritmalarında T2DM tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri yanında ilk tedavi seçeneği (tedavinin lokomotif) olarak önerilmektedir.
- MF, yeni başlangıçlı T2DM'lilerde yaşam tarzı değişiklik önerisi ile birlikte ilk seçenek olarak monoterapi biçiminde önerilmektedir; maksimal dozda diğer seçenekler kullanıldığı halde kontrolsüz olan diyabetlilerde diğer ilaçlarla kombinasyon tedavisinde kullanılabilir. Bugün için monoterapi veya SU, Glinid, TZD veya insülinle birlikte kombinasyon tedavisinde kullanımını onaylanmıştır.
- Önemli yan etkileri, ağızda metalik tad, anoreksi, bulantı, kusma, midede yanma, kramp, şişkinlik hissi, diyaredir.
- Uzun kullanımlarda B12 vitamini eksikliğine yol açabilir.
- Böbrek yetersizliği, kalp yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı, metabolik asidozis, dehidrasyon, kronik alkolizm, akut alkol intoksikasyonu veya hemodinamik durumu bozuk, hipoksi tablosu olan hastalarda kontraindikedir.

### 34.3.2 Tiazolidinedionlar = Glitazonlar

Tiazolidinedionlar (TZD) son yıllarda tartışılır hale gelmiş olmalarına rağmen, insülin direncini azaltarak kan şekerini düşüren, orijinal antidiyabetik ilaçlardır. İlk kez 1970'li yıllarda keşfedilmiştir. Grubun ilk üyesi troglitazon 1997'de kullanıma girmiş, 2000 yılında ciddi hepatotoksitesi nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Grubun iki üyesi; rosiglitazon ve pioglitazon 1999 yılında klinik kullanım onayı almışlardır<sup>54</sup>. 2007 yılında Niessen ve Wolski rosiglitazon ile yapılan 42 çalışmalık kısa süreli, çalışmaların metaanalizine dayanarak rosiglitazon kullanımının MI riskiyle ilişkili olduğunu ve KV mortaliteyi artırdığını bildirmişler<sup>55</sup>; konu, FDA tarafından değerlendirilmiş; bu iddianın dayandırıldığı çalışmaların çoğunun kardiyovasküler olayları araştırmak için planlanmadığı ve bu görüş için kısıtlı yönleri bulunduğu belirtilerek ilacın piyasadan çekilmesini gerektiren yeterli veri olmadığı açıklanmıştır. Takiben pioglitazonun kardiyovasküler olay ve mortalitesi üzerine etkisini araştıran PROactive çalışması ile pioglitazonun infarktüs, inme ve kardiyovasküler olaylar üzerinde olumlu etkileri olduğu açıklanınca, her iki TZD arasında kardiyovasküler riskin farklı olduğu yönündeki tartışmalar başlatılmıştır<sup>56,57</sup>. Rosiglitazonun kardiyovasküler etkilerine yönelik tartışmalara açıklık getiren, 2009'haziran'da açıklanan RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcome and Regulation of Glycaemia in Diabetes*) ve BARI-2 çalışmalarıdır. Her iki çalışmada rosiglitazonun ne pioglitazondan ne de diğer OAD ilaçlardan farklı olmadığı yönünde kanıtlar ortaya konmuştur<sup>58</sup>. Buna rağmen KV olay riskini artırabileceği gerekçesi ile rosiglitazon etken maddeli ilaçlar Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde eylül 2010 tarihine

kullanımdan kaldırılmış; USA ve diğer bazı ülkelerde seçilmiş vakalarda kullanımına devam edilmiştir. Ancak FDA'in 2014 yılında önceki verilerin yeniden gözden geçirilmesini istemesi ile yapılan değerlendirmelerin sonucunda tüm dünyada (ülkemiz hariç) rosiglitazona getirilmiş olan reçete etme ve dağıtılma yasağı kaldırılmıştır<sup>59</sup>.

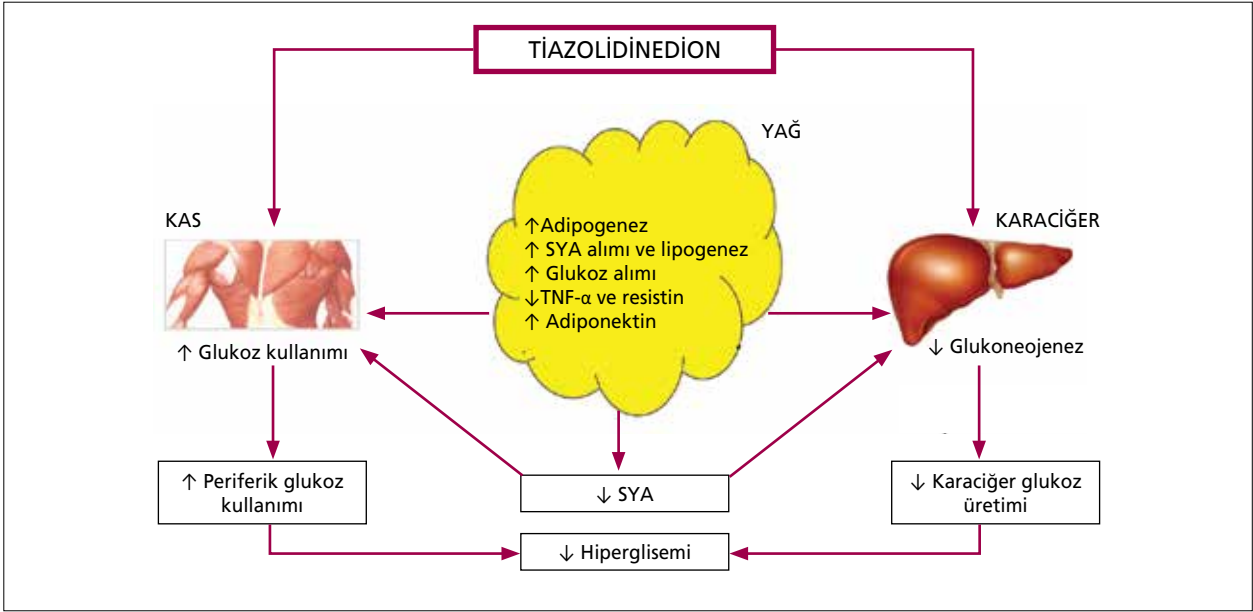
**Etki mekanizması:** Şekil 34.5'te gösterilmiştir. *Peroksizom Proliferatör-Aktivatör Reseptör-γ* (PPAR-γ) aslında iskelet ve kas hücrelerinde mevcut olan, ancak ön planda yağ dokusunda bulunan bir nükleer reseptördür. TZD'ler, PPAR-γ için farmakolojik ligand görevi görür. PPAR-γ'nın aktivasyonu DNA'da spesifik elementlere bağlanmayı sağlar, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında görevli çeşitli genlerin transkripsiyonunu değiştirir<sup>60,61</sup>. Bu etkilerden bir tanesi hücre membranında glukoz taşıyıcılarının ekspresyonudur; GLUT-1 ve GLUT-4'ün de ekspresyonunu ve hücre zarına translokasyonunu artırır ve hızlandırır. Böylece karaciğer ve iskelet kasında glukoz *uptake*'i artar, kan şekeri düşer.

Glukoz *uptake*'inin büyük bir kısmı kaslarda gerçekleşse de PPAR-γ ekspresyonu yüksek oranda yağ dokusunda bulunduğundan, yağ dokusundaki PPAR-γ aktivasyonu sonucu adiposit diferansiyasyonu sağlanır ve serbest yağ asitlerinin (SYA) *uptake* ve depolanması gerçekleştirilir. Depolanma, viseralden ziyade subkutan adipoz dokudadır. Sonuçta dolaşımdaki SYA azalır, böylelikle insülin direnci de azalmış olur. Öte yandan PPAR-γ'nın aktivasyonu yağ dokusu kaynaklı inflamatuvar sitokinleri (TNF-α'yı) azaltır; adiponektin üretimini artırır. Yağ ve kas dokuları arasındaki ara sinyaller; SYA, leptin, resistin, adiponektin ve doku nekrozu faktörü-α gibi transkripsiyon faktörleri ile gerçekleştirilir.

TZD'ler insülin duyarlılığını artırmaları nedeniyle pankreas β-hücrelerinden insülin sekresyonunun daha az miktarlarda salınımına olanak sağlar. Böylelikle bu ajanların β-hücrelerinin yaşam süresini artırırlar. β-hücre fonksiyonlarını koruyucu yöndeki bu etkileri yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir<sup>62,63</sup>. Ülkemizde yalnızca pioglitazon olması nedeniyle bu bölümde ağırlıklı olarak pioglitazonun özellikleri anlatılmıştır.

**Etkinliği:** Pioglitazon oral alındıktan sonra hızla emilir, büyük oranda karaciğerde CYP450 izoenzimler ile metabolize edilir. Çoğu feçes, az bir kısmı idrarla atılır. Yarılanma ömrü aktif metabolitleri nedeniyle uzun (16-24 saat) etki süresine sahiptir. Günlük dozu 15-45 mg'dır<sup>56,64</sup>.

Monoterapide A1C'yi düşürme oranları SU ve MF'e benzerdir, fakat etkinin başlangıcı, gen ekspresyonunu gerektirdiğinden, etkinlik rölatif olarak daha geç başlar. Mikro ve makrovasküler son noktalar üzerine olan etkileri konusunda uzun vadeli veri henüz yoktur. Monoterapide TBT ile beraber, kombine tedavide MF ya da SU'lere ek olarak kullanılabilir. MF'e eklendiğinde A1C'yi düşürme oranı yaklaşık %0.64 iken SU'lere eklendiğinde A1C'yi %0.8-1.2 düzeyinde



Şekil 34.5. Tiazolidinedion (TZD)'lerin etki mekanizması. (Dinççağ N. İç Hastalıkları Dergisi, 18: 181-223, 2011'den alınmıştır)

düşürebilir<sup>65,66</sup>. Kalp yetersizliği riskindeki artış nedeniyle insülin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Glisemik kontrol sağlamalarının ötesinde birçok yararlı kardiyovasküler etkileri olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Bu yararlar arasında kan basıncını ve trigliseridleri (TG) düşürmesi, HDL-kol düzeyini yükseltmesi ve subklinik vasküler inflamasyonu azaltması sayılabilir<sup>56,60,61</sup>. Ayrıca pek çok klinik ve deneysel çalışmada idrar albumin atılımını azalttığı gösterilmiştir. Metabolik Sendrom bileşenlerinden olan hiperlipidemi üzerinde pioglitazonun etkileri olumludur; LDL-kol düzeylerini artırmazken; TG düzeyinde azalma yönünde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, PAI-1 düzeyini azaltıp, YA'lerini de %20-25 düşürerek insülin direncini azaltmakta; bu nedenle de vasküler yatakta endotel fonksiyonlarını iyileştirmektedir.

**Yan etkileri:** TZD'lerin en önemli yan etkileri kilo artışı, konjestif kalp yetersizliğidir. TZD'ler ile görülen kilo artışı doza ve kullanım süresine bağlı olarak görülmektedir. Kilo artışı özellikle periferik subkütan yağ dokusundaki artışa (yeni adiposit oluşumuna) ve periferik ödeme bağlıdır; ödem oranı, özellikle insülin ile birlikte yüksek konsantrasyonlarda TZD kullanıldığında %15'lere çıkabilir. Ödem muhtemel sebebi, böbrek toplayıcı kanallarında var olan PPAR-γ reseptörleri üzerinden sodyum reabsorpsiyonunun artışıdır. Ödem önemli bir özelliği diüretik ve ACEI'lerine cevabın yetersiz kalması ve ilacın kesilmesiyle tablonun düzelmesidir<sup>67</sup>.

Bu önemli yan etkilerinden dolayı 2003 yılında ADA (Amerikan Diyabet Birliği) ve AHA (Amerikan Kalp Birliği) TZD kullanımı ile ilgili bir rapor hazırlamıştır. 2007 yılında revize edilen bu rapora göre TZD'ler, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) kriterlerine göre NYHA sınıf I-IV olan tüm

hastalarda kontrendikedir<sup>60,61</sup>. Kullanımı sırasında kilo artışı ve ödem gelişirse hastalar kalp yetersizliği açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Grubun ilk üyesi troglitazonun ciddi hepatotoksitesisi ve ölüm raporları nedeniyle piyasadan çekilmesine rağmen, pioglitazon için bu konuda önemli bir veri bildirilmemiş; aksine karaciğer enzimlerini düşürdüğü gösterilmiştir. Yine de karaciğer yetersizliği olan, karaciğer enzimlerinin normal değerinin 2.5- 3 misli yüksek bulunduğu hallerde TZD kullanılmamalıdır<sup>68</sup>. Diğer yan etkiler anemi, baş ağrısıdır. Ciddi hipoglisemi yapmaz, ancak hipoglisemiye yol açan diğer OAD ilaçlar ile kullanıldığında dikkatle kullanılmalı ve hasta yakından izlenmelidir.

TZD'ler ile ilişkili bir diğer tartışılmalı konu kırık riskini artırıcı etkileri olup olmadığıdır. Pioglitazon ile de postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artışa yol açtığı bildirilmiştir<sup>69</sup>.

Son yıllarda ileri sürülen bir başka yan etki de maküla ödemi sıklığını artırdığı yönündeki bilgilerdir. Özellikle ödem saptananlarda riskin arttığı; bu nedenle ödem gelişmiş olan hastaların maküla ödemi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Yakın zamanda sonuçları açıklanan iki gözlemsel çalışma (Fransız Ulusal ve USA Kaiser Permanente Sağlık Sigortası verileri) pioglitazonun özellikle uzun süre ve yüksek doz kullanıldığı erkeklerde mesane kanserinde artışa yol açtığını ortaya koymuştur<sup>70</sup>. Bu gelişme üzerine Fransa ve Almanya'da bu ilacın yeni vakalarda kullanılması durdurulmuştur. Pek çok araştırmacı, konunun kesinliğe kavuşturulması için ileriye dönük, uzun süreli izlem çalışmalarına ihtiyaç olduğu

vurgulanmakta; bu risk artışına rağmen, diğer antidiyabetik tedavilerin yeterli olmadığı, pioglitazon tedavisinden yarar görebilecek hastalar da olduğu yönünde birleşmektedirler. Ancak mutlak indikasyonu olan hastalarda bile mesane kanseri ve ilaca bağlı diğer riskleri en aza indirmek için bazı tedbirlerin alınması önerilmiştir. Bu öneri doğrultusunda ileri sürülen görüşe göre:

- Aktif veya mesane kanseri öyküsü bulunan veya sebebi belli olayan makroskopik hematürisi olan diyabetlilerde pioglitazon kullanılmamalıdır.
- Halen pioglitazon kullanmakta olan ve hematüri, dizürri, pollakiüri, bel ve karın ağrısı gibi yakınmaları olan hastalarda mesane kanseri yönünden gerekli tetkikler yapılmalıdır.
- Pioglitazon başlanması düşünülen hastalarda mesane kanseri risk faktörleri (yaş, sigara v.s) sorgulanmalı, fizik muayene ve tam idrar analizi yapılmalı, yara gözetilenlere ilaç başlanmalıdır.
- Özellikle yaşlılarda pioglitazon verilmesi gerekiyorsa, mümkün olan en düşük dozda başlanmalı, uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır.

Rosiglitazon ile ilişkili malignite bildirilmemiştir<sup>71</sup>.

**Kontrindikasyonları:** TZD'ler, konjestif kalp yetersizliğinin tüm evrelerinde, insülin kullanan hastalarda, tip 1 diyabetlilerde, kronik böbrek yetersizliği olanlarda, çocuk yaş grubu ve puberte dönemindeki bireylerde, gebelikte, aktif karaciğer hastalığı (SGPT düzeyinin normalin 3 misli yüksek olduğu durumlar) ve osteoporozisi olanlarda, mesane kanseri riski yüksek olanda kontraindikedir. CYP2C8 inhibitörleri (gemfibrozil) ile kullanıldığında plazmadaki seviyeleri artarken rifampin gibi CYP2C8 induktörleri ile kullanıldığında plazma düzeyleri azalabilir<sup>60,61</sup>.

### Özetle TZD'ler:

- Anti-hiperglisemik etkinlikleri yanı sıra hiperinsülinemiyi azaltarak, endotel fonksiyonunu iyileştirerek, mikroalbuminüri ve inflamatuvar belirteçleri azaltarak, dislipidemi (özellikle HDL-kol düzeyinde) ve daha az olarak da kan basıncında iyileşmeler yaparak KVH gelişimini engelleyen ilaçlardır.
- Özellikle konjestif kalp yetersizliği ve kilo aldırıcı yan etkileri nedeniyle günümüzde tedavinin birinci basamağında tercih edilen ajanlar değildir.
- İnsülin direnci ön planda olan hastalarda metformine eklenecek bir oral antidiyabetik ajan düşünüldüğünde iyi bir seçenektir.
- En önemli yan etkileri kilo artışı, konjestif kalp yetersizliği, anemi, postmenopozal kadın ve erkekte kemik fraktürlerine yol açmasıdır.

- Konjestif kalp yetersizliğinin tüm evrelerinde, tip 1 diyabetlilerde, kronik böbrek yetersizliği olanlarda, çocuk yaş grubu ve puberte dönemindeki bireylerde, gebelikte, aktif karaciğer hastalığı ve osteoporozisi olanlarda, mesane kanseri riski yüksek olanda kontraindikedir.

## 34.4 İNSÜLİN SALGILATICI (SEKRETOGOG) İLAÇLAR

Bu grupta pankreas  $\beta$ -hücrelerinden insülin salınımını artıran sülfonilüreler ile etki mekanizmaları benzer, ancak etki süresi daha kısa olan glinidler (glinidler=meglitinid analogları) yer alır (Tablo 34.5).

### 34.4.1 Sülfonilüreler

SU grubu ilaçlar, 1942 yılında tifo tedavisinde kullanılan gliprotiyazol isimli ilacın hipoglisemik etkisinin tesadüfen fark edilmesiyle geliştirilen ilaçlardır. Gliprotiyazolün etkisinin daha da geliştirilmesi ve toksik etkisinin azaltılması ile önce 1. Kuşak SU'ler olarak adlandırılan tolbutamid, klorpropamid, tolazamid ve asetoheksamid elde edilmiştir. Sonraki yıllarda yan etkileri nedeniyle klinik kullanımları sınırlandırılmış; moleküler yapılarında değişiklikler yapılarak etkileri daha güçlü olan ikinci kuşak sülfonilüreler geliştirilmiştir<sup>72</sup>. İkinci kuşak ajanlar günümüzde beslenme düzeni ve egzersize yanıtız tip 2 diyabetlilerde vazgeçilmez ilaçlardandır.

**Etki mekanizmaları:** SU bileşikleri etkilerini pankreas üzerinde gösterirler. SU'ler,  $\beta$ -hücreleri üzerindeki sülfonilüre reseptörlerine (SUR) bağlanınca ATP'ye duyarlı potasyum ( $K_{ATP}$ ) kanalları kapanır.  $K_{ATP}$  kanalları iki tip alt ünitelerden oluşur. Kir 6.2 ünitesi yönlendirme işlemi yaparken, SUR-1 subünitesi kanalın açılıp kapanmasını düzenler. SUR'ların farklı organlarda; örneğin adipoz dokuda SUR2B/Kir6.1, kardiyak miyozitlerde ve iskelet kasında SUR2A, düz kaslarda SUR2B gibi çeşitli izoformları da vardır. Sekretogogların hepsi SUR-1 alt ünitesine bağlanarak etki gösterir. Bağlanma afinite ve kinetiklerine göre SU'lerin farmakolojik özellikleri şekillenir. Sekretogogun SUR'a bağlanmasıyla  $\beta$ -hücre membranı depolarize olur, kalsiyum (Ca) kanalları açılarak intrasellüler alana Ca geçer ve sonuçta kazanılan enerji ile  $\beta$ -hücrelerinde sentezlenmiş insülin içeren, sekresyona hazır granüllerin hücre yüzeyine ulaşması ve granüllerde depolanmış insülinin pinositozla sekrete edilerek portal dolaşıma geçmesi sağlanır. Sonuç olarak SU preparatları insülin biyosentezine etkili değildir, insülin sekresyonunu primer yoldan, yani glukozdan bağımsız olarak uyarır<sup>73</sup>; etkileri suboptimal glukoz konsantrasyonunda da devam edebilirler (Şekil 34.6). Bundan dolayı SU'ler normogliseminin üzerindeki herhangi bir glisemi düzeyinde daha fazla insülin salınımı sağlar, bu da tip 2 DM'nin karakteristiği olan insülin sekresyon defektini kısmen düzelterek dolaşımdaki insülin

Tablo 34.5. İnsülin salgılatıcı ilaçlar (Sekretogoglar)

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
<b>A. Sülfonilüreler (II. Kuşak SU)</b>			
Glipizid	Minidiab 5 mg tb	2.5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınımlı formu	Glucotrol XL 2.5, 5, 10 mg tb	5-20 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Gliklazid	Betanorm, Diamicon, Glikron, Glumikron, Oramikron, 80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınımlı formu	Diamicon MR 30, 60 mg tb, Betanorm MR, Efikas MR, Hipoglis 30 mg tb	30-90 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	Gliben, Dianorm 5 mg; Diyaben 3.5 mg tb	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	Amaryl 1,2,3,4,6,mg, Diamepid, Glimax, İnsuprid, Sanpid 1, 2, 3, 4 mg; Mepirik 1, 2, 3 mg; Tideca 1,2,3,4, 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	Glutril 25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	Glurenorm 30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
<b>B. Glinid grubu (GLN):Meglitinid analogları (MGA), kısa etkili sekretogoglar</b>			
Repaglinid	Diafree, Novonorm, Novade, Repelit, Replic 0.5, 1, 2 mg tb Repafix 0.5, 1, 2 mg	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	Dialix, Teglix 120 mg; Incuria, Starlix, 120, 180 mg; Naglid 60, 120 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

konsantrasyonlarını belirgin olarak artırır, böylelikle insülin direncini kısmen düzeltmiş olur.

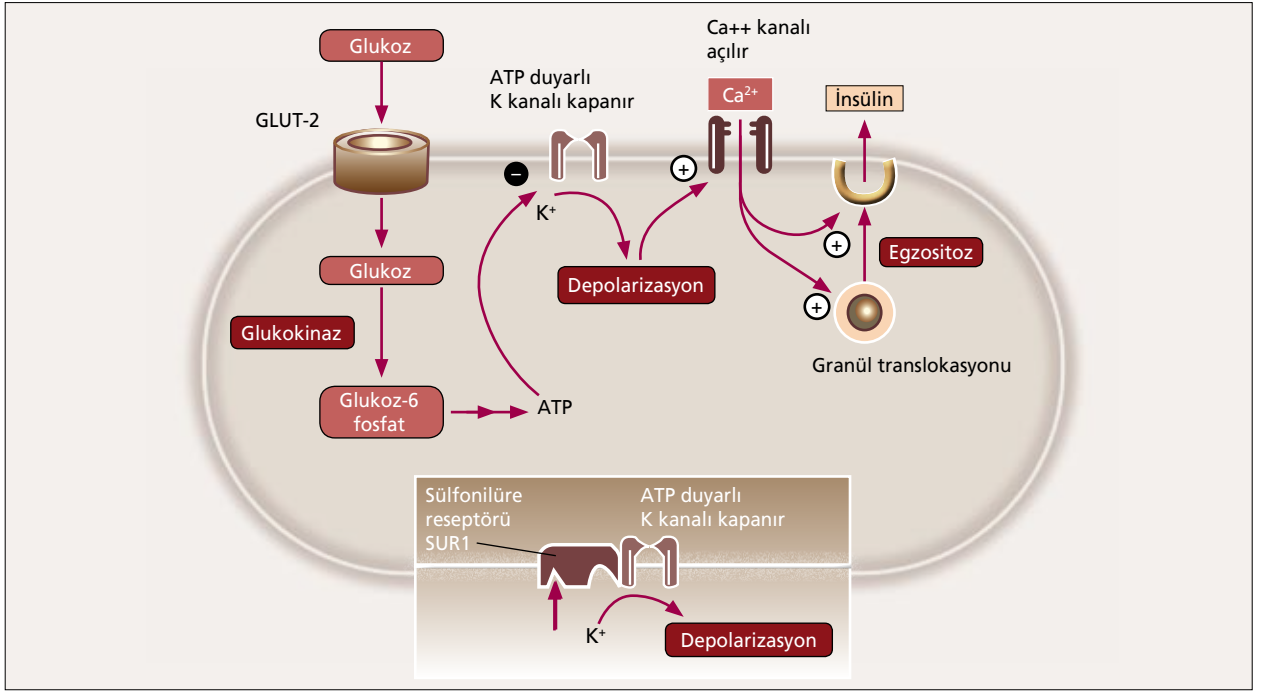
SU'lerin birincil etki mekanizması pankreatik  $\beta$ -hücrelerinden insülin salınımını sağlamak ise de yapılan çalışmalarda ekstrapankreatik etkileri olduğu da gösterilmiştir.

**İkinci kuşak sülfonilüreler:** Birinci kuşak ilaçlardan 100-200 kat daha potent ilaçlardır. İlaçların bazı özellikleri Tablo 34.6'da gösterilmiştir<sup>74-76</sup>. Absorbsiyon, metabolizma ve eliminasyon yönünden farklılıklar gösterir. Genellikle karaciğerde metabolize edilir, idrar ya da safra yoluyla atılırlar. Birinci kuşak SU'lerin aksine plazma proteinlerine iyonik bağlanmazlar, bu nedenle ilaç etkileşimleri daha düşüktür. APG düzeyinde ortalama 60-80 mg'lık bir düşüş

sağlayabilirler; plaseboya göre A1C düzeyini ortalama %0.4-1.9 düşürürler<sup>77</sup>. Bugün kullanımda olanlar arasında küçük farklılıklar olmasına rağmen etkinlikleri eşit sayılır. Etkinliği belirleyen, preparatların absorpsiyonlarının farklı olmaları ve hastaların kişisel farklılıklarıdır. Yemekten 30 dakika önce yutulmalıdır. Düşük dozdan başlayarak istenilen kontrol sağlanana dek 4-7 gün aralıklarla doz artırılır. Genel olarak önerilen maksimal dozun yarısına gelindiğinde SU'lerin glukoz-düşürücü etkisi plato yapar. Bu nedenle submaksimal doza ulaşıldığı halde yeterli etkinlik sağlanamayan durumlarda; SU dozunu artırmak yerine; farklı etki mekanizmalı başka bir oral hipoglisemik ajan ile kombine edilmesi önerilmektedir. SU'ler monoterapide ve insülin dahil diğer tüm antihiperglisemik ajanlarla kombinasyon tedavi kullanımını için onaylanmıştır.

Tablo 34.6. İkinci kuşak sülfonilüre grubu ilaçların özellikleri

	Glipizid	Glibenklamid (Glyburid)	Gliklazid	Glimepirid
Rölatif etki gücü	100	150	100	450
Doz (mg/gün)	2.5- 40	1.25-20	80-320	1-8
Etki süresi (saat)	16- 24	18-24	12- 18	24
Proteine bağlanma	>%98 noniyonik	>%98 noniyonik	>%98 noniyonik	>%99 noniyonik
Metabolitleri	inaktif	Orta aktif	Zayıf aktif	Zayıf aktif
Atılım	İdrar, fekal	İdrar, fekal	İdrar, fekal	İdrar, fekal
Özellikler	Günde3kez, aç GITS formu var Tek doz	Mikronize formu	Günde3kez, aç MR formu var tek doz	Uzun etkili Tek doz



Şekil 34.6. Sülfonilürelerin etki mekanizması. (Dinççağ N. İç Hastalıkları Dergisi, 18: 181-223, 2011'den alınmıştır)

**SU'lere yanıtızlık:** SU başlandıktan sonraki ilk ay içinde hastaların %5-10'unda cevap alınmaz. Buna "primer yanıtızlık" adı verilir. Bazı hastalarda ise SU'lerle sağlanan iyi glisemik kontrol yıllar içerisinde bozulabilir. 10 yıl SU kullananların %50-75'inde SU'lere cevapsızlık gelişir. "Sekonder yanıtızlık" denilen bu tablonun sebepleri hasta, hastalık ya da tedavi ile ilişkili olabilir. Yanıtızlığı, genellikle ilerleyici β-hücre yetersizliğine bağlamak mümkündür; yine de sekonder SU yanıtızlığında hastanın beslenme düzeni ve egzersiz programına uyumsuzluk olup olmadığı gözden geçirilmeli, tedavinin dozu artırmak ya da farklı bir SU preparatına

geçmek yerine farklı fizyopatolojik temelli başka bir ilaç ya da insüline geçilerek sürdürülmesi önerilmektedir.

**Yan etkileri:** Klinikte en sık ve en önemli yan etkileri hipoglisemi, kilo artışı ve hepatotoksitedir<sup>78</sup>. Başlıca yan etkiler Tablo 34.7'de verilmiştir.

Hipoglisemi sıklığı ile değişik bilgiler olmasına karşın, SU kullanan her beş hastadan birinin 6 ayda bir en az bir kez semptomatik hipoglisemiye girdiği bildirilmektedir. Yılda en az 1 kez hipoglisemi atağı geçirenlerin oranı 1. Kuşak SU'ler

Tablo 34.7. Sülfonilürelerin yan etkileri ve birlikte kullanıldığında diğer ilaçlarla etkileşimi

Yan etkileri	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoglisemi</li> <li>• Kilo alma</li> <li>• Hepatotoksisite (enzimlerde yükselme, sarılık, kolestaz)</li> <li>• Alerjik reaksiyonlar (kaşıntı, eritema nodosum, fotosensitivite)</li> <li>• Hematolojik anormallikler (hemolitik anemi, trombositopeni, agranülositoz)</li> <li>• Gastrointestinal yakınmalar (bulantı, kusma, göğüste yanma)</li> <li>• Flushing (özellikle klorpropamid, alkolden sonra)</li> <li>• Uyumsuz ADH sendromu</li> </ul>	
Diğer ilaçlarla etkileşim	
Hipoglisemi yapan ilaçlar	Hiperglisemi yapanlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Albümine bağlananlar Aspirin, fibrat, trimetoprim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SU metabolizmasını artıranlar Barbiturat, rifampin</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kompetitif metabolik inhibitörler Alkol, H2 reseptör blokleri, antikoagülanlar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SU etkisini antagonize edenler β-blokerler</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Böbrek atılımını inhibe edenler Probenesid, allopurinol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İnsülin sekresyonu ya da etkisini bloke edenler Diüretikler, β-blokerler, kortikosteroidler, östrojen, fenitoin</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontregülatuvar antagonistler β-blokerler, sempatotikler</li> </ul>	

ile %17 iken 2. Kuşak SU'lerden glyburid kullananlarda %11 olduğu bildirilmiştir<sup>79</sup>. SU'lerin etki süreleri değişken faktörlere bağlı olduğundan bu ajanlara bağlı hipoglisemi geçirenler birkaç gün hastanede izlenmeye alınmalıdır. Özellikle yaşlılarda, karaciğer ve böbrek yetersizliği olanlarda hipoglisemi riski yüksektir. Azol yapısındaki antifungal, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ya da fluoksetin, klaritromsin ya da florokinolon gibi antibiyotiklerle kullanımında hipoglisemi riski artabilir<sup>74-76</sup>. Kilo artışı açısından bakıldığında; UKPDS çalışmasında da belirtildiği gibi SU kullananlarda, MF kullananlara göre daha belirgin bir kilo artışı olmaktadır. UKPDS çalışmasının 6. yılında SU tedavisi alanlarda yaklaşık 5 kg kilo artışı olduğu bildirilmiştir.

Hipersensitivite reaksiyonları, alkol alımından sonra gelişen flushing, renal tubulide ADH'ya sensitiviteyi artırması sonucu gelişen dilüsyonel hiponatremi, iyodun hücre içine girişini bloke ederek guvatr gelişmesi gibi diğer yan etkiler birinci kuşak SU'lere aittir; ikinci kuşak SU ilaçlarında pek görülmez.

İnsülin direnci ve bunun sonucu olan hiperinsülinemi dikkate alındığında, yarattığı hiperinsülinemi durumu nedeniyle SU'ler, kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda, kardiyak olayları arttırabileceğine dair kuşklar uyandırmıştır. Nitekim yeni başlangıçlı diyabet hastalarında insülin tedavisine kıyasla SU grubunda mortalitenin daha yüksek olduğu, *University Group Diabetes Program* (UGDP) Study araştırmacıları tarafından bildirilmiştir<sup>80</sup>. Bu bulgular bütün SU prospektüslerinde, kardiyovasküler mortalitenin arttırabileceği uyarısının yazılmasına neden olmuştur. SU'ler aynı zamanda kalpte bulunan SUR2A reseptörlerine bağlandığında kardiyak K<sub>ATP</sub> kanallarını da kapattığından, iskemiyeye alışma (*ischemic preconditioning*) sürecini de bozabilir. Böylece teorik olarak bu self-protaktif mekanizmanın aksi yönde etkiye sahip her türlü olay gibi SU'ler de miyokardiyal iskemiyeyi ve sonuçta miyokardiyal hasarı arttırabilir. Ancak SU'lerin kardiyak SUR'a olan afinitesi β-hücrelerindeki göre daha düşüktür. Yeni jenerasyon SU'lerin (özellikle gliclazid, glimepirid) ise yalnızca β-hücrelerindeki SUR'a afinitesi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle SU'lerin gerçekten kardiyak iskemiyeye yatkınlık yarattığı ispatlanmamıştır. Son yıllarda tüm antidiyabetik ajanlar arasında kardiyovasküler olayları inceleyen bir meta-analiz çalışmasında SU'lerin KV olayları arttırmadığı gösterilmiştir<sup>81</sup>.

**Kontrindikasyonları:** SU preparatları, hepatik veya böbrek fonksiyonu ileri derecede bozuk olanlarda kullanılmamalıdır. Kontrindike olduğu haller tip 1 diyabet, sekonder diyabet, akut hiperglisemik komalar, gebelik, ağır infeksiyonlar, travma, major cerrahi uygulamaları, hipoglisemiye yatkınlık durumları, karaciğer ve böbrek yetersizliğidir.

#### Özetle sülfonilüreler:

- İnsülin sekresyonunu arttırarak etkili olan oral ajanlardır.
- A1C değerini ortalama %1.5-2 düzeyinde iyileştirir.
- Plazma lipidlerine direkt etkisi yoktur.
- En önemli yan etkileri hipoglisemi ve kilo artışıdır.

- Tip 1 diyabet, sekonder diyabet, akut hiperglisemik komalar, gebelik, ağır infeksiyonlar, travma, major cerrahi uygulamaları, hipoglisemiye yatkınlık durumları, karaciğer ve böbrek yetersizliğinde kesinlikle kullanılamaz.
- Diğer OAD'lere göre sık reçete edilen ve pahalı olmayan ilaçlardır.

#### 34.4.2 Glinidler (Meglitinid analogları)

Meglitinid analogları (MGA), SU yapısında olmayan fakat insülin sekresyonunu stimüle eden yeni, kısa etkili glukoz düşürücü ilaçlardır. Bu grupta bir benzoik asit derivesi olan repaglinid ile fenilalanin derivesi olan nateglinid bulunmaktadır.

**Etki mekanizmaları:** Glukoza bağımlı olarak insülin sekresyonunu sağlayan oral ajanlardır. β-hücrelerindeki SUR'a bağlandıklarından etki mekanizmaları SU'lere benzer. Esas farkları, etkilerinin hızlı başlaması ve etki sürelerinin daha kısa oluşudur. Bu etki, doğal olarak yemekle-uyarılan insülin salınımına daha benzer olduğundan bu ilaçlar postprandiyal hiperglisemide daha etkili kontrol sağlar ve daha nadir hipoglisemiye neden olur<sup>82,83</sup>.

**Etkinlikleri:** SU'lere benzer, ancak nateglinidin sekretogog etkisi hafifçe daha düşüktür. Yarılanma ömrü repaglinidin 4-6 saat, nateglinidin 1.4 saat kadardır. Nateglinid, çok hızlı ve tam olarak ince bağırsaktan absorbe edilir; %98 albumine bağlanır, kalani CYP2C9 ve CYP3A4 ile karaciğerde metabolize olur, renal yolla atılır. Genellikle her yemekten 10 dakika önce 120 mg dozunda verilir, maksimum doz 360 mg'dır<sup>84</sup>. Repaglinidin başlangıç dozu her öğün öncesi 0.5 mg'dır; maksimum doz her öğün öncesi 4 mg'a dek çıkarılabilir. Öğünlerden hemen önce (0-20 dakika) alınmalıdır. Repaglinid, karaciğerde CYP2C8 ve CYP3A4 ile karaciğerde metabolize olur; safra yoluyla atılır. Repaglinidin %90'ının safra yolu ile atılması ve metabolitlerinin hipoglisemik aktiviteli olmaması nedeniyle hafif- orta böbrek yetersizliğinde rölatif olarak güvenli kullanılacağı düşünülmeye karşın, kural olarak renal fonksiyonların azaldığı durumlarda insülinin de klirensi azalacağından tüm sekretogoglar gibi dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca yaşlılarda, adrenal ya da hipofizer yetersizliği olanlarda hipoglisemi riski artabilir. Drug naive hastalarda monoterapide kullanıldığında A1C düzeyini azaltma etkinlikleri %0.4-0.8 olarak bildirilmiştir<sup>85</sup>. Kilo üzerine etkileri SU'lerden daha az olmakla birlikte yapılan çalışmalarda repaglinid için 1.8-2.9 kg; nateglinid için 0.7 kg olarak artışına yol açtığı gösterilmiştir<sup>86</sup>. Bu ajanlar rölatif olarak yeni olduklarından mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon risklerine yönelik etkileri henüz bilinmemektedir, ancak SU ile benzer yönde etki göstermeleri beklenebilir. Hem repaglinidin hem de nateglinidin PPAR-γ reseptörüne bağlanabildikleri gösterilmiştir<sup>87</sup>. Özellikle repaglinid gemfibrozil alanlarda kontrindikedir; ayrıca sulfonamid,



siklosporin, kloramfenikol, probenesid, betablokerler ile birlikte kullanılırsa dikkatli olunmalıdır.

**Yan etkileri:** Genel olarak diğer SU'lere benzerse de kilo artışı oranı daha az, hipoglisemi atakları daha nadirdir. Ancak daha sık kullanım (günde üç kez) gerektirirler ve SU'lerden daha pahalı ilaçlardır. Nateglinidin bu yan etkilere ilaveten baş ağrısı ve dönmesi, bulantı, diyare gibi yan etkileri de vardır<sup>88</sup>.

**Sekretogoglar monoterapide veya MF, TZD ya da inkretin mimetikler ile kombinasyon yapılarak kullanılabilir; ancak iki sekretogog, SU ve MGA birlikte kullanılmamalıdır.**

## 34.5 İNSÜLİNOMİMETİK İLAÇLAR

Amilin agonistleri ve inkretin bazlı tedavi olarak adlandırılan inkretinmimetikler ve inkretin artırıcı ilaçların bulunduğu gruptur. Endojen insülin sekresyonunu potansiyalize ederek etkili olurlar (Tablo 34.8).

### 34.5.1 Amilin Analogları

Bir β-hücre hormonu olan 'amilin'in sentetik analogu olan pramlintid insülin tedavisine destek amacıyla USA'da kullanılmaktadır. Tokluk glukoz düzeylerine etkilidir, günde 3 kez subkütan enjeksiyon gerektirir. Bu bölümde anlatılmayacaktır.

Tablo 34.8. İnsülinomimetik ilaçlar

İlaç grubu	Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma şekli
A. Amilin mimetik	Pramlintid(*)	Symlin flakon veya kartuş	T1DM de günde 3 kez 15-60 µg (2.5-10 u) T2DM de günde 3 kez 60-120 µg (5-20 u)	Günde 2-3 kez, ana yemekten önce, s.c. enjeksiyon
B. Inkretin bazlı ilaçlar				
a) Inkretinmimetik (GLP-1 A)	Eksenatid	Byetta 5, 10 µg kartuş	Günde 2 kez 5-10 µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. enjeksiyon
	Eksenatid LAR*	Bydureon 2 mg flakon	Haftada 1 kez 2 mg	Haftada 1 kez, yemekten bağımsız s.c. enjeksiyon
	Liraglutid**	Victoza 0.6, 1.2, 1.8 mg kartuş	Günde 1 kez 1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. enjeksiyon
	Lixisenatid*	Lyxumia 150µg/3 ml Hazır kalem	10-20 µg	Günde 1 kez, sabah veya akşam yemekten 1 st önce s.c. enjeksiyon
	Albuglutid*	Tanzeum 30-50 mg/1-4 kullanımlık Eperzan 30 mg kartuş	30-50 mg	Haftada 1 kez, herhangi bir zamanda , yemekten bağımsız s.c. enjeksiyon
	Duloglitid*	Trulicity 0.75 mg/0.5 ml, 1.5 ml, tek doz şırınga	0.75- 1.5 mg	Haftada 1 kez s.c. enjeksiyon
b) Inkretin artırıcı (DPP-4 İ)	Sitagliptin	Januvia 100 mg tb	50-200 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Vildagliptin	Galvus 50 mg tb	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
	Saksagliptin	Onglyza 2.5, 5 mg tb	2.5-5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Linagliptin*	Tradjenta 5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Alogliptin*	Nesina 6.25, 12.5, 25 mg	6.25- 25 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız

(\*)Ülkemizde mevcut değildir. (\*\*)İnsülin dozları %50 azaltılmalı, karbonhidrat miktarı artırılmalıdır.

GLP-1A: Glukagona benzer peptid-1 agonistleri, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, Eksenatid LAR: Uzun salınımlı (etkili) eksenatid.

## 34.5.2 İnkretin Bazlı İlaçlar

Tip 2 diyabette önemli defektlerden birisi de gastrointestinal sistem kaynaklı inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. Bu grupta yer alan ilaçlar inkretin hormonları taklid etmek (GLP-1 agonistleri= inkretinmimetik) ya da degradasyonlarını inhibe etmek (DPP-4 inhibitörleri=inkretin artırıcı) üzere geliştirilmiştir<sup>89</sup>, her iki grubun farkları Tablo 34.9'da belirtilmiştir. Glukoz bağımlı etki gösterdikleri için monoterapide hipoglisemiye yol açmazlar. Bununla beraber sekretogog ve insüline eklenerek kullanıldığında hipoglisemi görülebilir. O takdirde dozu azaltmak gerekecektir.

### 34.5.2.1 İnkretinmimetikler (GLP-1 agonistleri, GLP-1A)

**Bu grup ilaçlar, oral ilaçlar değildir. Subkütan (s.c) kullanılmaktadır, bir sonraki bölümde anlatılmıştır (Bakınız 35. bölüm).**

### 34.5.2.2 İnkretin artırıcı ajanlar (Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri; DPP-4 İ, Gliptinler)

**Etki mekanizması:** Normalde postprandiyel dönemde insülin sekresyonunun %60'ından sorumlu olan endojen inkretinlerdir. İnce bağırsak L hücrelerinden sekrete edilen GLP-1, iki dakikalık ömrü sonrasında; duodenum K hücrelerinden salgılanan GIP, yedi dakikalık ömrü sonrasında serin proteaz yapısındaki DPP-4 enzimi tarafından yıkılır. DPP-4'ün

Tablo 34.9. İnkretin bazlı tedaviler

	İnkretinmimetikler (GLP-1 Analogları, GLP-1A)	İnkretin artırıcılar (DPP-4 İnhibitörleri, DPP-4 İ)
Uygulama	Subkütan	Oral
GLP-1 düzeyi	Farmakolojik	Fizyolojik
GLP-1 stimülasyonunda ana mekanizma	Hedef organ/hücre reseptörlerine yönelik	Afferent sinirdeki reseptöre yönelik
Diğer mediyatörler	Yok	GIP
Mide boşalmasına etkisi	Azaltır	Nötr
İştah üzerine etkisi	Azaltır	Nötr
Vücut ağırlığına etkisi	Azaltır	Nötr
Yan etkiler	Bulantı, kusma, pankreatit, antikor oluşumu	ÜSYE, Cilt reaksiyonları, KC enzim artışı, pankreatit

inhibe edilmesiyle endojen inkretinlerin degradasyonunu engellemek; böylelikle GLP-1 ve GIP düzeylerini artırmak düşüncesiyle bu ilaçlar, oral kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Başlıca etkileri pankreas  $\beta$ -hücrelerinde insülin sekresyonunu artırmak,  $\alpha$ -hücrelerinde glukagon sekresyonunu baskılamaktır; böylece karaciğerden glukoz çıkışı baskılanır, PPG düzeyleri azalır. Bu grupta molekül yapıları farklı olan sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin ve alogliptin mevcuttur. DPP-4 İ grubunun ilk ilacı olan sitagliptin Avrupa ve Amerika'da 2006 yılında, ülkemizde ise 2008 yılı sonunda Januvia adıyla kullanıma sunulmuştur. Diğerlerinden vildagliptin 2010'da Galvus, saxagliptin ise 2011'de Onglyza adıyla ülkemizde klinik kullanıma sunulmuştur, Linagliptin ise onay aşamasındadır. Tüm ülkemizdeki geçerli olan SUT'a göre geri ödeme kapsamındadır; ancak yine aynı SUT kuralına göre DPP-4 İ'leri, MF ve/veya SU ile yeterli glisemik yanıt sağlanamayan T2DM hastalarında ikinci veya üçüncü ilaç olarak kullanılabilir. Yurtdışında ise pioglitazon ve insülin ile

birlikte kullanımlarına onay verilmiştir. Tablo 34.10'da farmakokinetik özellikleri belirtilen ilaçlar genellikle günde 1 (gerekirse 2) kez kullanılır, kilo açısından (MF ve akarboz gibi) nötral etkilidir<sup>91-95</sup>. Linagliptin hariç hepsinin dozları renal ve karaciğer fonksiyonları gözönünde bulundurularak ayarlanmalıdır. Saxagliptin hariç hepsi sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilir<sup>96-100</sup>. Kronik böbrek yetersizliğinde DPP-4 İ grubu ilaçların doz ayarlaması aşağıdaki gibi yapılmalıdır.

- Sitagliptin: GFR <30 ml/dk ise tercihen kullanılmamalı (çalışmalara göre doz %75 oranında azaltılarak verilebilir), GFR 30-50 ml/dk aralığında ise doz %50 oranında azaltılmalıdır
- Vildagliptin: GFR <15 ml/dk ise tercihen kullanılmamalı (çalışmalara göre doz %50 oranında azaltılarak verilebilir).

Tablo 34.10. DPP-4 inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri

Jenerik adı	Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin	Linagliptin	Alogliptin
Ticari adı	Januvia	Galvus	Onglyza	Tradjenta	Nesina
Tablet (mg)	25*, 50, 100 mg Tab bölünmez	50 mg	2.5 , 5 mg Tab bölünmez	5	6.25, 12.5, 25 mg
Standart doz (mg/gün)	150-200	50-100	2.5-5	5	6.25 - 25
Yarı ömrü (st)	12.4	2-3	2.5	>24	12.5-21.1
Metabolizma	Minimal Çoğu CYP3A4, daha azı CYP2C8	CYP3A4, CYP3A5 ve CYP2C8 İnhibe etmez, İndüklemeyen ya da kullanmaz	CYP3A4 CYP3A5 (ketokanazol, klaritromisin ve ritonavir ile kullanıldığında doz azaltılmalı)	Minimal CYP3A4	Minimal CYP2D6 CYP3A4
Atılım yolu	Renal	Renal	Renal	Fekal	Renal
Hazır Kombine edilmiş tableti	Sitagliptin/ Metformin Janumet, Velmetin 50/500 mg, 50/850 mg, 50/1000 mg tb  50/500 mg -100/2000 mg Günde 2 kez, yemekte	Vildagliptin/ Metformin Eucreas(*) 50/500 mg, 50/1000 mg; Galvus/Met 50/850 mg, 50/1000 mg tb  50/500 mg -100/2000 mg Günde 2 kez, yemekte veya yemekten hemen sonra	Saxagliptin/ Metformin	Linagliptin/ Empagliflozin Glyxambi 10/5 mg, 25/5 mg tb Günde 1 kez	Alogliptin/ MF ve Alogliptin /Pioglitazon

- Saksagliptin: GFR <15 ml/dk ise kontrendike, GFR 15-50 ml/dk aralığında ise doz %50 oranında azaltılmalıdır.
- Linagliptin: GFR<15 ml/dk ise tercihen kullanılmamalı (çalışmalara göre GFR 30-60 ml/dk olan veya diyaliz uygulanan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur).

**Etkinliği:** Monoterapi ya da MF, SU ya da TZD ile yapılan kombinasyon tedavisinde kullanılan DPP-4 İ grubu ilaçlar A1C düzeyini bazale göre %0.3-0.71 oranında azaltır. Glukoz-bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye ve kilo artışına sebep olmazlar. DPP-4 İ'leri SU, MF veya TZD grubu ilaçlarla birlikte kullanılabilirler<sup>101-104</sup>. İnsülinle kombine edilerek kullanıldığında etkinlik artabilir; bu durumda hipo riski olabilir; ilaç ya da insülin dozu düşürülmelidir<sup>105-107</sup>. Yurt dışında insülin ile birlikte kullanılmaları için FDA onayı vardır.

**Yan etkileri:** Klinik çalışmalarda bu grup ilaçların önemli bir yan etkisi bildirilmemiştir. Ancak klinikte kullanılmaya başlandıktan sonra bazı hastalarda gripal enfeksiyona (nazofarenjit) benzer bir klinik tabloya yol açtıkları görülmüştür. Sitagliptin ve saxagliptin ile üriner enfeksiyonlar bildirilmiştir<sup>101-104</sup>. Ayrıca Eylül 2009'da akut pankreatit vakalarının bildirilmesi nedeniyle FDA tarafından ilaç prospektüsüne uyarı konulması istenmiştir. Bununla beraber, konuyu destekleyen klinik kanıtlar bulunmamaktadır<sup>108</sup>. Aynı şekilde yakın zamanda ekstenatid ve sitagliptin kullanımında pankreas kanseri riskinin arttığı yönündeki kuşku da destekleyen kesin veriler mevcut değildir. Sonuçları yakın zamanda açıklanan SAVOR-TIMI çalışmasında DPP-4 İ'lerinden saxagliptinin uzun süreli kullanımında KV sonuçları açısından bir farkı olmadığı ancak konjestif kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyon sıklığının arttığı gösterilmiştir<sup>109</sup>. FDA bunun bir grup etkisi mi yoksa ürüne özgü bir etkimi olduğu yönünde incelemelere başlamıştır. Bu yıl açıklanan TECOS çalışmasında ise sitagliptinin kardiyovasküler olay ya da konjestif kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılma sıklığında bir artışa yol açmadığı olmadığı; ayrıca panreas kanseri ya da pankreatit gelişme riskinde de bir artış olmadığı gösterilmiştir<sup>110</sup>.

### Sonuç olarak

- GLP-1 analogları s.c. ve DPP-4 inhibitörleri oral olarak monoterapi ya da kombine tedavide kullanılabilen inkretin bazlı tedavilerdir.

- A1C düzeyindeki iyileşmeler başlangıç düzeyine bağlı olarak monoterapiye %0.6-1.1 arasında; kombinasyon tedavisinde %0.7-1.9 arasında değişmektedir.
- Kilo alımını artırmazlar.
- Hipoglisemi yan etkileri nisbeten azdır.
- Tolerabiliteleri iyi, pankreas  $\alpha$  ve  $\beta$  hücresi cevaplılığını artırarak adacık fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir.
- Bununla birlikte adacık hücreleri üzerindeki etkileri, uzun dönem mortalite ve komplikasyonlar üzerindeki sonuçları açısından uzun süreli, çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 34.6 SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ (SGLT2-İ, GLUKORETİKLER, GLİFLOZİNLER)

SGLT2, proximal renal tubulide bulunan, tubuler lümenenden glukoz geri emilimini sağlamaktan sorumlu bir glukoz taşıyıcıdır. Yeni geliştirilen ve oral olarak kullanılabilen sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), T2DM'li hastaların tedavisinde kullanım alanı bulmaya başlamıştır<sup>111</sup>.

**Etki Mekanizması:** 'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye de adlandırılan bu grup ilaçlar (canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin) FDA ve EMA tarafından onaylanmış; USA ve Avrupa'da satışa sunulmuşlardır (Tablo 34.11). Ülkemizde bu gruptan tek ruhsatlı ilaç olan dapagliflozin, diyet ve egzersiz ile birlikte tek başına yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı veya intolerans nedeniyle metformin'in kullanılmadığı hastalarda monoterapi olarak ayrıca insülin dahil, kan glukoz düzeyini düşürücü ilaçlarla birlikte erişkin (18-75 yaş) tip 2 diyabet hastalarında endikedir. Renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu artırır. İnsülin bağımsız olarak etki gösterdiklerinden diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler. Klasik OAD'lere göre daha pahalı ilaçlardır.

**Etkinliği:** Monoterapiye A1C düşürme oranları %0.8-1.03; kombinasyon tedavisinde SU, MF ya da insüline eklendiğinde etkinlikleri artmakta; A1C düşüşü %0.82-0.93 düzeyindedir. Kafa kafaya yapılan çalışmalarda A1C'yi düşürmekteki etkinlikleri birbirlerine yakındır<sup>112-114</sup>. Başlıca avantajları, bir miktar kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlamaları, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit ve albuminüriyi düşürmeleridir<sup>115</sup>.

Tablo 34.11. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ, Glukoretikler, Gliflozinler)

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
Canagliflozin*	Invokana 100-300 mg tab	100-300 mg	Günde 1 kez kahvaltıdan önce
Dapagliflozin	Farxiga, Forxiga, Forziga** 10 mg tab	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
Empagliflozin*	Jardiance* 10-25 mg tab	10-25 mg	Günde 1 kez, sabah, yemekten bağımsız

\*Ülkemizde ruhsatlı değil

\*\*Ülkemizde kullanımı onaylanmış, ancak geri ödemesi yok

**Yan etkileri:** Genitoüriner (özellikle kadınlarda %6.4; erkeklerde %3-4 oranda) infeksiyonlara yol açmaları, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi, LDL kolesterol ve (başlangıçta geçici olarak) serum kreatinin düzeyini bir miktar yükseltmeleri yönünden dikkatli olunmalıdır<sup>116,117</sup>. Kardiyovasküler güvenlik çalışmaları halen sürdürülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 6th Edition, Brussels, IDF Publ, 2013.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. NICE short clinical guideline 96. www.nice.org.uk/guidance/CG96, 2010.
3. General Practice Management of type 2 diabetes 2014-15. Melbourne; The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia, 2014.
4. Ganda O, Beaser R, Blair E et al. Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic. Clinical guideline for pharmacological management of type 2 diabetes. 1-16, 2011.
5. Diabetes Australia. Diabetes Management in General Practice: Guidelines for Type 2 Diabetes. Melbourne, Australia. 2012/13, www.diabetesaustralia.com.au.
6. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines. *Can J Diabetes*, 37(Suppl. 1): S1-S227, 2013.
7. Stolar MW, Hoogwerf BJ, Boyle PJ, et al. Managing type 2 diabetes. Going beyond glycemic contrl. *J Managed Care Pharmacy*, 14 (suppl 5-b), S2-19, 2008.
8. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N. Engl J Med*, 346: 393-403, 2002.
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to Position Statement of EASD/ADA *Diabetes Care*, 38: 140-9, 2015.
10. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28: 169-80, 2013.
11. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2015. (Yazım Komitesi: Satman I, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalin S, Salman S, Dinççağ N ve Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu). Yedinci Baskı, Bayt Matbaacılık, Ankara, 2015.
12. Precose (acarbose) tablet [product information]. Wayne, NJ; Bayer Health Care Pharmaceuticals Inc. 2011.
13. Josse RG et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 59: 37-42, 2003.
14. Mertes G. Safety and efficacy of acarbose in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 52: 193-204, 2001.
15. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 21: 2050-2055, 1998.
16. Zahng W, Kim D, Philip E, et al. A multinational, observational study to investigate the efficacy, safety and tolerability of acarbose as add-on or monotherapy in a range of patients the GlucoVIP Study. *Clin Drug Invest*, 33: 263-74, 2013.
17. Li C, Hung YC, Qamruddin K, et al. International noninterventional study of acarbose treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 92: 57-64, 2010.
18. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized doubleblind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years (UKPDS 44). *Diabetes Care*, 22: 960-64, 1999.
19. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA*, 290: 486-494, 2003.
20. Dimitriadis G, Hatziağellaki E, Alexopoulos E, et al. Effects of a  $\alpha$ -glucosidase inhibition on meal glucose-tolerance and timing of insulin administration in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 20: 248-53, 1997.
21. Buse J, Hart K, Minasi L. The PROTECT Study: final results o a large multicenter postmarketing study in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*, 20: 257-69, 1999.
22. M. Hanefeld. Alpha-glucosidase inhibitors. In type 2 diabetes Principles and Practice (eds Barry J Goldstein, Dirk Müller-Wieland) second edition. Informa HealthCare USA. part 10: 121-34, 2008.
23. Dunn CJ, Peters DH. Metformin: An overview of its pharmacological properties and therapeutic use in noninsulin dependent diabetes mellitus. *Drugs*, 49: 721-49, 1995.
24. Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*, 102: 99-110, 1997.
25. Tran L, Zielinski A, Roach A, et al. Pharmacologic Treatment of type 2 diabetes. Oral Medications. *Annals of Pharmacotherapy*, 49(5): 540-56, 2015.
26. Glucophage (metformin hydrochloride) tablet (product information) Princeton. NJ Bristol – Myers Squibb; 2001.
27. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*, 108: 1167-74, 2001.
28. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, et al. The kinase LKB1mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science*, 310: 1642-6, 2005.
29. Musi N, Hirshman MF, Nygren J, et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(7): 2074-81, 2002.
30. Sinha Roy R, Bergeron R, Zhu L et al. Metformin is GLP-1 secretagogue, not a dipeptyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetologia*, 50(suppl1): S284, 2007.
31. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13 Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonyl-urea, insulin or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ*, 310: 83-8, 1995.
32. Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI, et al. Long-term efficacy of metformin therapy in non-obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29: 2361-64, 2006.
33. Ji L, Li H, Guo X, et al. Impact of baseline BMI on glycaemic control and weight change with metformin monotherapy in Chinese type 2 diabetes patients: phase IV open-label trial. *PLoS One*, 8: e57222, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0057222
34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352: 854-65, 1998. Doi: 10.1016/ S0140-6736(98)07037-8
35. Giugliano D, De Rosa Ne, Di Maro G, et al. Metformin improves glucose, lipid metabolism, and reduces blood pressure in hypertensive obese patients. *Diabetes Care*, 16: 1387-90, 1993.
36. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulphonyl monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25: 2244-48, 2002.
37. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes- a consensus algorithm for initiation and and adjustment of therapy; a consensus statement of American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 32: 193-203, 2009.
38. Terry T, Raravikar K, Chokrongvaranon N, Reaven PD. Does aggressive glycemic control benefit macrovascular and microvascular disease in type 2 diabetes? Insights from ACCORD, ADVANCE, and VADT. *Curr Cardiol Rep*, 14: 79-88, 2012.
39. Robinson AC, Johnson DG, Burke J, et al. The effect of metformin on glycaemis control and serum lipids in NIDDM patients with suboptimal metabolic control. *Diabetes Care*, 21: 701-5, 1998.
40. Abbasi F, Carantoni M, Chen YD, Reave GM. Further evidence for a central role of adipose tissue in the antihyperglycaemic effect of metformin. *Diabetes Care*, 21: 1301-5, 1998.
41. Nagi D, Yudkin J. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 16: 621-9, 1993.
42. Moore EM, Mander AG, Ames D, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care*, 36: 2981-89, 2013.
43. Knowler WC, Barret-Conner E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346: 393-403, 2002.

44. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome; a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, longterm clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 139-46, 2000.
45. Londe L, Dailey GE, Jabbour SA, et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release tablets: results of retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 20: 565-572, 2004 Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *Kidney Int, Suppl* 3: 1-150, 2013.
46. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*, 34: 1431-37, 2011.
47. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med*, 103: 491-97, 1997.
48. Lalau J, Race J. Lactic acidosis in metformin-treated patients: prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Safety*, 20: 377-384, 1999.
49. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, et al. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31: 1659-63, 2008.
50. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, Hanna FW. Metformin, heart failure and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated. *BMJ*, 335: 508-512, 2007.
51. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: Systematic review of observational studies involving 34.000 patients. *Circ Heart Fail*, 6: 395-402, 2013.
52. Pierce SA, Chung AH, Black KK. Evaluation of vitamin B12 monitoring in a veteran population on long-term, high-dose metformin therapy. *Ann Pharmacother*, 46: 1470-76, 2012.
53. Majahan R, Gupta K. Revisiting metformin. Annual vitamin B12 supplementation may become mandatory with long-term metformin use. *J Young Pharm*, 2: 428-29, 2010.
54. Walter H, Lubben G. Potential role of oral thiazolidinedion therapy in preservng beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 65: 1-13, 2005.
55. Niessen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 356: 2457-71, 2007.
56. Aranoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, et al. Ploglitazone hydrochloride monotherapy improves glycaemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23: 1605-11, 2000.
57. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study: a randomised controoled trial. *Lancet*, 366: 1279-89, 2005.
58. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen, et al. Rosiglitazon evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*, 370: 1129-36, 2009.
59. US Food and Drug Administration. FDA drug safety comminication: FDA requires removal of some prescribing and dispending restrictions for rosiglitazone-containing diabetes medicines. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm376389.htm>. Accessed feb 13, 2014.
60. Actos(pioglitazone) tablet [product information] Deerfield IL: Takeda Pharmaceuticals Americ, Inc; 2013.
61. Avandia (rosiglitazone) tablet [product information] research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2013.
62. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 355: 2427-43, 2006.
63. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*, 283: 1695-702, 2000.
64. Phillips LS, Grunberger G, Miller E, et al. Once and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 24: 308-315, 2001.
65. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. A randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther*, 22: 1395-1409, 2000.
66. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulphonylurea therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*, 111: 10-17, 2001.
67. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*, 370: 1129-36, 2007.
68. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 280-88, 2001.
69. Riche DM, King ST. Bone loss and fractura risk associated with thiazolidinedin therapy. *Pharmacotherapy*, 30: 716-27, 2010.
70. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of longitudinal cohort study. *Diabetes Care*, 34 916-22, 2011.
71. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, et al. Rosiglitazone and risk of cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care*, 31: 1455-60, 2008.
72. Food and Drug Administration. Electronic Orange Book: FDA approved drug products. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. Accessed March 12, 2014.
73. Triplitt CL, Reasner CA. Diabetes mellitus. In: DiPirro JT, Talbert RL, Yoe GC, Matzke GR, Wells BG, Posey L eds *Pharmacotherapy; A pathophysiologic approach*. 8th ed. Newyork, NY; McGraw-Hill; 2011: chap 83, <http://access.mhmedical.com.proxy.lib.umich.edu/content.aspx?bookid=462&sectionid=41100859>. Accessed March 12, 2014.
74. Amaryl(glimepiride) tablet [product information] Briidgewater, NJ; sanofi-Aventis, 2009.
75. Diabeta(glyburide) tablet [product information] Briidgewater, NJ; sanofi-Aventis, 2013.
76. Glucotrol(glipizide) tablet [product information] New-York, NY, Pfizer 2013.
77. Testa MA, Simmonson DC. Health economic benefits and quality of life during improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 280: 1490-96, 1998.
78. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. United Kingdoom prospective diabetes study 24: a 6 year, randomized, controlled trial comparing sulphonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be cttrolled on diet therapy. *Ann Inter Med*, 128: 165-75, 1998.
79. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 34) Group. Intensive blood-glucosecontrol with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes.(UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131): 837-53, 1998.
80. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycaemic agents onn vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes*, 19: 747-830, 1970.
81. Monami M, Genovesa S, Manucci E. Cardiovascular safety of sulphonylureas: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 15: 938-953, 2013.
82. Prandin (repaglinide) tablet. [product information] Princeton NJ; Novo Nordisk 2012.
83. Starlix (nateglinide) tablet. [product information] Singapore; Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte Ltd; 2013.
84. Hu S, Wang S, Fanelli B, et al. Pancreatic beta-cell KATP channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a comparisn with sulphonylureas and repaglinide. *J Pharmacol Exp Ther*, 293: 444-52, 2000.
85. Moses R, Sloboduniuk R, Boyages S, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 22: 119-24, 1999.
86. Horton ES, Clinkingbear C, Foley J, et al. Nateglinise alone and in combination with metformin improves glycaemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23: 1660-65, 2000.
87. Scarsi M, Podvince M, Roth A, et al. Sulphonylureas and glinides exhibit peroxisome proliferator activated receptor gamma activity: a combined virtual screening and biological assay approach. *Mol Pharmacol*, 2: 398-406, 2007.
88. Rosenstock J, Hassman DR, Maddar RD, et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care*, 27: 1265-70, 2004.

89. Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology*, 86:44-57, 2010.
90. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol*, 160:909-17, 2009.
91. Aschner P, Kipnes MS, Luncsford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29: 2632-7, 2006.
92. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*, 29: 2638-43, 2006.
93. Ahren B, Gomis R, Standl E, et al. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27: 2874-80, 2004.
94. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*, 9: 194-205, 2007.
95. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double blind, randomized trial. *Diabetes Care*, 30: 217-23, 2007.
96. Januvia(sitagliptin) tablet [product information]. Whitehouse Station, NJ: Merck; 2014.
97. Onglyza(saxagliptin) tablet [product information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2013.
98. Tradjenta (linagliptin) tablet [product information]. Ridgefield, CT, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2014.
99. Nesina (alogliptin) tablet [product information]. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America; Inc 2013.
100. Golightly LK, Dryna CC, Mc Dermitt MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet*, 51: 501-4, 2012.
101. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 49: 2564-71, 2006.
102. Frederich R, Mcneill R, Berglind N, et al. The efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in the treatment naive patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*, 4; 36, 2012.
103. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control: a randomized, double-blind, placebo- controlled study. *Diabetes Care*, 31: 2315-17, 2008.
104. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, et al. Efficacy and safety of adding dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. a multicentre, randomized, double-blind, placebo- controlled study. *Int J Clin Pract*, 63: 46-55, 2009.
105. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, et al. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin*, 28: 513-23, 2012.
106. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, et al. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*, 11: 1145-52, 2009.
107. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 12: 167-77, 2010.
108. Engel SS, Round E, Golm GT, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther*, 4: 119-45, 2013.
109. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patient with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 369: 1317-26, 2013.
110. Bethel MA, Green J, Califf RM, Holman RR. Rationale and design of the trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin (TECOS). *Diabetes*, 58: A639, 2009.
111. Invokana (canagliflozin) tablet [product information] Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2013.
112. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*, 15: 372-82, 2013.
113. Ferranini E, Ramos JC, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Care*, 33: 2217-24, 2010.
114. Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 1: 208-219, 2013.
115. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design and baseline characteristics of randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol*, 12: 102, 2014.
116. Jardiance (empagliflozin) tablet [product information] Ridgefield, CT. BoehringerIngelheim Pharmaceuticals, 2014.
117. Farxiga (dapagliflozin) tablet [product information] Princeton, NJ. Bristol-Myers Squibb Company, 2014.

## DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN İNSÜLİN DIŞI PARENTERAL İLAÇLAR

Prof. Dr. Göksun AYVAZ, Uz. Dr. Çiğdem ÖZKAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

### ÖZET

Diabetes mellitus insülin sekresyonunda azalma veya insülin direnci ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabet epidemiyolojisi ve diyabet hastalarının sayısında artış hızı dikkate alındığında diyabet tedavisi için yeni seçenekler gündeme gelmiştir. Diyabet tedavisi ile glisemik kontrol sağlanarak diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkışının ve diyabete bağlı ölümlerin azaltılması hedeflenmektedir. Günümüzde oral ajanlar, insülin veya kombinasyon tedavileri diyabet tedavisinde kullanılmakla birlikte hipoglisemi, kilo alımı, gastrointestinal intolerans gibi yan etkiler zaman zaman bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır. Son yıllarda inkretin etkisinin artırılması amacıyla parenteral ajanlar olarak glukagon benzeri peptid-1 (*glucagon like peptide-1*: GLP-1) reseptör agonistleri ve beta hücrelerinden insülin ile birlikte salgılanan amilin etkisinin artırılması amacı ile *amelin analogları* kullanıma girmiştir.

Bu bölümde GLP-1'in fizyolojik ve farmakolojik etkileri, GLP-1 reseptör agonistlerinin etki mekanizmaları, kısa ve uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri, bunların yan etkileri, amilinin fizyolojik etkileri, amilin analogu olarak pramlintidin etki mekanizması, klinik kullanımı ile yan etkilerinden bahsedilecektir.

### 35.1 GLP-1 VE GLP-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİ

#### 35.1.1 GLP-1'in Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Glukagon benzeri peptid-1'in (*glucagon like peptide-1*: GLP-1) birçok fizyolojik ve farmakolojik etkisi tanımlanmıştır. En önemlisi fizyolojik insülinotropik etkidir. GLP-1 özellikle ileum ve kolonda lokalize intestinal L hücrelerinden gıda alımını takiben glukoz, lipid ve parasempatik stimülasyon ile sekrete edilir. Etkilerini G protein kenetli reseptöre bağlanarak gösterir. Dolaşımdaki GLP-1'in, dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) enzimi aracılığı ile hızlıca inaktive edilmesi nedeniyle yarılanma ömrü 2 dakikadan daha kısadır<sup>1-2</sup>. GLP-1 reseptörleri ağırlıklı olarak pankreas adacık hücrelerinde bulunmakla birlikte, akciğer, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, böbrek, meme ve santral sinir sistemi dokularında da gösterilmiştir<sup>3-4</sup>. GLP-1, hiperglisemi varlığında pankreas

beta hücrelerinden insülin sekresyonunu stimüle eder, insülin sekresyonu glukoz-bağımlı olduğu için hipoglisemiye neden olmaz<sup>5-6</sup>. Pankreas adacık delta hücrelerinden somatostatatin sekresyonuna neden olur. İnsülin ve somatostatindeki artış ile dolaylı olarak glukagon sekresyonunu inhibe eder. GLP-1 midedeki reseptörleri aracılığı ile mide boşalma zamanında gecikmeye ve gastrik asid sekresyonunda azalmaya yol açar. Tip 2 diyabetli hastalarda GLP-1'in açlık hiperglisemisi üzerindeki etkileri insülinotropik ve glukagonotropik etkiler ile ortaya çıkmaktadır. Ancak tokluk hiperglisemisi üzerindeki etkisinin ağırlıklı olarak mide boşalma zamanını uzatmasından kaynaklandığı ve bu etkinin insülinotropik etkiden daha fazla olduğu düşünülmektedir<sup>7</sup>. Çalışmalarda GLP-1'in gastrik boşalma zamanına etkisi eritromisin ile antagonize edildiğinde tokluk hiperglisemisindeki azalmanın yalnızca GLP-1 infüzyonuna göre azaldığı gösterilmiştir<sup>8</sup>.

GLP-1 pankreas adacık hücreleri ve gastrointestinal etkilerinin yanı sıra santral sinir sistemine ve vagal afferent sinirler aracılığı ile periferik sinir sistemine etkileri nedeniyle tokluk hissini artırır<sup>9-10</sup>.

GLP-1 reseptörleri kardiyovasküler sistemde de bulunmaktadır. Çalışmalar GLP-1 infüzyonunun vasküler endotel ve miyokard üzerinde vazodilatasyon ve anti-inflamatuar etkileri ile kardiyoprotektif etki gösterdiğini desteklemektedir<sup>11-12</sup>. GLP-1 agonistik etki ile kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda aritmi sıklığında azalma, sol ventrikül fonksiyonu ve endotel disfonksiyonunda düzelme rapor edilmiştir<sup>13</sup>. Diyabette makrovasküler komplikasyonlar önemli morbiditelere ve mortaliteye neden olduğu için, GLP-1'in kardiyovasküler etkileri bu ilacın diyabetiklerde kullanımını oldukça önemli hale getirmiştir.

### 35.1.2 GLP-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1RA)

Diyabette makrovasküler komplikasyonlar önemli morbiditelere ve mortaliteye neden olduğu için, GLP-1'in kardiyovasküler etkileri bu ilacın diyabetiklerde kullanımını oldukça önemli hale getirmiştir. infüzyonunun birçok yararlı etkisi gösterilmesine rağmen DPP4 enzimi ile hızlıca inaktive edilmesi ve yarılanma ömrünün yaklaşık 2 dakika olması sebebi ile klinik kullanımı pratik bulunmamış, DPP4 degradasyonuna dirençli GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA) geliştirilmeye çalışılmıştır<sup>9</sup>. Bu durum doğal GLP-1 molekülünün aminoasit yapısında değişiklikler yapılarak DPP4 inhibisyonuna dirençli hale getirilerek aşılmaya çalışılmıştır. Ayrıca gila canavarının tükrüğünden elde edilen *eksendin-4* molekülünün doğal GLP-1'e benzer etki gücü ile GLP-1 reseptörünü aktive ettiği tespit edilmiştir<sup>9</sup>. Kısa etkili GLP-1RA olan *eksenatid* ve *liksisenatid* DPP4 inhibisyonuna dirençli olsalar da renal atımları nedeniyle ortalama 2-4 saat yarılanma ömrüne sahiptir. GLP-1RA'nın etki süresi ve yarılanma ömürlerinin uzatılması için DPP4 inhibisyonuna dirençli olmalarının yanı sıra farklı modifikasyonlar da uygulanmıştır. Uzun etkili GLP-1RA olan *liraglutid* ve *semaglutid* yağ asidi bağı, albigulitid albümin bağı, *dulaglutid* immunglobulin G'nin Fc kısmı ile bağlanarak moleküllerin renal klirenslerinin azaltılması sağlanmaya çalışılmıştır<sup>9</sup>. Uzun etkili ekstenatid-LAR molekülünde ise GLP-1 peptidi ile mikrosferik partiküller oluşturulmuş ve subkütan olarak uygulandığında sürekli salınımı sağlanmıştır<sup>14</sup>.

### 35.1.3 Kısa Etkili GLP-1 Reseptör Agonistleri

**Eksenatid:** Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005, Avrupa'da 2007, ülkemizde ise 2009 yılında klinik kullanıma girmiştir. Eksenatid, eksendin-4'ün sentetik formudur. Aminoasit dizilimi açısından insan GLP-1 ile %53 benzerlik göstermektedir. Subkütan olarak uygulanmaktadır. Renal atılıma uğramaktadır, yarılanma ömrü yaklaşık 2-3 saattir ancak 10 saate kadar plazmada tespit edilebilir. Günde iki kez 5 mcg ile başlanıp, hastanın toleransına göre bir ay sonra günde iki kez 10 mcg'a çıkılması önerilmektedir. Eksenatid kullanımından maksimum etkiyi sağlamak için öğünlerden bir saat önce

uygulanması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda günde iki kez 10 mcg ekstenatid kullanımı ile HbA1c'de %0.8-1.5 düşüş ve vücut ağırlığında 2-3 kg kadar düşüş sağlandığı rapor edilmiştir<sup>15-17</sup>. Ancak satışa sunulduktan sonraki gözlemlerde bu kilo kaybının daha yüksek düzeylerde olabileceği anlaşılmıştır. Plazma glukoz düzeylerine etkisi incelendiğinde özellikle postprandiyal glukoz üzerine etkili olduğu rapor edilmiştir<sup>15-17</sup>.

Tip 2 diyabetli hastalarda ekstenatidin kardiyovasküler sistem üzerinde de olumlu etkileri gösterilmiştir<sup>18</sup>. Eksenatid uygulamasından sonra postprandiyal trigliserid ve proaterojenik lipid partiküllerinin artışında azalma izlenmiştir<sup>19-20</sup>. Ayrıca HbA1c, kilo kaybı ve beden kütle indeksi (BKİ)'den bağımsız olarak ekstenatid uygulamasının oksidatif stres ve inflamasyon parametrelerinde düzelme sağladığı gösterilmiştir<sup>21</sup>. Yapılan bir başka çalışmada ise altı aylık ekstenatid uygulaması sonrasında sistolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş izlendiği rapor edilmiştir<sup>22</sup>.

En sık karşılaşılan yan etkileri bulantı, diyare ve kusmadır. Bu yan etkiler doza bağımlıdır ve doz titrasyonu ile daha az rastlanmaktadır. Tedavi devamlılığı açısından hastanın bu yan etkiler ve yan etki geliştiği takdirde zaman içerisinde azalma izleneceği konusunda bilgilendirilmesi önemlidir. Eksenatid ile hipoglisemi riski glukoz-bağımlı insülinotropik etkisi nedeniyle düşüktür ancak sülfonilüreler ile kombine edildiğinde hipoglisemi sıklığı artmaktadır. Bir meta-analizde hipoglisemi insidansı sülfonilüre ile kombine edilmediğinde ekstenatid kullanan grupta %3.1, kontrol grubunda ise %2.7 olarak tespit edilmiştir. Aynı meta-analizde ekstenatid sülfonilüre ile kombine edildiğinde hipoglisemi insidansı %26.5, kontrol grubunda ise %20.7 olarak rapor edilmiştir<sup>18</sup>. Hipoglisemi riskindeki artış nedeniyle ekstenatid tedavisi planlandığında hasta, sülfonilüre tedavisinin kesilmesi açısından değerlendirilmelidir<sup>18</sup>. İlacı kullanan hastaların yaklaşık %30'unda ekstenatide karşı antikolarlar (anti-ekstenatid antikolarları) tespit edilmiştir<sup>23</sup>. Anti-ekstenatid antikolarları ekstenatidin glukoz kontrolü üzerindeki etkisinde bir miktar azalmaya neden olmakla birlikte liraglutid'e çapraz reaksiyon vermedikleri için liraglutidin etkinliğinde azalmaya neden olmamaktadır<sup>24</sup>.

Eksenatid kullanımı ile pankreatit arasında henüz bir neden-sonuç ilişkisi kurulamamıştır. Bir meta-analizde ekstenatid kullanan hastalar ile ekstenatid kullanmayan gruplar arasında pankreatit oranları benzer bulunmuştur<sup>18,23</sup>. Yayınlar çoğunlukla ekstenatidin pankreatit riskini artırmadığı yönünde olmakla birlikte bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Eksenatid kullanan hastalar pankreatit semptom ve bulguları açısından takip edilmeli, pankreatit şüphesi olduğunda ekstenatid tedavisine ara verilmeli ve pankreatit doğrulandığında ekstenatid tedavisi sonlandırılmalıdır. Pankreatit öyküsü olan hastalara ekstenatid başlanmamalıdır<sup>25</sup>. Alkol kullanımı olan ve safra kesisi taşı bulunan hastalarda ekstenatid kullanımında dikkatli olunmalıdır.



Sıçanlarda yapılan çalışmalarda eksanatid dozu ve tedavi süresi ile ilişkili olarak tiroid C hücre tümörlerinde kontrol grubuna göre artış izlendiği rapor edilmiş ancak insan çalışmalarında böyle bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu konuda uzun süreli randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ailesinde veya kendisinde medüller tiroid kanseri öyküsü olan veya multipl endokrin neoplazi 2 (MEN-2) bulunan hastalarda eksanatid kullanılmaması önerilmektedir<sup>18</sup>.

Eksanatid primer olarak böbreklerde metabolize edilir ve renal atılıma uğrar. Orta düzeyde renal yetersizliği (kreatinin klirensi 30-50 mL/dk) olan hastalarda kullanımında özellikle bulantı ve kusma ile oluşabilecek dehidratasyon ve renal fonksiyonlarda bozulma açısından dikkatli olunmalıdır. Kreatinin klirensi <30 mL/dk olan hastalarda ise eksanatid kullanımı önerilmemektedir<sup>18</sup>.

**Liksisenatid:** Liksisenatid de eksenin -4 sentetiği olan kısa etkili, GLP-1 analogudur. Subkütan olarak kullanılmaktadır ve yarılanma ömrü 2-3 saattir. Çalışmalarda günde iki kez liksisenatid ve günde tek kez liksisenatid kullanımı arasında farklılık görülmemesi sebebiyle yarılanma ömrü kısa olmasına rağmen günde tek sefer kullanımı önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda HbA1c'de %0.5-0.9 arasında düşüş ve yaklaşık 1-3 kg arasında kilo kaybı sağladığı rapor edilmiştir. Özellikle postprandiyal glukoz üzerinde etkilidir ve postprandiyal glukoz artışını %75 oranında azalttığı rapor edilmiştir. En sık görülen yan etkileri bulantı ve diyaredir. Avrupa'da Şubat 2013'te kullanımı onaylanmış, ülkemizde ise onay almış olmasına rağmen henüz geri ödeme kapsamında olmadığı için klinik kullanıma girmemiştir<sup>9</sup>.

#### 35.1.4 Uzun Etkili GLP-1 Reseptör Agonistleri

Uzun etkili GLP-1 analoglarının plazma düzeyleri uygulama aralıkları arasında da yüksek seyrederek ve GLP-1 reseptörlerinde sürekli stimulusya neden olur. Yapılan çalışmalarda uzun etkili GLP-1 analoglarının HbA1c'yi daha fazla düşürdüğü ve açlık hiperglisemisi üzerine etkilerinin kısa etkili GLP-1RA'ya göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Uzun etkili GLP-1RA'nın uzun süreli kullanımında mide boşalma zamanında belirgin bir uzamaya yol açmadığı bu etkinin de taşiflaksiden kaynaklanabileceği belirtilmiştir.

**Liraglutid:** Avrupa'da 2009 yılında ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 yılında klinik kullanım onayını almıştır. Liraglutid doğal GLP-1 hormonu ile %97 benzerliğe sahiptir. Yapısındaki yağ asidi zinciri ile plazma albüminine bağlanma kapasitesi artırılarak yarılanma ömrünün uzatılması sağlanmıştır<sup>6</sup>. Subkütan olarak uygulanır, ortalama yarılanma ömrü 11-15 saattir. 0.6 mg/gün olarak başlanıp 1.2 mg/gün'e çıkarılır. Tolere edilmesi durumunda ve ihtiyaç halinde 1.8 mg/gün'e kadar doz titrasyonu yapılabilir. Çalışmalarda liraglutid ile HbA1c düzeyinde %0.8-1.5 düşüş, 2-3 kg kilo kaybı sağlandığı rapor edilmiştir. Liraglutid özellikle açlık

hiperglisemisi üzerine etkilidir ve postprandiyal dönemde sağladığı glukoz düşüşünde de bu kontrolün etkin olduğu düşünülmektedir<sup>6,9</sup>. Gastrointestinal yan etkilerden özellikle bulantı ve kusma, kısa etkili GLP-1RA'lara göre daha az olmakla birlikte en sık görülen yan etkilerdir, 4-8 hafta içerisinde çoğunlukla hastanın toleransı arttığı için düzelmektedir. Hipoglisemi sıklığı azdır<sup>26</sup>. Liraglutid kısa etkili eksanatide göre daha az immünojeniktir ve hastaların %9-13'ünde antikor oluşma da antikorların, liraglutidin etkinliğinde herhangi bir azalmaya yol açmadığı gösterilmiştir<sup>24</sup>.

Liraglutid ile sistolik kan basıncında 2-7 mmHg düşme ve kalp hızında dakikada 2-4 atımlık artış kaydedilmiştir<sup>9</sup>. Liraglutid ile kardiyovasküler güvenlik çalışması olan LEADER devam etmektedir. Liraglutid ülkemizde 2014 yılında kullanım için onay almış ve piyasaya verilmiş olmakla birlikte henüz geri ödeme kapsamına girmemiştir.

Preklinik çalışmalarda Liraglutidin sıçanlarda tiroid C hücreli tümörlerde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Ancak klinik çalışmalarda liraglutid ile serum kalsitonin düzeylerinde yükseklik ve tiroid tümörlerinde artış rapor edilmemiştir. Bu konuda da eksanatid'te de olduğu gibi uzun süreli, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Liraglutid de eksanatid için olduğu gibi ailesinde veya kendisinde medüller tiroid kanseri öyküsü olan veya multipl endokrin neoplazi 2 (MEN-2) bulunan hastalarda kullanılmamalıdır<sup>27-29</sup>.

Çalışmalarda liraglutidin pankreatit riskini artırdığına yönelik bir bulgu tespit edilmemiştir. Ancak çalışmalarda liraglutid kullanmakta olan sekiz hastaya karşılık kontrol grubunda bir hastada pankreatit rapor edilmiştir. Pankreatit oranı diyabetik popülasyonda beklenen oranda olmakta birlikte pankreatit riski olan veya pankreatit öyküsü bulunan hastalarda liraglutid kullanımından kaçınılmalıdır<sup>30</sup>.

**Eksanatid LAR:** Avrupa'da 2011 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2012 yılında klinik kullanım için onay almıştır<sup>9</sup>. Eksanatid LAR, eksanatidin mikrosferik partiküller olarak organize edilmiş, subkütan kullanımında sürekli salınma izin verecek şekilde oluşturulmuş formudur. Subkütan olarak haftada bir kez 2 mg olarak uygulanır. Ortalama yarılanma ömrü 2 haftadır. Terapötik plazma konsantrasyonuna yaklaşık 2 hafta ve plazmada stabil konsantrasyonuna 6-8 hafta içinde ulaşır. Çalışmalarda eksanatid LAR'ın HbA1c'de %1.3-1.9 arasında düşüş sağladığı rapor edilmiştir. Eksanatid LAR, kısa etkili eksanatid ile karşılaştırıldığında, HbA1c'yi düşürmede ve açlık glukoz kontrolünde daha etkin bulunmuştur<sup>31-33</sup>. Her iki ajanla da postprandiyal glukoz artımlarında düşüşler izlenmiş ancak kısa etkili eksanatidin özellikle sabah ve akşam öğünlerinden sonra mide boşalma zamanı üzerine etkisi nedeni ile postprandiyal glukoz üzerine etkisi daha fazla bulunmuştur<sup>32</sup>. Eksanatid LAR ile ortalama kilo kaybı 2.3-3.7 kg arasında değişiklik göstermektedir<sup>18</sup>.

Uzun etkili eksanatidin de en sık görülen yan etkisi diğer GLP-1 analoglarında olduğu gibi bulantıdır. Ancak bulantı kısa etkili eksanatide göre daha az sıklıkta rastlanmaktadır.

Bir çalışmada uzun etkili eksenatid ile bulantı %14 oranında görülürken kısa etkili eksenatid ile bu oran %35 olarak tespit edilmiştir<sup>31</sup>. Kısa etkili GLP-1RA ile bulantının daha sık görülmesinin nedeni, ilacın plazma düzeyindeki değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Eksenatid LAR ile görülen yan etkilerden bir diğeri ise enjeksiyon bölgesinde görülen kızarıklık, kaşıntı ve cilt altı nodül oluşumudur. Hastaların %10-20'sinde rapor edilmiştir<sup>32</sup>. Eksenatid LAR ile enjeksiyon yeri reaksiyonları kısa etkili eksenatide göre artmış bulunmuştur. Bir çalışmada enjeksiyon yeri reaksiyonu eksenatid LAR ile %13, eksenatid ile %10 olarak bildirilmiştir<sup>31</sup>. Eksenatid LAR, uzun etkili diğer bir ilaç olan liraglutid ile de karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçları HbA1c ve kilo kaybında liraglutidin daha etkin olduğunu ancak hastaların eksenatid LAR'ı daha iyi tolere ettiğini göstermiştir. Bu çalışmada eksenatid LAR ile bulantı %9, kusma %4, diyare ise %6 oranında izlenirken; liraglutid ile bulantı %21, kusma %11, diyare ise %13 oranında gözlenmiştir<sup>33</sup>.

Pankreatit ve tiroidin C hücreli tümörleri konusunda kısa süreli eksenatid bölümünde bahsedilen yan etkiler ve öneriler uzun etkili eksenatid kullanımı için de geçerlidir. Eksenatid LAR ülkemizde henüz klinik kullanıma girmemiştir.

Albiglutid, dulaglutid ve semaglutid çalışmaları devam eden kullanıma girmeyi bekleyen diğer uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleridir.

## 35.2 AMİLİN VE AMİLİN ANALOGLARI

### 35.2.1 Amilin

Amilin pankreas beta hücrelerinde insülin ile birlikte depolan ve sekresyona uğrayan 37 aminoasitlik bir peptid'tir. Sekresyon paterni insüline benzer. Pulsatil olarak, 4-6 dakikada bir salgılanmaktadır<sup>34,35</sup>. Tip 1 diyabetli hastalarda bazal ve öğün sonrası amilin sekresyonu eksiktir, tip 2 diyabetli hastalarda ise amilin sekresyonunda özellikle öğün sonrası abartılı bir artış görülmesine rağmen rölatif bir yetersizlik söz konusudur<sup>36,37</sup>. Amilinin de GLP-1 gibi mide boşalma zamanında uzama, tokluk etkisinde artış ve glukagon supresyonu gibi etkileri vardır. Ancak GLP-1'den farklı olarak insülin sekresyonu üzerine etkisi yoktur. Tokluk hissi yaratarak, iştahı azaltma etkisini özellikle area postrema olmak üzere santral etkileri ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Vagal efferentler aracılığı ile de mide boşalma zamanında uzama yolu açmaktadır<sup>38</sup>. Ancak amilin çözünürlüğü düşük olan ve birikim gösteren bir moleküldür. Bu nedenle amilin analogu olarak çözünür, birikim göstermeyen, amilin ile benzer etkinliğe sahip pramlintid geliştirilmiştir.

### 35.2.2 Pramlintid

Pramlintid öğünlerde subkütan olarak uygulanır. Tip 1 ve tip 2 diyabetli prandiyal insülin kullanan hastalarda kullanımı

onaylanmıştır<sup>39</sup>. Pramlintid pH 5.5'in üzerinde presipite olur, insülinde farklı bölgeye, öğün öncesi uygulanır. Amilin analogu olarak pramlintid iştahı azaltarak, mide boşalma zamanını uzatarak ve postprandiyal glukagon sekresyonunu azaltarak postprandiyal glukoz düzeyleri üzerinde etkindir<sup>40-42</sup>. Tip 1 diyabette öğün sonrası 15 mcg olarak başlanıp glukoz düzeyine göre 3-7 günde bir titre edilerek öğün öncesi 60 mcg'a kadar çıkarılabilir. Tip 2 diyabette ise öğün öncesi 60 mcg ile başlanıp, 120 mcg'a titre edilebilir. İnsülin ile birlikte kullanıldığında hipoglisemiye neden olabilir, bu nedenle pramlintid başlandığında öğün öncesi uygulanan insülin dozunun %50 oranında azaltılması önerilmektedir<sup>1</sup>. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda pramlintid ile HbA1c'de %0.3-0.6 düşme ve 0.5-1.4 kg kilo kaybı izlenmiştir<sup>43-48</sup>.

Çalışmalarda pramlintid'in tip 1 diyabetli hastalarda en sık karşılaşılan yan etkileri bulantı, kusma ve aşırı iştahsızlıktır. İnsülin dozu azaltılmadığı takdirde ağır hipoglisemi görülebilir. Pramlintid tedavisine başlarken öğün öncesi uygulanan insülin dozunun azaltılması ile hipoglisemi yan etkisi önlenir<sup>44,49</sup>. Tip 2 diyabetli hastalarda ise en sık görülen yan etki bulantı ve hafif-orta düzeyde hipoglisemi olarak rapor edilmiştir<sup>45,48</sup>. Bulantı yaklaşık dört hafta içinde -düşük doz ile başlanıp doz artımı kademeli olarak yapıldığında- kendiliğinden gerilemektedir<sup>45-47</sup>. Gastroparezisi olan hastalarda pramlintid kullanılmamalıdır.

Pramlintid ilk defa klinik kullanım için onay alan amilin analogudur. İnsüline ek olarak enjeksiyon şeklinde kullanımı ve maliyeti kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca pramlintid kullanımının yan etkileri ve uzun dönem etkileri ile ilgili daha fazla klinik deneyim ve çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. Type 2 Diabetes Mellitus. *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th edition. Eds: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Philadelphia, WB Saunders, 2011; pp. 1371-435.
2. Gardner DG, Shoback D. Pancreatic hormones and Diabetes Mellitus. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*, 9th edition. Eds: Gardner DG, Shoback D. The McGraw-Hill Companies, 2011; pp. 573-657.
3. Wei Y, Mojsov S. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Lett*, 358: 219-24, 1995.
4. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology*, 155: 1280-90, 2014.
5. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counter regulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 1239-46, 2002.
6. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 8: 728-42, 2012.
7. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 2719-25, 2003.
8. Meier JJ, Kemmeries G, Holst JJ, et al. Erythromycin antagonizes the deceleration of gastric emptying by glucagon-like peptide 1 and unmasks its insulinotropic effect in healthy subjects. *Diabetes*, 54: 2212-8, 2005.

9. Lund A, Knop F, Vilsboll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J Intern Med*, 25 (5): 407-14, 2014.
10. Flint A, Raben A, Astrup A, et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*, 101: 515-20, 1998.
11. Lorber D. GLP-1 receptor agonists: effects on cardiovascular risk reduction. *Cardiovasc Ther*, 31: 238-49, 2013.
12. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation*, 117: 2340-50, 2008.
13. Sokos GG, Bolukoglu H, German J, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*, 100: 824-9, 2007.
14. Kim D, MacConell L, Zhuang D, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30: 1487-93, 2007.
15. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*, 28: 1083-91, 2005.
16. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27: 2628-35, 2004.
17. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28: 1092-100, 2005.
18. Bhavsar S, Mudaliar S, Cherrington A. Evolution of exenatide as a diabetes therapeutic. *Curr Diabetes Rev*, 9: 161-93, 2013.
19. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, et al. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 212: 217-22, 2010.
20. Koska J, Schwartz EA, Mullin MP, et al. Improvement of postprandial endothelial function after a single dose of exenatide in individuals with impaired glucose tolerance and recent-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 33: 1028-30, 2010.
21. Wu JD, Xu XH, Zhu J, et al. Effect of exenatide on inflammatory and oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*, 13: 143-8, 2011.
22. Okerson T, Yan P, Stonehouse A, et al. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*, 23: 334-9, 2010.
23. Macconell L, Brown C, Gurney K, et al. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 5: 29-41, 2012.
24. Cho YM, Wideman RD, Kieffer TJ. Clinical application of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 28: 262-74, 2013.
25. Stonehouse A, Walsh B, Cuddihy R. Exenatide once-weekly clinical development: safety and efficacy across a range of background therapies. *Diabetes Technol Ther*, 13: 1063-9, 2011.
26. Blonde L, Russell-Jones D. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab*, 11: 26-34, 2009.
27. Ryan GJ, Foster KT, Jobe LJ. Review of the therapeutic uses of liraglutide. *Clin Ther*, 33: 793-811, 2011.
28. Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide--the FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med*, 362: 774-7, 2010.
29. Hegedus L, Moses AC, Zdravkovic M, et al. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 853-60, 2011.
30. Jensen TM, Saha K, Steinberg W. Assessment of acute pancreatitis in liraglutide type 2 diabetes trials. *Pancreas*, 41: 1370-1, 2012.
31. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 1301-10, 2011.
32. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*, 372: 1240-50, 2008.
33. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet*, 381: 117-24, 2013.
34. Thomaseth K, Pacini G, Clodi M, et al. Amylin release during oral glucose tolerance test. *Diabet Med*, 14(Suppl 2): S29-34, 1997.
35. Juhl CB, Porksen N, Sturis J, et al. High-frequency oscillations in circulating amylin concentrations in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 278: 484-90, 2000.
36. Schmitz O, Brock B, Rungby J. Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes*, 53(Suppl. 3): 233-8, 2004.
37. Ludvik B, Lell B, Hartter E, et al. Decrease of stimulated amylin release precedes impairment of insulin secretion in type II diabetes. *Diabetes*, 40: 1615-9, 1991.
38. Young A. Clinical studies. *Adv Pharmacol*, 52: 289-320, 2005.
39. Younk LM, Mikeladze M, Davis SN. Pramlintide and the treatment of diabetes: a review of the data since its introduction. *Expert Opin Pharmacother*, 12: 1439-51, 2011.
40. Kong MF, Stubbs TA, King P, et al. The effect of single doses of pramlintide on gastric emptying of two meals in men with IDDM. *Diabetologia*, 41: 577-83, 1998.
41. Fineman MS, Koda JE, Shen LZ, et al. The human amylin analog, pramlintide, corrects postprandial hyperglucagonemia in patients with type 1 diabetes. *Metabolism*, 51: 636-41, 2002.
42. Woerle HJ, Albrecht M, Linke R, et al. Impaired hyperglycemia-induced delay in gastric emptying in patients with type 1 diabetes deficient for islet amyloid polypeptide. *Diabetes Care*, 31: 2325-31, 2008.
43. Whitehouse F, Kruger DF, Fineman M, et al. A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 25: 724-30, 2002.
44. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med*, 21: 1204-12, 2004.
45. Hollander PA, Levy P, Fineman MS, et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 26: 784-90, 2003.
46. Ratner RE, Want LL, Fineman MS, et al. Adjunctive therapy with the amylin analogue pramlintide leads to a combined improvement in glycemic and weight control in insulin-treated subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 4: 51-61, 2002.
47. Riddle M, Frias J, Zhang B, et al. Pramlintide improved glycemic control and reduced weight in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Care*, 30: 2794-9, 2007.
48. Riddle M, Pencek R, Charenkavanich S, et al. Randomized comparison of pramlintide or mealtime insulin added to basal insulin treatment for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32: 1577-82, 2009.
49. Edelman S, Garg S, Frias J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 29: 2189-95, 2006.



## TIP 2 DİYABETTE KOMBİNASYON TEDAVİSİ

Prof. Dr. Hasan İLKOVA

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Diyabet ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL*

### ÖZET

Diyabet vücudun hemen hemen tüm sistemlerini etkileyebilen ilerleyici ve glukoz ayarı sağlanamaz ise akut ve uzun dönem kronik komplikasyonları ile yaşam kalitesini düşüren ve yaşam beklentisini sınırlayabilen ömür boyu süren bir hastalıktır.

Geleneksel olarak tip 2 diyabetin tedavisi, diyet ve egzersiz tedavisi ile glukoz ayarı sağlanamadığında metformin ya da sülfonilüre ile monoterapi şeklinde başlatılmakta, bunların yetersiz kaldığı durumlarda metformin ve sülfonilürenin birlikte kullanılması gündeme gelmekteydi. Bu kombinasyon tedavisi ile de yanıt alınmadığı zaman ise insülin tedavisine başlanıyordu. Günümüzde ise yeni geliştirilen oral antidiyabetikler, insülin tipleri ve peptid grupları sayesinde kombinasyon tedavisi seçeneklerimiz giderek artmaktadır.

İnsülin tedavisine başlandığı zaman, genel eğilim eskiden tüm oral ilaçların kesilmesi iken, bunun glukoz ayarını düzeltmek bir yana daha da bozduğunun görülmesi ve oral kombinasyon tedavisine insülinin eklenmesinin daha iyi glukoz kontrolü sağladığının anlaşılması üzerine uygulama değişmiştir. Ancak bugün bile metformin dışında diğer ilaçların insülin tedavisine başlandığında ne yapılacağı konusunda belirgin kanıta dayalı bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Bu bölümde tip 2 diyabette kombinasyon tedavileri yeni gelişmeler ışığında ele alınmıştır.

**T**ip 2 diyabeti olan hastaların kronik komplikasyonlardan ve makrovasküler hastalıklardan korunmaları amacı ile yapılmış olan Birleşik Krallık İleriye Dönük Diyabet Çalışması (*United Kingdom Prospective Diabetes Study-UKPDS*) ve buna benzer çalışmaların uzun dönem sonuçlarının da gösterdiği gibi hastalığın tanısından başlayarak yeterli glukoz kontrolü yapılması çok önem taşımaktadır.

Tip 2 diyabete etyopatogenez penceresinden bakılacak olursa bir yandan insülin duyarlılığının bozulduğu ve aynı zamanda insülin salgısının azaldığı ve ilerleyici bir beta hücre kaybının eşlik ettiği karmaşık bir hastalık olduğu görülmektedir. Tip 2 diyabetin tedavisinde yaşam tarzı değişikliği ve metformin ile başlanan monoterapi ile hedeflenen ve öngörülen sıkı glukoz ayarı sağlanamıyorsa tedavinin yoğunlaştırılması veya değiştirilmesi yeni kılavuzlarda önerilmektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin *'Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2015'*te belirtilen glisemik kontrol

hedefleri HbA1c'nin <7% (<53 mmol/mol), açlık plazma glukozu (APG) 80-130 mg/dL, öğün sonrası 2. saat <160 mg/dL olması şeklindedir<sup>1</sup>.

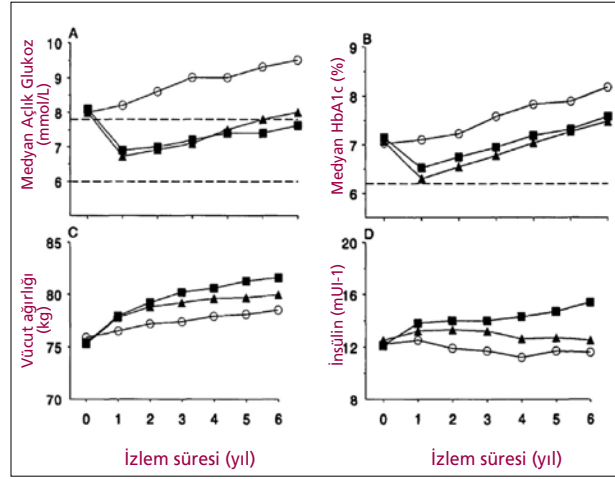
### 36.1 KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN TARİHÇESİ

Sülfonilürelerin bulunmasından itibaren tip 2 diyabetin tedavisi diyet ve egzersiz tedavisi ile glukoz ayarı sağlanamadığında bu ilaçlarla monoterapi şeklinde başlanmış ve metforminin bulunuşu ile sülfonilüre ve metforminin birlikte kullanılması ile kombinasyon tedavisi şeklinde sürdürülmüştür. Bu tedaviye yanıt alınmadığı zaman ise insülin tedavisine başlanarak her iki ilaç kesilmiştir. Diyabetin tedavisinde uygulana gelen bu geleneksel tedavi şiddetli hiperglisemi ortaya çıkana dek mümkünse insülin tedavisinin geciktirilmesi amacını taşımaktaydı. İnsülin tedavisinin

geciktirilmesinin bir nedeni yaşam kalitesi açısından uygun bir tedavi yolu olmaması ve bazen de enjeksiyon korkusuydu. Tip 2 diyabet yanlış bir algı ile diyabetin hafif şekli olarak bilinir veya sanılırdı. Diyabetin makro- ve mikrovasküler komplikasyonlarının tip 2 diyabette de önemli komorbiditelere neden olduğunun görülmesi ve bununla ilgili kanıtların ortaya konmasıyla ile bu anlayış terkedilmiştir. Ayrıca daha farklı etkileri olan insülinlerin bulunması ve kullanıma girmesi ve insülin uygulamak için enjeksiyon aletleri, insülin kalemlerinin gelişmesi insülin tedavisindeki uygun olmayan zorlayan koşulları değiştirmiş ve insülin tedavisine geçişi kolaylaştırmıştır. Ancak tüm bu gelişmelere karşın hekimler halen insülin tedavisini başvurulacak son çare olarak görmekte ve insülin tedavisini geciktirmeyi amaçlamaktadır. İnsülin tedavisine geçişteki bu isteksizliğin nedenleri arasında hipoglisemi, kilo alımı ve insülin tedavisinin yarattığı hiperinsülinemi sayılabilir. Bu olumsuzluklar da insülin tedavisinin olumsuz sonuçlarını doğurmaktadır. Aslında geç başlanan bir tedavinin yetersiz olması ve olumsuzlukları insülin ile sınırlı değildir ve bu bütün ilaçları kapsamaktadır<sup>2</sup>.

Diyabeti yeni ortaya çıkan 5.000'in üzerinde tip 2 diyabetli hastanın 23 merkezde 10 yıla kadar izlendiği UKPDS çalışması, çeşitli tedavi seçenekleri ve ilaçların diyabetin komplikasyonlarını önlemedeki etkilerinin araştırıldığı çok önemli bir araştırmadır<sup>3</sup>. Bu çalışmada sülfonilüre ve insülinle tedavi edilen grup beslenme önerilerini içeren konvansiyonel gruba karşılaştırılmış ve yoğun tedavi gören grupta HbA1c < %7 konvansiyonel grupta ise %7.9'a ulaşılmış ve aradaki %0.9'luk HbA1c farkının mikrovasküler komplikasyonlarda %25-35 arasında azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Yine makrovasküler komplikasyonların da anlamlı olmasa da daha düşük bir oranda azaldığı görülmüştür. Bu çalışma sonlandırıldıktan 10 yıl sonra çalışmaya alınan deneklerin yeniden değerlendirilmesinde erken dönemde yapılan yoğun tedavi ile sağlanan sıkı glukoz ayarının kalıcı bir şekilde diyabetin majör son noktalarına ve de miyokard infarktüsü riskine (%15 risk azalması), tüm nedenlere bağlı ölümlere (%13 risk azalması) anlamlı etkisinin olduğu görülmüştür.

Bu çalışmadan (UKPDS'den) öğrenilen diğer önemli bir durum ise beta hücre işlevinin tüm tedavi gruplarında yıllar içerisinde giderek bozulmasıdır. Yalnız beslenme tedavisi gören grupta beta hücre işlevi hiçbir düzelmeye göstermeden bir süre aynı düzeyini korumakta ancak kısa bir süre sonra ilerleyici bir şekilde kötüleşmektedir. Yoğun tedavi gören gruplarda ise tedavinin başlangıcında hangi ilacın kullanıldığı fark etmeksizin bir süre için düzelmekte ve daha sonra yine ilerleyici bir şekilde bozulmaktadır (Şekil 36.1)<sup>4</sup>. Metabolik kontroldeki bu bozulma sülfonilüre, metformin veya insülin ile önlenememekte ve aralarında bir fark bulunmamaktadır. UKPDS sonuçlarının da gösterdiği gibi tip 2 diyabet beta hücre işlevinin ilerleyici bir şekilde kaybıyla başka bir deyişle insülin salgısının giderek azalmasıyla karakterize olan ilerleyici bir hastalıktır<sup>4,5</sup>.



Şekil 36.1. UKPDS çalışmasında zaman içinde glisemik kontrol<sup>4</sup> (içi boş yuvarlak: konvansiyonel grup, kare: insülin tedavisi, üçgen: sülfonilüre tedavi grubunu göstermektedir)

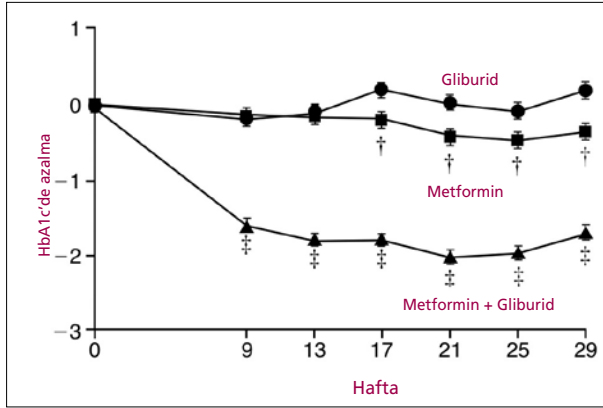
Metabolik sendrom veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya bozulmuş açlık glukozu (BAG) ile başlayan metabolik bozukluk yıllar içerisinde diyabet ile devam etmektedir. Diyabet tanısının konduğu dönemde yani APG'nin 126 mg/dL'yi geçtiği veya OGTT'de diyabet tanısı için gereken kriterlere ulaşıldığında beta hücre fonksiyonunun veya insülin salgı rezervinin yarısından fazlası kaybedilmiş durumdadır. Bu noktadan insülin gereksiniminin ortaya çıkması için gereken ortalama zamanın ise yaklaşık 12 yıl olduğu sanılmaktadır.

Tip 2 diyabette beta hücresindeki ilerleyici kaybın yanı sıra diyabet tanısı konmasından yıllar önce belirgin hale gelen insülin duyarlılığının azalması veya başka bir deyişle insülin direncidir. Bu bozukluk kalp damar hastalığı riskini artırmaktadır. Haffner ve ark., bu etkiye 'tıklayan saat hipotezi' adını vermişlerdir<sup>6</sup>. Yani diyabetin ortaya çıkmasından yıllar önce insülin direncinin yarattığı etkiler ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin de etkisi ile kalp damar hastalıkları ortaya çıkmaktadır. İnsülin direnci insülinin periferideki hedef dokuları olan kas ve yağ dokularında ve karaciğerde ortaya çıkmaktadır. Karaciğerdeki bu etkisizlik karaciğer glukoz üretimini artırmakta, glukoz çıktısı yeterince kontrol altına alınamamakta bu da hipergliseminin daha da artmasına neden olmaktadır. İşte metformin karaciğer adenosin monofosfat kinaz (AMP-kinaz) enzimi üzerinden etki ederek insülinin karaciğerdeki etkisini artırmakta, bu da karaciğerden glukoz üretimi ve çıktısını kontrol altına almaktadır. Tiazolidindionlar ise insülinin iskelet kasi ve yağ dokusu üzerindeki etkisini düzeltmekte ve insülin direncini azaltmaktadır.

## 36.2 KOMBİNASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLER

### 36.2.1 Etkinlik

DeFronzo'nun Şekil 36.2'de gösterilen çalışmasında Gliburid, metformin tek başlarına ve Gliburid+Metformin kombinasyonunun glukoz kontrolü üzerine etkisini göstermektedir. Çalışmada gliburid etkisinin maksimal dozda glukoz ayarını sağlayamadığı ve gliburid kesilip metformine geçiş yapıldığında glukoz ayarında hiçbir düzelme olmadığı görülmektedir. Gliburid ve metformin kombinasyon tedavisi ile ulaşılabilen glukoz her iki ilacın tek başına etkilerinden oldukça farklıdır. HbA1c deki azalma yaklaşık %2 olarak görülmektedir<sup>7</sup>.



Şekil 36.2. Tip 2 diyabette monoterapi (Gliburid ve Metformin) ve kombinasyon (Gliburid + Metformin) tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması<sup>7</sup>

### 36.2.2 İlaçların Yan Etkileri

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri, kullanıldıkları doz ile çok yakından ilişkilidir. Örneğin metforminin gastrointestinal yan etkisi maksimal dozda ortaya çıkabilir ve doz azaltıldığında bu yan etki ortadan kalkabilmektedir. Alfa-glukozidaz inhibitörü olan akarboz için de durum aynıdır. İnsülin salgılatıcı ilaçlar olan sülfonilüre ve glinid grubundan repaglinid de maksimal dozda kullanıldıklarında hipoglisemi riski çok fazladır. İnsülin duyarlılığını artıran pioglitazon kullanımında da vücutta su retansiyonu ve kilo alma yine ilacın dozu ile yakından ilişkilidir. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların kombinasyon tedavilerinde kullanılan dozlar tek başlarına kullanıldıklarındaki dozlardan daha az olmaktadır. Bu yaklaşım tarzı, bir yandan daha iyi glukoz ayarı sağlarken diğer yandan da yan etki olasılığını azaltmaktadır. İlaçların birlikte kullanılmalarındaki bu olumlu etkilerin varlığı bazı ajanların aynı tablet içinde sunulmalarını gündeme getirmiştir. Metformin+Pioglitazon, Metformin+Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4-i) bunlara örnektir. Bu uygulamanın hastalar açısından kullanım

kolaylığı sağladığı ve bunun sonucu tedaviye uyumun arttığı gözlenen bir durumdur.

## 36.3 İNSÜLİN VE ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇ KOMBİNASYONU

İnsülin tedavisinin OAD'ler ile birlikte kullanılması insülin dozlarında önemli azalmalara neden olmaktadır. İnsülin dozundaki bu azalma kilo alma gibi endişe edilen yan etkinin daha az oranda ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu azalma kullanılan insülin çeşidine göre değişmekle birlikte enjeksiyon sayısını azaltmaktadır. İnsülin dozunun azalması enjekte edilen volümün küçülmesine sebep olmakta, bu da hastaların konforunu artırmaktadır.

## 36.4 ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLARIN KOMBİNASYONU

### 36.4.1 İnsülin Salgılatıcı İlaçlar ve Metformin

Şekil 36.2'de görüldüğü gibi ilgili çalışmada gliburid ve metformin ile ilaçların tek başlarına kullanıldıklarında varılan glukoz kontrolü ile, birlikte kullanıldıklarında varılan glukoz kontrolü birbirinden oldukça farklı ve anlamlıdır. Bu çalışmada metformin için en etkili dozun günde 2 gram olduğu görülmüştür. İnsülin salgılatıcı ilaçlar ve metformin kombinasyonunun benzer etkileri diğer sülfonilüreler ve kısa etkili insülin salgılatıcı ilaç glinidler ile de gösterilmiştir. Bu kombinasyon tedavisi hem sülfonilürelerin hem de glinidlerin kullanılan dozlarında azalma sağlamış bu da hipoglisemi ve kilo alma risklerini azaltmıştır.

### 36.4.2 İnsülin Salgılatıcı İlaçlar ve Tiazolidindionlar

İnsülin duyarlılığını artıran tiazolidindionlar ile insülin salgılatıcı ilaçların birlikte kullanımı, yine benzeri olumlu etkiyi sağlamaktadır. Burada tiazolidindionların ödem ve kilo aldırıcı etkilerini unutmamak gerekir. Bu nedenle tiazolidindion ile tedavi gören hastaların bu yönden takiplerinin yapılmasında büyük yarar bulunmaktadır. Bu yan etkilerin ortaya çıkması ile kullanılan tiazolidindion dozu arasında çok yakın doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Kullanılan tiazolidindion dozunun azaltılması ile bu yan etkilerin ortaya çıkmasının ve şiddetinin azaldığı bilinmektedir. Ancak doz ayarı (azaltılması) ile bu ilaçtan beklenen etkinin de azalacağı unutulmamalıdır. Sülfonilüreler veya glinidler ile tiazolidindion grubu ilaçların birlikte kullanımının hipoglisemi riskini artıracağı hatırlanmalı ve mutlaka kullanılan insülin salgılatıcı ilaç dozunda azaltma yapılması sağlanmalıdır.

### 36.4.3 İnsülin Duyarlılığını Artıran İlaçların Kombinasyonu

Metformin ve tiazolidindion grubu bir ilaç olan pioglitazonun birlikte kullanımı seçilmiş olgularda glukoz ayarını sağlamak bakımından oldukça etkili bir kombinasyondur. Metforminin etki mekanizmasının farklı olması ve karaciğer glukoz çıktısını azaltması, pioglitazonun ise insülinin iskelet adelesi ve yağ dokusu gibi periferik hedef dokularda etkisinin olması, bu iki ajanın kombinasyonunun glukoz ayarı üzerine sinerjik etkileri olabileceğini düşündürmüştü ve yapılan çalışmalarda da bu etki sülfonilüre + metformin, sülfonilüre + pioglitazon kadar olamasa bile gösterilmiştir<sup>8</sup>.

### 36.4.4 Üç Oral Antidiyabetik Grubu İlacın Kombinasyonu

Tedaviye 3. ilacın eklenmesinin glukoz ayarına etkilerini gösteren çalışmalar çok azdır. Sülfonilüre ve metformin kombinasyonu alan ve HbA1c değerleri %7.5-11 arasında olan 217 hastada insülin glargin ve tiazolidindion eklenmesinin etkilerini inceliyen 24 haftalık bir çalışmada çalışmanın iki kolunda da HbA1c azalması hemen hemen aynı olmuştur. (-%1.7 ve -%1.5) Çalışmaya başlarken ölçülen HbA1c düzeyleri incelendiğinde başlangıç HbA1c değeri >%9 olan hastalarda insülin glargin ile ulaşılan HbA1c azalması, tiazolidindiona göre daha fazla olmuştur. Buna ek olarak insülin glargin ile daha az ödem ve daha az kilo alımı olmuş ancak hipoglisemi riskinin arttığı gözlenmiştir.

Tedaviye inkretin bazlı tedavi ajanlarının eklenmesi bu üçlü tedavinin bir seçeneği olarak karşımızda durmaktadır. İnkretin bazlı tedavi grubu olarak DPP4-İ (Vildagliptin, Sitagliptin, Saksagliptin, Linagliptin vd.), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) mimesi Eksenatid ve GLP-1 Reseptör Analogu (GLP-1RA) Liraglutid sayılabilir. Burada aslında cevap bekleyen ve sorulması gereken soru, bu ilaçların ne zaman kullanılmaya başlanması gerektiğidir. Kullanılan iki OAD kombinasyonu yeterli glukoz ayarını sağlamadığı zaman üçüncü bir ajan olarak mı, yoksa tedavi seyri sırasında proaktif davranarak 2. ya da 3. ilaç olarak mı? Bu yanıtı vermeye çalışırken mutlaka tedavinin yararları/etkisini göz önünde bulundurarak maliyet analizini yapmak ve ona göre de davranmak gerekmektedir. İnkretin bazlı tedavilerin başta GLP 1 mimetik ve analogları olmak üzere kilo verdirici etkileri ve kilo aldırma etkileri olduğu çok iyi bilinmektedir. Liraglutidin diyabetli obezler veya diyabet riski taşıyan obezlerde kullanılmasının olumlu etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. İlaç, yukarıda belirttiğimiz ikinci endikasyonla da onay almış bulunmaktadır. İnkretin bazlı tedavi ilaçlarının kilo dışındaki etkileri değerlendirilecek olursa bu grup ilaçların ikili kombinasyon tedavisine yanıt alınmadığı zaman tedaviye üçüncü ilaç olarak eklenmesinin yararlarının özellikle DPP4-İ için sınırlı olacağı açık bir şekilde görülmektedir. Bu nedenle inkretin bazlı tedavinin süregiden tedaviye eklenmesinin, beta hücre rezervinin tama yakın

kaybolmasından önce olması gerektiği konusunda fikir birliği bulunmaktadır.

## 36.5 İNSÜLİN TEDAVİSİ VE ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇ KOMBİNASYONLARI

Tip 2 diyabetin tedavisinde insülin tedavisi her hastanın sonunda karşılaşacağı bir durumdur. Daha önce de belirtildiği gibi beta hücresi kaybı ilerleyicidir ve insülin tedavisi bir süre sonra kaçınılmazdır. İnsülin tedavisine ortalama 8-10 yıl boyunca OAD'ler ile tedavi gören bir hastada nasıl başlanmalıdır? Burada insülinin hastanın glukoz profili ve mevcut metabolik kontrol durumu göz önünde bulundurularak en uygun şeklinin akşam yapılacak tek doz insülin olduğunu söylemek gerekir. Bu amaç için elimizde orta etkili NPH insülin, akşam yemeği öncesi tek doz hazır karışım insülin veya uzun etkili insülin analogu insülin Glargin ve insülin Detemir bulunmaktadır.

Sülfonilüre kombinasyonu ile tedavi edilen bir hastada akşam yemeğinden önce başlanacak tek doz hazır karışım insülin, hem akşam yemeği sonrası -eğer varsa- gelişen hiperglisemiyi etkileyecek hem de günün ilk öğünü öncesi açlık kan glukozunu baskılayacaktır. Yapılan çalışmalar bu durumda sülfonilüreye devam etmenin yalnız insülin ile tedaviye göre daha iyi glukoz ayarını sağladığını göstermektedir.

Tip 2 diyabette insülin tedavisine nasıl başlanması gerektiğini ve nasıl yoğunlaştırılacağını araştıran 4-T Çalışmasında (4T Trial) sülfonilüre ve metformin tedavisine yanıt vermeyen ve HbA1c değerleri %8.4-8.6 arasında olan 708 hasta yemek öncesi Aspart insülin, günde bir kez Detemir (bazal insülin) veya günde iki kez 70/30 hazır karışım Bifazik (%30 Aspart) insülin tedavisine randomize edilmiş ve 1 yıl boyunca izlenmişlerdir. Bir yılın sonunda yemek öncesi Aspart ve Hazır karışım 70/30 ile ulaşılan HbA1c değerlerinin günde bir kez Detemir'e göre daha iyi olduğu gözlenmiştir (sırası ile %7.2 ve %7.3'e karşılık Detemir %7.6). Ancak Detemir'e göre diğer iki koldaki kilo alımının daha fazla olduğu gözlenmiştir<sup>9</sup>. Her ne kadar 4-T Çalışması'ndan edinilen sonuç bazal insülin ile başlamanın ve daha sonra gereksinime göre yemek öncesi kısa etkili insülinlerin ilavesi uygun gibi görülse de bu seçimin mutlaka hastaya özel belirlenen hedeflere uygun ve hastanın glukoz profilindeki hiperglisemiyi düzeltecek özellikte olmasını sağlayacak şekilde yapılması gerekmektedir.

### 36.5.1 İnsülin Başlandığında Hangi Oral Antidiyabetik İlaçlar Kullanılmalı veya Kesilmelidir?

Bu sorunun yanıtı bugüne dek yeterince araştırılmamış ve tartışılmamıştır. Genel eğilim eskiden tüm OAD'lerin kesilmesi iken, bunun glukoz ayarını düzeltmek bir yana daha



da bozduğunun görülmesi ve oral kombinasyon tedavisine insülinin eklenmesinin daha iyi glukoz kontrolü sağladığının anlaşılması üzerine uygulama değişmiştir. Ancak bugün bile metformin dışında diğer ilaçların insülin tedavisine başlandığında ne yapılacağı konusunda belirgin kanıta dayalı bir fikir birliği bulunmamaktadır.

*Metformin* -eğer kullanımına engel teşkil edecek herhangi bir durum yoksa- başlanan insülin tedavisi ile birlikte yine maksimal dozda sürdürülmelidir.

*Sülfonilüreler* ile tedavi gören bir hastada insülin başlandığında sülfonilüre kesilmeli mi? Tek doz bazal veya tek doz hazır karışım insülin tedavisine başlandığında sülfonilüre tedavisinin sürdürülmesinin, kesilmesine göre daha iyi bir glukoz ayarı sağladığı gösterilmiştir. Ancak injeksiyon sayısının artırılması durumunda kalınan hastalarda, sülfonilüre tedavisinin -sürdürülmesi ek bir metabolik etkisi sağlayamayacağı için- kesilmesi uygundur. Çünkü bu durumdaki bir hastanın endojen insülin rezervi çok azalmıştır. Bu da sülfonilüre tedavisini etkisiz kılacaktır.

*Tiazolidindionlar* grubundan bugün için kullanımda olan tek ilaç konumundaki *pioglitazon* ise insüline başlandığında ödem ve kilo artışı gibi yan etkilerine bağlı olarak kalp yetersizliği riskini artırabilir. Bu nedenle pioglitazon kullanırken insülin başlanan hastalarda bu risklerin çok sıkı incelenmesi gerekmekte ve duruma göre pioglitazonun kesilmesi veya dozunun azaltılması önerilmektedir. İnsülin ile birlikte pioglitazon kullanan hastaların, kilo artışı ve ödem gelişimi açısından yakın takip edilmeleri büyük önem arz etmektedir.

İnkretin bazlı tedavi ajanlarından *DPP4-ı grubu* ilaçlar, GLP-1 mimetik ve analoglarına göre kilo verdimemekle birlikte kilo da aldırılmamakta; ayrıca GLP-1 mimetik ve analoglarına göre bulantı ve kusmaya neden olmamaktadırlar. Özellikle yemek sonrası hiperglisemiye etkili oldukları için tek doz insülin ile birlikte kullanılmalarının daha iyi glukoz ayarı sağlamak bakımından yararlı olacağı görülmektedir.

Son dönemde *Eksenatid*, *Liraglutid* veya *Liksisenatid*'in bazal insülin ile birlikte kullanımının önünü açan çalışmalar arakaya yayımlanmıştır<sup>10</sup>. Bu çalışmaların ardındaki gerçekler, bu iki ajanın günlük glukoz profilinde yarattığı etkilerin farklı olmasına dayanmaktadır. Eksenatid ve insülin

Glargin'in karşılaştırıldığı bir çalışmada bazal insülin tedavisinin açlık glukoz düzeyini Eksenatid'e göre daha iyi ayarladığı, buna karşılık Eksenatid'in ise yemek sonrası glukoz profilini bazal insüline göre daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir<sup>11</sup>. Bu kanıtların ışığında bu iki ajanın birlikte kullanımının etkisini araştıran bir çalışmada insülin Glargin+Eksenatid kombinasyonunun insülin Glargin+Plasebo'ya göre HbA1c'nin düşürülmesi (Glargin+Eksenatid: -%1.7 ve Glargin+Plasebo: -%1) ve kilo kaybı (Glargin+Eksenatid: -1.8 kg ve Glargin+Plasebo: +1 kg) bakımından daha etkili olduğu bildirilmiştir<sup>12</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, ve ark.; TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu (Editörler). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2015*. 7. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları, Bayt Matbaacılık, Ankara, 2015.
2. McCall AL. Combination therapy for treatment of type 2 diabetes. Goldstein BJ, Müller-Wieland D (Eds.). *Type 2 Diabetes: Principles and Practice*, 2nd Edition, CRC Press, Florida, 2007; pp. 207-26.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131): 837-53, 1998.
4. UKPDS Study Group. Overview of 6 years therapy of type II diabetes: A progressive disease (UKPDS16). *Diabetes*, 44(11): 1249-58, 1995.
5. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies. (UKPDS 49). *J Am Med Assoc*, 281(21): 2005-12, 1999.
6. Haffner SM, Stern MP, Hazuda EP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *J Am Med Assoc*, 263(21): 2893-8, 1990.
7. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*, 333(9): 541-9, 1995.
8. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, et al. Improvement in glycemic control with rosiglitazone/metformin fixed dose combination therapy in patients with type 2 diabetes with very poor glycemic control. *Diabetes Obes Metab*, 8(6): 643-9, 2006.
9. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insülin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 357: 1716-30, 2007.
10. Balena R, Hensley IE, Miller S, et al. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab*, 15(6): 485-502, 2013.
11. Arnolds S, Dellweg S, Clair J, et al. Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study. *Diabetes Care*, 33(7): 1509-15, 2010.
12. Buse JB, Bergenstal RM, Glass JC, et al Use of twice daily exenatide in basal insülin treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 154: 103-12, 2011.



**Prof. Dr. Ali Rıza UYSAL**

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

#### ÖZET

Diyabetli hastanın hastanedeki tedavisi, herhangi bir nedenle hastaneye yatırılmak zorunda kalan diyabetli hastanın diyabet yönünden tedavisidir. Hastaneye yatırılan diyabetli hastanın diyabet yönünden tedavisi zorunlu olarak aksayabilmektedir. Burada, hastaneye yatırılan hastanın ağızdan beslenmesinin yapılan incelemeler ve cerrahi girişim gibi nedenlerle aksamasının rolü vardır. Ağızdan beslenmenin aksadığı durumlarda sıvı-elektrolit tedavisi, insülin infüzyonları ve parenteral tam beslenmeye başvurulabilir. Yalnız glisemi ayarında rasyonel hedefler benimsenmelidir.

**D**iyabetli hastanın hastanedeki tedavisi denilince, herhangi bir nedenle hastaneye yatırılmak zorunda kalan diyabetli hastanın diyabet yönünden tedavisi anlaşılır. Herhangi bir nedenle hastaneye yatırılan hastaların %10-15 kadarının diyabetli olduğu anlaşılmakta veya bunlarda hiperglisemi saptanmaktadır. Hastaneye yatırılan diyabetli hastalarda mortalite, diğer hastane popülasyonunun iki misli kadar yüksek saptanmıştır. Hatta ilk kez hastaneye yattıklarında diyabet saptanmış hastalarda, mortalitenin daha da yüksek olduğu ileri sürülmüştür. Bu belirlemeler diyabetli hastanın hastane tedavisi ile ilgili bazı noktaların soru işaretleri halinde öne çıkmasına neden olmuştur<sup>1,2</sup>:

1. Titiz (sıkı) glisemik regülasyon hastane mortalite ve morbiditesini azaltabilir mi?
2. Hastaneye yatış öncesi uygulanan diyabet tedavisi hastanede sürdürülebilir mi?
3. Hastaneye yatan hastada özellikle sık karşılaşılabilen hangi yanlış uygulamalardan sakınılmalıdır?
4. Diyabetik hasta operasyon öncesinde, operasyon sırasında ve sonrasında nasıl tedavi edilmelidir?

Diyabetli hastalarda hastane mortalite ve morbiditesini düzeltmek için titiz glisemik regülasyon yoğun bakım hastalarında denenmiş, fakat beklenmeyen sonuçlar alınmıştır. Sıkı glisemik regülasyonu sağlamak için düzenlenen diyabet tedavileri altında ağır hipoglisemi sıklığında artış olmuş, bunun yanında mortalitede de beklenen azalma yerine, tam tersine artış gözlenmiştir. Sonuçta hastaların glisemi düzeyinin 140-180 mg/dL arasında tutulması, gerçekçi bir hedef olarak belirlenmiştir<sup>1,2</sup>.

Bu konu ile ilgili biraz daha ayrıntılı bilgi şöyle sunulabilir; 1548 hiperglisemik yoğun bakım hastasını kapsayan prospektif Leuven I çalışması, hastaların hiperglisemilerinin agresif olarak düzeltilerek 110 mg/dl'nin altına indirildiğinde mortalite ve morbiditenin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir<sup>3</sup>. Yine prospektif bir çalışma olan ve 1200 dahili yoğun bakım hastasını içeren Leuven II çalışmasında da hipergliseminin agresif tedavisi ile mortalitenin olmasa da morbiditenin önemli ölçüde azaltıldığı gösterilmiştir<sup>4</sup>. Ama daha geniş kapsamlı bir prospektif, çok merkezli ve çok uluslu bir araştırma olan NICE-SUGAR çalışması 6104

hiperglisemik cerrahi ve dahili yoğun bakım hastası üzerinde yapılmıştır<sup>5</sup>. Hastalar sıkı glisemik kontrol ve daha az sıkı glisemik kontrol gruplarına randomize edilmiştir. Sıkı kontrol grubunda hastaların ulaşılan ortalama glisemi düzeyi  $115 \pm 18$  mg/dL, daha az sıkı kontrol grubundaki hastaların ulaşılan ortalama glisemi düzeyi  $144 \pm 23$  mg/dL olmuştur. Sonuçta sıkı kontrol grubunda mortalite ve ağır hipoglisemi oranları önemli ölçüde yüksek bulunmuştur<sup>1,2</sup>.

Diyabetik hastaya diyabet yönünden hastaneye yatırılmadan önce verilen tedavi hastane şartlarında çoğu kez uygulanamaz. Çünkü bu tedavi düzenli bir yaşam ve diyet gerektirmektedir. Hastanede yatan hastalar ise tetkikler için aç kalmak zorundadırlar. Operasyon sırasında ağızdan beslenme aksamaktadır<sup>1,2</sup>.

Hastane koşullarına en esnek biçimde uyma özelliği bazal-bolus insülin tedavilerinde vardır<sup>1,2</sup>. Bazal-bolus tedavilerinde günlük toplam insülin dozunun %40-60'ı bazal insülinle karşılanır. Bu tedaviler en kolay çoklu injeksiyon yöntemi ile farklı insülinlerle uygulanabilir.

### İnsan insülinleri ile çoklu doz tedavi

Geleneksel tedavi yaklaşımında hastalara günde 3 kez preprandiyal regüler (kristalize) insan insülini ve gece saat 22'de orta etkili NPH insan insülini verilebilir. Bu tedavi düzeninde bazal insülin gece NPH ve gündüz kristalize insülin tarafından sağlanır. Saat 22'de subkütan yoldan verilen NPH, 10 saatlik bazal insülini sağlayacak dozda uygulanır. Preprandiyal olarak öğünlerden yarım saat önce subkütan enjekte edilen kristalize insülin ise; 1. öğünde alınan karbonhidratın metabolize edilmesi için yeterli insülini sağlamalı (örneğin yaklaşık ortalama 10 gram karbonhidrat için 1 ünite), 2. diğer öğüne kadar geçecek 4 saat içindeki bazal insülin gereksinimini (bazal insülin salgısı normal şartlarda saatte 0.5-1.5 ünite arasında değişmektedir) sağlamalıdır. Genel olarak kristalize insülin ve NPH insülin ile uygulanan bazal-bolus tedavilerinde NPH insülin toplam günlük insülin dozunun %25'idir. Her preprandiyal kristalize insülin dozu da toplam günlük insülin dozunun %25'idir<sup>6</sup>.

### İnsülin analogları ile çoklu doz tedavi

Bazal-bolus insülin tedavisi sabah, öğle ve akşam preprandiyal hızlı etkili insülin analoglarının injeksiyonu (öğünden hemen önce subkütan enjekte edilen insülin aspart, lispro veya glulisin gibi) ve gece saat 22'de uzun etkili insülin analoglarının subkütan injeksiyonu (örneğin glarjin insülin veya detemir insülin) ile de yapılabilir. Bu düzende bazal insülin yalnızca uzun etkili insülin analogu tarafından karşılanır. Bazal insülin gece yerine sabah ya da akşam da uygulanabilir. Preprandiyal hızlı etkili analoglar yalnızca öğünde alınan karbonhidratın metabolize edilmesi için gerekli insülini sağlarlar. Bu rejimlerde uzun etkili analog dozu toplam günlük insülin dozunun %40-60'ıdır. Günlük dozun kalanı, karbonhidrat tüketimine uygun olarak

veya sabit miktarda karbonhidrat tüketen hastalarda üç bölünerek preprandiyal dozlar halinde hastaya verilir<sup>6,7</sup>.

Dozlamada karışıklığa engel olmak için bazal-bolus tedavilerinde, ya insan insülinleri, ya da analog insülinler kullanılmalı, analog-insan insülini kombinasyonları, hasta için özel ve geçerli bir endikasyon yoksa kullanılmamalıdır.

Hastaya ağızdan gıda verilemediği zaman, eğer bu durum 72 saatten kısa sürecekse, uygun sıvı ve elektrolit tedavisi yapılır. Eğer daha uzun sürecekse, total parenteral beslenme (TPN) tedavisi başlatılmalıdır. Bütün ameliyatlar bu şekilde olmamakla birlikte, operasyon dönemi de ağızdan gıda alınamayan bir durumdur<sup>1,2</sup>.

### Glukoz-insülin-potasyum infüzyonu

Kısa süre ağızdan gıda alamayacak hastalara glukoz-insülin ve renal işlevi ve serum potasyum düzeyleri uygun olan ve hiperpotasemi yaratabilecek ilaç kullanmayan hastalara uygun izleme 'glukoz-insülin-potasyum' çözeltisi (GİK) infüzyonları yapılabilir.

GİK çözeltisi basitçe şöyle hazırlanabilir: 1000 mL %0.45'lik sodyum klorür (NaCl) içinde hazırlanmış %5 dekstroz (glukoz) çözeltisi içine 10 IU kristalize insülin ve 20 mmol potasyum klorür (KCl) konur. Bu çözelti hastaya saatte 100-180 mL hızda intravenöz infüzyonla verilir. Böylece hastaya saatte 1-1.8 IU kristalize insülin verilmiş olur. Hastanın kan glukoz düzeyi 2-4 saatte bir izlenerek hipoglisemiden sakınılmaya ve plazma glukoz düzeyinin 120-180 mg/dL arasında tutulmasına çalışılır. Uygun glisemik regülasyonu sağlamak için GİK çözeltisi infüzyon hızı ve gerekirse çözeltideki insülin miktarı değiştirilir<sup>1,2</sup>.

Kısa dönemde ağızdan alamayacak hastaya yapılan diyabet tedavisinde bir diğer yöntem de insülinin izotonik NaCl çözeltisi içinde ayrı olarak infüzyon pompası ile verilmesidir. Gereken glukoz çözeltileri ve diğer çözeltiler ise başka bir infüzyonla verilir. Tabii bu yöntemle yapılan tedavi altında da hastaların glukoz düzeyi 2-4 saatte bir izlenmelidir<sup>1,2</sup>.

Ağızdan beslenmeye geçileceği zaman hastaya uygun dozda subkütan kısa etkili insülin verilir ve 2-3 saat sonra insülin infüzyonu durdurulur.

Hastaya TPN uygulanıyorsa, TPN ile sağlanan glukoz infüzyon hızını dikkate alarak uygun hızda insülin infüzyonu yapılmalıdır<sup>1,2</sup>.

Cerrahi operasyon bir stres durumudur, stres hormonlarının (katekolaminler, büyüme hormonu, kortizol) salgısını artırır. Bunlar insülin karşıtı hormonlardır, ketoz oluşumunu da kolaylaştırırlar. Diyabetik hastaya elektif cerrahi girişim, uygun glisemik regülasyon sağlandığında yapılmalıdır. Acil cerrahi girişim ise ketoasidoz yoksa, ideal olmayan glisemi

regülasyonu durumlarında da yapılabilir. Eğer hasta ketoasidozda ise, ketoasidoz hızla düzeltilmeli ve hasta cerrahi girişime bundan sonra alınmalıdır.

Yalnızca diyet ve diyetle birlikte oral antidiyabetik ilaç tedavisi altındaki diyabet olguları özel bir tedavi rejimi planlanmadan da cerrahi girişime alınabilir. Yalnız şu şartlar yerine getirilmelidir:

1. Operasyon tercihan sabah ilk vaka olarak yapılmalıdır.
2. Operasyon günü hastaya oral antidiyabetik verilmelidir.
3. Metformin kullanan hastalarda bu ilaç operasyondan 2 gün önce kesilmeli ve operasyondan sonra böbrek işlevinin yeterli olduğu kanıtlanmadan tekrar başlanmamalıdır.

Cerrahi tedavi sırası ve sonrasında hastanın glisemi düzeyi 2-4 saatte bir izlenir ve gerekirse parenteral uygun dozda kısa etkili insülin enjeksiyonları verilir. Ağızdan beslenme başlayınca da, hastanın cerrahi öncesi aldığı diyabet tedavisine tekrar başlanabilir.<sup>1,2</sup>

İnsülin kullanan hastaların cerrahi tedavi sırası ve sonrasında tedavi ve izlemi daha karmaşıktır. Her şeyden önce hastanın tip 2 mi, yoksa tip 1 diyabeti mi olduğu bilinmelidir. Tip 1 diyabetli olgular insüliniz bırakılmamalıdır. Aksi takdirde ketoasidoza girerler. Uygulanacak cerrahi girişimin tipi de önemlidir. Basitçe iki tip cerrahi girişimden bahsedilir: Minör cerrahi girişim 2 saatten kısa süren, önemli vücut boşluklarının açılmadığı ve girişimden sonra hastanın ağızdan beslenmeye başlayabildiği girişimleri kapsar. Majör cerrahi girişim ise 2 saatten uzun sürer; genelde önemli vücut boşlukları açılır ve ağızdan beslenmeye bir süre ara vermek gerekir.<sup>1,2</sup>

### **İnsülin kullanan tip 2 diyabet olgularında minör cerrahi girişim sırasında diyabet tedavisi**

Hastaya operasyon günü insülin verilmez. Operasyon sabah erken bir saatte planlanır. Hastanın glisemi düzeyi 2-4 saatte bir izlenir ve gerekirse uygun dozda parenteral kısa etkili insülin verilir.<sup>1,2</sup>

### **İnsülin pompası kullanan hastada cerrahi girişim sırasında diyabet tedavisi**

İnsülin kullanan tip 1 diyabet olgularında minör cerrahi girişim sırasında diyabet tedavisi: Eğer hasta insülin pompası ile sürekli 'subkütan insülin infüzyon' (SSİİ) tedavisi altındaysa, bu tedavi cerrahi girişimden önceki gece durdurulur ve hastaya bazal uzun etkili insülin analogu verilir. Glisemi izlenir ve gerektiğinde parenteral hızlı etkili insülin analogu verilir.<sup>1,2</sup>

### **İnsülin kullanan tip 2 diyabet olgularında major cerrahi girişim sırasında ve sonrasında diyabet tedavisi**

Hastanın glisemi regülasyonunun bozulacağı düşünülüyorsa, operasyon günü hastanın önceki diyabet tedavisi durdurulur ve yukarıda ağızdan alamayan hastalar için tanımlanmış insülin infüzyonu yöntemlerinden biri yakın izlem altında uygulanır.<sup>1,2</sup>

### **İnsülin kullanan tip 1 diyabet olgularında major cerrahi girişim sırasında ve sonrasında diyabet tedavisi**

Hastanın önceki diyabet tedavisi durdurulur ve yukarıda ağızdan alamayan hastalar için tanımlanmış insülin infüzyonu yöntemlerinden biri yakın izlem altında uygulanır.<sup>1,2</sup>

### **Hastanede diyabet yönünden tedavi ile ilgili yapılabilecek hatalar<sup>1,2,8</sup>:**

1. Tip 1 diyabet olgularına yeterli insülin verilmeyerek bu hastaların ketoasidoza sokulması.
2. Solunum, dolaşım, karaciğer ve böbrek işlevleri bozuk olan hastalara metformin verilmesi.
3. Kontrastlı radyolojik inceleme veya cerrahi girişim nedeniyle ara verilmiş olan metformine tekrar başlamadan önce serum kreatinin düzeyinin kontrol edilmemesi.
4. Diyabetik gastroparezi olan hastalara mide barsak pasajını daha da bozabilecek DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 analogları gibi tedavi ajanlarının verilmesi.

Sıralanan bu hatalara düşülmemesine çalışılmalıdır.

### **KAYNAKLAR**

1. Masharani U. Diabetes mellitus and hypoglycemia. 2014 *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 53rd Edition. Papadakis MA, editor. New York, McGraw Hill, 2014; pp. 1150-201.
2. Masharani U, German MS. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*, Ninth Edition. Gardner DG, Shoback D, editors. New York, McGraw Hill, pp. 573-655, 2011.
3. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 345: 1359-67, 2001. doi: 10.1056/NEJMoa011300.
4. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*, 354: 449-61, 2006. doi: 10.1056/NEJMoa052521.
5. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 360: 1283-97, 2009. DOI: 10.1056/NEJMoa0810625.
6. Schiffrin A. Treatment of insulin-dependent diabetes with multiple subcutaneous insulin injections. Raskin P (Guest Editor), *The Medical Clinics of North America*, 66(6): 1251-67, 1982.
7. Nolte MS. Insulin therapy in insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 21(2): 281-312, 1992.
8. Uysal AR. Diyabetik gastroparezi tedavisi. 'Azal Ö (Ed.) *Türk Diabet Yıllığı*, 2013-2014, s. 85-94, Türkiye Diyabet Vakfı ve Türk Diabet Cemiyeti, 2014.



Prof. Dr. Y. Alper SÖNMEZ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA), İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

### ÖZET

Obezite ve tip 2 diyabet, yaygınlıkları ve neden oldukları komplikasyonlar nedeniyle çağımızın en önemli hastalıklarıdır. Son yıllarda obezite tedavisinde başarı ile kullanılan cerrahi yöntemler, sadece kilo kontrolünü değil aynı zamanda, metabolik kontrolü de sağlamaktadır. Bariyatrik cerrahi sonrası tip 2 diyabet olgularında önemli ölçüde glisemi regülasyonu sağlanmakta, hatta bir kısım olgunun remisyona girdiği görülmektedir. Remisyon kriterleri üzerinde yaygın bir uzlaşma olmamakla birlikte, bir yıllık ilaçsız takip sırasında açlık glukozunun 100-125 mg/dL ve HbA1c'nin <%6.5 olması '*kısmi remisyon*'; açlık glukozu <100 mg/dL ve HbA1c <%6.0 olması ise '*tam remisyon*' olarak kabul edilmektedir. Remisyonu belirleyen faktörler içinde kilo kaybının miktarı, diyabet süresi, operasyon öncesi glisemik kontrol için ihtiyaç duyulan ilaçların doz ve miktarları, hastanın cerrahi sonrası diyet ve egzersiz uyumu gibi faktörler sayılabilir. Bariyatrik cerrahinin bu olumlu etkileri nedeniyle günümüzde hafif obez veya kilolu tip 2 diyabetli olguların tedavisinde de kullanılması gündeme gelmiştir. Ayrıca bu güne kadar başarı ile uygulanmış olan cerrahi yöntemlere ilave olarak, özellikle tip 2 diyabetin tedavisi amacıyla yeni yöntemler ve sindirim sistemine yerleştirilen cihazlar geliştirilmeye başlanmıştır. Ancak henüz tip 2 diyabetin cerrahi tedavisine ait randomize prospektif çalışmaların uzun süreli etkinlik ve emniyet verileri mevcut değildir. Ayrıca, hangi tekniğin daha uygun olduğu, cerrahinin en uygun zamanının ne olduğu, hangi beden kütle indeksi (BKI) değerinden itibaren operasyonun gündeme gelmesi gerektiği gibi önemli sorulara henüz kanıta dayalı cevaplar verilmemiştir. Sonuç olarak, erken dönem sonuçlar umut verse de, tip 2 diyabet tedavisinde bariyatrik cerrahiye yaygın olarak kullanmaya başlamadan önce uzun süreli takip verilerini beklemek daha doğru olacaktır.

### 38.1 BARIYATRİK CERRAHİNİN TANIMI VE TARİHİ

Farklı gastrointestinal cerrahi teknikleri kullanarak yapılan obezite tedavilerinin tümüne '*bariyatrik cerrahi*' adı verilir. Eski Yunanca'da '*baros*' ağır, '*iatros*' ise doktor anlamına gelmektedir. Bariyatrik kelimesi bu köklerden türemiştir. Obezitenin tedavisi amacıyla ilk cerrahi girişim 1954 yılında Kremen ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş olup kullanılan teknikler giderek ilerlemiş ve günümüze kadar on binlerce insana uygulanmıştır<sup>1</sup>. Günümüzde, bariyatrik cerrahinin obezite tedavisinde kullanılan en etkili ve kalıcı yöntem olduğu artık kabul edilmektedir. Bariyatrik cerrahi yöntemlerle ilgili güncel tartışma, ciddi obezitesi olmayan tip 2 diyabetli kişilerde de bu yöntemi uygulamanın yararlı olup olmadığıdır.

### 38.2 BARIYATRİK CERRAHİNİN AĞIRLIK VE GLİSEMİ REGÜLASYONU ÜZERİNDEKİ ETKİ MEKANİZMASI

Obez tip 2 diyabetlilerde bariyatrik cerrahi sonrası sadece kilo kontrolü değil aynı zamanda glisemi regülasyonu da sağlanmakta, hipertansiyon, dislipidemi ve uyku apnesi gibi obezite ile ilişkili metabolik sorunlar operasyon sonrası büyük ölçüde gerilemektedir<sup>2,3</sup>. Söz konusu metabolik bozuklukların düzelmesi o kadar hızlı ve belirgin olmaktadır ki bu etkiyi sadece kilo kaybı ile açıklamak mümkün değildir<sup>4</sup>. Bu nedenle bariyatrik cerrahi yerine metabolik cerrahi ifadesini kullanma eğilimi günümüzde giderek artmaktadır<sup>5</sup>.

Bariyatrik cerrahinin ağırlık ve glisemi regülasyonu üzerindeki olumlu etkilerinin çeşitli mekanizmalarla gerçekleştiği

düşünülmektedir. Erken dönemde gıdaların ince bağırsağa hızlı geçişi nedeniyle 'glukagon benzeri peptid 1' (glukagon like peptide-1: GLP-1), 'peptid YY' ve 'oksintomodülin' düzeylerinde postprandiyal artışlar olmakta, öte yandan 'ghrelin' salgısı azalmaktadır. Bu hormonal değişiklikler muhtemelen iştahın ve gıda alımının azalmasının başlıca nedenidirler. Artan GLP-1 yanıtı nedeniyle insülin düzeyleri de belirgin olarak artar. Cerrahi sonrasındaki erken dönemde kalori alımı azalmış olduğu için karaciğer insülin duyarlılığında da büyük artış meydana gelir. Bariyatrik cerrahinin aynı zamanda safra asitlerinin salınımını arttırarak ve bağırsak mikrobiyotasının konfigürasyonunu etkileyerek glisemi regülasyonunda olumlu etkilere neden olduğu düşünülmektedir<sup>6</sup>.

Kullanılan yöntemlere ve uygulanan kişilere göre değişmekle birlikte bariyatrik cerrahi sonrası ortalama %20-40 civarında kilo kaybı sağlanmakta ve HbA1c düzeylerinde yaklaşık %2-4 civarında düzelme olmaktadır<sup>7-10</sup>. Tip 2 diyabetin remisyonunu belirleyen faktörler içinde kilo kaybının miktarı, diyabet süresi, operasyon öncesi glisemik kontrol için ihtiyaç duyulan ilaçların doz ve miktarları, hastanın cerrahi sonrası diyet ve egzersiz uyumu gibi faktörler sayılabilir<sup>5</sup>.

### 38.3 OBEZİTE VE TİP 2 DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN BARIYATRİK CERRAHİ YÖNTEMLERİ

**Gıda alımını kısıtlayan (restriktif) yöntemler:** Midenin üst kısmı daraltılarak midenin besin depolama kapasitesi azaltılır. Laparoskopik ayarlanabilir gastrik band (laparoscopic adjustable gastric band: LAGB) ve vertikal sleeve gastektomi (VSG) sık kullanılan restriktif yöntemlerdir<sup>1</sup>.

**Kombine restriktif ve malabsorbif işlemler:** Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB), bilyopankreatik diversiyon (BPD) ve bilyopankreatik diversiyon/duodenal switch (BPD/DS) bu tip ameliyatlardır<sup>1</sup>. RYGB'de ufak mide poşu ile restriksiyon; ince barsak rekonfigürasyonu ile de malabsorbsiyon sağlanır. BPD/DS ise etkili ama komplikasyon oranı daha fazla olan bir yöntemdir ve günümüzde çok daha az uygulanmaktadır.

Yukarıda belirtilen cerrahi yöntemler temel olarak obezite tedavisinde kullanılırlar ve kilo kaybını hedeflerler. Bu yöntemlerin glisemi regülasyonu üzerindeki etkileri ise farklılıklar gösterir. Örneğin RYGB, VSG ve BPD operasyonları sonrasında 1-2 gün içinde, daha kilo kaybı gerçekleşmeden önce kan glukoz düzeyleri düşerken, LAGB sonrası anlamlı bir etki görülmez<sup>6</sup>.

Son yıllarda özellikle tip 2 diyabet olguları için, esas olarak kilo kaybını değil, glisemi regülasyonunu amaçlayan cerrahi yöntemler geliştirilmiştir. Bu yeni yöntemler içinde duodenal-jejunal bypass (DJB) ve ileyal interpozisyon (IT) sayılabilir<sup>11,12</sup>. Ayrıca endoskopik olarak mide içine ve ince bağırsak proksimaline yerleştirilerek emilim yüzeyini örten geçişen

olmayan sentetik aparatlar da denenmektedir. Söz konusu yöntemler deneysel aşamalarda olup tip 2 diyabet tedavisi amacıyla henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır. Genel kullanıma girmeleri öncesinde bazı teknik geliştirmelerin yapılmasına ve büyük ölçekli, uzun süreli çalışmalarla etkinlik ve güvenlik verilerinin elde edilmesine ihtiyaç vardır.

### 38.4 BARIYATRİK CERRAHİNİN TİP 2 DİYABET TEDAVİSİNDEKİ BAŞARISI

Tip 2 diyabet ilerleyici bir hastalıktır ve yıllar içinde insülin salgı yeteneğinin giderek kaybı sonucu tedavinin daha da yoğunlaştırılması gerekir. Tip 2 diyabet olguları yaşam boyu takip altında tutulmasına karşın, yeterli glisemi kontrolü genellikle sağlanamaz. Bu sebeple gelişen komplikasyonlar yaşam kalitesini belirgin olarak düşürür, morbidite ve mortalite artar. Ne yazık ki günümüzde kullanılan tedavi ajanlarının hiç birisi tip 2 diyabet için kesin ve kalıcı bir tedavi sağlayamaz. Tedavi edici yaşam tarzı değişikliklerini uygulamak, düzenli egzersiz yaparak kalori alımını kısmak diyabet tedavisinde en önemli unsurdur. Ancak pek az hasta bunları uygulayabilmektedir. Ayrıca kullanılan antidiyabetik ajanların kilo aldırıcı yan etkileri nedeniyle uzun vadede kilo almakta ve glisemi kontrolleri daha da bozulmaktadır.

Tip 2 diyabetin tıbbi tedavisinin içinde olduğu bu açmazlar nedeniyle son yıllarda obezite cerrahisinin tip 2 diyabetli olgulardaki başarılı sonuçları daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır. Meta-analizler obez tip 2 diyabetli olguların bariyatrik cerrahi sonrası takiplerinde belirgin yarar gördüklerini ve iki yıllık takipte olguların yaklaşık %60 oranında ilaçsız remisyona girdiğini göstermektedir<sup>13</sup>. Ancak bu verilerin çoğu esasen obezite cerrahisi uygulanmış olan tip 2 diyabetlilerin karşılaştırmalı ve randomize olmayan sonuçları ile ilgilidir. Son yıllarda doğrudan tip 2 diyabet tedavisine yönelik olarak yapılan bariyatrik cerrahi yöntemler ile konvansiyonel yöntemleri karşılaştıran randomize çok merkezli çalışmalar da yayınlanmaya başlamıştır. Bu çalışmalar, sık kullanılan bariyatrik cerrahi yöntemlerinin (RYGB, LAGB, VSG, ve BPD), morbid obez olmayan, hatta BKİ değeri 27 kg/m<sup>2</sup> düzeyindeki olgularda bile tıbbi tedavi ve yaşam biçimi değişikliğine göre daha etkili olduğunu göstermektedir<sup>7-10,14,15</sup>.

### 38.5 BARIYATRİK CERRAHİNİN KİLO KONTROLÜ VE GLİSEMİ REGÜLASYONU DIŞINDAKİ OLUMLU ETKİLERİ

Bariyatrik cerrahi olgularına ait elimizde 20 yıla yaklaşan uzun dönem takip sonuçları mevcuttur. Bu sonuçlara göre obezite ile ilişkili neredeyse tüm komplikasyonlarda belirgin azalma söz konusudur. İsveç'te yapılan 'Swedish Obese Subjects (SOS) çalışması verilerine göre morbid obezlerde



uygulanan bariyatrik cerrahi tedavilerin ortalama 10 yıllık takiplerinde tüm nedenlere bağlı ölümlerde yaklaşık %30 oranında azalma gerçekleşmiştir<sup>16</sup>. Yine, SOS çalışması sonuçlarına göre bariyatrik cerrahi olan kadınlarda kanser sıklığında da azalma bildirilmiştir<sup>17</sup>. Genel olarak bariyatrik cerrahi sonrası takiplerde pankreatik, renal, retinal, periferik sinir, kardiyovasküler, hepatik ve reproduktif fonksiyonların stabilize olduğu veya düzeldiği görülmektedir<sup>18</sup>.

### 38.6 BARIYATRİK CERRAHİNİN KOMPLİKASYONLARI VE YAN ETKİLERİ

Bariyatrik cerrahi sonrası en çok korkulan, en ciddi komplikasyonlar sepsis, anastomoz kaçağı, kanama ve venöz tromboembolidir<sup>19</sup>. Kullanılan yöntemlerden RYGB'de bu komplikasyonlar daha sık görülürken, LAGB yönteminde en az görülmektedir. Komplikasyonların sıklığını belirleyen en önemli faktörler; operasyon yapılan merkezin deneyimi, hastanın 65 yaşının üzerinde olması ve kardiyak ve respiratuvar kapasitesidir<sup>20</sup>. Ayrıca ortaya çıkan anatomik değişiklik nedeniyle çeşitli emilim bozuklukları gelişebilir. Bunlardan en sık görülenleri; operasyon sonrası erken dönemde B12 vitamini, folat ve demir eksiklikleri, aylar ve yıllar içinde ise D vitamini, kalsiyum ve eser elementlerin eksikliğidir<sup>19</sup>. Operasyon sonrası yeterince kilo verememe veya verilen kiloların yıllar içinde bir kısmının geri alınması diğer önemli sorunlar arasındadır.

### 38.7 BARIYATRİK CERRAHİ ÖNERİLEN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Bariyatrik cerrahinin kimlerde uygulanabileceğini belirleyen ilk rehber Amerikan Ulusal Sağlık Dairesi (National Institutes of Health: NIH) tarafından yaklaşık 20 yıl önce yayınlanmıştır<sup>21</sup> (Tablo 1). NIH tarafından yayınlanmış olan bu kriterler halen pek çok uluslararası kuruluş tarafından benimsenmektedir. Ancak bariyatrik cerrahi ile ilgili son yıllarda önemli teknolojik gelişmeler olmuş, yeni teknikler geliştirilmiş ve çok merkezli randomize kontrollü çalışmaların sonuçları yayınlanmıştır. Bu gelişmeler sonrasında bariyatrik cerrahi endikasyonlarının gözden geçirilmesi beklentisi ortaya çıkmıştır<sup>22</sup>.

### 38.8 TİP 2 DİYABET TEDAVİ ALGORİTMALARINDA BARIYATRİK CERRAHİNİN YERİ

Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association: ADA), 2014 yılında güncellediği tedavi rehberinde BKİ >35 kg/m<sup>2</sup> olan ve glisemik kontrolün sağlanamadığı tip 2 diyabet olgularında bariyatrik cerrahi bir seçenek olarak önermektedir<sup>23</sup>. ADA, BKİ 30-35 kg/m<sup>2</sup> olan tip 2 diyabetliler

Tablo 38.1. Bariyatrik cerrahi kriterleri<sup>21</sup>

Endikasyonları	Kontrendikasyonları
Cerrahi dışı yöntemleri daha önce uygulayıp başarısız olmak	Tedavi edilemeyen major depresyon ve psikoz
Kabul edilebilir bir operasyon riski taşımak	İlaç ve alkol bağımlılığı
İyi bilgilendirilmiş ve motive edilmiş olmak	Tıknircasına yeme hastalığı
BKİ > 40 kg/m <sup>2</sup> olması veya	İleri derece kalp hastalığı veya ciddi koagülopati
BKİ >35 kg/m <sup>2</sup> ve obezite ile ilişkili komorbiditelerin (Tip 2 diyabet, obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), ciddi hipertansiyon vb.) tıbbi tedavi ve yaşam biçimi değişiklikleri ile kontrol edilememesi.	Postoperatif dönemde önerilenleri yapabilecek düzeyde psikik ve mental yeterliliğin olmaması

içinse bariyatrik cerrahi genel olarak önermek için verilerin henüz yeterli olmadığını belirtmektedir<sup>23</sup>.

Uluslararası Diyabet Cerrahileri Zirvesi (The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference: DSSCC) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation: IDF), bariyatrik cerrahi BKİ ≥30 kg/m<sup>2</sup> olup aynı zamanda diğer komorbiditeleri (obstrüktif uyku apne sendromu: OSAS, hipertansiyon, dislipidemi vb. gibi) bulunan ve yeterli glisemi kontrolü sağlanamayan tip 2 diyabetlilere önermektedirler<sup>5,24,25</sup>. DSSCC, bariyatrik cerrahi için tüm tıbbi tedavi seçeneklerinin başarısız kalmasını şart koşarken; IDF, ikili OAD tedavisi ve yaşam tarzı değişikliğine rağmen başarı sağlanamayan hastalara bariyatrik cerrahi önermiştir<sup>25</sup>. Bir başka deyişle IDF, tedavi algoritmasında bariyatrik cerrahiye, tiyazolidinedionlar, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, alfa glukozidaz inhibitörleri ve bazal insülin ile aynı kategoride yer vermiştir<sup>5,24,25</sup>. IDF'nin bu önerisinin gerekçesi, tip 2 diyabet süresi ne kadar kısa ve diyabete bağlı komplikasyonlar ne kadar az ise hastaların bariyatrik cerrahiden o kadar fazla yarar sağlamasıdır.

### 38.9 BARIYATRİK CERRAHİ SONRASI TİP 2 DİYABET OLGULARININ YÖNETİMİ

Bariyatrik cerrahi sonrası tip 2 diyabet olgularının kan glukoz düzeyleri yakından izlenmelidir. Hipoglisemiyi önlemek için sekretagog türü oral antidiyabetiklerin kesilmesi ve insülin dozlarının azaltılması uygun olur. Amaç, açlık glisemi düzeylerini 120 mg/dL ve tokluk düzeylerini 160 mg/dL'nin altında tutmaktır. Çoğu hastada operasyon sonrası erken dönemde insülin dozları %50-70 oranında azaldığı, hatta tamamen kesildiği halde bu glisemi düzeylerine ulaşılır<sup>15,24</sup>.

Operasyon sonrası birinci günden itibaren ağızdan günlük olarak yaklaşık 1.5 litre kadar sıvı almaları sağlanır ve bu miktar aşamalı olarak artırılır. Taburcu edilmeden önce hastaya ayrıntılı beslenme planı verilir. Protein malnütrisyonunu

önlemek için günlük 60-120 mg protein içeren bir diyet uygulanmalıdır<sup>19</sup>. Taburcu sonrasında hastalar her gün mutlaka yarım saat süreyle (haftada en az 150 dakika) orta şiddette fiziksel aktivite yapmaları yönünde motive edilirler. Zaman içinde egzersiz süresi iki katına çıkartılmalıdır. Postoperatif 1., 3. ve 6. aylardaki kontrollerinde, kullanılan ilaçlar gözden geçirilir. Antihipertansifler, lipid düşürücüler ve antidiyabetiklerin dozları ayarlanır ve çoğu zaman tamamen kesilirler.

Bariyatrik cerrahi sonrası diyabetin kısmen veya tam olarak düzeldiğini söyleyebilmek için hangi kriterlerin kullanılacağı konusunda henüz bir uzlaşma yoktur. Bir yıllık ilaçsız takip sırasında açlık glukozunun 100-125 mg/dL ve HbA1c'nin <%6.5 olması 'kısmi remisyon'; açlık glukozunun <100 mg/dL ve HbA1c'nin <%6.0 olması ise 'tam remisyon' olarak tanımlanmıştır<sup>26</sup>.

### 38.10 BARIYATRİK CERRAHİ DİYABET TEDAVİSİNDE YENİ BİR DÖNEM BAŞLATILIR MI?

Elimizdeki veriler, bariyatrik cerrahinin tip 2 diyabet tedavisinde günümüzdeki en başarılı yöntem olduğunu göstermektedir. Ancak, henüz tip 2 diyabetin cerrahi tedavisine ait randomize kontrollü çalışmaların uzun süreli mortalite ve morbidite verileri mevcut değildir. Cerrahi tedavide hastaya neler kazandırıp kaybettireceğini görmek gerekir. Geçtiğimiz yıllarda iyi glisemik kontrolü hedefleyen randomize prospektif çalışmaların olumsuz sonuçlarını<sup>27</sup> hatırlayarak, bariyatrik cerrahi konusunda da bir süre daha temkinli davranmanın uygun olacağı söylenebilir. Ayrıca uluslararası literatürdeki negatif çalışmalar konusundaki yanlışlığı da unutmamak gerekir. A.B.D.'de cerrahi sonrası ölüm vakaları ile ilgili basına yansıyan haberlerle karşılaştırıldığında, literatürdeki bariyatrik cerrahi mortalitesi ile ilgili bildirimlerin çok daha az sayıda olması dikkat çekicidir<sup>15</sup>. Bariyatrik cerrahi sonrası kilo veren olguların en az yarısı postoperatif uzun dönem takiplerinde, verdikleri kiloların %20-50'sini yeniden almaktadırlar<sup>26</sup>. Üstelik bu verilerde takip dışı kalan hastalar da yer almamaktadır.

Sonuç olarak bariyatrik cerrahi girişimler, günümüzde tip 2 diyabetin tedavisinde giderek daha fazla ilgi gösterilen ve gelecek için umut veren tedavi yöntemleridir. Ancak, tip 2 diyabet tedavisinde bariyatrik cerrahi yöntemleri yaygın olarak kullanmaya başlamadan önce, pek çok belirsizliği gidermek gerekir. Bunların başında uzun süreli emniyet ve etkinlik verileri gelmektedir. Ayrıca, hangi cerrahi tekniğin tercih edilmesi gerektiği, cerrahinin zamanlamasının ne olduğu, hangi BKİ değerinden itibaren operasyonun gündeme gelmesi gerektiği gibi önemli sorulara henüz kanıt dayalı cevaplar verilememiştir.

### KAYNAKLAR

1. Saber AA, Elgamel MH, McLeod MK. Bariatric surgery: the past, present, and future. *Obes Surg*, 18 (1): 121-8, 2008.
2. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*, 351(26): 2683-93, 2004.
3. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 292(14): 1724-37, 2004.
4. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*, 222(3): 339-50, 1995.
5. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. International Diabetes Federation Task force on Epidemiology and Prevention. *Diabet Med*, 28(6): 628-42, 2011.
6. Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and body weight after bariatric surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2(2): 152-64, 2014.
7. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 299(3): 316-23, 2008.
8. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA*, 309(21): 2240-9, 2013.
9. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*, 366(17): 1567-76, 2012.
10. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 366(17): 1577-85, 2012.
11. Geloneze B, Geloneze SR, Fiori C, et al. Surgery for non-obese type 2 diabetic patients: an interventional study with duodenal-jejunal exclusion. *Obes Surg*, 19(8): 1077-83, 2009.
12. Kumar KV, Ugale S, Gupta N, et al. Ileal interposition with sleeve gastrectomy for control of type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 11: 785-89, 2009.
13. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*, 122(3): 248-56, 2009.
14. Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, et al. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care*, 35(7): 1420-8, 2012.
15. Maggard-Gibbons M1, Maglione M, Livhits M, et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes: a systematic review. *JAMA*, 309(21): 2250-61, 2013.
16. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*, 357(8): 741-52, 2007.
17. Sjostrom L, Gummesson A, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled interventional trial. *Lancet Oncol*, 10(7): 653-62, 2009.
18. Miras AD, le Roux CW. Metabolic surgery: shifting the focus from glycaemia and weight to end-organ health. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2(2): 141-51, 2014.
19. Bal BS, Finelli FC, Shope TR, et al. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nat Rev Endocrinol*, 8(9): 544-56, 2012.
20. Bult MJ, van Dalen T, Muller AF. Surgical treatment of obesity. *Eur J Endocrinol*, 158 (2): 135-45, 2008.
21. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med*, 115(12): 956-61, 1991.
22. Cummings DE, Cohen RV. Beyond BMI: the need for new guidelines governing the use of bariatric and metabolic surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2(2): 175-81, 2014.
23. ADA Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 37(Suppl 1): S14-S80, 2014.
24. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, et al; Diabetes Surgery Summit Delegates. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*, 251(3): 399-405, 2010.
25. Zimmet P, Alberti KG, Rubino F, et al. IDF's view of bariatric surgery in type 2 diabetes. *Lancet*, 378(9786): 108-10, 2011.
26. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*, 32(11): 2133-5, 2009.
27. ACCORD Study Group. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 364(9): 818-28, 2011.

KISIM: 9

# **DIABETES MELLİTUSUN AKUT KOMPLİKASYONLARI**



Prof. Dr. Ahmet KAYA

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

### ÖZET

Hipoglisemi glisemik kontrol için önemli bir bariyerdir. Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar Çalışması (*Diabetes Control and Complications Trial-DCTT*) ve Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (*United Kingdom Prospective Diabetes Study-UKPDS*) gibi diyabet hastalarında yapılan çalışmalar, HbA1c değerleri düştükçe hipoglisemi sıklığının arttığını göstermiştir. İnsülin kullanım hataları, diyet uyumsuzluğu, kontrregülatuvar hormonal yetersizlikler, alkol alımı, özellikle yaşlı hastalarda, karaciğer veya böbrek yetersizliği olan hastalarda uzun etkili sülfonilüre kullanımı ve sülfonilüre biyoyararlılığını artıran pek çok ilaç hipoglisemi nedenidir. Diyabet hastalarında plazma glukoz düzeylerinin <70 mg/dL (3.9 mmol/L) olması *hipoglisemi* olarak tanımlanır. Plazma glukoz değerleri düşünce kontrregülatuvar aktivite artar. Hipogliseminin derinliğine bağımlı olarak adrenerjik ve nöroglikopeniye bağlı bulgular ortaya çıkar. Hipoglisemi sıklığı ve derinliği arttıkça morbidite artar ve hatta bazen öldürücü bile olabilir. Ciddi hipoglisemik tekrarlayıcı ataklar mikro-ve makrovasküler komplikasyonların hızlanmasına neden olur. Hipoglisemi atakları sıklıkla ve derinliği arttıkça hipoglisemiyi algılayamama (*hypoglycaemia unawareness*) ve hipoglisemi ile ilişkili otonom yetersizlik karşımıza çıkar. Hipoglisemiyi algılayamama ve hipoglisemi ilişkili otonom yetersizlikte temel mekanizma plazma glukoz düzeyleri düşmesine paralel olarak dolaşan insülin düzeylerinin azalmaması, glukagon salınımında artış olmaması ve epinefrin aktivitesinin yetersizliğidir. Aslında hipoglisemi ile ilişkili otonom yetersizlik, adacık beta hücre yetersizliği fenomenidir. Bu durumda plazma glukoz düzeyleri çok düşmedikçe adrenerjik tetikleme olmaz ve nöroglikopeni ön plandadır. Bazen genç bir diyabetli hasta yatağında ölü olarak bulunabilir. Hipoglisemiden korunma ve tedavi önemlidir. Eğitim tedavinin temelidir. Hipoglisemiyi algılayamama, hipoglisemik nöbetlerin engellenmesi ile geri dönüşümlü olabilir. Hipoglisemi, hastanın bilinci yerinde ise karbonhidrat verilerek; değilse glukagon 1 mg İM, İV veya SC yolla verilmelidir. Klinik şartlarda ise hipoglisemi %50 dekstroz ile tedavi edilir.

Sıkı glisemik kontrolün makrovasküler ve potansiyel olarak makrovasküler komplikasyonlar üzerine yararı gösterilmiştir; buna karşın hipoglisemi atakları da artmıştır<sup>1,2</sup>. Hipoglisemi, hedef HbA1c değerlerine ulaşmayı engelleyen önemli bir bariyer haline gelmiştir. Hipoglisemi diyabet hastalarında fiziksel ve sıklıkla psikososyal morbiditeye yol açar, fatal bile olabilir<sup>2,3</sup>.

Hipoglisemi biyokimyasal olarak plazma glukoz düzeylerinin normalin altında olmasıdır ama hipoglisemi için tek bir eşik değer bildirmek yanlıştır<sup>4</sup>. Bununla birlikte diyabet hastalarında plazma glukoz düzeylerinin <70 mg/dL (3.9 mmol/L) olması eşik değer olarak kabul edilir. Bu, sağlıklı kişilerde kontrregülatuvar hormonal aktiviteyi tetikleyen değerdir<sup>5</sup>. Öte yandan kronik hiperglisemik hastalarda öglisemide bile adrenerjik semptomların ortaya çıkabileceği, sıkı glisemik

kontrolde ise tersine düşük kan glukoz düzeylerinde bile hipoglisemi gelişmeyebileceği unutulmamalıdır<sup>2,4</sup>.

### 39.1 HIPOGLİSEMİ SIKLIĞI

Minör hipoglisemiler ve uykuda olanların çoğu fark edilmez. Hafif hipoglisemi çoğu kez hasta tarafından sıkıntı verici olmasına karşın diyabet tedavisinin kaçınılmaz bir sonucu olarak da benimsenebilir<sup>3</sup>. Bu nedenlerle gerçek rakamları vermek güçtür. Ayrıca tip 2 diyabetli hastalarda hipoglisemi insidansını saptamak daha da zordur. Çünkü çoğu yaşlı hastada geçici iskemik atak ya da iskemik kalp hastalığı gibi nedenlerle semptomlar karışır. İyatrojenik hipoglisemi tip 1 ve ilerlemiş tip 2 diyabet hastalarında daha sık olur. İy

glisemik kontrollü diyabet hastaları kuşkusuz hipoglisemiye daha eğilimlidir. DCCT'de 6.5 yıl takip edilen hastalarda konvansiyonel tedavi gören grubun %35'inde, intensif tedavi grubunun ise %65'inde en az bir kez ciddi hipoglisemi bildirilmiştir. Bu hastalarda sıklıkla biokimyasal hipoglisemi de vardır<sup>6-8</sup>. Hipoglisemi tip 1 diyabette, tip 2 diyabete göre 2-3 kat daha fazladır. Ama hipoglisemi atakları, tip 2 diyabet prevalansı çok fazla olduğu için daha siktir. İnsülin kullanan hastaların yaklaşık her yıl %10'u ciddi hipoglisemi geçirmektedir. Bunların çoğu evde yakınları tarafından tedavi edilir ancak 1/3'ü hastanede yatarak tedavi görmektedir. EURODIAB Çalışması ve DCTT, HbA1c düştükçe ciddi hipoglisemi eğiliminin arttığını göstermiştir<sup>3,9</sup>. Ciddi hipoglisemi tip 1 diyabette 100 hasta yılı için 115-320; tip 2 diyabette ise 100 hasta yılı için 35-70 olarak bildirilmiştir<sup>5</sup>. Aslında tip 1 diyabetliler için hipoglisemi hayatın bir gerçeğidir. Zamanın %10'unda plazma glukoz düzeyleri 50-60 mg/dL (2.8-3.3 mmol/L)'ye düşer. En azından yılda bir kez geçici yardım gerektirecek hipoglisemi olur. Tip 2 diyabet hastalarının uzun süreli izleminde metformin kullananların %2.4, sülfonilüre kullananların %3.3 ve insülin kullananların %11.2'sinde majör hipoglisemi bildirilmiştir. Tip 1 diyabet hastaları yılda yaklaşık 1-3 kez, insülinle tedavi edilen tip 2 diyabetlilerin ise 1/3'ü hipoglisemik atak geçirmektedir<sup>2-4,6,8,9</sup>.

## 39.2 HİPOGLİSEMİYE FİZYOLOJİK YANIT

Glukoz beyin için temel yakıttır. Beyin enerji depolayamaz, yakıtı doğrudan dolaşımdan alır; hazır tüketicidir. Geceboyu açlık sonrası glukoz, karaciğer ve daha az böbreklerde üretilir. Erişkinde üretilen glukozun büyükçe bir kısmı yaklaşık 2.2 mg/kg/dk (12 µmol/kg/dk) beyinde kullanılır. Normal şartlarda glukozun yapımı ve kullanımı arasında sıkı bir regülasyon vardır. Böylece beyine sürekli glukoz sağlanmış olur<sup>2,6,10,11</sup>.

Ekzojen ve endojen insülinin aşırı salınımına bağlı olarak kan glukozu hızla düşer. Beyinin glukozsuz kalmaması için birçok nöral ve hormonal mekanizma devreye girer; kontregülatuar hormonal aktivite tetiklenir; böylece insülin aşırılığının metabolik etkileri tersine çevrilir<sup>2,4,6,10</sup>.

### 39.2.1 Glukoz Kontregülasyonu ve Hipoglisemiye Karşı Defans

Glukoz düşürücü temel etken insülinidir. İnsülin duyarlı dokularda glukoz utilizasyonunu uyarır. Hepatik ve renal glukoz yapımını baskılar, glukoneojenezi inhibe ederken lipolizi ve proteolizi baskılar. Kontregülatuar hormonlar ise hipoglisemiyi önlemede etkilidir. Hipoglisemiye fizyolojik ve davranışsal defans oluştururlar<sup>12,13</sup>:

#### A. Fizyolojik defans:

- İnsülin düşer.
- Önce glukagon artar, sonra yok olur.
- Epinefrin artar.

#### B. Davranışsal defans:

- Karbonhidrat alım isteği artar

Glukoz kontregülasyon faktörleri arasında hormonlar, nörotransmitterler ve metabolik substratlar vardır. Düşük plazma glukoz değerleri hipotalamus ve beyinin diğer bölgelelerinde glukoz yanıtı nöronlar tarafından algılanır. Santral sinir sistemi (SSS) ve büyük olasılıkla viseral alanlarda nörohümorale ve nörofizyolojik değişiklikleri tetikler ve karmaşık bir integrasyonla bu uyarılar hipotalamus ve beyin sapında organize olur. Kan glukoz düzeylerinin düşmesi sempatik, parasempatik nöral ve adrenomedüller sistemi, büyüme hormonu (BH) ve kortizol salınımını tetikler. Bu hormonlar içerisinde glukagon en potent olanıdır; β2-adrenoreseptör-aracılı plazma glukoz düşmesine bağlı olarak salınır, hepatik glikojenolizi uyarır, karaciğer, böbrekler ve kaslarda glukoz kullanımını azaltır. Adrenalin de plazma glukoz düzeyinde düşmeye yanıt olarak salınır. β2-adrenoreseptör aktivite karaciğer ve böbrekte glukoz yapımını uyarırken, kullanımını inhibe eder, α2-adrenoreseptörler insülin salınımını sınırlar; buna karşılık β1-β2, β3 reseptörler ise lipolizi uyarır. Glukagon ve adrenalin hepatik glikojenoliz ve glukoneojenezi uyarırken; adrenalin kaslarda glikojenoliz, proteoliz ve lipolizi sağlar. Artmış nonesterifiye yağ asitleri glukoz utilizasyonunu sınırlar, böylece glukoz üretimi artar. Sonuçta laktat, alanin ve gliserol gibi 3 karbonlu substratlar oluşarak glukoz sentezi için substrat oluşturur<sup>2,6,13</sup>. Kortizol ve BH ise daha az potent olmalarına rağmen sinerjik etkilidirler. Artmış kortizol ve BH insüline duyarlı dokularda glukoz kullanımını sınırlandırır ve glukoz üretimini sağlar. Böylece hipoglisemide net sonuç, bir dizi substrat, nöronal ve hormonal faktöre ama temel faktör olarak beta hücre arterinde glukoz konsantrasyonunun azalmasına bağlı olarak insülin salınımının azalmasıdır. Glukagon ve epinefrinin etkileri dakikalar içerisinde, BH ve kortizolün etkileri ise saatler içerisinde gerçekleşir<sup>2-4</sup>.

*Normal koşullarda glukoregülatör faktörler arasında bir hiyerarşi vardır:*

1. Fizyolojik postabsorbtif plazma glukoz konsantrasyonu yaklaşık 72-108 mg/dL (4.0-6.0 mmol/L)'dir. İnsülinin azalması için A-V ortalama glukoz değeri yaklaşık 81 mg/dL (4.5 mmol/L)'dir.
2. Glukagon ve epinefrin için eşik glukoz değeri yaklaşık 65-70 mg/dL (3.6-3.9 mmol/L).
3. Nöroglikopeni için eşik plazma glukoz değeri yaklaşık 50-55 mg/dL (2.8-3.0 mmol/L)'dir<sup>2,3,14,15</sup>.

Diyabetli bireylerde ise insülin düzeyleri azalmaz. Çünkü ekzojen verilen insülinin etkisi glukozdan bağımsızdır. Sonuç olarak plazma glukoz düzeyleri düşerken plazma insülin düzeylerinde azalma olmaması *iyatrojenik hipoglisemi* nedenidir<sup>2,11,16</sup>.

### 39.2.2 Hipoglisemiyi Algılayamama ve Hipoglisemi ile İlişkili Otonom Yetersizlik

iyatrojenik hipoglisemi diyabet tedavisinde glisemik kontrolü güçleştirir, öglisemiye ulaşılmasını engeller. Hipoglisemiye karşı savunma mekanizmalarını bozar ve tekrarlayıcı hipoglisemilerin oluşmasına neden olur<sup>2,3</sup>. Diyabet hastalarında hipoglisemi semptomları zaman içerisinde değişebilir. Semptomların yapısı ve yoğunluğu modifiye olabilir. Hipogliseminin erken semptomları algılanamaz ve ciddi hipoglisemi olarak karşımıza çıkabilir. İnsülinle tedavi edilen hastaların ¼'ü bundan etkilenir. Hastanın glukoz düşüklüğüne yanıtı daha önceki deneyimleri ile ilişkilidir. Diyabet süresi uzadıkça bu risk artar; 20 yılın üzerindeki tip 1 diyabet hastalarının %50'sinde hipoglisemiyi algılamada sorun gelişir. Hipoglisemiyi algılayamama (*hypoglycaemia unawareness*) ciddi hipoglisemi riskini yaklaşık on kat artırır. Bu sebeple bilişsel fonksiyonlardaki bozulma ciddi sonuçlar doğurur<sup>4-6,11</sup>.

### 39.2.3 Diyabette Glukoz Kontrregülasyon Patofizyolojisi

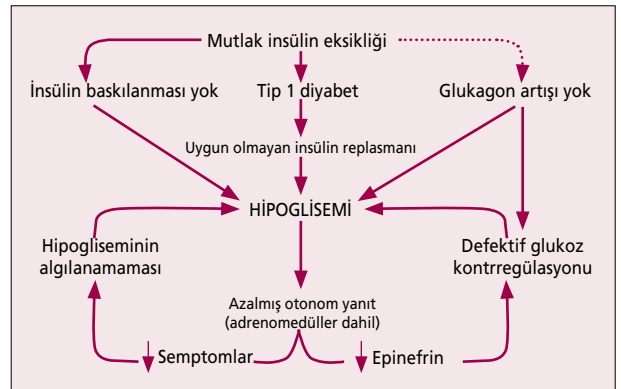
Tip 1 diyabet ve ilerlemiş tip 2 diyabette sık ve ciddi hipoglisemilerin oluşumu hipoglisemiyi algılayamama nedeni olabilir. Tip 1 diyabette mutlak ya da görece insülin fazlalığı (ekzojen) plazma glukoz düzeyini düşürür; buna karşın insülin konsantrasyonu azalmaz. Böylece hipoglisemide birinci defans kaybolmuştur (C-peptid negatif). Ayrıca yerleşmiş tip 1 diyabette glukoz düşerken glukagon artmaz. Bu bir sinyal defektidir. Hipoglisemiye glukagon yanıtının olmama nedeni tip 1 diyabette tam olarak bilinmez ama endojen insülin eksikliğinin bir sonucu olabilir. Böylece tip 1 diyabette hem birinci hem de ikinci defans mekanizmaları kaybolur. Glukoz düşmeye bağlı olarak tip 1 diyabette epinefrin yanıtı da azalmıştır. Epinefrin yanıtı daha düşük glukoz değerlerine kaydırılır. Özet olarak yerleşmiş tip 1 diyabette her üç savunma da yanıt yetersizdir<sup>5,11</sup>.

Tip 2 diyabette iyatrojenik hipoglisemi çok daha az karşımıza çıkar. Yeni tanı almış tip 2 diyabette glukoz kontrregülatuar sistemi genellikle bozulmamıştır. Bu da hipogliseminin daha az sıklıkla oluşumu ile açıklanır. Ama hipoglisemi zamanla glisemik kontrolü sağlamada güçlüğe neden olur. Hipoglisemi riski insülin kullananlarda daha yüksektir. İnsülin eksikliği olan ilerlemiş tip 2 diyabette hipoglisemiye glukagon yanıtı azalmıştır<sup>3</sup>.

Hipoglisemi ile ilişkili otonom yetersizlik (*hypoglycaemia associated autonomic failure*-HAAF) gelişmesinde önemli olan önceki hipoglisemik atakların sıklığı ve düzeyidir. Temel neden bilinemez, ciddi insülin eksikliği, insülin salınımının olmaması, agresif glisemik tedavi, ACE DD genotipi/serum ACE aktivite fenotipi gibi pek çok varsayım ileri sürülmüştür. HAAF ile talamusun ilişkili olduğu ve glukoz azalınca hipotalamik sempato-adrenal yanıtın azaldığı gösterilmiştir<sup>5</sup>. Hipogliseminin algılanmamasında temel neden kontrregülatuar hormonal yanıtta selektif defekt ve hipoglisemiyi algılamada SSS defekti olabilir<sup>5,6</sup>.

İnsülin azalmasının yokluğu, glukagon artışının olmaması ve azalmış epinefrin yanıtı glukoz kontrregülasyonu defektif yapar. Uyku ve egzersiz de benzer fenomene neden olur. Tekrarlayıcı hipoglisemilerde -glukoz çok düşük değerlere inmedikçe- adrenerjik yanıt olmayabilir. Bazı kişiler için tetikleyici düşük glukoz düzeyi nöroglükopeni ile birliktedir. Bu hastalarda hipogliseminin ilk bulgusu konfüzyondur. HAAF fonksiyonel sempato-adrenal yetersizliğin daha önceki hipoglisemilerle ilişkili olarak gelişen fonksiyonel bir formudur. Hipoglisemiden kaçınmakla en azından kısmen geri dönüşümlüdür. İntensif glisemik tedavi sırasındaki hipoglisemi riski 25 kat, hatta daha fazladır; bazen de HAAF gelişimi ile birliktedir. Diyabetik nöropatinin bir formu olan klasik otonom nöropatiden HAAF'ı ayırd etmek önemlidir. Bozulmuş sempato-adrenal aktivasyon hipoglisemiye yanıtı sınırlandırır. Kalp, gastrointestinal traktüs ve mesane gibi organlarda ise otonom aktivite etkilenmemiştir<sup>5</sup>.

HAAF aslında geniş bir yelpazede incelenmesi gereken klinik bir spektrumdur; adaptif veya maladaptif olabilir. yelpazenin bir ucunda normal klinik bulunurken, diğer uçta defektif glukoz kontrregülasyonu ve hipogliseminin farkına varamamakla birlikte ciddi, tekrarlayıcı hipoglisemi kliniği oluşur. HAAF açıkça maladaptif olduğu zaman defektif glukoz kontrregülasyonu var ve hipoglisemi farkındalığı yoksa mortalite ve morbidite artar. HAAF'ta kardiyak baroreseptör duyarlılığı azalır. Anormal kardiyak repolarizasyonla QTc süresi uzar. Ventriküler aritmi ve ölüm olabilir (Şekil 39.1)<sup>5</sup>.



Şekil 39.1. Hipoglisemi ile ilişkili otonom yetersizlik<sup>3</sup>

### 39.3 DİYABETLİ HASTALARDA HİPOGLİSEMİ SINIFLANDIRILMASI

1. **Ciddi hipoglisemi:** Düzeltmek için başkasının yardımı gerekir. Plazma glukoz konsantrasyonu olay anında ölçülemeyebilir. Ama nörolojik bulguların düzelmesi ile tanı doğrulanır.
2. **Dökümanate semptomatik hipoglisemi:** Plazma glukoz düzeyi <70 mg/dL ve tipik hipoglisemi semptomları vardır.
3. **Asemptomatik hipoglisemi:** Plazma glukoz düzeyi <70 mg/dL olduğu halde tipik hipoglisemi semptomlarının olmaması durumudur.
4. **Olası semptomatik hipoglisemi:** Olay sırasında hipoglisemi bulguları vardır fakat plazma glukoz ölçümü bunu desteklemez. Muhtemelen o anda değil, semptomlar başladığında (daha önce) plazma glukoz düzeyi <70 mg/dL'dir.
5. **Yalancı hipoglisemi:** Hasta hipoglisemi bulgularından yakınılabılır ama plazma glukoz düzeyi >70 mg/dL'dir<sup>5</sup>.

### 39.4 DİYABETLİ HASTALARDA HİPOGLİSEMİ NEDENLERİ

Diyabetli hastalarda hipoglisemi genellikle tedavi marifetiyle ortaya çıkar. Eğitim eksikliği en büyük nedendir. Hipoglisemi atakları sıklıkla insülin kullanımı ile ilişkilidir. Kasten yüksek doz insülin alımı olabilir. Yetersiz karbonhidrat alımı, yorucu aktiviteler, insülin enjeksiyonu ile gıda alımı arasındaki uyumsuzluk, zayıflatıcı diyetler hipoglisemiye presipite edebilir. Bazen de tip 1 diyabet ile birlikte *anoreksiya nervroza* gelişebilir: Bu durumda açlık ketonu ile hipoglisemi vardır ve tedavisi çok güçtür. Etanol hepatik glukoneojenezi baskılar. Hepatik glukoz outputu engelleyerek hipoglisemiye eğilimi artırır. İnsülin egzersiz yapılan yere enjekte edilirse absorpsiyon hızlanır. Lokal masaj, sıcak banyo yapmak ve sauna da insülin biyoyararlılığını hızlandırır, hipoglisemi

gelişebilir. Abdomende emilim uzuvlardan daha hızlıdır. İnsan insülini hayvan insülininden daha hızlı emilir. Egzersiz bazen 15 saat sonra hipoglisemiye neden olabilir. Seyahat gıda düzenini bozar. Diyabetik gastropareziye karbonhidrat emilimi sıklıkla yetersizdir. Çölyak veya kronik pankreatit gibi malabsorbtif durumlarda karbonhidrat emilimi gecikir<sup>2,4,6,11</sup>.

Tip 2 diyabette insülin, sülfonilüre ve glinidler hipoglisemiye neden olabilir. Metformin, dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) inhibitörleri, glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonistleri (GLP-1RA), tiozolidinedionlar, akarboz, safra asidi sekestranları, bromokriptin ve sodyum-glukoz linked transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri ise hipoglisemi yapmaz<sup>11,17</sup>. Hipoglisemi herhangi bir sülfonilüre ile ama en sık uzun etkili klorpropamid ve glibenklamid ile olur. İleri yaş, böbrek fonksiyonlarının bozulması, azalmış gıda alımı, polifarmasi ve özellikle de uzun etkili sülfonilüre kullanımı hipoglisemi için en önemli risk faktörleridir. Sülfonilüre ile birlikte kullanılan nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), alkol, fibratlar, probenesid, ve siprofloksasin gibi pek çok ilaç hipoglisemiye potansiyel olarak eder<sup>3,4</sup>. Sülfonilüreye bağlı hipoglisemi atakları hafif olmasına karşın ciddi ataklar da olabilir ve hastanede tedavi gerektirebilir.

Alkol glukoneojenezi baskılar. Bu nedenle alkol alanlarda *gecikmiş hipoglisemi* nöbetleri olur. Özellikle alkol içenlerde ertesi sabah hipoglisemi karşımıza çıkabilir<sup>4,11</sup>.

Araya giren hastalıklar, tatil, gebelik ve menoz hipoglisemi riskini artırır. Henüz tanı konmamış tip 2 diyabet de hipoglisemi, diyabetin erken bulgusu olabilir. Artmış insülin duyarlılığı da hipoglisemi nedenidir: Addison, hipotiroidi veya hipopituitarizm gibi durumlarda kontrregülatuar hormonal aktivitenin azalması insülin duyarlılığını artırır. Menstrüasyon sırasında gonadal steroidlerdeki değişimler sonucu bazen daha az insülin gerekebilir. Diyabetli kadının gebeliği sırasında sıkı metabolik kontrolle birlikte insülin duyarlılığı değişir. Doğumdan sonra plasentanın çıkartılması sonucunda insülin duyarlılığı dramatik olarak artar, hipoglisemiden sakınmak için insülin enjeksiyonlarını birkaç saat

Tablo 39.1. Diyabet hastalarında hipogliseminin klinik risk faktörleri<sup>11</sup>

Diyabette Hipoglisemi Risk Faktörleri
Konvansiyonel Risk Faktörleri (Mutlak ya da Görece İnsülin Fazlalığı)
1. İnsülin (veya insülin sekretogogları ya da duyarlılaştırıcılar) fazlalığı, uygun olmayan zamanlama, yanlış insülin tipi
2. Eksojen glukoz alımı azalması (öğün, ara öğün, gece yarısı açlık sırasında)
3. Endojen glukoz üretiminin azalması, alkol alımını takiben
4. Egzersiz gibi glukoz kullanımının arttığı haller
5. İnsülin duyarlılığının artışı (geç egzersizde, gecenin ortası, kilo kaybı sonrası, artmış fitness, glisemik kontrolün düzelmesi), ya da insülin duyarlılaştırıcılar
6. Progressif renal yetmezlikte olduğu gibi insülin klirensinin azalması
Hipoglisemi ile ilişkili Otonom Yetersizliğin Risk Faktörleri
1. Mutlak endojen insülin eksikliği
2. Ciddi hipoglisemi öyküsü, hipogliseminin farkına varamama ya da ikisinin birlikteliği, uyku veya egzersiz sırasında geçirilmiş atak öyküsü
3. Agresif glisemik tedavi (düşük HbA1c, düşük glisemik hedefler ya da her ikisi).



kesmek gerekir. Gün içinde hipoglisemiden sakınmak için süt veren diyabetli annenin fazladan 30-50 g karbonhidrat alması gerekir. İnsülin otoantikorları nedeniyle dolaşan insülin konsantrasyonları umulmadık şekilde artabilir. B hücre hiperplazisi nadiren tip 1 diyabet ve tip 2 diyabette bildirilmiştir. İleri karaciğer ve böbrek yetersizliği gibi nedenlerle insülin klirensi azalır. Salisilat, sulfonamid gibi pek çok ilaç sülfonilürelerin hipoglisemik etkisini artırır. Nonselektif  $\beta$ -adrenerejik blokaj glikojenin parçalanmasını ve karaciğerde glukoneojenezi inhibe eder ve hipoglisemiye eğilim artar<sup>2-4</sup>. Sıkı glisemik kontrol ile kısa sürede HbA1c'nin normal kişilerin düzeyine indirilmesi, daha önceden plazma glukoz düzeyleri sürekli yüksek seyreden diyabetlilerde hipoglisemi için risk oluşturur. Uyku önemli bir risk faktördür. DCCT'de ciddi atakların yarısının uykuda geliştiği rapor edilmiştir. Tablo 39.1'de diyabet hastalarında hipogliseminin klinik risk faktörleri verilmiştir<sup>3,4,11</sup>.

Birçok atak multifaktöryel olup yalnızca 1/3'ü identifiye edilebilir<sup>2-4</sup>.

### 39.5 HİPOGLİSEMİ SEMPTOMLARI

Normal şartlarda beyin glukozu hazır tüketir. Enerji gereksiniminin %95'ini bu yolla karşılar. Beyin glukozun büyük kısmını alır ve kullanır; bu miktar 100-120 g/gün (karaciğer glukoz veriminin %50-60'ı) kadardır. Akut hipoglisemi otonom sinir sistemini güçlü şekilde uyararak katekolaminlerin özellikle adrenalinin salınmasına yol açar. Buna bağlı olarak terleme, titreme, anksiyete ve çarpıntı gibi semptomlar karşımıza çıkar. Kalp hızı ve sistolik kan basıncı artar, nabız basıncı genişler. Hipogliseminin kardiyak etkisi başlıca  $\beta$ -adrenoreseptör uyarısı yolu ile olur. Miyokard kontraksiyonu, kardiyak output artar. Total periferik vasküler direnç düşer. EKG'de T dalga inversiyonu ya da düzleşmesi olur. Bu durum serum potasyum düşmesi ile birliktedir, ayrıca QT intervalı uzar<sup>6</sup>.

Beyin glukoz alımı azalınca nöroglükopeni semptomları baş gösterir. Plazma glukoz düzeyleri 54 mg/dL (3.0 mmol/L)'nin altına düşünce mental performans zayıflar; konfüzyon, uyuşukluk, konuşma güçlüğü, koordinasyon bozukluğu, atipik davranışlar, emosyonel labilite, ayrıca nonspesifik olarak halsizlik ve baş ağrısı gelişir. Hipotermi sıklıkla mevcuttur. Geçici nörolojik defisit (çift görme, hemiparezi vb.) olabilir. Kognitif fonksiyonlar normoglisemi sağlandıktan 40-90 dakika sonra restore olur. Nöbet ve bilinç kaybı olabilir; hipoglisemi uzun sürer ve ciddi olursa beyin hasarı gelişebilir. Kalıcı beyin hasarı nadirdir. Plazma glukoz düzeyi 50 mg/dL (2.8 mmol/L)'nin altına düşünce beyin hasarı gelişebilir. EEG karakteristik ama nonspesifiktir. Kan glukoz konsantrasyonu düşünce  $\alpha$  dalga aktivitesi azalır. Genelde EEG değişiklikleri serebral kortekste diffüz tutulumu gösterirse de beynin anterior kısmı nöroglükopeniye daha duyarlıdır. Hipoglisemide P<sub>300</sub> dalga latansı gecikir<sup>2,3</sup>.

Hipoglisemi sırasında kan akımında bölgesel değişiklikler olur; serebral kan akımı %20 oranında artar, Bunun için venöz kan glukoz <36 mg/dL (2.0 mmol/L) olmalıdır. En yüksek artış oranı frontal ve pariyetal lobda olur. Splenik ve renal plazma kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı %20 azalır. Hepatik kan akımı, glukoneojeneze substrat sağlamak için artar. Ek olarak gastrik boşalma hızlanır. Bu ince bağırsağa karbonhidrat akışını artırır. Glukoz daha hızlı emilir. İskelet kası kan akımı  $\beta$ 2-adrenoseptör aracılı olarak alanin ve laktat gibi hepatik glukoneojenez için önemli 3 karbonlu prekürsörlerin kana geçişini sağlar. Cilt kan akımı hipogliseminin zamanı ile ilişkili olarak değişkendir. Erken dönemde kan akımı artar (flushing, sıcaklık hissi), sonra azalır, sıcak çevrede vazodilatasyon ve terleme ile ısı kaybı olur. Soğukta titreme inhibe olur ve soğuk duyası azalır, vücut ısısı anlamlı olarak düşer. Böylece hipoglisemide termoregülasyon merkezi bozulur ve soğukta hipotermi provoke olur. Aslında vücut ısısında düşme metabolik hızı azaltır. Bu nedenle yaşama yardımcı olabilir. Kontrregülatuar aktivite artışı ile ilişkili değişik hemostatik ve hemoreolojik değişiklikler olur. Kapiller kan akımı değişir. Özellikle sempatik yanıtı bağı olarak periferik lökosit mobilizasyonu ile lenfositoz ve nötrofil gelişir. Trombosit aktivasyonu, kan viskozitesi, pıhtılaşma faktörleri ve serbest radikaller artar. Bu durum, sıkı glisemik kontrol sırasında neden mikrovasküler komplikasyonların kötüleştiğini kısmen açıklamaktadır<sup>2,6</sup>.

Diyabetli hastada uykuda da hipoglisemi gelişebilir; erken uyarı semptomları yoktur. Nokturnal hipoglisemi sıklıkla partner tarafından hastada huzursuzluk, terleme ve konvülsiyon olması ile fark edilir. Sabahleyin hastada baş ağrısı, açlık hissi, kronik yorgunluk, uyku kalitesinin kötü olması, kabus görme gibi nonspesifik yakınmalar olabilir. Özellikle orta etkili insülinin akşam erken yapımı saat 01.00-04.00 arasında hipoglisemiye neden olabilir. Kan glukoz düzeyi hızla düştükten sonra hızla yükselir (şafak; dawn fenomeni). Ciddi hipoglisemi uykuda gelişirse kardiyak arrest ve solunum durması olabilir. Sağlıklı görünen bir genç yatağında ölü olarak bulunabilir<sup>3,18</sup>. Bilişsel bozukluk, koma ve nöbetin eşlik ettiği ciddi hipoglisemik ataklarda zamanında müdahale ile iyileşme tamdır. Kalıcı nörolojik hasar çok nadir görülür. Akut hipoglisemi sıklıkla geçici bilişsel fonksiyon değişikliğine neden olur. Beş yaşın altında tekrarlayıcı hipoglisemisi olan çocuklarda IQ daha düşüktür. Diyabetik erişkinlerde de ciddi tekrarlayıcı hipoglisemiden yıllar sonra minimal de olsa IQ azalır. Entelektüel yıkım da olabilir. Ciddi hipoglisemi geçici hemipleji, fokal ya da generalize konvülsiyonlara neden olur<sup>19</sup>. Yanlışlıkla *idiyopatik epilepsi* sanılır. Tip 1 diyabetli hastaların %7'si hipoglisemi ile ilişkili konvülsiyonlar yaşar. Bunun sonucu kırık ve çıkıklar oluşabilir. Ciddi nöroglükopeniye bağlı kalıcı nörolojik hasar görece olarak nadirdir.

*Farklı yaş gruplarına göre hipoglisemi belirtileri değişebilir:*

1. Diyabetli çocuklarda hipoglisemi: Tip 1 diyabetli çocuklarda hipoglisemi sık görülen bir problemdir.

Çocuklarda önemli davranış değişiklikleri; irritabilite, öfke nöbetleri ve enürezis gelişebilir. Adölesanlar ara öğünlere çok dikkat etmez. Uzamış gece boyu açlık hipoglisemi riskini artırır. Bebekler ve yeni yürümeye başlayan çocuklar hipoglisemi belirtilerini tanıyamaz. Çocuklarda günlük fiziksel aktivite dalgalanmalar gösterir. Bilişsel defisit gelişebilir. beş yaş altı çocuklarda etkileşimin daha fazla olduğu bulunmuştur.

2. **Yaşlılarda hipoglisemi:** Yaşla ilişkili olarak renal ve hepatic fonksiyonlar azalır. Yaşla ilişkili kontrregülatuar hormon aktivitesi zayıflar. Nöroglikopeni belirtileri daha yaygındır. Erişkinlerde belirtiler ver-tebrobaziler yetersizliği ya da geçici iskemik atağı anımsatır. Semptomlar eğitim düzeyi ile de ilişkili olabilir<sup>5</sup>. Hipoglisemi, yaşlılarda kronik komplikasyon gelişimini hızlandırır. Yaşlılarda glisemik hedefleri bireyselleştirmek önemlidir. Kısa etkili insülin sekretogogları tercih edilmelidir. ACCORD, ADVANCE ve VADT gibi randomize kontrollü çalışmalarda ciddi hipoglisemi ataklarının mortalite artışına yol açtığı anlaşılmıştır. Ciddi hipoglisemilerde hafif kognitif fonksiyon bozuklukları ve takiben demans bildirilmiştir. ACCORD'da intensif tedavide mortalitenin %20 oranında arttığı anlaşılmıştır.
3. **Hastanede hipoglisemi:** Nondiyabetiklere göre diyabetli bireyler üç kat daha fazla hastanede yatar. Mortalite daha fazladır. Yoğun bakım ünitelerinde kan glukoz düzeylerinin agresif şekilde düşürülmesi mortalite artışı ile birliktedir. Hastanede yatan diyabetli hastaların en az %10'unda bir hipoglisemik atak (glisemi <70 mg/dL) tanımlanabilir. Hipoglisemi yaş, kullanılan ilaçlar, sıkı glisemik kontrol, septik şok, böbrek yetersizliği, mekanik ventilasyon ve altta yatan hastalıkla da ilişkilidir.
4. **Gebelik sırasında hipoglisemi:** Gebelerde plazma glukoz düzeyleri %20 daha düşük olduğu için hipoglisemi tanımlamak ve belirlemek daha güç olabilir. Tip 1 diyabetli kadınlarda ilk trimesterde ciddi hipoglisemi 3-5 kat daha siktir. Gebelikte bulantı ve kusma hipoglisemi açısından ek anlamlı risk getirmez. Pregestasyonel diyabetli kadında gebelik süresince insülin gereksinimi artar. Plasenta çıkarılınca kan glukoz konsantrasyonu hızla düşer; insülin dozunu azaltmak gerekir. Emzirme de hipoglisemi riskini artırır.

### 39.6 HIPOGLİSEMİNİN GÜNLÜK YAŞAMA ETKİSİ

Hipoglisemi ve hipoglisemi korkusu hastaları olumsuz etkiler. Hipoglisemik atakların en azından bir tanesi hasta tarafından utanç verici olarak algılanır veya sosyal dışlanmaya neden olabilir. Bu nedenle hastalarda 'ya hipoglisemi yaşarsam?' korkusu vardır. Korkuyla ilişkili suçluluk duygusu da gelişebilir. Tekrarlayıcı hipoglisemiler; duygulanım değişiklikleri; mutsuzluk, sinirlilik, kişilik değişikliği, anti-sosyal davranışlar ve depresyona neden olabilir. Noktöral

hipoglisemi ertesi günü de etkiler. Hipoglisemi, üretkenliği azaltır. Akut nöroglikopeni bilişsel fonksiyonları zayıflatır. Ciddi hipoglisemi araba kullanma yeteneğini bozar, hukuksal sorunları karşımıza çıkarabilir. Hipoglisemiye takiben ciddi beyin hasarı nadirdir. İnsülinle tedavi edilen hastaların %7'sinde ciddi hipoglisemi nedeniyle fokal ya da generalize konvülsyon gelişebilir. Hipoglisemide EEG değişiklikleri bazen kalıcı olur<sup>5</sup>.

### 39.7 TANI

Hipoglisemide çoğu bulgu ve belirti nonspesifiktir. Semptomlar tek ve diyabete özgü değildir. Whipple triadı ile hipoglisemi tanısı konulur:

1. Hipoglisemiye özgü semptomların olması
2. Plazma glukoz konsantrasyonunun düşüklüğü (diyabetlilerde <63 mg/dL; 3.5 mmol/L)
3. Biyokimyasal anormalliğin düzeltilmesi ile semptomların hızla geri dönmesi<sup>3,6</sup>.

Ayaktan hastalarda güncel kabul edilen iki ölçüm yöntemi vardır:

1. Evde glukoz ölçümü (self monitoring of blood glucose: SMBG),
2. İnterstisyel devamlı glukoz ölçümü (CGM). Her iki yöntemin de kullanım handikapları vardır, sonuçlar yanıltıcı olabilir. Ama tanıda elbette düşük plazma glukoz düzeylerinin saptanması tercih edilir<sup>5</sup>.

### 39.8 HIPOGLİSEMİNİN TEDAVİSİ

**A. Önlem:** Tedaviye tercih edilmelidir. Glisemik kontrolü sağlarken hipoglisemi riskini en aza indirmek olasıdır. Bu da eğitimle olur<sup>2</sup>. Hasta gıda içeriklerini, beslenme ve fiziksel aktivitenin önemini bilmeli; kullandığı ilaçlarla gıda alımı arasındaki ilişkiyi çok iyi değerlendirmeli, hipoglisemi belirtilerini ve önlemleri öğrenmelidir. Preprandiyal hızlı etkili insülinlerin kullanımı ile noktöral hipoglisemi azalmıştır.

Ancak agresif glisemik tedavi alan hastalar için:

1. Hasta eğitimi ve pekiştirme
2. Sık SMBG ölçümü
3. Fleksibl insülin ve ilaç kullanımı
4. Glisemik hedeflerin bireyselleştirilmesi
5. Prensip olarak profesyonel destek gereklidir<sup>3,5</sup>.

**B. Tedavi yöntemleri:** Hipoglisemi tedavisi sırasında diyabetli hastada komanın tek nedeninin hipoglisemi olmadığı hatırlanmalı, mümkünse tanı doğrulanmalıdır. Parmak ucu ölçümler yanıltıcı olabilir de özellikle biyokimyasal tanı mutlak değerlidir<sup>3-5</sup>.

Kan glukoz düzeyinin 54 mg/dL (3 mmol/L)'nin altına düşmeyecek şekilde ayarlanması hipogliseminin farkına varmayan hastaların hipoglisemi uyarılarını tekrar algılamaya başlamasına yardımcı olabilir, bunun için genelde 2-3 haftalık bir süre yeterlidir<sup>2,4</sup>.

Akut hipoglisemi tedavisinde en etkili yöntem glukoz (15-20 g) vermektir. Veriliş yolu hastanın bilinç durumu ile ilişkilidir. Glukozun tablet ve sıvı şekli vardır, birkaç dakika içerisinde etkili olur<sup>2-5</sup>. Evde hastalara karbonhidrat alımından 15 dakika sonra kan glukoz düzeylerini tekrar ölçmeleri ve eğer düşmeye eğilim varsa tedaviyi tekrarlamaları öğütlenir. Ana öğüne 1 saatten fazla varsa ek olarak kompleks karbonhidrat alımı önerilir. Yarı bilinç kaybı olanlarda ve çocuklarda bal, reçel ya da %40 glukoz jel (Hypostop) solüsyonu ağız mukozasına sürülebilir.

**Glukagon**, bilinci kapalı hastalarda ya da glukoz alamayanlarda kullanılır. Glukagon 1 mg, SC veya İM ya da İV yapılabilir. Hepatik glikojenolizi stimüle eder. Hasta kendine gelince oral karbonhidratlı gıda almalıdır. Glukagon glikojen depoları tükenmiş hastalarda, uzun süren hipoglisemide etkili olmaz. Glukagon, sülfonilüreeye bağlı hipoglisemide endojen insülin salınımını uyaracağı için kontrendikedir. Bulantı, kusma ve baş ağrısı glukagon'un başlıca yan etkileridir<sup>2,4,6,11</sup>.

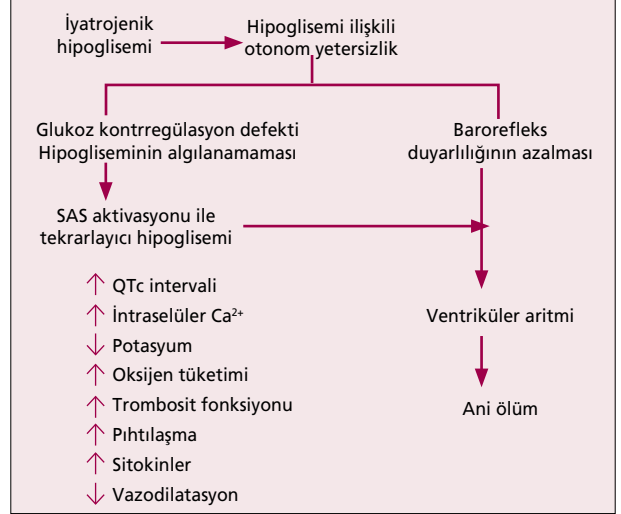
Hastanın bilinci kapalı, inkoopere ya da yutamaz ise İV dekstroz (30-50 mL %50 solüsyon) ile glikopeni hızla geri döner. Çocuklarda daha düşük verilir (10 mL %50 solüsyon). Fakat bazen bilinç bulanıklığı tekrarlayabilir. İntravenöz %5-10 dekstroz'a devam edilmelidir. Bu özellikle uzun etkili sülfonilüreeye bağlı hipoglisemide kuraldır. Uzun yarılanma ömrü olan sülfonilüreelerde steroid tedavisi yararlı olabilir. Diazoksid önerilebilir. Yüksek glukoz içeren mayilerin önemli komplikasyonu ağırlı lokal tromboflebitir<sup>2,3,11</sup>.

Hipoglisemi düzelmesine karşın bilinç kapallığı devam ediyorsa beyin ödemi; subaraknoid kanama, intraserebral hemoraji veya serebral infarkt düşünülmelidir. Görüntüleme yöntemleri ile erken dönemde saptanabilir. Dekametazon ya da mannitol ile tedavi edilir. Prognoz kötüdür, nörolojik defisit kalabilir, ölüm %10'dur<sup>2,20</sup>.

### 39.9 HİPOGLİSEMİDE MORBİDİTE VE MORTALİTE

Hipoglisemide katekolaminler, vazopressin, angiotensin gibi vazoaktif hormonlar, özellikle makrovasküler hastalığı olanlarda akut miyokard infarktüsü, hemorajik şok veya

inme gibi akut vasküler olayları presipite eder, ayrıca retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonları agra ve edebilir. Hipopotasemiye bağlı fatal kardiyak aritmiler gelişebilir. Ölüm genellikle ciddi beyin hasarından ya da pnömoni, akut vasküler ya da kardiyak gibi sekonder olaylardan olur (Şekil 39.2).



Şekil 39.2. Diyabette ani ölüm mekanizması<sup>21</sup>

Eskiden tip 1 diyabetli hastaların %2-4'ünün hipoglisemiden öldüğü tahmin edilmekte idi. Şimdilerde hipoglisemiye bağlı ölümlerin 4 ayrı çalışmada %4, %6, %7 ve %10 civarında olduğu bildirilmiştir. Tip 2 diyabette de iyatrojenik mortalite vardır; uzun etkili sülfonilüre kullanan diyabetli yaşlı kişilerde %10 olarak bildirilmiştir. Hipoglisemiden ölenlerde yapılan otopside hippokampusta ve serebral kortekste histolojik değişiklikler saptanır. 3.-5. kortikal tabakalarda laminer nekroz belirgindir. Buna karşın hipoglisemi tanısı postmortem konulamaz<sup>2,5,19-21</sup>.

### 39.10 HİPOGLİSEMİYİ ENGELLEYEN STRATEJİLER VE ÖNERİLER

Hipoglisemi diyabet hastalarında hayatın gerçeğidir. Belki hipoglisemiden kaçınılamaz ama riskler en aza indirilebilir. Tekrarlayıcı hipoglisemiler, ciddi hipoglisemi riskini artırır ve hipoglisemiye duyarsızlık ve HAAF gelişebilir. En etkili yaklaşım dikkatli hasta takibi, hasta eğitimi, glukoz monitörizasyonu, diyet ve egzersiz modifikasyonu ve ilaç düzenlemesidir. Eğitim tedavinin en önemli parçasıdır. Hipoglisemi semptomları tanımlanabilmeli, hasta yeterli karbonhidrat alımı ve glukagon kullanımını bilmelidir. Risk faktörleri iyileştirilmelidir. Tedavi rejimlerine göre yeme planı ayarlanmalı, ayrıca hangi ilaçların hipoglisemi yapacağı bildirilmelidir. Alışılmamış ve uzamış egzersizler ile yetersiz enerji temini hipoglisemi nedenidir. Diyabet hastaları egzersiz sırasında yanlarında hızlı emilen karbonhidrat bulundurulmalıdır.

Kısa etkili yerine hızlı etkili insülinlerin, NPH yerine uzun etkili (bazal) insülin analoglarının hipoglisemiyi azaltır. Sürekli cilt altı insülin enjeksiyonları (SCIİ) büyük fleksibilite sağlar. Uzun etkili sülfonilüreler özellikle yaşlı diyabetlikler için risklidir<sup>2,3,5,16</sup>. Hipoglisemiden kaçınmakla hipoglisemiyi algılayamama durumunun düzeleceği hakkında teminat vermek hasta uyumu için uygun bir yöntemdir. Bu yaklaşımla iki haftada otonom semptomlar restore olur ve hipoglisemiyi algılayamama üç ayda düzelir. Hatta bazı vakalarda epinefrin salınımının iyileştiği ve semptomların düzeldiği gözlenir<sup>5,16</sup>.

Hipoglisemi riskini azaltmak için kan glukoz izlemi esastır. Bazal-bolüs insülin tedavisi sırasında her yemekten önce kan glukozu ölçülmelidir. Yeni teknolojik gelişmeler ile örneğin gerçek zamanlı CGM ile glukoz izlemi sayesinde hipoglisemi riski daha da azalacaktır. Pompa ile integre olarak ta kullanılabilen sesli ve titreşimli alarmı olan CGM cihazları özellikle yararlıdır. Öncelikle gece hipoglisemilerden kaçınılması önemlidir. Bu konuya çözüm getirebilecek yeni teknolojiler, örneğin yapay pankreas üzerinde çalışılmaktadır<sup>5</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Amiel SA, Cryer PE. Attenuated sympathoadrenal responses, but not severe hypoglycemia, during aggressive glycemetic therapy of early type 2 diabetes. *Diabetes*, 58: 515-7, 2009.
2. Cryer PE, Frier BM. Hypoglycemia. *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 3 rd Edition. Eds: DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P. West Sussex, John Wiley & Sons, Ltd, 2004, pp. 1079-99.
3. Cryer PE, Davis SN, Smoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 26: 1902-12, 2003.
4. Glaser B, Leibowitz G. Hypoglycemia. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 4th Edition. Eds: Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ. Boston, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; pp. 1147-75.
5. Seaquist RE, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*, 36(5): 1384-95, 2013.
6. Frier MB. Hypoglycaemia in diabetes mellitus. *Textbook of Diabetes*, 2 nd Edition. Eds: Pickup JC, Williams G. Oxford, Blackwell Science, 1997; pp. 40.1-40.23.
7. Amiel SA, Dixon T, Mann R, et al. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diab Med*, 25: 245-54, 2008.
8. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329: 977-86, 1993.
9. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al, The DARTS/MEMO Collaboration: Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med*, 22: 749-55, 2005.
10. UK Hypoglycaemia Study Group. Examining hypoglycaemic risk in diabetes: effect of treatment and type of diabetes. *Diabetologia*, 50: 1140-7, 2007.
11. Cryer EP. Hypoglycemia. *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th edition. Eds: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011; pp. 1552-77.
12. Rizza R, Cryer P, Gerich J. Role of glucagon, epinephrine, and growth hormone in glucose counterregulation. *J Clin Invest*, 64: 62-71, 1979.
13. Dagogo-Jack S, Craft S, Cryer P. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 91: 819-28, 1993.
14. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemetic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am Physiol Soc*, 260: E67-E74, 1991.
15. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, et al. Glycemetic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest*, 79: 777-81, 1987.
16. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*, 350: 2272-9, 2004.
17. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 18: 386-99, 2007.
18. Fanelli CG, Hershey T, Terkam C, et al. Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes*, 47: 1920-7, 1998.
19. Shintani S, Tsuruoka S, Shiigai T. Hypoglycaemic hemiplegia: a repeat SPECT Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56: 700-1, 1993.
20. Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care*, 35: 1814-6, 2012.
21. Cryer PE. Death during intensive glycemetic therapy of diabetes: mechanisms and implications. *Am J Med*, 124: 993-6, 2011.

Prof. Dr. Mücahit ÖZYAZAR<sup>1</sup>, Prof. Dr. İlhan SATMAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Metabolizma Hastalıkları ve Diyabet Bilim Dalı, İSTANBUL*

<sup>2</sup>*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL*

## ÖZET

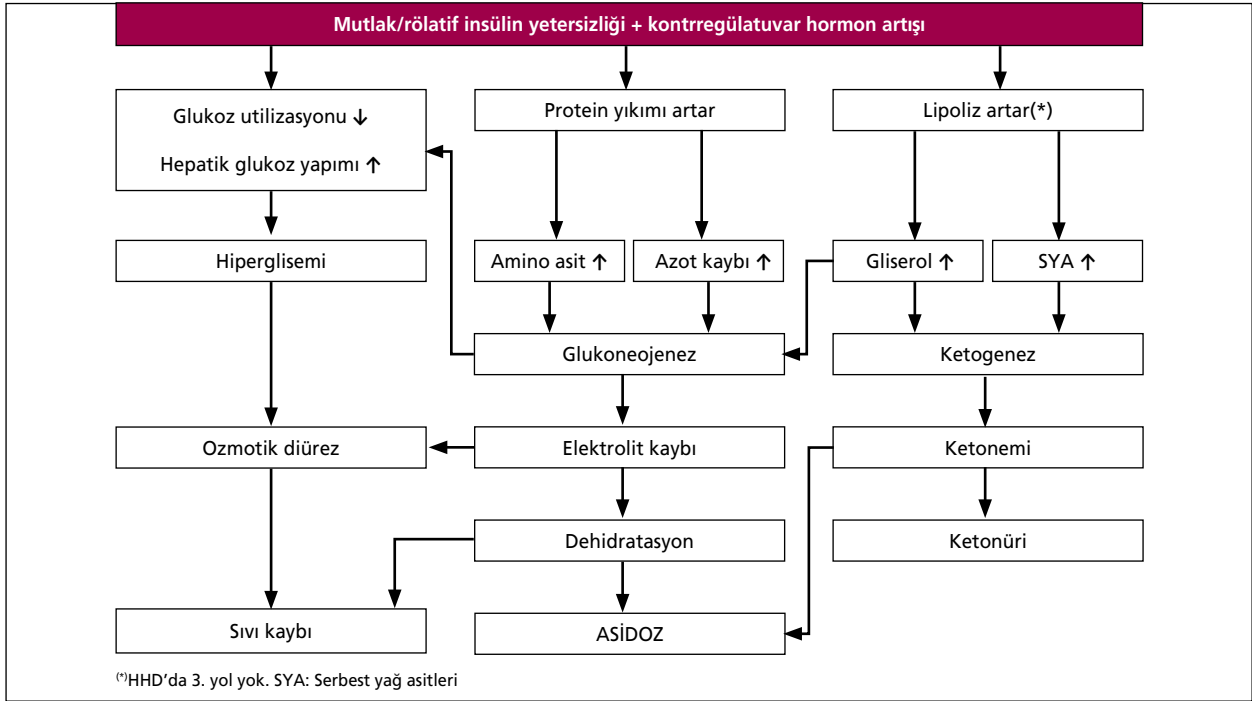
Diabetes Mellitus prevalansı ülkemizde ve dünyada giderek artmaktadır. Türkiye’de 2010 yılında yapılan *Türkiye Diyabet Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans (TURDEP-II)* epidemiyolojik çalışmasında diyabet prevalansı %13.7 olarak bildirilmiştir<sup>1</sup>. Yaş gruplarına göre 2007 ve 2030 yıllarında gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde 20-79 yaş arası diyabetli hasta sayısı 2007 yılında 244 milyon iken bu sayının 2035 yılında 592 milyon olacağı varsayılmaktadır<sup>2</sup>. Diyabetli hasta sayısı arttıkça akut ve kronik komplikasyonların oranı da artmaktadır. Diyabet tedavisinde iyi metabolik kontrolün sağlanması vazgeçilmesi mümkün olmayan bir durumdur. İyi metabolik kontrolü sağlayacak çok sayıda ilaç geliştirilmesine rağmen halen diyabetik hastalar genelde yaşam boyu bir ya da birden çok acil tedavi gerektirecek duruma karşılaşılabirler.

Diyabetik hastalarda metabolik dekompanseasyona bağlı olarak diyabetik ketoasidoz (DKA), non-ketotik hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz (LA) ve hipoglisemi koması mortalite ve morbiditeye sebep olan başlıca acil durumlar olup uygun şekilde tedavi edilmeleri gerekmektedir.

Diyabetik ketoasidoz eskiden tip 1 diyabetin komplikasyonu olarak kabul edilirken günümüzde tip 2 diyabetlilerde de görülebilmektedir. Hem DKA (mutlak) hem de HHD (göreceli) insülin eksikliği ile birlikte volüm açığı ve mental durumda değişiklik ile ilişkilidir. Her iki durumda da sürekli bir hiperglisemi durumu vardır. Bu bölümde hiperglisemik aciller anlatılacaktır.

İnsülinin mutlak veya göreceli olarak eksikliği ile ortaya çıkan ve ağır hiperglisemi ile kendini gösteren, DKA ve HHD, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA’da ön plandaki sorun insülin eksikliği iken HHD’da ise dehidratasyondur<sup>3,4</sup>. DKA ve HHD, patogenez açısından aynı klinik tablonun iki farklı

ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA’da mutlak insülin yetersizliği nedeni ile lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri oluşur. HHD’da ise az miktarda insülin bulunması lipolizi baskılamak için yeterlidir, bu sebeple keton cisimleri oluşumu gerçekleştirmez<sup>4</sup>. Şekil 40.1’de DKA’nın oluşum süreci görülmektedir<sup>5,6</sup>.



Şekil 40.1. Diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durumda patogenezi<sup>4-6</sup>.

## 40.1 YETİŞKİNLERDE DİYABETİK KETOASİDOZ

Diyabetik ketoasidoz diabetes mellitusun akut ve ciddi bir komplikasyonudur. Tablo 40.1'de hafif, orta ve ağır derecedeki DKA ile HHD'nin tanı kriterleri ve sıvı-elektrolit değişiklikleri karşılaştırmalı olarak görülmektedir<sup>3,6-9</sup>.

Şekil 40.2'de DKA'da keton cisimlerinin oluşum mekanizması şematik olarak gösterilmiştir<sup>6,10</sup>.

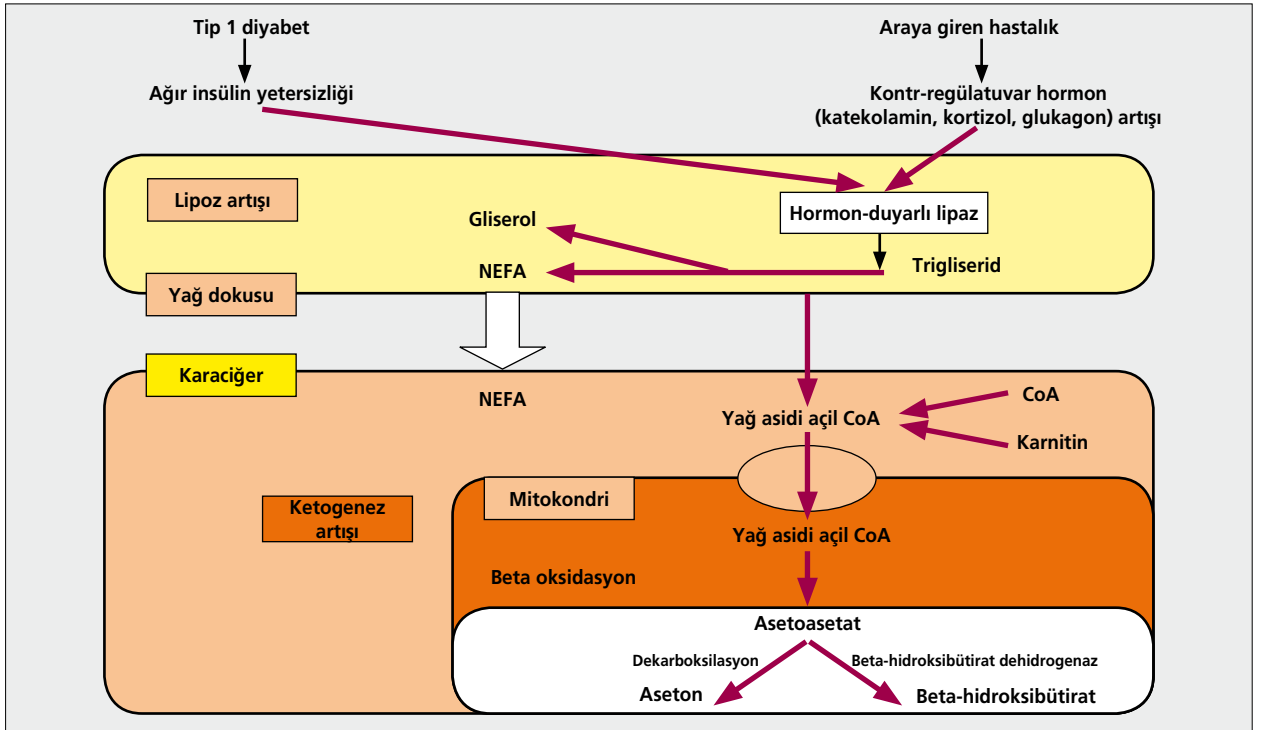
Diyabetik ketoasidoz çoğunlukla tip 1 diabetes mellitusun komplikasyonu olarak, hatta hastalığın ilk ortaya çıkış şekli olarak kendini gösterebilir. Nadiren tip 2 diyabetli hastalarda da görülebilir.

Tablo 40.1. Diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durumda tanı kriterleri ve sıvı-elektrolit değişiklikleri<sup>3,6-9</sup>.

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	>18
İdrarda keton	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Eser miktarda
Serumda keton	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Eser miktarda
Efektif serum ozmolalitesi (mOsm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon açığı (mmol/L)	>10	>12	>12	Değişken
Mental durum	Uyanık	Uyanık/uykulu	Stupor/koma	Stupor/koma
Ortalama kayıp miktarları				
Toplam sıvı (L)		6		9
Su (mL/kg*)		100		100-200
Sodyum (mEq/kg*)		7-10		5-13
Klor (mEq/kg*)		3-5		5-13
Potasyum (mEq/kg*)		3-5		4-6
Fosfat mmol/kg*)		5-7		3-7
Magnezyum (mEq/kg*)		1-2		1-2
Kalsiyum (mEq/kg*)		1-2		1-2

DKA: Diyabetik ketoasidoz, HHD: Hiperozmolar hiperglisemik durum. Anyon açığı =  $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3^-)$ , Efektif serum ozmolalitesi =  $2[\text{Na} (\text{mEq/L}) + \text{Glukoz} (\text{mg/dL}) / 18]$ ,

\*Vücut ağırlığının kg'ı başına.



Şekil 40.2. Diyabetik ketoasidozda keton cisimlerinin oluşum mekanizması<sup>6,10</sup>.

#### 40.1.1 Tanım ve Sınıflandırma

Diyabetik ketoasidoz hiperglisemi (plazma glukoz >250 mg/dL= ~14 mmol/L), ketozis (ketonemi  $\geq 3$  mmol/L veya idrar keton  $\geq 2+$ ) ve metabolik asidoz (pH  $\leq 7.3$  ve serum bikarbonat <18 mmol/L) üçlüsü ile karakterizedir<sup>3,4,6</sup>. Bilinç bozukluğu tabloya eklenirse DKA koması söz konusudur. DKA acil bir durumdur. İnsülinin kullanım alanına girmesinden önce çoğu kez ölümle sonlanan DKA'da uygun insülin, uygun antibiyotik ve uygun sıvı-elektrolit tedavisi ile ölüm oranı azalmıştır. DKA kliniği hafif, orta ya da ağır şiddette olabilir. Arter kan gazı pH <7.0, plazma bikarbonat konsantrasyonu <10 mEq/L ve anyon açığı >12 mEq/L olduğunda ağır DKA olarak sınıflandırılır<sup>4,6</sup>. Hasta stupor ya da koma halindedir. DKA'nın ağırlığı hipergliseminin derecesi ile ilgili değildir. Öglisemik ya da hafif hiperglisemik (plazma glukoz  $\leq 250$  mg/dL) durumda da DKA görülebilir<sup>3,11,12</sup>.

Öglisemik ya da hafif hiperglisemik DKA hangi durumlarda görülebilir?:

- Kısa etkili insülin içeren sürekli insülin infüzyon pompası kullanan hastalarda insülin akışının kısa süreli durması 2-4 saat içinde insülin eksikliğine yol açarak hızla ketoz gelişimi ile sonuçlanır.
- Hastaneye gelmeden önce tekrarlayan dozlarda insülin yapılan ya da kalori kısıtlaması yapılan hastalarda da bu tablo görülebilir.
- Özellikle gebeliğin başlangıcında ve konvansiyonel insülin tedavisi almakta olan hastalarda da bildirilmiştir.

- Bu olgularda, idrarla fazla miktarda glukoz atılımı ya da baskılanmış hepatik glukoz üretimi göreceli olarak 'düşük' glukoz seviyelerinden sorumlu olabilir.

#### 40.1.2 Epidemiyoloji

Diyabetik ketoasidoz epidemiyolojisinin araştırıldığı en büyük çalışmalardan biri olan Rhode Island çalışmasında yıllık DKA insidansı diyabetli her 10.000 kişide 46 vaka ve genel popülasyonda her 10.000 kişide 1.4 vaka olarak rapor edilmiştir<sup>3</sup>. Diyabetli olan kişilerin hastane başvurularının %2-9'unu DKA oluşturmaktadır<sup>3</sup>. Diyabet nedeni ile başvuran hastaların %27'sinden fazlası önceden diyabet tanısı almamıştır, vakaların %15'lik kesimi ise DKA nedeni ile birçok kez başvuran hastalardır<sup>3</sup>. Kış aylarında vakalarda hafif artış vardır. DKA 24 yaşından daha genç olan diyabetli hastalarda ölüme neden olan başlıca sebeptir<sup>7</sup>. ABD'de 1996'dan 2006 yılına kadar DKA ile başvuran hasta sayısı %35 artmıştır ve bu artış yeni tanı alan diyabet vakalarının artış hızından daha fazla olmuştur<sup>7</sup>.

#### 40.1.3 Presipitan Faktörler

Diyabetik ketoasidoz, olguların %10-30'unda tip 1 diyabetin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilir. İnsülin ihtiyacında artış (insülin direncine neden olan ciddi infeksiyonlar, travma ya da cerrahi) ya da tedavinin aksatılması, infüzyon sistemlerinin disfonksiyonu, insülin dozlarında uygunsuz değişiklikler,

insülin uygulamasında hatalar ile ilişkili durumlarda da ortaya çıkmaktadır<sup>6,7,11,12</sup>.

Birçok çalışmada DKA'nın saptanabilir nedenleri arasında infeksiyonlar (%28-43) en sık olup bunları insülin uygulamasındaki hatalar ve tedaviye uyumsuzluk (%18-26) takip etmektedir<sup>3</sup>. Tip 2 diyabetli hastalarda ciddi infeksiyonların seyri sırasında ve daha nadir olarak akut miyokard infarktüsü ya da travmalar sırasında da DKA ortaya çıkabilir<sup>7-9</sup>. Ayrıca son yıllarda özellikle genç ve morbidobez olan kişilerde atipik antipsikotik ilaç kullanımına bağlı olarak ilk defa DKA ile prezante olan tip 2 diyabet vakaları bildirilmektedir<sup>8</sup>. Diyabet tanılı hastalarda DKA gelişimini hazırlayan faktörler Tablo 40.2'de gösterilmiştir<sup>3,7,8,11</sup>.

Tablo 40.2. Diyabetik ketoasidozu hazırlayıcı faktörler<sup>3,7,8,11</sup>.

1. Mutlak insülin yetersizliği
• Yeni başlayan tip 1 diabetes mellitus
• İnsülinin kullanılmaması ya da yetersiz kullanımı
• Az yemek yeme, infeksiyon, iştahsızlık gibi nedenlerle insülin dozunun azaltılması
• İnsülin pompasından herhangi bir nedenle insülin gelmemesi
• Sürekli aynı yere insülin yapılması ve infeksiyon oluşması sonucu insülin emilim yetersizliği.
2. Göreceli insülin yetersizliği
İnfeksiyonlar
Akut miyokard infarktüsü
Travma, yanık
Serebrovasküler olaylar
Emosyonel stresler
Steroid kullanımı
Adrenerjik agonistler
Hipertiroidi
Feokromositoma
Akromegali
Tiyazid grubu diüretikler
3. Diyet hataları
4. Hastaların ¼'ünde neden belli değil.

#### 40.1.4 Patogenez

Diyabetik ketoasidozda mutlak ya da göreceli insülin eksikliği vardır. İnsülin eksikliği ve glukozun kullanılmaması sonucu kontr-regülatuar hormonlar artar. Glukagon, kortizol ve büyüme hormonu aktive olur. Glikojenoliz, glukoneojenez, lipoliz ve proteoliz artar. Kas dokusunda glukoz kullanımı baskılanır. Lipoliz artışı sonucu kanda serbest yağ asitleri (SYA) artar. Karaciğerde ketonların yeniden esterleşmesi mümkün olmaz. İnsülin eksikliğinde SYA keton cisimciklerine döner. Ketoz durumu şiddetlenir. Ketonemi, asidoz ve ketonüri ortaya çıkar<sup>6,10</sup>. Periferik glukoz kullanımı

azalır, insülin eksikliği sonucu hiperglisemi, ozmotik diürez, sıvı-elektrolit kaybı ve dehidratasyon meydana gelir (Şekil 40.1 ve Şekil 40.2).

Elektrolit kaybı (sodyum, potasyum, magnezyum, fosfat, klor ve kalsiyum) ve zamanla glomerüler filtrasyon hızında azalmaya yol açar. Renal fonksiyonlardaki azalma ile glukozüri azalır ve hiperglisemi kötüleşir. Dehidratasyon plazma ozmolaritesinde artış olması; serbest sıvının hücrelerden ekstrasellüler alana kaçışı ile sonuçlanır. Hiperglisemi nedeni ile ozmotik diürez ve idrarda sodyum kaybı artar, ek olarak glukagon fazlalığı böbreklerden sodyumun geri emilimini inhibe ederek hiponatremiyi ağırlaştırır. İnsülin etkisinde bozulma ve hiperozmolalite nedeniyle iskelet kaslarında potasyumun kullanımı belirgin olarak azalarak hücre içi potasyum eksikliğine yol açar. Potasyum aynı zamanda ozmotik diürez ile de kaybedilir. Ayrıca metabolik asidozun varlığı da idrarla ya da kusma sırasında kaybedilen hidrojen değişimi için potasyumun hücre dışına hareketini sağlar<sup>6,7</sup>. İnsülin eksikliğine bağlı protein yıkımı da potasyum transportunu arttırır, bu nedenle DKA'lı hastalarda tanı başlangıcında serum potasyum değerleri düşük ya da normal saptanabilir. Ancak DKA'da normal serum potasyum düzeyleri, aslında vücutta ileri derecede bir potasyum eksikliği olduğuna işaret etmektedir, zira insülin tedavisine başlanması potasyumu hücre içerisine göndereceğinden dolaşımda hipokalemiyi arttıracaktır<sup>3,6,7,11</sup>.

#### 40.1.5 Klinik Tanı

Diyabetik ketoasidoz gelişimi HDD'ye göre hızlı bir süreçtir. Birçok tip 1, hatta tip 2 diyabetli hastada 24 saatten kısa bir süre içinde DKA gelişebilir. Hem DKA'da hem de HDD'de poliüri, polidipsi, kilo kaybı, kusma, dehidratasyon, halsizlik, ve mental durum değişiklikleri klasik tabloyu oluşturur. DKA'da ayrıca deri turgoru azalmıştır, derin ve hiperpnöik olması ile karakterize *Kussmaul solunumu* vardır<sup>7-9,11,12</sup>. Özellikle DKA'da bulantı, kusma ve karın ağrısı nedeniyle vaka akut batın sendromu ile karışabilir.

Hem DKA hem de HDD'de taşikardi ve hipotansiyon saptanabilir. İnfeksiyon her iki durumda da hazırlayıcı etken olduğu halde, periferik vazodilatasyon nedeniyle hipotermi gelişeceğinden ateş yükselmez ve bu nedenle infeksiyon atlanabilir<sup>7,8</sup>. Hipotermi kötü prognozun işaretidir. Tablo 40.3'te DKA'nın klinik bulguları ve nedenleri özetlenmiştir<sup>7-9,11,12</sup>.

Başvuru anında plazma glukoz, kan üre azotu (BUN), serum kreatinin, elektrolitler, serum ve idrarda ketonlar, idrar tahlil, hemogram, periferik lökosit formülü, EKG ve gerekiyorsa altta yatan nedene yönelik akciğer grafisi, idrar, balgam ya da kültürleri istenmelidir<sup>7-9,11,12</sup>. DKA tanısı alan bir hastada başvuru anında acil olarak istenebilecek testleri Tablo 40.4'te gösterilmiştir<sup>3,4,8,11,12</sup>. Laboratuvar sonuçları değerlendirilirken çok yüksek glukoz seviyelerinin dilüsyonel hiponatremiyeye, çok yüksek trigliseridin düşük glukoz düzeylerine



Tablo 40.3. Diyabetik ketoasidozda klinik bulgular ve nedenleri<sup>7-9,11,12</sup>.

Klinik ve laboratuvar özellikler	Nedenler
<b>Semptomlar</b>	
Poliüri, polidipsi	Hiperglisemi, ozmotik diürez
Halsizlik, kilo kaybı	Dehidratasyon, protein kaybı, katabolizma
İştahsızlık, bulantı, kusma	Keton, gastrik staz, ileus
Karın ağrısı	Gastrik staz, ileus, elektrolit eksikliği
Kramplar	Potasyum eksikliği ( ? )
<b>Bulgular</b>	
Hiperventilasyon	Asidemi
Dehidratasyon	Ozmotikdiürez, kusma
Taşikardi	Dehidratasyon
Hipotansiyon	Dehidratasyon, asidemi
Sıcak, kuru cilt	Asidemi (periferik vazodilatasyon)
Hipotermi	Asidemi
Bilinç bulanıklığı/koma	Hiperozmolalite
Ketotik solunum (Kussmaul solunumu)	Hiperketonemi (aseton)
<b>Biyokimya</b>	
Hiperglisemi	İnsülin yetersizliği
Hiperketonemi	İnsülin yetersizliği
Glükozüri, ketonüri	
Düşük arteryel kan pH'sı	Keton cisimleri
Düşük arteryel pCO <sub>2</sub>	Metabolik asidoz
Normal / düşük arteryel pO <sub>2</sub>	Pulmonerarteriyovenöz şant
Düşük plazma bikarbonat	Metabolik asidoz
Düşük plazma sodyum	Hiperglisemi
Plazma potasyum değişikliği	İdrarla kayıp, asidemi, dehidratasyon
Lökositoz	Artmış keton cisimleri

ve çok yüksek keton seviyesinin de kreatinin düzeyinde faktisizyöz yükselmeye sebep olabileceği unutulmamalıdır<sup>3,4,6-8</sup>.

Diyabetik ketoasidoz ile başvuran hastaların %21-79'unda hafif derecede hiperamilazemi bildirilmişse de amilaz yüksekliği pankreatitin diğer klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile ilişkilendirilememiştir<sup>7,8</sup>. Bazı otörler hiperamilazeminin tükürük amilazının artması sonucu oluştuğunu ileri sürmektedir. Ancak yine de DKA'nın gastrointestinal bulguları nedeniyle ayırıcı tanıya gidilmesi gereken vakalarda lipaz ölçümü yapılmasında yarar vardır. Çünkü DKA'da lipaz yükselmesi beklenmez.

Tablo 40.5. Diyabetik ketoasidozda ve hiperozmolar hiperglisemik durumda sıvı-elektrolit açığını belirlemek için gerekli formüller<sup>3,7,8</sup>.

Anyon Açığı (Gap)	[Na - (Cl + HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )]
Düzeltilmiş Serum Sodyum (mEq/L; mmol/L)	Plazma Glukoz'unda her 100 mg/dL fazlalık için ölçülen Serum Sodyum'una 1.6 mEq/L eklenir.
Serum Ozmolarite (mOsm/L; mmol/kg)	2[Na + K] (mEq/L) + Glukoz (mg/dL) / 18 + BUN (mg/dL) / 2.8
Efektif Serum Ozmolaritesi (mOsm/L; mmol/kg)	2[Na (mEq/L) + Glukoz (mg/dL)] / 18
Total Vücut Suyu Eksikliği (L)	0.6 X Vücut Ağırlığı (kg) X [1-140 / Serum Sodyum]
Asidozda Düzeltilmiş Potasyum (mEq/L; mmol/L)	pH'de her 0.1 düşüş için ölçülen Serum Potasyum'una 0.6 mEq/L eklenir.

Tablo 40.4. Diyabetik ketoasidoz başlangıcında istenecek laboratuvar tetkikleri<sup>3,4,8,11,12</sup>.

• Kan glukoz takibi
• Arter kan gazları
• Serum üre ve kan üre azotu (BUN)
• Serum kreatinin
• Serum elektrolitleri
• Tam kan sayımı ve lökosit formülü
• Serum ozmolaritesi
• Tam idrar tetkiki
• Serum (beta-hidroksibütirikasid) ve idrar ketonları
• Kan ve idrar kültürleri (enfeksiyon şüphesi var ise istenir)
• Üreme çağındaki kadınlarda gebelik testi
• EKG
• HbA1c

Diyabetik ketoasidoz tanısında kanda total keton konsantrasyonunun artması kardinal bulgudur. Ancak kan ve idrar ketonu acil şartlarda çoğu kez nitroprussid reaksiyonuna dayalı semikantitatif yöntemle ölçülmektedir. Bu yöntem sadece asetoasetat ve asetona duyarlı olduğundan, DKA'da ketonların ana metabolik ürünü olan 3-beta-hidroksibütirat'ı görmez. Böyle bir durumda asidozun ciddiyeti gözden kaçabilir. Bu sebeple Amerikan Diyabet Cemiyeti (*American Diabetes Association-ADA*) ve *Joint British Diabetes Societies Inpatient* (JBS IP) Grubu DKA'nın tanı ve izlem kriterleri arasında 3-beta-hidroksibütirat'ın yer almasını ve bu ürünün doğrudan ölçülmesine dayalı testlerin kullanılmasını önermektedir<sup>7,12,13</sup>.

Diyabetik ketoasidozda anyon açığı vardır. *Anyon açığı* = Na - (Cl + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) formülü ile hesaplanır (Tablo 40.5). Normalde anyon açığı 7-9 mEq/L arasındadır, anyon açığı >10 mEq/L ise anyon açığı artmış kabul edilir<sup>3,7,8</sup>.

Ketoasidoz başlangıcında lökosit sayısı genelde 10.000-15.000/mm<sup>3</sup> civarında yükselmiştir. Bu durum çoğu kez enfeksiyon ile ilişkili değildir. Daha ziyade dehidratasyon nedeniyle visseral ve paryetal periton yapraklarının irritasyonundan kaynaklanmaktadır. Ancak periferik kanda lökosit sayısının >25.000/mm<sup>3</sup> olması enfeksiyonu düşündürmeli ve gerekli ileri tetkikler yapılmalıdır<sup>5,7,9</sup>.

Yine tanı esnasında aşırı hiperglisemi nedeniyle serum sodyum normal ya da düşük bulunabilir. Bu durumda kan glukoz düzeyinin 100 mg/dL'nin üzerindeki her 100 mg/dL artışı için ölçülen serum sodyum düzeyine 1.6 mEq/L eklenmesi ile düzeltilmiş sodyum düzeyi değerlendirilmelidir<sup>5,7,9,11,12</sup> (Tablo 40.5).

Diyabet tanılı hastalar ketozis nedeni ile başvurduğunda diğer ketoasidoz nedenleri de akla getirilmelidir. Bunların başlıcaları açlık ketozu ve alkolik ketoasidozdur.

Açlık ketozu, günlerce besin alımı azalmış olanlarda (günde <500 kcal ile beslenenlerde) ortaya çıkar. Ancak genellikle asidoza yol açmaz, serum bikarbonat düzeyi genellikle 18 mEq/L'nin üzerindedir, plazma glukoz düzeyleri 200 mg/dL'nin altında ve ozmolalitesi normal sınırlardadır. Serum ve idrar ketonları çok hafif düzeylerde yükselmiştir<sup>3,7</sup>.

Başlangıçta asidemi ve hipertonsitenin de katkısıyla, ama esas olarak insülin eksikliği nedeniyle potasyum ekstrasellüler alana geçebileceği için serum potasyum düzeyi yüksek bulunabilir. Ancak hastaneye geldiğinde serum potasyum düzeyi düşük-normal ya da düşük düzeyde olan vakalarda total vücut potasyum kaybı had safhadadır. Aritmi riski nedeniyle bu vakaların kardiyak monitorizasyonu ve potasyum replasmanı dikkatle yapılmalıdır<sup>7</sup>.

Benzer şekilde DKA tanısı alan hastalarda başlangıçta serum fosfat düzeyi de tıpkı potasyum gibi yüksek bulunabilir ve gerçekte var olan fosfat eksikliğini yansıtmaz. Başlangıçtaki hiperfosfatemiden insülin eksikliği ve hipertonsitenin yanı sıra katabolizma artışı da sorumludur<sup>7</sup>.

Ayrıca ciddi şilomikronemisi olan hastalarda DKA sırasında *psödohiponatremi* ve *psödonormoglisemi* görülebilir.

Gebe kadınlarda açlığa bağlı ketoasidoz gelişme eğilimi daha fazladır (gebelik ketozu). Bu durum gebelikte açlık sonrası 6. saatten itibaren lipoliz ve ketogenez oluşum hızının artmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınlarda DKA başlangıcında gebelik açısından sorgulama ve gebelik testi yapılmalıdır<sup>3,12</sup>.

#### 40.1.6 Ayırıcı Tanı

Alkoliklerde fazla miktarda alkol alımı sonrası DKA gelişebilir (alkolik ketoasidoz)<sup>3,7,8,11,12</sup>.

Şüpheli durumlarda ayırıcı tanıda diğer anyon açığı yüksek metabolik asidoz nedenleri (laktik asidoz (plazma laktat ölçümü), salisilat intoksikasyonu (salisilik asid düzeyi ölçümü), metilen ve etilen glikol alımı (metanol ve etilen glikol tespiti) ve üremik asidoz (üre ve kreatinin ölçümü) araştırılmalıdır<sup>3,7</sup>. Son yıllarda kokain kullanımı ile tekrarlayan DKA atakları olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca literatürde DKA ile prezante olan bir akromegali vakası ve tekrarlayan DKA sonrası

oluşan pitüiter apopleksi sonucunda jigantizmi düzelen bir vaka rapor edilmiştir<sup>13,14</sup>.

#### 40.1.7 Tedavi

Diyabetik ketoasidozda sıvı-elektrolit açığını belirlemek için Tablo 40.5'te açıklanan anyon açığı, düzeltilmiş sodyum, serum ozmolaritesi, efektif ozmolarite, total vücut su eksikliği ve asidozda düzeltilmiş potasyum gibi kavramların bilinmesi ve tahmini açıkların ya da sapmaların hesaplanması gerekir<sup>8</sup>. Tedavinin başlıca unsurları aşağıda özetlenmiştir:

- İntravenöz sıvı tedavisi
- İnsülin tedavisi
- Potasyum tedavisi
- Bikarbonat gereksinimi varsa replasman yapılması
- İnfeksiyon varsa uygun geniş spektrumlu antibiyotik uygulaması
- Hasta komada ise veya 4 saat içinde hiç idrar çıkışı olmamışsa idrar sondası takılması gereklidir.

##### 40.1.7.1 Sıvı tedavisi

Diyabetik ketoasidozlu hastalarda şiddetli dehidratasyon mevcuttur. Replase edilmesi gereken sıvı miktarını dehidratasyonun derecesi belirlemektedir<sup>12</sup>. Sıvı replasmanındaki hedef volüm açığını yerine koymaktır. İzotonik sodyum klorür solüsyonu (%9 NaCl) ekstrasellüler sıvıya kıyasla hipotonik olduğundan, serum ozmolaritesi yüksek olan hastalara bile uygulanması yeterlidir<sup>3,4,7-9,11,12</sup>. Başlangıç sıvı replasman hızı volüm açığının derecesine ve altta yatan kardiyak ve renal fonksiyonların durumuna göre belirlenir<sup>7</sup>.

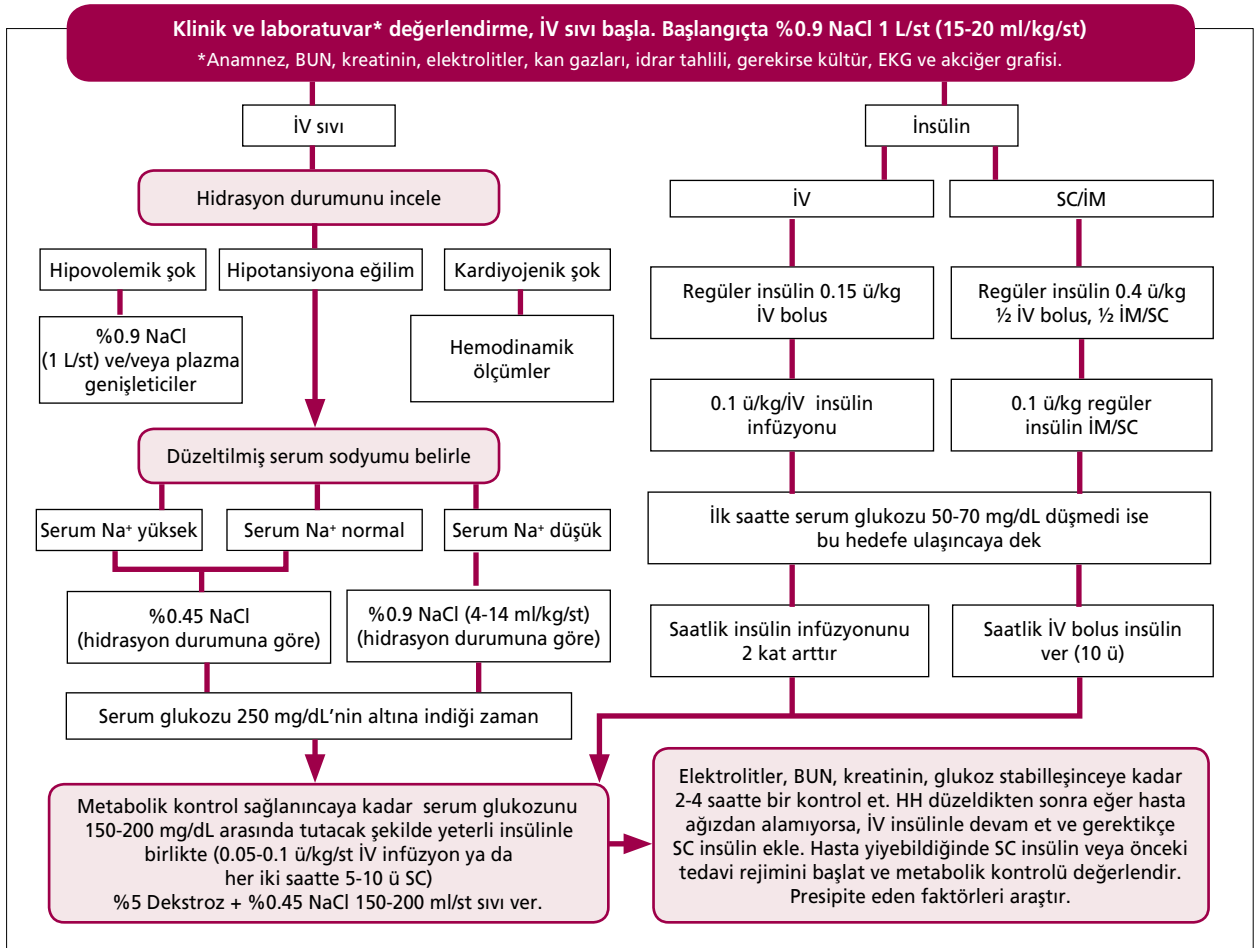
Genelde ilk saat 1000 mL (veya 15-20 mL/kg/saat) %9 NaCl verilir. İkinci saatten itibaren sıvı replasman hızı Tablo 40.6'da görülmektedir<sup>6,11,12</sup>.

Hemodinaminin sağlanmasında ilk 4 saatte %9 NaCl kullanılır. Kan glukozu  $\leq 250$  mg/dL'ye düştüğünde (~14 mmol/L) %5 dekstroz çözeltisine geçilir<sup>8,9</sup> (Şekil 40.3).

Kan glukoz düzeyleri 250 mg/dL'nin altına indiğinde normal izotonik salininfüzyonu kesilmeli, 250 mL/saat dozunda %5

Tablo 40.6. Diyabetik ketoasidozlu hastalarda ortalama olarak önerilen sıvı replasman tedavisi<sup>6,11,12</sup>.

Saatler	Hacim
İlk ½ - 1 saat	1000 mL
2. saat	1000 mL
3. saat	500 - 1000 mL
4. saat	500 - 1000 mL
1. - 5. saatler arası (toplam)	3500 - 5000 mL
6. - 12. saatler arası	250 - 500 mL/saat



Şekil 40.3. Diyabetik Ketoasidozda tedavi prensipleri (Birinci Bölüm)<sup>3,6-8,11,15</sup>.

dekstroz infüzyonu ile yer değiştirilmelidir. Buna alternatif olarak %5 dekstrozlu (yarı izotonik) %0.45 NaCl çözeltisi de kullanılabilir<sup>7-9,11,12</sup>. İnsülin uygulaması ile birlikte glukoz infüzyonu lipoliz ve ketogenezi baskılar ve kan glukozunun normal düzeylere yakın (120–180 mg/dL) kalmasını sağlar. Hastanın oral alımı başlayıp subkütan insülin tedavisine geçilene kadar intravenöz glukoz infüzyonuna ara verilmeden devam edilir<sup>3</sup>.

Diyabetik ketoasidozda hiperglisemi genellikle asidozdan önce düzelir. Kan glukoz düzeyinin 250 mg/dL'nin altına inmesi ortalama 6 saatte, asidozun düzelmesi (pH >7.35 ve serum bikarbonat >18 mEq/L) ise 12 saatte gerçekleşir<sup>7</sup>. DKA tedavisinde hesaplanan sıvı defisitinin ilk 24 saatin sonunda yerine konulması önerilmektedir<sup>7,11,15</sup>. Yine de sıvı yüklenmesinden korkulan hastalarda intravenöz sıvı tedavisi daha yavaş verilmelidir.

#### 40.1.7.2 İnsülin tedavisi

Diyabetik ketoasidoz tedavisinin ana unsurlarından biri de regüler (kristalize) insülinin sürekli intravenöz infüzyon ya da sık aralıklı olarak intramüsküler veya subkütan

injeksiyonlarla verilmesidir<sup>3,7,8,11,15</sup> (Şekil 40.3). Randomize kontrollü çalışmalarda insülin eksikliğinin düzeltilmesinde, insülinin verilme yolunun fark yaratmadığı gösterilmiştir<sup>7</sup>. Ancak yine de subkütan yolun insülin etkisinin geç başlaması ve uzun yarı ömrü gibi dezavantajları gözönüne alındığında, nispeten kolay tire edilebilen intravenöz infüzyon yolu daha çok tercih edilmektedir<sup>3-9,11,12</sup>.

İntravenöz insülin tedavisine başlarken bazı otörler bolüs dozunu (genelde 0.10-0.15 IU/kg) takiben 0.1 IU/kg/saat dozunda infüzyon yapılmasını önermektedir<sup>4-7</sup>. Ancak yapılan randomize kontrollü bir çalışmada bolüs dozuna gerek olmadığı gösterilmiştir<sup>16</sup>.

Düşük doz insülin infüzyon tedavisi ile plazma glukozunun saatte 50-70 mg/dL civarında düşmesi beklenir<sup>7-9</sup>. Eğer bu düşme gerçekleşmemişse insülin infüzyon dozunun iki katına çıkarılması önerilmektedir<sup>7-9,15</sup>. Plazma glukoz düzeyi <250 mg/dL (bazı otörlere göre <200 mg/dL)'ye düşüğünde insülin infüzyon hızınının 0.02-0.05 IU/kg/saat dozuna düşürülmesi ve %5 dekstroz infüzyonuna başlanması gerekir<sup>3,4,7-9,11,12,15</sup>.

Diyabetik ketoasidoz tedavisinde hızlı etkili insülin analoglarından lispro ya da aspart insülinlerin 1-2 saatte bir subkütan yoldan verilmesinin, regüler insülinin sürekli intravenöz infüzyonuna alternatif olarak kullanılabilen etkili bir yol olduğu bildirilmiştir<sup>17,18</sup>.

#### 40.1.7.3 Potasyum replasmanı

Hiperглиsemik krizlerde total vücut potasyumunda azalma olsa da başlangıçta vakaların pek çoğunda hafif ya da orta derecede hiperkalemi vardır. İnsülin tedavisi, asidozun düzeltilmesi ve volüm replasmanı ile serum potasyum konsantrasyonu düşer. Hiperpotasemiye önlemek için serum potasyum seviyesi yüksek-normal ya da normal düzeylere (5-5.2 mEq/L) indiğinde potasyum replasmanına başlanır. Hedef serum potasyum düzeylerini 4-5 (ort. 4.5) mEq/L düzeyinde tutmaktır bunun için verilen her 1 litre sıvıya 20-30 mEq potasyum eklenir<sup>3,4,7-9,11,12,15</sup>. Bazı vakalarda ise alta yatan sebebe bağlı olarak tanı anından itibaren hipopotasemi ( $K < 3.3$  mEq/L) vardır. Bu vakalarda sıvı tedavisi ile birlikte potasyum replasmanına başlanmalı ve potasyum 3.3 mEq/L'nin üzerine çıkıncaya kadar insülin tedavisi geciktirilmelidir<sup>7,11</sup>. Serum potasyum düzeyi 3.3 mEq/L'nin altında ise her 1 litre sıvıya 40 mEq K eklenir<sup>4,6-8</sup>. Potasyum düzeyi 2-4 saatte bir kontrol edilmelidir (Şekil 40.4).

#### 40.1.7.4 Bikarbonat tedavisi

Diyabetik ketoasidoz tedavisinde bikarbonat kullanılması konusu tartışmalı hale gelmiştir. Birçok otör asidoz düzeldikçe bikarbonat konsantrasyonunun da yükseleceğini düşünmektedir<sup>7</sup>. Diğer taraftan asidozun özellikle miyokardiyal disfonksiyon, serebral vazodilatasyon, koma ve gastrointestinal komplikasyonlara yol açabileceği iyi bilinmektedir. Yapılan bir meta-analizde arteriyel pH 6.9-7.1 arasında olan

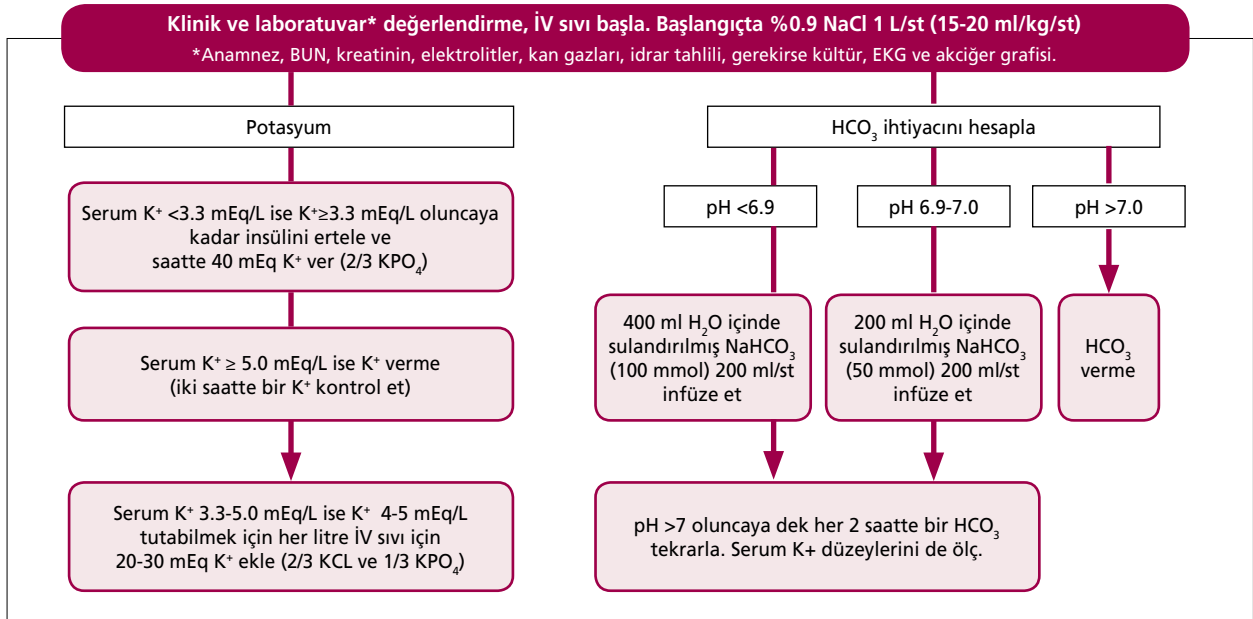
DKA vakalarında bikarbonat replasmanının kardiyak veya nörolojik fonksiyonlar üzerine bir yararı ya da zararı gösterilememiştir<sup>19</sup>. Buna karşılık hipopotasemi, dokulara oksijen girişinin azalması, serebral ödem ve santral sinir sisteminde paradoks asidoz gelişimi gibi zararlı etkileri olabileceği de bildirilmiştir<sup>7,15</sup>.

Ancak yine de ağır asidoz (pH <6.9) varlığında 100 mmol (2 ampul) sodyum bikarbonat 400 ml %9 NaCl içinde ve 20 mEqKCl ile birlikte 200 mL/saat hızında verilebilir. pH >7.0 olduğunda infüzyon sonlandırılmalıdır<sup>6,8,11</sup>. Buna karşılık sodyum bikarbonat infüzyonuna rağmen hala pH <6.9 olan vakalarda 2 saatlik infüzyon tekrarlanmalıdır (Şekil 40.4).

#### 40.1.7.5 Fosfat replasmanı

Diyabetik ketoasidozda total vücut fosfatında 1 mmol/kg civarında kayıp olmasına rağmen başlangıçta serum fosfat düzeyi normaldir<sup>7</sup>. İnsülin tedavisi ile serum fosfat düzeyi de azalmaya başlar. Prospektif randomize çalışmalarda rutin fosfat replasmanının DKA'un klinik sonuçları üzerine herhangi bir yararı gösterilememiştir<sup>20</sup>. Üstelik aşırı fosfat verilmesinin ağır hipokalsemiye yol açabileceği bildirilmiştir. Öte yandan hipofosfateminin kardiyak, iskelet kasları ve solunum sistemi üzerindeki olumsuz etkilerinden ve rabdomiyoliz riskinden kaçınmak için özellikle kardiyak disfonksiyonu olan, ağır anemik ya da solunum depresyonu bulunan ve serum fosfat konsantrasyonu <1 mg/dL olan DKA vakalarında replasman sıvısına 20-30 mEq/L potasyum fosfat eklenmesi önerilmektedir<sup>7,11</sup>.

**Subkütan insülin tedavisine geçiş:** Hem DKA hem de HDD'li hastalarda hiperглиsemik kriz düzelineye kadar intravenöz insülin infüzyonu sürdürülür.



Şekil 40.4. Diyabetik Ketoasidozda tedavi prensipleri (ikinci Bölüm) <sup>3,6-8,11,15</sup>

Plazma glukozunun <200 mg/dL olması ile birlikte üç kriterden (serum bikarbonat  $\geq 15$  mEq/L, venöz pH >7.3, anyon açığı  $\leq 12$  mEq/L) ikisinin bulunması DKA'nın düzeldiğini gösterir<sup>7</sup>.

Hastanın oral alımı başlayınca subkütan insülin tedavisine geçilir; ilk doz yapıldıktan 1-2 saat sonraya kadar intravenöz insülin infüzyonuna ara verilmeden devam edilir<sup>8</sup>. Daha önceden bilinen diyabeti olan ve insülin kullanan hastalarda kriz öncesi insülin tedavisine geçilebilir. Daha önceden insülin kullanmamış hastalarda ise toplam 0.5-0.7 IU/kg/gün dozunda bazal-bolüs insülin tedavisine geçilmesi gerekir. Bazal-bolüs insülin tedavisinde NPH ve regüler insan insülinleri veya uzun (glargin veya detemir) ve hızlı (lispro, aspart ya da glulisin) etkili insülin analogları kullanılabilir. DKA sonrasında bazal-bolüs analog insülin (glargin + glulisin) tedavisinin, günde iki doz insan insülini (NPH+regüler) ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada glisemik kontrol yönünden bir farkı bulunmamakla birlikte analogların kullanıldığı hasta grubunda hipogliseminin daha az olduğu gösterilmiştir<sup>21</sup>.

#### 40.1.8 Komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz tedavisi usulüne uygun yapılır ve hasta yoğun-bakım koşullarında yakından izlenirse genelde komplikasyon beklenmez. Ancak nadiren de olsa aşırı insülin tedavisine bağlı hipoglisemi, hipokalemi, serebral ödem, anyon açığı normal hiperkloremik asidoz, sıvı yüklenmesi, trombotik olaylar, rabdomiyoliz, pulmoner ödem, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibikomplikasyonlarla karşılaşılabilir<sup>3,6,12,15</sup>.

Serebral ödem yetişkinlerde oldukça nadir görülen bir komplikasyondur. Serebral ödemin mortalitesi çok yüksektir (%20-70)<sup>7,15</sup>. Plazma ozmolalitesinde hızlı (saatte %5'ten fazla) düşüş, hızlı sıvı replasmanı, hipotonik solüsyonların kullanılması ve kan glukoz düzeyinin hızlı düşürülmesi serebral ödeme neden olabilir<sup>15</sup>. Bu durum baş ağrısı, bilinç düzeyinde azalma, papiller değişiklikler, kusma, artmış diyastolik kan basıncı, kraniyal sinir felci, Cheyne-Stokes solunumu, konvülsiyonlar ve nihayetinde solunum durması ile sonlanabilir<sup>15</sup>. Tedavide 0.3 g/kg mannitol 30 dakika içinde infüze edilmelidir; eğer düzelle izlenmezse her saat başı 1 g/kg dozuna kadar uygulanabilir<sup>3,15</sup>. Solunum sıkıntısı olan hastalarda mekanik ventilasyon gerekebilir<sup>15</sup>. Ayrıca deksametazon genellikle (her 6 saatte bir 4 mg) dozlarda uygulanır ancak yararı kesin değildir<sup>3</sup>.

Son 15-20 yıldır intravenöz insülin infüzyon tedavisinin ve potasyum replasmanının yaygınlaşması, ayrıca bikarbonat tedavisinin gerektiğinde ve dikkatle yapılması sayesinde DKA mortalitesi iyi merkezlerde ise %1'in altına inmiştir<sup>7,15</sup>.

## 40.2 NONKETOTİK HİPEROZMOLAR HİPERGLİSEMİK DURUM

Nonketotik hiperozmolar hiperglisemik durum, diyabetin yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olan akut ve ciddi komplikasyonlarından biridir. HHD, DKA'ya kıyasla daha yavaş bir seyir gösterir. İlk kez 1880'lerde von Frerichs and Dreschfeld tarafından Kussmaul solunumu, solukta çürük meyve kokusu ve idrarda keton olmaksızın; ciddi hiperglisemi ve glukozüri '*mutad dışı diyabetik koma*' olarak tanımlanmıştır<sup>22</sup>.

Belirgin ketoasidoz olmaksızın ciddi hiperglisemi (plazma glukoz >600 mg/dL = >33 mmol/L), hiperozmolarite ve derin dehidratasyon ile karakterizedir (Şekil 40.1). JDS IP Grubu HHS tanı kriterlerini; belirgin hiperglisemi (plazma glukoz>540 mg/dL = >30 mmol/L), belirgin ketonemi bulunmaması (kan keton <3 mmol/L), asidoz olmaması (pH >7.3, bikarbonat >15 mEq/L), hipovolemi ve hiperozmolalite (>320 mOsm/L) olarak tanımlamaktadır<sup>12</sup>. Bazı vakalarda DKA ve HHS karışımı bir tablo görülebilir<sup>8,4,12,22</sup>.

Hiperglisemik hiperozmolar durum tipik olarak yaşlı tip 2 diyabetli hastalarda görülür. Ancak hastaların %20-25 kadarında önceden diyabet tanısı bilinmemektedir<sup>6,12</sup>. Afro-Karaibliler gibi bazı etnik gruplarda HHD riski yüksektir<sup>6</sup>. Klinik olarak genelde hafif bir diyabet, birkaç haftalık poliüri, kilo kaybı ve oral alımda azalma hikayesi ile birlikte, akut kognitif disfonksiyon, fokal nörolojik belirtiler ile seyredir. Bazı vakalarda pozitif Babinsky refleksi, görsel halüsinasyonlar, afazi, fokal ve nörolojik konvülsiyonlar görülebilir. Bu sebeple inme ile karışabilir. Sonrasında mental konfüzyon ve letarji tipik hasta prezentasyonudur, %25-50 vakada ise klinik tablo komaya kadar ilerleyebilir<sup>22</sup>.

#### 40.2.1 Epidemiyoloji

Hiperglisemik hiperozmolar durum daha sık olarak 65-70 yaş üzerindeki tip 2 diyabetli hastalarda görülür. Hastaneye diyabet nedeni ile yatan hastaların tahmini olarak <%1'inden daha azında HHD mevcuttur<sup>7,22</sup>. Mortalite oranı altta yatan presipite edici hastalıklara bağlı olarak değişmekle beraber DKA'ya kıyasla çok daha yüksektir<sup>3,4,6,8</sup>. İleri yaş gruplarında, koma, hipotansiyon, beraberinde ağır komorbidite varsa prognoz kötüleşmektedir<sup>7,12</sup>.

#### 40.2.2 Hazırlayıcı Faktörler

Yetersiz insülin tedavisi, başta infeksiyonlar, serebrovasküler olaylar ve miyokard infarktüsü gibi akut olaylar, endokrin nedenler ve çok çeşitli ilaçlar HHD'nin başlıca hazırlayıcı nedenleri olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>3,6,8,22</sup> (Tablo 40.7).

**Tablo 40.7. Hiperozmolar hiperglisemik durumu hazırlayıcı faktörler<sup>3,6,8,22</sup>.**

Yetersiz insülin tedavisi veya insülin tedavisine uyumsuzluk (%21-41)	ilaçlar
<b>Akut hastalıklar</b>	• Beta-adrenerjik blokerler
• İnfeksiyonlar (%32-60): Pnömoni, üriner sistem infeksiyonları, sepsis	• Kalsiyum-kanal-blokerleri
• Serebrovasküler olaylar	• Klorpromazin
• Miyokard infarktüsü	• Klortalidon
• Akut pankreatit	• Simetidin
• Akut pulmoner emboli	• Diazoksid
• Bağırsak tıkanması	• Etakrinik asid
• Periton diyalizi	• İmmün supresif ajanlar
• Mezenter trombozu	• L-asparaginaz
• Renal yetersizlik	• Loksapin
• Hipotermi	• Olanzapin
• Subdural hematom	• Fenitoin
• Ağır yanıklar	• Propranolol
<b>Endokrin hastalıklar</b>	• Steroidler
• Akromegali	• Tiazid diüretikler
• Tirotoksikoz	• Total paranteral beslenme
• Cushing sendromu	

Diyabetik ketoasidozda ve HHD'de altta yatan ortak mekanizma insülin etkisinde azalma ile birlikte primer olarak glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu gibi karşıt düzenleyici hormon düzeylerindeki artışlardır. Önceden insülin direnci olmayan hastalarda araya giren akut hastalık gibi fizyolojik bir stres durumu, kaninsülin seviyesinde azalmaya yol açabilir. Glukozun renal klirensinde ve periferik kullanımında azalma hiperglisemi ile sonuçlanır. Hiperglisemi ve hiperozmolarite, ozmotik diüze ve intraselüler alandan ekstraselüler alana sıvı kaymasına yol açarak dehidratasyonu artırır<sup>3,6,11</sup>.

### 40.2.3 Patogenez

Şekil 40.1'de HHD'nin patogenezinde yer alan temel mekanizmalar gösterilmektedir. HHD'de vücutta insülin mevcut olduğu için DKA'dan farklı olarak lipoliz yolu yoktur, sonuç olarak ketonemi ve ketonüri görülmez<sup>4-6</sup>. HHD'nin laboratuvar bulguları Tablo 40.1'de özetlenmiştir.

### 40.2.4 Prognoz

Hiperozmolar hiperglisemik durum mortalitesi %5-20 arasındadır<sup>3,6,12,22</sup>. Yaşı >70 olan ve bakım evlerinde yaşayan hastalarda mortalite daha yüksektir<sup>3,6,12</sup>. DKA'ya kıyasla, HHD'nin yavaş seyirli olması nedeni ile hastaneye başvurmamak

geçikebilir, bu da prognozu kötüleştirir. Ayrıca yaşlı hastalarda kognitif bozukluklar ve susama hissinin azalması nedeniyle sıvı alımının yetersiz olması dehidratasyonu daha da derinleştirir.

### 40.2.5 Tedavi

Hiperozmolar hiperglisemik durumda sıvı-elektrolit replasmanı ve insülin tedavisi için DKA'daki kurallar geçerlidir (Şekil 40.3 ve Şekil 40.4).

Tedavide en kritik unsur replasman sıvısının seçimi ve verilme hızıdır. Ozmolarite >320 mOsm/kg ise yarı izotonik (Ör. %4.5 NaCl) solüsyonlar tercih edilmelidir<sup>3</sup>. İlk saat 1000-1500 mL, 2.-4. saatte 500-750 mL/saat hızında sıvı verilmelidir. Sıvı açığının yarısı ilk 12 saatte, diğer yarısı da sonraki 12 saatte karşılanmalıdır<sup>3,6,11</sup>.

Ozmolarite <320 mOsm/kg olduğunda izotonik sıvıya (Ör. %9 NaCl) geçilmelidir<sup>3,6,12</sup>. Sıvı tedavisinin ilk saatlerinde hipotansiyon düzelmezse kolloid veya pressör ajanlar kullanılabilir.

Yaşlı ve kalp sorunları olan hastalarda santral venöz basınç izlemi ile sıvı replasmanı yapılmalı, tromboembolik olay riski varsa düşük molekül ağırlıklı heparin verilmelidir<sup>12</sup>. Ayrıca böbrek yetersizliği olan hastalarda verilecek sıvı miktarını düşürmek gerekeceği unutulmamalıdır.

Hiperozmolar hiperglisemik durum vakalarında başlangıçta serum 3-beta-hidroksibütirat düzeyi >1 mmol/L olan vakalarda sıvı replasmanı ile birlikte DKA'da olduğu gibi intravenöz insülin infüzyonu yapılabilir. Ancak 3-beta-hidroksibütirat <1 mmol/L ise sıvı tedavisi ile eş zamanlı olarak intravenöz insülin tedavisine başlanmasına gerek yoktur<sup>12</sup>. Hatta bu hastalar insüline duyarlı olabilecekleri için insülin tedavisi hipoglisemi ile sonuçlanabilir. Hipoglisemi bu hastalarda mental ve kardiyak yönden sorun yaratacağı için dikkatle kaçınılmalıdır. Sıvı yüklenmesinden kaçınmak koşulu ile yapılan agresif sıvı replasmanının düşük doz insülin tedavisine kıyasla daha hiperozmolariteyi düzeltmede iyi sonuç verdiği bildirilmiştir<sup>7</sup>. Sıvı replasmanına rağmen kan glukoz düzeyi düşmeyen hastalarda düşük doz insülin tedavisine başlanabilir, ayrıca bu hastaların renal durumunun değerlendirilmesi gerekir.

Hiperozmolar hiperglisemik durumda potasyum replasmanı DKA'daki gibi yapılır. HHD'de fosfat replasmanının etkilerini araştırıldığı bir çalışma yoktur.

Hastanın mental durumunun düzelmesi ve ozmolalitenin normale dönmesi HHD'nin düzeldiğini gösterir. Ortalama bir HHD vakasında mental durum, dehidratasyon, hiperozmolarite ve hipergliseminin düzelmesi 72 saati bulur<sup>3,12</sup>.

## 40.2.6 Akut Hiperglisemik Krizlerden Korunma

Hem DKA hem de HHD'nin önlenmesi için hastaların ekip yaklaşımı içinde eğitimi, tedaviye uyumun artırılması ve özellikle hastalık durumunda tedavinin sürdürülmesi ve sıvı alımının azaltılmaması, gerektiğinde vakit geçirmeden hekime danışılması çok önemlidir.

## 40.3 LAKTİK ASİDOZ

Normalde glukozun anaerobik metabolizması sırasında küçük miktarlarda laktat üretilir. Normal kan laktat konsantrasyonu 0.4-1.2 mmol/L arasındadır (genelde 2 mmol/L'den düşüktür)<sup>3,6</sup>. Kan laktat düzeylerinde küçük artışlara (>2.5 mmol/L) hiperlaktatemi denir. LA'da kan laktat düzeyleri 5.0 mmol/L'nin üzerindedir<sup>3,6,8</sup>. Karaciğer ve böbrekler laktatı metabolize eden ana organlardır. Laktat kendi başına asidoza yol açmaz. Glukozun anaerobik metabolizması sırasındaki asidoz ATP hidrolizi ve kan akımına aşırı laktat ve hidrojen iyonu salınımının sonucudur. Laktat üretimi, kullanımını aştığında LA gelişir.

### 40.3.1 Klinik Tablo

Laktat üretimi ile klirensi arasındaki denge bozulduğunda LA gelişir. Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen, dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Laktik asit birikimi laktat yapımı ve kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder. Kan laktat düzeyi >5 mmol/L'dir ve arteriyel pH <7.30'a düşer<sup>6</sup>.

Laktik asidoz tablosunun ortaya çıkması ani veya sinsi olabilir. Başlangıç belirtileri sıklıkla bulantı, kusma ve abdominal ağrıyı kapsar. Daha sinsi vakalarda bitkinlik ve kilo kaybı baskın olabilir. Daha sonra bu tabloyu derin ve hızlı solunum, taşikardi, mental durumda bozulma karaciğer ve böbrek yetersizliği, pıhtılaşma bozuklukları, nöbetler ve kardiyak aritmiler izler<sup>6</sup>.

### 40.3.2 Sınıflandırma

Laktik asidoz Tip A (anaerob) ve Tip B (aerob) olmak üzere iki kategoride sınıflandırılır<sup>6,8</sup>. Diyabetli hastalarda herhangi bir tip laktik asidoz insidansı düşüktür. Tip A hipoperfüzyon ve hipoksi ile ilişkilidir ve daha sık görülür. Doku hipoksisi olmaksızın hiperlaktatemi varsa Tip B LA olarak isimlendirilir. LA'un presipitan faktörleri Tablo 40.8'de özetlenmiştir<sup>3,6,8</sup>.

Günümüzde biguanid (metformin) tedavisi sırasında Tip B LA görülme riski düşüktür<sup>6,8</sup>. Metformin doğrudan mitokondriyal solunum zincirinin kompleks-1'ini ve glukoneojenezi baskılar<sup>3</sup>. Dünya ölçeğinde yaygın deneyimler metformine bağlı LA insidansının, yılda metformin ile tedavi edilen her 100.000 hasta için 3 vaka olduğunu göstermektedir<sup>8</sup>. Genellikle ilaca bağlı değil, beraberindeki ciddi karaciğer, böbrek veya kardiyak hastalık gibi ağırlaştırıcı durumlara bağlıdır. Bununla beraber, metformine bağlı LA mortalitesinin çok yüksek olduğu bildirilmektedir<sup>3,6</sup>.

### 40.3.3 Tanı

Laktik asidoz tanısı aşağıdaki ölçütlere dayanır<sup>3,6,8</sup>:

- Kan laktat düzeyleri >5 mmol/L
- Arteriyel pH <7.30
- Anyon açığı >3 mEq/L ise LA kuvvetle muhtemeldir.

Tablo 40.8. Laktik asidozu hazırlayıcı faktörler<sup>3,6,8</sup>.

Tip A laktik asidoz	Tip B laktik asidoz	
<b>Azalmış oksijen sunumu</b>	<b>Yetersiz oksijen kullanımı</b>	• HIV enfeksiyonu
• Hipotansiyon	• Früktöz 1,6-difosfat eksikliği	• Mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz ve inmeye benzer atak (MELAS) sendromu
• Volüm kaybı	• Pirüvat dehidrogenaz eksikliği	
• Kan kaybı	• Mitokondriyal miyopatiler	• İlaçlar/toksinler (biguanidler, etanol, propofol, beta-2 agonistleri, salisilatlar, niasin, simvastatin, siyanid, laktulo, nükleozid çevirici transkriptaz inhibitörleri, propilen glikol, vazoaaktif ilaçlar, teofilin, izoniyazid, nalidiksik asid, asetaminofen, nitroprüssid, linezolid)
• Kardiyojenik şok	• Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu	
• Septik şok	• Tip 2 diabetes mellitus	
• Ağır anemi	• İleri karaciğer hastalığı	<b>Diğer nedenler</b>
• Ağır hipoksemi	• Ağır hipoglisemi	
• Karbon monoksit zehirlenmesi	• Diyabetik ketoasidoz	
<b>Artmış oksijen talebi</b>	• Malignite	
• Egzersiz	• Total parenteral beslenme	
• Konvülsiyonlar	• Tiamin eksikliği	
• Titreme	• Sıtma	

Ancak anyon açığı esas olarak negatif yüklü proteinler, özellikle albümin tarafından belirlendiğinden, kritik düzeydeki hastalarda sık görülen bir bulgu olan düşük serum albümin düzeyleri anyon açığını düşürebilir ve yüksek anyon açıklı metabolik asidozu gizleyebilir. Bu nedenle hesaplanan anyon açığı <4.0 g/dL (<40 g/L) olan serum albümin düzeyindeki her 1.0 g/dL azalma için 2.5 mEq/ L kadar arttırılmalıdır<sup>3</sup>.

#### 40.3.4 Tedavi

Laktik asidozda mortalite %50 civarındadır<sup>6</sup>. Altta yatan hastalığın tedavisi, kalp debisini, kan basıncını, oksijenlenmeyi ve renal perfüzyonu sürdürme çabalarıyla birlikte tedavinin ana dayanak noktasıdır. Bikarbonatın rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir. Hemodiyaliz veya hemofiltrasyon yararlı olabilir<sup>3,6</sup>. Ayrıca piruvat dehidrojenaz aktivitesini uyaran dikloroasetat, sodyum bikarbonat ile sodyum karbonatın ekimolar karışımı olan *Carbicarb* ve biyolojik olarak inert bir amino alkol olan *THAM* gibi maddelerin tedavide kullanımı ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır<sup>6</sup>.

Metformin ile ilişkili LA'dan korunmak için LA riskini arttıran durumların bilinmesi ve risk faktörleri olan hastaların yakından izlenmesi gereklidir<sup>6,8</sup>. LA geliştiği tespit edilen hastalarda metformin derhal kesilmelidir<sup>3,6</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28(2):169-80, 2013.
2. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 6th Ed. IDF Publ, Brussels, 2013.
3. Katsilambros N, Kanaka-Gantenbein C, Liatis S, et al. *Diabetic Emergencies*. Wiley-Blackwell, Oxford, UK. p. 1-32, p. 61-78, p. 133-142, 2011.
4. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 29(6): 2739-48, 2006.
5. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care*, 27(Suppl.1): 94-102, 2004.

6. Krentz JA, Nattrass M. Acute metabolic complications. *Textbook of Diabetes*. Pickup JC, Williams G, (Eds), 3rd Edition, Volume 1, Massachusetts, Oxford, Victoria, Berlin, Turin, Blackwell Publishing, p. 32.1-32.24, 2003.
7. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 32(7): 1335-43, 2009.
8. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, ve ark. ve TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu (Editörler). *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 6. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Yayınları, Bayt Matbaacılık, Ankara, s. 108-18, 2013.
9. Ulusal Diyabet Kongresi Konsensus Grubu. *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi*. Türk Diyabet Vakfı Yayınları, s. 73-78, 2013.
10. Miles JM, Haymond MW, Nissen S, Gerich JE. Effects of free fatty acid availability, glucagon excess and insulin deficiency on ketone body production in postabsorptive man. *J Clin Invest*, 71(6 ): 1554-61, 1983.
11. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. *Can J Diabetes*, 37(Suppl. 1): 572-576, 2013.
12. Dhatriya K, Savage M, Sampson M, et al. Severe hyperglycemia, diabetic ketoacidosis, and hyperglycemic hyperosmolar state. In: *A Clinician Guide: Endocrine and Metabolic Medical Emergencies*. Matfin G (Editor), Washington DC, Endocrine Press, p.259-70, 2014.
13. Soveid M, Ranjbar-Omrani G. Ketoacidosis as the primary manifestation of acromegaly. *Arch Iranian Med*, 8(4): 326-8, 2005.
14. Kuzuya T, Matsuda A, Sakemoto Y, et al. A case of pituitary gigantism who had two episodes of diabetic ketoacidosis followed by complete recovery of diabetes. *Endocrinol Jpn*, 30 (3): 323-34, 1983.
15. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis. *Diab Metab Syndr Obes*, 7: 255-64, 2014.
16. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, et al. Metabolic effects of low dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes*, 37(11): 1470-77, 1988.
17. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of diabetic ketoacidosis. *Am J Med*, 117(5): 291-6, 2004.
18. Umpierrez GE, Latif KA, Cuervo R, et al. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care*, 27(8): 1873-8, 2004.
19. Viallon A, Zeni F, Lafond P, et al. Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Crit Care Med*, 27(12): 2690-93, 1999.
20. Fisher JN, Kitabchi AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 57(1): 177-80, 1983.
21. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 32(7): 1164-9, 2009.
22. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: A historic review of the clinical presentation, diagnosis and treatment. *Diabetes Care*, 37(11): 3124-31, 2014.



KISIM: 10

# **DIABETES MELLİTUSUN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI**



## DİYABET VE GÖZ

Prof. Dr. Şehnaz KARADENİZ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, İSTANBUL

<sup>2</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

### ÖZET

Dünyada ve ülkemizde artan diyabet sıklığı, beraberinde diyabete bağlı göz sorunlarını gittikçe daha fazla gündemimize getirmektedir.

Diyabetli bireyde gözle ilgili şikayetler; gliseminin kısa ve uzun dönem dalgalanmalarına bağlı basit refraksiyon değişiklikleri sonucu gelişen gelip geçici görme bozukluklarından, diyabetik retinopati nedeniyle kalıcı görme kaybına kadar geniş bir yelpazede yer almaktadır. Bunlar arasında diyabetik retinopati gittikçe büyüyen bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Diyabetik retinopati ile ilgili tartışmalar gözde diyabete bağlı retina değişiklikleri ile sınırlı değildir. Diyabetik retinopati, genelize mikroanjyopatinin bir göstergesi olarak da algılanmakta; makro- ve diğer mikrovasküler sorunlarla eskiden düşünülenenden daha yakın ilişkili olduğu bilinmektedir<sup>1-4</sup>. Birçok çalışmada diyabetik retinopati, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetlilerde, kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı ölüm açısından risk artışı ile ilgili olduğu öne sürülmüştür<sup>1,2</sup>. Proliferatif diyabetik retinopatisi olan tip 1 diyabetlilerde serebral mikrokanamaların daha sık görüldüğü bildirilmiştir<sup>3</sup>. Yine, proliferatif diyabetik retinopatisi olan tip 2 diyabetlilerde, koroner aterosklerozun belirteçlerinden biri olan koroner arter kalsiyum skorunun 400'ün üzerinde saptanma olasılığı çok daha yüksektir<sup>4</sup>.

Bu nedenle diyabetik retinopatili hastayı değerlendirirken, retina hastalığı ile sınırlı kalmayıp retinopatinin prognostik değerini de göz önünde bulundurmak doğru bir yaklaşım olacaktır.

### 41.1 GİRİŞ

Diyabetli kişilerde refraksiyon değişikliklerine bağlı gelip geçici görme değişiklikleri, sinir tutulumu nedeniyle çift görme, yaşa bağlı kataraktın daha erken ortaya çıkması ve daha çabuk ilerlemesi gibi birçok gözle ilişkili sorunla karşılaşılrsa da, diyabetik göz hastalığı denilince gerek hastalarda gerekse sağlık çalışanları arasında ilk akla gelen diyabetik retinopatidir.

### 41.2 PATOGENEZ

Kronik hipergliseminin hangi mekanizmalarla retinopatiyi başlattığını tam olarak bilemesek de, çeşitli yolların rol oynadığı gösterilmiştir. Bunların başlıcaları polyol birikimi, ileri glikasyon son ürünleri (*advanced glycosylated end product*: AGE) yapımının artması, *protein kinaz C* ve de heksozamin yolunun aktivasyonudur. Tüm bu yollar için ortak olan, oksidatif stresin artmasıdır. Bu yollar hücrel

metabolizma, sinyalizasyon ve vasküler endotelial büyüme faktörü (*vascular endothelial growth factor*: VEGF) ekspresyonunda artış gibi büyüme faktörlerini de etkileyerek retinopatinin gelişim sürecinde yer alırlar. İnflamatuvar süreç ve diyabetik retinopati gelişimi arasında da ciddi benzerlikler saptanmıştır<sup>5,6</sup>.

Bu yollarla sonucunda ortaya çıkan retina beslenmesini bozan iki temel değişiklik, mikrovasküler oklüzyon ve damar geçirgenliğinin artmasıdır.

Endotelial sıkı bağlantılardaki değişiklikler, perisit kaybı, kapiller duvarların zayıflamasıyla kan-retina bariyerinin yıkımı ve VEGF artışı sonucunda damar geçirgenliğinin artması lokal ya da yaygın retina ödeme, sert eksüdalara ve retina kanamalarına sebep olur.

Kapiller bazal membranın kalınlaşması, kapiller endotelde anormal proliferasyon, trombosit adezyonu, kan viskozitesinde artış ve fibrinoliz yetersizliği mikrovasküler oklüzyona yol açar; bunun sonucunda iskemi gelişir, hipoksi ortaya çıkar. Ortaya çıkan beslenme bozukluğuna bağlı olarak ileri devrelerde göz dibinde intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) ve daha da ilerlediğinde neovaskülarizasyon saptanır.

Son yıllarda diyabetik retinopatinin sadece mikrovasküler bir hastalık olmadığı, diyabete bağlı fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin nöroretinal destek hücreleri gibi diğer dokularda da gösterilmesi nedeniyle "nörovasküler hastalık" tanımlaması ağırlık kazanmıştır<sup>7</sup>.

## 41.3 SINIFLAMA

Retinadaki beslenme bozukluğunun ağırlığına ve yaygınlığına bağlı olarak ortaya çıkan çeşitli lezyonlar bir bütün halinde diyabetik retinopatinin evreleri olarak değerlendirilir.

Diyabetik retinopatisi olan hastalarda en sık görme azalması nedeni olan diyabetik makülopati (özellikle diyabetik maküla ödemi) ise diyabetik retinopatinin her evresinde görülebilmektedir, bu nedenle ayrı bir başlıkta ele alınacaktır

Diyabetik retinopatide ortak dil kullanılması amacıyla standart bir sınıflandırmaya yönelik çabalar geriye doğru 1968 yılına kadar izlenebilmektedir. Bu yılda A.B.D.'de Airlie House, Virginia'da bir araya gelen bilim adamlarının, diyabetik retinopatinin doğal seyri hakkında bilinenleri tartıştıkları toplantıdan çıkan sonuç kararı, diyabetik retinopatinin standart sınıflamasının tasarlanmasını oluşturması açısından önemlidir. Geliştirilen sınıflama çeşitli modifikasyonlarla tüm dünyada uzun yıllar altın standart olarak kullanılmıştır<sup>8</sup>.

Ancak 2003 yılında daha basit ve daha kolay uygulanabilir olan 'Uluslararası Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödemi Ağırlığı Ölçeği' (*International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale*) geliştirilmiş ve klinik değerlendirmede gittikçe daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Değerlendirmede Optik Koherens Tomografi (*Optical Coherens Tomography*: OKT) veya Fundus Floresan Anjiyografisi (FFA) gibi daha spesifik tetkiklere gereksinim duyulmamaktadır.

Bu ölçeğe göre diyabetik retinopatinin ağırlık seviyesi Tablo 41.1'deki gibi belirlenmektedir<sup>9</sup>.

Vitre içi kanamalar PDR evresinde en sık görülen ani görme kaybı nedenidir.

### 41.3.1 Diyabetik Makülopati

Hem NPDR hem de PDR bulunan hastalarda görülebilen diyabetik makülopati, diyabetli hastalardaki görme azalmasının önde gelen nedenlerindedir.

Diyabetik makülopati, 'diyabetik maküla ödemi' ve 'diyabetik maküler iskemi' olarak başlıca iki ana grupta incelenir. Diyabetik maküler iskemide de iskemik ödem görülebilmektedir.

Tablo 41.1. 'Uluslararası Diyabetik Retinopati ve Diyabetik Maküla Ödemi Ağırlığı Ölçeği'ne göre diyabetik retinopati sınıflaması<sup>8</sup>.

Evre	Adı	Açıklama
0	Diyabetik retinopati yok.	
I	Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR)	
	a. Hafif derecede NPDR	Birkaç anevrizma mevcuttur.
	b. Orta derecede NPDR	Hemorajiler, venöz boncuklanma gibi değişiklikler görülür ancak lezyonlar ciddi derecedeki NPDR'den daha azdır.
	c. Ciddi derecede NPDR	Tanısı için her dört kadranda en az 20 intraretinal kanama, en az iki kadranda aşırı venöz boncuklanma, en az bir kadranda belirgin IRMA lezyonlarından herhangi birinin bulunması gerekmektedir. Proliferatif diyabetik retinopati bulguları bulunmamalıdır.
II	Proliferatif retinopati (PDR)	Daha önceki evre bulgularına ek olarak neovaskülarizasyon veya vitröz/preretinal kanamalar vardır. Daha ileri döneminde körlükle sonuçlanabilen yoğun vitre içi kanamalar, traksiyonel retina dekolmanı, neovasküler glokom gelişebilir.

IRMA: İntraretinal anormallikler.

Tablo 41.2. Diyabetik maküla ödemi sınıflaması<sup>12</sup>.

Evre	Açıklama
I	OKT ile saptanan normalden en az 2 standart deviasyon fazla santral retina kalınlaşması (örn. Stratus OKT'de en az 250 mikron)
II	Maküla merkezinden 500 mikron mesafe içinde ödem
III	Maküla merkezinden 500 mikron mesafe içinde lipid ile birlikte ödem veya makülanın 1 disk alanı çevresi içinde en az 1 disk alanı büyüklüğünde ödem

OKT: Optik Koherens Tomografi.

**Diyabetik maküla ödemi:** Diyabetik retinopatisi olan hastalarda, hem DPR hem de NPDR evresinde görme kaybının önde gelen nedenidir.

Diyabetik retinopati takip ve tedavisinde yol gösterici çalışmalardan biri olan 'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)'de, diyabetik maküla ödemli hastalarda fokal/grid fotokoagülasyon tedavisinin, 3 yılda orta derecede görme kaybı riskini yaklaşık %50 azalttığı bildirilmiştir<sup>10</sup>.

Ancak diyabetik maküla ödemi alt gruplarına bakıldığında, tedavi edilmemiş gözlerde 3 yılda orta derecede görme kaybı riski, klinik olarak belirgin maküla ödemi olmayanlarda %17, maküla merkezinin tutulmadığı klinik olarak belirgin maküla ödemi olan gözlerde %22, maküla merkezinin tutulduğu klinik olarak belirgin maküla ödemi olan gözlerde %33 olarak saptanmıştır<sup>11</sup>. Klinik olarak belirgin maküla ödemi tanısında temel kriterler, maküla merkezini tutan veya tehdit eden retina kalınlaşması veya ona komşu sert eksüdaların varlığı olarak kabul edilmiştir.

Diyabetik maküla ödemi ağırlık ölçeği geliştirmek amacıyla geriye yönelik olarak incelenen ETDRS vaka grubunda, ödemin ağırlığı ve süresiyle görme keskinliği göz önüne alınarak yeniden yapılan bir modelleme, fotokoagülasyondan sağlanan faydanın, hem retina kalınlığını azaltması hem de ödeme maruz kalınan süreyi kısaltması olduğu düşüncesini desteklemektedir<sup>12</sup>.

Diyabetik maküla ödeminde kısmen ETDRS kriterlerini kapsayan ancak OKT'yi de kullanan daha yeni bir değerlendirilmeye göre; tedavi gerektiren diyabetik maküla ödemi Tablo 41.2'de belirtilen durumlardan herhangi birini kapsamalıdır<sup>13</sup>:

Uluslararası Diyabetik Maküla Ödemi Ağırlığı Ölçeği (International Clinical Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale)'nde ise pupilla dilatasyonunu takiben yapılan oftalmoskopide iki ana seviye belirlenmiştir<sup>9</sup>:

- I. Diyabetik maküla ödemi yok: Göz dibinde arka kutupta retina kalınlaşması veya sert eksüdalar saptanmaz.
- II. Diyabetik maküla ödemi var: Göz dibinde arka kutupta retina kalınlaşması veya sert eksüdalar saptanır.
  - Hafif derecede maküla ödemi: Arka kutupta, ancak

maküla merkezinden uzakta retina kalınlaşması veya sert eksüda varlığı,

- Orta derecede maküla ödemi: Maküla merkezine yaklaşan, ancak merkezi tutmayan retina kalınlaşması veya sert eksüda varlığı,
- Ciddi derecede maküla ödemi: Maküla merkezini tutan retina kalınlaşması veya sert eksüda varlığı

**Diyabetik maküler iskemisi:** Periferik kapillerlerde kapanmalar, foveada avasküler zonda genişleme veya düzensizlikler ile karakterizedir. Makülada ödem de görülebilir. Foveal avasküler zonun en geniş yerinde çapı 1000 mikronu aşmışta hastanın görmesi belirgin şekilde azalmıştır<sup>14</sup>. Kesin tanı için FFA yapılmalıdır.

#### 41.4 EPİDEMİYOLOJİ

Diyabetik retinopatinin görülme sıklığı diyabet süresi ile artmaktadır. 'Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy' (WESDR) çalışmasında, diyabet tanısı 30 yaşın altında konulan ve diyabet süresi 5 yıldan az olanlarda diyabetik retinopati sıklığı %17 iken, diyabet süresi 15 yıl ve üstündekilerde %97.5'a yükselmiştir<sup>14</sup>. Diyabet tanısı 30 yaş ve üzerinde konan diyabetlilerde ise, diyabet süresi 5 yılın altında olanların %28.8'inde diyabetik retinopati saptanırken, bu oran diyabet süresi 15 yıl ve üstünde olanlarda %77.8 idi<sup>16</sup>.

Yirmibeş yıllık takip sonucunda WESDR çalışmasına katılan tip 1 diyabetlilerde herhangi bir evrede retinopati insidansı %97 ve PDR'ye progresyon oranı %42 olarak saptanmıştır<sup>16</sup>. Bu çalışmada maküla ödemi insidansı %29, klinik olarak anlamlı maküla ödemi insidansı ise %17 idi<sup>18</sup>.

Ülkemizde diyabet polikliniğine başvuran hastalardan oluşan geniş çaplı bir seride ise diyabet süresi 5 yıl ve altında olan tip 1 diyabetlilerde diyabetik retinopati sıklığı %5.2 iken, 16 yıl ve üstündekilerde bu oran %87.9'a çıkmaktadır. Tip 2 diyabetlilerde ise bu oranlar %13.6 ve %67.4'tür<sup>19</sup>.

Diyabet süresinin yanısıra, kötü glikemik kontrol, hipertansiyon, dislipidemi gibi birçok faktör de diyabetik retinopatinin gerek ortaya çıkmasını gerekse progresyonunu etkileyen faktörler arasında yer almaktadır.

## 41.5 DİYABETİK RETİNOPATİ TARAMASI

Diyabetik retinopati, çalışan yaş grubundaki popülasyonda önde gelen körlük nedenleri arasında yer alsa da, zamanında tanı ve tedavi ile büyük oranda görme kaybı önlenabilmektedir.

Nonproliferatif diyabetik retinopati evresinde diyabetik makülopati gelişmediği takdirde hastanın retinopatiye rağmen bir şikayeti yoktur. Hatta PDR'nin erken evrelerinde bile hastanın görmesiyle ilgili şikayeti olmayabilir. Bu nedenle diyabetli hastalarda düzenli göz dibi muayenesi büyük önem taşımaktadır. Burada önde gelen amaç, hastanın henüz görmesi etkilenmeden, görmeyi tehdit eden retinopati varlığını tespit ederek zamanında müdahaleye imkan sağlamaktır.

Diyabetik retinopati diyabetin uzun dönem organ hasarlarındanır. Göz dibinde ilk lezyonlar, diyabet başlangıcından yaklaşık 5 yıl sonra beklenmektedir. Bu nedenle puberte başlangıcı veya 10 yaş ve üstündeki (hangisi önce ise) tip 1 diyabetlilerde tanıyı takiben 3-5 yıl içerisinde detaylı ilk göz muayenesinin yapılması önerilmektedir<sup>20</sup>.

Yeni tanı konmuş tip 2 diyabetlilerde ise, diyabet tanısı öncesindeki diyabet süresi, sinsi seyrinden ötürü, çoğunlukla bilinmemektedir. Bu nedenle de diyabet tanısı konduğunda, hastanın detaylı göz muayenesi de planlanmalıdır<sup>21</sup>.

Gerek tip 1, gerekse tip 2 diyabetlilerde, ilk muayeneyi takiben en az yılda bir kez göz dibi muayenesi önerilmektedir, ancak uygun hastalarda bu aralık iki yıla kadar uzatılabilir. Diyabetik retinopati saptanan ve ilerlemekte olan hastalarda ise takip aralığı daha sık olacaktır.

Gebelik planlayan veya gebe kalan diyabetli hastalarda ise en geç ilk 3 ayda detaylı göz muayenesi yapılmalı, gebelikte retinopatinin progresyon riski açısından hasta yakından takip edilmelidir. Hamilelik sonrası 1 yıl boyunca da yakın takibin sürdürülmesi gerekmektedir<sup>21</sup>. 'Diabetes Control and Complications Trial' (DCCT)'nin gebelerde yapılan kolundaki sonuçlar bu yaklaşımı desteklemektedir. Bu çalışmanın hem konvansiyonel hem de yoğun tedavi gruplarında, gebe diyabetlilerde -gebe olmayan diyabetlilere nazaran- retinopatinin kötüleşme riskindeki artış, hamilelik sonrası 1 yıl boyunca da sürmüştür<sup>22</sup>.

## 41.6 DİYABETİK RETİNOPATİ TEDAVİSİ

Diyabetik retinopati, sistemik bir hastalığa end-organ cevabıdır. Bu nedenle diyabetik retinopati tedavisinde, özellikle gerek PDR gerekse maküla ödeminde göze yönelik yapılan girişimlerin yanı sıra, retinopati seyrinde sistemik faktörlerin kontrolüne yönelik yaklaşımlar yoğun olarak gündemdedir.

Tip 1 diyabetlilerde yoğun glisemi regülasyonunun mikrovasküler komplikasyonlara etkisinin irdelendiği DCCT'de 6.5 yıllık takip süresi sonunda, konvansiyonel tedavi grubundaki hastalara da yoğun insülin tedavisi önerilmiş ve bu hastalar 10 yıl boyunca 2DCCT *Epidemiology of Interventions and Complications*' (DCCT-EDIC) çalışması kapsamında gözlemsel olarak izlenmiştir. Gözlemsel çalışma sırasında her iki grupta da HbA1c normale yakın düzeylerde tutulmuştur. Orijinal çalışmada DCCT başlangıcı ile karşılaştırıldığında, başından beri yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta çalışma sonunda retinopatide ETDRS ölçeğinde 3 basamak ve daha fazla ilerleme olasılığı -konvansiyonel gruba göre-%76 daha düşük bulunmuştur. DCCT-EDIC kapsamındaki 10 yılın sonunda da başlangıçtan beri yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta, -DCCT süresince konvansiyonel tedavi uygulanana göre- retinopatide progresyon riskinin %57 daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ciddi derecede NPDR, PDR ve klinik olarak belirgin maküla ödemi açısından karşılaştırıldığında da DCCT'nin başlangıcından itibaren yoğun insülin tedavisi grubunda olanlarda progresyon riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır<sup>23</sup>.

Tip 2 diyabetlilerde yürütülen 'UK Prospective Diabetes Study'de (UKPDS) ise konvansiyonel tedavi grubu ile karşılaştırıldığında, intensif tedavi grubunda -ağırlıklı olarak retinal fotokoagülasyon ihtiyacında azalmaya bağlı- mikrovasküler sonlanım noktalarında %25 risk azalması bildirilmiştir<sup>24</sup>. Bu çalışmada 10 yıl boyunca takip edilen hastaların bir bölümü, çalışma bitiminin sonrasında 5 yıl daha yılda bir klinikte görülerek daha sonraki 5 yılda ise soru formları ile izlenmiştir. Uzun dönem takip esnasında ilk yılda hem yoğun hem de konvansiyonel tedavi grubu HbA1c düzeylerindeki fark ortadan kalksa da, 10 yıllık takip süresince yoğun tedavi (sülfonilüre/insülin) grubunda, konvansiyonel tedavi grubu ile karşılaştırıldığında, mikrovasküler komplikasyon riskinde azalmanın sürdüğü gözlenmiştir<sup>25</sup>. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastalarda gözlenen bu durum 'beta hücrelerinin metabolik hafızası' ya da 'hastalığın başlangıcındaki iyi metabolik kontrolün miras etkisi' kavramları ile açıklanmaktadır.

Glisemi kontrolü ve diyabetik retinopati ilişkisi ile ilgili gittikçe daha dikkat çeken tartışma konusu ise glukoz ve HbA1c variabilitesidir.

Kan basıncı ile diyabetik retinopati seyri arasındaki ilişki, sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri, kan basıncı kontrolü ve tedavide kullanılan ilaç grupları açısından çok yönlü olarak araştırmalara konu olmaktadır. Aksine çalışmalar olsa da, geniş çaplı çok merkezli çalışmalar, kullanılan ilaçtan bağımsız kan basıncı düşürülmesinin retinopati seyri üzerine olumlu etkisi olduğunu düşündürmektedir<sup>26,27</sup>.

Yukarıda bahsedilen UKPDS'in kan basıncı kontrolü kolunda çalışma sonrasındaki takipte, 2 yıl içinde sıkı kan basıncı kontrolü ve konvansiyonel takip grupları arasında kan basıncı değerleri arasındaki farkın kaybolduğu gözlenmiş;

ayrıca çalışma süresince sıkı kan basıncı kontrolü grubunda saptanan, diyabetle ilişkili herhangi bir sonlanım noktası ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından risk azalmasının daha sonraki dönemde sürmediği görülmüştür<sup>28</sup>. Diğer bir deyişle, iyi kan basıncı kontrolü ancak sürdürüldüğü sürece mikrovasküler komplikasyon riskini azaltmaktadır.

Dislipideminin retinopati progresyonuna etkisi hem bir sistemik faktör olarak hem de lipid düşürücü ilaçlar açısından tartışılmaktadır. 'Fenofibrate Intervention and Event Lowering of Diabetes' (FIELD) çalışmasında tip 2 diyabetlilerde fenofibrat tedavisi ile plazma lipid konsantrasyonundan bağımsız olarak lazer tedavisi ihtiyacının azaldığı ileri sürülmüştür<sup>29</sup>. 'The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye' çalışmasında da intensif glisemi kontrolü ve simvastatin+fenofibrat kombine tedavisi ile yoğun dislipidemi kontrolü yapılan tip 2 diyabetlilerde retinopati progresyonu hızını anlamlı derecede yavaşladığı gözlenmiştir<sup>30</sup>.

**Sonuç olarak,** günümüzde diyabet tanısı sonrasında düzenli göz takibi ve zamanında tedavi ile görme kaybını önemli ölçüde engelleyebilme imkanımız vardır. Buna rağmen, diyabetik retinopatinin halen ciddi bir sağlık sorunu olarak gündemimizde olması, bilimsel çalışma sonuçlarının hayata geçirilmesi için daha fazla çaba harcamamız gerektiğine işaret etmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, et al. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes. Meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*, 34(5): 1238-44, 2011.
2. Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, et al. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics, the Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. *Am J Epidemiol*, 128(2): 402-9, 1988.
3. Woerdeman J, van Duinen E, Watties MP, et al. Proliferative retinopathy in type 1 diabetes is associated with cerebral microbleeds, which is part of generalized microangiopathy. *Diabetes Care*, 37(4): 1165-8, 2014.
4. Reaven PD, Emanuele N, Klein R, et al; for the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). Proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes is related to coronary artery calcium in the Veteran Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care*, 31(5): 952-7, 2008.
5. Hammes HP. Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Internist*, 52(5): 518-32, 2011.
6. Giuliari GP, Guel A, Cortez MA, et al. Selective and pan-blockade agents in the anti-angiogenic treatment of proliferative diabetic retinopathy: a literature summary. *Can J Ophthalmol*, 45(5): 501-8, 2010.
7. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *IOVS*, 52(2): 1156-62, 2011.
8. Goldberg MF, Jampol LM. Knowledge of diabetic retinopathy before and 18 years after the Airlie House Symposium on treatment of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 94(7): 741-6, 1987.
9. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology*, 110(9): 1677-82, 2003.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. *Arch Ophthalmol*, 103(12): 1796-806, 1985.

11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 4. *Int Ophthalmol Clin*, 27(4): 265-72, 1987.
12. Gangnon RE, Davis MD, Hubbard LD, et al. and the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. A severity scale for diabetic macular edema developed from ETDRS data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49(11): 5041-7, 2008.
13. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, et al. Rationale for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Treatment Protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 118(12): e5-e14, 2011.
14. Gelissen O, Ziemssen F. Diabetische makulopathie diagnose und behandlung. *Ophthalmologie*, 107(8): 773-88, 2010.
15. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 102(4): 520-6, 1984.
16. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*, 102(4): 527-32, 1984.
17. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII. The twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 115(11): 1859-68, 2008.
18. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII. The twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 116(3): 497-503, 2009.
19. Karadeniz ZS, Yilmaz MT. Duration of diabetes and prevalence of diabetic retinopathy: Istanbul Diabetic Retinopathy Study-IDRS results 1. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 1(1): 43-8, 2007.
20. American Diabetes Association. Children and adolescents. *Diabetes Care*, 38(Suppl 1): S70-S76, 2015.
21. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes Care*, 38(Suppl 1): S58-S66, 2015.
22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*, 23(8): 1084-91, 2000.
23. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes. 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*, 126(12): 1707-15, 2008.
24. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131): 837-53, 1998.
25. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 359(15): 1577-89, 2008.
26. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*, 317: 713-20, 1998.
27. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23(Suppl 2): B54-B64, 2000.
28. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 359(75): 1565-76, 2008.
29. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 370(9600): 1687-97, 2007.
30. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *NEJM*, 363(3): 233-44 2010.







## DİYABET VE BÖBREK

**Prof. Dr. Bilgin ÖZMEN**

*Celal Bayar Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı  
Emekli Öğretim Üyesi, MANİSA*

### ÖZET

Diabetes mellitus yüksek oranda hedef organ hasarlarına neden olan mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Diyabetin hedef organları arasında böbrekler önemli yer tutmaktadır. Diyabetik nefropati hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve son dönem böbrek yetersizliği (SDBY)'nin en önemli nedenidir. Diyabetik nefropati mikroalbüminüri ile başlar, klinik proteinüri, hipertansiyon ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalması ile devam eder. Diyabetik nefropatinin genetik, hipertansiyon, kötü glisemik kontrol, sigara ve dislipidemi gibi çok çeşitli risk faktörleri vardır. Diyabete özgü mikrovasküler komplikasyonlar tip 1 diyabette genellikle hastalığın başlangıcından en erken 5 yıl sonra, tip 2 diyabette ise hastalığın ilk tanısı sırasında da görülebilmektedir. Glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü ve renin-angiotensin aldosteron sisteminin (RAAS) inhibisyonunun diyabetik nefropatinin progresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu tedavi stratejileri günümüzde uygulanmasına rağmen, SDBY gelişen diyabetli hasta sayısı hala yüksektir.

**D**iyabetik nefropati diyabetin önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir<sup>1</sup>. Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) nedenleri arasında diyabetik nefropati ilk sırada yer almaktadır. ABD'de düzenli diyaliz tedavisine giren hastaların yaklaşık %40'ını diyabete bağlı SDBY oluşturmaktadır. Ülkemizde de Türk Nefroloji Derneği'nin 2009 yılı verilerine göre diyaliz hastaları arasında diabetes mellitus %35 ile SDBY nedenleri arasında birinci sıradadır<sup>2</sup>.

Tip 1 diabetes mellituslu hastalarda 5 yıldan önce diyabetik nefropatinin gelişmesi oldukça nadirdir. Genellikle hastalığın tanısından 5-15 yıldan sonra gelişir. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda ise diyabet tanısından önce uzun süreli asemptomatik bir dönem olduğu için diyabetin ilk tanısı ile birlikte diyabetik nefropati saptanabilir. Bu nedenle tip 1 diyabetli hastalarda diyabetik nefropatiye ilişkin taramanın diyabetin tanısından 5 yıl sonra yapılması önerilirken, tip 2 diyabetli olgular ise taramanın ilk diyabet tanısı ile birlikte yapılması gerekir<sup>2,3</sup>. İlk taramada patoloji saptanmayan olguların daha sonra yılda bir kez diyabetik nefropati açısından değerlendirilmesi önerilmektedir<sup>4,5</sup>.

Tip 1 ve tip 2 diyabette böbrek lezyonlarının patolojisi benzer olmakla birlikte tip 1 diyabette nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde hipergliseminin payı büyüktür ve genellikle hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar, nefropati geliştikten sonra oluşur. Tip 1 diyabetli hastalarda başarılı pankreas transplantasyonundan sonraki ilk 5 yıl içinde kan glukoz düzeyleri regüle edilmesine rağmen glomerüler lezyonlarda iyileşmenin sağlanmadığı ancak transplantasyondan 10-15 yıl sonra nefropatinin gerilediği görülmüştür<sup>6,7</sup>.

### 42.1 DİYABETİK NEFROPATİ RİSK FAKTÖRLERİ

Diyabetin süresi, yaş, genetik yatkınlık, ırk, cinsiyet, obezite, insülin rezistansı, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve plazminojen aktivator inhibitörü-1 (PAI-1)'in yüksekliği ve sigara tüketimi diyabetik nefropati gelişimini etkileyen başlıca risk faktörleridir<sup>1,8</sup>.

## 42.2 DİYABETİK NEFROPATİ PATOGENEZİ

Diyabetik nefropati patogeneğinde hemodinamik, genetik, metabolik faktörlerin yanı sıra kronik inflamasyon, insülin direnci, oksidatif stres, eritropoetin ve vitamin-D eksikliği ile birlikte bazı sitokin ve büyüme faktörlerinin rolü olduğu ileri sürülmektedir<sup>9</sup>.

Son yapılan çalışmalar, adiponektin düzeyindeki azalmanın hem insülin direncine hem de Kronik böbrek hastalığı (KBH)'na neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca eritropoetin düzeyindeki azalmanın da insülin rezistansı ile birlikte kronik böbrek hastalığına bağlı ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıkların artmasına neden olduğu ileri sürülmektedir<sup>9</sup>.

## 42.3 HEMODİNAMİK FAKTÖRLER

**Hiperglisemi:** Diyabetin ortaya çıkması ile birlikte en erken dönemde gözlenen bulgu glomerül içi basıncın artması ve hiperfiltrasyondur. Hiperfiltrasyon, afferent arteriyoller vazodilatasyon, intraglomerüler basınç ve renal kan akımındaki artış sonucudur. Glomerüller hemodinamikler ve glomerüller hipertansiyona bağlı gelişen oksidatif stres ve mekanik zorlanma ise glomerüloskleroz ve interstisyel fibrozun oluşumunda önemli bir rol oynayan sitokin ve büyüme faktörlerinin otokrin/parakrin salınımına neden olur<sup>10</sup>. Hiperfiltrasyonun oluşmasından; *nitrik oksit* (NO), *atriyal natriüretik peptid* (ANP), *insülin benzeri büyüme faktörü-1* (IGF-1) gibi birçok nöro-humoral aracı moleküller sorumlu tutulmasına rağmen, nedeni kesin olarak açıklanamamıştır<sup>11</sup>.

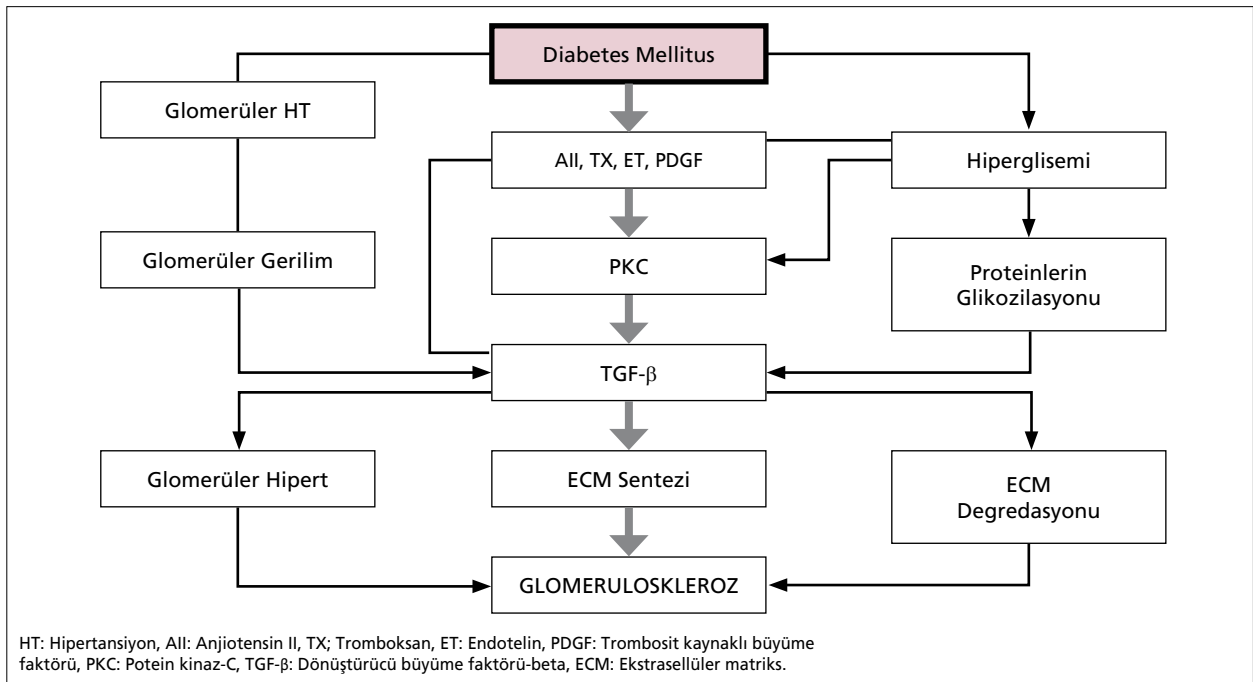
Yakın dönemde yapılan çalışmalarda diyabetik modellerde siklooksijenaz-2 (COX-2) upregülasyonu, intrarenal anjiyotensin-II (AT-II) düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. AT-II'nin hemodinamik etkileri dışında fibroz yapıcı etkisi vardır; bu durum protein kinaz-C (PKC) aktivasyonuna neden olur<sup>11</sup>. Diğer taraftan *transforming growth factor-beta* (TGF-beta)'nın da hastalığın erken döneminde glomerül hipertrofisine, kronik fazda ise mezangiyal matriks birikimine yol açtığı bildirilmiştir<sup>12</sup> (Şekil 42.1).

Kronik hiperglisemi, farklı mekanizmalar ile diyabetik nefropati oluşturmaktadır. Bu mekanizmalar aşağıdaki gibi özetlenebilir;

- 1) *Nonenzimatik glukozillenme ve ileri glikasyon son ürünleri:* Hiperglisemi, dolaşımda aminoasit ve proteinlerin nonenzimatik glukozillenmesi sonucu Schiff baz ürünlerinin ve daha sonra 'Amadori' adını alan ürünlerin oluşmasına yol açar. Glikozile hemoglobin (HbA1c), bir Amadori ürünüdür. Bu ürünlerin oluşumundan sonraki bir dizi yoğunlaştırma işlemi sonucu, pentosidin, pirlalin, karboksimetil-lisin gibi genel olarak 'ileri glukozillenmenin son ürünleri' (*advanced glycosylated end products: AGE'ler*) olarak adlandırılan bileşikler oluşmaktadır<sup>13</sup>.

Mikrovasküler komplikasyonların oluşmasında AGE'ler uzun süreli hiperglisemiye bağlı olarak önemli bir rol oynamaktadır. Bu etkilerini farklı mekanizmalarla gösterirler:

- a) Hücre dışı matriks bağlantılarını etkileyerek sinyal iletilerini bozarlar.
- b) Kollajen gibi yapısal proteinlere, geri dönüşümsüz



Şekil 42.1. Diyabetik nefropati gelişiminde protein kinaz-C aktivasyonunun rolü<sup>13</sup>.

<sup>13</sup>Noh H, King GL. *Kidney Int* 72: S49-S53, 2007.

şekilde bağlanarak glomerüler bazal membran ve matriks bileşenlerini bozarlar.

c) Adezyon yapan matriks proteinlerini etkileyerek kapiller geçirgenliği artırır; makrofaj ve mezengiyal hücrelere de bağlanarak bölgeye monositlerin göçüne, matriks artışına ve NO yapımının engellenmesine neden olurlar.

d) AGE'ler kendine özgü reseptörlere (RAGE: *receptors for AGE*) bağlanır ve nükleer faktör-kappa beta (NF-kB)'yı aktive ederek çok sayıda inflamatuvar sitokin, kimokin ve vazoaaktif hormon üretimini indükler, sonuçta oksidatif stres artar<sup>14</sup>.

2) *Poliyol yolunun aktivasyonu ve sorbitolün etkisi*: Uzun süreli hiperglisemi vasküler dokuda ve sinir hücrelerinde birtakım değişikliklere neden olur. İntraselüller glukoz, aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile sorbitole dönüşmektedir. Sorbitol birikimi hücre içi osmolariteyi artırır, miyoinozitol düzeylerini düşürerek oksidatif hasar oluşturur<sup>14</sup>.

3) *Protein kinaz-C aktivasyonu*: PKC hücre çoğalmasını, kan akımını ve damar geçirgenliğini etkileyen serin-treonin kinazlar ailesine mensup olup vücutta yaygın olarak bulunan bir enzimdir. Diyabetik glomerüllerde PKC aktivitesinin arttığı bildirilmektedir. Kinazlar vasküler permeabiliteyi, sellüler proliferasyonu ve vasküler kontraktileti artırır. Radyoaktif glukoz ile yapılan incelemelerde, glikolitik yolun ara ürünlerinin, PKC'nin en önemli endojen aktivatörü olan diacylglycerol (DAG) yapısına katıldığı gösterilmiştir. Hiperglisemiyle oluşan bu ara ürünlerdeki artış, DAG oluşumuna ve PKC aktivasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca A-II, vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) ve endotelin (ET) de DAG oluşumunu artırmaktadır (Şekil 42.1).

4) *Sitokinler*: *En önemli sitokin TGF-beta1'dir*. Birçok değişik fibrotik olayın patogenezinin sorumludur. Doku onarımı ile ilgili fizyolojik işlevleri düzenlediği gibi, hücrelerdeki matriks protein sentezini uyarır, hücre farklılaşması ve proliferasyonunu etkiler. Hipergliseminin, TGF-beta1 sentezini uyararak kollajen yapımını artırdığı gösterilmiştir. Tip IV kollajen özellikle fibroz oluşumunda önemlidir<sup>11,14</sup>.

5) *Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAS)*: Glomerüler vazomotor tonus vazokonstriktörlerin yanında bradikinin ve ANP gibi vazodilatörlerin de etkisi altındadır. Diyabette hem glomerülde hem de interstisyumda lokal RAS aktivasyonunda artış vardır. RAS'ı bloke edici ilaçların diyabetik nefropatiyi önlediğine ilişkin kanıtlar her geçen gün giderek artmaktadır<sup>15,16</sup>.

Bir dizi vazoaaktif maddenin bu renal hemodinamik bozuklukların gelişiminde özel bir şekilde yer aldığı kabul edilmektedir. Örneğin A-II'de bunlardan biri olup afferent ve efferent arteriyoller tonüs üzerinde etkileri vardır. Bu bulgular

diyabetik nefropatide ACEI kullanımının temelini oluşturmaktadır. AII'nin oluşumunu inhibe ederek etki gösteren bu sınıf ilaçlar, şimdi diyabetik nefropatinin tedavisinde geniş olarak kullanılmaktadır. ACEI grubu ilaçlar sadece AII oluşumunu engellemekle kalmazlar, güçlü bir vazodilatatör olan bradikininin yıkımını da engellerler.

Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette RAS inhibitörleri, mikroalbuminüri evresinde KBH progresyonunu yavaşlatırlar. RAS'ın baskılanmasıyla, PKC aktivasyonu engellenerek renal TGF-beta1 oluşumu azalır ve filtrasyon membranında azalmış olan nefrin proteini tekrar artar<sup>15,16</sup>.

## 42.4 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek hastalığı GFR'de azalma olsun veya olmasın üç aydan uzun süren, böbreklerin hem fonksiyon hem de yapısındaki bozuklukların kan, idrar veya görüntüleme yöntemleri ile saptanması olarak tanımlanır.

### 42.4.1 Böbrek Hasarını Değerlendirme Kriterleri<sup>17</sup>

- Albüminüri (albümin ekskresyon hızı: AER):  $\geq 30$  mg/24 saat,
- Albümin/kreatinin oranı (ACR):  $\geq 30$  mg/g ( $\geq 3$  mg/mmol),
- Patolojik idrar sedimenti,
- Tübüler hasara bağlı bozukluklar,
- Böbrek transplantasyon öyküsü,
- Histolojik olarak saptanmış patoloji ve
- Görüntüleme yöntemleriyle saptanmış patoloji olarak tanımlanır.

Böbrek hasarı olsun veya olmasın üç ay veya daha uzun süreden beri GFH'nın  $60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$  ninaltında bulunması KBH olarak kabul edilir<sup>17-19</sup>.

### 42.4.2 Sınıflama

#### 42.4.2.1 Glomerüler filtrasyon hızına göre kronik böbrek hastalığının evreleri<sup>17</sup>

Hiperglisemi ile başlayan diyabetik nefropati uzun bir süreçte gelişir; ilk aşamalarda belirgin bulgu vermeyebilir. ABD'de Böbrek Hastalığı Sonlanımlarını İyileştirme Platformu (*Kidney Disease: Improving Outcomes Quality Initiative: KDIGO*), 2012 nefropati gelişme sürecini GFR'ye göre 5 evreye ayırmaktadır<sup>17</sup> (Tablo 42.1).

#### 42.4.2.2 Kronik böbrek hastalığının değerlendirilmesi

Hastalığın prognozu için, KBH'nin nedeni, GFR ve albüminürinin derecesi ile birlikte eşlik eden hastalıkların belirlenmesi

Tablo 42.1. Kronik böbrek hastalığı (KBH)'nın GFR ve albuminüri düzeyine göre yeni sınıflaması<sup>17</sup>.

A. GFR düzeyine göre KBH sınıflaması			
GFR sınıflaması	GFR (mL/dk /1.73 m <sup>2</sup> )	EVRE	
G1	≥90	Yüksek veya Normal	
G2	60–89	Hafif azalmış	
G3a	45–59	Hafif - ılımlı azalmış	
G3b	30–44	Orta - ciddi azalmış	
G4	15–29	Ciddi azalmış	
G5	<15	Böbrek yetersizliği	
B. Albüminüri düzeyine göre KBH sınıflaması			
Albüminüri sınıflaması	AER (mg/g/ün)	ACR (mg/g)	EVRE
A1	<30	<30	Yüksek veya Normal
A2	30–300	30–300	Orta derecede azalmış
A3	>300	>300	Ciddi azalmış

KBH: Kronik böbrek hastalığı, GFR: Glomerular filtrasyon hızı, AER: albumin ekskresyon hızı, ACR: Albümin/kreatinin oranı.

<sup>17</sup>Levin A, Stevens PE. *Kidney Int* 85(1): 49-61, 2014.

gerekir. Başlangıç olarak serum kreatinin ve eGFR hesaplanması ile değerlendirilmeye başlanması, serum kreatinin düzeyine göre hesaplanan eGFR'nin hassasiyetinin düşük olduğu özel durumlarda doğrulayıcı test olarak serum sistatin-C veya kreatinin klirensi ölçülmesi gibi ilave tetkiklerin yapılması önerilmektedir. eGFR'nin 60 mL/dk'nın altında bulunması azalmış GFR olarak kabul edildiği için, serum kreatinin düzeyinin ölçülmesinden önce kreatinine göre eGFR'nin hesaplanmasını, eGFR 45-59 mL/dk arasında bulunan fakat böbrek hasarına ilişkin göstergelerin olmadığı kişilerde KBH'linin değerlendirilmesinde serum sistatin-C düzeyine bakılması önerilmektedir<sup>19</sup>. Azalmış GFR, serum kreatinin ya da sistatin-C düzeyini temel alan Cockcroft-Gault, *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) veya *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) gibi GFR hesaplama formülleri ile tahmini olarak hesaplanmalı; tek başına serum kreatinin ya da sistatin C kullanılmamalıdır<sup>17</sup>.

#### 42.4.2.3 Böbrek hasarının kronik olup olmadığının değerlendirilmesi

Azalmış GFR (eGFR <60 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) yani GFR kategorisi G3a-G5 olan ya da böbrek hasarının belirtileri bulunan hastalarda, böbrek hasarının süresini belirlemek için hastalığın öyküsü ile tetkiklerinin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Şayet hastalığın süresi 3 aydan uzun ise, KBH kabul edilir ve KBH önerilerine göre izlenmelidir. Süre 3 aydan uzun değil veya süre tam olarak bilinmiyorsa, KBH kabul

edilmemelidir. Hastada KBH veya akut böbrek hastalığı ya da her ikisi birden bulunabilir; bu sebeple testler uygun zaman aralıklarıyla tekrar edilmelidir.

Başlangıç döneminde hastalık taraması için sabah ilk idrarda a) idrarda AER, b) idrarda ACR değerlendirilmelidir.

## 42.5 DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI

### 42.5.1 Diyabete Bağlı Kronik Böbrek Hastalığının Değerlendirilmesi

A) *İdrarda mikroalbuminüri*: Diyabetik nefropatide progresif renal fonksiyon kaybının değerlendirilmesi için önemli bir testtir<sup>20</sup>. Tip 2 diyabetli hastalarda tanı anında mikroalbuminüridüzyeyine bakılması önerilirken, tip 1 diyabetli hastalarda taramaların ilk 5 yıldan sonra yapılması gerekir. Diyabetik böbrek hastalığında, hem mikroanjyopatik hem de makroanjyopatik komplikasyonları belirlemede önemli bir parametre olması nedeniyle renal korumada albuminürinin azaltılması majör hedeftir. Özellikle hipertansif tip 2 diyabetli olgularda kardiyovasküler riskin belirlenmesi için önemli bir gösterge olduğu ileri sürülmektedir<sup>1</sup>.

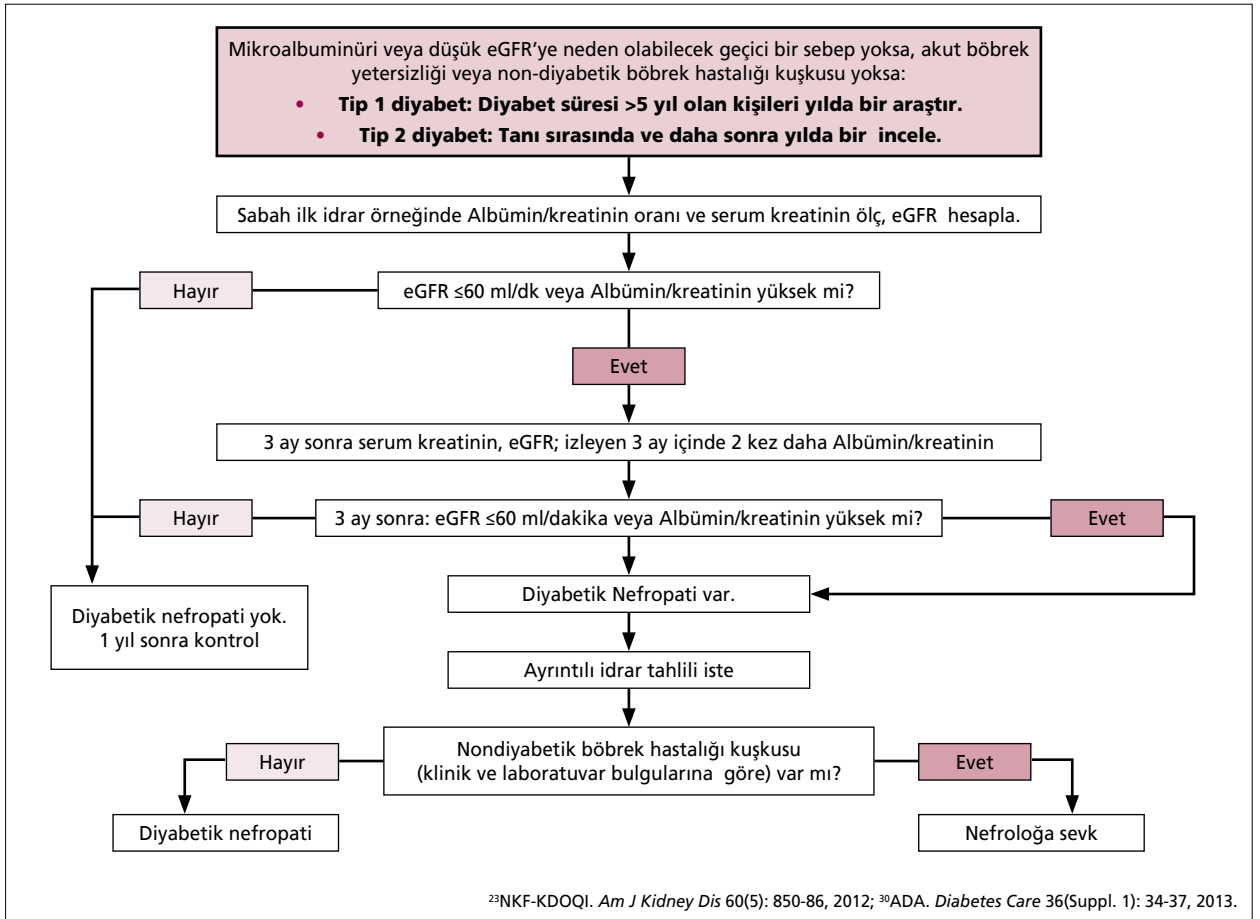
Hipergliseminin yanı sıra yoğun egzersiz, proteinden zengin diyet, gebelik, kalp yetersizliği ve üriner sistem infeksiyonunda mikroalbuminüriyi arttırmaktadır<sup>21-23</sup>.

B) *Serum kreatinin düzeyi*: Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan diğer testler kan üre nitrojen (BUN) ve serum kreatinin düzeyidir<sup>1</sup>. Sağlıklı bireylerde BUN düzeyi 7-20 mg/dL arasındadır. Kreatinin en çok iskelet kaslarında bulunur; bu nedenle kas kütesinin artışı kreatinin düzeyinde de yükselmeye neden olur. Serumdaki normal düzeyi 0.8-1.4 mg/dL arasındadır<sup>24</sup>.

C) *Böbrek biyopsisi*: Diyabetik nefropatili olguların büyük bir kısmında tanıyı kesinleştirmek için böbrek biyopsisi yapılması gerekmez. Biyopsi, genellikle renal parankimal hastalıkların tanısı için tercih edilen invazif bir tanı yöntemidir<sup>26</sup>.

### 42.5.2 Erişkin Tip 1 Ve Tip 2 Diyabetli Hastalarda Diyabetik Nefropatinin İzlemi

Tip 1 diyabetli hastalarda diyabet süresi 5 yılın üzerinde ise veya yeni tip 2 diyabet tanısı almış hastalarda sabah ilk idrarda ACR ve serum kreatinin düzeyi ölçülmeli, eGFR hesaplanmalı, eGFR <60 mL/dk veya ACR yüksek ise, 3 ay sonra aynı testler tekrarlanmalıdır. İlk tetkiki izleyen 3 ay içinde iki kez tekrarlanan testlerde yükseklik devam ediyorsa diyabetik nefropati olarak kabul edilip ayrıntılı idrar tahlili yapıldıktan sonra diyabet dışı böbrek hastalığı ekarte edilmelidir. eGFR <30 mL/dk ve ACR >300 mg/g ise, tedaviye



Şekil 42.2. Erişkin diyabetik hastanın diyabetik nefropati yönünden değerlendirilmesi ve izlenmesi<sup>23,30</sup>.

dirençli hipertansiyon varsa, ACEI veya ARB tedavisi sırasında hiperpotasemi gelişmiş veya serum kreatinin düzeyinde bariz yükselme olmuşsa hasta nefroloğa sevk edilmelidir.

Sabah ilk idrarda ACR<30 mg/g ve/veya eGFR >60 mL/dk saptanan olgular ise birer yıl arayla izlenilmelidir (Şekil 42.2).

### 42.5.3 Diyabetik Nefropatinin Evreleri<sup>27</sup>

**Evre-I:** Hiperfiltrasyon dönemi, renal perfüzyon ve GFR %20-40 artmıştır, idrarda reversibl albüminüri, morfolojik olarak böbrekler büyümüştür ve glomerüllerde hipertrofi bulunur. Hipertansiyonun sağlanması ile düzelme görülür.

**Evre-II:** Normoalbuminüri evresi, bazal membran kalınlaşmıştır, GFR normal veya hafif artmıştır, kan basıncı normaldir.

**Evre-III:** Mikroalbuminürik dönem, bazal membran kalın, mezengium genişlemiştir, GFR normal, mikroalbuminüri 30-300 mg/gün veya 20-200 mikrog/dk düzeyindedir, kan basıncı artmıştır, kan şekeri regülasyonu ve antihipertansif tedavi ile düzelme sağlanır.

**Evre-IV:** Makroalbuminürik dönem, diffuz interkapiller glomeruloskleroz ve mezengial genişleme, GFR azalmıştır, inatçı proteinüri (>500 mg/gün), serum kreatinin düzeyinde yükselme ve hipertansiyon görülür.

**Evre-V:** SDBY, belirgin glomeruloskleroz ve GFR'de belirgin azalma (<15 mL/dk) idrarda inatçı proteinüri, serum üre ve kreatinin düzeylerinde yükseklik ile birlikte tedaviye dirençli hipertansiyon vardır, tedaviye rağmen iyileşme görülmez, diyaliz gerekir.

## 42.6 KRONİK BÖBREK HASTALIĞINI ÖNLEME VE TEDAVİ

Diyabetik nefropatiye yönelik tedavi yaklaşımını üç ana başlıkta toplamak mümkündür;

1. Normoalbuminüri bir hastada 'primer koruma',
2. Mikroalbuminüri bir hastada 'sekonder koruma',
3. Makroalbuminüri ve aşikar nefropatili hastanın tedavisi

**1) Primer koruma:** Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastalarda normogliseminin sağlanıp uzun süreli sürdürülmesi ile diyabetik nefropatinin önlenilebileceği veya progresyonunun geciktirilebileceği gösterilmiştir<sup>28,29</sup>. İntensif insülin tedavisinin konvansiyonel insülin tedavisine kıyasla, kan glukozunu daha iyi regüle ettiği ve bu sayede diyabetik nefropatinin önlenilebileceği veya geciktirilebileceği ortaya konmuştur. Amerikan Diyabet Derneği (*American Diabetes Association-ADA*) glisemik kontrol için HbA1c düzeyinin %7'nin altında olmasını önermektedir<sup>30</sup>.

Diyabetik nefropatinin önlenilebilmesi için kan glukoz düzeylerinin yanı sıra kan basıncının da kontrol altında tutulması gerekir. Bu amaçla ACEI veya ARB grubu ilaçlar kullanılmaktadır<sup>17</sup>. Her iki ilacın da efferent arteriyollerde dilatasyon yaparak proteinüri, glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyonu azaltıcı etkileri vardır<sup>14,15</sup>. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetlilerde ACEI ve ARB'nin birlikte kullanılması proteinüriyi daha fazla azaltır; ancak benzer olumlu etkiyi kan basıncı üzerinde gösteremedikleri gibi, diyabetik nefropatili olgularda hiperpotasemi riskini artırırlar<sup>31</sup>.

Gerek ACEI gerekse de ARB'ler kullanılmaya başlanıldığında tedavinin ilk haftasında serum kreatinin ve potasyum seviyeleri yakından izlenmelidir. ADA, kan basıncının <140/80 mmHg olmasını önermektedir<sup>30</sup>. ACEI veya ARB monoterapisiyle kan basıncı hedef değeri ne ulaşılamayan olgularda non-dihidropidin grubu kalsiyum kanal blokerleri tedaviye eklenebilir<sup>31</sup>.

**2) Sekonder koruma:** Bu evrede kan glukozu ile birlikte kan basıncının regüle edilmesi ve varsa hiperkolesteroleminin tedavi edilmesi amaçlanmalıdır. ACEI tedavisi sayesinde mikroalbuminüri yüksek bulunan diyabetli hastalarda proteinüri düzeyinin azaldığı ve bu sayede nefropatinin progresyonunda ve nefropatiye bağlı mortalitede de belirgin azalma olduğu gösterilmiştir<sup>15,30</sup>.

*ACEI veya ARB grubu ilaçların kullanım endikasyonları:*

- Diyabetik veya nondiyabetik, idrar AER<30 mg/24 saat ve kan basıncı sürekli 140/90 mmHg'nin üzerindeki bireylerde kan basıncını 140/90'nın altına düşürülmesi,
- Diyabetik veya nondiyabetik, idrar AER>30 mg/24 saat ve kan basıncı sürekli 130/80 mmHg'nin üzerindeki bireylerde kan basıncını 130/80'nin altına düşürülmesi,
- Diyabetik veya nondiyabetik, idrar AER>300 mg/24 saat olan bireylerde hem kan basıncının düşürülmesi hem de proteinürinin azaltılması

Bu grup ilaçlar KBH'nin progresyonunu önemli ölçüde yavaşlatmaktadır<sup>17</sup>.

Günlük protein alımının 0.6g/kg/gün olarak kısıtlandığı olgularda 1.0g/kg/gün alanlara göre GFR'nin azalma hızında %75 oranında yavaşlama olduğu ortaya konulmuştur. Diyabetik nefropatisi bulunan olgularda 0.5-0.8 g/kg/gün protein alımı ile proteinüri ve GFR'de olumlu etkiler görülmektedir<sup>32</sup>.

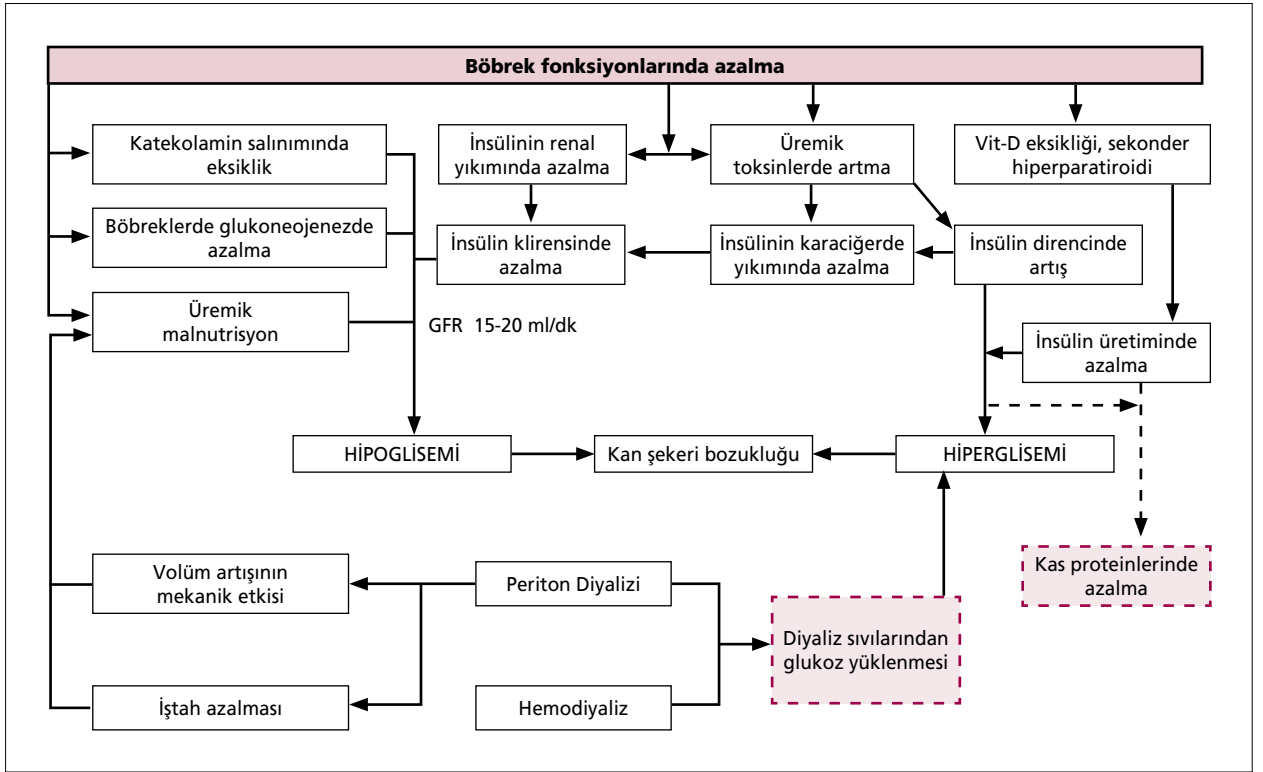
*Kan yağlarındaki bozukluğun tedavisi:* Mikroalbuminürik olgularda trigliserid düzeyleri belirgin olarak yüksektir; ayrıca HDL'de düşüklük ve LDL'de artış dikkati çekmektedir. Bu olgularda lipid düşürücü diyet ve gerekirse farmakolojik tedaviler önemli olmaktadır. Kan lipid düzeyleri ile renal hasar mekanizmaları arasında teorik olarak belirgin ilişki olduğu gösterilmiştir. Hidroksimetilglutaril-koenzim-A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri (statinler) ile diyabetik nefropatinin yavaşladığı da ileri sürülmektedir. ADA, bu hastalarda LDL-kolesterolün 100 mg/dL'nin altında olmasını önermektedir<sup>30</sup>.

**3) Son dönem böbrek yetersizliğinin tedavisi:** GFR'nin giderek azalması, proteinürinin belirgin artışı ile birlikte bulantı, kusma ve otonom nöropatinin tabloya eklenmesi üremik nefropati için önem taşır. Diyabetli olgularda diyalize mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. GFR 10-20 mL/dk arasında ve serum kreatinin düzeyi 5.5 mg/dL iken genellikle diyalize başlanması gerektiği belirtilmektedir. Neden olarak bu hastaların üremik semptomlara, hiperpotasemi ve sıvı retansiyonuna daha hassas olmaları gösterilmektedir.

Ayrıca diyabetik nefropatiye bağlı SDBY geliştiğinde bu hastaların %97'sinde diyabetik retinopatide mevcut olup %25-30 kadarında tamamen görme kaybı vardır. Bu nedenle bu hastalarda hemodiyaliz esnasında yapılan heparinizasyon ve kan basıncındaki anlık oynamalar retinopati üzerine olumsuz yük getirebilmektedir.

*Böbrek yetersizliği olgularında kan glukoz regülasyonu:* Sağlıklı bir bireylerde pankreas beta hücrelerinden ortalama olarak günde 30-40 IU insülin sentez edilir ve endojen insülin olarak tanımlanır. Endojen insülinin yaklaşık %40-50'si karaciğerde, geri kalanı ise böbreklerde metabolize olur. Ekzojen insülinin ise, karaciğere uğramadan tamamına yakın kısmı böbrekler tarafından metabolize edilir. Diyabetik nefropati hem endojen hem de ekzojen insülin metabolizmasında bazı değişikliklere neden olur. Evre-V olarak tanımlanan SDBY'nde GFR'nin 20 mL/dk'nın altına inmesi sonucunda hem endojen hem de ekzojen insülinin klirensinde azalma, insülinin yarı ömründe uzama olur, dolayısıyla günlük kullanılan insülin ihtiyacı da azalır<sup>33</sup>.

Böbrek fonksiyon bozukluklarında insülin ve glukoz metabolizmasında önemli değişiklikler meydana gelir. Renal yetersizlikte böbrek ve karaciğerde insülin katabolizmasında azalma olur. Ayrıca GFR'nin 20 mL/dk'nın altına inmesiyle insülinin klirensinde düşme ve glukoneojenezde azalma olması, bir bakıma 'insülin direnci' oluşması ile sonuçlanır. Diğer taraftan, böbreklerde 1,25-dihidroksi-vitamin D<sub>3</sub> sentezinde azalmaya bağlı olarak sekonder hiperparatiroidi oluşması da insülin sentezinde azalmaya yol açar. Bir



Şekil 42.3. Kronik böbrek hastalarında glukoz-insülin homeostazi<sup>18</sup>.

<sup>18</sup>Williams ME, Garg R. *Am J Kidney Dis* 63(Suppl. 2): S22-S38, 2014

tarafından insülin sentezinin azalması, diğer taraftan oluşan insülin direnci hastada hiperglisemiyi artırmasına katkıda bulunur<sup>31</sup>. Böbrek yetersizliğinde böbreklerde glukoneojenezin ve insülin klirensinin azalması, katekolamin sentezindeki yetersizlik, üremik malnutrisyon ve iştahın azalması da hipoglisemi oluşmasına neden olur<sup>17,34,35</sup> (Şekil 42.3).

Söz konusu faktörlerin her birisi hem hiperglisemiye hem de kan glukoz regülasyonunda güçlüklereden olur. Bu sebeple, SDBY geliştiğinde hemodiyaliz uygulanacak her hastanın glisemi durumu yeniden değerlendirilmeli ve gerekirse tedavisi yeniden düzenlenmelidir.

*Kronik böbrek yetersizliğinde kullanılabilecek anti-diyabetik ilaçlar:*

**A. Oral antidiyabetik ilaçlar:** Etki mekanizmalarına göre insülin dışı hipoglisemik (OAD) ilaçlar aşağıda özetlenmiştir (Tablo 42.2);

- İnsülin rezistansını azaltan ilaçlar; glitazon ve metformin
- Hepatik glukoneojenezi baskılayanlar; öncelikle metformin ve daha az oranda glitazonlar
- Pankreas beta hücresinden insülin salınmasını uyarımlar sülfonilüreler ve glinidler
- Karbonhidratlı gıdaların absorpsiyonunu geciktirenler; alfa glukozidaz inhibitörleri
- Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri

Öncelikle, söz konusu ilaçların organizmada nasıl metabolize edildikleri ve hangi yolla ekskrete olduklarının hatırlanması gerekir<sup>36,37</sup>.

**Sülfonilüre grubu (SU) ilaçlar:** Diyabet tedavisinde amaç hipoglisemi ve kilo artışı yapmaksızın kan glukoz düzeylerinin regüle edilmesidir. Hipoglisemi, KBH'de yaşamı tehdit etmesi nedeniyle daha fazla önem taşımaktadır<sup>38</sup>.

**Gliklazid:** Gliklazidin tamamına yakın bir kısmı karaciğerde metabolize olduktan sonra inaktif metabolitlerine dönüşür, %60'ı inaktif metabolitler halinde böbreklerden atılır. Gliklazid'in GFR 30-60 mL/dk arasında bulunan diyabetli hastalarda kullanılabileceği bildirilmiştir, buna karşın GFR<15 mL/dk olan olgularda kullanılması kontrendikedir<sup>18,23,40</sup>.

**Gliburid ve Glibenklamid:** Karaciğerde metabolize olduktan sonra %50'si aktif metabolitler halinde böbrek ve safradan elimine olur. Orta derecede renal yetersizlikte (eGFR >60 mL/dk) kullanılabilir, buna karşın GFR<30 mL/dk olduğunda kullanılması kontrendikedir<sup>18,23,40</sup>.

**Glimepirid ve Glipizid:** Karaciğerde metabolize olur, %60'ı aktif metaboliti olarak renal yol ile ekskrete edilir; Orta derecede renal yetersizlikte (eGFR >60 mL/dk) kullanılabilir, buna karşın GFR 30-60 mL/dk ise doz azaltılarak ve dikkatle kullanılmalıdır. Ancak GFR<30 mL/dk'ın altındaki diyabetli

**Tablo 2.** Kronik böbrek hastalarında evrelere göre antidiyabetik tedavi seçimi<sup>23,39,40</sup>.

KBH Evresi (eGFR mL/dk)	1-2 (≥60)	3a (59-45)	3b (44-30)	4 (29-15)	Hemodiyaliz 5 (<15)
İnsülin	→	→	→	DOZ AZALTILMASI	→
Metformin	→	DOZ AZALTILMASI	→		
Gliklazid	→	→	→	DOZ AZALTILMASI	→
Glimepirid/Glipizid	→	DOZ AZALTILMASI	→		
Glibenklamid	→	DOZ AZALTILMASI	→		
Repaglinid	→	→	→	→	DOZ AZALTILMASI
Nateglinid	→	→	→	DOZ AZALTILMASI	→
Sitagliptin	→	→	→	DOZ AZALTILMASI	→
Vildagliptin	→	→	DOZ AZALTILMASI	→	→
Saksagliptin	→	→	→	DOZ AZALTILMASI	→
Linagliptin	→	→	→	→	→
Pioglitazon	→	→	→	DOZ AZALTILMASI	→
Eksenatid	→	DOZ AZALTILMASI	→		
Liraglutid	→	DOZ AZALTILMASI	→		
Akarboz	→	→	→	→	

olgularda kullanılması kontrendikedir<sup>18</sup>. Glimepirid ve glipezid, KBH'de kısmen kullanılabilen ilaçlardır<sup>18,23,40</sup>.

**Meglitid (Glinid) grubu ilaçlar:** Glinidlerin hem hipoglisemi hem de kilo artırıcı etkileri SU'lere kıyasla daha zayıftır<sup>39</sup>.

**Repaglinid:** Karaciğerde metabolize olduktan sonra inaktif metabolitine dönüşür, %10'dan daha azı inaktif metabolit olarak böbreklerden atılır. Renal yetersizliği olan ve gereğinde diyaliz uygulanan hastalarda doz azaltılmadan kullanılabilir<sup>23,40</sup>.

**Nateglinid:** Karaciğerde metabolize olur, yaklaşık %83'ü aktif metaboliti halinde ve yaklaşık %15'i ise değişikliğe uğramaksızın böbreklerden atılır. Yine de GFR 30-15 mL/dk arasında olan hastalarda doz azaltılarak ve dikkatle kullanılmalıdır. GFR <15 mL/dk altında olan diyabetlilerde ise kullanılması uygun değildir<sup>18,23,39,40</sup>.

**Metformin:** Yaklaşık %90'ı böbreklerden değişikliğe uğramadan atılır. Özellikle, tedavi kılavuzlarında, tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde olmazsa olmazlar arasında yer alan metforminin, ne yazık ki renal yetersizliği olan hastalarda kullanılması sakıncalıdır. Serum kreatinin düzeyinin kadınlarda 1.4 mg/dL, erkeklerde 1.5 mg/dL'nin üzerine çıkmış olması veya kreatinin klirensinin 60 mL/dk'nın altında bulunması metformin kullanımı için kontrendikasyon oluşturur.

Ayrıca metformin grubu ilaçların hipoksik koşullarda kullanılması, laktik asidoza neden olabilir. Son zamanlarda otoriteler metforminin eGFR <40 mL/dk (hatta <30 mL/dk) oluncaya kadar da kullanılabilirliğini ileri sürmektedir<sup>18</sup>. Bazı otörler ise eGFR45-60 mL/dk arasındaki olgularda metforminin doz ayarlaması yapılarak çok dikkatli kullanılmasını önermektedir<sup>39</sup>.

**Tiazolidindionlar (Glitazonlar):** Gerek rosiglitazon gerekse de pioglitazonun her ikisi de karaciğerde metabolize olur, rosiglitazonun yaklaşık %1'i pioglitazonun ise %5-10'nu renal yoldan eliminasyona uğrar. Rosiglitazon kalp yetersizliğine sebep olması ve akut miyokard infarktüsü riskini artırması nedeniyle ülkemiz de dahil olmak üzere pek çok yerde kullanımdan kaldırılmıştır. Günümüzde diyabet tedavisinde bu gruptan sadece pioglitazon kullanılmaktadır. Pioglitazon hipoglisemi yaratmaksızın kan glukoz düzeylerini regüle ettiği gibi hem renoprotektif hem de kardiyoprotektif etkilerinin olması nedeniyle, özellikle metformin kullanamayan diyabetik olgularda, tercih edilebilecek bir ilaçtır, ancak etkileri ve kontrendikasyonlarına dikkat edilmelidir. KBH'de doz azaltmasına gerek yoktur. Ancak su tutucu etkisinin olması nedeniyle özellikle konjestif kalp yetersizliği olan KBH'de kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Diyalizdeki hastalarda da su tutucu özelliğinin bulunması ve bu konuya ilişkin elimizdeki verilerin kısıtlı olması nedeniyle kullanılması sakıncalıdır. Diğer taraftan pioglitazonun



osteoporoz ve postmenopozal kadınlarda küçük kemik kırıklarına sebep olabileceği, ayrıca erkeklerde mesane kanseri riskini zayıf ölçüde arttırabileceğine yönelik gözlemsel veriye dayalı tam olarak kanıtlanamamış yayınlar olduğu dikkate alınmalıdır<sup>18,39</sup>.

**Alfa glukozidaz inhibitörleri:** Bu grubun üyesi olan akarbozun tamamına yakın kısmı gastrointestinal sistemde metabolize olduktan sonra %2'si aktif metaboliti şeklinde idrar, %51'i ise feçes ile elimine edilir. Bu grubun diğer bir üyesi olan miglitol ise, değişikliğe uğramadan %95'i üriner yolla ekskresyona uğrar. Bu nedenle alfa glukozidaz inhibitörlerinin, serum kreatinin düzeyi 2 mg/dL'nin üzerindeki ve eGFR 25 mL/dk'nın altındaki olgularda kullanılması sakıncalıdır<sup>18,39,40</sup>.

**DPP-4 inhibitörleri:** Hipoglisemi riskinin azlığı ve iyi tolere edilmeleri nedeniyle diyabetik KBH'de kan glukoz regülasyonu için kullanılabilen ilaçlardır. Sitagliptin, saksagliptin, alogliptin ve linagliptin grubu ilaçlar kan şekeri regülasyonu için FDA tarafından onay almıştır<sup>18</sup>.

**Sitagliptin:** Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır, %87'si değişikliğe uğramadan idrar, geri kalanı ise (%13) feçes ile atılır. eGFR >50 mL/dk ise 100 mg/gün, eGFR 30-50 mL/dk arasında ise 50 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. GFR <30 mL/dk'nın altındaki veya diyaliz tedavisi gören olgularda ise 25 mg/gün dozunda kullanılması önerilmesine rağmen bu konuya ilişkin sınırlı sayıda çalışma olması nedeniyle dikkatli olunmalıdır<sup>18,39,41</sup>. Sitagliptin metformin kombinasyonu ilaçların eGFR <45 mL/dk'nın altında kullanılması önerilmemektedir<sup>18</sup>.

**Vildagliptin:** Yaklaşık %20'si değişikliğe uğramadan, %80'ni ise inaktif metabolitlerine döndükten sonra; %85'i idrar, geri kalanı ise feçes ile atılır. GFR >50 mL/dk olan olgularda doz değişikliği yapılmaksızın (günde 2 kez, 50 mg) kullanılır. GFR <50 mL/dk ise doz %50 azaltılmalıdır<sup>18,23,39,40,42</sup>.

**Saksagliptin:** Yaklaşık %20-50'si karaciğerde metabolize olduktan sonra %20'si ise değişikliğe uğramadan idrar ile atılır. GFR >50 mL/dk olan olgularda doz değişikliği yapılmadan, GFR 15-50 mL/dk arasında 2.5 mg/gün dozunda kullanılması önerilse de GFR<30 mL/dk olan hastalarda kullanımına ilişkin veriler yetersizdir<sup>18,23,39,40,43</sup>.

**Linagliptin:** Vücuttan büyük oranda feçes ile, %1'lik kısmı ise böbreklerden atılır. GFR <30 mL/dk olan olgularda doz azaltılmasına gerek yoktur, diyalizdeki olgularda kullanımına ilişkin veriler kısıtlıdır<sup>18,23,39,40,44,45</sup>.

**B.İnsülin tedavisi:** Günümüzde renal yetersizlik olgularının tedavisi için önerilen en uygun tedavi seçeneği bazal-bolus insülin tedavisidir<sup>43</sup>. Çünkü söz konusu tedavi sayesinde fizyolojik insülin salgı dinamiğini taklit edebilmek ve dolayısı ile normoglisemiyi sağlamak olasıdır. Ancak, renal yetersizliği olan tip 1 veya tip 2 diyabetli olgularda yukarıda sözünü

ettiğimiz nedenlerden dolayı günlük insülin gereksiniminde azalma olabileceğinin hatırlanması gerekir<sup>34,46</sup>.

**1. Bazal insülinler:** Normal şartlarda öğün aralarında, gece boyunca ve açlıkta insülin düşük dozlarda salgılanarak normoglisemiyi sağlar ve sürdürür. Bazal insülinler de bu işlevleri üstlenmek için dizayn edilmiştir. Bazal insülinler hepatik glukoz üretimini düzenlemek suretiyle gece boyu glukoz üretimini baskılar, Yemek sonrası kan glukozunun yükselmesini dolaylı olarak önlemektedirler. Pankreas beta hücrelerinden günboynu sentezlenen insülinin yaklaşık %45-50'si bazal insülin ihtiyaçları için harcanır<sup>46</sup>.

**NPH insülin:** Özellikle, sabah açlık hiperglisemisi olan olgularda tercih edilen orta etkili bir insülinidir. Ancak, etki süresinin 12-16 saat kadar olması nedeniyle bazal insülin olarak etkisini gösterebilmesi için 12 saat arayla günde iki doz şeklinde kullanılması önerilmektedir<sup>46</sup>.

**Uzun etkili insülin analogları:** Ülkemizde glarjin ve detemir formları bulunmaktadır.

**Glarjin insülin:** Pik etkisi yoktur, yaklaşık 20-24 saate ulaşan sürede dolaşımda pik oluşturmaksızın sabit konsantrasyonda kalması nedeniyle bazal insülin olarak genellikle günde tek doz olarak uygulanırsa da bazı hastalarda ikinci doz gerekebilir<sup>49</sup>.

**Detemir insülin:** İnjesiyondan sonra albümine %98 oranında reversibl olarak bağlanır ve ardından yavaşça hedef dokulara dağılır, bazal insülin gereksiniminin karşılanabilmesi için özellikle tip 1 diyabetli olgularda günde 2 kez uygulanması gerekir. Detemir insülinin-albümin ile olan ilişkisi nedeniyle- nefrotik sendromda kullanılması önerilmemektedir<sup>49</sup>.

Uzun etkili insülin analogları kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlı olsa da insülin glarjin ile yapılan literatürdeki çalışmalar daha fazladır. Yapılan çalışmalarda HbA1c düzeyini azaltmada daha etkin olduğu ve ciddi hipoglisemi gelişme riskinin NPH insüline oranla daha az olduğu belirtilmektedir.

**2. Bolüs insülinler:** Renal yetersizlik gelişmiş diyabetik olgularda bolüs insülin olarak kısa etkili insülinler ve hızlı etkili insülin analogları arasında hangisinin tercih edileceği hakkında bir konsensüs yoktur.

**Kısa etkili insülinler:** Bilindiği gibi ana öğünlerden yaklaşık 20-30 dakika önce subkütan olarak uygulanır. Ancak pik etki sürelerinin (2-4 saatte) geç başlaması nedeniyle postprandiyal hiperglisemiyi önlemede yetersiz kalmaktadırlar. Ayrıca, etki sürelerinin yaklaşık 6-8 saat olması nedeniyle de hipoglisemi geliştirme riskleri fazladır<sup>34</sup>.

**Hızlı etkili insülin analogları:** Ana öğünlerden yaklaşık birkaç dakika önce subkütan olarak uygulanması hastalara yaşam esnekliği sağlar. Pik etkilerinin 1-3 saatte oluşması

nedeniyle de kısa etkili insülinlere kıyasla postprandiyal hiperglisemi için daha etkindirler. Kısa etkili insülinlere oranla hipoglisemi riskleri daha az, hipoglisemi semptomları daha hızlı düzelmektedir. Ancak bu olumlu etkilerinin yanı sıra, maliyetinin kısa etkili insülinlere oranla daha pahalı olması, güven profili ve klinik etkinlik konusundaki çalışmaların kısıtlı oluşu, gastroparezili olgularda hipoglisemi oluşturma riskinin fazla olması dezavantajları olarak gösterilebilir<sup>35</sup>.

Hemodiyaliz uygulanan ve kısa etkili insülinler ile yeterli yanıt alınamayan diyabetli olgularda hızlı etkili insülin analoglarının kullanılabileceği bildirilmektedir<sup>47</sup>. İnsülin tedavisi kullanan ve hemodiyaliz uygulanan olgularda diyaliz günü insülin dozunda ayarlama yapılması konusunda değişik görüşler vardır. Masanori ve ark. tarafından yapılan ve iyi glisemik kontrollü (HbA1c < %7, n=8) ile kötü glisemik kontrollü (HbA1c > %7, n=8) toplam 16 olguyu kapsayan çalışmada hemodiyaliz öncesi, hemodiyalizin 2., 4. ve 6. saatlerinde immünoreaktif insülin düzeyleri ölçülerek gün boyu glisemi düzeyleri izlenmiştir. Kötü glisemik kontrollü grupta immünoreaktif insülin düzeyleri, diyaliz öncesi, diyaliz süresi ve sonrasında yüksek saptanmış; buna karşın, iyi glisemik kontrollü grupta ise immünoreaktif insülin düzeyleri diyaliz öncesi, diyaliz süresinde ve diyalizi izleyen saatlerde diğer gruba kıyasla daha düşük bulunmuştur<sup>48</sup>. Kötü glisemik kontrollü olguların ortalama 200 mg/dL plazma glukoz düzeyi ile hemodiyalize girdikleri, diyalizin 1. ve 2. saatlerinde plazma glukoz düzeyleri 130-140 mg/dL'ye indiğinde kontrinsülin hormonların aktive olması sonucunda (Somogy fenomeni) kan glukoz değerlerinin süratle 250-300 mg/dL'ye çıktığı ve gün boyu hipergliseminin sürdüğü gözlenmiştir. Buna karşın, iyi glisemik kontrollü olguların diyalize ortalama 110 mg/dL ile girdikleri, diyalizin 1. saatinde plazma glukoz düzeyinin 190 mg/dL'ye çıktığı, diyalizin ortalarında (2.-3. saatlerinde) 110-120 mg/dL'ye düştüğü ve gün boyu normoglisemik değerlerin devam ettiği saptanmıştır<sup>49</sup>.

Hemodiyaliz günü en sık karşılaşılan sorunlar öğün düzeninin bozulması, öğün atlanmasına bağlı acıkma hissinin artışı ve buna bağlı olarak hastalarda diyet dışı yemek yeme isteğinin oluşmasıdır. GFR 10-50 mL/dk arasında olan olgularda daha önce kullanılan toplam insülin dozunda %25, GFR<10 mL/dk olan olgularda ise toplam insülin dozunda ortalama %50 azalma yapılması önerilmektedir<sup>49</sup>.

**C. GLP-1 reseptör agonistleri:** Bu grup ilaçlar metformin monoterapisi veya birkaç oral antidiyabetik ilacın bir arada kullanılmasına rağmen hedef glisemik değerleri sağlanamayan, özellikle kilo artışının önlenemediği obez olgularda tercih edilmektedir. İnsülin tedavisi kilo arttırırken GLP-1 agonistlerinin kilo azaltıcı etkileri vardır<sup>39</sup>.

**Eksenatid:** Glomerüler filtrasyon ile ekskrete edilmeleri nedeniyle eGFR 30 mL/dk'nın altındaki olgularda kullanılması kontrendikedir. Özellikle eGFR 30-60 mL/dk arasındaki olgularda ise doz azaltılarak ve dikkatle kullanılmalıdır<sup>23,39,40</sup>.

**Liraglutid:** İdrar veya feçesle elimine olmaz. eGFR 50 mL/dk'nın üzerindeki olgularda kullanılması önerilirken, GFR 50 mL/dk'nın altındaki olgularda kullanımına ilişkin bilgiler sınırlıdır. Ciddi böbrek yetersizliğinde kullanılması önerilmemektedir<sup>39,50</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Arora S. Renal function in diabetic nephropathy. *World J Diabetes*, 21: 48-56, 2010.
2. Süleymanlar G, Seyahi N, Altıparmak MR, Serdengeçti K. Current status of renal replacement therapy in Turkey: A summary of Turkish Society of Nephrology 2009 Annual Registry Report. *Turk Neph Dial Transpl*, 20(1): 1-6, 2011.
3. Williams ME, Stanton RC. Management of diabetic kidney disease. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, Editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th Ed. Boston, Lippincott William&Wilkins, p. 925-50, 2005.
4. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 26(Suppl. 1): 94-98, 2003.
5. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*, 339: 69-75, 1998.
6. Fioretto P, Barzon I, Mauer M. Is diabetic nephropathy reversible? *Diabetes Res Clin Pract*, 104(3): 323-28, 2014.
7. Daneman D. Early Diabetes-related complications in adolescents. *Horm Res*, 63: 75-85, 2005.
8. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*, 41: 1-12, 2003.
9. Komers R, Lindsley JN, Oyama TT. Immunohistochemical and functional correlations of renal cyclooxygenase-2 in experimental diabetes. *J Clin Invest*, 107(7): 889-98, 2001.
10. Sharma K, McGowan TA. TGF-β in diabetic kidney disease: Role of novel signaling pathways. *Cytokine Growth Factor Rev*, 11: 115-23, 2000.
11. Zhang Q, Ames JM, Smith RD, et al. A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: Probing the pathogenesis of chronic disease. *J Proteome Res*, 8: 754-69, 2009.
12. Busch M, Franke S, Rüster C, Wolf G. Advanced glycationend-products and the kidney. *Eur J Clin Invest*, 40: 742-55, 2010.
13. Noh H, King GL. The role of protein kinase-C activation in diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 72: 549-553, 2007.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 345: 851-60, 2001.
15. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al, for the RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 345: 861-69, 2001.
16. Süleymanlar G. Kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği: Tanımı, evreleri ve epidemiyolojisi. *J Int Med Sci*, 3(38): 1-7, 2007.
17. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline. Behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int*, 85(1): 49-61, 2014.
18. Williams ME, Garg R. Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 63(Suppl. 2): S22-S38, 2014.
19. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cystatin-C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med*, 142: 497-505, 2005.
20. Perkins BA. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 18: 1353-61, 2007.
21. Ritz E. Minor renal dysfunction: An emerging independent cardiovascular risk factor. *Heart*, 89: 963-64, 2003.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 28(Suppl. 1): S4-S36, 2005.

23. National Kidney Foundation - KDOQI. Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*, 60(5): 850-86, 2012.
24. Harita N, Hayashi T, Sato KK, et al. Lower serum creatinine is a new risk factor of type 2 diabetes: the Kansai Healthcare study. *Diabetes Care*, 32: 424-26, 2009.
25. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16: 31-41, 1976.
26. Rychlík I, Jancová E, Tesar V, et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 19(12): 3040-49, 2004.
27. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int*, 60: 2041-55, 2001.
28. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive therapy on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med*, 329: 977-86, 1993.
29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS). *Lancet*, 352: 837-53, 1998.
30. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 36(Suppl. 1): 34-37, 2013.
31. Doultou TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension*, 45(5): 880-86, 2005.
32. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, et al. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care*, 25: 608-13, 2002.
33. Iglesias P, Diez JJ, Iglesias P, Diez JJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist in renal disease. *Eur J Endocrinol*, 154: 613-21, 2006.
34. Kovesdy CP, Sharma K, Kalantar-Zadeh K. Glycemic control in diabetic CKD patients: Where do we stand? *Am J Kidney Dis*, 52(4): 766-77, 2008.
35. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial*, 17(5): 365-70, 2004.
36. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 55(5): 865-79, 2007.
37. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, 298(17): 2038-47, 2007.
38. Schejter YD, Turvall E, Ackerman Z. Characteristics of patients with sulphonylurea-induced hypoglycemia. *J Am Med Dir Assoc*, 13(3): 234-38, 2012.
39. Zanchi A, Lehmann R, Phillippe J. Antidiabetic drugs and kidney disease Recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. *Swiss Med Wkly*, 142: w13629, 2012.
40. Bailey CJ, Bay C. Diabetes therapies in renal impairment. *Br J Diabetes Vasc Dis*, 12(4): 167-71, 2012.
41. Sitagliptin. Summary of product characteristics. Revised 12 March 2012. [www.medicines.org.uk/emc/medicine/19609](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19609).
42. Vildagliptin. Summary of product characteristics. Revised 2 February 2012. [www.medicines.org.uk/emc/medicine/20734](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20734).
43. Saxagliptin. Summary of product characteristics. Revised 11 January 2012. [www.medicines.org.uk/emc/medicine/22315](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22315).
44. Linagliptin. Summary of product characteristics [www.medicines.org.uk/EMC/medicine/25000](http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/25000).
45. Sloan L, Newman J, Sauce C, et al. Safety and efficacy of linagliptin in type 2 diabetes patients with severe renal impairment. *Diabetes Metab*, 10: 811-23, 2008.
46. Iglesias P, Diez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Metab*, 10: 811-23, 2008.
47. Mak RH. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin Dial*, 13: 4-8, 2000.
48. Masanori Abe, Kaizu K, Matsumoto K. Evaluation of hemodialysis-induced changes in plasma glucose and insulin concentrations in diabetic patients: Comparison between the hemodialysis and non-hemodialysis days. *Ther Apher Dial*, 11(4): 288-95, 2006.
49. Karakoç A. Diabetic nephropathy and its treatment. *Türkiye Klinikleri J Endocrine-Special Topics*, 1(1): 1-11, 2008.
50. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*, 375: 1447-56, 2010.



# 43

## DİYABET VE SİNİR SİSTEMİ: PERİFERİK NÖROPATİ

Prof. Dr. Canan ÖZYARDIMCI ERSOY

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

### ÖZET

Diyabetik nöropati, diabetes mellitusun en sık görülen ve en fazla morbidite ve mortaliteye yol açan komplikasyonudur. Diyabetik nöropatiye yol açan patogeneze sorumlu başlıca nedenler hiperglisemi, oksidatif stres, mikrovasküler yetersizlik, defektif nörotropizm ve otoimmünite ilişkili sinir destrüksiyonudur. Klinik olarak nöropatiler diffüz ve fokal nöropati olarak iki gruba ayrılmaktadır. Farklı nöropati tipleri aynı hastada eş zamanlı bulunabilmektedir. Diffüz nöropatilerden olan distal simetrik sensorimotor polinöropati en sık görülen ve sinir uzunluğuna bağımlı olan bir nöropati tipidir. Bu nöropati tipinde duysal akson kaybını motor kayıp izler. Diyabetik periferik nöropatinin tanısında semptom ve bulgular ve sinir ileti çalışmaları birlikte değerlendirilmelidir. Elektromiyografi sinir ileti çalışmalarında en sık kullanılan ve en duyarlı olan yöntemdir. Diyabetik periferik nöropatide tedavi glisemik kontrol, ayak bakımı ve ağrı tedavisini içerir. Ağrı için çeşitli farmakolojik tedavi alternatifleri bulunmaktadır. Diyabetik periferik nöropatide izlem önemlidir. Diyabetik ayak görülme sıklığı arttığından hastalar bu açıdan da takip edilmelidir.

### 43.1 GİRİŞ

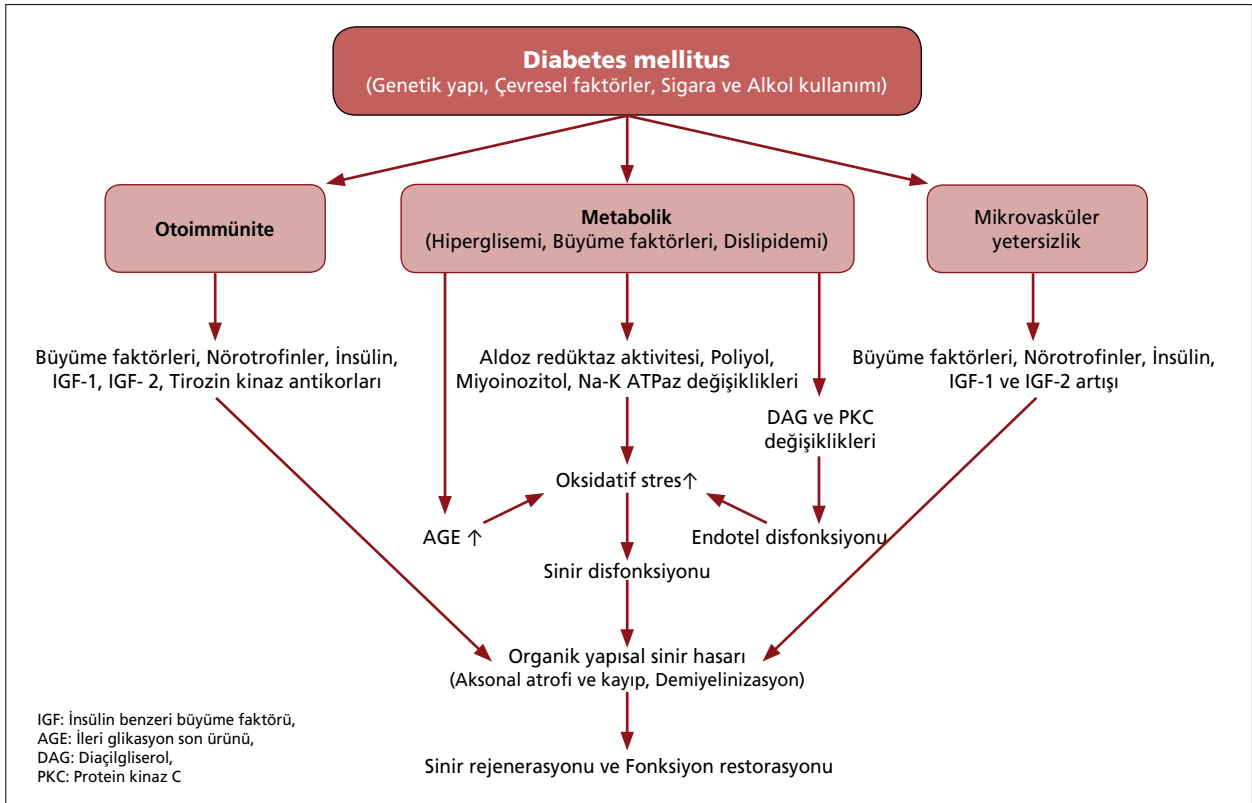
Diyabetik nöropati, diabetes mellitusun (DM) en sık görülen, en fazla morbidite ve mortaliteye yol açan komplikasyonudur. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen nöropati tipi olup travmatik olmayan amputasyonların %50-75'inden sorumludur. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duysal polinöropati infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir. Nöropati varlığı ampütasyon sıklığını 1.7 kat artırmaktadır. Prevalansı nöropatiyi tanımlamakta kullanılan metodların ve kriterlerin değişkenliğine bağlı olarak %10 ile 90 arasında bildirilmektedir. Tüm diyabet tiplerinde diyabetik nöropati görülmektedir. Tip 2 DM hastalarında tanı anında klinik olarak %8 civarında periferik nöropati mevcutken; bu oran 10 yıldan sonra %40'lara ulaşmaktadır. Tip 1 DM hastalarında tanı anında nöropati saptanmazken tanıdan 5 yıl sonra nöropati görülmeye başlanmaktadır<sup>1,2</sup>.

### 43.2 DİYABETİK NÖROPATİNİN PATOGENEZİ

Diyabetik nöropatiye yol açan patogeneze sorumlu başlıca nedenler persistan hiperglisemi, oksidatif stres, mikrovasküler yetersizlik, defektif nörotropizm ve otoimmünite bağımlı sinir destrüksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Sigara kullanımı, alkol alımı, düşük sosyokültürel düzey ve renal yetersizlik nöropatinin oluşumu ve progresyonu için patogeneze katkı sağlayan diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır. Diyabetik nöropati patogenezinde rol oynayan başlıca faktörler Şekil 43.1'de gösterilmiştir<sup>1</sup>.

#### 43.2.1 Hiperglisemi

Persistan hiperglisemi, polyol yolunun aktivasyonu, *miyoinozitol* düzeyinin azalması ve proteinlerin nonenzimatik glukozillenmesi ile sinirleri etkileyebilmektedir.



Şekil 43.1. Diyabetik nöropati patogenezinde rol oynayan başlıca faktörler<sup>1</sup>.

Sinir sistemi hücrelerinin glukoz alımı insülininden bağımsızdır. Kanda glisemi düzeyleri arttıkça intrasellüler glukoz düzeyleri de artmaktadır. Normalde intrasellüler glukozun çoğu heksokinaz enzimi ile *glukoz-6-fosfat*'a dönüştürülür. Hiperglisemi sırasında heksokinaz doygun olduğu için glukoz polyol yoluna girerek sırasıyla *aldoz redüktaz* ve *sorbitol dehidrogenaz* enzimleri aracılığıyla önce sorbitole, sonra da fruktoza dönüşmektedir. Schwann hücreleri tarafından üretilen aldoz redüktaz enzimi polyol yolu için hız kısıtlayıcı basamaktır. Polyol yolunun aktivasyonu miyoinozitol deplesyonuna, *protein kinaz C (PKC)* aktivitesinin bozulmasına ve *sodyum-potasyum adenozin trifosfat (Na-K ATPaz)* aktivitesinin azalmasına yol açarak sinir ileti hızının yavaşlamasına neden olmaktadır. Sorbitol ve fruktoz, sinir hücresi membranından geçemediğinden hücre içinde kalır ve hücre içi ozmolarite ve buna bağlı olarak su tutulumu artar. Sinir hücresi içerisinde sorbitol artışı, hücrelerin oksidasyon ve redüksiyon fonksiyonunda rol oynayan *nikotin adenin dinükleotid fosfat (NADPH)* ve *glutasyon* depolarında azalmaya, Na-K ATPaz aktivitesinde değişme ile birlikte, akson içinde sodyum birikimine neden olmaktadır. Polyol yolu aktivitesinin artışına bağlı NADPH'deki bu azalma nöromodülatör ve vazodilatör etkiye sahip *nitrik oksit*'in üretilmesini azaltır. Bu durum sinir kan akımında azalmaya neden olur. Sonuç olarak sinir iletim hızında yavaşlama (azalma) ve sinirde yapısal bozulma görülür. Hem glukoz hem de sorbitolun hücre ve dokular tarafından miyoinozitol alımı için yarışmaya

girmeleri nedeniyle miyoinozitol düzeyi azalır. Polyol birikimi de *diaçil gliserol* sentezi için gerekli *fosfoinozitol*'ü azaltarak miyoinozitol sentezini baskılar<sup>1-3</sup>.

Glukoz nonenzimatik olarak proteinlerle birleşebilmektedir. Hiperglisemide proteinlerin glukozilasyonu, fonksiyonlarında değişikliklere neden olmaktadır. Nonenzimatik glukozilasyona uğramış proteinler çapraz bağlı glikoproteinlere diğer bir adlandırma ile *ileri glukozilasyon son ürünleri (advanced glycation end products: AGE)*'ne dönüşür. AGE oluşumu glukoz düzeyi ve hipergliseminin süresine bağlı olarak artar. Miyelin proteinlerinin glukozilasyonu sinir iletiminin bozulmasına yol açmaktadır. AGE endonörium içinde özellikle aksonlarda endonöral kapillerlerde ve perinöriumda yerleşerek aksonal transportu bozabilmektedir<sup>1-3</sup>.

### 43.2.2 Oksidatif Stres

Hiperglisemik ortamda glukoz otooksidasyonu, *reaktif oksijen radikalleri*'nin oluşumu ve bunların temizleyicilerinin (*glutasyon, katalaz, superoksid dismutaz*) azalması ile oksidatif hasarın artmasına neden olabilmektedir. Serbest oksijen radikalleri endotelde üretilen nitrik oksit üretimini baskılayarak sinirlerde kan akımını azaltarak ya da doğrudan toksik etki ile dejenerasyon oluşturabilmektedir<sup>1-3</sup>.

### 43.2.3 Mikrovasküler Yetersizlik

Damarlardaki yapısal değişiklikler; arteriyel incelleme, arteriovenöz şant, yeni damar oluşumu, intimal hiperplazi ve hipertrofidir. Vasa nervorumların bazal membranlarında çift katmanlı yapı meydana gelir, lümenleri daralmıştır. Diyabette görülen trombosit aktivasyonu ve fibrinojen artışının nöropati ve mikroanjyopati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Endonöral hipoksi sinir kan akımında azalma ve vasküler rezistansta artış ile oluşmakta, sinir gövdesi ve aksonunda dejenerasyona yol açmaktadır<sup>1-3</sup>.

### 43.2.4 Defektif Nörotropizm

Periferik sinir sisteminde başlıca üç büyüme faktörü vardır. Bunlar;

- Nörotrofinler (NF)
- İnsülin-benzeri büyüme faktörü (IGF)
- Sitokin-benzeri büyüme faktörü'dür.

Periferik sinirlerde NF reseptörleri mevcuttur. Nöropatisi olan diyabetlilerde dolaşımda NF düzeyleri düşüktür. NF düzeyindeki azalma ile nöropatinin şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. IGF-1 ve IGF-2 gibi faktörlerin Schwann hücrelerinin yanısıra, duyuşal, sempatik ve motor nöronlar üzerinde nörotrofik etkileri gösterilmiştir. IGF düzeylerinde azalma ile sinir rejenerasyon kapasitesinde azalma arasında paralellik söz konusudur. Periferik sinir sisteminde bulunan sitokin benzeri büyüme faktörlerinden *silyer* ve *glial-derive nörotropik faktör* akson yapısının korunmasında önemli rol oynar<sup>1-3</sup>.

### 43.2.5 Otoimmünite

Büyüme faktörleri, nörotrofinler, insülin, IGF-1 ve IGF-2, tirozin kinaz, glutamik asit dekarboksilaz, fosfolipidler ve parasempatik sisteme karşı oluşan antikörlerin yaptığı nöral hasara ait sınırlı veri bulunmakla birlikte; otoimmünite, özellikle duyuşal sinir toksisitesi ile ilişkilendirilmektedir<sup>1,3</sup>.

## 43.3 DİYABETİK NÖROPATİNİN TANIM, SINIFLAMA VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Diyabetli bir hastada nöropati yapan tüm diyabet-dışı nedenler dışlandıktan sonra duyuşal, motor ve otonom liflerin etkilenmesi ile gelişen, klinik ve subklinik seyir izleyen nöropatilere diyabetik nöropati denir. Diyabetik nöropati tanısı için hastanın diyabetinin olması ya da uygulanan testler sonucunda bozulmuş açlık glisemisi veya bozulmuş glukoz toleransı saptanmış olması gereklidir. Prediyabeti ya da diyabeti olmayanlarda diyabetik nöropati tanısından bahsedilemez<sup>4</sup>.

### 43.3.1 Diyabetik Nöropatinin Sınıflaması ve Kliniği

Diyabetik nöropatiler subklinik veya klinik olarak aşikar olabilir. Klinik nöropatiler diffüz ve fokal nöropati olarak iki gruba ayrılmaktadır<sup>5</sup>:

#### A. Diffüz nöropati

- Distal simetrik sensorimotor polinöropati
  - Küçük lif nöropatisi
  - Büyük lif nöropatisi
  - Mikst nöropati
- Otonomik nöropati

#### B. Fokal nöropati

- Mononöropati (periferik ve kraniyal)
- Mononöropati multipleks
- Pleksopati

Diffüz nöropatilerden olan distal simetrik sensorimotor polinöropati en sık görülen *diyabetik nöropati* tipidir. Diyabetin süresi ile polinöropatinin ortaya çıkışı arasındaki süre değişkendir<sup>1,5</sup>.

Distal simetrik sensorimotor polinöropati sinir uzunluğuna bağımlı bir nöropati tipidir. Sensoriyal akson kaybını ciddi olgularda motor akson kaybı izler<sup>4</sup>. Klinikte yoğun olarak tutulan sinir liflerinin tipine göre belirti ve bulgular görülür. Büyük liflerin tutulumuna bağlı olarak vibrasyon ve derin duyu kaybı görülürken, küçük liflerin tutulumunda nöropatik ağrı, dokunma duyusunu hissetmekte azalma ve sıcaklık hissinde değişiklik ortaya çıkar. Motor lif tutulumunun tabloya eklenmesi ile de motor bulgular görülür. Şikayetler genellikle ayak parmaklarında başlar yukarı doğru ilerler. Zamanla ayaklar ve diz altı bölgesi etkilenir. Belirti ve bulgular diz bölgesine kadar ilerlediğinde ellerde, dirseklere ulaştığında, genellikle gövde de semptomlar görülür. Hastalar sıklıkla tutulan bölgelerde iğnelenme, karıncalanma, keçeleşme ve uyuşukluk hissi tarif eder. Ağrı varsa sıklıkla yanıcı ve batıcı karakterdedir. Ağrı şiddetli olabilir ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir<sup>4,6</sup>.

Diyabette görülen distal simetrik sensorimotor polinöropatide motor tutulum ön planda değildir. Distal kaslarda, özellikle ayak bileği dorsifleksiyon ve baş parmak ekstansörlerinde, hafif güçsüzlük görülür. Proksimal kaslarda tutulum görülmez. Derin tendon refleksleri abolik veya hipoaktif olup vibrasyon duyusu etkilenmiştir. Dokunmakla hiperesteti vardır<sup>1,4,6</sup>.

Sinir ileti çalışmalarında duyuşal ve motor amplitüdlere azalma, ileti hızında normalin alt sınırınının %75'inin altında olmayan hafif dereceli yavaşlama saptanabilir. Duyusal sinir ileti çalışmalarında ve distallerde bozukluklar daha belirgindir. Öncelikle duyuşal amplitüdlere alınamaması,

daha sonra motor yanıtların bozulması beklenir. Küçük lif tutulumu ile giden ve belirgin klinik şikayetleri olan hastalarda sinir ileti çalışmaları normal olabilir<sup>4</sup>.

Fokal nöropatilerden en sık görülenler üst ve alt ekstremiteleri etkileyen *periferik mononöropati* olarak ta bilinen *tuzak nöropatiler*'dir. Tuzak nöropatiler, sinirlerin anatomik olarak dar kanallardan geçerken uğradıkları kronik bası nedeni ile hasarlanmaları sonucu ortaya çıkan mononöropatilerdir. Üst ekstremitede medyan sinir karpal tünelde, ulnar sinir kübital tünelde, alt ekstremitede peroneal sinir fibula başında, lateral kutanöz femoral sinir inguinal kanalda tuzaklanabilir. Tüm diyabetik nöropatilerin %5.8'i medyan sinir, %2.1'i ulnar sinir tuzaklanması ile görülmektedir<sup>1</sup>. Tuzak nöropatilerin yaş, cinsiyet, diyabetin süresi ve tedavisi ile ilişkisi yoktur. Diyabet, ilk tanı anında tuzak nöropatiler ile ortaya çıkabilir. Tanıda anamnez, klinik, fizik muayene bulguları ve elektrofizyolojik testler önemlidir. Tuzaklanma bölgesinde ileti hızında yavaşlama, ileti blokları, uzun süreli basılarda duysal ve motor yanıt amplitüdlerinde düşmeler gözlenir. Tuzak nöropatiler polinöropati zemininde de gelişebilir. Polinöropatinin tabloya eşlik ettiği durumlarda ise sinir ileti çalışmalarını yorumlamak zorlaşır<sup>1,4</sup>.

Karpal tünel sendromu tanısında el bileğinde lokalize, geceleri artan ve hastayı uykudan uyandıran şiddetli ağrı varlığı, fizik muayenede ise medyan sinirin innerve ettiği ilk 3 parmakta duyu kaybının bulunması önemlidir. Tenar kaslarda atrofi ve motor güçsüzlük izlenir. Sinir ileti çalışmalarında anormal elektrofizyolojik bulguların olması *karpal tünel sendromu* tanısını destekler. Ulnar sinirin kübital olukta basıya uğradığı *kübital oluk sendromu*'nda, ağrı dirsek bölgesine lokalizedir. Fizik muayenede 4 ve 5. parmaklarda duyu kusuru vardır. Interosseal kaslarda atrofi, parmak abduksiyon ve adduksiyonunda motor güç kaybı bulunur<sup>1,4,6</sup>.

Polinöropati ile giden tuzak nöropatili hafif olgularda cerrahiden kaçınılmalı, medikal tedavi ve karpal tünel sendromunda atelleme önerilmelidir. Palyatif tedavide antiinflamatuvar ilaçlar ve steroid injeksiyonu yararlı olabilir. Belirgin duysal ve motor kaybın bulunduğu, orta ve ileri dereceli tuzaklanmalarda, polinöropati olsa da cerrahi tedavi gündeme gelmelidir<sup>1,4</sup>.

Bir diğer mononöropati tipi olan ve özellikle 50 yaş üzerindeki hastalarda akut olarak gelişen *kraniyal nöropatiler*'de ilk akla gelmesi gereken nedenlerden biri diyabettir. En sık 3. (okülomotor), 4. (troklear) ve 6. (abdüssens) sinir tutulumları görülür.

Üçüncü sinir tutulumunda ani gelişen retro ya da periorbital şiddetli ağrıyı takiben pitoz ve eşlik eden diplopi saptanır. Hasta yukarı, aşağı ve içe bakamaz. Pupilla refleksi korunur.

Dördüncü sinir tutulumu tek taraflı ve akut başlangıçlıdır. Ağrı ve özellikle aşağı bakışta diplopi tanımlanır. Muayenede aşağı içe bakış kısıtlıdır. Pupilla refleksi normaldir.

Altıncı sinir tutulumu akut gelişimlidir. Ağrı ve dışa bakış kısıtlılığı ile birlikte diplopi görülür.

Tüm kraniyal sinir tutulumlarında ayırıcı tanıda manyetik rezonans (MR) görüntüleme önemlidir. Kraniyal sinir tutulumları genellikle 3-6 ay içinde kendiliğinden geriler. Genellikle ağrının giderilmesi dışında tedavi gerekli değildir<sup>4</sup>.

Asimetrik polinöropati adı da verilen *mononöropati multipleks* ise birden fazla mononöropati birlikteliğine verilen addır<sup>1</sup>.

*Pleksopatiler* torasik ve lomber sinir köklerinin tutulumu ile ilişkilidir. Diyabetik *trunkal radikülönöropati* daha çok orta yaş grubundaki hastalarda ve daha sık olarak erkeklerde görülmektedir<sup>1</sup>. İki farklı şekilde seyreder. İlki ilerlemiş polinöropati olgularında görülen göğüs ve karın ön bölgesinde, orta hatta, göreceli olarak simetrik duysal belirtilerle ortaya çıkan şekildedir. Nöropatinin interkostal sinirlerin uç kısımlarını tutması ile ilişkilidir. Yanma ve ağrı hissi tanımlanır. Ağrı ani başlayabilir ya da haftalar içinde gelişebilir. Genellikle tek taraflıdır. Ağrının niteliği pozisyonla ve günlük yaşam aktiviteleriyle değişiklik göstermez. İkinci trunkal nöropati tipi ise torakal köklerin tutulması ile görülen bir *radiküler sendrom*'dur. Tutulan köklerin sayısına ve lokalizasyonuna göre bulgular değişkenlik gösterir. Tutulan kök dermatomuna uygun hipoestezi, hiperpati saptanabilir. Tanı, klinik ve elektromiyografi (EMG) ile konur. EMG'de tutulan kökler tarafından innerve edilen paraspinal, interkostal ve abdominal kaslarda pozitif keskin dalgalar ve fibrilasyon potansiyelleri gözlenir. Genel olarak iyi prognozudur, 4-6 ay içinde genellikle kendiliğinden düzelir. Ağrının tedavisinde ağrılı nöropatilerde uygulanan protokol uygulanır<sup>1,4,6</sup>.

#### 43.4 DİYABETİK PERİFERİK NÖROPATİNİN TANISI

Diyabetik periferik nöropatinin tanısında semptom ve bulgular ve sinir ileti çalışmaları birlikte değerlendirilmelidir. Diyabetik periferik nöropati semptom ve bulguların varlığına göre evrelere ayrılır (Tablo 43.1)<sup>8</sup>.

Amaç, tanıyı erken koyarak hastanın olası komplikasyonlardan korunmasını ve gerekli tedavilerin başlatılabilmesini sağlamaktır. Diyabetik nöropatide tanı koymadaki zorluk varolan diyabetik periferik nöropati üzerine diğer nöropati tiplerinin eklendiği ya da nöropati yapan diğer nedenlerin ayırtılamadığı durumlardır. Diyabetik distal simetrik polinöropatinin ayırıcı tanısında üremi, folik asit ve B12 vitamini eksikliği, hipotiroidi, akut intermitan porfiria gibi metabolik nedenler; human immune deficiency virus (HIV), Lyme hastalığı, postherpetik nevralji gibi enfeksiyöz nedenler; alkol, kurşun, çinko ve arsenik gibi ağır metaller; endüstriyel hidrokarbonlar ve çeşitli ilaçlarla (vinkristin, sisplatin) meydana gelen toksik durumlar; sarkoidoz, lepra, periarteritis



Tablo 43.1. Diyabetik periferik nöropatinin evreleri<sup>8</sup>

Evre		Özellikler
Evre 0: Klinik nöropati yok		Semptom ve bulgu yok
Evre 1: Klinik nöropati yok		Semptom ve bulgu yok, nörofizyolojik değişiklikler var
Evre 2: Klinik nöropati	Ağrılı	Kronik <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gece artan yanıcı veya batıcı ağrı, iğnelenme</li> <li>• Refleksler azalmış ya da kaybolmuş</li> </ul>
		Akut <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daha nadir</li> <li>• Yaygın</li> <li>• Hiperestezisi olabilir</li> <li>• İnsülin tedavisinin başlanması ile ilişkili</li> <li>• Normal nörolojik muayene veya minör duyuş bulgular</li> <li>• Genellikle refleks kaybı yok</li> </ul>
	Ağrısız <ul style="list-style-type: none"> <li>• His kaybı</li> <li>• Isı duyusunda azalma</li> <li>• Refleks kaybı</li> </ul>	
Evre 3: Klinik nöropatinin geç komplikasyonları		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ayak lezyonları (ülserler)</li> <li>• Amputasyon</li> <li>• Nöropatik deformite (Charcot eklemi)</li> </ul>

nodosa, sistemik lupus eritematozus gibi diğer konnektif doku hastalıkları; paraneoplastik sendromlar, lösemi ve lenfomalar, disproteinemi, paraproteinemi, amiloidoz ve herediter nöropatiler akla getirilmelidir<sup>1,7,8</sup>.

Diyabetik nöropati tanısı için ilk aşama iyi bir anamnez alınması ve nörolojik muayene yapılmasıdır. Periferik duyu değerlendirilmesi için kullanılan yöntemler Tablo 43.2'de verilmiştir. Nörolojik muayene ile nöropatinin yaygınlığı ve tipi ortaya konarak tetkikler ve sinir ileti çalışmaları planlanır<sup>1,4,6</sup>.

Sinir ileti çalışmalarında en sık kullanılan ve en duyarlı yöntem EMG'dir. Özellikle duyuş sinir ileti çalışmalarında, erken dönemde teşhiste önemli ve hassas bir testtir. Duyuş sinir aksiyon potansiyeli ve bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdülerinde düşme, ek olarak sinir ileti hızlarında yavaşlama görülür. Küçük lif tutulumu ile giden polinöropatilerde EMG ile tanı koymak güçtür<sup>4,9</sup>.

Diyabetik nöropatinin tanı ve takibinde kullanılmak üzere farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan 'Michigan Diyabetik Nöropati Skoruması', ayakların inspeksiyonu (kuru cilt, kallus, fissür, infeksiyon ve deformite varlığı), duyuş değerlendirme (vibrasyon, ağrı ve dokunma), kas gücü ve reflekslerin değerlendirilmesi esasına dayanır.

Tablo 43.2. Nörolojik muayenede kullanılan testler<sup>8</sup>

İğne (pin-prick) testi	Tek kullanımlık bir iğne kullanılır (ağrı ve duyuş)
Hafif dokunma	Pamuk kullanılır (duyuş)
Vibrasyon testi	128 Hz'lik diyapozon kullanılır (duyuş)
Basınç algılama	10 gram monofilament kullanılır (duyuş)
Ayak bileği refleksi	Ayak bileği ile diz refleksleri karşılaştırılır

Ayrıca beş sinire (sural, peroneal motor, medyan duyuş ve motor, ulnar duyuş) sinir ileti çalışması yapılarak diyabetik nöropatinin tanı ve evrelemesi yapılabilmektedir. Kolay uygulanabilirliği epidemiyolojik çalışmalarda da kullanılabilirliğini sağlamaktadır<sup>9</sup>.

## 43.5 DİYABETİK PERİFERİK NÖROPATİNİN TEDAVİSİ

Diyabetik periferik nöropatide tedavi üç grupta toplanır.

- Glisemik kontrol
- Ayak bakımı
- Ağrı tedavisi

Optimal glisemik kontrol diyabetik nöropatinin prevansiyonunda çok önemlidir. *Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar Çalışması*'nda (*Diabetes Control and Complications Trial: DCCT*) intensif tedavi alan ve optimal glisemik kontrol sağlanan tip 1 DM hastalarının 5 yıllık izleminde klinik olarak nöropatisi olanlarda sinir ileti hızının arttığı gösterilmiştir<sup>10</sup>. Bu gruptaki hastaların 2012 yılında yapılan sistemik taramasının sonuçlarına göre glukoz kontrolünün iyileştirilmesinin sinir ileti hızını ve vibrasyon eşliğini düzelttiği gösterilmiştir<sup>11</sup>. Optimal glisemik kontrolün yanı sıra dislipidemisinin ve hipertansiyonun iyi kontrol edilmesi, sigara ve alkol kullanımının engellenmesi diyabetik nöropati de dahil olmak üzere, diyabetin tüm mikro- ve makrovasküler komplikasyonlarının önlenmesi ya da geciktirilmesi yönünden önemlidir.

Diyabetik hastalarda ayak bakımı diyabetik nöropati geliştikten sonra daha da önemli hale gelmektedir. Hekim tarafından nörolojik muayene yapıp her ziyarette ayağın değerlendirilmesi gereklidir. Hastanın kendisi de her gün ayaklarını muayene etmeli, kuru deri, fissür, nasır oluşumu,

yara ve tırnak sağlığı yönünden ayaklarını değerlendirerek gerekirse hekime başvurmalarıdır<sup>8</sup>.

**Ağrılı diyabetik nöropati** olgularında ilaç tedavisine başlanmadan önce ağrının nöropatiden kaynaklandığından emin olunmalıdır. Ağrının yeri ve oluş şekli nöropatik ağrıyı tanımlamada önem taşımaktadır. Ağrı daha çok diz altında ve özellikle ayaklarda lokalize olmuştaysa, dinlenme esnasında artıp yürüyüşle azalıyorsa nöropatik ağrı düşünülmelidir<sup>8</sup>.

### 43.5.1 Nöropatik Ağrı Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

**Antidepresanlar:** Bu grupta trisiklik antidepresanlar, duloksetin ve venlafaksin yer alır. **Trisiklik antidepresanlar:** Tarihsel olarak ilk kullanılan ilaçlardır. En çok kullanılanlar **amitriptilin** ve **nortriptilin**'dir. Trisiklik antidepresanlar serotonin geri alımını inhibe ederek ve ağrının santral algılanmasını değiştirerek ağrılı diyabetik nöropatide etkili olan ilaçlardır. Etkileri 6 hafta içinde başlar. Başlıca yan etkileri ağız kuruluğu ve uyku halidir. Özellikle benign prostat hiperplazisi olanlarda idrar retansiyonuna yol açabilirler. Kardiyak hastalığı bulunanlarda trisiklik antidepresanlar kontrendikedir. İlacın yatmadan önce alınması önerilir. Çalışmalarda 50-100 mg/gün doz aralığında ağrılı diyabetik nöropatide etkili oldukları gösterilmiştir. Bu ilaçların diğer serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri ile kombine edilmeleri önerilmez<sup>1,12,13</sup>.

**Duloksetin:** Dual serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan duloksetin ağrılı diyabetik nöropatide etkili bir ilaçtır. En sık bildirilen yan etkileri bulantı, uyku hali, baş dönmesi, iştahsızlık ve kabızlıktır. Nadiren sıcak basması ve erektil disfonksiyon bildirilmiştir. Bulantı nedeniyle tok karına alınması önerilir. Çalışmalarda 60-120 mg/gün doz aralığında ağrılı diyabetik nöropatide etkili olduğu gösterilmiştir. Diğer serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri ile kombine edilmesi önerilmez<sup>13,14</sup>.

**Venlafaksin:** Selektif serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü grubu antidepresanlardandır. Ağrılı diyabetik nöropatide venlafaksin'in uzamış salınımlı formu ile ilgili çalışmalar minimum etkin dozun günlük 75 mg olduğu yönündedir. Daha çok önerilen 150-225 mg/günlük dozların ağrılı diyabetik nöropati tedavisinde kullanılmasıdır. En sık bildirilen yan etkileri bulantı ve uyku halidir. Kan basıncı artışı ve kardiyak ritm düzensizliği diğer olası yan etkileridir. Diğer serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri ile kombine edilmesi önerilmez<sup>13,15</sup>.

**Antikonvülzanlar:** Bu grupta pregabalin, gabapentin ve valproik asit yer alır.

**Pregabalin:** Bir alfa-2 delta (a2d) ligandı olan pregabalin yapısal olarak gabapentine benzemekle birlikte gamma-aminobütirik asit (GABA) veya benzodiazepin reseptörleri

üzerine bilinen etkisi bulunmaması nedeniyle avantajlıdır. Eksitator nörotransmitterler olan *glutamat*, *substans P* ve *kalsitonin gen bağımlı peptid* salınımını presinaptik alanda inhibe eder. Plasebo kontrollü, karşılaştırmalı çalışmalarda 150, 300 ve 600 mg'lık günlük dozlarda ortalama ağrı skorunu azalttığı gösterilmiştir<sup>16</sup>. Bu çalışmalarda en sık bildirilen yan etkileri baş dönmesi, uyku hali ve periferik ödemdir. Başlangıca göre hastaların kilolarında %7'lik artış olmasına rağmen diyabet kontrolünün bozulmadığı üzerinde durulmaktadır. Pregabalin ile ilgili bildirilen diğer yan etkiler vertigo, koordinasyon bozukluğu, ataksi, diplopi, bulanık görme, sedasyon ve konfüzyondur. Ağrılı diyabetik nöropatide Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (Food and Drug Administration: FDA) tarafından önerilen kullanım dozu başlangıç için günde 2 kez 50 mg (toplamda 100 mg) ve takiben günde 2 kez 150 mg (toplamda 300 mg)'dir<sup>1,13,16,17</sup>.

**Gabapentin:** Nöropatik ağrıda tedavi seçeneklerinden biri olan gabapentin, bir GABA analogudur<sup>18</sup>. Gabapentinin GABA reseptörleri üzerine doğrudan etkisi yoktur ve GABA geri alımını artırmaz<sup>13</sup>. Gabapentinin etki mekanizması voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının a2d subünitesine bağlanması ile ilişkilidir<sup>18,19</sup>. Antikonvülzan bir ajan olan gabapentinin santral ve periferik nöropatik ağrı durumunda etkin olduğunu gösteren çalışmalar olsa da bazı çalışmalarda da plasebodan üstün olmadığı bildirilmektedir<sup>1,20</sup>. En sık bildirilen yan etkileri baş dönmesi, uyku hali ve ataksidir. Önerilen başlangıç dozu günde 3 kez 300-600 mg olup maksimum dozu günde 4 kez 900 mg olarak bildirilmektedir<sup>13</sup>.

**Valproik asit:** Önerilen günlük doz 500-1200 mg'dır. Teratojenik potansiyeli nedeniyle doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımı önerilmemektedir<sup>13,21</sup>.

**Kapsaisin krem:** Acı biberden elde edilen doğal bir madde olan kapsaisin, *substans-P*'nin lokal depleksiyonunu sağlayarak analjezik etki gösterir. Topikal uygulama içindir. Antidepresan ya da antikonvülzan ilaçlara yanıtın alınmadığı veya yan etki oluşturduğu olgularda kullanılması önerilmektedir. Genellikle %0.075'lik formlarının günde 4 kez uygulanması önerilir. Başlıca yan etkisi lokal yanma hissi ve deri kızarıklığıdır<sup>13,22</sup>.

**Anestezikler:** *Meksiletin* ve topikal *lidokain* uygulamalarının ağrılı diyabetik nöropatili olgularda etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu ilaçların kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmektedir<sup>13,23,24</sup>.

**Alfa lipoik asit (tiyoktik asit):** Alfa lipoik asitin antioksidan etkisi nedeniyle oksidatif stresi ortadan kaldırdığı nöropatiyi düzelttiği ve ağrıyı azalttığı düşünülmektedir. Alfa lipoik asit periferik sinire glukoz girişini kolaylaştırır, sinir büyüme faktörünü uyarır ve sinir lifi rejenerasyonunu kolaylaştırır. Bununla beraber nöropatinin patogenezi düzeltmeye yönelik etkilerinin olması ümit verici olsa da nöropatik ağrıyı azaltma yönündeki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Daha geniş

Tablo 43.3. Diyabetik periferik nöropatide patogenezi düzeltmeye yönelik tedavi alternatifleri<sup>1</sup>

Tedavi alternatifi	Etki mekanizması
<b>Aldoz redüktaz inhibitörleri</b>	Poliyol yolağına glukoz akışını azaltarak dokuda sorbitol ve fruktoz birikimini engeller.
<b>Benfotiyamin</b>	Transketolaz aktivatörüdür. Dokuda ileri glikasyon son ürünlerini azaltır.
<b>Protein kinaz C inhibitörleri</b>	Vazokonstriktif, anjiyogenik ve kemotaktik sitokin yapımını azaltır.
<b>Metil kobalamin, metil folat, piridoksal fosfat</b>	Peroksinitrit ve süperoksit düzeylerini azaltır, glutatyon düzeylerini normalize eder. Oksidatif stresi azaltır. Mikrovasküler fonksiyonları düzeltir.

çapta çalışmalara ihtiyaç vardır. Antidepresan ya da antikonvülzan ilaçlara yanıtın alınmadığı veya yan etki oluşturduğu olgularda günde 600 mg tek doz kullanılması önerilmektedir. Başlıca yan etkileri bulantı, kusma ve vertigodur<sup>13,25</sup>.

**Opioidler:** Ağrılı diyabetik nöropatili olgularda kullanımı önerilen opioid ilaçlar *dekstrometorfan* (400 mg/gün), *tramadol* (210 mg/gün) ve *oksikodon*'dur (37-120 mg/gün)<sup>1,13</sup>.

**Diğer tedaviler:** *Asetil-L-karnitin* (günde 3 kez 1000 mg), *izosorbid dinitrat* sprey ve *nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar* denenmiş diğer alternatif tedavilerdir.

**Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar:** Bu gruptan *ibuprofen* (günde 4 kez 600 mg) ve *sulindak* (günde 2 kez 200 mg) özellikle akut ağrılı ve ayak deformiteleri ile birlikte olan nöropatilerde tercih edilen tedavilerdir. Ancak bu ilaç grubunun prostasiklin sentezini inhibe ederek sinir dolaşımını bozduğu ve hasarlanmayı hızlandırabildiği üzerinde durulmaktadır<sup>1,13</sup>.

Diyabetik periferik nöropatide üzerinde çalışılan ancak henüz yeterli klinik veriye sahip olmayan tedavi alternatifleri daha çok patogenezi düzeltmeye yönelik tedavilerdir. Bu tedaviler ve etki mekanizmaları Tablo 43.3'te özetlenmiştir<sup>1</sup>.

Ağrılı diyabetik nöropatide önerilen tedavi algoritmi ise Tablo 43.4'de gösterilmiştir<sup>26</sup>.

## 43.6 DİYABETİK NÖROPATİNİN İZLEMİ

Tüm tip 2 DM hastaları tanıdan itibaren, tüm tip 1 DM hastaları da tanının 5. yılından itibaren diyabetik nöropati yönünden takip edilmelidir. Farklı nöropati tiplerinin aynı hastada eş zamanlı bulunabileceği unutulmamalıdır<sup>1,27</sup>. Diyabetik nöropati saptansın saptanmasın tüm diyabetikler

Tablo 43.4: Ağrılı periferik nöropatide tedavi algoritmi<sup>28</sup>

Periferik nöropatide ağrı tedavisi	
1. tercih: Monoterapi	Alfa 2 delta agonistleri (Pregabalin ya da gabapentin) ya da Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (Duloxetine) ya da Trisiklik antidepresanlar
Yanıt alınmazsa 2. tercih: Kombinasyon tedavisi	1. tercihte yer alan farklı grupların 2'li kombinasyonu
Yanıt alınmazsa 3. tercih: Genişletilmiş kombinasyon tedavisi	Mevcut 2'li kombinasyona opioid eklenmesi

yıllık olarak nöropati yönünden izlenmelidir. Yıllık nörolojik muayene tekrarı yapılmalı, nöropati yönünden anamnez tekrar alınmalıdır. Her vizitte ayak muayenesi hekim tarafından yapılmalıdır. Diyabetli hastalara her gün ayaklarını muayene etmeleri öğretilmeli, glisemik kontrol, diyabet komplikasyonları ve diyabetik ayak yönünden gerekli diyabet eğitimi verilmelidir<sup>8,27</sup>.

## KAYNAKLAR

- Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, et al. Diabetic neuropathy. Acute and Chronic Complications of Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Eds: Poretsky L, Liao EP, LeRoith D. UK, Elsevier, 2013: 747-87.
- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 333(2): 89-94, 1995.
- Tuncel E, Duran C. Diyabetik nöropati patolojisi. *Diyabetik nöropatiye güncel yaklaşım*. Ed: İmamoğlu Ş. Bursa, F. Ozsan Matbaacılık san. ve tic. ltd.şti, 2004: 17-25.
- Karlı N. Diyabetik nöropatide tanı, sınıflama ve klinik. *Diyabetik nöropatiye güncel yaklaşım*. Ed: İmamoğlu Ş. Bursa, F. Ozsan Matbaacılık san. ve tic. ltd.şti, 2004: 27-38.
- Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Consensus statement. *Diabetes*, 37(7): 1000-4, 1988.
- Franse LV, Valk GD, Dekker JH, et al. 'Numbness of the feet' is a poor indicator for polyneuropathy in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 17(2): 105-10, 2000.
- Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic Polyneuropathies: Update on Research Definition, Diagnostic Criteria and Estimation of Severity. *Diabetes Metab Res Rev*, 27(7): 620-8, 2011.
- Ersoy C. Diyabetik nöropati tanı ve takibinde hekimin rolü. *Diyabetik nöropatiye güncel yaklaşım*. Ed: İmamoğlu Ş. Bursa, F. Ozsan Matbaacılık san. ve tic. ltd.şti, 2004: 65-74.
- Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 1281-9, 1994.
- Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol*, 38(6): 869-80, 1995.
- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 13;6:CD007543, 2012.
- Max MB, Lynch SA, Muir J, et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*, 326(19):1250-6, 1992.

13. Bril V, England J, Franklin GM, et al. American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 7: 1758-65, 2011.
14. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 7(4):CD007115, 2009.
15. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, 110(3): 697-706, 2004.
16. Freeman R1, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*, 31(7): 1448-54, 2008.
17. Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, et al. The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia*, 52(4): 826-36, 2011.
18. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology*, Sep 59(5 Suppl 2): S14-17, 2002.
19. Bennett MI1, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med*, 18(1): 5-11, 2004.
20. Gorson KC, Schott C, Herman R, et al. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66(2): 251-2, 1999.
21. Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, et al. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM*, 97(1): 33-8, 2004.
22. Mason L, Moore RA, Derry S, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*, 328(7446): 991, 2004.
23. Oskarsson P1, Ljunggren JG, Lins PE. Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. The Mexiletine Study Group. *Diabetes Care*, 20(10): 1594-97, 1997.
24. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S, et al. Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol*, 61(6): 914-8, 2004.
25. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*, 26(3): 770-6, 2003.
26. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al.; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management. *Diabetes Metab Res Rev*, 27: 629-38, 2011.
27. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al.; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 28(4): 956-62, 2005.

## DİYABET VE SİNİR SİSTEMİ: OTONOM NÖROPATİ

Dr. Vedat HEKİMSOY<sup>1</sup>, Prof. Dr. Tomris ERBAŞ<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Kardiyoloji Anabilim Dalı; <sup>2</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, ANKARA

### ÖZET

Diyabetik nöropati, diabetes mellitusun sık karşılaşılan, ciddi morbidite ve mortalite artışına neden olan komplikasyonlarından biridir. Nöropati periferik duyu ve motor sinirlerin yanısıra otonom sinir sistemini de etkiler. Otonom nöropati tepeden tırnağa tüm sistemleri tutabilir. Gastroparezi, erektil disfonksiyon (impotans), diyabetik diyare, diyabetik sistopati ve ortostatik hipotansiyon sık karşılaşılan otonom nöropatilerdir. Diyabetik otonom nöropati multiorgan tutulumu ve yavaş gelişme özellikleri nedeniyle sıklıkla hem hasta hem de hekim tarafından oldukça geç farkına varılır. Buna karşılık diyabet hastalarındaki semptomlar ayrıntılı irdelenmeden nöropati tanısı konulursa diğer olası tanıların atlanmasına neden olabilir.

### 44.1 DİYABETİK KARDİYOVASKÜLER OTONOM NÖROPATİ

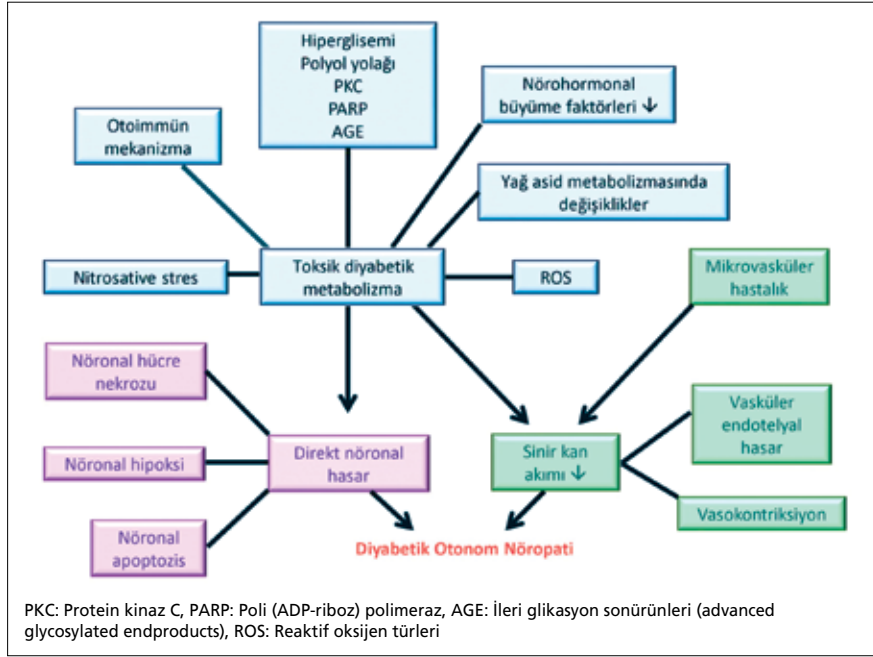
Diyabetik nöropati, otonom sinir sistemini de etkiler. Kardiyovasküler sistemin en önemli yapıları sinüs düğümü, ventriküller (sistol sonu ve diyastol sonu volümler) ve mikrosirkülasyonu da içeren kan damarlarıdır. Sempatik-parasempatik denge, bu üç yapının fonksiyonlarını düzenlemektedir. Sonuçta otonom sinir sistemi kalp hızını, kalbin kasılmasını ve kan damarlarının dilatasyon ve kontraksiyonunu düzenlediği için otonom nöropati gelişen diyabetli hastalarda kardiyak fonksiyonlarda bozulma görülür. Diyabetik otonom nöropati gelişen hastalarda yaşam kalitesinin azalması yanısıra, ölüm riski artmakta ve hastaların tedavi maliyetleri yükselmektedir. Diyabetik otonom nöropatisi olan hastalarda beş yıllık mortalite, nöropatisi olmayan hastalara göre üç kat daha fazladır. Semptomatik otonom nöropatisi olan hastaların %25-50'si tanıyı takip eden 5 yıl içinde özellikle sessiz miyokard infarktüsü ve kardiyak aritmiler nedeniyle kaybedilmektedir<sup>1,2</sup>.

Otonom nöropatinin patogenezi tam olarak aydınlatılmamakla birlikte metabolik, mikrovasküler ve otoimmün

teoriler üzerinde durulmaktadır (Şekil 44.1). Hiperglisemi polyol yolu aktivasyonuna yol açarak dokuda sorbitol ve früktoz birikimi ile miyoinozitol eksikliğine neden olmaktadır. Bozulan fosfoinozitol metabolizması sonrasında sinir sodyum/potasyum-adenozin trifosfataz (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPaz) aktivitesi azalır. Nonenzimatik glukozilasyonun artması ve nitrik oksit (NO) yapımının azalması sonucunda endotel-bağımlı vazodilatasyon bozulur. Otonom nöropati gelişiminde nörotrofik faktörlerin eksikliği de rol oynamaktadır<sup>3</sup>.

Bu çok faktörlü olayların sonucunda *poli-ADP-ribozilasyon* aktivasyonu ve ATP'nin azalması, hücre nekrozuna ve nöronal hasarda etkili genlerin aktivasyonuna neden olur. Bunun yanısıra vagus sinirine, sempatik gangliyonlara ve adrenal medüllaya karşı oluşan otoantikorların immüno-lojik mekanizma ile otonom nöropati gelişimini etkilediği düşünülmektedir<sup>4</sup>.

Yaş ile diyabet süresine ek olarak, kötü glisemik kontrol ve diğer diyabet komplikasyonlarının varlığı kardiyovasküler otonom nöropati (KON) gelişimi ile ilişkilidir. Ayrıca sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve hiperinsülinemi gibi pek çok kardiyovasküler risk faktöründe KON gelişiminde etkisi olduğu gösterilmiştir.



Şekil 44.1. Diyabetik otonom nöropati patogenezi

Kardiyovasküler otonom nöropati sık görülmekte ve kalp hızı kontrolü ile santral ve periferik vasküler dinamikleri etkilemektedir. KON semptomsuz, sadece testler ile saptanabilen fonksiyonel ve geri dönüşümlü değişikliklerden oluşan 'subklinik form' ve yapısal nöronal değişikliklere bağlı belirti ve bulguların bulunduğu 'klinik form' olmak üzere iki farklı şekilde sınıflandırılır. Subklinik formların tip 2 diyabetli hastalarda tanı anında, tip 1 diyabetlilerde ise tanıdan sonraki ilk yıllar içinde gelişebileceği bildirilmektedir.

Aşık KON, tip 1 diyabetli hastaların %17'sinde, tip 2'lerin ise %22'sinde görülmektedir<sup>5</sup>. Tip 1 diyabet hastalarında yapılan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar Çalışmasında (Diabetes Control and Complications Trial: DCCT) diyabetin süresi ile KON sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada bozulmuş kalp hızı değişkenliği ile tanımlanan KON, diyabet süresi 5 yıldan kısa olanlarda %1.6 iken, diyabet süresi 5-9 yıl arasında %6.2 ve 9 yıldan uzun olanlarda ise %12.2 bulunmuştur. Longitudinal çalışmalarda KON prevalansının yıllık artışı tip 2 diyabette %6, tip 1 diyabette ise %2 olarak rapor edilmiştir<sup>5</sup>.

Kardiyovasküler otonom nöropati, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, aritmi, intraoperatif kardiyovasküler dengesizlik, asemptomatik iskemi veya miyokard infarktüsü ile miyokard infarktüsü sonrası yaşam süresinin azalmasına neden olabilir. KON'lu hastaların değerlendirildiği 11 çalışmanın meta-analizinde mortalitenin ortalama 5.5 yıllık izlem süresinde %27'lere kadar yükseldiği gösterilmiştir<sup>6</sup>.

#### 44.1.1 Klinik Bulgular

Kardiyovasküler otonom nöropatinin santral ve klinik belirtileri Tablo 44.1'de görülmektedir<sup>17</sup>.

##### 44.1.1.1 İstirahat taşikardisi ve egzersiz intoleransı

Kardiyovasküler otonom nöropatinin seyrinde parasempatik hasar, sempatik hasardan önce gelişir. Parasempatik hasarı olan diyabetli hastalarda kalp hızı değişkenliğinde azalma, KON'nin en erken göstergesi iken, istirahat taşikardisi ve sabit kalp hızı karakteristik geç bulgularıdır. İstirahat taşikardisi, vagal kardiyak nöropatiye bağlı kardiyak sempatik sinir aktivitesinin dengelenememesi sonucu gelişir.

Tablo 44.1. Kardiyovasküler otonom nöropatinin klinik belirtileri<sup>17</sup>

Santral
1. Taşikardi/bradikardi
2. Sistolik ve diastolik disfonksiyon
3. Azalmış egzersiz toleransı
4. Ortostaz
5. Ortostatik taşikardi ve bradikardi sendromu
6. Anksiyete/depresyon
7. Kardiyak denervasyon sendromu
8. Paradoksal noktürnal hipertansiyon
9. Perioperatif ve intraoperatif kardiyovasküler labilite
10. Uyku apnesi
Periferik
1. Azalmış termoregülasyon
2. Azalmış terleme
3. Değişmiş kan akımı
4. Bozulmuş vazomozyon
5. Ödem

Sempatik aktivitede rölatif artış söz konusudur. Sempatik sinirlerde de hasarın gelişmesi (kombine vagal ve sempatik tutulum) sonucu kalp hızında azalma olur. Tam kardiyak denervasyon geliştiğinde, uyku, egzersiz, stres gibi uyarılara yanıt alınamayacak şekilde sabit kalp hızı yerleşir. Kalp hızı değişkenliğinde bozulma; akut miyokard infarktüsü sonrası mortalitenin güçlü ve bağımsız göstergesidir.

Kardiyovasküler otonom nöropati ejsiyon fraksiyonunun azalmasına, sistolik disfonksiyona ve diyastolik dolumun azalmasına neden olur. Egzersiz toleransındaki azalma, kardiyak verim (output) ve periferik kan akımında gözlenen sempatik ve parasempatik yanıtların azalmasına bağlıdır. KON şüphesi bulunan diyabet hastalarına, egzersiz programına dahil edilmeden önce kardiyak stres testlerinin uygulanması önerilmektedir. Ayrıca bu hastalara egzersiz önerilerinde bulunurken, egzersiz derecesini belirlemede kalp hızının iyi bir gösterge olmadığı unutulmamalıdır<sup>7,8</sup>.

#### 44.1.1.2 İntraoperatif ve perioperatif kardiyovasküler labilite

Diyabetli hastalarda intra- ve perioperatif kardiyovasküler morbidite ve mortalite 2-3 kat artmıştır. Çalışmalarda, genel anestezi uygulanan diyabetli hastalarda, anestezinin etkisi ile kalp hızı ve kan basıncında azalma olduğu, daha fazla vazopresör desteğe ihtiyaç duyulduğu ve anestezinin etkisi sonucu gelişen vazodilatasyona normal otonom yanıtın (vazokonstriksiyon ve taşikardinin) oluşmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle riskli diyabet hastalarının operasyon öncesinde otonom fonksiyon bozukluğu yönünden mutlaka değerlendirilmesi yapılmalıdır.

#### 44.1.1.3 Sessiz miyokard iskemisi/kardiyak denervasyon sendromu

Kardiyovasküler otonom nöropatisi olan hastalarda asemptomatik koroner arter hastalığı (KAH) daha sık görülmektedir. Framingham çalışmasında diyabetli hastaların %39'unda asemptomatik miyokard infarktüsü tespit edilmiştir.

Akut miyokard infarktüsünün sabah saatlerinde daha sık görüldüğü ve sirkadiyen bir ritminin olduğu bilinmektedir. Bu sirkadiyen ritim, diyabetli hastalarda değişir ve infarktüs daha çok akşam saatlerinde görülür. Bunun sebebi, KON'ye bağlı olarak sempatovagal balansın değişmesidir. İskemik ağrının yeterince hissedilememesi, iskemi veya infarktüsün geç fark edilmesine ve uygun tedavinin zamanında verilmemesine neden olur. Diyabetli hastalarda açıklanamayan yorgunluk, konfüzyon, ödem, bulantı, kusma, aritmi, dispne ve öksürük durumunda sessiz miyokard infarktüsü akla gelmelidir. Bu hastalarda göğüs ağrısı hangi lokalizasyonda olursa olsun aksi ispat edilene kadar miyokard kökenli olduğu düşünülmelidir. Diyabetli hastalarda akut miyokard infarktüsü sonrası mortalitenin daha yüksek olduğu unutulmamalıdır.

Diyabet hastalarında, düzeltilmiş QT (QTc) ve QT aralığının uzaması, sağ ve sol sempatik innervasyon arasındaki denge-sizliği gösterir. Diyabetlilerde bölgesel miyokardiyal sempatik dengesizlik ve QT aralığının uzaması aritmi gelişimi için risk oluşturur ve ani kardiyak ölüm görülebilir<sup>9</sup>.

#### 44.1.2 Kardiyak Otonom Nöropati Testleri

Klinikte KON'nin değerlendirilmesi için istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, uzamış QT aralığı ve gece paradoksal hipertansiyon ile ilişkili bulgu ve belirtilerin değerlendirilmesi; ayrıca kalp hızı ve kan basıncına dayalı kardiyak otonom refleks testlerinin yapılması gerekir (Tablo 44.2)<sup>7,17,18</sup>.

Kardiyovasküler refleksleri değerlendiren testlerin hassas, güvenilir, kolay uygulanabilir ve noninvazif olması gerekir. İstirahat kalp hızı, kalp hızı değişkenliği (derin solunum ile, Valsalva manevrası sırasında ve ayağa kalkma sırasında), ayağa kalma sırasında sistolik kan basıncı yanıtı (ortostatik hipotansiyon), egzersiz sırasında diyastolik kan basıncı yanıtı (hand-grip testi) ve OTc aralığı ölçümü, diyabetli hastalarda kolay uygulanabilen ve güvenilir olan standart testlerdir. İstirahat kalp hızının artması ve kalp hızı değişkenliğinin kaybı parasempatik fonksiyon bozukluğunu gösterirken, ayağa kalkmaya ve egzersize kalp hızı ile kan basıncı yanıtları sempatik fonksiyon kaybını belirtir. Valsalva manevrası sırasında intraoküler ve intrakraniyal basınçta artış olabilir. İntraoküler hemoraji ve lens dislokasyonu riski nedeni ile proliferatif retinopati hastalarda bu testin uygulanması kontrendikedir<sup>10</sup>.

Bu standart testlere göre otonom disfonksiyonu daha erken ve daha hassas olarak ölçebilen kalp hızı değişkenliğini değerlendiren (heart rate variation: HRV) yeni yöntemler geliştirilmiştir (Tablo 44.3)<sup>7,17</sup>. HRV, sempatovagal aktiviteyi düzenleyen sirkadiyen ritmdeki patolojileri gösterir. Kalp hızı değişkenliklerinin çok düşük frekanslı (VLF  $\leq 0.04$  Hz) olanları sempatik sistem, düşük frekanslı (LF: 0.04-0.15 Hz) olanları ise vagal modülasyon altındaki sempatik sistem tarafından oluşturulur. Yüksek frekanslı (HF: 0.15-0.4 Hz) değişimler ise parasempatik kontrol altındadır. Otonom sinir fonksiyonlarındaki sempatik ve parasempatik denge LF/HF oranı ile değerlendirilir. Vagal disfonksiyonu olan diyabetli hastalarda HF azalırken, sempatik disfonksiyonu olanlarda VLF ve LF azalır. İleri evrede KON'u olan hastalarda ise VLF, LF, HF ve LF/HF oranlarının hepsinde azalma meydana gelir<sup>11</sup>.

Kalpdeki sempatik inervasyon <sup>123</sup>meta-iodobenzylguanidine (MIBG) ile *single photon positron emission computerized tomography* (SPECT) eşliğinde görüntülenebilir. Ayrıca karbon-11-hydroxyephedrine ile *positron emission tomography* (PET) kullanılarak sempatik görüntüleme yapılabilir.

Tablo 44.2. Kardiyovasküler otonom nöropati tanı testleri<sup>7,17,18</sup>

Testler	
İstirahat kalp hızı	>100/dk anormaldir.
Kalp hızı değişkenliği	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hasta testten önce gece boyu kahve almamış ve hipoglisemik nöbet geçirmemiş olmalıdır.</li> <li>Hasta istirahat ve yatarken dakikada 6 kez nefes alıp verirken çekilen EKG'de kalp hızının &gt;15/dk değişmesi normal, &lt;10/dk değişmesi anormaldir.</li> <li>R-R ekspirasyon /R-R inspirasyon aralığı &gt;1.17 ise anormaldir (Yaş ile değerler azalır)*</li> </ul>
Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sürekli EKG izleminde R-R aralığı hasta ayağa kalkınca 15. ve 30. vuru da ölçülür.</li> <li>Normalde taşikardiyi refleks bradikardi izler.</li> <li>30/15 oranı &gt;1.03 olması normaldir.</li> </ul>
Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı	<ul style="list-style-type: none"> <li>EKG izleminde hasta manometrenin ağız kısmına 15 sn zorlu, 40 mmHg basınçla ekspirasyon uygular.</li> <li>Sağlıklı kişide zorlanmada taşikardi ve periferik vazokonstriksiyon olur; gevşemede bradikardi ve kan basıncı yükselmesi gözlenir.</li> <li>En uzun en kısa R-R aralığı &gt;1.21 olması normaldir.</li> </ul>
Ayağa kalkmaya sistolik kan basıncı yanıtı	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hastanın sistolik kan basıncı yatarken ve ayağa kalktıktan 2 dk sonra ölçülür.</li> <li>Normal yanıt &lt;10 mmHg düşüş</li> <li>Anormal yanıt &gt;30 mmHg düşüş</li> <li>Sınırdaki 10-30 mmHg düşüş</li> </ul>
İzometrik egzersize diyastolik kan basıncı yanıtı	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hasta el dinamometresini sıkarak maksimuma kadar getirir.</li> <li>Maksimum %30'unda 5 dk tutar.</li> <li>Diyastolik kan basıncı için normal yanıt diğer kolda &gt;16 mmHg yükselmesidir (&lt;16 mmHg düşme anormaldir).</li> </ul>
EKG - QT/QTc aralıkları	<ul style="list-style-type: none"> <li>QTc &lt;440 ms olmalıdır (&gt;440 ms anormaldir).</li> </ul>
Spektral analiz	<ul style="list-style-type: none"> <li>Çok düşük frekans piki azalmıştır (sempatik disfonksiyon).</li> <li>Düşük frekans piki azalmıştır (sempatik disfonksiyon).</li> <li>Yüksek frekans piki azalmıştır (parasempatik disfonksiyon)</li> <li>Düşük frekans/yüksek frekans oranı azalmıştır (sempatik imbalans).</li> </ul>
Nörovasküler akım	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nosisepsiyona periferik sempatik yanıtların noninvazif lazer Doppler ile ölçülmesi</li> </ul>

\*Kalp hızı değişimi yaşa bağlı olarak değişir (20-24 yaş: 1.17, 25-29 yaş: 1.15, 30-34 yaş: 1.13, 35-40 yaş: 1.12, 40-44 yaş: 1.10, 45-49 yaş: 1.08, 50-54 yaş: 1.07, 55-59 yaş: 1.06, 60-64 yaş: 1.04, 65-69 yaş: 1.03, 70-75 yaş:1.02).

Tablo 44.3. Parasempatik ve sempatik kardiyovasküler otonom testler<sup>7,17</sup>

Parasempatik	Sempatik
1. İstirahat kalp hızı	1. İstirahat kalp hızı
2. Derin nefes alma ile kalp hızı değişkenliği (E/İ oranı)	2. Kalp hızı değişiminin spektral analizi, çok düşük frekanslı güç (VLFP: 0.003-0.04)
3. Ayağa kalkma ile 30:15 kalp hızı oranı	3. Ortostaz KB
4. Valsalva oranı	4. Hand grip (izometrik kontraksiyon) KB
5. Kalp hızı değişiminin spektral analizi, yüksek frekanslı güç (HFP: 0.15-0.40 Hz)	5. Soğuk presör yanıtı
6. Kalp hızı değişiminin spektral analizi solunum frekansı	6. Sempatik deri galvanik yanıtı (kolinerjik)
	7. Sudorimetre (kolinerjik)
	8. Deri kan akımı (peptiderjik)

(E/İ: Ekspirasyon/inspirasyon oranı, VLFP: Çok düşük frekanslı güç, KB: Kan basıncı, HFP: Yüksek frekanslı güç)

glisemik kontrol ile bir yıllık sürede HRV'de düzelleme oluşabilmektedir. DCCT'nin ilk sonuçlarını takiben katılımcıların 13-14 yıl sonraki izlem çalışmasında (EDIC study), önceden yoğun insulin tedavisi alan grupta konvansiyonel tedavi grubuna göre KON sıklığı daha düşük bulunmuştur<sup>12</sup>.

Mikroalbuminüri tip 2 diyabetlilerde yapılan Steno-2 çalışmasında; hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemi hedefleyen yoğun kardiyovasküler risk tedavileri ile otonom disfonksiyon insidansının %60 civarında azaldığı gösterilmiştir<sup>13</sup>.

Kardiyoselektif ve lipofilik beta-blokerler diyabet hastalarında parasempatik-sempatik dengesi düzelterek olumlu etki gösterebilirler. Antioksidan alfa-lipoik asid ve aldoloz redüktaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda kardiyak otonom nöropati üzerinde olumlu etkiler bildirilmiştir.

### 44.1.3 Tedavi

Tedavinin ilk adımı riskli bireylerin tanımlanmasıdır. KON'nin erken saptanması tedavinin zamanında başlanmasını ve organ korunmasını sağlar.

Sıkı glisemik kontrolün diyabetik otonom nöropatinin gelişimini ve ilerlemesini önlediği gösterilmiştir. DCCT'de sıkı glisemik kontrol ile hastaların %53'ünde diyabetik otonom nöropatide azalma meydana gelmiştir. Sıkı

### 44.1.4 Ortostatik Hipotansiyon

Otonom nöropatinin diğer bir göstergesi olan ortostatik hipotansiyon, ayağa kalkma ile sistolik kan basıncında 30 mmHg veya diyastolik kan basıncında 10 mmHg düşme olması ile tanımlanır. Diyabetli hastalarda ortostatik hipotansiyon sıklığı %6-32 arasında bildirilmiştir. Normalde yatar pozisyonundan dik pozisyona geçildiğinde, baroreseptörlerin başlattığı santral sempatik refleksin aktivasyonu ile periferik



vasküler rezistans artar ve kardiyak akselerasyon oluşur. Diyabetli hastalardaki baroreseptör fonksiyondaki bozulma, kötü kardiyovasküler reaktivite ve vazokonstriktör liflerin hasarı ortostatik hipotansiyona neden olur. Sıklıkla baş dönmesi, halsizlik ve bayılma ile birlikte seyredir. Diyabetli hastalarda ayrıca diüretik kullanımı, aşırı terleme, diyare ve poliüriye bağlı volüm kaybı da ortostatik hipotansiyonu artırabilir. Antihipertansiflerden bazıları, trisiklik antidepresanlar ve fenotiyazin semptomları ağırlaştırabilir<sup>14</sup>.

Tedavide öncelikle nonfarmakolojik yaklaşımlar denenmelidir. Hipovolemi, anemi, ilaç kullanımı gibi postürüel semptomları artıran olası ek nedenler gözden geçirilmelidir. Hasta ani postür değişikliği yapmaması, gece yüksek yastıkta yatması, postprandiyal hipotansiyonu önlemek için az ve sık yemesi, yeterli sıvı alması yönünde bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. Tuz alımı serbest bırakılmalıdır. Bacaklara bası uygulayan ve periferik göllenmeyi azaltan belin üst kısmına kadar uzanan elastik destek çoraplarının giyilmesi semptomları azaltabilir. Bu çoraplar gece yatarken kullanılmamalıdır. Ortostatik hipotansiyonlu hastalarda sıklıkla hipertansiyon da olduğundan, hipertansiyon tedavi planı ortostazi artırmayacak şekilde yapılmalıdır.

Nonfarmakolojik yaklaşımlara rağmen semptomlar devam ediyorsa farmakolojik tedavi gündeme getirilmelidir. İlk sırada seçilecek ilaç uzun etkili sentetik mineralokortikoid olan *9-alfa-fluorohidroksizon*'dur. Etki mekanizması sodyum tutulumuna neden olarak plazma volümünü artırmasıdır. Başlangıç dozu 0.05-0.1 mg/gün olup 0.1-0.3 mg/gün dozuna kadar artırılabilir. Başlıca yan etkileri yatar durumda hipertansiyon, hipokalemi, konjestif kalp yetersizliği ve periferik ödemdir.

Bir periferik selektif alfa-1 adrenoreseptör agonisti olan *midodrin* ilk sırada seçilecek diğer bir ilaçtır. Midodrin dozu 2-4 kez 10 mg/gündür. Pilomotor reaksiyonlar, kaşıntı, yatar durumda hipertansiyon, bradikardi, gastrointestinal semptomlar ve idrar retansiyonu olası yan etkilerdir.

*Eritropoetin*'in, kırmızı hücre kütlelerinde ve santral kan volümünde artış sağladığı, KON'ye sıklıkla eşlik eden anemiyi düzelttiği, ek olarak damar duvarı ve damar tonüsü üzerine nörohumoral etkileri yoluyla ortostatik hipotansiyon tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Hemogloblin değeri 11 g/dL'nin altında olan diyabetli hastalarda, 25-75 U/kg dozunda ve haftada 3 kez olarak verilebilir.

*Desmopresin* bir vazopresin analogu olup noktürnal poliüri ve sabah ortostatik hipotansiyonu önlemek için verilebilir. *Somatostatin* (25-200 mcg/gün), vazoaaktif gastrointestinal peptidlerin salınımını baskılamak, kardiyak verimi artırmak ve splanknik vasküler rezistansı artırmak suretiyle ortostatik hipotansiyon azaltabilir<sup>14</sup>.

## 44.1.5 Cilt Kan Akımının Bozulması

Otonom sinir sisteminin periferik ve santral bölümleri deride mikrovasküler kan akımını düzenlediği için diyabetli hastalarda otonom disfonksiyona bağlı olarak cilt kan akımı bozulur. Apikal ciltte bulunan ve termoregülasyonu sağlayan arteriyovenöz şantların fonksiyonları otonom nöropati varlığında bozulur ve cilt kan akımı etkilenir. *Miyelinsiz C-lifleri*'nin nöropati sonucunda hasarlanması, cilt kan akımının bozulmasına katkıda bulunur. Diyabetik ayak gelişiminde otonom disfonksiyona bağlı cilt kan akımındaki bozulma önemli rol oynar. Mikrovasküler kan akımındaki değişiklikler noninvazif olarak lazer Doppler akım ölçer cihaz (flowmetre) ile değerlendirilebilir<sup>15,16</sup>.

## 44.2 DİYABETİK GASTROİNTESTİNAL OTONOM NÖROPATİ

Gastrointestinal sistemin motilitesi ve sekresyonu, otonom sinir sistemi ile birlikte miyenterik pleksüs ve submukozal pleksüsün oluşturduğu enterik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Parasempatik postganglionik nöronlar, miyenterik ve submukozal pleksusta bulunmakta ve parasempatik sistemdeki aktivasyon enterik sinir sistemini de uyarmaktadır. Genel olarak sempatik sinir sistemi, gastrointestinal sistem üzerinde inhibitör etki göstermektedir.

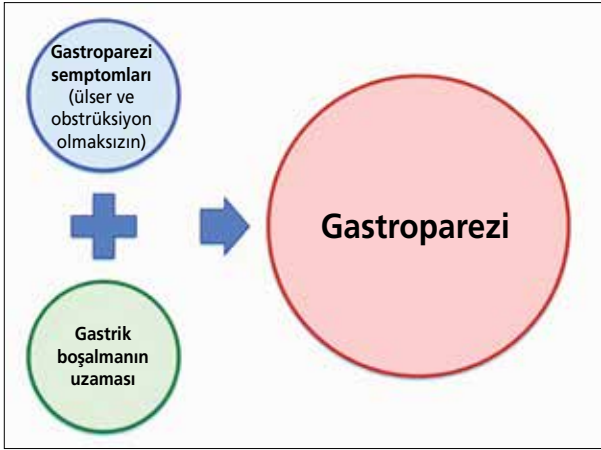
### 44.2.1 Özofagus Motilite Bozukluğu

Otonom nöropatili diyabet hastalarının yaklaşık %50'sinde özofagus motilite bozukluğu bulunmaktadır. Diyabetli hastalarda nöropati ve kötü glisemik kontrol varlığında gastroözofagiyal reflü hastalığının sık görüldüğü bilinmektedir. Özofagusun motilite bozukluğu, spontan kontraksiyonlar ve alt özofagus sfinkter tonusunda azalma ile birlikte diyabet hastaları disfaji, regürjitasyon ve özofagusta yanmadan yakınırlar<sup>19</sup>.

### 44.2.2 Gastrik Parezi (Gastroparesis Diabeticorum)

Diyabetli hastalarda mide boşalmasını engelleyecek mekanik bir obstrüksiyon olmaksızın, gastrik boşalmasının gecikmesi gastroparezi olarak tanımlanır (Şekil 44.2). Diyabetli hastaların yaklaşık 1/5'i, üst gastrointestinal sistem ile ilgili semptomlardan yakınmaktadır. Bulantı, kusma, erken doyma, midede dolgunluk hissi, geyirme, gaz ve üst abdominal ağrıya neden olan gastroparezi, diyabet hastalarında glukoz regülasyonunun bozulmasına, yaşam kalitesinin azalmasına ve kalori, vitamin ile mineral eksikliğine neden olmaktadır<sup>20</sup>.

Gastrik motilite; düz kas hücreleri, interstiyel Cajal hücreleri (ICC), enterik sinirler ve vagus siniri arasındaki kompleks



Şekil 44.2. Diyabetik gastroparezi

bir denge ile düzenlenmektedir. Gıda alımını takiben, büyük kurvatur üzerinde fundus ve korpus sınırında yer alan ICC'nın pacemaker hücreleri, ritmik elektriksel aktiviteyi tetikleyerek mide boyunca yayılan kontraksiyonları başlatır. Sıklığı dakikada 3 olan yavaş dalgalar, peristaltik itici hareketler ile gıdayı midenin proksimalinden distaline doğru taşırlar. Antrumdaki ritmik kontraksiyonlar solid gıdaları, kapalı pilor sfinkterine doğru küçük parçalar oluşturacak şekilde öğütür. Gıdalar 1-2 mm'ye kadar ufalandığında, mideden antro-duodonal refleks yolu ile duodonuma doğru boşalır. Düşük kalorili likid gıdaların mideden boşalması (bir saatten daha kısa), yüksek kalorili likid gıdalara göre (1-2 saat) daha hızlıdır. Solid gıdaların mide boşalması ise 3-4 saat kadar bir süre alır.

Diyabetik gastroparezinin patogenezi multifaktördür. Otonom nöropati zemininde fundus relaksasyonunun bozulması, antral tonus ve motilitenin azalması, midede gıda dağılımının bozulması, yavaş dalgalarda disritmi, yoğun ve uzamış gastrik kontraksiyonlar (pilorospazm) ve antropiloduedonal koordinasyonun bozulması gastroparezi gelişimine katkıda bulunur. Tablo 44.4'de diyabetik gastroparezi patogenezinde rolü olan mekanizmalar görülmektedir<sup>27</sup>. Akut hiperglisemi gastrik boşalmasının uzamasına, antropilorik motilitenin bozulmasına ve prokinetik tedaviye yanıtın azalmasına neden olur<sup>21</sup>.

Gastroparezi, kadın diyabetlilerde erkeklere oranla dört kat daha fazla görülmektedir. Gastroparezi insidansı tip 1 diyabetlilerde %5.2 ve tip 2 diyabetlilerde ise %1 olarak bildirilmektedir<sup>22</sup>. Uzun süreli tip 1 diyabeti olan hastaların %27-65'inde mide boşalması uzama tespit edilmiştir. Tip 2 diyabetlilerde ise bu oran %30 dolaylarındadır<sup>23</sup>.

#### 44.2.2.1 Semptom ve bulgular

Semptomlar oldukça değişkendir. Özellikle başlangıç dönemlerinde semptomlar oldukça hafif seyrederken ileri dönemlerde semptomlar şiddetlenir. Hastalar tipik olarak

Tablo 44.4. Diyabetik gastroparezi patogenezi<sup>27</sup>

Mülfaktöriyel
<input type="checkbox"/> Hiperglisemi
<input type="checkbox"/> Gastrointestinal motor fonksiyon bozuklukları (örneğin: ICC disfonksiyon, sinir dansitesi, nNOS kaybı)
<input type="checkbox"/> Visceral hipersensitivite (santral ve periferel mekanizmalar)
<input type="checkbox"/> Gastrointestinal hormon sekresyonunda değişiklik (ghrelin)
<input type="checkbox"/> Otonom disfonksiyon
<input type="checkbox"/> Oksidatif stres (haem-1 oksijenaz)
<input type="checkbox"/> Genetik yatkınlık (Ano-1 ekspresyonu, CCK-A reseptör)
<input type="checkbox"/> Otoimmünite (otoantikolar)
<input type="checkbox"/> İnflamasyon
<input type="checkbox"/> Büyüme faktörleri (IGF-1)

ICC: interstiyel Cajal hücreleri, nNOS: Nöronal nitrik oksit sintaz, Ano-1: Anoktamin 1, CCK-A: Kolesistokinin A, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

bulantı, kusma, iştahsızlık, erken doyma, midede dolgunluk hissi ve üst abdominal ağrı, yemek sonrası olan hazımsızlık ve gazdan yakınır. Abdominal ağrı dominant semptom olmamakla birlikte yemek sonraları, gece veya uyku sırasında görülebilir. Kusma ile sindirilmemiş ve bir gün önce yenmiş gıdalar çıkarılır. Semptomlar ilerlediğinde kilo kaybı tabloya eklenir. Malnütrisyon ve dehidratasyon gelişmesi çok daha nadir görülür. Bazı hastalarda semptomlar ataklar şeklinde gelişebilir, haftalar veya aylar süren sikluslarda semptomların şiddeti hafifleyebilir. Şiddetli semptomları olan hastalarda anksiyete ve depresyon gastropareziye eşlik edebilir.

Gastroparezisi olan hastalarda sıklıkla kan glukoz kontrolünün sağlanmasında sorunlar oluşur. Mide boşalması uzaması durumunda veya kusma sonucunda, yemek öncesi uygulanan insülinin pik etkisi, postprandiyal oluşacak hiperglisemi ile karşılanamayınca, hastalarda hipoglisemi gelişme riski artar.

Diyabetik gastropareziin semptomları peptik ülser, gastrik ve bağırsak obstrüksiyonu ve safra kesesi hastalıkları ve kanser ile karışabilir. Bu nedenle semptomları olan fakat gastrointestinal görüntülemesi normal bulunan hastalarda öncelikle gastroparezi düşünülmelidir<sup>21,24</sup>.

Gastroparezi, gastro-ösophagial reflü hastalığına (GERD) eşlik ettiği gibi, reflü semptomlarını artırabilir. Bu durumda asit baskılayıcı tedavinin yetersiz kalabileceği unutulmamalıdır<sup>25</sup>.

#### 44.2.2.2 Tanı

Uzamış mide boşalması sintigrafi, kapsül motilite testi ve octanoate veya spirulina kullanılarak yapılan <sup>13</sup>C nefes testi ile objektif olarak gösterilebilir (Tablo 44.5).

Gastrik boşalmanın değerlendirilmesi için standart test, solid gıdaların 4 saatlik gastrik boşalmasının ölçülmesidir.

Diğer iki yöntemin tanı için kullanılmasından önce validasyonlarının yapılması gerekir.

Tablo 44.5. Gastroparezi tanı testleri

- Sintigrafik solidlerin gastrik boşalması (gastrik boşalmanın değerlendirilmesinde standart test: 4 saatte solidlerin gastrik retansiyonu)
- Wireless kapsül motilite testi
- 13C nefes testi (solid gıda içinde oktanoat veya spirulina)

Gastrik boşalmayı geciktiren ilaçların (narkotik ve antikolinergik ajanlar, siklosporin, GLP-1 analogları ve amilin analogları) gastrik boşalma zamanı ölçülmeden 48 saat önce kesilmesi gerekir<sup>25</sup>.

Gastrik boşalma testi yapılmadan hemen önce hastaların glukoz değerleri ölçülmeli ve test sırasında plazma glukoz değerlerinin 275 mg/dL'den daha düşük olması sağlanmalıdır<sup>25</sup>.

#### 44.2.2.3 Tedavi

Plazma glukoz değerinin 200 mg/dL üzerinde olması gastroparezi semptomlarını artırır ve gastrik boşalmayı uzatır. Bu nedenle gastroparezili hastalarda semptomlarda ve gastrik boşalmada düzelmeye için optimal glukoz kontrolünün sağlanması gerekir<sup>25</sup>.

Gastroparezili hastalarda öncelikle sıvı ve elektrolit dengesinin düzeltilmesi gerekir. Diyet, yağ ve posalı gıdalardan kısıtlanmalıdır. Gıdalar az miktarda ve sık aralarla tüketilmelidir. Solid gıdalar tolere edilemez ise homojenize edilmiş sıvı gıdalara yönelinmelidir.

Gastroparezi semptomlarını kontrol altına almak ve mide boşalmasını düzeltmek için diyet tedavisine ek olarak prokinetik ilaçlar kullanılmaktadır.

*Metoklopramid*, gastrik miyenterik D2 reseptör antagonisti ve miyenterik 5-HT<sub>4</sub> reseptör agonistidir. Özofagus kontraksiyonlarını, alt sfinkter tonüsünü, gastrik boşalmayı ve ince bağırsak motor aktivitesini artırır. Gastroduodenal koordinasyonu düzenler ve antral kontraksiyonları güçlendirir. Pilon ve duodenal bulbusta gevşemeye neden olur. Genellikle günde 3-4 defa 10 mg oral olarak, yemekten yarım saat önce verilmelidir. Metoklopramid kullanan hastaların %1'inde tedavinin kesilmesini gerektiren *tardiv diskinesi* gelişebilir. Metoklopramidin santral sinir sistemi yan etkileri nedeni ile uzun süre kullanımı uygun değildir. *Dopamin*, reseptör blokajına bağlı olarak prolaktin düzeyinde yükselmeye neden olur. Metoklopramid, EKG'de QT intervalinde uzamaya neden olabilir<sup>26</sup>.

Diğer bir prokinetik ajan olan *domperidon* ise selektif periferik dopamin reseptörü D2 antagonistidir. Metoklopramidten farklı olarak sadece dopamin reseptör antagonizması

yapar; 5-HT<sub>4</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerine etkisi yoktur. Günde 3-4 defa 10 mg, yemeklerden 30 dakika önce alınmalıdır. Domperidon QT intervalinde uzamaya ve hiperprolaktinemiye neden olabilir.

Makrolid grubu bir antibiyotik olan *eritromisin* potent bir motilin reseptör agonistidir. Midede faz-3 migratuvar motor kompleksleri başlatır. Eritromisin tedavisi İ.V. veya oral olarak kullanıldığında gastrik boşalmayı düzeltir ve semptomların kontrol altına alınmasını sağlar. Eritromisin oral olarak günde 3-4 kez ve yemeklerden önce 250 mg olarak alınır. Uzun süreli kullanımı ile birlikte motilin reseptörlerinin down regülasyonu ile taşiflaksi gelişebilir<sup>26</sup>.

#### 44.2.3 Diyabetik Enteropati

Otonom nöropatisi olan diyabetli hastalarda enteropati yönünden diyare, konstipasyon ve gaita inkontinansı da sorulanmalıdır. Diyabetik diyare, diyabetlilerin %4-22'sinde gelişebilir.

Sempatik inhibisyonun azalması, pankreas ekzokrin yeterliliği, steatore ve malabsorpsiyon diyare gelişimine katkıda bulunur. Bakteriyel aşırı gelişme, diyabetli hastaların %40'ında gelişir. Diyabetli hastalarda diyare nedeni olarak metformin kullanımı ve Çölyak hastalığı ayırıcı tanıda unutulmamalıdır.

Diyabetik diyarenin tedavisinde öncelikle, sıvı ve elektrolit dengesinin ve beslenmenin düzenlenmesi ile kan glukozu regülasyonunun sağlanması gereklidir. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi diyarenin kontrol altına alınmasında etkilidir. Toksik megakolon gelişme riski açısından antidiyareik ilaçlar çok dikkatli kullanılmalıdır. Diyare ve gaita inkontinansı olan diyabetli hastalar ince ve kalın bağırsakların transit zamanını kısaltan ve internal anal sfinkter tonüsünün artmasını sağlayan *loperamid* tedavisinden fayda görürler. Şiddetli diyare tedavisinde *somatostatin analogları* da etkili olur<sup>19</sup>.

Olguların yaklaşık %20-44'i konstipasyondan yakınmaktadır. Kalın bağırsaklarda nöral disfonksiyon sonucu gastrokolik refleksin bozulması konstipasyona neden olur. Ayırıcı tanı için konstipasyona neden olan diğer patolojilerin ayrıntılı değerlendirilmesi gerekir. Tedavide öncelikle sıvı alımının ve posalı gıda kullanımının artırılması yarar sağlar. Sorbitol ve laktuloz konstipasyon tedavisinde kullanılır<sup>19</sup>.

Otonom nöropatinin neden olduğu internal ve eksternal anal sfinkter fonksiyonlarındaki bozulma gaita inkontinansına neden olur.

Tablo 44.6'da diyabetik gastrointestinal otonom nöropatinin etkilediği organlar ve sık görülen semptomları görülmektedir.

Tablo 44.6. Diyabetik gastroentereopatiye etkilenen organlar ve genel semptomlar<sup>27</sup>

Organ	Sorun	Semptomlar
Özofagus	Dismotilite, kandidiyazis	Disfaji, reflü odinofaji
Mide	Gastroparesiz	Bulantı, kusma, gastrik çıkış obstrüksiyonu, bezoar
İnce bağırsak	Dismotilite, bozulmuş sıvı reabsorpsiyonu	Bakteriyel aşırı gelişme, malabsorpsiyon, diyare
Kalın bağırsak	Dismotilite, iskemi	Konstipasyon, megakolon, fekal inkontinans, iskemik kolit, bağırsak infarktüsü
Safra kesesi	Dismotilite, safra taşı, kolelityaz, koledokolityaz	Bilyer obstrüksiyon, sepsis

## 44.3 DİYABETİK GENİTÖRİNER OTONOM NÖROPATİ

### 44.3.1 Erektile Disfonksiyon

Diyabetik erkeklerde erektil disfonksiyon prevalansı %35-90 olarak bildirilmektedir. Diyabetli genç hasta grubunda (40-60 yaş), erektil disfonksiyon prevalansı diyabeti olmayan yaşlı hasta grubu (60-80 yaş) kadar yüksek bulunmaktadır. EURODIAB IDDM Komplikasyon çalışmasında hastaların %35'inde gece veya sabah erektil disfonksiyon tespit edilmiştir<sup>28</sup>. Erektile disfonksiyon KAH ve kardiyovasküler mortalite açısından bağımsız belirleyici olarak kabul edilmektedir<sup>29</sup>.

Korpus kavernoşumda düz kas relaksasyonunun azalması ve yetersiz NOS fonksiyonu erektil disfonksiyon patogeneğinde önemli rol alır. Otonom nöropati ve ateroskleroz ile birlikte korporal erektil dokuda düz kas hücre dejenerasyonunu, kolagen depolanması ve endotel disfonksiyonu multifaktöryel patogenezin belirleyicileridir.

Tanı için öncelikle ayrıntılı öykü alınmalı ve iyi bir fizik muayene yapılmalıdır. Psikolojik ve organik nedenlerin ayrıcı tanısının yapılmasında hastanın partnerinden alınan öykü yardımcı olabilir. Antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar ve SSRI'lar) ve antihipertansifler (beta bloker, vazodilatörler, diüretikler, ACE inhibitörleri, ganglion blokerleri) gibi erektil disfonksiyona neden olan ilaçların kullanımı sorgulanmalıdır. Erektile disfonksiyon semptomlarının derecesinin ve sıklığının daha belirgin olarak anlaşılabilmesi için validasyonları yapılmış anketlere dayalı (örneğin: *The International Index of Erectile Function* vb. gibi) skorlama sistemleri kullanılabilir. Tanı için diyabetli erkeklere penis doppler ultrasonografi, bulbo-kavernöz refleksi, penisin dorsal duysal sinir iletimi, pudental sinir SSEP ve ürodinamik çalışmalar uygulanabilir. Erektile disfonksiyonu olan hastalarda kardiyak risk faktörleri de değerlendirilip tedavi edilmelidir<sup>19</sup>.

Erektile disfonksiyonlu hastaların izleminde, hormon testlerinin yapılmasına ve hormonal tedaviye gerek yoktur. Erektile disfonksiyon tedavisinde öncelikle glisemik kontrol sağlanmalı ve risk faktörlerinin tedavisi planlanmalıdır. Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri olan *sildenafilafil*, *vardefanil* veya *tadalafil* ile tedaviye başlanır. PDE5-inhibitörleri, cGMP degradasyonunu baskılar. Artan cGMP düzeyleri intraselüler Ca'un azalmasına ve corpus kavernoşumdaki düz kasların relaksasyonuna neden olur. Seksüel uyarı eşliğinde kan akımında oluşan artış, ereksiyonu sağlar. PDE5-inhibitörlerinin etkisi diyabet süresi, glisemik kontrol ve mikrovasküler komplikasyonların varlığı ile ilişkili değildir. PDE5-inhibitörleri ile oral nitratların birlikte kullanımı kontrendikedir. PDE5-inhibitörlerine yanıt vermeyen hastalarda intrakavernöz enjeksiyon, intrauretral alprostadil ve penis protez implantasyonu uygulanabilir<sup>19</sup>.

### 44.3.2 Diyabetik Sistopati

Diyabetli hastalarda gelişen detrussör kas paralizisi, mesane duysunun azalması ile ürotelyal reseptörler ve sinyal mekanizmalarındaki değişiklikler ürolojik disfonksiyona neden olur. Tip 1 diyabetli hastaların %43-88'inde, tip 2 diyabetlilerin ise %25'inde mesane disfonksiyonu gelişmektedir. İdrar inkontinans gelişimi üzerinde diyabet süresi, periferik nöropati ve retinopati varlığı belirleyicidir. Orta ve ileri yaştaki kadınların yaklaşık %50'sinde idrar inkontinansı gelişmektedir. Diyabetin varlığı inkontinans gelişme riskini %30-100 oranında artırmaktadır<sup>19</sup>.

Dizüri, pollaküri, noktüri, acil idrar yapma ihtiyacı, miksiyon başlangıcında duraksama ve mesanenin yetersiz boşalması diyabetik sistopatinin önemli semptomlarıdır. Diyabetik sistopatili hastalarda, ayrıntılı ürojinekolojik muayene ile organ prolapsusu ve diğer pelvik hastalıkların ayrıcı tanısı yapılmalıdır. Tekrarlayan sistit atakları sıklıkla görülür. Diyabetli hastalarda bakteriyel sistit riski arttığı için idrar mikroskopik değerlendirilmesi ve idrar kültürü yapılmalıdır<sup>19</sup>.

Sistometri, uroflow, sfinkter elektromiyografisi, uretral basınç profilometresini de içeren ürodinamik testler yapılarak tanı kesinleştirilir.

#### KAYNAKLAR

1. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med*, 10(9): 820-4, 1993.
2. Vinik AI, Erbas T, Pfeifer MA, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*, Sixth edition, Daniel Porte, Robert S. Sherwin, Alain Baron Eds., Mc Graw Hill, 2002; pp.789-804.
3. Stevens MJ, Obrosova I, Pop-Busui R, et al. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*, Sixth edition, Ed: Daniel Porte, Robert S. Sherwin, Alain Baron Eds., Mc Graw Hill, 2002; pp. 747-70.
4. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*, 4(1): 4-18, 2013.
5. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*, 41(4): 416-23, 1998.

6. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med*, 10(9): 820-24, 1993.
7. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*, 115(3): 387-97, 2007.
8. Vinik AI, Freeman R, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol*, 23(4): 365-72, 2003.
9. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 26(5): 1553-79, 2003.
10. Risk M, Brill V, Broadbridge C, et al. Heart rate variability measurement in diabetic neuropathy: review of methods. *Diabetes Technol Ther*, 3(1): 63-76, 2001.
11. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews*, 7: 342-57, 1999.
12. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*, 119(22): 2886-93, 2009.
13. Gaede P, Vedel P, Parving HH, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*, 353(9153): 617-22, 1999.
14. Vinik AI, Erbas T. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med*, 68: 928-44, 2001.
15. Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Methods for evaluation of peripheral neurovascular dysfunction. *Diabetes Technol Ther*, 3: 29-50, 2003.
16. Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Dermal neurovascular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 24(8): 1468-75, 2001.
17. Vinik AI, Casellini C, Nakave A, et al. Diabetic neuropathies. Available from <http://endotext.org/diabetes/diabetes35/diabetesframe35.htm>.
18. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 28(4): 956-62, 2005.
19. Kempler P, Amarenco G, Freeman R, et al. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 27(7): 665-77, 2011.
20. Vinik AI, Erbas T, Stansberry K. Gastrointestinal, genitourinary and neurovascular disturbances in diabetes. *Diabetes Reviews*, 7: 358-78, 1999.
21. Vanormelingen C, Tack J, Andrews CN. Diabetic gastroparesis. *Br Med Bull*, 105: 213-30, 2013.
22. Choung RS, Locke GR, Schleck CD, et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol*, 107(1): 82-8, 2012.
23. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med*, 161(16): 1989-96, 2001.
24. Gatopoulou A. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: current status and new achievements for everyday clinical practice. *Eur J Intern Med*, 23(6): 499-505, 2012.
25. Camilleri M. Clinical Guideline: Management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*, 108(1): 18-37, 2013.
26. Erbas T, Varoglu E, Erbas B, et al. Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care*, 16(11): 1511-4, 1993.
27. Gatopoulou A, Papanas N, Maltezos E. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: current status and new achievements for everyday clinical practice. *Eur J Intern Med*, 23(6): 499-505, 2012.
28. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*, 39(11): 1377-84, 1996.
29. Inman BA, Sauver JL, Jacobson DJ, et al. A population-based, longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc*, 84(2): 108-13, 2009.



KISIM: 11

**DIABETES MELLİTUSUN  
MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI VE  
ATEROSKLEROZ**





**Prof. Dr. Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ, Doç. Dr. Barış AKINCI**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İZMİR

### ÖZET

Diyabet takip ve tedavi yönetimi içerisinde kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi en önemli hedeflerden birisidir. Glisemik kontrolün yanı sıra hipertansiyon, dislipidemi ve obezite diyabetli hastalarda kardiyovasküler sağlığın devamı açısından önemli konu başlıkları olarak karşımıza çıkmaktadır. Giderek artan sayıdaki çalışmalar diyabette kardiyovasküler risk ile inflamasyon, trombotik süreçler ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Bu bölümde diyabette artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili faktörler ayrı ayrı ele alınmış ve izlem algoritmaları gözden geçirilmiştir.

**K**ardiyovasküler hastalıklar diyabetli bireylerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir<sup>1</sup>. Diyabetli hastaların yaklaşık %65'i kardiyovasküler sorunlar nedeniyle hayatını kaybeder. Yapılmış olan çalışmalar diyabetli kişilerde miyokard infarktüsü veya inme nedeniyle ölümlerin diyabeti olmayan kişilere göre 2-4 kat arttığını ortaya koymuştur<sup>2</sup>. Günümüzde diyabet kardiyovasküler hastalık eş değeri olarak kabul edilmektedir<sup>1,3</sup>. Araştırmalar, bilinen koroner arter hastalığı olmayan diyabetli kişilerin, koroner arter hastası olan fakat diyabeti olmayan kişiler kadar kardiyovasküler nedeni ölüm riski ile karşı karşıya olduğunu göstermiştir<sup>4</sup>.

Diyabette kardiyovasküler hastalıklar kötü glisemik kontrol sonucu oluşabilir. Diyabetli bireyler diğer majör kardiyovasküler risk faktörleri olan hipertansiyon, dislipidemi ve obezite açısından da normal popülasyona göre belirgin bir risk altındadır<sup>1</sup>.

## 45.1 KARDİYOVASKÜLER HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİ

### 45.1.1 Glisemik Kontrol

Diyabetli hastalarda yapılmış olan uzun soluklu izlem çalışmaları başta mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere metabolik komplikasyonların kötü glisemik kontrollü hastalarda daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. 'The United Kingdom Prospective Diabetes Study' (UKPDS)<sup>5</sup> yeni tanı almış tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrolün diyabet komplikasyonları üzerindeki etkisini inceleyen en önemli çalışmalardan biridir. UKPDS çalışmasında intensif glisemik kontrol sağlanan olgularda mikrovasküler komplikasyonların belirgin olarak azaldığı, ayrıca uzun dönemde kardiyovasküler komplikasyonlarda da konvansiyonel tedavi koluna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendiği

ve bu anlamlı farkın glisemik kontrolün bozulmasını takip eden yıllarda dahi sürdüğü bildirilmiştir. Benzer bir şekilde tip 1 diyabetli hastalarda yapılmış *'The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications'* (DCCT/EDIC)<sup>6</sup> çalışması intensif glisemik kontrolün mikro- ve makrovasküler komplikasyonlar azalttığını, iyi glisemik kontrolün kaybedilmesini takip eden dönemde dahi kardiyovasküler olayların %42 oranında azaldığını göstermiştir. Diğer taraftan iyi glisemik kontrolün makrovasküler komplikasyonları önlediği birçok benzer büyük ölçekli çalışma ile teyit edilmesine karşın, UKPDS'yi izleyen diğer çalışmalar özellikle daha uzun süreli diyabeti olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar açısından daha olumsuz bir ilişkiyi ortaya koymuştur. *'Veterans Affairs Diabetes Trial'* (VADT)<sup>7</sup> çalışmasında ortalama 10 yıllık diyabeti olan bireylerde iyi glisemik kontrol sağlanması kardiyovasküler risk açısından belirgin bir fayda sağlamamıştır. *'The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation'* (ADVANCE)<sup>8</sup> çalışmasında diyabetik nefropati gelişimi, intensif tedavi kolunda daha az gözlenirken majör kardiyovasküler olaylar ve ölüm oranlarında anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. Yüksek kardiyovasküler riskli hastaların incelendiği *'The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes'* (ACCORD)<sup>9</sup> çalışmasında ise intensif glisemik kontrol ile kardiyovasküler olaylarda bir azalma gözlenmediği gibi kardiyovasküler nedenli ölümlerde, kilo alımında ve hipoglisemi sıklığında artış rapor edilmiştir. Bu çalışmaların bize verdiği mesaj, yeni tanı almış, genç, henüz komplikasyonların gelişmemiş olduğu hasta grubunda iyi glisemik kontrol ile kardiyovasküler açıdan fayda sağlanırken diyabet süresinin uzun olduğu, komorbid problemlerin eşlik ettiği, daha yaşlı ve hali hazırda yüksek kardiyovasküler olay riski bulunan diyabet hastalarında sıkı glisemik kontrolün kardiyovasküler olayları azaltmadığı, hatta hipoglisemi sıklığını artırmak suretiyle kardiyovasküler nedenli ölümleri artırabileceği şeklinde özetlenebilir.

### 45.1.2 Hipertansiyon

Yaygın bir sağlık problemi olan hipertansiyon, diyabetli kişilerde normal popülasyondan daha sık görülür. Tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %60'ı hipertansiftir. Hipertansiyon, diyabetli hastalarda kardiyovasküler olaylar açısından majör bir risk faktörü olmanın yanında, retinopati ve nefropati gibi makrovasküler komplikasyonların gelişimi ile de yakından ilişkilidir. UKPDS çalışması, tip 2 diyabetli hastalarda kan basıncı kontrolünün, glisemik kontrole kıyasla diyabet komplikasyonlarının önlenmesinde daha etkili olduğunu göstermiştir<sup>10</sup>. Diyabet hastalarında kan basıncı kontrolünün ne kadar sıkı olması gerektiği bir diğer konudur. Bundan önceki dekatlarda 'ne kadar düşük kan basıncı o kadar iyi kardiyovasküler profil' gibi bir inanış bir dönem ortaya atılmış olsa da yakın dönemde yapılmış çalışmalarda böyle bir ilişki gösterilememiştir<sup>11</sup>. ACCORD-BP çalışmasında yüksek kardiyovasküler riskli bireylerde sistolik kan basıncı hedefi

(120 mmHg ve daha aşağısı) sağlanmış olsa da kardiyovasküler olaylarda, inme riskinde hafif azalma dışında, anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir<sup>12</sup>. Buna karşın senkop ve hipertansiyon gibi istenmeyen olaylarda artış dikkati çekmiştir. Bu bilgiler ışığında Amerikan Diyabet Derneği (*American Diabetes Association*; ADA) 2014 kılavuzunda 140/80 mmHg eşikini diyabet hastaları için hipertansiyon hedefi kabul etmiş ancak daha genç ve seçilmiş olgular için 130 mmHg sistolik kan basıncı hedefinin değerlendirilebileceğini rapor etmiştir<sup>1</sup>. Bu genel bilgilerin ötesinde hedef değerler belirlenirken proteinüri varlığı, sosyal faktörler, potansiyel ilaç yan etki profili gibi hastaya özel birçok faktör göz önüne alınmalı ve tıpkı glisemik hedeflerde olduğu gibi kan basıncı hedef değerleri de bireyselleştirilmelidir.

### 45.1.3 Diyabetik Dislipidemi

Diyabetik dislipidemide tipik olarak artmış VLDL-kolesterol, trigliserid ve küçük yoğun LDL-kolesterole ek olarak, düşük HDL-kolesterol de majör bir kardiyovasküler risk faktörüdür. LDL-kolesterol başta olmak üzere, dislipidemik değerlerin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi ve bilinen koroner arter hastalığı veya inme öyküsü olan kişilerde dislipideminin medikal tedavisi ile sağlanan sekonder korumanın etkinliği iyi bilinmektedir<sup>13</sup>. Diyabetli hastalarda lipid değerleri ölçülmesi, bu değerler hedef aralıkta olsa bile en geç yılda bir, hekim tercihi doğrultusunda daha sık olarak tekrarlanmalıdır. Buna karşılık lipid değerleri düşük olduğu bilinen düşük riskli diyabet hastalarında lipid değerlerinin ölçümü 2 yılda bir yapılabilir<sup>1</sup>. Diyabet, kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak kabul edildiği için araştırmacılar, diyabetli kişilerde dislipideminin tedavisi ile primer koruma sağlanmasının ne denli etkin olduğunu incelemek üzere çeşitli klinik çalışmalar yapmışlardır. *'The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study'* (CARDS)<sup>14</sup> çalışması, bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan diyabetli hastalarda primer korumanın etkinliğini değerlendiren ilk büyük ölçekli çalışmadır. Bu çalışma sonucunda 10 mg atorvastatin tedavisi ile plaseboya kıyasla kardiyovasküler olaylarda %37, inmede ise %48 oranında azalma olduğu bildirilmiştir. İzleyen dönemde diyabet hastalarında yapılan ve LDL-kolesterolün daha agresif düşürülmesini hedefleyen çalışmalarda da benzer şekilde kardiyovasküler koruma sağlanmıştır<sup>15,16</sup>. HDL-kolesterol düzeylerinde artışın hedeflendiği ve *simvastatin*'in *niacin* ile kombine edildiği bir çalışma olan *'The HDL Atherosclerosis Treatment Study'* (HATS)<sup>17</sup> hedef HDL-kolesterol değerlerine ulaşılması %13 oranında rölatif kardiyovasküler koruma sağlamıştır. Diğer yandan tıpkı glisemik kontrolde söz konusu olduğu gibi, diyabet süresinin uzadığı, komplikasyonların gelişmiş olduğu hasta grubunda dislipidemi tedavisi beklenen yararı göstermemiştir<sup>18</sup>. Statinler ile ilişkili son dönemde gündeme gelen, diğer bir enteresan durum da ilaç kullanımı sonrasında diyabet gelişimindeki artıştır<sup>19</sup>. Statinlerin kardiyovasküler faydaları gözönüne alındığında, bu artışın klinik önemi çok net değildir. Diğer yandan bilinen diyabeti olan bireyler için böyle bir ilişkinin ne anlama geldiği çok açık değildir. Buna karşın

günlük pratikte birçok diyabet hastası farklı kaynaklardan duyduğu bu tür bilgiler doğrultusunda dislipidemi tedavisini bırakabilmektedir. Hastaların bu konuda bilgilendirilmesi ve kafalarındaki soruların yanıtlanması için zaman ayrılması, tedavi uyumunu artıracak önemli bir adım olabilir. Diyabetik dislipideminin birçok farklı ögesi bulunmasına karşın, güncel tedavi kılavuzlarında asıl hedef LDL-kolesteroldür. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, LDL-kolesterol düzeyinden bağımsız olarak statinlerin, medikal beslenme tedavisine eklenmesi önerilmektedir. Yine yüksek kardiyovasküler risk faktörlerine sahip 40 yaş üzeri diyabet hastalarında bu yaklaşım benimsenebilir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerde ise halen geçerli olan LDL-kolesterol (<100 mg/dL) hedefi kabul görmektedir. Seçilmiş olgularda LDL-kolesterol için 70 mg/dL hedef seçilebilir. LDL-kolesterol dışında diyabet hastalarında trigliserid düzeyinin 150 mg/dL'nin altında olması, HDL-kolesterolün ise erkeklerde 40 mg/dL, kadınlarda ise 50 mg/dL'nin üstünde seyretmesi arzu edilir<sup>1</sup>. Fibratlar gibi temelde trigliserid değerlerini düşürücü tedavilerin diyabette kardiyovasküler yarar sağladığı konusunda çok az kanıt bulunmaktadır. Bu konuda yapılmış olan geniş katımlı 'The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes' (FIELD)<sup>20</sup> çalışmasında fibratlar çalışmanın ana hedefi olan primer kardiyovasküler sonuçlarını anlamlı olarak azaltmamakla birlikte, toplam kardiyovasküler olaylarda azalma sağlamıştır. Bu çalışmada dikkat çekici bir diğer nokta da önceden retinopatisi olan hastalarda, fibratların kullanımı sonrasında fotokoagülasyon ihtiyacında gözlenen azalmadır. Diyabetli hastalarda dislipideminin yönetiminde akla gelen bir diğer yaklaşım LDL-kolesterol, trigliserid ve HDL-kolesterol düzeylerinin birlikte hedeflendiği kombinasyon tedavileridir. Bu tür yaklaşımlar potansiyel olumlu etkiler sağlayabilecek olsa da yapılmış olan çalışmalarda faydası kanıtlanamamıştır. Ayrıca bu tür ilaç kullanım stratejileri rabdomiyoliz ve karaciğer toksisitesi gibi ciddi yan etki sıklıklarında artışa neden olabilmektedir. Günümüzde kılavuzlar genel olarak bu yaklaşımı önermemektedir<sup>1</sup>.

#### 45.1.4 Obezite

Obezite, tip 2 diyabet gelişimine neden olmanın yanında bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak da karşımıza çıkmaktadır. Obezite diyabet ile birlikteliği dışında da önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Bunun yanında 'metabolik sendrom' olarak adlandırılan kardiyovasküler risk birlikteliğinin ana bileşenidir. Obez diyabetlilerde glisemik kontrol sağlanması, obez olmayan diyabet hastalarına göre çok daha zordur. Günümüz diyabet pratiğinde kullanılan bazı oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar ve insülin, istenmeyen etki olarak kilo alımına neden olmaktadır. Bir de hastanın altta yatan obezitesi diyabetin yönetimini güçleştirir. İnsülin gereksinimi olan hastalarda çoğu zaman yüksek dozların kullanılması gerekir. Obezite ayrıca hipertansiyon, dislipidemi ve subklinik inflamasyon gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile de yakından ilişkilidir<sup>1,21</sup>.

#### 45.1.5 Subklinik İnflamasyon, Endotel Disfonksiyonu ve Trombotik Süreç

Ateroskleroz birçok hücrel mekanizmanın iç içe geçtiği son derece kompleks bir süreçtir. Bu sürecin başlangıcında ve sürdürülmesinde lokal ve sistemik inflamasyonun rolü son yıllarda giderek daha açık bir şekilde ortaya konulmuştur<sup>22,23</sup>. Yağ dokusu, makrofajlar ve diğer immün hücreler tarafından salgılanan bazı sitokinler ve immün medyatörlerin yanı sıra disfonksiyonel damar endoteli lokal olarak başlamış olan hasarlanmayı aterosklerotik damar yapısına uzanan bir süreç taşımaktadır. Yapılmış çalışmalarda diyabet hastalarında bu sitokin ve immün medyatör düzeylerinin artmış olduğu ve daha klinik olarak ateroskleroz bulguları izlenmeyen hastalarda bile, dolaşımda subklinik inflamasyona ilişkin bazı belirteçlerin tespit edilebileceği rapor edilmiştir<sup>24,25</sup>. Bu durum, uzun süreli diyabet hastaları için geçerli olduğu gibi, yeni tanı almış diyabetliler ve hatta prediyabetli bireyler için de geçerlidir<sup>22</sup>. Subklinik inflamasyon sürecinin nasıl başladığı tam olarak bilinmemekle birlikte yağ dokusu ve endotel, immün yanıtı başlatan ana dokular olarak ön plan çıkmaktadır<sup>22,26</sup>. Bu süreçte birçok farklı sitokin ve immün medyatör rol almaktadır. Bunların başlıcaları arasında tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6), matriks metalloproteazlar (MMP), reaktif oksijen substratları (ROS), serbest yağ asitleri (SYA) ve yağ metabolizmasının bazı ürünleri sayılabilir. C-reaktif protein (CRP), karaciğerde sentez edilen bir akut faz proteindir. Bu kompleks mekanizma içinde birçok farklı basamakta CRP düzeylerinin arttığı bilinmekte olup birçok araştırmada inflamasyonun biyokimyasal belirteci olarak kullanılmaktadır. Bu sayılanların dışında adiponektin ve leptin gibi hormonlar da subklinik inflamasyon süreci ile yakından ilişkilidir<sup>27-31</sup>. Diyabet hastalarında disfonksiyonel olduğu bilinen ve ateroskleroz patogenezi içinde yer alan bir başka yolak ise trombotik süreçtir. Trombotik süreç gerek daralmış olan vasküler yapının tamamen tıkanmasına neden olarak kardiyovasküler olaylara neden olmasıyla gerekse daha aterosklerozun başlangıç döneminde itibaren bu süreçte rol oynayarak diyabet hastalarında önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Diyabet hastalarında özellikle fibrinolitik süreçte rol olan proteinlerin plazma düzeylerinde değişimler olduğu ve yine lokal olarak aterosklerotik yapı içinde disfonksiyonel bir sürecin varlığı da bilinmektedir<sup>32,33</sup>.

#### 45.2 SONUÇ

Diyabet insidansının giderek arttığı günümüz dünyasında daha iyi bir diyabet tedavi yönetimi gereksinimi son derece açıktır. Diyabet hastalarında glisemik kontrol mutlaka tedavinin ana merkezi olmakla birlikte, her hasta özelinde diğer kardiyovasküler risk göstergelerinin net bir şekilde ortaya konulması ve bu faktörlerin her birinin ayrı ayrı tedavisi ile hastanın diyabet yönetimine bir bütün olarak yansıtılması, tedavi başarısını artıracaktır.

## KAYNAKLAR

- Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 37: Suppl 1, S14-80, 2014.
- Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 53: S35-42, 2009.
- Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*, 26: 142-8, 2009.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 339: 229-34, 1998.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 359: 1577-89, 2008.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 353: 2643-53, 2005.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 360: 129-39, 2009.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358: 2560-72, 2008.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358: 2545-59, 2008.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 317: 703-13, 1998.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 370: 829-40, 2007.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 362: 1575-85, 2010.
- Renard CB, Kramer F, Johansson F, et al. Diabetes and diabetes-associated lipid abnormalities have distinct effects on initiation and progression of atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*, 114: 659-68, 2004.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 364: 685-96, 2004.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 352: 1425-35, 2005.
- Shepherd J, Kastelein JP, Bittner VA, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc*, 83: 870-9, 2008.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*, 345: 1583-92, 2001.
- Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 353: 238-48, 2005.
- Park ZH, Juska A, Dyakov D, Patel RV. Statin-associated incident diabetes: a literature review. *Consult Pharm*, 29: 317-34, 2014.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 366: 1849-61, 2005.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 113: 898-918, 2006.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444: 860-7, 2006.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*, 116: 1793-801, 2006.
- Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, Tedgui A. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31: 969-79, 2011.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*, 115: 1111-9, 2005.
- Versari D, Daghini E, Virdis A, et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 32 Suppl 2: S314-21, 2009.
- Loppnow H, Westphal E, Buchhorn R, et al. Interleukin-1 and related proteins in cardiovascular disease in adults and children. *Shock*, 16 Suppl 1: 3-9, 2001.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 286: 327-34, 2001.
- Yang R, Barouch LA. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circ Res*, 101: 545-59, 2007.
- Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res*, 46: 389-403, 2005.
- Fearon WF, Fearon DT. Inflammation and cardiovascular disease: role of the interleukin-1 receptor antagonist. *Circulation*, 117: 2577-9, 2008.
- Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, et al. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol*, 62: 667-76, 2013.
- Boyle PJ. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *Am J Med*, 120: S12-7, 2007.

Prof. Dr. Fahri BAYRAM<sup>1</sup>, Yrd. Doç. Dr. Rıfki ÜÇLER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, KAYSERİ

<sup>2</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, VAN

## ÖZET

Tip 2 diyabette genellikle anormal lipid profiline yol açan çoklu lipoprotein metabolizma bozukluğu mevcuttur. Dislipidemi kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörüdür. Son 30 yıla ait veriler hem tip 1 hem de tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler mortalitenin önemli oranda arttığını ve dislipideminin bunda önemli rol oynadığını göstermiştir. Diyabetik dislipidemi tedavisinde birincil hedef; LDL-kolesterol düzeylerini düşürmek olmalıdır. Tedavinin temelini ise yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi (öncelikle statin) oluşturmaktadır. Statin tedavisi ile kardiyovasküler mortalite azalması, özellikle orta ve yüksek kardiyovasküler riski olan diyabetlilerde birçok klinik çalışma ile kanıtlanmıştır. Akut koroner sendrom hastaları veya daha önceden geçirilmiş kardiyovasküler olayı olan hastalar gibi yüksek riskli hastalarda yüksek doz statinlerle daha agresif tedavi önerilmektedir. Niasin, Fibratlar, Ezetimib ve Safra asidi bağlayıcıları statinlerle kombinasyon tedavisinde kullanılabilirler ancak anlamlı kardiyovasküler risk azalması sağladıklarına dair yeterli kanıt olmadığından ve yan etki riski artabileceğinden, zorunlu kalınmadıkça kombinasyon tedavisi önerilmemektedir.

Dolaşımdaki lipoprotein düzeyleri, serum glukoz düzeyleri ve insülin etkinliğine oldukça bağlıdır. Tip 1 diyabette orta düzeyde glisemik kontrol bozukluğu, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-kolesterol) ve trigliserid düzeylerinde hafif bir artışa yol açarken, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol) düzeyleri ise hemen hiç etkilenmemektedir. Hipergliseminin kontrol altına alınması ile lipoprotein bozuklukları genelde düzelmektedir. Tip 2 diyabet hastalarında ise insülin direnci sendromunun bir özelliği olarak 'diyabetik dislipidemi' görülmektedir. Bunun tipik özelliği, yüksek serum trigliserid düzeyleri, düşük HDL-kolesterol ve artmış küçük yoğun LDL partikülleridir<sup>1</sup>.

partiküllerinin dönüşüm oranını artıran insülin tedavisine bağlı olarak normal trigliserid düzeyleri ve üst sınırdaki ya da hafifçe yüksek HDL-kolesterol düzeyleri mevcuttur. Ancak LDL ve HDL partiküllerindeki kalitatif değişiklikler, potansiyel olarak aterosjenik olabilir. Tip 2 diyabette; tüm lipoprotein çeşitlerini etkileyebilen birtakım lipid ve apolipoprotein (Apo) bozuklukları bulunmaktadır. Bunun en önemli iki temel bileşeni; orta düzeyde açlık ve tokluk trigliserid yüksekliği ve HDL-kolesterol düşüklüğüdür. Diğer önemli değişiklik ise şilomikron ve VLDL-kolesterol kalıntılarını ve küçük yoğun LDL partiküllerini içeren trigliserid zengin lipoproteinlerin yüksekliğidir<sup>1</sup>.

Bu değişiklikler izole bozukluklar olmayıp metabolik olarak birbirleri ile ilişkilidir. Trigliseridlerin ve Apo-B100'un artan sekresyonu ile birlikte büyük VLDL-kolesterol partiküllerinin fazlaca üretimi; küçük yoğun LDL-kolesterol üretimine ve HDL-kolesterol düşüklüğüne yol açar. VLDL-kolesterol ve LDL-kolesterol partikülleri tek bir Apo-B100 molekülü taşır. Bundan dolayı dislipidemi, Apo-B konsantrasyon artışı ile karakterizedir. Bu nedenle tip 2 diyabetteki lipid düzeyi değişiklikleri, rutin lipid ölçümleri ile her zaman saptanamaz.

## 46.1 KLİNİK YAKLAŞIM

### 46.1.1 Patofizyoloji

Tip 1 diyabet hastalarında yağ dokusunda lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)

LDL-kolesterol normal aralıkta kalabilir ve bu durum nonHDL kolesterol ('NonHDL-kolesterol = Total kolesterol – HDL-kolesterol' formülü ile hesaplanır) ölçümü ile daha iyi değerlendirilebilir. Mevcut kanıtlar lipidlerin hepatik girişi ve çıkışı arasındaki dengesizliğin, karaciğerde fazla miktarda yağ birikimine yol açtığını göstermektedir. Artan serbest yağ asitleri (SYA) salınımı hem sistemik SYA havuzlarından hem de insülin direnci nedeniyle oluşan lipogenezden kaynaklanır<sup>2,3</sup>. Sonuç olarak karaciğer yağ içeriği ve hepatik insülin direncinin, tip 2 diyabetlilerde büyük VLDL-kolesterol partiküllerinin fazla miktarda üretilmesinden kaynaklanmasında muhtemel görünmektedir<sup>1</sup>.

Artan Apo-C konsantrasyonu ile ilişkili olarak büyük VLDL-kolesterol partiküllerinin bozulmuş klirensi, daha dirençli bir hipertrigliseridemiye yol açmaktadır<sup>4</sup>. Böylece tip 2 diyabetli hastalardaki çift yönlü metabolik defekt hipertrigliseridemiye katkıda bulunmaktadır. Son verilerde obezite varlığında karaciğerdeki lipid birikiminin, dolaşımda yer alan SYA'nın uyumsuz depolanmasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir. Böylece ektopik yağ birikimi ve lipotoksitesite oluşmaktadır<sup>5</sup>.

### 46.1.2 Epidemiyoloji

Tip 2 diyabet ve obezite sıklığındaki artışa bağlı olarak EUROASPIRE III verilerine göre yüksek trigliserid ve düşük HDL kolesterol prevalansı, EUROASPIRE II'ye kıyasla, neredeyse iki kat artmıştır<sup>6,7</sup>. İsviçre'de 75048 tip 2 diyabetli hasta üzerinde yapılan toplum-temelli bir araştırmada, hastaların %49'unun herhangi bir lipid düşürücü tedavi almadığı görülmüştür. Tedavi alanların %55'inde trigliserid <150 mg/dL ve 2/3'ünde normal HDL-kolesterol düzeyleri olduğu saptanmıştır<sup>8</sup>. Yine benzer bir çalışmada, lipid düşürücü tedavi alan hastaların 2/3'ünde LDL-kolesterol düzeyleri <100 mg/dL saptanmış, ancak KVH öyküsü olanların %70'den fazlasında LDL-kolesterol düzeylerinin >70 mg/dL olduğu gözlenmiştir<sup>9</sup>.

### 46.1.3 Dislipidemi Taraması

Çoğu yetişkin diyabetli hastada risk faktörleri, KVH ve çok belirgin bozukluklar yoksa açlık lipid profili yılda bir ölçülmelidir. Düşük riskli lipid değerleri saptananlarda (LDL-kolesterol <100 mg/dL, HDL-kolesterol >50 mg/dL ve trigliserid <150 mg/dL) lipid profili iki yılda bir değerlendirilmelidir<sup>10</sup>. Ancak bunların dışında tedavi alan ve riskli gruplarda daha sık (3-6 ayda bir) ölçüm yapılabilir.

## 46.2 DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİ VE LİPİD HEDEFLERİ

Diyabetik dislipidemi tedavi önerileri Tablo 46.1'de verilmiştir<sup>10</sup>. Birçok diyabetli hasta için dislipidemi tedavisinde birincil öncelikli hedef (ağır hipertrigliseridemi ve pankreatit riski olanlar hariç) LDL-kolesterol <100 mg/dL düzeyleridir<sup>11</sup>. Diyet tedavisi, fiziksel aktivitenin artırılması, kilo kaybı ve sigara bırakmayı içeren yaşam tarzı değişikliği (YTD) ile bazı hastalarda lipid hedeflerine ulaşılabilir. Gıda alımının kısıtlanması; hastanın yaşı, diyabet tipi, farmakolojik tedavi, lipid düzeyleri ve eşlik eden diğer tıbbi durumlara göre düzenlenmelidir. Bu düzenlemede doymuş yağ asitleri, kolesterol ve trans yağ alımının azaltılmasına ve n-3 yağ asitleri, bitkisel stanoller ile sterollerin alımının artırılmasına odaklanılmalıdır. Ayrıca glisemik kontrol de (özellikle glisemik kontrolü sağlanamamış olup trigliserid düzeyleri çok yüksek olanlarda) çok önemlidir, glisemik kontrol sağlanırsa özellikle trigliserid olmak üzere plazma lipid düzeylerini olumlu etkilemektedir<sup>10,12</sup>.

Kardiyovasküler hastalığı olanlarda veya 40 yaş üzeri olup diğer kardiyovasküler risk faktörleri bulunanlarda bazal lipid düzeylerine bakılmaksızın YTD'ye farmakolojik tedavi eklenmelidir. Statinler, LDL-kolesterol düşürücü ve kardiyoprotektif olarak seçkin ilaçlardır. Statin tedavisinden en

Tablo 46.1. Diyabetik dislipidemi tedavi önerileri<sup>10</sup>.

Öneri	Açıklama
1	Doymuş yağ, trans yağ ve kolesterol alımının azaltılması; n-3 yağ asitleri, visköz posa ve bitkisel stanol ve sterol alımının artırılması; YTD (gerekirse kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması vb.)
2	Aşağıdaki hasta gruplarında bazal lipid düzeylerine bakılmaksızın YTD'ye statin tedavisi eklenmelidir: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kanıtlanmış KVH olanlar</li> <li>• KVH olmaksızın &gt;40 yaş ve ≥1 diğer KV risk faktörü bulunanlar (KVH aile öyküsü, HT, sigara kullanımı, dislipidemi veya albüminüri)</li> <li>• Yukarıdakilerden daha düşük risk faktörü olanlarda (örn. &lt;40 yaş ve KVH bulunmayanlar) LDL-k &gt;100 mg/dL ise</li> </ul>
3	Kanıtlanmış KVH olmayan bireylerde, LDL-k hedefi <100 mg/dL olmalıdır. Kanıtlanmış KVH olanlarda ise LDL-k hedefi <70 mg/dL olmalıdır (yüksek doz statin kullanımı bir seçenektir). İlaç tedavisi alanlarda statin tedavisinin maksimal tolere edilebilen dozları ile istenilen hedeflere ulaşılmıyorsa LDL-k düzeyinde başlangıç değerlerine göre %30-40 oranında azalma sağlanması alternatif bir tedavi hedefidir.
4	Trigliserid <150 mg/dL, HDL-k erkekte >40 mg/dL, kadında >50 mg/dL olması istenir. Ancak temel olarak tercih edilen tedavi, LDL-k hedefli statin tedavisidir. Kombinasyon tedavisinin, tek başına statin tedavisine göre ek KV yararı gösterilememiştir ve genellikle tavsiye edilmemektedir.

(HDL-k: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, HT: Hipertansiyon, KV: Kardiyovasküler, KVH: Kardiyovasküler hastalık, LDL-k: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, YTD: Yaşam tarzı değişiklikleri)

çok yarar görecektir dört temel hasta grubu; (1) KVH bulunanlar, (2) primer olarak LDL-kolesterol  $\geq 190$  mg/dL olan bireyler, (3) KVH olmaksızın LDL-kolesterol 70-189 mg/dL aralığında olan 40-75 yaş aralığındaki diyabet hastaları ve (4) 40-75 yaş aralığında, KVH ve diyabeti olmayan ancak LDL-kolesterol 70-189 mg/dL aralığında olan, ayrıca hesaplanan 10 yıllık kardiyovasküler riski  $\geq 7.5$  olan hastalar olarak tanımlanmıştır<sup>12</sup>.

Yukarıda tanımlananlar dışındaki hastalarda statin tedavisi; YTD ve kan glukoz kontrolüne rağmen yeterli LDL-kolesterol düşüşü sağlamayanlarda veya yüksek kardiyovasküler riskli olanlarda (örneğin birden fazla kardiyovasküler risk faktörü olan diyabetliler veya uzun süreli diyabeti olanlar) düşünülmelidir<sup>10</sup>. Tip 1 diyabetliler ve 40 yaş altındaki tip 2 diyabetli hastalarda oldukça az klinik çalışma verisi bulunmaktadır. *Heart Protection Study*'de (alt yaş sınırı 40), 600 hastalık tip 1 diyabet alt-grubunda oransal risk azalması (istatistiksel önemi olmayan) tip 2 diyabetlilerle benzer bulunmuştur<sup>13</sup>. Yeterli veri olmasa da, tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda özellikle de diğer kardiyovasküler risk faktörleri varlığında benzer lipid düşürücü hedefler belirlenmelidir<sup>10</sup>.

Akut koroner sendrom hastaları veya daha önceden geçirilmiş kardiyovasküler olayı olan hastalar gibi yüksek riskli hastalarda yapılan klinik çalışmalarda<sup>14-16</sup> ve LDL-kolesterol  $< 70$  mg/dL hedefine ulaşmak için yüksek doz statinlerle daha agresif tedavi edilenlerde, sonraki olayların önemli derecede önlenildiği gösterilmiştir. Bu nedenle LDL-kolesterol  $< 70$  mg/dL hedefi, KVH olan çok yüksek riskli diyabetli hastalarda bir seçenektir<sup>17</sup>. Ciddi bazal kolesterol yüksekliği veya yüksek doz statin tedavisine intolerans nedeniyle hedeflenen kolesterol düzeylerine ulaşamadığı durumlarda, LDL-kolesterolde başlangıca göre %30-40 oranında bir düşme hedeflenmesi, bugünkü verilere göre kabul edilebilir bir tedavi stratejisidir<sup>10</sup>.

Statinlerle sağlanan LDL-kolesterol düşüşü bireysel olarak farklılık gösterebilmekte olup bunun sebebi net olarak anlaşılamamıştır<sup>18</sup>. Tedavinin başında statin ile yan etki gelişir ise hastanın tolere edebileceği doz azaltımına veya alternatif bir statin tedavisine geçilmelidir. Hedefe ulaşmak için doz, belli aralıklarla kontrol edilerek artırılabilir<sup>10</sup>. Ayrıca bir statin tedavisinin aynı dozdaki diğer bir statine göre etkinliği daha farklı olabilmektedir, bu nedenle ilaç seçiminde veya değişiminde doz ayarı; eşdeğer miktara göre değerlendirilmelidir<sup>12</sup>.

Niasin, Fenofibrat, Ezetimib ve Safra asidi bağlayıcıların hepsi; tek başına statinle sağlanan LDL-kolesterol düşüşüne ek yarar sağlamak amacıyla, kombinasyon tedavisinde kullanılabilirler. Ancak LDL-kolesterol düşüşü sağlamak için böyle bir kombinasyon tedavisi verilmesinin, statin tedavisinin tek başına verilmesine göre anlamlı kardiyovasküler risk azalması sağladığına dair kanıt yoktur<sup>10,12</sup>.

Hipertrigliseridemi, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile ele alınmalıdır. Ciddi hipertrigliseridemi ( $> 1000$  mg/dL) olması, akut pankreatit riskinin azaltılması için acil farmakolojik tedaviyi (fibrin asit türevleri, niyasin ve balık yağı) gerektirebilir. Ayrıca hastanın kan glukoz regülasyonu için yapılan tedavi (özellikle de insülin tedavisi) belirgin trigliserid düşüşü sağlar. Böyle bir durum yok ise HDL-kolesterol ve trigliseride odaklanan tedavi, statin tedavisi ile kıyaslandığında güçlü kanıtlardan yoksundur. HDL-kolesterol düzeyleri  $< 40$  mg/dL iken LDL-kolesterol düzeyleri 100-129 mg/dL arasında olan ve özellikle de statinleri tolere edemeyen hastalarda, fibrat veya niyasin kullanılabilir<sup>10,12</sup>. Niasin, HDL-kolesterolü artırmada daha etkin bir ilaçtır. Niasin yüksek dozlarda önemli ölçüde kan glukoz artışına yol açabilir; ancak ılımlı dozlarda (750-2000 mg/gün) LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde sağlayacağı önemli düzelmelere karşılık, antidiyabetiklerle kontrol altına alınabilen ılımlı ölçüde hiperglisemiye neden olabilir<sup>19-21</sup>.

Bazı uzmanlar, diyabetli hastalar gibi küçük yoğun LDL partiküllerine sahip kişilerde kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde, nonHDL-kolesterol, Apo-B veya lipoprotein partikül ölçümlerine daha fazla odaklanılmasını önermektedir<sup>22</sup>. Ancak klinik yönetimin bu ölçümlerle yapılabileceği konusu henüz net değildir.

#### 46.2.1 Lipid Düşürücü Tedavinin Kanıt Dayalı Etkileri

Tip 2 diyabet hastalarında dislipidemi prevalansı yüksektir. Bu durum, kardiyovasküler riskin yükselmesine de sebep olmaktadır. Farmakolojik tedavinin (öncelikle statin), koroner arter hastalığı olanlarda kardiyovasküler sonlanım ve primer korumadaki önemli etkileri birçok klinik çalışmada gösterilmiştir<sup>23,24</sup>. Geniş ölçekli çalışmaların diyabet alt-grup analizlerinde<sup>13,25-28</sup> ve spesifik olarak diyabetli hastaları kapsayan çalışmalarda<sup>29,30</sup>, anti-lipidemik tedavinin kardiyovasküler olaylarda ve koroner arter hastalığından ölümlerde primer ve sekonder korumada önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Toplamda 18 000'den fazla statin tedavisi alan diyabetli hastayı içeren 14 randomize klinik çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde; yaklaşık her 40 mg/dL LDL-kolesterol düşüşü için, tüm nedenlere bağlı mortalitede %9 ve kardiyovasküler mortalitede %13 oranında azalma saptanmıştır<sup>31</sup>. Ancak statin tedavisinin yararlı etkileri, orta ve yüksek kardiyovasküler riskli olan diyabetlilerde daha inandırıcıdır ve daha güçlüdür.

Statin kullanımı ile, (özellikle diyabet için ek risk faktörleri olanlarda) sınırlı olsa da diyabet riskinde hafif bir artış saptanmıştır<sup>32,33</sup>. Ancak diyabet riskindeki bu artışın; statin tedavisine başlarken yapılan incelemeler sayesinde erken saptanmış hastalardan kaynaklanabileceği de ileri sürülmektedir. İlk çalışmalardan birinde yapılan analizde, statinler diyabet riski ile ilişkili bulunmuş, ancak statin tedavisi ile elde edilen kardiyovasküler olaylardaki azalmanın, -diyabet riski yüksek

olan hastalarda bile- diyabet insidansındaki hafif artmaya göre daha ağır bastığı belirtilmiştir. Ayrıca mutlak risk artışı da düşük bulunmuştur<sup>34</sup>. Beş yıldan fazla izlenen hastalarda diyabet gelişimi plasebo ile %1.2'ye karşılık Rosuvastatin ile %1.5 bulunmuştur.

Diğer bir meta-analizde 17000'den fazla hasta verisinin bulunduğu 27 randomize çalışma incelenmiş ve göreceli yarar-risk oranının statinler lehine olduğu vurgulanmıştır. Bu analizde statin tedavisi alan KVH riski düşük bireylerde, majör vasküler olaylarda, kanser insidansında ve diğer nedenlere bağlı ölümlerde artış olmaksızın, birincil koruma ile birlikte önemli yararlı etkiler gösterilmiştir<sup>24</sup>.

Tip 2 diyabetli hastalarda en yaygın dislipidemi paterni, HDL-kolesterol düşüklüğüne eşlik eden yüksek trigliserid düzeyleridir. Ancak bu lipid fraksiyonlarının hedeflendiği ilaçların yararlarına yönelik kanıtlar, statinlere göre önemli derecede düşüktür<sup>35</sup>. Nikotinik asit, diyabeti olmayan popülasyonda çalışılmasına rağmen, kardiyovasküler sonlanım üzerine yararlı bulunmuştur<sup>36</sup>. Gemfibrozil ile diyabeti olmayanlarda yapılan çalışmalarda<sup>37,38</sup> ve geniş ölçekli bir çalışmanın diyabet alt-grup analizinde<sup>37</sup>, kardiyovasküler olay oranında azalma gösterilmiştir. Ancak fenofibrat tedavisinin, kardiyovasküler sonlanım üzerine yararlı etkisi saptanmamıştır<sup>39</sup>.

Statinlerin fibratlarla veya Niasin ile kombinasyonu, her üç lipid fraksiyonunun tedavisinde de etkili olabilir ancak bu kombinasyon tedavileri transaminaz düzeyleri artışı, miyozit ve rabdomiyoliz riskini artırmaktadır. Rabdomiyoliz riski, statinlerin yüksek dozlarında ve renal yetersizliği olanlarda daha fazladır. Ayrıca rabdomiyoliz riski, statinlerle kombinasyonda Fenofibrat ile Gemfibrozile oranla daha az görülmektedir<sup>40</sup>. ACCORD çalışmasında yüksek KVH riski olan diyabetli hastalarda, Fenofibrat ve Simvastatin kombinasyonu ile tek başına Simvastatin tedavisi karşılaştırılmış ve ölümcül kardiyovasküler olaylarda, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve inme oranlarında Fenofibrat ile ek yarar saptanmamıştır. Bu çalışmanın özel alt-grup analizlerinde, Fenofibratın tedavi etkinliğinde cinsiyete göre farklılıklar gözlenmiştir; şöyle ki erkeklerde yararlı etkileri saptanırken, kadınlarda olası zararlı etkileri olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca Fenofibratın trigliserid düzeyleri  $\geq 204$  mg/dL ve HDL-kolesterol düzeyleri  $\leq 34$  mg/dL olanlarda yararlı etkileri saptanmıştır<sup>41</sup>. AIM-HIGH çalışmasında; KVH, düşük HDL-kolesterol düzeyleri ve 150-400 mg/dL arası trigliserid düzeyleri olan 3000 hastada (1/3'ü diyabetli), statin tedavisine uzamış salınımlı Niasin eklenmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışma kombinasyon tedavisi ile primer kardiyovasküler sonlanım üzerine olumlu etki saptanamaması ve olası iskemik inme riski artışı nedeniyle erken sonlandırılmıştır<sup>19</sup>. Tüm bu nedenlerden dolayı, dislipidemide kombinasyon tedavisi genellikle tavsiye edilmemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on

diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 34: 3035-87, 2013.

2. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28: 1225-36, 2008.
3. Fabbri E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. *Hepatology*, 51: 679-89, 2010.
4. Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J, et al. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31: 2144-50, 2011.
5. McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ, et al. Down regulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes*, 60: 47-55, 2011.
6. Koteva K, Stagno M, De Bacquer D, et al. Treatment potential for cholesterol management in patients with coronary heart disease in 15 European countries: findings from the EUROASPIRE II survey. *Atherosclerosis*, 197: 710-7, 2008.
7. Koteva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 16: 121-37, 2009.
8. Eriksson M, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, et al. Blood lipids in 75,048 type 2 diabetic patients: a population-based survey from the Swedish National Diabetes Register. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 18: 97-105, 2011.
9. Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Clinical use and effectiveness of lipid lowering therapies in diabetes mellitus: an observational study from the Swedish National Diabetes Register. *PLoS One*, 6: e18744, 2011.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care*, 37: S1:S14-80, 2014.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285: 2486-97, 2001.
12. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129(25 Suppl 2):S1-45, 2013.
13. Collins R, Armitage J, Parish S, et al; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 361: 2005-16, 2003.
14. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 350: 1495-504, 2004.
15. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 292: 1307-16, 2004.
16. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291: 1071-80, 2004.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 110: 227-39, 2004.
18. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, et al. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA*, 291: 2821-27, 2004.
19. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*, 365: 2255-67, 2011.



20. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease. The ADMIT Study: a randomized trial. *JAMA*, 284: 1263-70, 2000.
21. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med*, 162: 1568-76, 2002.
22. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*, 31: 811-22, 2008.
23. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 366: 1267-78, 2005.
24. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 380: 581-90, 2012.
25. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*, 20: 614-20, 1997.
26. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. the Care Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation*, 98: 2513-19, 1998.
27. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*, 29: 1220-26, 2006.
28. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care*, 28: 1151-7, 2005.
29. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*, 29: 1478-85, 2006.
30. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 364: 685-96, 2004.
31. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*, 371: 117-25, 2008.
32. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 32: 1924-9, 2009.
33. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*, 375: 735-42, 2010.
34. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*, 380: 565-71, 2012.
35. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA*, 298: 786-98, 2007.
36. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*, 8: 1245-55, 1986.
37. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*, 341: 410-18, 1999.
38. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 317: 1237-45, 1987.
39. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 366: 1849-61, 2005.
40. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*, 95: 120-22, 2005.
41. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 362: 1563-74, 2010.





## DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİ

Doç. Dr. Şenay ARIKAN DURMAZ<sup>1</sup>, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, KIRIKKALE  
<sup>2</sup>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, DİYARBAKIR

### ÖZET

Obezite epidemisine paralel olarak diyabet prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır. Diyabetik kardiyomiopati 'diyabetli hastalarda koroner arter hastalığı, hipertansiyon ya da valvülopati olmaksızın ortaya çıkan ventriküler miyokardiyal disfonksiyon' olarak tanımlanmaktadır. Diyabetin çok erken dönemlerinde başlaması nedeniyle diyabetin yol açtığı yapısal ve fonksiyonel bir metabolik komplikasyon olduğu düşünülmektedir. Daha çok tip 2 diyabetli hastalarda görülmekle birlikte, tip 1 diyabetli hastalarda da gelişebilir. Bu bölümde diyabetik kardiyomiopatiye klinik yaklaşım ele alınacaktır.

### 47.1 DİYABET VE KALP HASTALIKLARI

#### 47.1.1 Diyabet ve Kalp Yetersizliği Sıklığı

Obezite epidemisine paralel olarak diyabet prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabet 25.8 milyon kişiyi etkilemektedir<sup>1</sup>. Diyabet Uluslararası Diyabet Federasyonu (*International Diabetes Federation-IDF*) verilerine göre tüm dünyada 20-79 yaş grubundaki popülasyonun %8.3'ünü etkilemektedir<sup>2</sup>. Ülkemizde de diyabet prevalansı 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması II' (TURDEP-II) verilerine göre %13.7'ye ulaşmıştır<sup>3</sup>. Tedavideki tüm gelişmelere rağmen halen tip 2 diyabetli hastaların majör mortalite sebebi kardiyak komplikasyonlar, özellikle de hızlanmış ateroskleroz yüzünden gelişen iskemik kalp hastalığına yol açan makroanjyopatik sorunlardır<sup>4</sup>. Ancak tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik kardiyomiopatiye bağlı kalp yetersizliği de artık sık olarak görülmektedir ki çoğu kez gözden kaçmaktadır<sup>4</sup>. Aslında

diyabet hastalarında kalp yetersizliği prevalansı %9-22'dir<sup>5</sup>. Framingham çalışmasında kalp yetersizliğinde diyabetli erkeklerde 2-3 kat, kadınlarda ise 5 kat artış olduğu vurgulanmıştır<sup>6</sup>. Bu konuda ilk kez 1972 yılında Rubler ve ark.<sup>7</sup> kalp yetersizliğinden ölen 4 diyabet hastasının post-mortem incelemelerine dayanarak diyabet ve kalp yetersizliği ilişkisini yayımlamıştır. Literatürde daha sonra bu konu ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır<sup>8-13</sup>. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (*United Kingdom Prospective Diabetes Study-UKPDS*)<sup>8</sup>, *Cardiovascular Health Study*<sup>9</sup>, *HyperGEN*<sup>10</sup>, *Strong Heart Study*<sup>11</sup> ve *Euro Heart Failure Surveys*<sup>12</sup> diyabetik kardiyomiopati ile kardiyak sertleşme (stiffness) ve hipertrofinin ilişkisine dikkat çekmiştir. Özellikle diyabetli kadınların, diyabeti olmayanlara nazaran daha fazla sol ventrikül kitlesine sahip oldukları ve kalp hızlarının da daha yüksek olduğu bilinmektedir<sup>14</sup>. Ayrıca diyabetlilerde uzamış izovolümetrik relaksasyon zamanı, sol ventrikül diyastolik dolum oranında azalma, anormal transmittal akım hızları ve egzersize anormal yanıt klasik bulgulardır<sup>14</sup>. Kalp yetersizliği olan hastalarda diyabet gelişmesinin artışı da oldukça ilginç bir bulgudur<sup>14</sup>.

## 47.2 DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİDE KLİNİK YAKLAŞIM

### 47.2.1 Tanım

Diyabetik kardiyomyopati 'diyabetli hastalarda koroner arter hastalığı, hipertansiyon ya da valvulopati olmaksızın ortaya çıkan ventriküler miyokardiyal disfonksiyon' olarak tanımlanmaktadır<sup>15</sup>. Diyabetin çok erken dönemlerinde başlaması nedeniyle diyabetin yol açtığı yapısal ve fonksiyonel bir metabolik komplikasyon olduğu düşünülmektedir<sup>16</sup>. Daha çok tip 2 diyabetli hastalarda rastalanmasına rağmen tip 1 diyabetli hastalarda da diyastolik disfonksiyonun gösterilmesi miyokarda yapısal ve fonksiyonel değişimlerin olduğu görüşünü doğurmuştur. Başlıca yapısal değişiklikler şu şekilde sıralanabilir<sup>17</sup>:

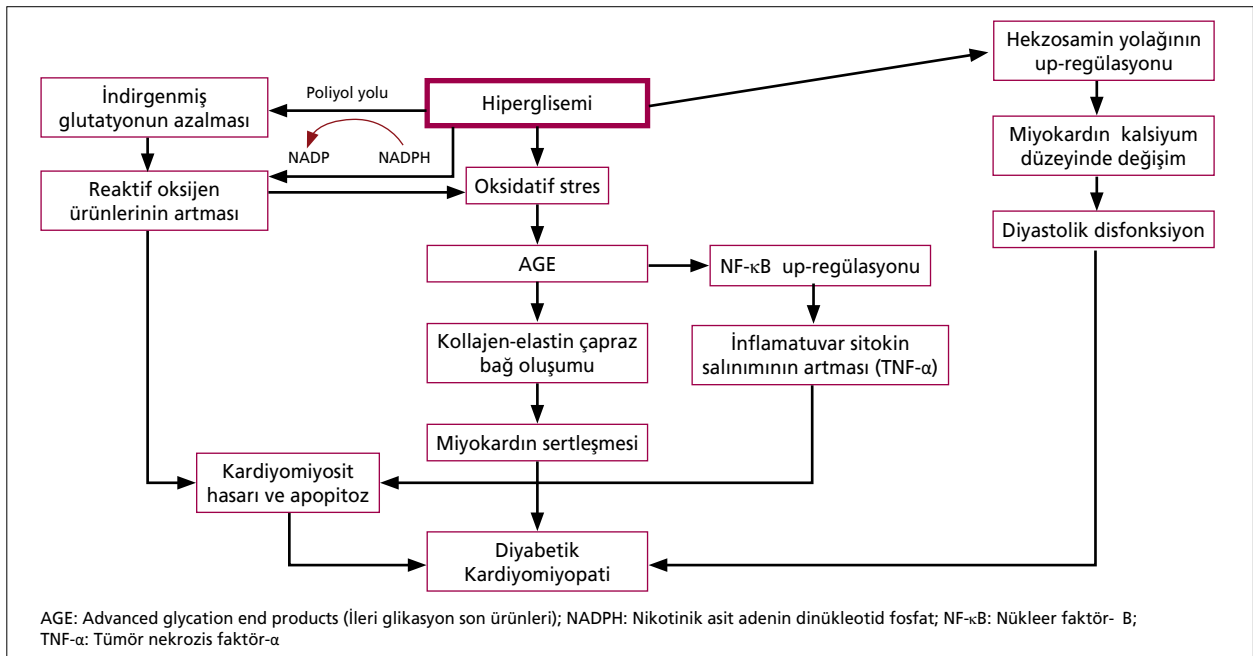
1. Kardiyomyosit hipertrofisi
2. Apoptozis ve hücre ölümü
3. Fokal miyokardiyal fibrozis
4. Kardiyak vaskülarite değişiklikleri

### 47.2.2 Patogenez

Patogenez çok açık olmamakla birlikte, diyabetik kardiyomyopatinin başlıca bulgusu kardiyak hipertrofi'dir<sup>16,17</sup>. Hiperglisemi ve tekrarlayan hipoglisemiler yüzünden oluşan diyabetik metabolik çevre, lipid metabolizmasındaki değişiklikler ve özellikle serbest yağ asitlerinde (free fatty acid; FFA) artış ve hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi ve insülin

direnci, inflamatuvar sitokinlerin artması, mikrovasküler iskemi, renin-angiotensin sistemindeki değişiklikler ve kardiyak otonom nöropati olası sorumlu mekanizmalardır<sup>16</sup>. Sol ventrikül kitlesi ve duvar kalınlığının artması, öncelikle diyastolik, daha ilerleyen dönemlerde de sistolik fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır<sup>16</sup>. Bu yapısal değişiklikler Framingham Çalışması'na göre glisemik kontrol ile korelasyon göstermektedir<sup>6</sup>. Doku doppler ekokardiyografi ve konvansiyonel ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyon tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda %40-75<sup>18,19</sup>, sistolik disfonksiyon ise %24 gibi oldukça yüksek oranlarda bildirilmektedir<sup>20</sup>. Kullanılan ölçüm tekniklerine bağlı olarak diyastolik disfonksiyona sıklıkla sistolik disfonksiyon eşlik etmektedir<sup>21</sup>. Diyabetik kardiyomyopati prognozu da kötüdür ve mikroalbuminüri gelişen hastaların çoğunda bulunmaktadır<sup>22</sup>. Kardiyomyositlerdeki bu hasar, kardiyak kontraktilitenin bozulmasına, miyosit disfonksiyonunun ilerlemesine, miyosit hasarına ve hücre ölümüne bağlıdır<sup>17,22</sup>. FFA oksidasyonunun artması, lipotoksisite nedeniyle gelişen mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum (ER) stresinde artma apoptozis ve otofajiye neden olmakta; ayrıca oksidatif stres artışı ve profibrotik gen aktivasyonu ile inflamasyonun artması sonucu iç içe geçmiş bir dizi metabolik süreç patogenezde rol almaktadır<sup>17,22,23</sup>.

Diyabetik kardiyomyopatiye metabolik olayları başlatan sürecin hiperglisemi olduğu düşünülmektedir<sup>17,23</sup>. Kronik hiperglisemi ile oluşan ileri glikasyon son ürünleri (*advanced glycation end products*-AGE) sinyalizasyonundaki artış ile kollajen gibi uzun ömürlü proteinlerin miyokardiyal yapısal proteinleri değiştirmesi ve anormal çapraz bağlar oluşturması miyokardiyal sertleşme (stiffness) artışına ve



Şekil 47.1. Hiperglisemiye bağlı miyokard hasarının mekanizması<sup>27</sup>.

kompliyansının azalmasına yol açar. Özellikle AGE'lerin kollajen, laminin, fibronektin ve elastin gibi ekstrasellüler matris proteinleri ile çapraz bağ (cross-link) oluşturması ile bunların yapısı ve fleksibilitesiyle birlikte miyokardiyal elastisite ve kardiyak relaksasyon bozulur, diyastolik disfonksiyon gelişir<sup>17,23</sup>. Tip 2 diyabetli tüm hastaların kardiyomiyositlerinde immünohistokimyasal boyamada anti-AGE antikorları ile güçlü pozitif yanıt gösterilmiştir<sup>22,24</sup>. Normal koşullara göre AGE birikimi diyabetli kişilerde 14 kat daha yüksektir<sup>22</sup>. Tip 1 diyabetlilerde de serum AGE düzeyleri sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun bir göstergesi olan sol ventrikül izovolumetrik relaksasyon zamanı ile ilişkili bulunmuştur<sup>22,25</sup>. AGE birikimi sadece hipergliseminin değil, aynı zamanda metabolik patlamanın da göstergesi olup oksidatif stres ve inflamasyonu artırır. Ancak AGE'lerin serum düzeylerinden çok dokuda birikmeleri ve protein, nükleus ve lipidlerin yapılarını değiştirmeleri patogeneizde çok daha önemlidir<sup>22</sup>. AGE'lerin reseptörleri olan RAGE'leri uyarması *nükleer faktör kappa-B* (NF-κB) aktivasyonu ile β-myozin ağır zincirlerini artırmaktadır. Ayrıca bu aktivasyon ile miyokardiyal fibrozise sebep olan 'dönüştürücü büyüme faktörü-beta' (transforming growth factor beta; TGF-β) aktive olmaktadır<sup>22</sup>. Streptozotosin (STZ) ile oluşturulmuş sıçan modellerinde ayrıca *sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase* (SERCA)2a pompası ile AGE'ler arasında çapraz bağlar gösterilmiştir<sup>17,26</sup>. Bu durum sarkoplazmik retikuluma Ca reuptake'ini bozmakta ve diyastolik disfonksiyon oluşturmaktadır<sup>17,26</sup> (Şekil 47.1)<sup>27</sup>.

Diğer bir majör mekanizma ise intermyofibriler ve perivasküler fibrozisde artışın izlenmesidir<sup>28</sup>. Diyabetik kardiyomiyopati gelişiminde *protein kinase C* (PKC), NF-κB, PPR-α, *fosfotidil inozitol-3 kinaz* (PI3K), *mitojeni aktive eden protein kinazlar* (MAPK) yolları aktive olmaktadır. Bu yolları tetikleyen mekanizmalar ise yüksek glukoz düzeyleri, renin-angiotensin-aldosteron sistem (RAAS) aktivasyonu, artmış FFA düzeyleri, oksidatif stres ve pro-inflamatuvar medyatörlerdir<sup>4,29,30</sup>. Mekanizmalar iç içe geçmiş olmakla birlikte *poli-ADP-riboz polimeraz-1* (PARP-1) yolağının diyabette aktive olması suçlanmaktadır<sup>31</sup>. TGF-β ve *connective tissue growth factor* (CTGF) aktive olmaktadır<sup>32</sup>. Ayrıca matris proteinazı olan *metalloproteinaz-2* (MMP-2)'nin azalması miyokarda bağ dokusunda ekstrasellüler matrikste kollajen birikimine neden olan diğer bir mekanizmadır<sup>33</sup>. Aşırı kollajen I ve III birikimi miyokardiyal fibrozise neden olmaktadır<sup>33,34</sup>. Prostaglandin-F2a (PGF2a) ve F-prostanoid (FP) reseptör yolağı aktivasyonu da diyabetik kardiyomiyopatide miyokardiyal fibrozisi açıklamayı amaçlayan yeni çalışmalarda yer almıştır<sup>34</sup>. Tip 2 diyabetli sıçan modellerinde insülin direnci koşullarında PGF2a-FP reseptör aktivitesi PKC/Rho yolağını aktive ederken PI3K/Akt yolağını köreltmektedir. Bu aktivasyon kollajen birikimi ile sonuçlanabilir<sup>34</sup>.

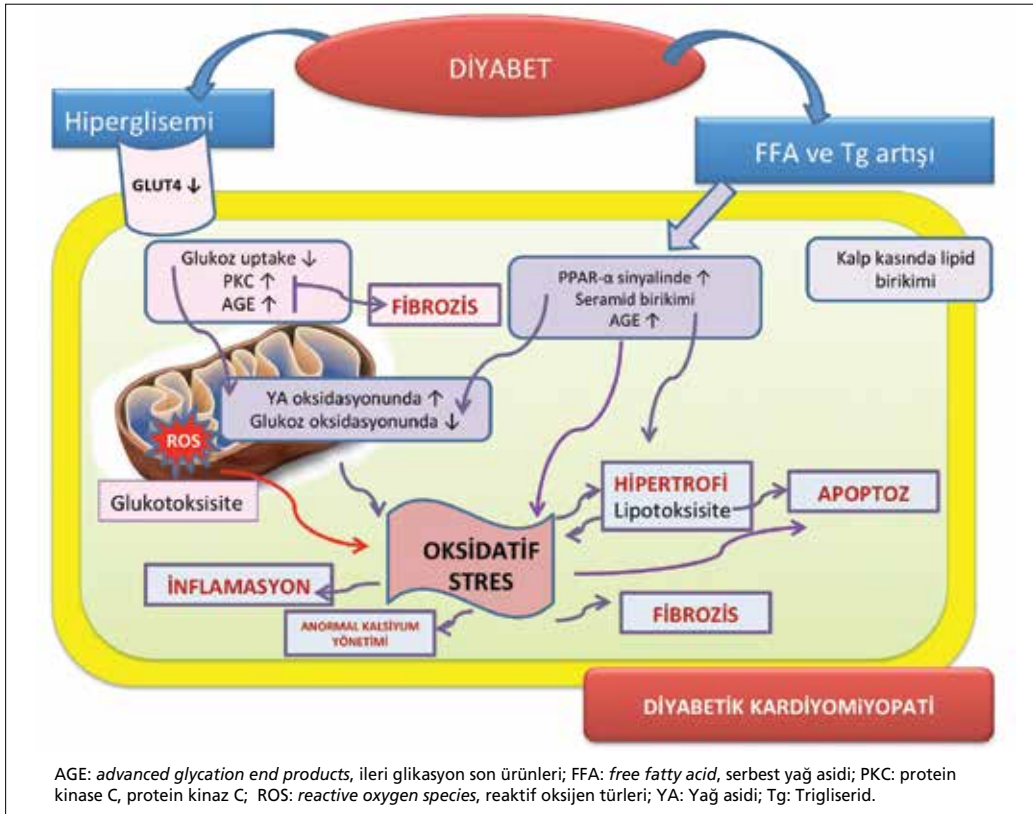
Hiperglisemi diyabetik koşullarda PKC yolağının ko-aktivatörüdür. PKC yolağının aktive olması kardiyak fibrozise yol açtığı bilinen TGF-β, CTGF ve PAI-1 aktivasyonu ile sonuçlanır<sup>29</sup>. MAPK aktivasyonu kardiyak hipertrofiye,

TNF-α, NFκB aktivasyonu inflamasyona, NADPH oksidaz aktivasyonu oksidatif strese yol açar<sup>29</sup>. Hem PKC-α hem de PKCβ-2 izoformlarının diyabetik kalpte aktive olması kardiyak hipertrofiye, kardiyomiyosit nekrozuna ve fibrozise yol açtığı gösterildiğinden PKC-β inhibitörü olan ruboksistaurin diyabetik kardiyomiyopati tedavisinde denlenmektedir<sup>29</sup>.

Diyabetik kardiyomiyopati patogenezinde diğer önemli bir mekanizma da inflamasyondur<sup>29,35</sup>. ICAM-1, VCAM-1 gibi adezyon molekülleri, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu, inflamatuvar sitokinlerde (IL-1, IL-6, IL-13, IL-18, TNF-α) artış meydana gelir. Diyabetik kalpte anahtar medyatör olan NFκB, pro-inflamatuvar genler, pro-fibrotik genler ve hipertrofi ile ilişkili genleri aktive eder. İnflamatuvar moleküller (*monocyte chemoattractant protein-1*, *vascular cell adhesion molecule-1*), hiperglisemi, reaktif oksijen türleri (ROS), hiperlipidemi, Anjiyotensin-II (AT-2) ve sitokinler (interlökinler, TNF-α) ve NFκB'yi aktive eden mekanizmalardır<sup>29</sup>. Ancak inflamasyona yönelik tedavi ajanlarının kullanımı yönünde veriler eksik olup çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Aslında hem miyokarda inflamasyonun artışı hem de fibrozis artışı pro-apoptotik sinyalleri tetiklemektedir. Apoptozis ve nekrotik hücrelerin ölümü hem tip 1 hem de tip 2 diyabette gerçekleşmektedir. Diyabetik kardiyomiyopatide ROS ve proinflamatuvar sitokinlerin artışı, caspas aktivasyonu, ER stresi, lokal renin-anjiyotensin aktivasyonu, IGF-1 rezistansı, ve anti-apoptotik mekanizmalardaki değişiklikler kardiyak hücre ölümünde rol almaktadır. 'parthanatos' denilen apoptozis, nekroz ya da otofajiden farklı olan hücre ölümü (PARP-1) aracılı ve caspasdan bağımsız olan apoptozis-inducing factor (AIF) ile aktive olmaktadır<sup>36</sup>. Miyokardiyal fibrozis ve kardiyak remodeling olaylarında anjiyotensin'in lokal etkileri de önemlidir. İntrensek RAAS aktivasyonu aldosteron antagonistleri ile engellenebilmektedir. Hiperglisemi intrakardiyak süreci aktive eder<sup>37</sup>. Diyabet hastalarında kardiyomiyositler içinde anjiyotensin-2 (AT-2) düzeyi diyabeti olmayanlara göre 3-4 kat artmıştır. Sitoplazmik AT-2 kardiyak miyosit hipertrofisine ve kardiyak fibroblast proliferasyonuna yol açar<sup>37</sup> (Şekil 47.2)<sup>29,37</sup>.

Diyabetik kalpte intraselüler sinyal yollarında değişiklikler meydana gelir. Eksitasyon-kontraksiyon coupling'i için sarkoplazmik retikulum depolarından kalsiyumun ryanodin reseptörleri aracılığı ile intrasitoplazmik artışı gerekir. Relaksasyon zamanında ise tekrar sarkoplazmik retikuluma Na-Ca exchanger ve sarcolemmal kalsiyum ATPaz ile kalsiyumun geri alınması gereklidir<sup>22</sup>. Sarkoplazmik retikulum disfonksiyonu ve kalsiyum taşınmasında bozulma gelişmesi kontraktıl fonksiyonları olumsuz etkiler<sup>22</sup>. Sarkoplazmik retikulundan kalsiyum influksusu sonrası miyositte eksitasyon ve coupling olayları gerçekleşmektedir. Kalsiyumun tekrar ortamdan SERCA-2a pompası ile sarkoplazmik retikuluma geri dönmesi gerekir. Diyabetik kalpte SERCA-2a aktivitesi bozulduğu için aktin-miyozin etkileşimi mekanik olarak bozulur. SERCA'nın ya da ryanodin reseptörlerinin non-enzimatik glukozilasyonu suçlanan mekanizmadır<sup>22</sup>.



Şekil 47.2. Diyabetik kardiyomyopatinin patogenezi. (Huynh K, et al, *Pharmacol Ther*, 142(3): 375-415, 201429 ve Boudina S et al, *Circulation*. 115:3213-3223, 200738'den yararlanılarak Dr S Salman tarafından çizilmiştir)

Normal şartlar altında kalbin enerji tüketiminin çoğu FFA'dan sağlanmakta olup yalnızca %10-15'ni glukoz sağlar. Diyabetik hayvan modellerinde ise bazal ve insülinin uyardığı miyokardial glukoz uptake'ı azalmış, FFA'nın kullanımı daha da artmıştır<sup>22</sup>. Diyabetik kalpte glukozun hücre içine girişi, glukolizde kullanımı, glukoz oksidasyonu azalmış olup FFA'nın alternatif enerji kullanımı ve hücre içine girerek oksidasyona uğraması artmıştır. Trikarboksilik asit (TCA) siklusunda ATP üretimi de azalmıştır<sup>22</sup>. Böylece bir çeşit metabolik shift meydana gelmektedir. Diyabetik hayvanlarda artmış yağ asidinin enerji olarak kullanımı tek başına kardiyak fonksiyonları azaltabilir. Bu durum miyokardial oksijen tüketimini de artırmaktadır. FFA artışı nedeniyle kardiyak steatoz, apoptozis, hücre ölümü ve sfingolipid ve ceramid birikimi ile kardiyak disfonksiyona ve kontraktıl kuvvetlerin bozulmasına neden olmaktadır<sup>38,39</sup>. Ayrıca kalpte çok miktarda PPAR- $\alpha$  bulunmakta ve FFA tarafından aktive edilmekte ve FFA oksidasyon genleri artmaktadır<sup>39,40</sup>. PPAR- $\alpha$ 'nın over-ekprese olduğu transgenik farelerde sol ventrikül hipertrofisi, sistolik disfonksiyonu, SERCA2a azalması gösterilmiştir<sup>40</sup>. PPAR aracılı *purivat dehidrogenaz kinaz-4* artışı glukoz oksidasyonunu azaltmakta, mitokondriyal uncouplinge neden olmakta, myokardiyal yüksek enerji rezervlerini azaltmaktadır<sup>39</sup>. Kardiyak lipotoksiste yalnızca triaçilgliserol birikiminden dolayı değildir<sup>37</sup>. Lipid ara ürünleri olan toksik etkili olan seramid, diaçilgliserol ve okside

fosfolipidler yüzünden olmaktadır. Hayvan modellerinde de diyabetik kardiyomyopatide çok uzun zincirli asetil-CoA sentaz-1 artışı ve *yağ asidi transport protein-1* artışı gösterilmiştir<sup>41</sup>. Seramid biyosentezinin artması, ROS artışı, mitokondriyal membranda kardiyolipin içeriğinin azalması ve ER'de lipid içeriğinin artması hücrede apoptozisi tetiklemektedir<sup>41</sup>. Anderson ve ark.<sup>42</sup> ilk kez diyabetik kardiyomyopatide mitokondriyal disfonksiyonun önemini vurguladılar. Mitokondriyal respiratuvar kapasitenin bozulması, mitokondriyal oksidatif stres artışı ve oksidatif fosforilasyonun bozulması, kalsiyum ile indüklenen mitokondriyal transition porlarının açılarak geçirgenliğin artması ve mitokondriyal ultra-strüktürel yapının bozulması mitokondriyal disfonksiyona sebep olmaktadır<sup>30,42</sup>.

Diyabetik kardiyomyopatide kardiyak remodeling ve kardiyak büyümede rol alan MAPK yolağının aktivasyonu ile bir dizi intraselüler molekül tetiklenir. *Extracellular signal-regulated kinases* (ERK1/2), p38 MAPK ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  izoformları), JNKs (JNK1, 2, 3) ve big MAPK (BMK ya da ERK5) gibi<sup>29,43</sup>. Bu yolların aktivasyonunu önleyecek inhibitörler STZ-induced fare modellerinde denenmektedir<sup>29</sup>.

Diyabetin çok erken dönemlerinde daha insülin direnci varken bile *B-tipi natriüretik peptid* (BNP) düzeylerinde artış görülmesi ilginçtir<sup>27</sup>. Hiperinsülinemi genetik ve epigenetik

etkilerle protein sentezini değiştirerek kardiyak hipertrofi oluşumuna sebep olmaktadır<sup>27</sup>. Ayrıca diyabetik kalpde GLUT-1 ve GLUT-4 düzeyleri düşük bulunmuş olup glukozun hücre içine taşınması bozulmuştur<sup>44</sup>. GLUT-4 genleri delesyona uğratılmış transgenik sıçanlarda kardiyomiyopati ve hiperinsülinemi gözlenmiştir<sup>47</sup>.

Diyabetik kardiyomiyopati aslında bir mikrovasküler komplikasyon gibi düşünülebilir. Çünkü mikrovasküler spazm ile kan akımının azalması ve iske mi ile arteriyollerde hiyalin değişiklikler, bazal membran kalınlaşması, küçük damarlarda mikroanevrizmalar ve perivasküler fibrozis oluşmaktadır<sup>39</sup>. Ayrıca kalp yetersizliği ile diğer mikrovasküler komplikasyonlar ve hipergliseminin süresi ve şiddeti arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır<sup>39</sup>. Oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu mikroanjiyopatiye sebep olmaktadır<sup>39</sup>. Diğer yandan RAGE ile matris proteinlerinin yapısını değiştirmesi ve integrinlere bağlanması mikroanjiyopatiye yol açmakta, AGE aracılı NF-κB gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu kalp damarlarında mikroanjiyopatide rol alan transkripsiyon faktörlerini (*vasküler endotelial büyüme faktörü-VEGF* ve *hipoksi ile indüklenebilen faktör-1 alfa*) azaltmaktadır. Bu nedenle miyokard koroner kapiller dansitesi azalmaktadır<sup>39</sup>.

Ayrıca kardiyak otonom nöropati gelişen hastalarda sempatik aktivite artışı nedeniyle vasküler elastisite bozulmakta ve periferik vasküler direnç artmaktadır. Kardiyak otonom nöropati diyastolik disfonksiyonla da ilişkilidir<sup>46</sup>.

Diyabetik kardiyomiyopatide yeni bir mekanizma da 22 nükleotid uzunluğunda tek zincirli kodlanmayan *mikroRNA* (miRNA)'lardır. miRNA'lar biyolojik süreçlerde önemli rol oynar. Apoptozis, gelişme ve onkogenез gibi mRNA yıkan gen aktivasyonlarını düzenler ve protein sentezini inhibe ederler. Kalbin gelişiminde ve fonksiyonlarında majör rol oynadıkları bilinmesine karşın diyabetik kardiyomiyopatide dikkatleri daha az çekmiştir<sup>29,47</sup>. Feng ve ark.<sup>48</sup>'nin yaptığı bir çalışmada diyabetik farelerin kalplerinde çok sayıda miRNA'da değişiklikler olduğunu, bazı miRNA'larda upregülasyon bazılarında ise downregülasyon olduğunu bildirdiler. Ayrıca glukoz ile indüklenen neonatal kalp hücrelerinde miRNA olan miR-133a'nın belirgin olarak down regüle olduğu gösterilmiştir<sup>29,48</sup>.

### 47.3 DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİDE KLİNİK BULGULAR

Aslında klinik bulgular uzun süre sessiz olarak kaldığından teşhiste dikkat gerektirir. Çoğu hastada hücre sel değişikliklerin ortaya çıkmasından kliniğin ortaya çıkmasına kadar geçen süre uzun olabilir. Klinikte ilk rastlanan bulgu çoğu kez diyastolik disfonksiyondur, subklinik de olabilir<sup>49</sup>. Diyastol esnasında ventrikülün yetersiz relaksasyonu sonucu ventrikül dolum basıncının artması diyastolik kalp yetersizliği

ile karakterize bir durumdur. Ventriküler hipertrofi ve ventriküler fibrozis sorumlu etkenlerdir. Hastalık ilerledikçe sistolik yetersizlik de eklenir ve kalp yetersizliği ağırlaşır<sup>50</sup>. Tabloya hipertansiyon ve iskemik kalp yetersizliği sonradan eklenirse süreç hızlanır. Diyabetik kardiyomiyopatiyi tanımlarken aslında hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığının olmaması koşulu getirilmiş olmasına rağmen zaman içerisinde diyabetiklerin çoğunda her iki durum da eklenmekte ve olay daha karmaşık hale dönmektedir.

Klinik olarak şüphelenildiğinde miyokardiyal disfonksiyonu göstermenin en kolay yolu ekokardiyografik değerlendirmedir. *Transmitral doppler* ve *tissue doppler* ekokardiyografik diyastolik disfonksiyonu gösterebilir. Kardiyak MR gibi yeni teknikler kardiyak hipertrofiyi belirleyebilir<sup>51</sup>. Aynı zamanda benzer miyokardiyal bozukluklara yol açan hastalıklar dışlanabilir. Rubler ve ark.<sup>7</sup> ilk tanımladıkları hastalarda sol ventrikül ejeksiyon zamanında kılma, preejeksiyon zamanında uzama ve diyastol sonu basınçta artma olduğunu vurgulamışlardır. Kalp fonksiyonlarındaki bu değişiklikler ventrikül duvarında stiffness (sertleşme) artışına, kardiyak kontraktilitenin azalmasına, izovolumetrik relaksasyonun uzamasına neden olmaktadır<sup>39</sup>.

### 47.4 DİYABET VE KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ

Diğer kalp yetersizliği tedavisinden çok farklı değildir. Önemli nokta; kötü glisemik kontrol durumunda FFA'ların artmasının oksidatif stresi artırması, lipid metabolizma bozuklukları ve çeşitli büyüme faktörlerinin sentezine yol açan uygun metabolik çevrenin öncelikle engellenmesi gerekir. Hayvan ve insan çalışmalarında glisemik regülasyonun diyabetik kardiyomiyopatide düzelleme sağladığı gösterilmiştir<sup>52</sup>. Diyabetin erken dönemlerinde sıkı glisemik kontrol sağlanması sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını korumaktadır<sup>53</sup>.

Kalp yetersizliği için son 20 yıldır en çok anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanılmaktadır. ACE inhibitörleri bradikininini artırarak endotelial nitrik oksit, prostasiklin ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörleri uyararak vazodilatasyon yapmakta, AT-2 azalmakta ve sistolik ve diyastolik basınçları düşürmektedir. ACE inhibitörleri kalp yetersizliğinde yaşam beklentisini uzatmıştır. *The Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study* (CONSENSUS) çalışmasında şiddetli sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda mortaliteyi azalttıkları kanıtlandı<sup>54</sup>. ACE inhibitörlerinin insülin sensitivitesini düzelttiği, HOPE çalışmasında yeni diyabet gelişimini önlediği de gösterildi<sup>55</sup>. Ramipril hem tip 1 hem de tip 2 diyabetik pre-klinik modellerde diyabetik kardiyomiyopatiyi önlemektedir<sup>56,57</sup>. Candesartan da diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyonu düzeltir, kollajen sentezini azaltırken kollajen degradasyonunu artırır<sup>58</sup>.

Beta blokerler diyabetli hastalarda diyabeti olmayanlar kadar etkilidir<sup>29</sup>. Özellikle yeni beta-blokerlerden karvedilol miyokardiyal glukoz kullanımını artırırken azaltarak infarktüsü sonrası (post-MI) oksijen tüketimini azaltarak yararlı etkiler oluşturmaktadır<sup>29,59</sup>. Özellikle post-MI ve hipertansif diyabetiklerde yararları daha fazladır ve metabolik profili diğer beta blokerler gibi olumsuz etkilemezler<sup>29</sup>.

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyak etkileri göz önüne alındığında diyabetik kardiyomiyopati gelişen hastalarda yeniden düzenleme yapmak gerekecektir. Pioglitazonun sıvı retansiyonuna ve kalp yetersizliğine yol açabileceği için kesilmesi gerekir<sup>60</sup>. Daha önce kalp yetersizliğinde kontrendike olarak düşünülen metformin ile ilgili çalışmalarda kalp yetersizliğinde laktik asidoz gözlenmediğinden güvenle kullanılabilirliğine dair yayınlar artmaktadır<sup>61</sup>. Bu nedenle böbrek fonksiyonları bozulmamış hastalarda tip 2 obez diyabetlilerde diyabetik kardiyomiyopatide ilk tercih edilecek ajan olarak düşünülebilir<sup>61</sup>. Dipeptidil peptidaz (DPP-4) inhibitörleri, özellikle saksagliptin ise kalp yetersizliği yüzünden hospitalizasyon artışı yaratarak olumsuz etkiler gösterdiği son yıllarda bildirilmektedir<sup>62</sup>. Ancak bunun bir grup etkisi olup olmadığı belli değildir. Bu konuda ayrıntılı çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Oysa inkretinler glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) üzerinden reseptör bağımlı olarak pozitif inotropik etkiler gösterir, kontraktıl fonksiyonları korur, glukoz alımını artırır<sup>29</sup>. Deneysel çalışmalarda hem kısa süreli hem de uzun süreli GLP-1 infüzyonlarının miyokardiyal insülin sensitivitesini artırdığı, glukoz outputunu artırdığı ve kardiyak disfonksiyona karşı koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir<sup>29</sup>.

Patogenezde oksidatif stres artışı olduğundan antioksidan tedavi denenmiş ancak vitamin E ve C'nin yararı gösterilememiştir. Mitokondriyal elektron taşıyıcısı Coenzim Q10'nun kardiyomiyopatiyi ve sol ventrikül duvar kalınlığını azalttığı, kardiyak output ve stroke volümünü düzelttiği ileri sürülmektedir<sup>29</sup>.

#### 47.4.1 Diğer Deneysel Tedaviler<sup>29</sup>

1. Kardiyospesifik CaP3K aktivatörleri ya da gen tedavileri
2. PKC- $\beta$  inhibitörü: Ruboxistaurin tedavisi
3. p38, MAPK inhibisyonu (SB203580)
4. Nerve growth factor (NGF) gen tedavisi
5. AAV9-Pim-1 gen tedavisi
6. miRNA bazlı tedaviler
7. AGE inhibitörleri (aminoguanidin, pridoksamin, alanin aminotransferaz)
8. Bakır şelatörleri (trientin)

#### KAYNAKLAR

1. Data from 2011 National Diabetes Fact Sheet; <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/> Accessed 6/26/13
2. International Diabetes federation. Diabetes Atlas. 6<sup>th</sup> ed. IDF Publ.,

- Bruxelles, 2013. [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf)
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28(2): 169-80, 2013.
4. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*, 57(4): 660-71, 2014.
5. Voors AA, van der Horst IC. Diabetes: a driver for heart failure. *Heart*, 97(9): 774-80, 2011.
6. Kannel WB, Hjortlan M, Castelli W P. Role of diabetes in congestive heart failure - Framingham study. *Am J Cardiol*, 34(1), 29-3, 1974.
7. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*, 30: 595-602, 1972.
8. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 321: 405-12, 2000.
9. Barzilay JI, Kronmal RA, Gottdiener JS, et al. The association of fasting glucose levels with congestive heart failure in diabetic adults > or = 65 years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 43(12): 2236-41, 2004.
10. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation*, 103(1): 102-7, 2001.
11. Simone G, Devereux RB, Chinali M, et al. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study. *J Hypertens*, 28(2): 353-60, 2010.
12. Bartnik M, Rydén L, Ferrarri R, et al; Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*, 25(21): 1880-90, 2004.
13. Stratmann B, Tschoepe D. Heart in diabetes: not only a macrovascular disease. *Diabetes Care*, 34, Suppl 2: S138-44, 2011.
14. Johnstone MT, Nesto R. Diabetes mellitus ve kalp hastalığı, Joslin's Diabetes Mellitus, 58. Bölüm, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Volkan Yumuk, 14. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008.
15. Zhang X, Chen C. A new insight of mechanisms, diagnosis and treatment of diabetic cardiomyopathy. *Endocrine*, 41(3): 398-409, 2012.
16. Hayat SA, Patel B, Khattar RS, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clin Sci (Lond)*, 107(6): 539-57, 2004.
17. Watanabe K, Thandavarayan RA, Harima M, et al. Role of differential signaling pathways and oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev*, 6(4): 280-90, 2010.
18. Brooks BA, Franjic B, Ban CR, et al. Diastolic dysfunction and abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 10(9): 739-46, 2008.
19. Shivalkar B, Dhondt D, Goovaerts I, et al. Flow mediated dilatation and cardiac function in type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 97(1): 77-82, 2006.
20. Fang ZY, Schull-Meade R, Leano R, et al. Screening for heart disease in diabetic subjects. *Am Heart J*, 149(2): 349-54, 2005.
21. Mishra TK, Rath RK. Diabetic Cardiomyopathy: Evidences, Pathophysiology, and therapeutic considerations. *JACM*, 6(4): 312-8, 2005.
22. Bodiga VL, Eda SR, Bodiga S. Advanced glycation end products: role in pathology of diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev*, 19(1): 49-63, 2014.
23. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 25(4): 543-67, 2004.
24. No y ski J, Zakliczy ski M, Konecka-Mrowka D, et al. Advanced glycation end product accumulation in the cardiomyocytes of heart failure patients with and without diabetes. *Ann Transplant*, 17(2): 53-61, 2012.
25. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 22 (7): 1186-90, 1999.
26. Trost SU, Belke DD, Bluhm WF, et al. Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*, 51(4): 1166-71, 2002.



27. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, et al. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J Diabetes*, 4(5): 177-89, 2013.
28. Asbun J, Villarreal FJ. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 47(4): 693-700, 2006.
29. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol Ther*, 142(3): 375-415, 2014.
30. Joshi M, Kotha SR, Malireddy S, et al. Conundrum of pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: role of vascular endothelial dysfunction, reactive oxygen species, and mitochondria. *Mol Cell Biochem*, 386(1-2): 233-49, 2014.
31. Chiu J, Farhangkhoe H, Xu BY, et al. PARP mediates structural alterations in diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*, 45(3): 385-93, 2008.
32. Way KJ, Isshiki K, Suzuma K, et al. Expression of connective tissue growth factor is increased in injured myocardium associated with protein kinase C beta2 activation and diabetes. *Diabetes*, 51(9): 2709-18, 2002.
33. Van Linthout S, Seeland U, Riad A, et al. Reduced MMP-2 activity contributes to cardiac fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*, 103(4): 319-27, 2008.
34. Ding WY, Liu L, Wang ZH, et al. FP-receptor gene silencing ameliorates myocardial fibrosis and protects from diabetic cardiomyopathy. *J Mol Med (Berl)*, 92(6): 629-40, 2014.
35. Nunes S, Soares E, Pereira F. The role of inflammation in diabetic cardiomyopathy. *IJIM*, 4: 59-73, 2012.
36. Puthanveetil P, Wan A, Rodrigues B. FoxO1 is crucial for sustaining cardiomyocyte metabolism and cell survival. *Cardiovasc Res*, 97(3): 393-403, 2013.
37. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*, 115(25): 3213-23, 2007.
38. Boudina S, Abel ED. Mitochondrial uncoupling: a key contributor to reduced cardiac efficiency in diabetes. *Physiology (Bethesda)*, 21: 250-8, 2006.
39. Adameova A, Dhalla NS. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev*, 19(1): 25-33, 2014.
40. Finck BN, Lehman JJ, Leone TC, et al. The cardiac phenotype induced by PPAR alpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 109(1): 121-30, 2002.
41. van de Weijer T, Schrauwen-Hinderling VB, Schrauwen P. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*, 92(1): 10-8, 2011.
42. Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, et al. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *J Am Coll Cardiol*, 54(20): 1891-8, 2009.
43. Rose BA, Force T, Wang Y B. Mitogen-activated protein kinase signaling in the heart: angels versus demons in a heart-breaking tale. *Physiol Rev*, 90(4): 1507-46, 2010.
44. Abel ED, Kaulbach HC, Tian R, et al. Cardiac hypertrophy with preserved contractile function after selective deletion of GLUT4 from the heart. *J Clin Invest*, 104(12): 1703-14, 1999.
45. Katz EB, Stenbit AE, Hatton K, et al. Cardiac and adipose tissue abnormalities but not diabetes in mice deficient in GLUT4. *Nature*, 377: 151-5, 1995.
46. Flotats A, Carrió I. Is cardiac autonomic neuropathy the basis of nonischemic diabetic cardiomyopathy? *JACC Cardiovasc Imaging*, 3(12): 1216-8, 2010.
47. Bernardo BC, Charchar FJ, Lin RCY, et al. A microRNA guide for clinicians and basic scientists: background and experimental techniques. *Heart Lung Circ*, 21(3): 131-42, 2012.
48. Feng B, Chen S, George B, et al. miR133a regulates cardiomyocyte hypertrophy in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 26(1): 40-9, 2010.
49. Lacombe VA, Viatchenko-Karpinski S, et al. Mechanisms of impaired calcium handling underlying subclinical diastolic dysfunction in diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 293(5): R1787-97, 2007.
50. Fonarow GC, Srikanthan P. Diabetic cardiomyopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 35(3): 575-99, 2006.
51. Bertoni AG, Goff DC Jr, D'Agostino RB Jr, et al. Diabetic cardiomyopathy and subclinical cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*, 29(3): 588-94, 2006.
52. Vigili de Kreutzenberg S, Avogaro A. The limited clinical value of a specific diabetic cardiomyopathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 23(7): 599-605, 2013.
53. von Bibra H, Hansen A, Dounis V, et al. Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes. *Heart*, 90(12): 1483-4, 2004.
54. Dessì-Fulgheri P, Paci MV, Rappelli A. The role of ACE inhibitors in heart failure. Lessons of CONSENSUS, SOLVD and V-HeFTII. *Ann Ital Med Int*, 9 Suppl: 165-185, 1994.
55. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al; HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*, 286(15): 1882-5, 2001.
56. Huynh K, Kiriazis H, Du XJ, et al. Targeting the upregulation of reactive oxygen species subsequent to hyperglycemia prevents type 1 diabetic cardiomyopathy in mice. *Free Radic Biol Med*, 60: 307-17, 2013.
57. Huynh K, Kiriazis H, Du XJ, et al. Coenzyme Q10 attenuates diastolic dysfunction, cardiomyocyte hypertrophy and cardiac fibrosis in the db/db mouse model of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 55(5): 1544-53, 2012.
58. Kawasaki D, Kosugi K, Waki H, et al. Role of activated renin-angiotensin system in myocardial fibrosis and left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients--reversal by chronic angiotensin II type 1A receptor blockade. *Circ J*, 71(4): 524-9, 2007.
59. Messerli FH, Grossman E. beta-Blockers in hypertension: is carvedilol different? *Am J Cardiol*, 6: 93(9A): 7B-12B, 2004.
60. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al; PROactive investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care*, 30(11): 2773-8, 2007.
61. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail*, 6(3): 395-402, 2013.
62. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 369(14): 1317-26, 2013.



Prof. Dr. Feridun KARAKURT

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

#### ÖZET

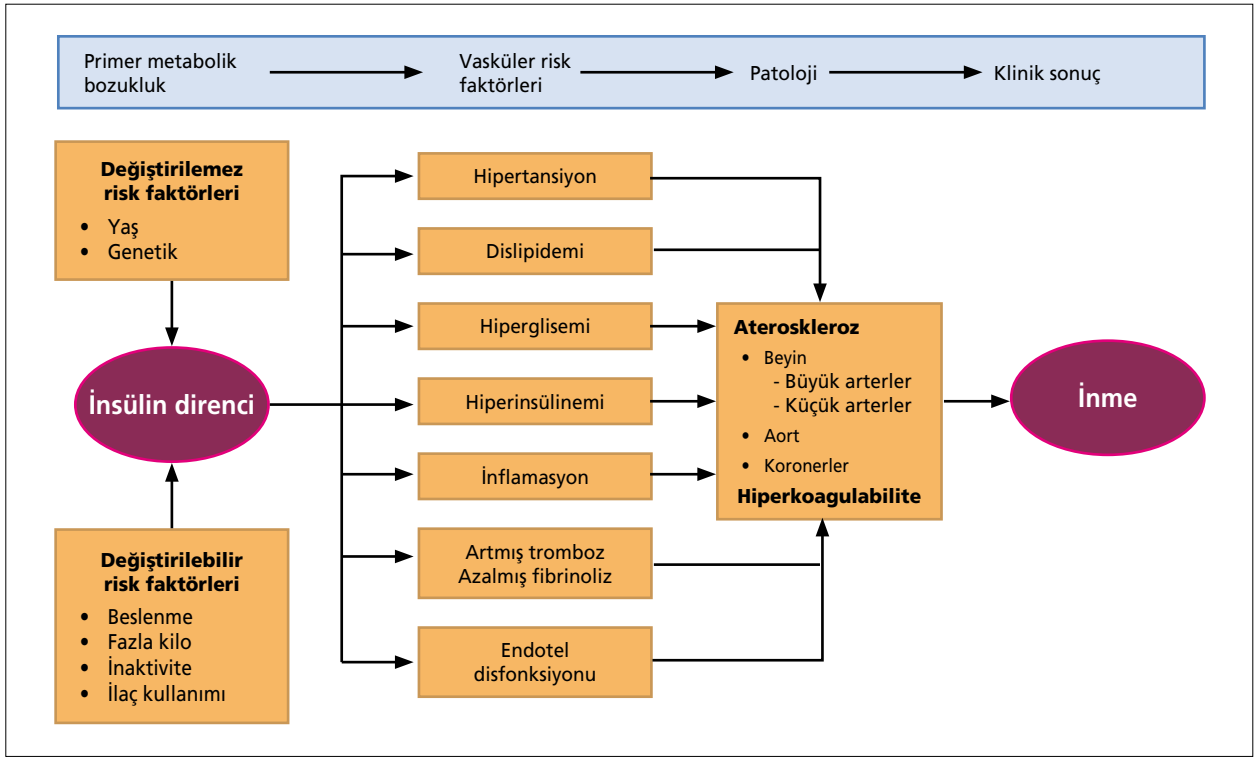
Bütün dünyada ölümlerin başta gelen sebeplerinden birisi olan inme, erişkinlerde kalıcı sakatlığın en önemli nedenidir. Diyabet hastalarında inme riski genel topluma göre en az 2-3 kat daha fazladır. Hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı inme riskini daha da artırır. Diyabet inme için bütün yaş gruplarında en önemli bağımsız risk faktörlerindedir. Tip 2 diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonlar, mikrovasküler komplikasyonlardan daha sık görülmekte olup ölümlerin %60'ından sorumludur. Hem insülin hem de diğer antihiperglisemik ajanlarla kan glukoz düzeyinin düşürülmesi inme riskinde belirgin azalma sağlamamıştır. Buna karşın kan basıncı (KB)'ni düşürmek komplikasyonları önlemede sıkı glisemik kontrolden daha faydalı bulunmuştur. Diyabet hastalarında lipid bozuklukları (trigliserid ve LDL-kolesterol yüksekliği ile HDL-kolesterol düşüklüğü) yaygındır ve bu hastaların statin ile tedavisi inme insidansını azaltmıştır.

**D**iyabette serebrovasküler hastalıklar; geçici iskemik atağa bağlı nörolojik semptom ve bulgulardan, serebral infarktüs veya serebral hemorajinin yol açtığı inme olarak adlandırılan kalıcı nörolojik defisitlere kadar geniş bir spektrumu içerir. Yine diyabette artmış sıklıkta vasküler demansa bağlı bilişsel bozukluklar sonucu oluşan 'Alzheimer demansı' da sık görülür.

Bütün dünyada serebrovasküler hastalıklara bağlı ölümler üçüncü sıradadır ve sağlık harcamalarında ciddi yer tutmaktadır. İnme, özellikle 75 yaş üstü popülasyonun önemli hastalıklarından biridir, sıklığı bu yaşlarda en üst düzeye çıkar. Yaşlı popülasyonda diyabet prevalansının daha yüksek olduğu düşünülürse diyabete bağlı inme riski daha da artmaktadır. Ciddi sosyal sorun ve ekonomik yük oluşturan inmenin, önlenabilir majör risk faktörleri iyi bilinmesine rağmen sıklığı gittikçe artmaktadır. İnme için majör risk faktörlerinden olan tip 1 ve tip 2 diyabette inme sıklığı 2-3 kat artmıştır. Diyabet, hiperglisemi ve inme ilişkisi sanıldığından da karmaşıktır. Diyabetlilerde inmenin şiddeti, iyileşme süreci ve uzun dönem prognozu daha kötüdür<sup>1</sup>.

Diabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı ve inme: Diyabetin serebral iskemisi ile ilişkisi çok iyi bilinirken intraserebral hemoraji ile ilişkisi çok iyi bilinmemektedir<sup>1</sup>. Diyabete ilaveten asemptomatik tokluk hiperglisemisi, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve hiperinsülinemi ile de inme riskinin arttığı bilinmektedir. Akut inme esnasında hiperglisemi diyabeti olan ve olmayanlarda oldukça yaygın bir durumdur. İnme sonrası hipergliseminin devam etmesi önemli kötü prognostik faktörlerden birisidir.

Diyabet hastalarında hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı inme için ciddi bir risk oluşturur. Diyabet, bütün yaş gruplarında inmenin en önemli bağımsız risk faktörlerindedir. İnmelerin %80'inin nedeni serebral infarktüsler, %15'ini ise serebral hemoraji oluşturur. İlk bir ay içinde ölümler infarktüste %10 iken hemorajide %50 civarındadır<sup>1</sup>. İskemik inmenin fizyopatolojisi birbirinden farklı mekanizmalarla gelişebilmektedir. Yaklaşık yarıya yakını damar içi tromboz oluşumu, dörtte birine yakını kardiyak emboliler, geriye kalanları da küçük damarlardaki tıkanıklıklara bağlı laküner infarktüsler ve karışık ya da nedeni bilinmeyen inmeler oluşturur<sup>1</sup>.



Şekil 48.1. İnsülin direnci ve inme gelişimi (Sander D, Sander K, Poppert H. Review:Stroke in Yip 2 diabetes.British J. diabetes and vascular disease, 8:222,2008).

Yüksek glukozun beyine potansiyel patolojik etkileri basit olarak serebral ve sistemik dolaşımı bozma etkilerinin ötesindedir. Yüksek glukoz, oksidatif stresi arttırmak; ayrıca lökosit-endotelial birikimi, lipoprotein birikimi ve pıhtılaşma faktörlerini aktive etmek suretiyle ateroskleroz gelişimine neden olur. Tekrarlayan oksidatif stresler sonucu oluşan ileri glukozillenmenin son ürünleri (*advanced glycosylated end products*- AGEs), damar duvarında kollajen ve ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesine neden olur. Bu değişiklikler, LDL-kolesterol partiküllerinin damar duvarında birikimi ile aterogenezi artırır<sup>1</sup> (Şekil 48.1)<sup>2</sup>.

**Diyabet, hiperglisemi ve inme riski:** Diyabet, bütün kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktördür. Kan glukoz regülasyonunun sağlanması ile kardiyovasküler riskin azalacağını öngören çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır<sup>3-7</sup>. Birçok araştırmacının sonuçlarına göre hem tip 1 hem de tip 2 diyabette kan glukoz regülasyonu ile mikrovasküler komplikasyonlarda (retinopati, nefropati ve nöropati) belirgin azalma olurken makrovasküler komplikasyonlarda bu derece azalma görülmemektedir. Tip 2 diyabette makrovasküler komplikasyonlar, mikrovasküler komplikasyonlardan daha sık görülmektedir ve ölümlerin %60'ından sorumludur<sup>1</sup>. Birleşik Krallık İleriye Dönük Diyabet Çalışması (*United Kingdom Prospective Study*- UKPDS)'nin intensif tedavi kolunda hem insülin hem de sülfonilüre inme riskini azaltmamıştır. Diyet grubu ile metformin grubu karşılaştırıldığında metformin grubunda tüm mortalitede %36 azalmanın yanında, miyokard infarktüsü, ani ölüm, angina

pektoris, periferik vasküler hastalıklar ve inmede %30 azalma görülmüştür. Metformin, insülin ve sülfonilüre ile karşılaştırıldığında diyabetle ilgili bütün komplikasyonlarda (inme ve miyokard infarktüsü vb.) daha belirgin azalma sağlamıştır<sup>1</sup>. Çalışmaların heterojenitesi ve farklılıklar bu sonuçlara yol açmış olabilir. UKPDS çalışmasının daha ileri analizlerinde diyabetin erken döneminde 5 yıl süreyle sıkı glisemik kontrol altında olan hastalarla konvansiyonel grup arasında kardiyovasküler risk açısından, sıkı kontrol lehine faydalı sonuçlar bulunmuştur<sup>3</sup>. Bu faydalı etkinin daha sonra uzun yıllar devam ettiği de gösterilmiştir. Buna karşın, VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) ve ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*) çalışmalarında sıkı glisemik kontrolün faydaları gösterilememiştir<sup>4-5</sup>. Bu çalışmaların UKPDS'den farkı grupların daha yaşlı ve diyabet sürelerinin daha uzun olmasıdır. HbA1c'yi %6'nın altına çekmek gibi çok sıkı glisemik kontrolün hedeflendiği ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) çalışmasında yararlı etkiler bir yana mortalitede artış görülmüştür<sup>6</sup>. Ancak bu çalışma yaşlı ve kardiyovasküler riskleri yüksek olan bir grup hastayı kapsadığından kilo alımı ve hipoglisemi sıklığı da artmıştır<sup>7</sup>.

**Hipertansiyon, diyabet ve inme riski:** Diyabetlilerde daha sık olmak üzere hipertansiyon bütün toplumlarda çok yaygın bir hastalıktır. Diyabet ve hipertansiyonun birlikteliği aterosklerozda hızlanma ile makrovasküler (miyokard infarktüsü, inme) ve mikrovasküler (nefropati, retinopati) komplikasyonların riskini artırır<sup>8</sup>. Hipertansiyon inme için

düzeltilbilir risk faktörlerinin en önemlilerinden biridir; antihipertansiflerle iyi tedavi edilmesi bu komplikasyonları büyük ölçüde azaltır<sup>9</sup>. Tedavi ile KB'ndaki (diyastolik 5 mmHg) çok hafif düşüklükler bile inme riskinde belirgin azalma ile sonuçlanır. Yine kan basıncındaki (KB) çok hafif yükselmeler (diyastolik 7.5 mmHg) inme riskinde artışa yol açmaktadır. UKPDS çalışmasında ortalama sistolik basıncın 10 mmHg düşürülmesinin inme riskini %44 azalttığı gösterilmiştir<sup>9</sup>. UKPDS'nin sıkı kontrol grubunda diyabetle ilgili bütün sonlanım noktalarında %24 rölatif risk azalması saptanmıştır. Diyabetin komplikasyonlarını önlemek açısından, UKPDS'de KB'yi düşürmek, sıkı glisemik kontrolden daha yararlı bulunmuştur. Yine UKPDS ve diğer çalışmalarda diyabet hastalarının ACE (Angiotensini dönüştürücü enzim; *angiotensin converting enzyme*) inhibitörleri ve beta blokerler de dahil olmak üzere antihipertansif tedavide birden fazla ilaca ihtiyaç duyduklarını gösterilmiştir. Diyabete bağlı diğer kardiyovasküler risklerin azaltılmasında antihipertansif tedavinin KB'yi düşürmekten bağımsız yararları da vardır. Hipertansiyon, genellikle diyabetten yıllar önce başlar ve nefropatinin gelişmesi ile birlikte şiddetlenir<sup>10</sup>. Tedaviye erken başlamak komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir.

Diyabetli hastalarda hedef KB <140/80 mmHg olmalıdır<sup>11-12</sup>. Diyabetlilerde hipertansiyon tedavisinin amacı kardiyovasküler hastalıkları önlemek, nefropati ve retinopatinin ilerlemesini durdurmak olmalıdır. Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti, halen önerilen KB değerleri için çalışmalarda yeterli kanıt olmadığını belirtmektedir<sup>13</sup>. Hedeflenen KB değerleri için ispatlanmış endikasyon olmasa da zaten bu değerlere ulaşmak hastaların çoğunda mümkün olmamaktadır<sup>14</sup>. İlaça cevap, yan etkiler ve bireysel özellikler de göz önüne alınarak kardiyovasküler riski yüksek olan diyabetik hastalarda KB mutlaka hedef değerlere düşürülmelidir<sup>14</sup>. Birçok randomize klinik çalışmada KB'yi <130/80 mmHg'ya hedeflemek koroner kalp hastalıkları, inme ve nefropatide azalma sağlamıştır<sup>13-15</sup>. Böbrek yetersizliği ve 1-2 gramın üzerinde proteinürisi olan hastaların KB mümkünse <120/75 mmHg olmalıdır<sup>14</sup>. Diyabetik hastalarda antihipertansif seçiminden çok sıkı KB kontrolü gerektiren hasta grubunun iyi seçilmesi gerekir. HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) çalışması diyabetik hipertansif hastalarda inme dahil, kardiyovasküler riskin, nondiyabetiklere nazaran 2 katından fazla arttığını göstermiştir. Diyastolik KB'yi <80 mmHg'ya indirmek, <90 mmHg'ya indirmeye göre, inme riskinde %30 azalma sağlamıştır<sup>1</sup>. Tedavi için ilaç seçiminden çok KB'yi ne kadar düşüreceğimiz önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization- WHO*), 1999'da sistolik KB hedefinin <130 mmHg olmasını önermiştir<sup>1</sup>. Diyabetli ve diğer yüksek riskli hastalarda yapılan bütün çalışmalar, KB'de sağlanan her düşüşün, başlangıç değerlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler risklerde azalmayı beraberinde getirdiğini göstermiştir. Akut inme sonrası sistemik strese bağlı olarak KB, değişken düzeylerde artar. Bu durum iskemik beyin hasarını artırır mı, yoksa daha fazla hasarı önleyici bir mekanizma mıdır? tam olarak bilinmemektedir. Birçok

hastada inmeden 1-2 hafta sonra KB, spontan olarak düşer. Hem PROGRESS (*Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study*) hem de HOPE (*Heart Outcome Prevention Evaluation*) çalışmalarında inmeyi takiben 2-4 hafta sonra, hastalar stabilleşince ACE inhibitörlerine başlanmıştır. Sonuç olarak inme sonrası optimum antihipertansif başlanma zamanı hala tartışmalıdır<sup>1</sup>. İlerleyici nörolojik bulgular veya akselere hipertansiyon yoksa, tedavi için hastanın nörolojik ve klinik bulguları stabilleşinceye kadar beklemek uygun görünmektedir<sup>1</sup>.

Tedaviye nonfarmakolojik yöntemlerle başlanmalıdır. Bunlar kilo kontrolü, düzenli egzersiz, tuz alımını kısıtlamak (<1500 mg/gün) ve sigarayı bırakmaktır. Bütün bu yaşam tarzı değişikliklerini yaptıktan 3 ay sonra KB >130/80 mmHg üzerinde seyrediyorsa ve maksimum KB 140/90 mmHg'dan yüksekse ilaç tedavisine başlanmalıdır. İlaç tedavisi çok farklı tedavileri içerebilir. Diüretikler, ACE inhibitörleri ya da angiotensin reseptör blokerleri (*angiotensin receptor blocker-ARB*), beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, alfa blokerler ve bunların kombinasyonları seçilebilir. Tip 2 diabetes mellitus ile birlikte kardiyovasküler hastalığı veya iki risk faktörü olan hastalarda yapılan ACCORD-BP çalışmasında KB'nin sıkı regülasyonu (sistolik KB <120 mmHg), kardiyovasküler olaylarda (miyokart infarktüsü, kalp yetersizliği, kardiyak ölüm) azalma sağlamamış, bununla beraber inme vakalarında azalma saptanmıştır<sup>16</sup>.

**Dislipidemi, diyabet ve inme:** Diyabet hastalarında lipid anormallikleri trigliserid ve LDL-kolesterol yüksekliği ile HDL-kolesterol düşüklüğü şeklindedir. Diyabetli hastaların statin ile tedavisi, inme insidansını azaltmıştır fakat bu etki fibratlarla belirgin değildir. Düşük HDL ve yüksek trigliserid düzeyleri, inmede morbidite ve mortalite riskini ikiye katlamaktadır<sup>17</sup>. Yüksek LDL düzeyleri, inme riskinde artışla beraberdir<sup>18</sup>. Meta-analizlerde, statin kullanımının, bazal lipid seviyelerinden bağımsız olarak inme riskini azalttığı gösterilmiştir<sup>19</sup>. Son yapılan bir meta-analizde statin tedavisinin, diyabetli hastalarda, diyabeti olmayanlara göre inme riskini daha fazla azalttığı bildirilmiştir<sup>20</sup>. İngiltere'de *Heart-Protection Study* adlı çalışma ile kolesterol düşürücü tedavinin yararları geniş bir hasta grubunda (diyabetli ve diğer yüksek riskli koroner arter hastalarında) araştırılmıştır. Çalışma sonucunda bazal kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak bütün majör vasküler olaylarda belirgin azalma görülmüştür. Bu faydalı etkiler beyin ve kardiyoprotektif etkileri bilinen antihipertansif tedavilere (aspirin, beta blokerler ve ACE inhibitörleri) ilave olarak statin ile elde edilmiştir<sup>1</sup>. İnme riski yüksek olan diyabetik hastaların çoğu yaşlı, tip 2 diyabetik, trigliserid düzeyleri yüksek ve HDL-kolesterolü düşük (dislipidemisi) olan hasta gruplarıdır. Koroner kalp hastalığı olan diyabetli hastalarda statin tedavisi ile inme riskinin azaldığını gösteren çalışmalar da vardır. Randomize kontrollü yapılmış çalışmaların meta-analizinde önceden koroner hastalığı olan diyabetik hastalarda statin tedavisi ile inmede %30 azalma gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda öncekilerin aksine, hemorajik

inmede artış görülmemiştir. Primer koruma olarak statin ile kolesterol düşürücü tedavide koroner kalp hastalıklarında belirgin azalma olurken aynı etki inmede görülmemektedir. Bu durum primer koruma popülasyonlarında inme riskinin düşük olması ile açıklanabilir<sup>1</sup>.

**İnme diyabet ve vasküler demans:** Diyabet, inme için majör risk faktörü olduğu gibi inme sonrası demans için de önemli bir risk faktörüdür. Vasküler demans, temelde serebrovasküler bozukluğa bağlı entellektüel bozulma ile seyreden organik beyin bozukluğuna verilen adıdır. Vasküler demans bütün demans vakalarının %30'undan sorumludur ve inme sonrası prevalansı %10-16 arasındadır. Toplum çalışmalarında diyabet hastalarında vasküler demans sıklığı arttığı gibi, Alzheimer'a bağlı demans sıklığı da iki kat artmıştır. Diyabet hastalarında sessiz ya da belirgin inme dışında, bilişsel azalma ve demans varlığı bilinen bir gerçektir. Son gelişmelere göre diyabete bağlı fizyopatolojik değişiklikler ile Alzheimer'a bağlı dejeneratif bozukluklar iç içe geçmiş durumdadır<sup>1</sup>.

**İnme sonrası hiperglisemi:** Diyabetli hastalarda inme riski arttığı gibi, prognoz da daha kötüdür. İnme esnasında diyabetik BGT oldukları bilinen hastalarda hiperglisemik ataklar görülebilir. Bu durum, akut metabolik stresin bir sonucudur. İnme sonrası görülen hiperglisemik atak, kötü prognozla ve mortalite artışı ile ilişkilidir.

**İnme sonrası hiperglisemi ve diyabetin tedavisi:** Hiperglisemi ve diyabet ile iskemik hasar arasındaki ilişki çok iyi bilinmesine rağmen bu durumu kanıtlayan klinik bir çalışma henüz yapılmamıştır. Yine insülin tedavisinin etkileri hakkında da klinik bir çalışma mevcut değildir. Buna karşın akut miyokart infarktüsü geçiren hastalarda insülin infüzyonu ile hiperglisemiyi tedavi etmenin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Uzamış insülin tedavisinin inmeli hastalarda getireceği zorluklar ve riskler vardır. Bu hastaların kan glukoz seviyeleri çok yüksek olmamakta ve yutma güçlüğü gibi çeşitli beslenme sorunları bulunmaktadır<sup>1</sup>.

Akut inme sonrası hiperglisemi için ispatlanmış bir tedavi modeli yoktur. Tedavi gerektiren hipergliseminin eşik değeri, birçok merkezde farklıdır. İnsülin tedavisine başlamak için kan glukoz düzeylerinin 140-180 mg/dL'nin üzerinde olması ve kan glukoz düzeyinin 80-140 mg/dL arasında tutulması önerilmektedir. Tedavinin değişken dozlarda insülin tedavi (glukoz/insülin/ potasyum; GİK infüzyonu vb.) rejimleri ile yapılması daha fizyolojik glisemi kontrolü sağlamaktadır. Bu tedavinin, inmenin ilk 24 saatinde yapılması mantıklı gibi görünse de klinik etkinliği henüz kanıtlanmamış olup bu konudaki çalışmalar devam etmektedir<sup>1</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Gray CS. Cerebrovascular Disease in diabetes mellitus. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd edition. Eds: R.A. DeFronzo, E. Ferrannini, HH, Keen, P. Zimmet. Chichester, John Wiley&Sons, 2004; 1501-13.
2. Sander D, Sander K, Poppert H. Review: Stroke in type 2 diabetes. *British J. Diabetes and Vascular Disease*, 8:222, 2008.
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 359(15): 1577-89, 2008.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 360(2): 129-39, 2009.
5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358 (24): 2560-72, 2008.
6. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358: 2545-59, 2008.
7. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 353: 2643-53, 2005.
8. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA*, 276 (23):1886-92, 1996.
9. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA*, 276(23): 1886-92, 1996.
10. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care*, 14(Suppl. 4): 13-26, 1991.
11. Turner R, Stratton I, Fright V, et al. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens*, 11(3): 309-17, 1993.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*, 35(Suppl. 1): S11-S63, 2012.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 289(19): 2560-72, 2003.
14. Maneia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 27(11): 2121-58, 2009.
15. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 370 (9590): 829-40, 2007.
16. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, et al. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care*, 27: 201-7, 2004.
17. Lehto S, Ronnema TT, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke*, 27: 63-8, 1996.
18. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*, 285: 2729-35, 2001.
19. Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, et al. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*, 163: 669-76, 2003.
20. Collaborators CTTC, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*, 371:117-25, 2008.

Uz. Dr. Elif ÖNDER, Doç. Dr. Yusuf AYDIN

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, DÜZCE

### ÖZET

Periferik vasküler hastalıklar (PVH, periferik arter hastalıkları) alt ekstremitelerin aterosklerotik tıkaçıcı hastalığı ile karakterize bir durum olup hem tip 1 hem de tip 2 diyabette sık görülen bir komplikasyondur. PVH diyabetli bireylerde, diyabeti olmayanlara göre daha erken yaşlarda ortaya çıkar ve daha ciddi ve yaygın seyredir. PVH gelişen diyabetli bir hastada beş yıllık takipte yaklaşık %4 oranında amputasyon, %20 ölümcül olmayan kardiyovasküler olay (miyokard infarktüsü veya inme) ve %30 ölüm görülebilir. Mortalite yaklaşık %75 oranında olup kardiyovasküler nedenlidir. Diyabetteki anormal metabolik durum damarların hem yapısını hem de fonksiyonlarını etkiler ve böylece pro-aterojen değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler damarların hücresel bileşenlerinde bozulma, kan hücreleri-hemostatik faktörlerde değişiklik ve vasküler inflamasyonu içerir. PVH'da en sık görülen klinik bulgular intermitant klodikasyon ve periferik nabızların zayıflığı veya yokluğudur. PVH tanısı; öykü, fizik muayene ve ayak bileği-kol indeksi (*ankle brachial index: ABI*) ile konur. Tedavide yaşam tarzı değişiklikleri, ilaç tedavisi ve revaskülarizasyon önerilir. Risk faktörlerini iyi saptamak ve sıkı glisemik kontrol, PVH olan diyabet hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltır.

Diyabet görülme sıklığı, tüm dünyada her geçen gün artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (*International Diabetes Federation; IDF*) verilerine göre 2035 yılı itibarıyla bu sayının 600 milyona yaklaşması beklenmektedir<sup>1</sup>. Türkiye için de durum farkıdır, 1997-1998 yılı Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (*Turkish Diabetes Epidemiology Survey: TURDEP-I*) sonuçlarına göre ülkemiz yetişkin toplumunda diyabet sıklığı %7.2 olarak saptanırken 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında bu oranın yaklaşık %90 oranında artarak %13.7'ye ulaştığı görülmüştür<sup>2</sup>. Bu nedenle diyabet ve diyabete bağlı komplikasyonların gelişimi tüm dünyayı ilgilendiren bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Diyabette zaman içinde çeşitli mikro- ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları aterosklerozun ileri bir şekli olup koroner, karotis ve periferik arterleri etkileyerek morbidite ve mortalite artışına neden olurlar<sup>1</sup>.

Periferik vasküler hastalıklar (PVH), alt ekstremitelerin aterosklerotik tıkaçıcı hastalığı ile karakterize durumları ifade eder<sup>3</sup>. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette sık görülen bir komplikasyondur. PVH diyabetli bireylerde, diyabeti olmayanlara

göre, daha erken yaşlarda ortaya çıkar, ek olarak daha ciddi ve yaygın seyredir<sup>4</sup>. PVH gelişen diyabetli bir hastada beş yıllık takipte yaklaşık %4 oranında amputasyon, %20 ölümcül olmayan kardiyovasküler olay [miyokard infarktüsü (MI) veya inme] ve %30 ölüm görülebilir. Mortalite yaklaşık %75 oranında olup kardiyovasküler nedenlidir<sup>5</sup>.

## 49.1 KLİNİK YAKLAŞIM

### 49.1.1 Prevalans

Diyabetli hastalarda PVH'nın gerçek prevalansını saptamak oldukça zordur. Hastaların çoğu asemptomatiktir veya şikayetleri yeterince sorgulanmamaktadır. Ayrıca periferik nöropati nedeniyle hastaların ağrı duyularında körelme meydana gelmiştir<sup>3</sup>. PVH'de en sık görülen klinik bulgular intermitant klodikasyon ve periferik nabızların zayıflığı veya yokluğudur. Fakat bu bulgular diyabetli hastalarda tanıya yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle diyabetli hastalarda

PVH'nin komplikasyonları olan iskemik ülser ve gangren daha sık ve yaygın görülmektedir<sup>6</sup>.

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda (*United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS*) yeni tanı konulmuş 5000 diyabetli hastada tanı sırasında %1.2 oranında PVH görüldüğü saptanmış, 6 yıllık takip sonunda %11 hastada en az bir periferik arter hastalığı bulgusuna rastlanmıştır<sup>7</sup>. Framingham Kalp Çalışması'nda semptomatik hastaların %20'sinde diyabet saptanmış ve diyabetli hastalarda PVH gelişme riskinin erkeklerde 3.5, kadınlarda 8.6 kat arttığı gösterilmiştir<sup>8</sup>. Rochester Çalışması'nda 1945-1969 yılları arasında diyabet tanısı konulduğundaki PVH prevalansı %8 iken bu oran 1970'de %10.5 olarak saptanmıştır<sup>9</sup>.

### 49.1.2 Risk Faktörleri

Diyabetli bireylerde yaş, diyabetin süresi, hiperglisemi düzeyi, sigara içimi, kardiyovasküler hastalık öyküsü, yükselmiş kan basıncı, düşük HDL-kolesterol düzeyi, periferik nöropati ve retinopati varlığı PVH için bağımsız risk faktörleridir<sup>10</sup>. UKPDS Çalışması'nda HbA1c'deki her %1'lik artış PVH riskini %28 artırdığı saptanmıştır. Ayrıca yine bu çalışmada sistolik kan basıncında her 10 mmHg'lık artış PVH riskinde %25 artışa neden olmaktadır<sup>7</sup>.

Periferik arter hastalıklarında klasik risk faktörlerinin yanında; C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, homosistein, Apolipoprotein-B (Apo-B) ve lipoprotein-a [Lp(a)] düzeylerinde yükselme ve plazma viskozitesinde artış gibi risk faktörleri de tanımlanmıştır<sup>3</sup>.

### 49.1.3 Patogenez

Diyabette görülen damar hastalıkları hem mikrodolaşımı hem de büyük arterleri etkilemektedir. Diyabetik periferik arter hastalığı sıklıkla orta büyüklükteki arterleri etkiler ve genellikle anormal metabolik duruma bağlıdır<sup>11</sup>. Diyabetteki anormal metabolik durum damarların hem yapısını hem de fonksiyonlarını etkiler ve böylece pro-aterojenik değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler damarların hücresel bileşenlerinde bozulma, kan hücrelerinde hemostatik faktörlerde değişiklik ve vasküler inflamasyonu içerir<sup>4</sup>. Diyabetik damar hastalığında metabolik, hümorale ve hemodinamik faktörler birlikte sorumludur<sup>12</sup>.

#### 49.1.3.1 Endotel disfonksiyonu

Diyabette hiperglisemi, artmış serbest yağ asitleri, insülin direnci, artmış oksidatif stres ve endotelial nitrik oksit (NO) sentazın inhibisyonu endotelial fonksiyon bozukluğuna sebep olur<sup>6</sup>. NO sağlıklı damarda güçlü bir vazodilatatördür ve trombosit aktivasyonunu ve damar düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu inhibe eder. Diyabette var olan hiperglisemi, endotelial NO sentaz tarafından NO

üretimini inhibe eder, oksidatif stresi ve serbest oksijen radikallerini artırarak damar duvarlarında ateroskleroza duyarlılığı artırır<sup>3,6</sup>. Ayrıca hiperglisemi nedeniyle oluşan ileri glikasyon son ürünleri (*advanced glycation end products: AGE*) damar duvarlarında transkripsiyon faktörleri, nükleer faktör kapp B (*nuclear factor kappa B: NFκB*) ve aktivatör protein-1 gibi proinflamatuvar faktörlerin artmasına neden olur. NO fonksiyon kaybıyla birlikte bu proinflamatuvar süreç lökositlerde kemotaksis, adezyon ve transmigrasyona yol açarak köpük hücrelerine dönüşüme ve erken ateroskleroz plağı oluşmasına neden olur<sup>13</sup>.

#### 49.1.3.2 Vasküler düz kas hücrelerindeki disfonksiyon

Diyabet varlığında vasküler düz kas hücrelerinin fonksiyonlarında da önemli anormallikler görülür. Endotel hücrelerinde görülen mekanizmaya benzer şekilde vasküler düz kas hücrelerinde pro-aterojenik aktivite artar. Fosfatidilinozitol-3 kinaz (*phosphatidylinositol-3 kinase: PI3K*) azalması, oksidatif stres artışı, protein kinaz-C (PKC), AGE reseptörleri ve NF-κB reseptörlerindeki artış aterosklerotik lezyonun oluşumunu hızlandırır. Bunlar vasküler düz kas hücrelerinde apoptosize ve doku faktörü yapımına neden olurken plak stabilizasyonunu sağlayan kollajen üretimini azaltır. Böylece plakta destabilizasyon oluşur ve klinik olayların ortaya çıkmasına neden olur<sup>14</sup>.

#### 49.1.3.3 İnflamasyon

C-reaktif protein düzeyleri hem bozulmuş glukoz toleransı olanlarda hem de diyabetli hastalarda yüksektir. CRP'deki artışın periferik arter hastalığı ile güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. CRP, endotelial NO sentazı inhibe eder, prokoagulan doku faktörünün, lökosit adezyon moleküllerinin, kemotaktik maddelerin ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)'in üretimini artırarak trombotik ortama katkıda bulunur<sup>6</sup>.

#### 49.1.3.4 Trombosit fonksiyonlarında bozulma

Trombositler, vasküler fonksiyonlar ve tromboz arasında önemli bir rol oynar. Hiperglisemi, insülin bağımsız olarak trombositler tarafından glukoz alımında ve trombosit membran proteinlerinin glikolizasyonunda artışa yol açar. Membran akışkanlığında azalma, trombosit kaynaklı NO üretiminde azalma, araziidonik asit metabolizmasında ve Tromboksan-A2 sentezinde artış, intraselüler kalsiyum ve magnezyum değişiklikleri trombosit adezyon ve agregasyonuna katkıda bulunur. Bundan başka diyabetli hastalarda trombosit adezyon ve agregasyonunda önemli rol oynayan glikoprotein-1b ve glikoprotein 2b/3a reseptörlerinde artış vardır<sup>12</sup>.

#### 49.1.3.5 Koagülasyon bozuklukları

Diyabet koagülasyonda artışa neden olur. Diyabette endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücreleri tarafından üretilen doku faktörü, PAI-1, von Willebrand faktör, fibrinojen



ve faktör-VII düzeyleri artarken, antitrombin-III ve protein C gibi antikoagülanlar azalır. Böylece trombosit agregasyonu artar. Bu durum diyabette aterosklerotik plak rüptüründe trombüs oluşumunu kolaylaştırır<sup>3,12</sup>.

## 49.2 KLİNİK BULGULAR

Periferik vasküler hastalıkta en sık klinik bulgular intermittant klodikasyon ve periferik nabızların yokluğudur. Ağrı genellikle egzersizle ortaya çıkar, kalça, uyluk ve baldırda hissedilir, yürürken hastayı durduracak şiddettedir ve istirahatle dakikalar içinde geçer. Ayrıca belirli bir egzersiz derecesinde tekrar eder. PVH'nin daha ileri ve ciddi formlarında istirahat ağrısı, doku kaybı ya da gangren görülebilir. Uzun tehdit eden bu bulgular kritik ekstremite iskemisi (KEİ) olarak adlandırılır<sup>3</sup>.

Periferik vasküler hastalıkta diyabeti olan ve olmayan hastalarda histolojik olarak damar duvarlarındaki aterosklerotik lezyonlarda fark olmamakla birlikte tutulum paterni açısından bazı farklılıklar mevcuttur. Diyabetlilerde PVH daha sık görülür, daha erken yaşta başlar, cinsiyet açısından fark yoktur, hızlı ilerler, sıklıkla diz altındaki arterler (tibial ve peroneal arterler) tutulur, tutulum simetrik ve multisegmenterdir<sup>15</sup>.

Diyabetli hastaların yaklaşık %75 asemptomatiktir. Periferik nöropati nedeniyle ağrı algısındaki azalma PVH tanısını geciktirebilir<sup>16</sup>. PVH ve periferik nöropati ayak ülserleri için bilinen en güçlü risk faktörleridir. Ayak ülseri olan diyabetli hastaların %40-60'ında PVH mevcut olup bu durum artmış amputasyon oranı ve mortalite ile ilişkilidir<sup>17</sup>.

### 49.2.1 Tanı

Diyabetli hastalarda PVH'nin değerlendirilmesi öykü ve fizik muayene ile başlar. Fizik muayenenin 2 önemli bileşeni ayakların inspeksiyonu ve periferik nabızların palpasyonu- dur. Bacaklarda kızarıklık ve yukarı kaldırıldığında solukluk, bacak kıllarında dökülme, tırnaklarda şekil bozukluğu, soğuk, kuru, çatlamış cilt vasküler yetersizliği gösterir. Hastaların mutlaka ayak parmak aralarının çatlak, ülser ve infeksiyonlar özellikle mantar infeksiyonları açısından değerlendirilmesi gereklidir<sup>18</sup>. Periferik nabızların palpasyonu fizik muayenenin bir parçasıdır ve femoral, popliteal ve pedal nabızların değerlendirilmesi gerekir. Sağlık bireylerin %8.1'inde dorsalis pedis, %2'sinde tibialis posteriora nabız yokluğu (nabız alınamaması) olabileceği unutulmamalıdır<sup>3</sup>. Nabız yokluğu ve klodikasyonun varlığı tanı koydurabilir. Fakat bunların duyarlılığı diyabette düşüktür. Diyabette PVH prevalansının daha doğru bir şekilde değerlendirilmesi için onaylanmış ve tekrarlanabilir bir test kullanmak gereklidir. Bu nedenle el doppleri kullanılarak bacak (dorsalis pedis ve posterior tibial arterler) ve koldan (brakiyal arter) sistolik

kan basıncının ölçülmesi ve oranlanmasıyla elde edilen ayak bileği-kol indeksi (*ankle brachial index: ABI*) kullanılır<sup>19</sup>.

**Ayak bileği-kol indeksi:** ABI, uygulaması kolay ve alt ekstremitte arteriyel sisteminin açıklığının değerlendirilmesinde noninvazif, kantitatif bir testtir. ABI'nin ölçümü için 5-10 mHz el doppleri probu ve tansiyon aletinin manşonu yeterlidir. Hasta supin pozisyonda 5 dakika dinlendikten sonra önce her iki koldan sistolik kan basıncı ölçülür ve yüksek olan değer payda olarak kabul edilir. Daha sonra tansiyon aletinin manşonu ayak bileğine bağlanıp dorsalis pedis ve tibialis posteriora sistolik kan basıncı ölçülür ve yüksek olan değer pay olarak kabul edilir ve oranlanır. Sonuçlar;

0.91-1.30 normal

0.70-0.91 hafif obstrüksiyon

0.40-0.69 orta derecede obstrüksiyon

<0.40 ciddi obstrüksiyon

>1.3 yanlış yüksek sonuç veya ağır damar kalsifikasyonu olarak değerlendirilir<sup>3</sup>.

Hastanın öykü ve nabız muayenesiyle karşılaştırıldığında ABI daha doğru sonuç vermektedir. Anjiyografik olarak doğrulanmış hastalığı olanlarla karşılaştırıldığında %95 sensitif hemen hemen %100 spesifik olarak bulunmuştur<sup>20</sup>. Bununla birlikte ABI kullanımının bazı sınırlılıkları vardır. Kalsifiye ve kompresyonu kötü olan damarlara sahip yaşlı hastalarda ve bazı diyabetli hastalarda oran yüksek çıkabilir. Orta düzeyde aortailiak tıkanıklığı olan semptomatik hastalarda yanlış negatif sonuçlar çıkabilir<sup>21</sup>. PVH' lar diyabette çok sık görülmesi nedeniyle 50 yaşın üzerindeki diyabetli hastalarda ABI ile PVH açısından değerlendirilme yapılmalı, normal gelen hastalarda 5 yılda bir test tekrar edilmelidir<sup>3</sup>.

#### 49.2.1.1 Vasküler laboratuvar değerlendirme

Periferik vasküler hastalık tanısı konmuş hastalarda, hastalığın şiddetinin ve lokalizasyonun değerlendirilmesinde bir sonraki basamak segmental basınçlar ve nabız volüm kayıtlarının yapıldığı vasküler laboratuvar değerlendirmedir. Bu test kalsifik damarlara bağlı kötü kompresyonu olan ve PVH için yüksek şüphe olduğu halde ABI normal gelen hastalara uygulanabilir. Ayak, ayak bileği, baldır ve uyluğu alt ve üst kısımlarından ölçülen değerlerle kan akımı ve lezyonun lokalizasyonu değerlendirilir<sup>3</sup>.

**Treadmill testi:** Atipik semptomları olan veya semptomları olduğu halde ABI normal gelen hastalarda PVH değerlendirmek için kullanılır. Hasta klodikasyon oraya çıkana kadar veya belli bir süre koşu bandında belli bir hız ve eğimle yürütür. Testin öncesinde ve sonrasında ABI ölçülür. Egzersiz sonrasında ayak basıncında 20 mmHg düşüş PVH göstergesidir. Bu düşüş egzersizle indüklenmiş vazodilatasyona bağlıdır. Vasküler dirençteki düşüş, tıkanık olan arter boyunca basınç gradiyentini artırır ve düşük poststenotik

perfüzyon basıncına neden olur. Treadmill testi tedavi etkinliğinin ve fiziksel fonksiyonların değerlendirilmesinde de kullanılabilir<sup>22</sup>.

**Transkutanöz oksijen basıncı (TCPO<sub>2</sub>):** TCPO<sub>2</sub> ayak sırtına yerleştirilen ısıtılmış oksijen duyarlı bir prob ile ölçülür. Lokal mikrodolaşımdaki kan akımını yansıtan ciltteki oksijen basıncı ölçülür. 30 mmHg ve altındaki oksijen basıncı değerleri iskemiyi gösterir. 20 mmHg altında ciddi doku iskemisi saptanabilir. Fakat ödem, infeksiyon ve inflamasyon durumlarında yanlışlıkla düşük değerler ölçülebileceği akıldal bulundurulmalıdır<sup>23</sup>.

**Duplex USG, BTA, MRA:** Lezyonun yerinin belirlenmesi için kullanılan ve invazif olmayan inceleme yöntemleri Duplex ultrasonografi (USG), manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ve bilgisayarlı tomografik anjiyografidir (BTA). Girişim öncesinde lezyonun kesin olarak lokalize edilebilmesi için kullanılan yöntem ise konvansiyonel anjiyografidir. Dijital substraksiyonlu anjiyografi (DSA), tıkaçıcı tipte PVH tanısında altın standart özelliğini korumaktadır. Ancak günümüzde gelişen teknoloji ile non-invazif yöntemlerin kullanımı yaygınlık kazanmıştır. Bunda anjiyografinin invazif özellikleri yanında, maliyet yüksekliği, lokal ve sistemik komplikasyon riski ve kolay ulaşılamayan bir inceleme olması rol oynamaktadır<sup>24,25</sup>. Bu nedenle Duplex USG, BTA ve MRA gibi yöntemler yaygınlaşmıştır. Duplex USG, yüksek çözünürlüklü 'Real-time B mode görüntüleme' ile 'Pulsed Wave Doppler' spektral analizinin kombinasyonudur. Hastalık morfolojisi (stenoz, oklüzyon, anevrizma) gibi spesifik konularda, damar çapını ölçmek amaçlı, stenozun şiddetinin derecelendirilmesi veya kollaterallerin belirlenmesi amacıyla kullanılabilir. Renkli akım görüntülemesi stenozun lokalizasyonu, anevrizmal dilatasyon veya oklüzyonun tanımlanması sağlar. Arteriyografi ile karşılaştırıldığında %50'nin üzerindeki stenozlarda veya tıkanıklıklarda %80'nin üzerinde tanısallık keskinliği vardır. Duplex USG alt ekstremitelerde arteriyel hastalığının rutin değerlendirilmesinde kesine yakın bilgiler vermesi, ucuz olması, ilaç kullanımı gerektirmemesi, yatak başı inceleme için uygun olması, sık tekrarlanabilir olması, hem morfolojik hem de fonksiyonel bilgi vermesi, noninvazif oluşu ile BTA ve diğer görüntüleme yöntemlerine göre önemli avantajlara sahip bir yöntemdir. Bu özellikleri ile vasküler anatomi ve patolojileri incelemede vazgeçilmezdir. Periferik vasküler hastalığının tanısında ve takibinde çok kullanışlı bir yöntemdir<sup>26</sup>.

Manyetik rezonans anjiyografi, arteriyel ağacı üç boyutlu olarak gösterebilir. MRA, iyi görüntülenemeyen alt ekstremitelerde damarlarını görüntüleyebilir. Enstrüman yetersizliği, uzun tarama zamanı ve hasta hareketi, ciddi bozuk kan akımı ve damar düzensizliği varlığının neden olduğu artefaktlar sebebiyle kullanımını kısıtlar<sup>27</sup>.

Bilgisayarlı tomografik anjiyografi, lezyonların boyutunu, yaygınlığını ve karakterini belirlemede ve endovasküler tedaviye aday hastaları belirlemede oldukça yararlıdır.

BTA, DSA'ya göre çok daha az invazif ve daha az pahalıdır. Koroner arter hastalığının şiddeti ile orantılı olan koroner kalsifikasyonu belirleyebilmesi nedeniyle eşlik eden kardiyovasküler riski belirlemede de yararlıdır<sup>27</sup>.

## 49.3 TEDAVİ

PVH olan diyabetli hastalarda tedavinin amaçları semptomları düzeltmek, kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır.

PVH da tedavi 3 basamaktan oluşur;

- Yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörlerinin modifikasyonu
- İlaç tedavisi
- Vasküler girişim

### 49.3.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Risk Faktörlerinin Modifikasyonu

#### 49.3.1.1 Yaşam tarzı değişiklikleri

Yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin ilk basamağını oluştururlar. Sigarayı bırakma, egzersiz, kilo verme ve diyet metabolik ve lipid anormalliklerini düzeltir. Özellikle sigara ateroskleroz gelişimi için çok önemli bir risk faktörüdür ve bırakıldığında hastalığın ilerlemesini durdurur<sup>6</sup>.

#### 49.3.1.2 Risk faktörlerinin modifikasyonu

##### Glisemik kontrol

Tip 1 diyabet hastalarında erken yoğun insülin tedavisi ile HbA1c düşürülmesinin hem mikro hem makrovasküler komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir.<sup>28</sup> Benzer şekilde hiperglisemi ve diyabetik komplikasyonlar arasında güçlü bir ilişki olduğundan tip 2 diyabetli hastalarda da sıkı glisemik kontrol gereklidir. Bu konuda Amerikan Diyabet Birliği (*American Diabetes Association: ADA*) tarafından kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan yeni tanı tip 2 diyabet hastalarında mikro ve makrovasküler komplikasyonları önlemek için HbA1c'nin %7'nin altında tutulması önerilmektedir. Bu değer PVH olan diyabetli hastalar için de hedef olmalıdır. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan veya 10 yıldan az yaşam beklentisi olan hastalarda hedef %7-7.5 arasında olmalıdır<sup>3</sup>.

##### Dislipidemi

Periferik damar hastalığı olan hastalarda dislipidemi tedavisiyle ilgili hiçbir çalışma olmamakla beraber dislipidemi tedavisinin kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir. Leng ve arkadaşlarının PVH ve dislipidemi olan hastalarda yapılan randomize çalışmaların bir

metaanalizinde ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylarda ve mortalitede değişiklik saptanmamıştır. Bununla birlikte lipid düşürücü tedavi ile klodikasyonun şiddeti azalmıştır<sup>29</sup>. Benzer şekilde, İskandinav Simvastatin Hayatta Kalma Çalışması'nın (*The Scandinavian Simvastatin Survival Study: 4S*) bir alt analizinde, simvastatin ile kolesterol düzeyindeki azalmanın yeni ya da kötüleşen klodikasyon semptomlarında %38'lik bir azalma yaptığı görülmüştür<sup>30</sup>. Yerli diyabetlilerinde aterosklerozu durdurma çalışması (*Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study: SANDS*) çalışmasında kardiyovasküler olaylar için yüksek riske sahip hastalarda yani hem diyabet hem de PVH olanlarda hedef LDL düzeyinin  $\leq 70$  mg/dL olması gerektiği belirtilmektedir<sup>31</sup>.

## Hipertansiyon

Hipertansiyon aterosklerozu artırmanın yanında klodikasyon oranını da 2-3 kat artırır. Antihipertansif tedavinin diyabetteki PVH'nin insidansını ve ciddiyetini azalttığına dair hiçbir kanıt olmamakla birlikte hipertansiyonun retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonların yanında kardiyovasküler komplikasyonlar için de majör risk faktörü olduğu bilinmektedir<sup>4</sup>. UKPDS çalışmasında sıkı kan basıncı kontrolünün diyabetle ilişkili ölümlerde %32, inmede %44, mikrovasküler komplikasyonlarda %37'lik risk azalması sağladığı görülmüştür<sup>7</sup>. Yapılan bir çalışmada PVH olan diyabetli hastalarda sıkı kan basıncı kontrolünün kardiyovasküler olay riskini azalttığı gösterilmiştir<sup>32</sup>. Bir meta analizde intermitten klodikasyonu olan hastalarda beta bloker kullanımının treadmill testindeki yürüyüş mesafesini kısaltmadığı saptanmıştır. Günümüzde KEİ hariç, gerekli durumlarda beta blokerlerin kullanılabilceği bildirilmektedir<sup>33</sup>. ADA bütün diyabetlilerde sıkı kan basıncı kontrolü yapılmasını ve hedef kan basıncının 130/80 mmHg altında olmasını önermektedir<sup>3</sup>.

## 49.3.2 İlaç Tedavisi

### 49.3.2.1 Antitrombosit tedavi

Antitrombosit ilaçlar, anjiyografik düzelme, yürüme mesafesinde artış, vasküler müdahale ihtiyacında azalma, damarın müdahalelerden sonra açık kalma oranlarında artış sağlar ve kardiyovasküler ölüm oranını azaltırlar<sup>11</sup>. *Antitrombosit Trialist' Colloboration* çalışmasında aspirin kullanımının semptomatik aterosklerotik hastalığı olan hastaların %25'inde kardiyovasküler ölümü azalttığı gösterilmiştir. İntermitant klodikasyonu hastalarda bu oran %18'dir<sup>34</sup>. Klopidoğrel 2. jenerasyon thinopiridin türevidir bir ilaçtır. İskemik olaylarda riskli hastalarda aspirine karşı klopidoğrel (*Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events: CAPRIE*) çalışmasında yeni inme geçirmiş, yeni MI geçirmiş veya semptomatik PVH olan 19000 hasta değerlendirilmiş ve aspirinle (325 mg) karşılaştırıldığında klopidoğrel (75 mg) ile inme, MI ve vasküler kaynaklı ölüm gibi primer sonlanımlarda %8.7'lik azalma saptanmıştır.

PVH sahip subgrup analizinde aspirinle karşılaştırıldığında klopidoğrel ile %23.8'lik rölative risk azalması saptanmıştır<sup>35</sup>. Sonuç olarak ADA, makrovasküler hastalığı olan diyabetli hastalarda ikincil korunma olarak aspirin kullanılmasını önermektedir<sup>3</sup>.

### 49.3.2.2 İntermitan klodikasyon tedavisi

Tedavinin amaçları semptomları gidermek, egzersiz performansını ve günlük fonksiyonel yetenekleri artırmaktır. Egzersiz veya ilaç tedavisinin başarısız olduğu durumlarda bir sonraki basamağa geçilmeli ve revaskülarizasyon düşünülmelidir. Klodikasyonlu hastalarda kontrollü egzersiz programlarının klinik yararlarını destekleyen sağlam veriler bulunmaktadır. Kontrollü ve planlı bir egzersiz programı yapılmalıdır. Bu egzersiz programlarında hastalar ağrı başlayana kadar yürümeli sonrasında ağrı geçene kadar dinlenmeli ve tekrar yürüyüşe başlamalıdır. Bu şekilde 30-60 dakikalık seanslar halinde haftada 3 gün en az 3 ay egzersiz programına devam edilmelidir<sup>22</sup>.

İntermitan klodikasyon tedavisi için kullanılan iki ilaç pentoksifilin ve silostazol'dür. **Pentoksifilin** bir metilksantin türevidir ve kan viskozitesini azaltır, ayrıca antitrombosit etkisi vardır ve serum fibrinojen düzeylerini azaltır. Birkaç metaanalizde ilacın plaseboya göre treadmill yürüme mesafesinde orta dereceli artma sağladığı gösterilmiştir, ancak genel klinik yararları tartışmalıdır. Pentoksifilin ciddi klodikasyonu olan, egzersiz veya silostazol tedavisine cevap vermeyen veya kontrendike durumu olan hastalarda yararlı olabilir<sup>6</sup>.

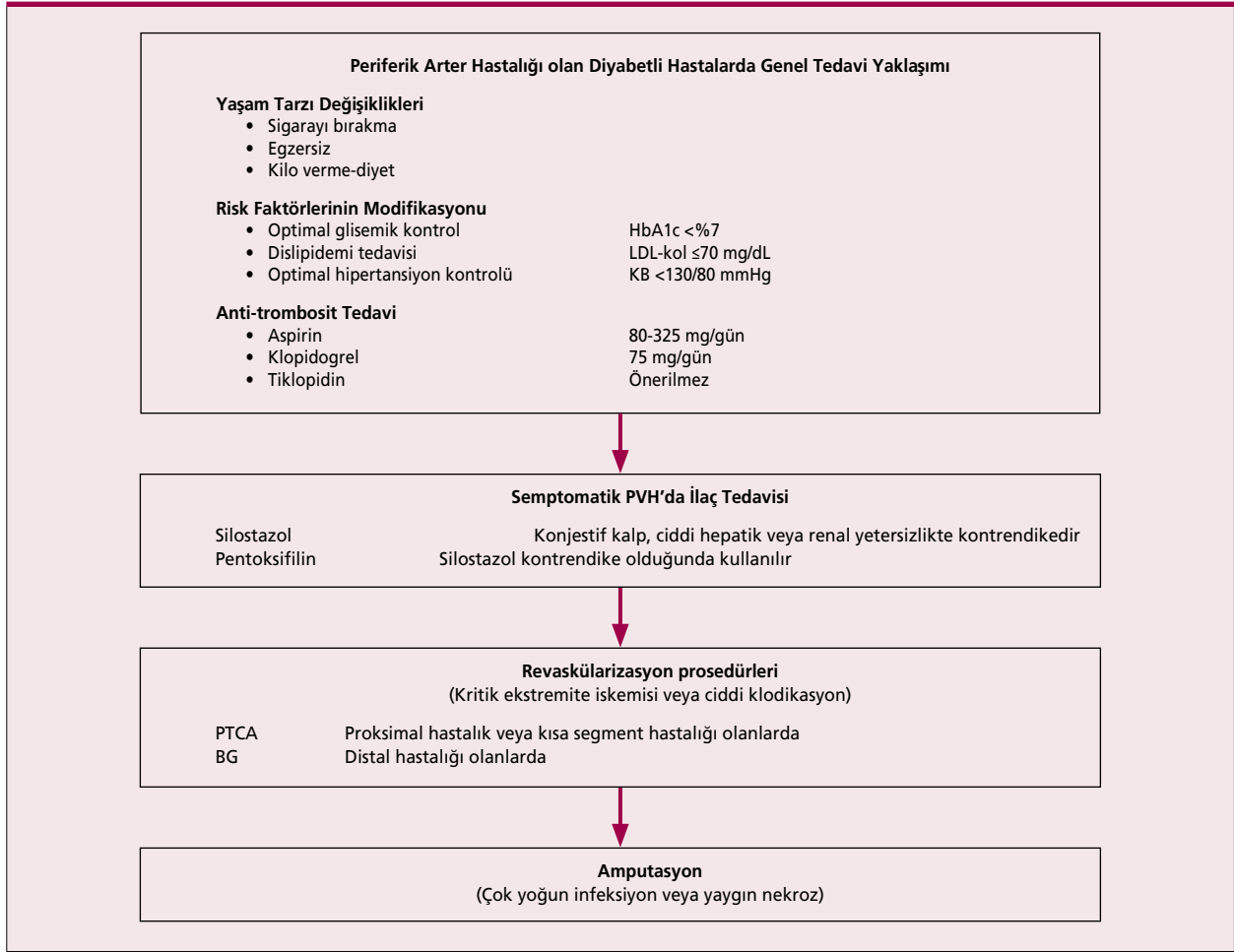
**Silostazol** bir kinolon türevidir ve selektif fosfodiesteraz-3 inhibitörüdür. Trombosit içindeki cAMP'yi artırarak tromboksan-A2 üretimini ve trombosit agregasyonunu azaltır<sup>11</sup>. Silostazol tedavisi ağrıyı azaltır, yaşam kalitesini ve maksimum yürüme mesafesini artırır. Etkinlik ve güvenlik verileri diyabeti olan ve olmayan hastalar arasında benzerdir. Silostazol konjestif kalp yetersizliği, ciddi hepatik ve renal yetersizlikte kontrendikedir. İntermitan klodikasyon için bu ilaçların ikisinde yaşam tarzı değişiklikleri yarar etmediğinde önerilir<sup>36</sup>.

**İloprost**, bir prostasiklin türevidir ve PAI-1 düzeylerini azaltır ve aynı zamanda PVH olan diyabetli hastalarda yürüme kapasitesini artırır. Fakat iloprost kullanımı için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>11</sup>.

Kritik bacak (ekstremit) iskemisi olan hastalarda revaskülarizasyon işlemi her zaman dikkate alınmalıdır. Buna ek olarak, ampütasyonu önlemek için uygun ayak bakımı, uygun ayakkabı, ayak ülserlerinin debridmanı ve pansumanı ve gerekli olduğunda antibiyotik ile infeksiyonların tedavisi yapılmalıdır<sup>3</sup>.

Diyabet ve PVH olan hastalarda genel tedavi yaklaşımı Tablo 49.1'de özetlenmiştir.

Tablo 49.1. Diyabet ve periferik vasküler hastalığı olan hastalarda genel tedavi yaklaşımı



PTCA: Perkütan translüminal anjiyoplasti, LDL-kol: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, BG: Bypass greft, KB: Kan basıncı.

### 49.3.2.3 Yeni tedavi yaklaşımları

Teröpatik anjiogenezde iskemik dokulara kan akımını artırmak için kollateral vasküler ağın oluşturulması amaçlanmaktadır. Bunun için vasküler endotelial büyüme faktörü (*vascular endothelial growth factor*: VEGF), temel fibroblast büyüme faktörü (*basic fibroblast growth factor*: bFGF), hepatosit büyüme faktörü (*hepatocyte growth factor*: HGF) ve sinir büyüme faktörü (*nerve growth factor*: NGF) gibi anjiyojenik faktörler kullanılabilir. Tedavi başlıca 2 şekilde uygulanabilir. İlk yaklaşım rekombinant büyüme faktörlerinin topikal olarak (alt ekstremite de arter veya kas içine verilmesi) kullanımınıdır, ikinci yaklaşım ise anjiyojenik proteinleri kodlayan genlerin bir vektör (virüs veya plazmid) aracılığıyla insan DNA'sına eklenmesi şeklindedir. Topikal kullanım, sistemik toksisitesinin daha düşük olması, lokal olarak daha yüksek konsantrasyona ulaşılması nedeniyle tercih edilir. İntramüsküler VEGF ve int-raarteriyel bFGF kullanımı ile klinik iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. Ciddi ekstremite iskemisi olan hastalara uyluk ve baldır kaslarının içine uygulanan intramüsküler FGF ile klinik

sonuçlarda düzelmeye sağlanmıştır fakat bu hastalar içinde sadece birkaç tanesi diyabetli olduğu için diyabette tedavi etkinliğini değerlendirmek için yeni verilere ihtiyaç vardır<sup>37</sup>.

İnsan kemik iliği hücreleri, endotel dahil çeşitli dokulara farklılaşabilen kök hücrelere sahiptir. Ciddi PVH olan 10 hastada olog kemik iliği kök hücresi femoral arter ve uyluk ve baldır kaslarına nakledilmiştir ve ABI de artış ve klinik düzelmeye ile sonuçlanmıştır. Klinik deneyim sınırlı olmasına rağmen PVH da kök hücre nakli umut verici bir tedavi yöntemi gibi görünmektedir ve bu konuda ileri çalışmalar gerekmektedir<sup>11</sup>.

### 49.3.3 Cerrahi Revaskülarizasyon

Periferik arter hastalıklarında revaskülarizasyon endikasyonları yaşam kalitesini etkileyen klodikasyon, medikal tedaviden sonra semptomlarda düzelmeye olmaması ve KEİ semptomlarının olmasıdır. Revaskülarizasyon için iki temel yaklaşım uygulanmaktadır; açık cerrahi tedavi ve

endovasküler girişimler<sup>11</sup>. Daha proksimalde yer alan büyük damarlardaki tıkanıklıklarda genellikle endovasküler girişimler uygulanmaktadır. Cerrahi ile karşılaştırıldığında, başlıca dezavantajı uzun dönemde daha düşük damar açıklığı oranlarının sağlanmasıdır. Anjiyoplasti sonrasında proksimal lezyonlarda maksimal damar açıklığı elde edilmiş olmasına rağmen distal lezyonlarda, uzun segmentleri tutan, birden fazla sayıda ve yaygın lezyonlarda, kan akımı iyi olmayanlarda, diyabet ve böbrek yetersizliğinde bu oran azalmaktadır. Açık cerrahi girişimler tüm lezyonlarda uygulanabilmektedirler fakat küçük de olsa mortalite ve morbidite ile ilişkilidirler. Damar cerrahisi alt ekstremitte iskemisi için farklı revaskülarizasyon teknikleri sunmaktadır. Yaygın damar tıkaçıcı hastalık için en çok kullanılan cerrahi yaklaşım olan bypass cerrahisi anatomik ve ekstraanatomik yolları izleyen yeni kestirme geçişler (köprüler) oluşturur. Bazı koşullarda doku yamasıyla birlikte veya yalnız başına lokal endarterektomi kan perfüzyonunu sağlayabilmektedir. Otolog veya yapay greftler kullanılabilir. Özellikle infektif komplikasyonlarda damar yedeklemesi için homogreftler üçüncü seçenek olmaktadır. Yaygın nekroz veya bulaşıcı gangreni olanlarla yatalak hastalar için en iyi birincil seçenek olarak amputasyon uygulanabilir. Amputasyon halen geri dönüşsüz bacak iskemisinin tedavisi için en son cerrahi aşamadır<sup>38</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6<sup>th</sup> Ed, Bruxelles, IDF Publ, 2013.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28: 169-80, 2013.
3. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*, 26: 3333-41, 2003.
4. Huysman E, Mathieu C. Diabetes and peripheral vascular disease. *Acta Chir Belg*, 109: 587-94, 2009.
5. Mohler ER 3rd. Therapy insight: peripheral arterial disease and diabetes--from pathogenesis to treatment guidelines. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 4: 151-62, 2007.
6. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 47: 921-9, 2006.
7. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, et al. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25: 894-9, 2002.
8. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation*, 96: 44-9, 1997.
9. Melton LJ 3rd, Macken KM, Palumbo PJ, et al. Incidence and prevalence of clinical peripheral vascular disease in a population-based cohort of diabetic patients. *Diabetes Care*, 3: 650-4, 1980.
10. Criqui MH. Peripheral arterial disease--epidemiological aspects. *Vasc Med*, 6: 3-7, 2001.
11. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes--a review. *Diabet Med*, 27: 4-14, 2010.
12. Rahman S1, Rahman T, Ismail AA, et al. Diabetes associated macrovasculopathy: pathophysiology and pathogenesis. *Diabetes Obes Metab*, 9: 767-80, 2007.
13. Tsao PS, Wang B, Buitrago R, et al. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. *Circulation*, 96: 934-40, 1997.
14. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22: 1370-80, 2002.
15. Schaper NC, Nabuurs-Franssen MH, Huijberts MS. Peripheral vascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 16: 11-5, 2000.
16. Jude EB. Intermittent claudication in the patient with diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis*, 4: 238-42, 2004.
17. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care*, 26: 491-4, 2003.
18. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, et al. American Diabetes Association preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care*, 78-9, 2003.
19. Strandness De Jr, Bell JW. Peripheral vascular disease: diagnosis and objective evaluation using a mercury strain gauge. *Ann Surg*, 161(Suppl.4): 4-35, 1965.
20. Bernstein EF, Fronck A. Current status of noninvasive tests in the diagnosis of peripheral arterial disease. *Surg Clin North Am*, 62: 473-87, 1982.
21. Elhadd TA, Robb R, Jung RT, et al. Pilot study of prevalence of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease in patients with diabetes attending a hospital clinic. *Practical Diabetes Int*, 16: 163-6, 1999.
22. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Section D: chronic critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 144-243, 2000.
23. Takolander R, Rauwerda JA. The use of non-invasive vascular assessment in diabetic patients with foot lesions. *Diabet Med*, 13: 39-42, 1996.
24. Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology*, 182: 243-6, 1992.
25. Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke*, 21: 209-22, 1990.
26. Hatsukami TS, Primozich J, Zierler RE, Strandness DE Jr. Color doppler characteristics in normal lower extremity arteries. *Ultrasound Med Biol*, 18: 167-71, 1992.
27. Chin JA, Sumpio BE. Diabetes mellitus and peripheral vascular disease: diagnosis and management. *Clin Podiatr Med Surg*, 31: 11-26, 2014.
28. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 348: 2294-303, 2003.
29. Leng GC, Price JF, Jepson RG. Lipid-lowering for lower limb atherosclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. (2): CD000123, 2000.
30. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344(8934): 1383-9, 1994.
31. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA*, 299: 1678-89, 2008.
32. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, et al. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation*, 107: 753-6, 2003.
33. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 151: 1769-76, 1991.
34. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*, 81-106, 1994
35. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1329-39, 1996.
36. Rendell M, Cariski AT, Hittel N, Zhang P. Cilostazol treatment of claudication in diabetic patients. *Curr Med Res Opin*, 18: 479-87, 2002.
37. Papanas N, Maltezos E. Advances in treating the ischaemic diabetic foot. *Curr Vasc Pharmacol*, 6: 23-8, 2008.
38. Brognaux C, Sprynger M, Magnée M, Lancellotti P; European Society For Cardiology. 2011 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Rev Med Liege*. 67(11): 560-5, 2012.



KISIM: 12

# **DIABETES MELLİTUSUN DİĞER KOMPLİKASYONLARI**





**Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN***Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, KOCAELİ***ÖZET**

Diyabetik ayak diyabetin artışına paralel olarak artan, morbidite ve mortalitesi yüksek bir sorundur ve mültifaktöriyel nedenlerle oluşur. Diyabetin geç komplikasyonlarından periferik nöropati ve periferik arter hastalığı (PAH) bu soruna zemin hazırlar ve ayak travmaları ise ülserin oluşmasına neden olur. Otonom ve motor defisitler de katkıda bulunur.

Diyabetik ayak gelişimi ve nükslerin önlenmesi rutin ayak muayenesi ve hastanın eğitimi ile mümkündür. Bu, diyabetik ayak tedavi ve takip ekibinin işbirliği ile sağlanabilir.

**D**iyabetes mellitus sıklığı giderek artan ve komplikasyonları nedeniyle kişilerin yaşam kalitesini bozan, birey ve toplum için ciddi maliyeti olan toplumsal sorunlardan biridir. Uzun süreli hipergliseminin neden olduğu, geri dönüşü olmayan mikrovasküler komplikasyonlardan nöropati ve makrovasküler komplikasyonların alt ekstremitayı etkilemesi ve oluşan sorunlara enfeksiyonların da eklenmesiyle diyabetik ayak kolayca oluşabilmektedir<sup>1</sup>.

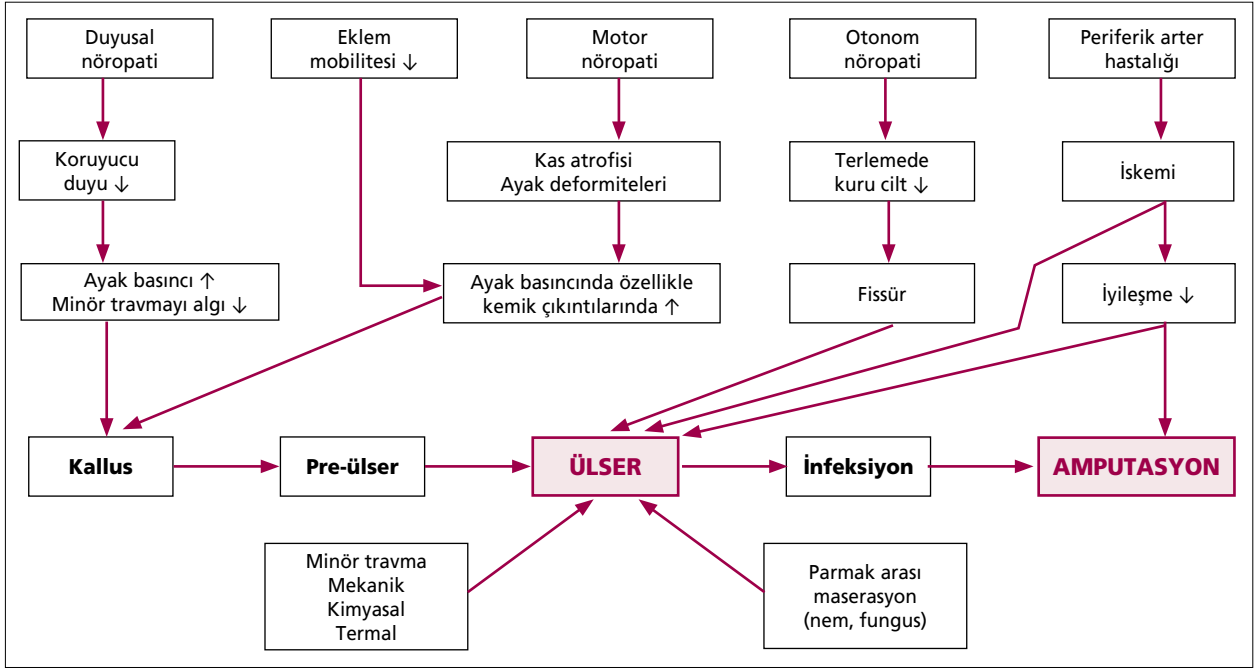
Diyabetik hastalardaki hospitalizasyonun ve uzun süreli yatak işgalinin en önemli nedeni diyabetik ayak lezyonlarıdır. Diyabetiklerde ayak amputasyonu için görece risk 40 kat daha fazladır. Diyabetik ayak bütün alt ekstremita amputasyonlarının yarısından sorumludur ve dünyada her 30 saniyede bir diyabete sekonder amputasyon yapılmaktadır. A.B.D.'nde daha sıklıkla erkekler ve azınlıklarda olmak üzere, yılda 80 bin amputasyon yapıldığı saptanmıştır. Amputasyonların %50'si transfemoral veya transtibiyal düzeydedir. Amputasyon geçiren diyabetiklerin %50'den fazlasında, başlangıçtaki amputasyonu izleyen 5 yıl içinde çoğu kez ikinci amputasyon gerekmektedir. Belki de en önemlisi, hastaların %50'si ne yazık ki 5 yıldan kısa bir sürede kaybedilir<sup>1,2</sup>.

Amputasyonların %85'i ayak ülserleri nedeniyle gelişir. Ayak ülserleri yaşamları süresince tüm diyabetiklerin %15'ini etkiler. Ayrıca ülserlerin %15'ine osteomyelit eşlik eder, %15'inde de amputasyon gerekir. Ayak ülserlerinin yıllık insidansı %3'tür<sup>2</sup>.

Amerika Birleşik Devletlerinde amputasyon başına maliyetin 60.000 dolar, yıllık toplam maliyetin ise 2 milyar dolar olduğu saptanmıştır. Ayak ülserlerinde ülser başına maliyetin 30.000 dolar, yıllık toplam maliyetin de 9 milyar dolar olduğu hesaplanmıştır<sup>2</sup>.

**50.1 DİYABETİK AYAK ÜLSERLERİ**

Diyabetik ayak ülserleri mültifaktöriyel nedenlerle oluşur. Diyabetin geç komplikasyonlarından periferik nöropati ve periferik arter hastalığı (PAH) zemin hazırlar, ayak travmaları ise ülserin oluşmasına neden olur. Otonom ve motor defisitler de katkıda bulunur (Şekil 50.1). Diyabetik ayak ülserli tüm hastaların %60'ında periferik nöropati ve ülser, %20-25'inde iskemi ve iskemik ülser, %20'sinde nöropati ve PAH birlikteliği vardır<sup>3</sup>.



Şekil 50.1. Diyabetik ülser ve amputasyon patogenezi

### 50.1.1 Nöropatik Ayak

Nöropatik ayakta somatik ve otonom sinir lifleri hasarlanmış, ağrı ve ısı hissi kaybolmuştur. Dolaşım normaldir, bu nedenle nabızlar alınır, ayak kuru ve sıcaktır. Kas atrofileri, motor sinirlerdeki hasarın eklenmesiyle ayak deformiteleri oluşur. Bunun önemi ayağın basınç noktalarının değişmesidir. Bu durum lokal basınç artışlarına neden olarak ödem, kallus oluşumu ve ciltte değişikliklere, dolayısıyla ayak lezyonlarının, ülserlerin oluşumuna yol açar. Otonom sinir liflerinin tutulumu, terlemesi olmayan kuru ve kolay çatlak oluşan sert deriye neden olarak infeksiyonlar için uygun ortam oluşturur (Tablo 50.1).

Nöropatik ülserler, ayağın plantar yüzünde, basınç noktalarında sıklıkla 1. metatarso falangeal eklemden oluşur. Genel olarak sirküler, zımba deliği biçiminde, ağrısız ve aylarca hastanın fark etmediği tipik lezyonlardır. Ağrının varlığı infeksiyon oluşumunu gösterir.

Tablo 50.1. Nöropati ve diyabetik ayak\*

	Etki	Sonuçlar
<b>Otonom</b>	Terlemede azalma, kuru deri, çatlak ve fisürler	İnfeksiyon
<b>Duyusal</b>	Duyu almada, travmaya (mekanik, kimyasal ya da termal) karşı hissizlik	Ülserasyon İnfeksiyon Amputasyon
<b>Motor</b>	Kas atrofisi, Yürüyüş değişiklikleri, Yeni basınç noktaları	Ayak deformiteleri Ülserasyon İnfeksiyon Amputasyon

\*Charcot Ayağı bu üçünün birlikte etkilenmesi ile meydana gelir.

Klasik nöropatik ayak deformitelerinin oldukça iyi tanımlanmış ve komplike olmuş tipi 'Charcot ayağı'dır (Şekil 50.2). Nöropatik osteodistrofi de denir. Progresif bir seyir gösteren bu klinik durumda ayak kemiklerindeki kırıklar ve eklemlerde oluşan bozulmalar ayak deformitelerinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu deformitelerin görülme oranı %0.15 ile %29 arasında değişmektedir. Klinik ve radyolojik bulgular ile tanı konur ve sınıflandırılır. Charcot ayağının gelişimsel döneminde belirgin yumuşak doku şişliği ve çeşitli eklem dislokasyonları görülür. Koalisyon döneminde yumuşak doku şişliği geriler ve kemik kallus proliferasyonu başlar. Rekonstrüksiyon döneminde iskemik ankiloz ve hipertrofik proliferasyon oluşur<sup>3,4</sup>.

Periferik nöropatiye bağlı olarak baş parmak deformitesi, varus deformitesi, hallux valgus gibi deformiteler de gelişip, ülserlere zemin hazırlar<sup>3</sup>.

### 50.1.2 İskemik Ayak

*Diabetes mellitus* mikro ve makrovasküler hastalıklara neden olur. Makrovasküler hastalık diyabetik olmayanlardakine benzerdir ancak diyabetiklerde daha siktir. Genellikle her iki alt ekstremitede, daha genç yaşlarda oluşur ve hızlı ilerler.

Diyabetik iskemik ayakta hem istirahatte hem de geceleri artan ağrı vardır. Sıcak uygulama, ayağın yukarı kaldırılması ve egzersiz ağrıyı arttırır. Ayak sarkıtıldığında şişlik ve kızarıklık olup kapiller dolum süresi uzamışsa, ayak yukarı kaldırıldığında renk solar ve nabız alınamazsa iskemik ayak



Şekil 50.2. Charcot ayağı

(vasküler yetersizlik) vardır. Ayaktaki damarlarda nabız alınmaz ve soğuk hissi vardır.

İskemik ayakta; iskemi ilerledikçe deride parlaklık ve deri altı dokusunda incelme ve atrofi ile kıllarda dökülme ve tırnak değişiklikleri oluşur. Tırnaklar kalınlaşır ve fungal enfeksiyonlar gelişir.

Diyabetik iskemik ayakta deri değişiklikleri, iskemi ve anoksi ile enfeksiyonun kolayca ilerlemesi sonucunda yavaş ilerleyen, giderek genişleyen ülserasyonlar oluşur ve kemiğe kadar ulaşır<sup>5</sup>.

## 50.2 DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ

Ayağın basınç anormallikleri ülser oluşumu için kolaylaştırıcı bir faktördür. Nöropatik ayakta basınç, ayak tabanında eşit olarak dağılmamıştır. Basınç daha çok topuk, metatars başları ve nasır oluşan bölgelerde yoğunlaşmıştır. Bu yüksek basınç bölgeleri, ülser oluşumu için son derece uygun yerlerdir. Ancak nöropati yoksa, sadece yüksek basınç ülser gelişimi için yeterli değildir.

Yüksek basınç bölgelerinde birkaç milimetre kalınlığa varan aşırı keratinleşme sonucu nasır oluşur. Nasır basınç yükünü artırır ve likefaksiyon nekrozu geliştiğinde ülserlere neden olabilir. Yüksek basınç bölgelerinde nasır bulunması ülser habercisi olarak kabul edilir.

Tırnaklar da diyabetik ayak gelişiminde önemli rol oynarlar. Tırnak batması yara oluşmasıyla sonuçlanabilir. Tırnakların



uzun bırakılması da, çok kısa ve derin kesilmesi de ülser oluşmasına neden olabilir.

Daha önce ülser geçirilmiş olması ya da bacak amputasyonu öyküsü, ileride ülser olabileceğinin habercileridir.

Retinopati veya nöropatinin varlığı ülser riskini artırır. Kötü metabolik kontrol, alkol ve sigara bağımlılığı ve asıl önemlisi, diyabetik hasta eğitimi almamak önemli risk faktörleridir.

Diyabetik hastanın sosyal durumunun kötü olması, vücut hijyenine yeterli ölçüde dikkat etmemesi ve yaşlılık diğer risk faktörleridir<sup>5,6</sup>.

## 50.3 DİYABETİK AYAK ÜLSERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Diyabetik ayak ülserleri (Şekil 50.3) çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır. Tüm dünyada kabul gören bir sınıflama henüz yoktur, ama kullanım kolaylığı nedeni ile Wagner sınıflaması en sıklıkla kullanılanıdır. Bu sınıflamaya göre diyabetik ayak 5 dereceye ayrılır<sup>7</sup>:

**0 derece:** Ülser yok, fakat ülser yönünden riskli bir ayak. Düzenli aralıklarla izlem ve titiz ayak bakımı ve hasta eğitimi gerekir. Böylece ülser gelişimi önlenir.

**1. derece:** Yüzeysel ülser vardır, fakat enfeksiyonun klinik bulguları yoktur.

**2. derece:** Derin ve penetre bir ülser vardır, sıklıkla yumuşak doku enfeksiyonu eşlik eder, derin abse oluşumu veya osteomyelit yoktur.



Şekil 50.3. Wagner sınıflamasına göre diyabetik ayak ülserleri

**3. derece:** Derin ülserle birlikte abse oluşumu veya osteomyelit de vardır.

**4. derece:** Ayağın bir bölümünde gangren vardır.

**5. derece:** Ayağın hemen tamamında gangren vardır.

Günümüzde Wagner sınıflaması dışında, diyabetik ayak ülserlerini büyüklük, derinlik, infeksiyon ve iskemi varlığına göre değerlendiren University of Texas ve PEDIS gibi sınıflamalar özellikle gelişmiş araştırma merkezlerinde kullanılmaktadır.

#### 50.4 DİYABETİK AYAĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ, TEDAVİ VE HASTA EĞİTİMİ

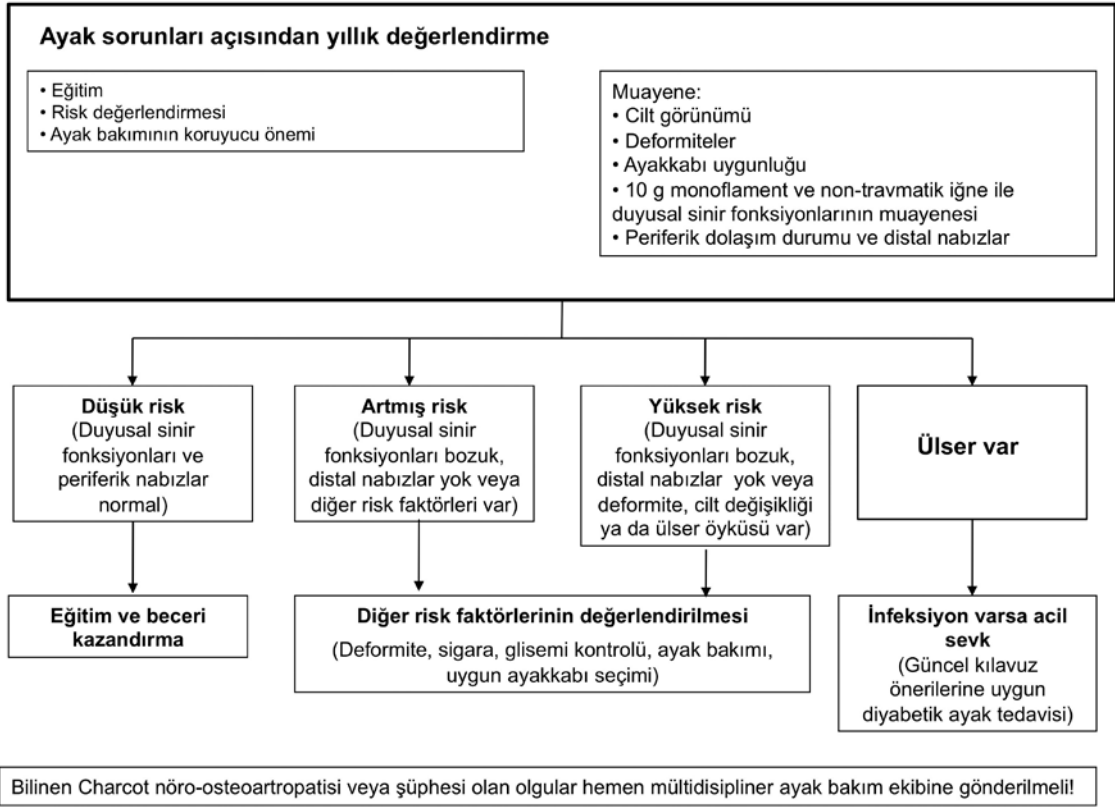
Diyabetik ayak tedavisi mutlaka mültidisipliner bir yaklaşımla diyabetik ayak ekibi tarafından yapılmalıdır. Bu yaklaşım amputasyonları azaltmaktadır. Ekipte endokrinolog veya diyabet konusunda eğitim almış bir hekim, diyabet eğitim hemşiresi, diyabet diyetisyeni, podiyatrist veya podolog, ortopedist, plastik cerrah, damar cerrahi, infeksiyon hastalıkları uzmanı ve psikiyatrist bulunmalıdır. Yakın zamana kadar ülkemizde podiyatri, bir meslek grubu olarak tanımlanmamıştı. Resmi Gazete'nin 26.4.2011 tarihli sayısında yayınlanan ve tanımı olmayan Sağlık Mesleklerini düzenleyen 6225 sayılı kanuna göre "podolog" tanımı yapılmıştır. Kocaeli Üniversitesinde 16 Kasım 2011 tarihinde yapılan 'Diyabetik Ayak Çalıştayı' sonrasında Üniversitemiz Sağlık Hizmetleri

Meslek Yüksek Okulu bünyesinde 2 yıllık bir program açılmasına karar verilerek YÖK'ün onayına sunulmuş ve kabul edilmiştir.

Diyabetik ayak ekibinin en öncelikli görevi, diyabetik ayak ülserlerinin oluşmasını önlemektir. Bu riskli hastaların belirlenmesi, risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, iyi metabolik kontrolün sağlanması ve diyabetik hastaların eğitimi ile sağlanabilir. Eğer diyabetik ayak yarası gelişmişse tedavi yöntemleri ve gerekirse amputasyon kararı bu ekip tarafından verilir (Şekil 50.4).

Diyabetik hastanın her muayenesinde çorabı çıkartılarak ayağı mutlaka muayene edilmeli, parmak araları kontrol edilmelidir. Nöropatik, iskemik veya nöroiskemik değişiklikler belirlenmelidir. Bu amaçla 10 gramlık bası yapan Semmes-Weinstein monofilamenti ile ayak tabanında değişik noktalara, monofilament 90 derece kıvrılacak ölçüde basınç uygulanır, hastanın hissetmemesi ülser riskinin bir göstergesidir (Şekil 50.5). Nöropatik ayakta 128 Hertzlik titreşim uygulanabilen bir diyapozon ile vibrasyon duyusunun azalmış veya kaybolmuş olduğu saptanabilir. Periferik nabız muayenesi, ayak bileği-brakiyal basınç indeksi (ABI) ve doppler ultrasonografi ile vasküler hastalık aranmalıdır. Eğer tedavi için gerekli ise konvansiyonel anjiyografi (uygun olmayan hastalarda manyetik rezonans-anjiyografi) yapılmalıdır<sup>8</sup>.

Muayenede ayakta ülser saptanırsa öykü ve dikkatli fizik muayene ile değerlendirilir. Yaranın süresi, genişliği, derinliği,



Şekil 50.4. Diyabetli hastalarda ayak sorunlarına yaklaşım<sup>8</sup>

kokusu, osteomyelit varlığı belirlenir ve aldığı tedaviler sorgulanır. Yaranın iskemik veya nöropatik mi olduğu ayırt edilir. Ateş ve lökositoz varlığı kliniğin ağırlığını gösterir<sup>8</sup>.

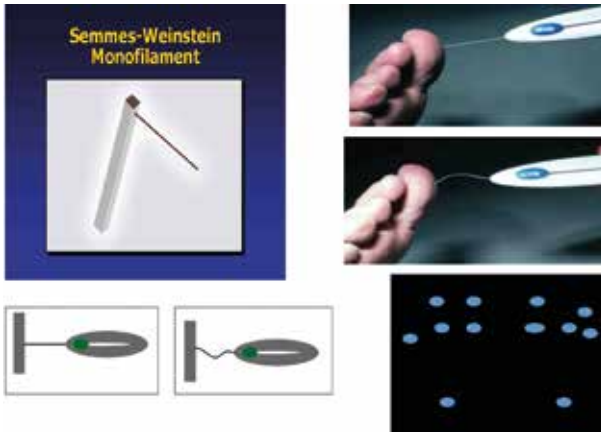
Diyabetik ayak yarası ilk görüldüğünde yaranın temizlenmesi, nekrotik ve gangrenli dokuların debridmanı, yaranın kemik ile temasının ve yabancı cisim varlığının araştırılması gerekir. Derin doku örneği alınarak kültür için gönderilir. Debridmanı yapılmış ülser düzenli bir şekilde takip edilmelidir. Ağır infeksiyon varsa intravenöz, hafif infeksiyonlar için oral antibiyotikler, hastanın renal ve hepatik fonksiyonları,

ilaç alerjisi öyküsü göz önünde bulundurularak seçilir ve uygun doz belirlenir, antibiyogram sonuçları ve klinik yanıt göre düzenlenir. Osteomyelit yoksa antibiyotik tedavisi ortalama iki hafta sürmelidir. Osteomyelit varlığında gerekli ise infekte kemiğin rezeksiyonu yapılmalıdır<sup>8-10</sup>.

Diyabetik hastanın ayak ülseri iskemik ise, revaskülarizasyon sağlanmalıdır. Otojen doku ile femoro-distal bypass, stent, endarterektomi, subintimal anjiyoplasti gibi yöntemler uygulanabilir.

Ülserli ayakta, dolaşım yeterli olsa bile, mekanik yük kaldırılmazsa iyileşmez. Bu nedenle yatak istirahati önerilir. Hastanın koltuk değneği ve özel ortopedik cihazlar kullanması yara üzerindeki basıncı kaldırmada ve yara iyileşmesinde önemli katkı sağlar<sup>6</sup>. Bazı durumlarda hiperbarik oksijen tedavisi, yaraya negatif basınçlı ve vakum destekli aspirasyon yapan aletler, kimyasal debridman yapan yara örtüleri uygulanabilir<sup>11</sup>.

Ayak ülserleri tekrarlayıcıdır. Dolayısıyla hasta bu konuda bilgilendirilmeli, ağrı hissi yoksa travmalardan korunma yolları öğretilmelidir.



Şekil 50.5. Nöropati varlığının değerlendirilmesi

## 50.5 HASTA EĞİTİMİ

Diyabetik ayak gelişimi ve nökslerin önlenmesi rutin ayak muayenesi ve hastanın eğitimi ile mümkündür. Bu diyabetik ayak tedavi ve takip ekibinin işbirliği ile sağlanır.

Hastaya sigara kullanmaması, her gün ayaklarını ılık suyla yıkayıp özellikle parmak aralarını kurulaması ve gerekirse ayna kullanarak düzenli kontrol etmesi öğretilmelidir. Ayak cildi kuru ise vazelinli nemlendiriciler kullanılmalı, ancak parmak aralarına uygulanmamalıdır. Tırnaklar düz kesilmeli, derin kesmekten kaçınılmalı ve bu işlem tercihen banyo sonrası yapılmalıdır.

Hastaların ayakları üşüdüğünde pamuklu veya yün çorap giymeleri, asla ısıtılmış tuğla, sıcak şişe, soba veya elektrikli battaniye gibi ısıtıcıları bu amaçla kullanmamaları vurgulanmalıdır. Çorapsız ayakkabı giyilmemelidir. Çoraplar her gün değiştirilmeli, çorabın konçları (lastikleri) sıkılmamalı, yamalı ve dikişli çoraplar kullanılmamalıdır. Ayakkabılar ayağa uygun olmalı, ayakta deformateler varsa buna uygun ayakkabı sağlanmalıdır. Ayakkabıların içi giymeden önce yabancı cisim, pürüzlü yüzey ve olası yırtık açısından kontrol edilmelidir. Çıplak ayakla kesinlikle yürünmemeli, ayakların çok sıcak veya çok soğuk ile temasından kaçınılmalıdır.

Her gün yapılması gereken düzenli fiziksel aktiviteye ilaveten, hastalara gün içinde fırsat buldukça yapmaları için ayak egzersizleri öğretilmelidir. Bu egzersizler bacak ve ayak kaslarının güçlenmesini sağlar ve kan dolaşımını artırır.

## 50.6 SONUÇ

Diyabetik ayak ülserleri diyabetin artışına paralel olarak sıklıkla rastlanan, morbidite ve mortalitesi yüksek olan sorunlardır. Hastaneye yatış, ilaçlar ve cerrahi tedavi maliyeti, işini kaybetme, sakatlık, ailede gerginlik gibi nedenlerle, ağır bir sosyal ve ekonomik yük oluşturur.

Diyabetli hastayla ilgilenen doktor açısından ekstremitayı kurtarmak, istisnai bir durum değil, kural olmalıdır. Uygulanacak diyabetik ayak önleme, bakım ve tedavi programı; hastanın ve aile bireylerinin eğitimi, riskli ayağın tanınması, akut ayak hastalığının tedavisi, ilave problemlerin önlenmesini kapsamalıdır.

En iyi çözüm mültidisipliner yaklaşımla diyabetik ayak oluşmasını önlemektir ve bu şekilde pek çok ayak kurtulabilecektir.

### KAYNAKLAR

1. 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*, 31(8): 1679-85, 2008.
2. Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 22(3):382-87, 1999.
3. Clayton W, Elasy TA. A review of the pathophysiology, classification and treatment of foot ulcers in diabetes patients. *Clinical Diabetes*, 27(9): 52-58, 2009.
4. Synder RJ, Kirsner RS, Warriner RA 3rd, et al. Consensus recommendations on advancing the standard of care for treating neuropathic foot ulcers in patients with diabetes. *Ostomy Wound Management*, 56(Suppl.4): S1-S24, 2010.
5. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study. *Diabetes Care*, 32(5): 822-27, 2009.
6. Cavanagh PR, Bus S. Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing. *A J Vasc Surg*. 52(3 Suppl): 375-435, 2010.
7. Wagner FW. The dysvascular foot: a system of diagnosis and treatment. *Foot Ankle*, 2: 64-122, 1981.
8. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diyabetik ayak ülserleri. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 6. Baskı, Bayt Matbaası, Ankara 2013, s. 139-47.
9. Joseph WS, Lipsky BA. Medical therapy of diabetic foot infections. *J Vasc Surg*, 52(3 Suppl): 675-715, 2010.
10. Cardinal M, Eisenbud DE, Armstrong DG, et al. Serial surgical debridement: a retrospective study on clinical outcomes in chronic lower extremity wounds. *Wound Repair Regen*, 17(3): 306-11, 2009.
11. Duzgun AP, Satir HZ, Ozozan O, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers. *J Foot Ankle Surg*, 47(6): 515-19, 2008.

**Prof. Dr. Engin GÜNEY**

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, AYDIN

### ÖZET

Seksüel disfonksiyon diyabetli kadın ve erkeklerde, diyabeti olmayanlara göre daha sık görülür. Diyabetli erkeklerde seksüel işlev bozuklukları uyarılma, ereksiyon, ejakülasyon bozuklukları ve ağrı gibi sorunları kapsamına karşın; ereksiyon sorunları ön planda olduğundan 'erektil disfonksiyon' tanımı kullanılır. ED, en az üç aydır tatmin edici seksüel performans için yeterli ereksiyonun sağlanması ve sürdürülmesinde kalıcı ya da tekrarlayıcı yetersizlik olarak tanımlanmaktadır. Erektil disfonksiyon patogeneğinde organik ve psikojenik faktörler rol oynar. Diyabetli hastalarda vaskülopati, nöropati, insülin direnci ve hipogonadizm ön plana çıkan faktörlerdir. Diyabetli erkeklerde seksüel disfonksiyon tedavisinde yaşam tarzı değişikliği, iyi glisemik kontrol ve gerektiğinde testosteron replasmanı yanı sıra, ilk tercih edilen ilaçlar fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleridir. Bunların yeterli olmadığı olgularda intrakavernöz enjeksiyonlar, eksternal vakum tedavisi ve penil protez uygulanabilir.

Kadında seksüel disfonksiyon cinsel istek, uyarılma, ağrı ve orgazm bozuklukları şeklinde görülür. Cinsel istek ve uyarılma bozuklukları 'kadın seksüel ilgi/uyarılma bozukluğu' olarak, vaginismus ve ağrılı cinsel temas durumları da 'genito-pelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu' olarak birlikte değerlendirilir. Geçici seksüel sorunlardan ayırt etmek için bu bozuklukların en az altı aydır devam etmesi gereklidir. Kadında seksüel disfonksiyon patogeneğinin erkeklerdeki seksüel disfonksiyondan en önemli farkı, fizyolojik faktörler yerine sosyal ve psikolojik bileşenlerin daha ön planda olmasıdır. Kadın seksüel disfonksiyonunda tedavi seçenekleri yaşam tarzı değişikliği, glisemik kontrol, psikoterapi, gerektiğinde antidepresan tedavi ve postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisidir.

Seksüel disfonksiyon seksüel istek, uyarılma, orgazm ve çözülme şeklinde döngüsel olarak işlev gören seksüel yanıtta bozukluklar ile karakterize bir durumdur, her iki cinste de görülür ve yaşla birlikte artar. Ortalama yaşam süresinin artışı, yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve bununla birlikte seksüel disfonksiyonun hastalar tarafından daha fazla kabul edilerek hekime başvurma oranının artması gibi nedenlerle görülme oranları giderek artmaktadır. Her iki cinste orta yaş ve üzerindekiilerin %10-25'inde seksüel disfonksiyon görülmektedir<sup>1</sup>. Bu oran yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. Seksüel disfonksiyon birçok nedene bağlı olarak gelişebilir; psikososyal, metabolik, vasküler sorunlar ve ilaçlar bu nedenlerin başında gelir ve birden fazla sorunun bir arada olması sık rastlanan bir durumdur. Seksüel disfonksiyona yol açan nedenler arasında diyabet önemli bir yer tutar. Bu bölümde diyabete bağlı olarak görülen seksüel disfonksiyon fizyopatoloji, tanı ve tedavisi ele alınacaktır.

### 51.1 DİYABETLİ ERKEKTE SEKSÜEL DİSFONKSİYON

Diyabetli erkeklerde seksüel disfonksiyon yaygın olmakla birlikte, yakın zamanlara kadar bu konudaki uygulamaların yetersiz olduğu bilinmektedir. Bu nedenle son yıllarda buna yönelik tanı ve tedavi yaklaşımları giderek artmaktadır. Diyabetli erkeklerde cinsel işlev bozukluklarının uyarılma, ereksiyon, ejakülasyon bozuklukları ve ağrı gibi sorunları kapsamına karşın, ereksiyon sorunları ön plandadır. Bu nedenle cinsel işlev bozukluklarının tamamını içerecek şekilde kullanılan impotans yerine erektil disfonksiyon (ED) tanımı kullanılmaya başlamıştır. ED, en az üç aydır tatmin edici seksüel performans için yeterli ereksiyonun sağlanması ve sürdürülmesinde kalıcı ya da tekrarlayıcı yetersizlik olarak tanımlanmaktadır<sup>2</sup>.

Eretil disfonksiyon, 45 yaş altındaki erkeklerde %5 oranında görülürken, 75 yaş üzerinde prevalans %50'ye çıkmaktadır<sup>3</sup>. Diyabetli erkeklerde, diyabeti olmayanlara göre, 3 kat daha fazla ED görüldüğü bildirilmiştir<sup>4</sup>. Diyabetli hastalarda ED 10-15 yıl daha erken başlar, daha ağır seyrederek ve ilaçlara daha az yanıt verir<sup>5</sup>. Çalışmalarda diyabetli erkeklerde ED

oranı %33 ve %75 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir<sup>6</sup>. Hasta yaşı ve diyabet süresi ED gelişme riski ile ilişkilidir. Tip 1 diyabetli hastalarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalara<sup>7</sup> karşın, çoğu çalışmada tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda ED görülme riskinin benzer olduğu gösterilmiştir<sup>8,9</sup>. Tanı konmamış tip 2 diyabetli hasta oranlarının yüksek

Tablo 51.1. Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF)

1. Son 4 hafta içindeki cinsel faaliyetleriniz sırasında peniste sertleşme ne sıklıkta oldu? 0 Cinsel aktivite olmadı 1 Hiç ya da hemen hemen hiç 2 Nadiren (yarısından daha azında) 3 Bazen (yaklaşık yarısında) 4 Çoğunlukla (yarısından daha fazlasında) 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)	9. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla boşaldınız? 0 Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki olmadı 1 Hiç ya da hemen hemen hiç 2 Nadiren (yarısından daha azında) 3 Bazen (yaklaşık yarısında) 4 Çoğunlukla (yarısından daha fazlasında) 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
2. Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılmayla oluşan sertleşmelerin ne kadarı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi? 0 Cinsel aktivite olmadı 1 Hiç ya da hemen hemen hiç 2 Nadiren (yarısından daha azında) 3 Bazen (yaklaşık yarısında) 4 Çoğunlukla (yarısından daha fazlasında) 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)	10. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla orgazm hissi yaşadınız? 0 Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki olmadı 1 Hiç ya da hemen hemen hiç 2 Nadiren (yarısından daha azında) 3 Bazen (yaklaşık yarısında) 4 Çoğunlukla (yarısından daha fazlasında) 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
3. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki girişimlerinde birleşme ne sıklıkla mümkün oldu? 0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım 1 Hiç ya da hemen hemen hiç 2 Nadiren (yarısından daha azında) 3 Bazen (yaklaşık yarısında) 4 Çoğunlukla (yarısından daha fazlasında) 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)	11. Son 4 hafta içinde ne sıklıkla cinsel istek duyduunuz? 1 Hiç ya da hemen hemen hiç 2 Nadiren (yarısından daha azında) 3 Bazen (yaklaşık yarısında) 4 Çoğunlukla (yarısından daha fazlasında) 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
4. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler sırasında hangi sıklıkta sertleşmeyi sürdürebildiniz? 0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım 1 Hiç ya da hemen hemen hiç 2 Nadiren (yarısından daha azında) 3 Bazen (yaklaşık yarısında) 4 Çoğunlukla (yarısından daha fazlasında) 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)	12. Son 4 hafta içinde cinsel isteğinizin düzeyini nasıl değerlendiriyorsunuz? 1 Çok az veya hiç yok 2 Düşük 3 Orta 4 Yüksek 5 Çok yüksek
5. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız? 0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım 1 Aşırı zorlandım 2 Çok zorlandım 3 Zorlandım 4 Biraz zorlandım 5 Hiç zorlanmadım	13. Son 4 hafta içindeki cinsel hayatınızdan genel olarak ne kadar memnundunuz? 1 Hiç memnun değildim 2 Az memnundum 3 Yarı yarıya memnundum 4 Orta derecede memnundum 5 Çok memnundum
6. Son 4 hafta içinde kaç kez cinsel ilişki girişiminde bulundunuz? 0 Hiç girişimde bulunmadım 1 1-2 kez 2 3-4 kez 3 5-6 kez 4 7-10 kez 5 10'dan fazla	14. Son 4 hafta içinde eşinizle cinsel ilişkiniz ne kadar tatmin edici idi? 1 Hiç tatmin edici değildi 2 Pek tatmin edici değildi 3 Ne tatmin edici idi, ne de değildi 4 Orta derecede tatmin edici idi 5 Çok tatmin edici idi
7. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki girişimleriniz ne sıklıkla tatmin edici idi? 0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım 1 Hiç ya da hemen hemen hiç 2 Nadiren (yarısından daha azında) 3 Bazen (yaklaşık yarısında) 4 Çoğunlukla (yarısından daha fazlasında) 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)	15. Son 4 hafta içinde sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz? 1 Çok düşük 2 Düşük 3 Orta derecede 4 Yüksek 5 Çok yüksek
8. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkilerden ne kadar zevk aldınız? 0 Cinsel ilişki olmadı 1 Hiç zevk almadım 2 Pek zevk almadım 3 Az derecede zevk aldım 4 Çok zevk aldım 5 Son derece zevk aldım	

**Değerlendirme:** Ereksiyon işlevi uluslararası değerlendirme formu kullanarak erektil disfonksiyonun sınıflandırması (1,2,3,4,5 ve 15. sorulara verilen yanıtların toplamı)

Eretil fonksiyon alanı skoru	ED sınıflaması
6-10	Ağır
11-16	Orta
17-25	Hafif
26-30	Eretil disfonksiyon yok



**Tablo 51.2. Organik ve psikojenik erektil disfonksiyon ayrımı**

Organik	Psikojenik
Yavaş başlangıç	Ani başlangıç
Sabah ereksiyonları yok ya da azalmış	Normal sabah ereksiyonları
Normal seksüel öykü	Sorunlu seksüel öykü
Normal libido	İlişki sorunları
Sürekli	Özel durumlar

olduğu bilinmektedir. Hastaların %12-30'unda erektil disfonksiyonun diyabetin ilk bulgusu olduğu, ED ile başvuran hastaya diyabet tanısı konduğu bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda sıklıkla birlikte bulunan hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite yanı sıra sedanter yaşam, sigara kullanımı ve otonom nöropati de ED için risk faktörleridir<sup>10</sup>. Psikolojik, vasküler, hormonal faktörler ve ilaçlar da sorunun ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Eretil fonksiyonu etkileyebilen ilaçlar arasında diüretikler (tiyazidler, spironolakton), antihipertansifler (kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler), antilipidemik ilaçlar, antidepressanlar başta olmak üzere santral sinir sistemini etkileyen ilaçlar ve antihistaminikler sayılabilir<sup>11</sup>.

Eretil disfonksiyon tanısı, klinik değerlendirme ile birlikte hastanın yakınmalarına bağlı olarak konduğundan hastadan medikal, seksüel ve psikososyal durumu içeren dikkatli bir öykü alınmalıdır. Hastaların büyük bölümünün seksüel yakınmaları ile ilişkili olarak hekim tarafından sorulmadıkça konuşmadıkları unutulmamalıdır. Konunun duyarlılığı nedeniyle bu öykünün sağlıklı alınabilmesi için uygun ortamın sağlanması gereklidir. Bu değerlendirmenin daha sağlıklı yapılabilmesi için *Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi* (International Index of Erectile Function; IIEF) kullanılabilir. IIEF örneği ve bu form aracılığı ile yapılan erektil disfonksiyon sınıflandırması Tablo 51.1'de görülmektedir<sup>12</sup>. Bunu iyi bir fizik muayene izlemelidir. Burada sekonder seks karakterlerinin değerlendirilmesi unutulmamalıdır. Hormon tetkikleri testosteron düzeyinin yanı sıra luteinizan hormon (LH), prolaktin (PRL) ve TSH düzeylerinin ölçümünü de içermelidir<sup>13</sup>. Ayrıca gerekli görüldüğünde nörolojik ve doppler ultrasonografi (USG) başta olmak üzere vasküler yapıya yönelik ileri tetkikler de yapılabilir. Erkeklerde seksüel disfonksiyonun organik ve psikojenik nedenlerinin ayırımında dikkate alınması gereken faktörler Tablo 51.2'de sunulmuştur<sup>6</sup>. Ancak organik ve psikojenik faktörlerin bir arada bulunabileceği de dikkate alınmalıdır.

### 51.1.1 Fizyopatoloji

Ereksiyonun gerçekleşmesinde temel faktör, cinsel uyarı sonrası korpus kavernozumdaki düz kas elemanlarının gevşemesini takiben sinüzoidlerin kan ile dolmaya başlamasıdır. Nitrik oksit (NO), kavernoöz düz kas hücresi içine girerek sıklık guanozin monofosfat (cGMP) sentezine aracılık eder.

cGMP, düz kas hücresinde kalsiyum düzeyini azaltır ve kavernoöz düz kasın gevşemesini sağlayarak ereksiyonun başlatılmasını ve sürdürülmesini sağlar. Genişleyen sinüzoidler ile tunika albuginea arasında venüllerin kompresyonu, venöz akışın azalmasına ve dolayısı ile kanın korpus kavernozum içinde tutulmasına neden olur. Bu mekanizmanın herhangi bir aşamasındaki bozukluk ED ile sonuçlanır.

Eretil disfonksiyon patogenezi çok faktörlüdür, organik ve psikojenik faktörler rol oynar. Diyabetli hastalarda vaskülopati, nöropati, insülin direnci ve hipogonadizm ön plana çıkan faktörlerdir. Vaskülopati mikroanjyopati, makroanjyopati ve endotel disfonksiyonunu içerir. Makrovasküler bozukluk penise gelen kan akımını sınırlar. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, ateroskleroz gibi vasküler endotel hasarına yol açan durumlarda da erektil fonksiyonlar bozulur. Endotel disfonksiyonu, erektil disfonksiyon ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ortak noktayı oluşturmaktadır<sup>14</sup>. Bu nedenle ED olan hastalarda asemptomatik de olsa koroner arter hastalığına yönelik araştırma yapılması önerilmektedir<sup>15</sup>. ED'li hastanın hekime başvurması ya da sorgulama sırasında ortaya konması kardiyovasküler hastalığa göre daha kolay olduğundan bu hastalarda yapılacak kardiyovasküler değerlendirmenin hastanın yaşamını kurtarabileceği iddia edilmektedir<sup>16</sup>. Mikrovasküler hastalığın yol açtığı somatik ve otonom nöropati erektil merkeze penisten gelen duysal uyarılarda bozulma ve korpus kavernozumdaki düz kasların gevşemesi için gerekli olan parasempatik aktivitenin azalması yoluyla ED gelişimine katkıda bulunur<sup>17</sup>.

İnsülin direncine bağlı olarak seks hormonu bağlayıcı globulin (sex hormone binding globulin; SHBG) düzeylerinde azalma, viseral yağ dokusunda aromataz aktivitesinin artışı sonucunda testosteronun östradiole dönüşümünde artış, LH ve testosteron salgılanmasında azalmaya neden olan leptin direnci ve gonadotropin salgılatıcı hormon ve LH salgılanmasını baskılayan inflamatuvar medyatör düzeylerinde artış gibi nedenler sonucunda diyabetli hastalarda ortaya çıkan testosteron eksikliği de ED gelişimine katkıda bulunur<sup>18</sup>. Testosteron düzeylerinin libido ve erektil fonksiyonla doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir ve düşük testosteron düzeyi ile seksüel disfonksiyon arasında korelasyon olduğu açıkça ortaya konmuştur<sup>19</sup>. Yapılan çalışmalarda toplumda diyabet insidansındaki artış ile fertilité ve doğum oranlarında azalma arasında bir ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>20</sup>. Bunun diyabetli hastalarda spermatogenezde görülen bozukluklarla ilişkili olabileceği düşünülmekle birlikte bu konuda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı yayınlarda sperm sayısı, volümü ve motilitesinde azalma olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda ise bu parametrelerde değişiklik saptanmamıştır<sup>21</sup>.

### 51.1.2 Tedavi

Diyabetli erkeklerde seksüel disfonksiyon tedavisinde uygulanabilecek tedavi seçenekleri Tablo 51.3'de sunulmuştur. Bu hastalarda ilk yapılması gereken iyi glisemik kontrolün

**Tablo 51.3. Diyabetli erkeklerde seksüel disfonksiyon tedavi seçenekleri**

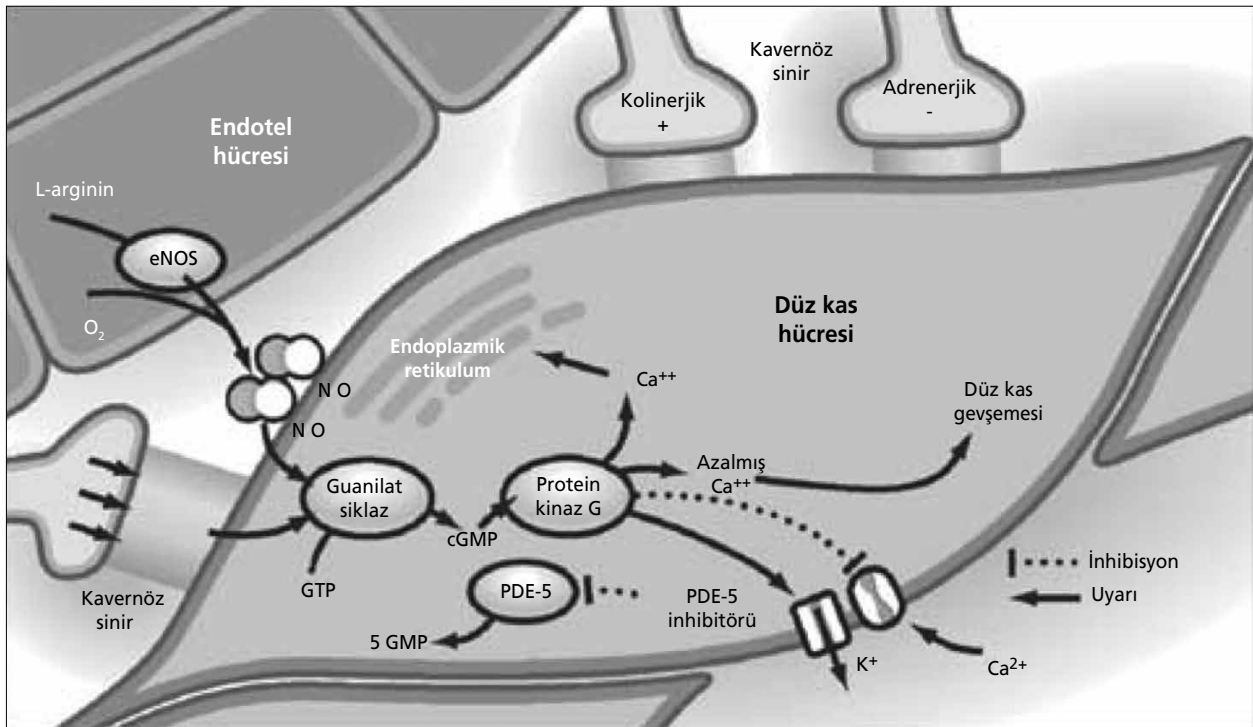
Yaşam tarzı değişikliği
Glisemik kontrol
Testosteron replasmanı (eksik olan hastalarda)
PDE-5 inhibitörleri (sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil)
İntrakavernöz enjeksiyon (papaverin, fentolamin, alprostadil)
Eksternal vakum tedavisi
Penil protez

sağlanmasıdır. İyi glisemik kontrol için hedeflenen glukozile hemoglobin (HbA1c) düzeylerine ulaşmak, bir başka deyişle kabul edilebilir sıklıkta hipoglisemi ile birlikte ulaşılabilen en düşük HbA1c düzeylerini elde etmek önemlidir. Bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmekle birlikte, birçok çalışmada iyi glisemik kontrolün erektil fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir<sup>22,23</sup>. Glisemik kontrolü sağlamak için uygulanan fizik aktivite artışı, sağlıklı beslenme ve kilo kaybını içeren yaşam tarzı değişikliğinin, endotel disfonksiyonu, insülin direnci ve düşük dereceli inflamatuvar durumun düzeltilmesi yolu ile diyabetli erkeklerde seksüel disfonksiyonun düzeltilmesine doğrudan katkıda bulunduğu da gösterilmiştir<sup>24</sup>. Bu hastalarda hipertansiyon ve dislipideminin de sıklıkla birlikte bulunduğu göz önüne alınarak normal kan basıncı ve lipid düzeylerinin sağlanmasına da önem verilmelidir.

Bunun yanı sıra hastanın tedavisinin gözden geçirilmesi gereklidir. Hastanın kullandığı ilaçlar arasında ED'ye katkıda bulunabilecek ilaçlar varsa bunlar değiştirilmelidir. Bununla

birlikte, hastanın değerlendirilmesinde testosteron düzeyi düşük saptanmışsa, gerekli önlemler alınarak testosteron replasmanı yapılması ED'yi düzeltereği gibi, hipogonadizmin diğer semptomlarını da ortadan kaldırabilir<sup>25</sup>. Belirgin hipogonadizmi olmayan hastalarda testosteron uygulaması ile ilgili bazı çalışmalarda olumlu veriler bildirilmekle birlikte sonuçlar çelişkilidir ve anlamlı görünmemektedir<sup>26</sup>. Sorunun psikojenik kökenli olduğu düşünüldüğünde hastalara psikolojik destek sağlanmalı ve buna yönelik tedavilere öncelik verilmelidir. Bu önlemlere rağmen düzelmeyen hastalarda ED'ye yönelik özel tedavi girişimlerine gereksinim söz konusudur. Bu tedavi planı hastanın semptomları göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Erektil disfonksiyon tedavisinde ilk sırada tercih edilen ilaçlar fosfodiesteraz tip 5 (phosphodiesterase 5; PDE-5) inhibitörleridir. Cinsel uyarı sırasında endotel kökenli NO salgılanması ve kavernöz sinirlerin uyarısı ile guanilat siklaz aktifleşir. Guanilat siklaz aracılığı ile guanozin trifosfat (GTP) siklik guanozin monofosfata dönüşür ve hücre içi cGMP düzeyleri artar. cGMP, kalsiyum (Ca<sup>++</sup>) düzeylerinin azalmasına ve bunun sonucunda korpus kavernozumda düz kasların gevşemesine yol açarak kan akımının artmasını ve doku genişlemesini sağlar. PDE-5 siklik guanozin monofosfatı parçalayarak penisin olağan durumuna dönmesini sağlar. PDE-5 inhibitörleri cGMP düzeylerinin artışı yoluyla vazodilatasyonun artmasına neden olur ve ereksiyon sağlanması ve sürdürülmesini sağlar. Ereksiyon sağlanması ile ilişkili mekanizma ve PDE-5 inhibitörlerinin etkisi Şekil 51.1'de görülmektedir<sup>27</sup>.



Kaminetsky J. Epidemiology and pathophysiology of male sexual dysfunction. *Int J Impot Res*, 20 (Suppl. 1): S3-S10, 2008

**Şekil 51.1. Eretil fonksiyon mekanizması ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin etkisi<sup>27</sup>.**

Kullanımda olan PDE-5 inhibitörleri sildenafil, vardenafil, tadalafil ve udenafil'dir. Sildenafil ve vardenafilin etkisi 30 dakikada başlar, maksimum etkiye 1 saatte ulaşır ve etki 4-6 saat kadar sürer. Udenafil de maksimum etkiye 1 saatte ulaşır ve etkisi 8-12 saat kadar devam eder. Tadalafilin ise yarı ömrü uzundur (17.5 saat), maksimum etkiye 2 saatte ulaşır ve etkisi 36-48 saat kadar sürebilir. Sildenafilin 50 mg dozda kullanılması önerilirken maksimum dozu 100 mg'dır. Vardenafil ve tadalafilin önerilen dozu 10 mg'dır. Etkinlik ve yan etkilere bağlı olarak 20 mg ya da 5 mg dozda kullanılabilir. Udenafilin önerilen dozu ise 100 mg'dır, gerektiğinde 200 mg kullanılabilir. Avanafil, lodenafil ve mirodenafil ise ülkemizde kullanımda değildir. Bunların yarı ömürleri kısadır, avantajları etkilerinin hızlı başlamasıdır. PDE-5 inhibitörlerinin başlıca yan etkileri baş ağrısı, yüzde kızarıklık, dispepsi, rinit ve kas ağrısıdır. Bu ilaçların kullanımı ile priapizm de görülebilir. PDE-5 inhibitörleri nitratların hipotansif etkilerini artırır, bu nedenle nitratlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. Son altı ay içinde kalp krizi, inme ya da ciddi aritmi geçirenlerde, kalp yetersizliği ve stabil olmayan anjina varlığında dikkatli kullanılmalıdır<sup>28-31</sup>.

Apomorfın paraventriküler nükleustaki dopamin reseptörlerini uyarak etki eder<sup>32</sup>. Sadece hafif olgularda yararlıdır ve diyabetli hastalardaki sonuçları umut verici değildir. İlaç tedavileri ile sonuç alınmadığında girişimsel yöntemler düşünülmelidir. Vazoaktif ilaçların intrakavernözal enjeksiyonu ereksiyona neden olur. Bu amaçla papaverin, fen-tolamin ya da alprostadil (prostaglandin E1) kullanılabilir. Alprostadil enjeksiyonu ile başarı oranı %90 civarındadır. En sık yan etkisi lokal ağrıdır, ayrıca priapizm görülebilir ve uzun süre kullanım sonrasında korporal fibrozis gelişebilir<sup>6</sup>. Cerrahi dışı diğer bir seçenek olan eksternal vakum tedavisinin başarı oranı %50-70 olarak bildirilmiştir<sup>33</sup>. Penil protezlerin organik ED'de başarı oranı ise %95'in üzerindedir<sup>34</sup>. En sık yan etkisi enfeksiyondur. Penil protez uygulaması son seçenek olarak düşünülmektedir, bu nedenle cerrahi dışı çözümlerin gelişmesi diyabetli hastalarda seksüel disfonksiyon tedavisinde penil protezlerin kullanımını azaltmıştır.

## 51.2 DİYABETLİ KADINDA SEKSÜEL DİSFONKSİYON

Kadında seksüel fonksiyonlar hormonlar ve psikolojik faktörler tarafından düzenlenir. Serotonin, dopamin, epinefrin, norepinefrin, histamin, opioidler ve gama aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterler seksüel fonksiyonları düzenleyici rol oynar. Östrojen, vaginal dokunun bütünlüğünün sürdürülmesinde, klitoral ve vaginal kan akımının sağlanmasında etkilidir. Androjenlerin ise özellikle libido üzerine olan etkilerinin önemli olduğu düşünülmektedir<sup>35</sup>. Bu hormonlardaki değişikliklerle birlikte psikolojik sorunlar kadında seksüel fonksiyonlarda bozukluğa yol açar.

Kadında seksüel disfonksiyon cinsel istek, uyarılma, ağrı ve orgazm bozuklukları şeklinde görülür. Bu bozukluklar dört grupta incelenir<sup>36</sup>:

1. *Hipoaktif cinsel istek*: Seksüel düşüncenin ya da seksüel aktivitenin kalıcı ya da dönemler halinde kaybolması,
2. *Seksüel uyarılma bozuklukları*: Cinsel heyecanlanma yetersizliği ya da heyecanın sürdürülememesi,
3. *Orgazmik bozukluklar*: Yeterli seksüel uyarılma sonrası orgazmik potansiyelin kalıcı ya da bazı dönemlerde kaybı,
4. *Seksüel ağrı bozuklukları*: Cinsel ilişki ya da ilişkisiz seksüel uyarı ile ilişkili olarak kalıcı ya da tekrarlayan genital ağrı.

Kadın seksüel disfonksiyonu ile ilgili bilgilerin yetersizliği nedeniyle tanımlamalar da zaman içinde değişiklikler göstermektedir. Son tanımlamalarda cinsel istek ve uyarılma bozuklukları 'kadın seksüel ilgi/uyarılma bozukluğu' olarak, vaginismus ve ağrılı cinsel temas durumları da 'genito-pelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu' olarak birlikte gruplandırılmıştır. Bu sınıflamada ayrıca bu tanımlamaları geçici seksüel sorunlardan ayırt etmek için bu bozuklukların en az altı aydır devam etmesi gerektiği bildirilmiştir<sup>37</sup>. Geniş epidemiyolojik araştırmalarda kadınlarda seksüel disfonksiyon görülme oranları %40-60 arasında bildirilmiş olup en yüksek oranlar postmenopozal kadınlarda görülmüştür<sup>38,39</sup>.

Kadında seksüel disfonksiyon için başlıca risk faktörleri yaşlanma, endokrinolojik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, nörolojik hastalıklar, genitouriner hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar ve bazı ilaçlardır. Endokrinolojik bozukluklar arasında diyabet önemli yer tutar. Diyabetli kadınlarda seksüel disfonksiyonun nondiyabetik kadınlara oranla daha fazla görüldüğü birçok çalışmada bildirilmiştir<sup>40,41</sup>.

Seksüel fonksiyonlarla ilgili yakınmalarını konuşmada özellikle kadınların zorlandıkları bilinmektedir. Bu nedenle kadında seksüel disfonksiyon değerlendirilmesi için uygun koşullarda alınacak iyi bir öykü yanı sıra kadın seksüel fonksiyon indeksi (female sexual function index: FSFI) skorları kullanılabilir. Seksüel fonksiyonların değerlendirildiği bir meta-analizde diyabetli kadınlarda FSFI skorlarının diyabeti olmayanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır<sup>42</sup>. Bu nedenle diyabet komplikasyonları değerlendirilirken seksüel fonksiyonların da rutin değerlendirme içine alınması önerilmektedir. FSFI form örneği Tablo 51.4'de sunulmuştur<sup>43</sup>. Kadın seksüel fonksiyon indeksinin 1 ve 2. soruları istekle ilişkilidir, bu sorulardan elde edilen puan 0.6 ile çarpılır. 3-6. sorular uyarılma ile ilişkilidir, bu sorulardan elde edilen puan 0.3 ile çarpılır. 7-10. sorular ıslanma ile ilişkilidir, bu sorulardan elde edilen puan da 0.3 ile çarpılır. 11-13. sorular orgazmla ilişkilidir, bu sorulardan elde edilen puan 0.4 ile çarpılır. 14-16. sorular ise memnuniyeti sorgulamaktadır,



bu sorulardan elde edilen puan 0.4 ile çarpılır. 17-19. sorular ağrı ile ilişkilidir, bu sorulardan elde edilen puan da 0.4 ile çarpılır. Sonuç olarak sorgulamada elde edilen puanlar 6 grupta değerlendirilir, bu grupların hepsinden maksimum 6 puan elde edilebilir. İndeksin toplam skoru olarak da en az 2, en çok 36 puan elde edilebilir. Bu skorlama sistemi seksüel fonksiyonlarda bozulmayı gösterebilmesi yanı sıra sorunun ne ile ilişkili olduğu hakkında da bilgi sağlamaktadır.

### 51.2.1 Fizyopatoloji

Kadınlarda seksüel disfonksiyon patogenezi karışık ve çok faktörlüdür, fizyopatolojide yer alan faktörler yeterince bilinmemektedir. Erkeklerdeki seksüel disfonksiyondan en önemli farkı fizyolojik faktörler yerine sosyal ve psikolojik bileşenlerin daha ön planda olmasıdır. Normal kadın seksüel yanıtı için sağlıklı duyuşsal ve otonom sinir sistemi ve vasküler yatak gereklidir. Kadın genital erektil dokusunda düz kas gevşemesi ve genital kan akımının artırılması vazodilatatif intestinal polipeptid (VIP) ve NO gibi nonadrenerjik nörotransmitterlerin etkisine bağlıdır. Kan akımı ve klitoral erektil fonksiyonun düzenlenmesi, erkeklerdeki erektil fonksiyona benzer şekilde NO/cGMP yoluyla olmaktadır. Fizyolojik seksüel aktivite için birçok hormonun düzeyinin de normal olması gerekmektedir. Diyabet, bu sistemleri etkileyerek seksüel disfonksiyona yol açar. Burada yer alan mekanizmalar hiperglisemi, enfeksiyonlar, vasküler ve nörolojik hasarlar ve hormonal bozuklukları içerir<sup>37</sup>.

Hiperglisemi vaginal muköz membranların hidrasyonunda azalmaya yol açar. Bunun yanı sıra hiperglisemi sonucunda genitoüriner enfeksiyon riski artar. Bunlar vaginal rahatsızlık ve ağrılı cinsel temas gibi sorunları ortaya çıkarır<sup>44</sup>. Diyabete bağlı vasküler ve nörolojik disfonksiyonlar, kadın genital sisteminde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açarak seksüel yanıtta bozukluğa neden olur. Ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu gibi vasküler bozukluklar uyarılmada azalmaya yol açmakta ve ağrı sonucunda seksüel fonksiyon bozulmaktadır. Ayrıca diyabetik nöropati de seksüel uyarıların iletilmesi ve seksüel yanıtın başlatılmasında sorunlar yaşanmasına neden olur. Diyabetli kadınlarda yaşanan seksüel sorunlarla androjen, östrojen ve SHBG düzeylerindeki değişikliklerin ilişkili olduğu da gösterilmiştir<sup>45</sup>.

Psikososyal sorunların seksüel disfonksiyonda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Depresyon, diyabetli kadınlarda seksüel disfonksiyonun ana belirleyicilerinden biridir<sup>46</sup>. Diyabet komplikasyonlarının gelişmesi de genel sağlık durumunu ve yaşam kalitesini etkileyerek seksüel performansı olumsuz etkiler<sup>47</sup>.

### 51.2.2 Tedavi

Kadın seksüel disfonksiyonunda tedavi seçenekleri Tablo 51.5'te sunulmuştur. Kontrollü çalışmalarda sağlıklı

Tablo 51.5. Kadın seksüel disfonksiyonunda tedavi seçenekleri

<input type="checkbox"/> Yaşam tarzı değişikliği
<input type="checkbox"/> Glisemik kontrol
<input type="checkbox"/> Psikoterapi
<input type="checkbox"/> Antidepresan tedavi (depresyon varsa)
<input type="checkbox"/> Hormon replasman tedavisi (postmenopozal kadınlarda)
<input type="checkbox"/> PDE-5 inhibitörleri (?)

beslenme, düzenli egzersiz ve kilo kontrolünü içeren yaşam tarzı değişikliklerinin FSFI skorlarını düzelttiği ve seksüel disfonksiyonu azalttığı gösterilmiştir<sup>48</sup>. Glisemik kontrolün diyabetin yol açtığı tüm sorunlarda olduğu gibi seksüel fonksiyonlar üzerine de olumlu etkileri olması doğaldır. Ayrıca glisemik kontrol genitoüriner enfeksiyon riskini azaltarak ve diyabet komplikasyonlarını önleyerek de seksüel disfonksiyon riskini azaltır. Bunun yanı sıra kadında seksüel disfonksiyonda psikososyal sorunların oynadığı rol göz önüne alındığında, psikolojik sorunların çözümü de seksüel disfonksiyonun düzeltilmesinde büyük önem taşır. Özellikle seksüel ağrı bozukluklarında psikolojik tedaviler yararlıdır<sup>49</sup>. Psikolojik desteğin çifte yönelik olarak planlanması daha yararlı olabilir. Psikoterapi yanı sıra gerektiğinde depresyonun medikal tedavisine öncelik verilmelidir.

Menopoz döneminde gelişen seksüel disfonksiyonda sağlıklı yaşam önerileri ve psikososyal yaklaşımları içeren hormon dışı tedaviler yanı sıra hormonal tedaviler de uygulanmaktadır<sup>50</sup>. Postmenopozal kadınlarda uygulanan hormon replasman tedavisi dışında, kadın seksüel disfonksiyonu için kullanılması önerilen spesifik bir tedavi yoktur. Testosteronun kadında libido üzerine etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Ancak seksüel yanıt birçok hormon ve hormon dışı faktörden etkilendiğinden testosteronun seksüel bozukluktaki rolünü değerlendirmek zordur. Bununla birlikte androjen uygulamasının yan etkileri de göz önüne alındığında kadında seksüel disfonksiyon tedavisinde yeri tartışmalıdır<sup>51</sup>. PDE-5 inhibitörlerinin NO aracılıklı düz kas gevşemesi ve vazodilatasyona yol açarak, teorik olarak kadında da seksüel fonksiyonlar üzerine olumlu etkiler göstermesi beklenir<sup>37</sup>. Ancak çalışmalarda bu ilaçların kullanımı ile çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmekle birlikte, hasta sayılarının azlığı ve birçok çalışmada da başarısız sonuçların bildirilmesi nedeniyle kadın seksüel disfonksiyonunda kullanıma girmesi için yeterli kanıt olmadığı düşünülmektedir<sup>52-55</sup>.

### KAYNAKLAR

1. McVary KT. Sexual dysfunction. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th edition. Eds: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. New York, Mc Graw Hill, 2012; pp. 374-80.
2. NIH consensus development panel on impotence. *JAMA*, 270: 83-90, 1993.
3. Greenspan SL, Korytkowski M, Resnick NM. *Geriatric Endocrinology*. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 9th edition. Eds: Gardner DG, Shoback D. New York, Mc Graw Hill, 2011; pp. 737-62.
4. Giugliano F, Maiorino M, Bellastella G, et al. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Int J Impot Res*, 22: 204-9, 2010.
5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol*, 151: 54-61, 1994.

6. Jackson G. Sexual dysfunction and diabetes. *Int J Clin Pract*, 58: 358-62, 2004.
7. Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, et al. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care*, 21: 1973-7, 1998.
8. Bacon CG, Hu FB, Giovannucci E, et al. Association of type and duration of diabetes with erectile dysfunction in a large cohort of men. *Diabetes Care*, 25: 1458-63, 2002.
9. Kalter-Leibovici O, Wainstein J, Ziv A, et al; Israel Diabetes Research Group (IDRG) Investigators. Clinical, socioeconomic, and lifestyle parameters associated with erectile dysfunction among diabetic men. *Diabetes Care*, 28: 1739-44, 2005.
10. Rosen RC, Wing RR, Schneider S, et al. Erectile dysfunction in type 2 diabetic men: relationship to exercise fitness and cardiovascular risk factors in the Look AHEAD trial. *J Sex Med*, 6: 1414-22, 2009.
11. Foresta C, Caretta N, Corona G, et al. Clinical and metabolic evaluation of subjects with erectile dysfunction: a review with a proposal flowchart. *Int J Androl*, 32: 198-211, 2009.
12. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N 3rd. The international index of erectile function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res*, 14: 226-44, 2002.
13. Sansone A, Romanelli F, Gianfrilli D, et al. Endocrine evaluation of erectile dysfunction. *Endocrine*, 46: 423-30, 2014.
14. Guay AT. ED2: erectile dysfunction = endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 36: 453-63, 2007.
15. Cheitlin MD. Erectile dysfunction: the earliest sign of generalized vascular disease? *J Am Coll Cardiol*, 43: 185-6, 2004.
16. Brock G. Diagnosing erectile dysfunction could save your patient's life. *Can Urol Assoc J*, 8(Suppl 5): S151-S152, 2014.
17. Nehra A, Moreland RB. Neurologic erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*, 28: 289-308, 2001.
18. Dandona P, Dhindsa S. Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 2643-51, 2011.
19. Ramasamy R, Scovell JM, Wilken NA, et al. Management of erectile dysfunction in the hypogonadal man: a case-based review. *Rev Urol*, 16: 105-9, 2014.
20. Hamilton BE, Ventura SJ. Fertility and abortion rates in the United States, 1960-2002. *Int J Androl*, 29: 34-45, 2006.
21. Ali ST, Shaikh RN, Siddiqi NA, et al. Semen analysis in insulin-dependent/non-insulin-dependent diabetic men with/without neuropathy. *Arch Andrology*, 30: 47-54, 1993.
22. Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, et al. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. *J Urol*, 163: 788-91, 2000.
23. Wessells H, Penson DF, Cleary P, et al. Effect of intensive glycemic therapy on erectile function in men with type 1 diabetes. *J Urol*, 185: 1828-34, 2011.
24. Wing RR, Rosen RC, Fava JL, et al. Effects of weight loss intervention on erectile function in older men with type 2 diabetes in the Look AHEAD trial. *J Sex Med*, 7: 156-65, 2010.
25. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol*, 159: 507-514, 2008.
26. Corona G, Isidori AM, Buvat J, et al. Testosterone supplementation and sexual function: a meta-analysis study. *J Sex Med*, 11: 1577-92, 2014.
27. Kaminetsky J. Epidemiology and pathophysiology of male sexual dysfunction. *Int J Impot Res*, 20 (Suppl 1): S3-S10, 2008.
28. Masharani U, German MS. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 9th edition. Eds: Gardner DG, Shoback D. New York, Mc Graw Hill, 2011; 573-655.
29. Cho MC, Paick JS. Udenafil for the treatment of erectile dysfunction. *Ther Clin Risk Manag*, 10: 341-54, 2014.
30. Cui YS, Li N, Zong HT, et al. Avanafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*, 16: 472-7, 2014.
31. Park HJ, Moon KH, Lee SW, et al. Mirodenafil for the treatment of erectile dysfunction: a systematic review of the literature. *World J Mens Health*, 32: 18-27, 2014.
32. Giuliano F, Allard J. Apomorphine SL (Uprima): preclinical and clinical experience learned from the first central nervous system-acting ED drug. *Int J Impot Res*, 14 (Suppl. 1): S53-S56, 2002.
33. Levine DA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*, 2: 335-41, 2001.
34. Montague DK, Angermeir KW. Penile prosthetic implantation. *Urol Clin North Am*, 28: 335-61, 2001.
35. Berman JR, Bassuk J. Physiology and pathophysiology of female sexual function and dysfunction. *World J Urol*, 20: 111-8, 2002.
36. Basson R, Berman J, Burnett A, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol*, 163: 888-93, 2000.
37. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 7: 95-105, 2014.
38. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, et al. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol*, 112: 970-8, 2008.
39. Dennerstein L, Randolph J, Taffe J, et al. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertil Steril*, 77(Suppl 4): S42-S48, 2002.
40. Enzlin P, Rosen R, Wiegel M, et al. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: long-term findings from the DCCT/EDIC study cohort. *Diabetes Care*, 32: 780-5, 2009.
41. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano F, Romano M, Giugliano D. Determinants of female sexual dysfunction in type 2 diabetes. *Int J Impot Res*, 22: 179-84, 2010.
42. Pontiroli AE, Cortelazzi D, Morabito A. Female sexual dysfunction and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*, 10: 1044-51, 2013.
43. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*, 26: 191-208, 2000.
44. Meeking DR, Fosbury JA, Cummings MH. Sexual dysfunction and sexual health concerns in women with diabetes. *Practical Diabetes*, 30: 327-31, 2013.
45. Feldhaus-Dahir M. The causes and prevalence of hypoactive sexual desire disorder: part I. *Urol Nurs*, 29: 259-63, 2009.
46. Rockliffe-Fidler C, Kiemle G. Sexual function in diabetic women: a psychological perspective. *Sex Relation Ther*, 18: 143-59, 2003.
47. Ogbera AO, Chinenye S, Akinlade A, et al. Frequency and correlates of sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *J Sex Med*, 6: 3401-6, 2009.
48. Wing RR, Bond DS, Gendrano IN 3rd, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on sexual dysfunction in women with type 2 diabetes: results from an ancillary Look AHEAD study. *Diabetes Care*, 36: 2937-44, 2013.
49. Flanagan E, Herron KA, O'Driscoll C, et al. Psychological treatment for vaginal pain: does etiology matter? A systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*, 12: 3-16, 2015.
50. Nappi RE, Martini E, Martella S, et al. Maintaining sexuality in menopause. *Post Reprod Health*, 20: 22-29, 2014.
51. Reis SL, Abdo CH. Benefits and risks of testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in women: a critical review of studies published in the decades preceding and succeeding the advent of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Clinics*, 69: 294-303, 2014.
52. Brown DA, Kyle JA, Ferrill MJ. Assessing the clinical efficacy of sildenafil for the treatment of female sexual dysfunction. *Ann Pharmacother*, 43: 1275-85, 2009.
53. Schoen C, Bachmann G. Sildenafil citrate for female sexual arousal disorder: a future possibility? *Nat Rev Urol*, 6: 216-22, 2009.
54. Caruso S, Cicero C, Romano M, et al. Tadalafil 5 mg daily treatment for type 1 diabetic premenopausal women affected by sexual genital arousal disorder. *J Sex Med*, 9: 2057-65, 2012.
55. Leddy LS, Yang CC, Stuckey BG, et al. Influence of sildenafil on genital engorgement in women with female sexual arousal disorder. *J Sex Med*, 9: 2693-7, 2012.

Prof. Dr. Mustafa Sait GÖNEN<sup>1</sup>, Doç. Dr. Gürcan KISAKOL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İSTANBUL,<sup>2</sup>Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, BURSA

## ÖZET

Diabetes mellitus (DM)'li hastalarda sıklıkla gastrointestinal traktüsün kendisini ve diğer paragastrointestinal organ sistemlerini içeren pek çok semptom görülmektedir. Bunlar uzun süreli DM'de görülen nöropati komplikasyonuna bağlı gelişen otonom disfonksiyonun sonucudur. Ayrıca, organ sistemlerinin mikro ve makrovasküler durumları da klinik değişikliklerin başlamasına ve tekrarlanmasına katkıda bulunmaktadır.

## 52.1 GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) vücuttaki bütün organ sistemlerini etkileyen bir hastalıktır. Organ tutulumlarının derecesi ise hastalığın şiddeti, süresi ve komorbid durumların varlığına bağlıdır. Diyabetin gastrointestinal tutulumları özefagiyal dismotilite, gastroözofagiyal reflü hastalığı (GÖRH), gastroparezi, enteropati, non-alkolik steatohepatit (NASH) ve glikojenik hepatopatiyi içerir. GÖRH'nin ciddiyeti glisemik kontrolle ters orantılıdır, tedavisinde proton pompa inhibitörleri ve prokinetikler kullanılır. Diyabetik gastroparezi erken doyma, şişkinlik, bulantı, karın ağrısı ve glisemik kontrolde değişiklik olarak kendini gösterebilir. Tanısında gastrik boşalma sintigrafisi altın standart olarak düşünülebilir. Tedavisinde diyet değişikliği, glisemik kontrolün sağlanması, prokinetikler ve endoskopik ya da cerrahi tedaviler yer alır. Diyabetik enteropati de yaygın olarak görülür, tedavisinde glisemik kontrolün sağlanması ve semptomatik yaklaşımlar yer alır. NASH metabolik sendromun karaciğer tutulumu olarak düşünülebilir. Tedavisi esas olarak yaşam tarzı değişikliği, diyabetin kontrolü ve eğer varsa, dislipideminin düzeltilmesini içerir. Glikojenik hepatopati ise özellikle kötü kontrollü tip 1 DM hastalarında ortaya çıkar ve hastada insülin pompa tedavisine geçilmesini gerektirir.

Diyabetin gastrointestinal komplikasyonları göreceli olarak yaygın görülür ancak hekimlerin bu komplikasyonlar ve tedavi seçenekleri konusundaki farkındalığı oldukça düşüktür. Gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyonlarının optimal yönetimi, diyabetin metabolik kontrolü ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması için oldukça önemlidir.

## 52.2 ORAL BOZUKLUKLAR

Ağız ile ilgili klinik özellikler tükürük akışının engellenmesine sekonder gelişen epifaringiyal disfajiyi içerir. Bu durum epiglottis motilitesi ve laringiyal vestibül kapanmasının bozulması ve farengiyal kaslarda güçsüzlük ile ilişkilidir.

*Tad - terleme sendromu*, yine göreceli olarak sık görülen ve otonom disfonksiyonun neden olduğu diğer bir sendromdur. Bu sendrom çiğnemeye tükürük sekresyonu yanıtı yerine uygunsuz ve zamansız olarak özellikle yüzde görülen terleme yanıtının olmasından kaynaklanır. Sonuç olarak osteoporoz ve periodontal hastalıklara sekonder kemik destek doku kaybına bağlı erken diş kaybı da görülebilir. Diş kaybına yol açar, çiğneme mekanizmasını bozar ve disfajiyi kötüleştirir.

## 52.3 ÖZOFAGUS KOMPLİKASYONLARI

**Disfaji ve yanma:** Özofagiyal semptomlar yaygındır ve basit mide yanmasından göğüs ağrısı, göğüste sıkıntı hissine kadar değişen semptomlar görülür ve sonunda disfajiye neden olur<sup>1</sup>. Bu semptomları diyabete dayandırmadan önce her zaman ilk adım olarak, daha sık görülen sebeplerden GÖRH ve peptik ülser gibi hastalıkların araştırılması gereklidir. Disfaji şikayeti bulunan bir hastada önerilmesi gereken zorunlu testler arasında üst gastrointestinal endoskopi ve sineradyografi yer alır. Diyabet ile ilişkili motilite bozuklukları, gecikmiş özofagiyal boşalma, özofagiyal genişleme ve spontan üçüncül kasılmaları içerir<sup>2-4</sup>. Üst GIS endoskopisi reflü, kandida ve diğer infeksiyonları, inflamatuvar ve neoplastik lezyonları açığa çıkarabilir. Özofagiyal disfonksiyon sıklıkla asemptomatiktir, disfaji semptomu olan hastalarda metoklopramid gibi ilaçlar ve az miktarda, sık beslenme ile yanıt alınabilir.

Diyabetli hastalarda göğüs ağrısı ve üst gastrointestinal semptomları değerlendirme sürecinde bu hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) insidansının göreceli olarak yüksek olması nedeniyle, kardiyak patolojilerin de akılda tutulması gerekir. Bu nedenle şüpheli durumlarda refrakter angina pektoris ve hatta miyokard infarktüsünü de dışlayacak uygun testler yapılmalıdır.

## 52.4 MİDE KOMPLİKASYONLARI

### 52.4.1 Gastroparezi

Diyabet hastalarında en sık görülen gastrointestinal komplikasyon olan gastroparezi, fiziksel tıkanıklık olmadığı halde gastrik retansiyon semptomları oluşturmaktadır. Diyabetli popülasyonda gastroparezi insidansı düşük olarak rapor edilmekle birlikte (tip 2 DM'de %1 ve diyabet süresi 10 yılın üzerinde olan tip 1 DM'de %5.2) genel popülasyona göre (%0.2) daha yüksektir. Gecikmiş gastrik boşalım, tip 1 DM hastalarının %27-65'inde, tip 2 DM hastalarının ise %30'unda görülmektedir. Gastroparezi insidansı kadınlarda daha yüksektir. Yeni yapılan bir çalışmada tip 2 DM ve nöropatisi olan hastalardaki gastroparezide obezitenin bağımsız ve belirgin bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

**Patogenez:** Henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber, diyabetik gastroparezinin patogenezini multifaktöryeldir. Gecikmiş gastrik boşalım, diyabette gastroparezinin ilk belirtisi olabilir. Yüksek glukozile hemoglobin düzeyi, on yılı aşkın diyabet süresi ve mikro ya da makrovasküler komplikasyonlar diyabetik gastroparezi gelişiminde kabul edilmiş risk faktörleridir. Gecikmiş gastrik boşalım kötü glisemik kontrolle birliktelik gösterir ve yeni gelişen gastroparezinin ilk göstergesi olabilir. Diyabetli hastalarda migratuvar motor kompleksin kaybı, antral kontraksiyonların bozulması

(körelmesi), pilor ve ince bağırsak spazmı, midenin yemeğe azalmış uyumu gibi durumlar görülebilmektedir. İnhibitör nitrik oksit içeren nöronlarda bozulma, intersistiyel Cajal hücrelerinin eksikliği veya dismorfik olması, düz kas fibrozisi ve anormal makrofaj içeren immün infiltratlar gibi faktörlerin de patogenezde rolü olabilir. Bezoar oluşumu bazı kişilerde gastroparezi gelişmesine yol açabilir. Glukagon benzeri peptid-1 (*glucagon like peptide-1; GLP-1*) gibi nörohumoral faktörler gastroparezide rol oynayabilir. Eksenatid ve liraglutid gibi GLP-1 agonistlerinin kullanımı gastroparezi semptomlarına yol açabilir. Yeni yapılan bir çalışmada, hayvan modelinde apolipoprotein-E eksikliğini diyabetik gastroparezide risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. İlaçlar gibi diğer dış faktörler, anksiyete ve depresyon gibi eş zamanlı hastalıklar da mevcut semptomları artırabilir.

**Klinik özellikler:** Gastroparezi semptomları bulantı, kusma, erken doyma, beslenme sonrası şişkinlik, geğirme ve üst abdomen ağrısıdır. Kötüleşen glisemik kontrolle beraber sık hipoglisemik epizodlar ya da insülin etkisi ve karbonhidrat emilimi arasındaki tutarsızlık nedeniyle açıklanamayan bu değişkenlik; hiper ve hipoglisemi klinisyeni hastayı diyabetik gastroparezi açısından değerlendirmeye yönlendirmelidir. Hastaların yaklaşık %5'i kilo kaybı yaşar ancak %18-24'ü kilo alabilir<sup>5</sup>. Etkilenen hastaların yarısından fazlası akut semptom başlangıcı gösterirken diğerlerinde sinsi seyredir. Vakaların üçte biri kronik semptomlarda periyodik alevlenmeler yaşar ve üçte biri kronik kötüleşen semptomlara sahiptir.

**Değerlendirme:** American Gastroenterological Association (AGA) dikkatli öykü alma ve fizik muayene ile başlangıç incelemesi; takiben tam kan sayımı, TSH testi, metabolik panel ve opsiyonel amilaz ve gebelik testi önermektedir<sup>6</sup>. Öykü alma özellikle diyabetin makro ve mikrovasküler komplikasyonlarına odaklanmalıdır ancak gastroparezi bunlar olmadan da gelişebilir. Ek olarak *ruminasyon sendromu* ekarte edilmelidir. Fizik muayene periferik ve otonom nöropatiye ilişkin kanıtlara odaklanmalıdır. Bunu, üst gastrointestinal endoskopiyle mekanik obstrüksiyonun elenmesi takip etmelidir. Alternatif olarak ultrasonografi (USG), radyoloji veya MR ile ince bağırsaklar incelenebilir. Anlamlı abdomen ağrısı varlığında biliyer koliği ekarte etmek için abdominal USG yapılmalıdır<sup>7</sup>. Oniki saatlik açlık sonrasındaki endoskopide midede gıda varlığı, gastrik çıkış obstrüksiyonuyla beraber gastroparezi düşündürür. Gastroparezi tanısı, <sup>99m</sup>Tc sülfür kolloid ile radyoaktif işaretli katı gıdalar yedirilerek gastrik boşalma sintigrafisi yapılmasını gerektirir<sup>7</sup>. Bu non-invazif kantitatif metod gastroparezi tanısı için altın standart testtir. Hasta Tc işaretli yumurta yedikten sonra gastrik boşalma 4 saat boyunca 15 dakikalık aralıklarla sinti-tarama ile ölçülür. Ancak test standardizasyon açısından eksiktir. Yeni geliştirilen 4 görüntülü basitleştirilmiş tarama metodu, kıyaslanabilir sonuçlar göstermiştir<sup>8</sup>. *American Neurogastroenterology and Motility Society*, iki dilim ekmek, salam ve <sup>99m</sup>Tc-sülfür kolloid ile işaretlenmiş 2 büyük yumurta içeren bir test yemeğinin ardından 0., 1., 2. ve 4.



Tablo 52.1. Önerilen gastroparezi derecelendirmesi<sup>15</sup>

Grade	Klinik özellikler
1. Hafif	<input type="checkbox"/> Semptomlar göreceli olarak kolay kontrol edilebilir. <input type="checkbox"/> Kilo koruma ve normal diyet veya minör diyet modifikasyonlarıyla beslenme düzenlenebilir. <input type="checkbox"/> Diyabetik hastaların hipergliseminin gastrik fonksiyon üzerindeki etkilerini minimize etmek için optimal kan glukoz kontrolüne çabalaması gerekir.
2. Kompanse	<input type="checkbox"/> Farmakolojik tedavi (tipik olarak düzenli antiemetik ve prokinetik ilaç kombinasyonları) ile parsiyel kontrolü sağlanan orta dereceli semptomları içerir. <input type="checkbox"/> Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile beslenme düzenlenebilir <input type="checkbox"/> Nadiren hastane yatışı gerekir.
3. Gastrik yetersizlik	<input type="checkbox"/> Medikal tedaviye rağmen semptomlar dirençlidir. <input type="checkbox"/> Oral beslenememe durumu vardır. <input type="checkbox"/> İntravenöz hidrasyon, insülin uygulama ve intravenöz antiemetik ve prokinetik ajanları içeren agresif tedavilerin yapılması gerekir. <input type="checkbox"/> Endoskopik veya cerrahi girişimlerle total enteral veya parenteral beslenmeyi içeren kronik bakım ile hasta hayatını sürdürebilir.

<sup>1</sup>Abell TL, Bernstein RK, Cutts T, et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil* 18(4): 263-83, 2006'den modifiye edilerek kullanılmıştır.

saatlerde sintigrafi yapılmasını önermektedir. Eğer 1. saatte >%90, 2. saatte >%60 ve 4. saatte >%10 oranında retansiyon varsa gastroparezi tanısı konulabilir<sup>9</sup>.

*Kablosuz motilite kapsülü* (wireless motility capsule; WMC), ise gastrik boşalma çalışmasının alternatif bir yöntemidir. Bu yöntemde yutulan kapsül, gastrointestinal sistemde ilerledikçe intraluminal pH, sıcaklık ve basıncı ölçer. Kapsül kablosuz olarak hasta tarafından giyilen bir alıcıya hastadan çıkana kadar veri gönderir. WMC gastrik boşalma zamanı 5 saatten uzun ise gecikmiş denir ve bu saptama sintigrafik ölçümle de uyumludur<sup>10</sup>. Radyoaktif olmayan *C17-nefes testi* standardize bir substrat (*okranoat, soirilina platensis*) duodenuma verildikten sonra nefesteki CO<sub>2</sub>'yi ölçer ve sintigrafiye alternatif bir metottur<sup>11</sup>. Bu yeni teknolojilerin temel avantajı, radyasyon maruziyetinin olmamasıdır ancak genel ulaşılabilirliği sınırlıdır.

Seçilmiş hastalarda semptomlara eşlik eden diğer durumları ekarte etmek için ek testler yapılabilir. *Antroduodenal manometri* ince bağırsak dismotilitesini dışlayabilir ki bu durum gastroparezilerin %17-85'inde mevcuttur<sup>12</sup>.

*Elektrogastrografi* (EGG) ritm bozukluklarını ve bulanık postprandiyal cevapları saptamak için kullanılabilir. Yakın zamanda yayımlanan bir çalışma klinik EGG metodolojilerinin göreceli duyarlılığını göstermiştir<sup>13</sup>.

**Tedavi:** Diyabetik gastroparezi klinik yaklaşım diğer sebepleri dışlamak, hastalığın ciddiyetini belirlemek, beslenme eksikliklerini düzeltmek ve semptomları gidermek şeklinde olmalıdır<sup>14</sup>. Hastalığın ciddiyeti belirlemede ve yaklaşıma rehberlik etmede derecelendirme sistemi kullanılması faydalı olabilir (Tablo 52.1)<sup>15</sup>.

Altta yatan dismotiliteyi alevlendirecek ilaçlar ve maddeler mümkünse elimine edilmelidir. Alüminyum hidroksitli antiasitler, antikolinergik ajanlar, beta-adrenerjik reseptör agonistleri, kalsiyum kanal blokerleri, difenhidramin, H2 reseptör blokerleri, interferon-alfa, levodopa, opioid

analjezikler, proton pompa inhibitörleri, sukralfat ve tri-siklik antidepressanlar gastrik boşalmayı geciktiren ilaçlardır. Gastrik boşalmayı hızlandıran ilaçlar ise beta-adrenerjik reseptör antagonistleri ve prokinetik ajanlardır<sup>16</sup>. Yüksek kan glukoz seviyeleri gastrik ritm bozukluklarına ve gecikmiş boşalmaya sebep olabilir, bu yüzden kan glukoz seviyelerini kontrol etmek önemlidir<sup>17</sup>. Hafif hastalıkta diyet modifikasyonları ve düşük doz antiemetik veya prokinetik ajanlar semptomlara faydalı olabilir. Hastanın diyetindeki sıvı miktarını artırmak semptomları hafifletmede yardımcıdır çünkü katı gıda boşalması gecikmiş gastroparezili hastalarda sıvı boşalması genellikle korunmuştur. Postprandiyal dolgunluğu minimize etmek için az miktarda ve daha sık yemek mantıklı olabilir.

Tütün ürünlerinin kullanımı sonlandırılmalıdır. Lifli katkılar, çözünmez lif içeren yiyecekler veya yüksek yağlı yiyecekler ve alkol gastrik boşalmayı bozabilir ve alımları mümkünse azaltılmalıdır<sup>16,18</sup>. Metoklopramid santral antiemetik etkilere sahiptir ve postprandiyal dolgunluk ve bulantı semptomlarını iyileştirmede faydalıdır, ayrıca alt özofagiyal sfinkter basıncını da artırır ve antro-piloroduodenal koordinasyonu iyileştirir. Metoklopramid alan hastaların yaklaşık %20 -30'unda yan etkiler yaşanır ve kan-beyin bariyerini geçtiğinden bazı nörolojik yan etkiler görülebilir (sersemlik, iritabilite, ekstrapiramidal semptomlar, distonik reaksiyonlar gibi)<sup>19</sup>. Tardif diskinezi yüz ve dilin istemsiz hareketleri ile karakterize, nadir görülen, irreversibl olabilen doz-ilişkili yan etkidir. AGA'nın teknik bir taramasında metoklopramid alan hastalar arasında gastroparezi semptomlarında değişik derecelerde iyileşme gösterilmiştir<sup>16</sup>.

*Eritromisin* bir motilin agonisti olup doğrudan motilin reseptörleri, düz kaslar ve enterik sinirler üzerinden etki ederek antral kontraktileti uyaran ve gastrik boşalma oranını artıran güçlü prokinetik bir ajandır<sup>20</sup>. Gastroparezi için eritromisin üzerine araştırmalar öncelikle vaka raporlarına ve 10 veya daha az hastalı açık etiketli çalışmalara dayanır. Birçok çalışmada eritromisin ile tutarlı semptomatik fayda sağlansa da bu çalışmaların kötü dizaynı müdahale

lehinde yanlı sonuçlar verebilir. Yine de güvenli profiliyle eritromisin, semptomatik hastalar için mantıklı bir tedavi seçeneğidir<sup>16</sup>.

*Tegaserad* (sadece ABD’de sınırlı kullanımı olan ilaç) bazı promotilite etkilerine sahiptir. Gastroparezisi olmayan sağlıklı katılımcılardaki çalışmalar, tegaserod’ın gastrik boşalmayı artırdığını göstermiştir ancak gastroparezili hastalarda klinik çalışmalar eksiktir. Yüksek maliyeti ve yan etki potansiyalinden dolayı tegaserod rutin olarak önerilmez<sup>21</sup>.

Betanekol, GI trakt boyunca kontraksiyonların amplitüdünü artırır ancak tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında gastroparezi semptomlarına etkisi ile ilgili kanıtlar yoktur<sup>22</sup>. Antiemetikler, örneğin prometazin ve ondansetron persistan bulantının semptomatik rahatlama için reçete edilebilir.

*Gastrik elektrik stimülasyon*, refrakter gastroparezi tedavisinde denenmiş ancak klinik çalışmalar bazılarının fayda göstermediği karışık sonuçlar ortaya koymuştur. Gastrik erozyon ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar hastaların %5-10’unda meydana gelir<sup>16</sup>. Elektrik stimülasyon aleti implante edilmiş 156 hasta ile yapılan uzun dönem, kontrolsüz, açık etiketli bir prospektif çalışma, ilaca yanıtız gastroparezi semptomlarında anlamlı azalma göstermiştir. Farmakoterapi ve gastrik elektrik stimülasyona yanıtız hastalarda total parenteral nutrisyon, gastrotomi veya jejunostomi tüpü yerleştirilmesi, pilora botulinum toksin tip A enjeksiyonu veya cerrahi düşünülebilir ancak klinik çalışma verileri eksiktir<sup>16,23</sup>. Tablo 52.2’de gastroparezi tedavi seçenekleri listelenmiştir<sup>16,23,24</sup>.

## 52.5 İNTESTİNAL KOMPLİKASYONLAR

### 52.5.1 Enteropati

Uzun süredir diyabeti bulunan, özellikle gastroparezinin eşlik ettiği hastalarda ince bağırsak ve kolorektal disfonksiyonlar yaygındır<sup>25</sup>. Diyabetle ilişkili enteropati diyare, konstipasyon veya fekal inkontinans ile bulgu verir. Enteropatinin gelişim mekanizması üst GIS’teki diyabet tutulumu ile benzerdir<sup>26</sup>. Diyabette ileri glukozilasyon son ürünleri (advanced glycosylated endproducts: AGE) hücre DNA ve dokularda zarara neden olur. Hayvan modellerinde diyabetik jejunum ve ileum fırçamsı kenarlar, gangliyon ve kriplerde AGE ve reseptörleri (RAGE) kolon ganglionlarına benzer şekilde artmıştır<sup>27</sup>.

Otonom nöropatiden kaynaklanan miyenterik sinir pleksus hasarı ve intestinal kas tabakasının fibrozisi intestinal içeriğin stazı ile sonuçlanır. Azalmış bağırsak hareketleri bazen taşma inkontinansına da neden olabilen kabızlığa yol açar. Genellikle intestinal staz sebebiyle, ince bağırsaklardaki aşırı bakteriyel çoğalma diyareye neden olabilir. Dönüşümlü kabızlık ve diyare diyabetik enteropatinin en sık semptomlarıdır. Diyare tipik olarak ağrısız, fekal inkontinans ile ilişkili olabilen, gündüz ortaya çıkan ancak geceleri daha sık olabilen bir şekildedir<sup>28</sup>.

Periferik ve otonom nöropatisi olan hastalarda diyabet, genellikle kötü kontrollüdür<sup>29</sup>. Diyabetli hastalarda diyarenin diğer nedenleri arasında pankreas yetersizliği, safra tuzlarının malabsorpsiyonu, steatore ve ilaçlar (metformin)

Tablo 2. Diyabetik gastroparezide tedavi seçenekleri<sup>16,21,22</sup>

Tedavi	Mekanizma	Yan etkiler	Kanıt yorumları
Metoklopramid 10 mg tb. 4 X 1	<input type="checkbox"/> Serotonin (5-HT3) reseptör antagonisti <input type="checkbox"/> Santral dopamin (D2) reseptör antagonisti <input type="checkbox"/> Dopamine bağlı gastrik düz kas relaksasyonunu inhibe ederek gastrik yavaş dalga ritm bozukluklarını normalize eder	<input type="checkbox"/> Distonik reaksiyonlar <input type="checkbox"/> Tardif diskinezi <input type="checkbox"/> Ekstrapiramidal semptomlar <input type="checkbox"/> Hiperprolaktinemi	%25-62 hastada semptomlarda iyileşme sağlanır. Hekim hasta ile tardif diskinezi riskini tartışmalı ve bunu medikal kayıtlarda dökümanete etmelidir.
Eritromisin 250 mg tb. 3 X 1	<input type="checkbox"/> Motilin reseptör agonisti <input type="checkbox"/> Gastroduodenal motilin reseptörleri üzerinden prokinetik etki gösterir.	<input type="checkbox"/> Bulantı, kusma <input type="checkbox"/> Abdominal ağrı <input type="checkbox"/> Antibiyotik direnci	Çoğu çalışma açık etiketli tasarlanmıştır.
Betanekol 25 mg tb. 4 X 1	<input type="checkbox"/> Nonspesifik kolinerjik muskarinik reseptör agonisti	<input type="checkbox"/> Tükrük salgısında artış <input type="checkbox"/> Görme bulanıklığı <input type="checkbox"/> Abdominal kramplar <input type="checkbox"/> Mesane spazmı	Gerçek bir prokinetik ajan değildir.
Botulinum toksin tip A (Botoks)	<input type="checkbox"/> Pılordaki sinaptik veziküllerden asetilkolin salgısını inhibe eder.	-	Çoğu çalışma açık etiketli dizayn edilmiştir.
Cerrahi	<input type="checkbox"/> Gastrik dekompresyon <input type="checkbox"/> Roux-en-Y gastrojejunostomi ve parsiyel gastrektomi	-	Diyabetik gastroparezi için iyi dizayn edilmiş çalışmalar yoktur. Çoğu çalışma randomize ve kör değil veya vaka serilerine dayanmaktadır.
Gastrik elektrik stimülasyon	<input type="checkbox"/> Yüksek enerjili elektrik stimülasyonu <input type="checkbox"/> Uzun süreli sinyaller	<input type="checkbox"/> İnfeksiyon <input type="checkbox"/> Gastrik erozyon riski	İyi tasarlanmış çalışmalar yoktur. Bu konuda daha çok veri gereklidir.

Not: Tedavi seçenekleri en sık kullanılanlardan az az kullanılanlara doğru listelenmiştir.  
Kaynak: 16, 21, 22.

## 52.6 DİYABET VE NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

sayılabilir. Diyabetik enteropati tanısı konulmadan önce bu nedenler dışlanmalıdır. Kabızlık uzun süredir diyabeti olan hastaların yaklaşık %60'ını etkileyen yaygın bir problemdir<sup>30</sup>. Megakolona ilerleyebilen ciddi konstipasyon veya kolonik psödo obstrüksiyon nadir olarak görülür. Sterkoral ülser, perforasyon veya taşma diyabetesine seyrek rastlanır. Fekal inkontinans otonom nöropati sonucu oluşan internal ve eksternal sfinkter disfonksiyonundan kaynaklanan ve özellikle geceleri sorun yaratan bir semptomdur. Akut hipergliseminin eksternal anal sfinkter fonksiyonunu kısıtladığı ve rektal kompliyansı azalttığı, böylece fekal inkontinans riskinde artış olduğu gösterilmiştir<sup>31</sup>. Hastalara, diğer tanıları dışlamak için endoskopik inceleme, USG ve bilgisayarlı tomografi (BT) yapılmalıdır. Ayrıca ince bağırsaklardaki aşırı bakteriyel çoğalmanın tanısında aspirasyon ve jejunal içeriğin direkt kültürü altın standarttır<sup>32</sup>. Bu metodların entübasyon sırasında orofarengiyal bakteriyel kontaminasyon potansiyeli ve bakteriyel aşırı çoğalma gibi bazı sınırlamaları mevcuttur. İnce bağırsaklardaki aşırı bakteriyel çoğalmanın invazif olmayan tanı testleri, genelde luminal bakterilerin karbonhidrat metabolizması sonucu oluşan hidrojenin ekspiryumdaki atılımına dayanır. Bu testlerin özgülüğü %80'dir ancak duyarlılığı %40 olup kendi sınırlamaları mevcuttur<sup>33</sup>. Yavaş transit zamanlı konstipasyonu dışlamak için *radyo opak işaretli test* yararlıdır. Fekal inkontinans için yapılan testler arasında *endoanal ultrason* ve *anorektal manometri* bulunur.

Diyabetik diyarenin tedavisinde başlıca semptomların rahatlatılması, sıvı ve elektrolit açığının düzeltilmesi, beslenmenin düzenlenmesi, iyi glisemik kontrol ve altta yatan nedenlerin yönetimi bulunur<sup>34</sup>. Toksik kolon riski bulunduğu için antidiyareik ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır. Rifampisin, gastrointestinal yolda konsantre olup oral alındığında minimal absorbe olan antimikrobiyal bir ajandır. Gram pozitif ve gram negatif aerob ve anaerob bakterilere karşı geniş bir *in vitro* spektrumu vardır, ayrıca bakteriyel direnç riski oldukça düşüktür<sup>35,36</sup>. Hastalarda %84'e kadar aşırı bakteriyel üremeyi eradike ettiği gösterilmiştir. Bu durumu tedavi etmek için kullanılan antibiyotikler arasında amoksisilin- klavulanik asit, doksisisiklin, siprofloksasin, metronidazol, neomisin ve norfloksasin yer alır. Otonom nöropatisi olan diyabet hastalarındaki inatçı sekretuar diyarenin somatostatin analogları ile başarılı tedavi deneyimleri rapor edilmiştir<sup>37,38</sup>. Konstipasyon hızlı hidrasyon, düzenli egzersiz ve diyetle lif miktarının artırılması ile tedavi edilebilir. Laktuloz ve ozmotik laksatifler daha ciddi olgularda yararlı olabilir.

Kronik kabızlığın tedavisinde kullanılan yeni ilaçlar selektif 5-HT4 reseptör agonisti olup enterositlerdeki tip-2 klorid kanallarını aktive ederek kolonik su ve elektrolit sekresyonunu stimüle eder. Bu ilaçlar otonom nöropati ve yavaş transit zamanına bağlı oluşan kronik kabızlık tedavisinde yarar sağlayabilir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) patolojisi alkolle bağlı karaciğer hasarına benzeyen fakat önemli bir alkol tüketim öyküsü olmayan hastalarda karaciğer durumu tanımlayan bir terimdir. Patofizyolojisi bilinmemekle beraber, hastalık sıklıkla tip 2 DM ve obezite ile ilişkilendirilmiştir. Bazı vakalarda NAYKH değişen derecelerde inflamasyon ve fibrozis ile birlikte NASH ve nadir vakalarda siroza ilerleyebilir. Diyabeti, ciddi obezitesi olan hastalarda steatoz ve bunların yarısında da steatohepatit vardır<sup>39,40</sup>.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı genellikle hepatik transaminazların sürekli yüksek olmasıyla tanı alır. Enzim seviyeleri yüksek olan hastalarda hepatiti dışlamak için serolojik testler ve otoimmün hepatiti dışlamak için anti-nükleer antikor (ANA) bakılması ve hemokromatozisi dışlamak için transferrin satürasyon testi yapılması gerekir. USG veya BT alkol kullanan veya hiç alkol kullanmayan hastalarda karakteristik değişiklikleri gösterir<sup>41</sup>.

**Klinik özellikler, seyir ve prognoz:** NAYKH olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Kırgınlık ve sağ üst kadranda dolgunluk hissi gibi şikayetlerin eşlik eden hastalıklara (obezite ve diyabet gibi) mı yoksa NAYKH'ye mi bağlı olduğu belli değildir<sup>39</sup>. NAYKH olan hastalarda klinik tablo; karaciğer enzimlerinin hafifçe yükselmesinden, fibrozis ve nodüler rejenerasyon ile ciddi karaciğer hastalığına kadar değişmektedir. Uzun süreli bir çalışmada NAYKH olan 103 hastanın histolojik seyrini değerlendirmek amacıyla seri karaciğer biyopsileri yapılmıştır; Bu çalışmada araştırmacılar, fibrozisin, vakaların %34'ünde sabit kaldığını, %37'sinde ilerleme olduğunu ve %29'unda gerileme gösterdiğini saptamışlardır. Bu çalışmada aminotransferaz düzeylerindeki değişiklikler fibrosis düzeyindeki değişikliklerle paralellik göstermemiş; ancak diyabet, yüksek beden kütle indeksi ve fibrozisin progresyon riskini artıran en önemli risk faktörleri olduğu anlaşılmıştır.

**Tedavi:** NAYKH olan hastalarda kontrollü kilo kaybı (haftada yaklaşık 0.5-0.9 kg) ve kan glukoz düzeylerinin iyi kontrolü (A1C < %7'den) tavsiye edilir<sup>41</sup>. Metformin<sup>42</sup> ve gemfibrozil<sup>43</sup> içeren farmakolojik ilaç tedavilerinin, karaciğer transaminaz düzeylerini düşürmede, ayrıca NAYKH veya NASH ile ilgili USG bulgularını geriletmede yararlı olduğu gösterilmiştir ancak bu ilaçların uzun süreli kullanımının klinik sonuçları iyileştirdiğine dair kesin bir kanıt yoktur. Pioglitazon<sup>42</sup> ile yapılan küçük bir çalışmada steatohepatit histolojisinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmüşse de bu ilacın karaciğer hastalığı olan hastalarda kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmamıştır.

Kanıtlar yetersiz olduğundan, bu ilaçların salt hepatik transaminaz düzeylerini normale indirmek için rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir.

## 52.7 DİYABET VE DİĞER GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

### 52.7.1 Diyabet ve Hepatit C

Diyabet, hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda genel nüfusa göre daha sık görülür. Bir çalışmada, diyabetin tahmini prevalansı hepatit C hastalarında %14.5 iken, genel popülasyonda %7.8 ve hepatit C'si olmayan kontrol grubunda ise %7.3 bulunmuştur<sup>44</sup>. Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda ileri yaş, obezite, ağır karaciğer fibrozisi ve ailede diyabet öyküsü diyabet gelişimi ile ilişkilidir<sup>45</sup>. Hepatit C enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan interferon-alfa da diyabet gelişimi ile ilişkilendirilmiştir<sup>46</sup>.

### 52.7.2 Siroz ve Diyabet

Diyabete bağlı siroz nedenleri arasında NAYKH, hemakromatoz ve hepatit C enfeksiyonu sayılabilir. Diyabetik sirozlu hastalarda artmış insülin direncinin etkisi ile kan glukoz kontrolünü sağlamak için yüksek doz insülin gerekebilir<sup>47</sup>. Bu hastalarda ek olarak hipersplenizm veya kan kaybına bağlı hemoliz bulguları da mevcutsa A1C düzeyleri yanlış olarak düşük saptanabilir. Bu hastalar zaten yetersiz beslenmiş oldukları için diyet kısıtlaması önerilmemektedir.

### 52.7.3 Oral antidiyabetikler ve Karaciğer Hastalığı

Bir tiyazolidindion olan troglitazon, hepatotoksisite nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Bu nedenle FDA, karaciğer hastalığı olan hastalarda tiyazolidindionların kullanılmamasını önermektedir. Nadir durumlarda sülfonilüreler (örneğin, klorpropamid, gliburid, glipizid ve tolbutamid) hepatotoksisiteye neden olabilir. Akarboz ise karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselmelere neden olabilir<sup>39</sup>.

### 52.7.4 Diyabet ve Hemokromatoz

İdiyopatik hemokromatoz prevalansı genel popülasyonda 1.000 kişide 4 iken, diyabetlilerde 1000'de 9.6'dır<sup>48</sup>. Ayrıca anormal karaciğer fonksiyon testleri, artrit ya da ailesel aşırı demir yükü olan diyabetli hastalar transferin saturasyonu seviyeleri kontrol edilmek suretiyle hemokromatoz açısından araştırılmalıdır.

### 52.7.5 Kolelitiazis

Diyabetik hastalarda safra kesesi taşı prevalansı, çalışmalar arasında farklılık göstermektedir ancak diyabetin taş oluşumunu artırdığı düşünülmektedir. Safra kesesi

kontraksiyonunun azalması prevalans artışına katkıda bulunmaktadır. Asemptomatik safra kesesi taşı bulunan diyabetik hastalarda rutin cerrahi girişimin gerekli olup olmadığı tartışmalıdır.

Pek çok çalışmada diyabetli hastalarda transabdominal biliyer girişimlerde mortalite ve morbidite oranlarının hastalardaki cerrahi öncesi eşlik eden medikal bozukluklara<sup>49,50</sup> bağlı olarak yükseldiği gösterilmiştir ancak diyabetik olmayan popülasyon ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer taraftan güncel çalışmalar asemptomatik safra kesesi taşı bulunan diyabetli hastalarda profilaktik kolesistektomi prosedürünü desteklememektedir, hatta asemptomatik safra kesesi taşlarında litotripsi kolesistektomin yerini alabilir. Diğer taraftan otonom disfonksiyonun sonucu ortaya çıkan atonik safra kesesi ve safra taşına sekonder olabilecek akut kolesistit durumlarında kolesistektomi uygulanmalıdır.

### 52.7.6 Pankreas Sorunları

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, diyabetli bireylerde safra kesesi taşı ile ilişkili pankreatit insidansı daha yüksek bulunmuştur. Bu durum obeziteye<sup>51</sup> ve litojenik safra varlığına bağlıdır<sup>52</sup>. Benzer olarak ekzokrin pankreas yetersizliği de DM hastalarında normal popülasyona göre daha fazladır. Diyabetik ketoasidoz (DKA)'da %46-79 oranında hiperamilazemi görülür. DKA ve hiperamilazemili hastalarda bu yükselmeye katkıda bulunan ana faktör tükrük izoamilazıdır. Bu nedenle pek çok durumda bu yükseklik önemsizdir ve başka bir inceleme gerekmez. DKA gelişen genç hastalarda yükselmiş serum amilazı abdominal ağrı, bulantı ve kusma gibi klinik şikayetlerin varlığında akut pankreatite ilişkin tanısız bir ikilem oluşturabilir. Kronik pankreatite bağlı sindirim bozukluğu kolaylıkla pankreas enzim replasmanı ile kontrol altına alınabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Vinik A, Mitchell B. Clinical aspects of diabetic neuropathies. *Diabetes Metab Rev*, 4: 223-53, 1988.
2. Mandelstam P, Lieber A. Esophageal dysfunction in diabetic neuropathy – gastroenteropathy. Clinical and roentgen logical manifestations. *JAMA* 201: 582-6, 1967.
3. Mandelstam P, Siegel CL, Lieber A, et al. The swallowing disorder in patients with diabetic neuropathy gastroenteropathy. *Gastroenterology*, 56: 1-12, 1969.
4. Vela AR, Balart L. Esophageal motor manifestations in diabetes mellitus. *AMJ Surg*, 119: 12-6, 1970.
5. Parkman HP, Yates K, Hasler WL, et al. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9: 1056-64, 2011.
6. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*, 127: 1592-622, 2004.
7. Boaz M, Kislov J, Dickman R, et al. Obesity and symptoms suggestive of gastroparesis in patients with type 2 diabetes and neuropathy. *J Diabetes Complications*, 25: 325-8, 2001.
8. Tougas G, Chen Y, Coates G, et al. Standardization of a simplified scintigraphic methodology for the assessment of gastric emptying in a multicenter setting. *Am J Gastroenterol*, 95: 78-86, 2000.

9. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol*, 103: 753-63, 2008.
10. Lee A, Wilding G, Kuo B. Variable abnormal physiological motility in the proximal upper gastrointestinal tract in gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*, 24: 652-657, e276, 2012.
11. Perri F, Bellini M, Portincasa P, et al. (13)C-octanoic acid breath test (OBT) with a new test meal (EXPIROGer): Toward standardization for testing gastric emptying of solids. *Dig Liver Dis*, 42(8): 549-53, 2010.
12. Hasler WL. Gastroparesis. *Curr Opin Gastroenterol*, 28: 621-8, 2012.
13. O'Grady G, Angeli TR, Du P, et al. Abnormal initiation and conduction of slow-wave activity in gastroparesis, defined by high-resolution electrical mapping. *Gastroenterology*, 143: 589-98, 2012.
14. Quigley EM, Hasler W, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology*, 120(1): 263-86, 2001.
15. Abell TL, Bernstein RK, Cutts T, et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil*, 18(4): 263-83, 2006.
16. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS, et al. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*, 127(5): 1592-622, 2004.
17. Jebbink RJ, Samsom M, Bruijjs PP, et al. Hyperglycemia induces abnormalities of gastric myoelectrical activity in patients with type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 107(5): 1390-7, 1994.
18. Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 95(12): 3374-82, 2000.
19. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, et al. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 24(2): 371-81, 2001.
20. Galligan JJ, Vanner S. Basic and clinical pharmacology of new motility promoting agents. *Neurogastroenterol Motil*, 17(5): 643-53, 2005.
21. Degen L, Matzinger D, Merz M, et al. Tegaserod, a 5-HT4 receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther*, 15(11): 1745-51, 2001.
22. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med*, 356(8): 820-9, 2007.
23. Jones MP, Maganti K. A systematic review of surgical therapy for gastroparesis. *Am J Gastroenterol*, 98(10): 2122-9, 2003.
24. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, 98(2): 259-63, 2003.
25. Phillips LK, Rayner CK, Jones KL, et al. An update on autonomic neuropathy affecting the gastrointestinal tract. *Curr Diab Rep*, 6: 417-23, 2006.
26. Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, et al. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterol Motil*, 23: 131-8, e26, 2011.
27. Chen P, Zhao J, Gregersen H. Up-regulated expression of advanced glycation end-products and their receptor in the small intestine and colon of diabetic rats. *Dig Dis Sci*, 57: 48-57, 2012.
28. Lee TH, Lee JS. Ramosetron might be useful for treating diabetic diarrhea with a rapid small bowel transit time. *Korean J Intern Med* 28: 106-7, 2013.
29. Lysy J, Israeli E, Goldin E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 94: 2165-70, 1999.
30. Ohlsson B, Melander O, Thorsson O, et al. Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and autonomic neuropathy correlate to disturbed glucose homeostasis. *Diabetologia*, 49: 2010-4, 2006.
31. Russo A, Botten R, Kong MF, et al. Effects of acute hyperglycaemia on anorectal motor and sensory function in diabetes mellitus. *Diabet Med*, 21: 176-82, 2005.
32. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology*, 98: 302-9, 1990.
33. Ghoshal UC. How to interpret hydrogen breath tests. *J Neurogastroenterol Motil*, 17: 312-7, 2011.
34. Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, et al. Chronic diarrhoea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes Metab*, 24: 530-6, 1998.
35. Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity--a review. *Chemotherapy*, 51 Suppl 1: 67-72, 2005.
36. Gerard L, Garey KW, DuPont HL. Rifaximin: a nonabsorbable rifamycin antibiotic for use in nonsystemic gastrointestinal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 3: 201-11, 2005.
37. Meyer C, O'Neal DN, Connell W, et al. Octreotide treatment of severe diabetic diarrhoea. *Intern Med J*, 33: 617-8, 2003.
38. Corbould A, Campbell J. Efficacy of octreotide but not long acting somatostatin analogue for severe refractory diabetic diarrhoea. *Diabet Med*, 26: 828-9, 2009.
39. Ebert EC. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Dis Mon*, 51(12): 620-63, 2005.
40. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*, 346(16):1221-31, 2002.
41. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 123(5): 1702-4, 2002.
42. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, et al. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, (1):CD005166, 2007.
43. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*, 31(2): 384, 1999.
44. Zein CO, Levy C, Basu A, et al. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study. *Am J Gastroenterol*, 100(1): 48-55, 2005.
45. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 35(2): 279-83, 2001.
46. Fabris P, Betterle C, Greggio NA, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol*, 28(3): 514-7, 1998.
47. Vidal J, Ferrer JP, Esmatjes E, et al. Diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Diabetes Res Clin Pract*, 25(1): 19-25, 1994.
48. Phelps G, Chapman I, Hall P, et al. Prevalence of genetic haemochromatosis in diabetic patients. *Lancet*, 2(8657): 233-4, 1989.
49. Ransohoff DF, Miller GL, Forsythe SB, et al. Outcome of acute cholecystitis in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 106: 829-32, 1987.
50. Hickman MS, Schwesinger WH, Page CP. Acute cholecystitis in the diabetic: a case-control study of outcome. *Arch Surg*, 123: 409-11, 1988.
51. Soergel KH. Acute pancreatitis. Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management, 4<sup>th</sup> edition. Eds: Sleisenger MH, Fordtran JS. Philadelphia, WB Saunders, 1989; 2: 1814-41.
52. Haber GB, Heaton KW. Lipid composition of bile in diabetics and obesity - matched controls. *Gut*, 20: 518-22, 1979.



Doç. Dr. Cevdet DURAN<sup>1,2</sup>, Uz. Dr. Ferda SEVİMLİ BURNİK<sup>2</sup>

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, <sup>1,2</sup>Klinik Eğitim Görevlisi; <sup>2</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Uzmanı, KONYA

#### ÖZET

Diabetes mellitus; cilt de dahil vücudun birçok organını etkileyebilen kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabetli hastalarda gelişen komplikasyonlara benzer etyoloji ve mekanizmalarla birçok cilt belirtileri ortaya çıkabilir. Cilt belirtileri bazen diyabetin ilk belirtisi olabilir, erken saptanması durumunda çoğu defa engellenebilir veya tedavi edilebilir. *Nekrobiyozis lipoidika diabetikorum* ve *diyabetik dermopati* gibi bazı durumlar ise sadece veya sıklıkla diyabetli hastalarda gelişir. *Akantozis nigrikans* ve *skin tag* gibi cilt lezyonları insülin direncinin göstergesi olarak diyabete eşlik edebilir. Çoğu insanda görülen kaşıntı, bakteriyel ve fungal infeksiyon gibi bazı cilt lezyonları diyabetli hastalarda kolay gelişebilir. Ayrıca diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı değişik cilt lezyonları da görülebilir. Bu yazıda diyabete spesifik cilt belirtileri, diyabetle beraber sık görülüp spesifik olmayan ve nadir görülen diğer cilt belirtilerinden de bahsedilmiştir.

### 53.1 DİYABETE SPESİFİK CİLT PROBLEMLERİ

#### 53.1.1 Diyabetik Dermopati (*Diabetic Dermopathy; Shin Spots*)

Diyabetik hastalarda en sık görülen cilt lezyonlarından olup sıklığı %40'lara kadar çıkabilir<sup>1-3</sup>. Mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetlilerde sık görülmesi mikroanjyopatının patogeneizde rol alabileceğini düşündürse de<sup>4,5</sup> diyabetli olmayanlarda da görülebilmesi hipergliseminin tek başına faktör olmadığını düşündürmektedir. İleri yaş ve erkeklerde iki kat daha sıktır<sup>6</sup>. Lezyonlar sıklıkla bacakların ön yüzünde, nadiren de ön kol, uyluk ve ayakta ağrısız, kaşıntısız, küçük, yassı, kırmızı papüller şeklinde başlayıp, birkaç hafta içinde 5-12 mm'lik düzensiz, atrofik ve hiperpigmente lekelerle dönüşür<sup>1,2,7</sup> (Şekil 53.1). Oval veya dairesel olabildiği gibi, tek



Şekil 53.1. Diyabetik dermopati. Bacak ön yüzde, değişik boyut ve sayıda, düzensiz, hiperpigmente lezyonlar görülmektedir. <http://healtholl.com/diabetic-dermopathy/>'den alınmıştır.

tek, bazen de gruplar halinde bulunabilirler. Histopatolojik olarak dermopati olan bölgede bazal membran kalınlaşması olur<sup>8</sup>. Dermopati zararsız olup tedavi gerektirmez. Lezyonlar birkaç yıl içinde kendiliğinden iyileşir ancak yeni lezyonlar çıktığı için olay sürekli hal alır. Hassas bölgelere travmadan uzak durulması dışında özel bir tedavisi yoktur.

### 53.1.2 Nekrobiyozis Lipoidika Diabetikorum (*Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum*)

Nekrobiyozis lipoidika diabetikorum (NLD); diyabetli hastalarda görülen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen granüloamatöz bir cilt lezyonudur<sup>1-3,9</sup>. Diyabetli kişilerin yaklaşık %1'inde görülmesine rağmen NLD'li olguların %75'inde diyabet veya glukoz metabolizma bozukluğu vardır<sup>6,10</sup>. Lezyonlar diyabet gelişmesinden yıllarca önce görülebilir, bu nedenle glukoz metabolizması normal olan NLD'li hastalar, glukoz metabolizması bozukluğu açısından takip edilmelidir<sup>6</sup>. Lezyonlar sıklıkla 30-40'lı yaşlarda ortaya çıkar; kadınlarda iki kat daha sık görülme eğilimindedir<sup>11</sup>. Lezyonlar tek veya birden fazla olup sıklıkla bilateraldir ve alt ekstremitelerin ön yüzüne, nadiren de yüz ve üst ekstremitelere yerleşir. NLD sıklıkla küçük, sert, kırmızı ve kabarık papül olarak başlar ve bir süre sonra lezyonlar genişleyerek kırmızı-kahve veya menekşe renginde sınırları olan, ortası sarı-kahverengi parlak skar dokusuna dönüşür<sup>1-3</sup> (Şekil 53.2). Lezyonun ortası atrofiye giderek mumsu bir yüzey gelişir ve cilt altı damar dokusu ve telenjektaziler kolayca görülebilir hale gelir. Histopatolojik olarak kollajen dejenerasyonu, kan damarları ve subkütan dokunun granüloamatöz inflamasyonu, kapiller bazal membran kalınlaşması ve damar lümenlerinde tıkanıklık görülebilir. Dermis incelenerek subkütan yağ dokusu görünür hale gelir. Bu da lezyonun ortasında sarı-kahverengi renk görülmesine neden olur. NLD lezyonları bazen ağrılı ve kaşıntılı olup hiperkeratotik plaklar, yer yer çatlama ve açılmalar



Şekil 53.2. Nekrobiyozis lipoidika diabetikorum. Kenarlarında eritematöz plak ve ortasında atrofi, telenjektazi ve mumsu yüzey içeren lezyon görülmektedir. <http://www.medscape.com/viewarticle/449962>'den alınmıştır.

olabilir. Olguların %35'inde ülser gelişebilir<sup>12</sup> ayrıca yassı hücreli kanser gelişme riski de artmıştır.

Kesin tedavisi olmayan NLD'de sıkı glukoz kontrolü önerilmektedir. Rahatsızlık verici ve ağrılı olmadığı sürece çoğu olguda tedavi gerekmez. Başlangıçta topikal veya intralezyonel steroid önerilir. Ayrıca kalsinörin inhibitörleri ve psöralen ile birlikte ultraviyole A (PUVA) en sık önerilen tedavi yaklaşımlarıdır<sup>2</sup>. Vakaların %13-19'unda lezyonların 6-12 yıl içinde kendiliğinden iyileştiği bildirilmiştir<sup>6</sup>.

### 53.1.3 Yaygın Annüler Granülom (*Generalized Granuloma Annulare*)

Granüloma Annulare (GA) nadir görülen, sebebi bilinmeyen, inflamatuvar bir bozukluk olup sadece jeneralize (JGA) formunun diyabet ile ilişkisi vardır. Sıklığı diyabetli hastalarda %0.3 civarında bildirilmektedir. JGA olan hastaların %21-77'sinde ise diyabet vardır. Bu nedenle JGA'lı yeni olgular diyabet yönünden taranmalıdır<sup>1-3,13,14</sup>. Kadınlarda görülme sıklığı iki kat daha fazladır. Herhangi bir yaşta görülmekle beraber ortalama görülme yaşı 50 civarındadır<sup>15</sup>. JGA'da lezyonlar multipl, küçük, sert, kırmızı veya cilt renginde, simetrik olmaya eğilimli papüller şeklinde başlar ve distal ekstremitelerde ve gövdenin güneş gören yerlerinde yerleşir. Lezyon genişleyerek, ortası çökük, kenarı kabarık annüler yapı oluşturur<sup>16</sup> (Şekil 53.3). Görünüş NLD'ye benzese de ortasında sarımsı renk ve epidermal atrofi bulunmaz. Lezyonlar genelde asemptomatik olup bazen kaşıntılı olabilir. Olguların üçte birinde annüler olmayan birleşmeye meyilli papüller halinde atipik olarak bulunabilir<sup>15</sup>. Patolojik olarak lenfositik granüloamatöz inflamasyon ve kollajen dejenerasyonu ile beraberdir. Lezyonlarda mûsin varlığı ve plazma hücre infiltrasyonunun bulunmaması ile NLD'den ayrılır<sup>2</sup>. JGA genellikle persistan ve tekrarlayan bir seyir gösterir ve nadiren kendiliğinden iyileşir. Kesin bir tedavi yaklaşımı olmamakla beraber intralezyonel steroid enjeksiyonu, ultraviyole A-1, oral psöralen, PUVA, sistemik retinoid ve dapson kullanılabilir<sup>2,3</sup>.



Şekil 53.3. Granuloma Annulare. Elde, ortası çökük, kenarları kabarık ve eritemli lezyonlar görülmektedir. <http://www.dermis.net/dermisroot/pt/38136/image.htm>'den alınmıştır.





Şekil 53.4. Diyabetik bül. Ayak sırtı ve parmakta, içi boşalmış ve dolu-gergin bülloz lezyonlar görülmektedir. 'Ghos SG, et al. Bullosis diabetorum: A distinctive blistering eruption in diabetes mellitus. Int J Diabetes Dev Ctries, 29: 41-42,2009'den alınmıştır.

#### 53.1.4 Diyabetik Bül (*Bullosis Diabeticorum; Diabetic Bullae*)

Diyabetik bül tipik olarak alt ekstremitelerin distal kısmını, daha az sıklıkla el ve kolu tutabilen nadir, inflamatuvar olmayan bir hastalıktır. Başlangıcı genelde normal görülen ciltte hızla gelişen, gergin, ağrısız bül şeklindedir<sup>1-3,17</sup> (Şekil 53.4). Lezyonlar yanık sonrası gelişen büle benzer. Sıklıkla travma olmaksızın kendiliğinden ve geceleri gelişir. Periferik diyabetik nöropati varlığının ve bazı olgularda da hipogliseminin bül gelişimine öncülük edebileceği bildirilmiştir. Lezyon bir veya birden fazla sayıda, milimetreden santimetreye kadar ulaşan boyutlarda olabilir. Sekonder infeksiyon veya hemoraji olmadıkça içinde berrak, seröz ve steril sıvı bulunur<sup>17</sup>. Diyabetik hastalarda sıklığı %0.5 olup erkeklerde iki kat daha sık ve sıklıkla da 50 ile 70 yaş arasında görülmektedir. Mikroskopik olarak en sık lamina lusida seviyesinde intraepitelyal ve subepidermal ayrılma ve daha sıklıkla dermoepitelyal ayrışma görülür<sup>18</sup>. İnfeksiyon veya ülserasyon gibi ikincil bir durum gelişmediği sürece 2-6 haftada kendiliğinden iyileşir ancak zamanla tekrarlayabilir. Glisemik kontrolün sağlanması ve sekonder infeksiyon gelişmemesi için cildin korunması önemlidir. Komplike olmamış büller skar dokusu olmaksızın kendiğinden iyileşir. İnfeksiyon gelişimi ve ülserasyon osteomyelite ve doku nekrozuna kadar ilerleyerek tedavi süresinin uzamasına neden olabilir. İnfeksiyon ve ülser varlığında yoğun tedavi gerekir<sup>2</sup>.

#### 53.1.5 Diyabetik Skleredema (*Scleredema Diabeticorum*)

Diyabetik scleredema sıklıkla tip 2 diyabetli hastalarda görülen nadir kronik bağ dokusu hastalığıdır<sup>1-3</sup>. Scleredema, skleroderma ile karıştırılmamalıdır. Tüm diyabetli olguların %2.5 ile 14 arasında görülüp erkeklerde ve kötü glisemik kontrolü olanlarda daha sık rastlanır<sup>2,19</sup>. Genel olarak sırt, omuz ve ense bölgesinde, cildin sert, kalın, endüre, bazen eritemli ve portakal kabuğu gibi görünmesiyle karakterizedir<sup>20</sup>



Şekil 53.5. Diyabetik scleredema. Omuz ve sırt bölgesinde, yaygın endürasyon ve hafif eritemle karakterize lezyonlar görülmektedir. www.uptodate.com'dan alınmıştır.

(Şekil 53.5). Genel olarak vücudun uç bölgeleri korunmuştur. Lezyonlar sıklıkla asemptomatik olup ciddi vakalarda ağrı ve hareket kısıtlılığına neden olabilir. Mikroskopik olarak retiküler dermiste kalınlaşma, kalın kollajen demetleri ve dermin derin tabakalarında hafif müsin birikimi ile karakterizedir. Ödem ve skleroz yoktur. Dermisi incelemek için tam kat eksizyonel biyopsi gereklidir. Tedavide PUVA, intralezyonel steroid, düşük doz metotreksat, pentoksifilin, prostaglandin E2 analogları gibi değişik tedavi yöntemleri önerilse de kesin tedavisi yoktur<sup>2,3</sup>. Hastalığın gelişmesini önlemek için iyi glisemik kontrol önem arzeder.

#### 53.1.6 Akantozis Nigrikans (*Acanthosis Nigricans*)

Akantozis nigrikans (AN) vücutta en sık ense, koltuk altı, kaksık, antekübital ve popliteal fossa, daha nadiren de meme altı, göz kapağı gibi bölgeleri tutan, simetrik, 1 mm ile 10 mm arasında, cilt renginde veya kahverengi, hiperpigmente lezyonlardır<sup>1,2,21,22</sup> (Şekil 53.6). Benin AN; insülin direncinin bir göstergesidir ve sıklıkla hiperinsülinemi ve diyabet durumunda gelişir<sup>23-25</sup>. İnsülin direnci durumunda fibroblast ve keratinositlerin proliferasyonu artar. Mide adenokarsinoması gibi malignite durumlarında da tümör dokusundan salınan sitokinler keratinosit ve fibroblast proliferasyonunu artırarak AN gelişimine neden olabilir. Ancak bu durum insülin direnci ile birlikte değildir<sup>26</sup>. Yaşlı hastalarda, hızlı başlangıç ve yaygın tutulum varlığında, açıklanamayan kilo kaybı, avuç içi ve mukozalar gibi atipik yerleşim durumlarında malignite düşünülmelidir. AN sıklığı yaş ve etnisitiye bağlı olarak %7-74 arasında değişir<sup>26</sup>. İnsülin direncinin göstergesi olması nedeniyle çocuklarda metabolik sendrom belirteci olarak kullanılabilceği ve AN görülen çocukların bu yönden araştırılması gerektiği önerilmiştir<sup>27</sup>. AN uygun diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleri ile tedavi edilebilir. Ciddi vakalarda somatostatin analogları, D vitamini ve analogları, metformin ve glitazonlar denenebilir<sup>28,29</sup>.



Şekil 53.6. Akantozis nigrikans. Koltuk altında, hiperpigmente lezyonlar görülmektedir. <http://www.dermis.net/dermisroot/pt/34673/image.htm>' den alınmıştır.

### 53.1.7 Erüptif Ksantomlar (Eruptive Xanthomatosis)

Erüptif ksantomlar (EK) nadir görülen ve hemen hemen hipertrigliseridemi için tipik olan, kalça ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerini tutan, multipl, 1 ile 4 mm çapında, sarı papül şeklinde, etrafı eritemli lezyonlardır<sup>2,3,30</sup> (Şekil 53.7). Mikroskopik olarak dermisin lipid yüklü histiyositik köpük hücreleri, lenfosit ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir. Diyabetli hastalarda insülin eksikliğine bağlı lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma, VLDL ve şilomikron klirensinde azalmaya ve sonuçta hiperlipidemi ve EK gelişimine neden olur<sup>2</sup>. Hastalara EK tanısı konulduktan sonra karbonhidrat ve lipid metabolizması mutlaka değerlendirilmelidir. Glukoz ve lipid metabolizması bozukluğu yeterli şekilde tedavi edildikten sonra lezyonlar kendiliğinden gerileyebilir.



Şekil 53.7. Erüptif ksantomlar. Ön kol ekstansör yüzde, eritemli zeminde sarı papüler lezyonlar görülmektedir. <http://www.dermis.net/dermisroot/pt/20731/image.htm>' den alınmıştır.

## 53.2 DİYABETE EŞLİK EDEBİLEN SPESİFİK OLMAYAN CİLT BOZUKLUKLARI

### 53.2.1 İnsülin Direncinin Cilt Lezyonları; Akrokordonlar (Acrochordons; Skin Tags)

Akrokordonlar (skin tags); orta yaş-yaşlı bireylerde sık görülen cilt tümörlerinden olup genellikle ense, koltukaltı ve kasık bölgesinde görülür<sup>1-3,21</sup>. Lezyonlar kahverengi veya cilt renginde, 1 mm ile 10 mm arasında değişen boyutlarda, yumuşak ve saplı çıkıntılar şeklindedir<sup>31</sup> (Şekil 53.8). Histolojik olarak kollajen kaybı ve kapiller dilatasyonla karakterizedir<sup>32</sup>. Akrokordonların genel popülasyonda görülme sıklığı %20-25 iken, 40 yaşından sonra sıklığı %37'ye çıkmaktadır<sup>33</sup>. Multipl akrokordonlar obez ve tip 2 diyabetli hastalarda sık bulunur. Her iki durumda da var olan insülin direnci; insülin benzeri büyüme faktörü (*insulin like growth factor*; IGF) reseptörlerini aktive ederek fibroblast proliferasyonuna neden olur<sup>34</sup>. IGF düzeyleri ile akrokordon gelişimi arasında tam bir korelasyon gösterilemişse de, insülin direncinin bu lezyonların gelişimi açısından en önemli faktör olduğu düşünülmektedir. Otuz ve üstünde sayıda skin tag olanlarda diyabet sıklığı %52 olarak bildirilmiş olup<sup>35</sup> 8 veya daha üzerindeki skin tag'ın karbonhidrat metabolizması bozukluğu tespitinde akantozis nigrikanstan daha sensitif, fakat daha az spesifik olduğu bildirilmiştir<sup>35</sup>. Lezyonlar benign olduğu için tedavi gereksizdir. Kozmetik nedenlerle lezyonlar çıkarılabilir.

### 53.2.2 Jeneralize Kaşıntı (Generalized Pruritus)

Diyabetik hastalarda mikro dolaşım bozukluğu ve terleme azlığı kaşıntının sık görülmesine neden olsa da kullanılan ilaçlara bağlı reaksiyonlar ve *Candidiasis* gibi fungal infeksiyonlar esas faktör olarak görülmektedir<sup>2</sup>.



Şekil 53.8. Akrokordon. Ensede çok sayıda, değişik boyutlarda, saplı, papüler yumuşak doku kitleleri görülmektedir.

### 53.2.3 Cilt ve Tırnaklarda Sararma (Yellow Skin and Nails)

Cilt ve tırnaklarda sararma diyabetli hastalarda daha sık görülmektedir. Bu durum genelde benigndir<sup>1-3</sup>. Önceleri  $\beta$ -karoten birikimine bağlı olduğu düşünülse de ciltteki kollajenin nonenzimatik glukozilasyonu bu durumun gelişiminde önemli rol oynar. Benign bir durum olup kesin tedavisi yoktur. Kozmetik nedenlerden dolayı tedavi olmak isteyenlere karoten içeren gıdalardan uzak durması önerilebilir. Mantar infeksiyonlarının da tırnaklarda sararma yapabileceği unutulmamalıdır.

### 53.2.4 Palmar Eritem (Palmar Erythema)

Palmar eritem genellikle simetrik, asemptomatik, sıklıkla elin tenar ve hipotenar bölgesinde eritemle karakterize bir bozukluktur<sup>2</sup>. Benign seyirli olup sıklığı %4 civarında bildirilmiştir<sup>2</sup>.

### 53.2.5 Yüzde Kızarıklık (Rubeosis Faciei)

Yüz ve boyun bölgesinde mikroanjyopatik değişiklikler ve venöz dilatasyona bağlı kızarıklıkla karakterizedir. Sıklığı poliklinik hastalarında %7 civarında bildirilmiştir. Benign seyirli olup mikroanjyopatinin varlığında geliştiği için mikroanjyopatik komplikasyonlar açısından yakın takip edilmelidir<sup>2,3</sup>. Vazodilatör ilaçlar, alkol ve kafeinden uzak durulması; ayrıca sıkı glisemik kontrol önerilmektedir<sup>2</sup>.

### 53.2.6 Pigmente Purpura (Pigmented Purpura)

Pigmente purpura nadir, sebebi bilinmeyen, progresif bir cilt lezyonu olup lezyonlar 0.3 ile 1 cm arasında, rengi turuncudan kahverengiye kadar değişen, benekli lekeler şeklindedir. Sıklıkla alt ekstremitelerin ön yüzüne yerleşir ve olguların %50'sine diyabetik dermopati eşlik eder. Sıklıkla yaşlı, kalp yetersizliği ve pretibyal ödemi olan diyabetli hastalarda görülür<sup>2</sup>.

### 53.2.7 Tırnak Yatağı Eritemi (Nailbed Erythema)

Diyabetli hastalarda tırnak yatağı çevresi ve periungal kapiller dilatasyona bağlı gelişen, nadir, kırmızı renkli cilt lezyonlarıdır. Diyabetik mikroanjyopatiye bağlı olarak periungal telenjektaziler sık görülür<sup>2</sup>. Genellikle asemptomatik olup nadiren tırnak etrafında deri değişiklikleri ve parmak uçlarında hassasiyete neden olabilir. Bakteriyel nedenlerle gelişen paronişi ile karıştırılmamalıdır.

## 53.3 DİYABET İLE İLİŞKİLİ BAZI CİLT SORUNLARI

### 53.3.1 Psöriazis

Psöriazis sistemik belirtilerle giden göreceli olarak sık, kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Obezite ve insülin rezistansı gibi birçok risk faktörü psöriazis ile ilişkili bulunmuştur ve psöriazisli hastalarda diyabet gelişme riski iki kat fazladır<sup>36</sup>.

### 53.3.2 Vitiligo

Vitiligo iyi sınırlanmış, melanositlerin selektif olarak kaybıyla ortaya çıkan; kazanılmış, kronik depigmente bir bozukluktur. Tip 1 diyabetli hastalarda (%3.6), tip 2 diyabetli hastalara (%0.4) göre anlamlı olarak daha sık vitiligo olduğu bildirilmiştir<sup>37</sup>.

### 53.3.3 Cilt İnfeksiyonları ve Diyabet

İmpetigo, selülit, erizipel, follikülit, karbonkül gibi yumuşak doku infeksiyonları diyabetli popülasyonda daha sık görülür<sup>3</sup>. Cilt infeksiyonlarına tip 2 diyabetlilerde daha sık olmak üzere diyabetli bireylerin %20-50'sinde rastlanabilir.

## 53.4 DİYABET TEDAVİSİNİN DERMATOLOJİK KOMPLİKASYONLARI

### 53.4.1 İnsüline Karşı Gelişen Kutanöz Reaksiyonlar

İnsülin preparatlarında sığır veya domuz proteinlerinin varlığı, insülin molekülünün kendisi, koruyucular veya katkı maddeleri alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Rekombinant insan insülin preparatlarının kullanımıyla beraber insülin alerjilerinde azalma olmuştur. İnsülin ile tedavi edilen hastaların %1'inden daha azında alerji rapor edilmektedir<sup>2</sup>. Gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları en sık görülen alerjik reaksiyonlardır. İnsülin alerjisi için başlıca tedavi seçenekleri antihistaminikler, insüline steroid eklenmesi, desensitizasyon tedavisi, enjeksiyon yerlerinin rotasyonu veya tedavinin kesilmesidir<sup>2,38</sup>.

### 53.4.2 Lipoatrofi

Lipoatrofi insülin enjeksiyon yerindeki cilt altı yağ dokusunun kaybı ile karakterize kozmetik bir sorundur. Daha saf insülinlerin kullanıma girmesiyle bu fenomenin gelişimi azalmıştır<sup>1</sup>. Bu komplikasyon genellikle immünolojik bir reaksiyona atfedilmektedir<sup>39</sup>. Kadın hastalarda özellikle de obez kadınlarda lipoatrofi gelişimi daha olasıdır<sup>1</sup>.

### 53.4.3 Lipohipertrofi

Lipohipertrofi tekrarlayan insülin enjeksiyonlarından kaynaklanan, sınırlı bir alanda cilt altı yağ dokusunun lokalize hipertrofisidir. Bu alanlarda insülin emilimi gecikebilir. Hipertrofi insülin tarafından adipositlerin tekrarlayan lokal stimülasyonu sonucu gelişir ve enjeksiyon yerinin değiştirilmesiyle kendiliğinden geriler. Lipohipertrofi erkeklerde daha sık görülür<sup>1</sup>. Ciddi vakalarda lezyonun çıkarılması gerekebilir.

### 53.4.4 Oral Antidiyabetik İlaçlara Karşı Gelişen Reaksiyonlar

Oral antidiyabetik ilaçlardan kaynaklanan dermatolojik yan etkiler kaşıntı, eritema multiforme, eritema nodozum, ürtiker, morbiliform döküntü, likenoid erüpsiyonlar ve fotosensitiviteyi içerir. Sülfonamidlere benzer yapısından dolayı sülfonilüreler bu yan etkilerin en sık görüldüğü gruptur. Birinci jenerasyon sülfonilüreler ile tedavi edilen hastaların %1-5'inde tedavinin ilk iki ayında herhangi bir reaksiyon gelişmektedir. Tedavinin kesilmesi genellikle fayda verir. İkinci jenerasyon sülfonilüreler (glipizid ve glimepirid gibi) karşı en sık görülen kutanöz reaksiyonlar ürtiker, kaşıntı ve fotosensitivitedir<sup>1,2</sup>.

Metformin psöriasiform ilaç erüpsiyonu, liken planus, büllöz pemfigoid, eritema multiforme, lökositoklastik vaskülit, eritem, kaşıntı, ekzantem ve ürtiker gibi cilt belirtileri yapabilir<sup>1,2</sup>. Dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) inhibitörleri ile gelişen cilt reaksiyonları da literatürde vaka raporları şeklinde yayımlanmıştır<sup>40</sup>. Hipersensitivite reaksiyonlarının çoğunluğunun genellikle tedavinin ilk üç ayında ortaya çıktığı belirtilmiştir<sup>40</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. *Clin Dermatol*, 24: 237-46, 2006.
2. Murphy-Chutorian B, Han G, Cohen SR. Dermatologic manifestation of diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 42: 869-98, 2013.
3. Levy L, Zeichner JA. Dermatologic manifestation of diabetes. *J Diabetes*, 4: 68-76, 2012.
4. Lithner F. Cutaneous reactions of the extremities of diabetic to local thermal trauma. *Acta Med Scand*, 198: 319-25, 2002.
5. Shemer A, Bergman R, Linn S, et al. Diabetic dermopathy and internal complications in diabetes mellitus. *Int J Dermatol*, 37: 113-5, 1998.
6. Ferringer T, Miller F. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Dermatol Clin*, 20: 483-92, 2002.
7. Peterka ES, Fusaro RM. Cutaneous carbohydrate studies, III: comparison of the fasting glucose content of the skin of the back, arm, abdomen and thigh. *J Invest Dermatol*, 47: 410-1, 1966.
8. Fisher ER, Danowski TS. Histologic, histochemical, and electron microscopic features of the shin spots of diabetes mellitus. *Am J Clin Pathol*, 50: 547-54, 1967.
9. Ngo B, Wigington G, Hayes K, et al. Skin blood flow in necrobiosis lipoidica diabetorum. *Int J Dermatol*, 47: 354-8, 2008.
10. Cohen O, Yaniv R, Karasik A, et al. Necrobiosis lipoidica and diabetic control revisited. *Med Hypotheses*, 46: 348-50, 1996.
11. Erfut-Berge C, Seitz AT, Rehse C, et al. Update on clinical and laboratory features in necrobiosis lipoidica: a retrospective multicentre study of 52 patients. *Eur J Dermatol*, 22: 770-5, 2012.
12. Petzbauer P, Wolff K, Tappeiner G. Necrobiosis lipoidica: treatment with systemic corticosteroids. *Br J Dermatol*, 126: 542-5, 1992.

13. Andersen BL, Verdict J. Granuloma annulare and diabetes mellitus. *Clin Exp Dermatol*, 4: 31-7, 1979.
14. Huntley AC. The cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol*, 7: 427-55, 1982.
15. Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: histopathology and immunopathology. Systematic review of 100 cases and comparison with localized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*, 20: 28-39, 1989.
16. Muhbauer JE. Granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*, 3: 217-30, 1989.
17. Anand KP, Kashyap AS. Bullosis diabetorum. *Postgrad Med J*, 80: 354, 2004.
18. Lipsky BA, Baker PD, Ahroni JH. Diabetic bullae: 12 cases of a purportedly rare cutaneous disorder. *Int J Dermatol*, 39: 196-200, 2000.
19. Sattar MA, Diab S, Sugathan TN, et al. Scleredema diabetorum: a minor but often unrecognized complication of diabetes mellitus. *Diabet Med*, 5: 465-8, 1988.
20. Cole GW, Headley J, Skowsky R. Scleredema diabetorum: a common and distinct cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 6: 189-92, 1983.
21. Barbato MT, Criado PR, Silva AK, et al. Association of acanthosis nigricans and skin tags with insulin resistance. *An Bras Dermatol*, 87: 97-104, 2012.
22. Curth HO. Classification of acanthosis nigricans. *Int J Dermatol*, 15: 592-3, 1976.
23. Hud JA Jr, Cohen JB, Wagner JM, et al. Prevalence and significance of Acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol*, 128: 941-4, 1992.
24. Stoddart ML, Blevins KS, Lee ET, et al; Cherokee Diabetes Study. Association of acanthosis nigricans with hyperinsulinemia compared with other selected risk factors for type 2 diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study. *Diabetes Care*, 25: 1009-14, 2002.
25. Kong AS, Williams RL, Smith M, et al. Acanthosis nigricans and diabetes risk factors: prevalence in young persons seen in south-western US primary care practices. *Ann Fam Med*, 5: 202-8, 2007.
26. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol*, 31: 1-19, 1994.
27. Guran T, Turan S, Akcay T, et al. Significance of acanthosis nigricans in child-hood obesity. *J Paediatr Child Health*, 44: 338-41, 2008.
28. Hermanns-Le T, Scheen A, Pierard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol*, 5: 199-203, 2004.
29. Roemmich JN, Clark PA, Lusk M, et al. Pubertal alterations in growth and body composition. VI. Pubertal insulin resistance: relation to adiposity, body fat distribution and hormone release. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26: 701-9, 2002.
30. Parker F. Xanthomas and hyperlipidemias. *J Am Acad Dermatol*, 13: 1-30, 1985.
31. Pariser RJ. Benign neoplasms of the skin. *Méd Clin North Am*, 82: 1285-307, 1998.
32. Banik R, Lubach D. Skin tags: localization and frequencies according to sex and age. *Dermatologica*, 174: 180-3, 1987.
33. Turner R, Holman RR, Matthews D, et al. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism*, 28: 1086-96, 1979.
34. Jowkar F, Fallahi A, Namazi MR. Is there any relation between serum insulin and insulin-like growth factor-I in non-diabetic patients with skin tag? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24: 73-4, 2010.
35. Rasi A, Soltani-Arabshahi R, Shahbazi N. Skin tag as a cutaneous marker for impaired carbohydrate metabolism: a case-control study. *Int J Dermatol*, 46: 1155-9, 2007.
36. Cheng J, Kuai D, Zhang L, et al. Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*, 304: 119-25, 2012.
37. Dawber RP. Vitiligo in mature onset diabetes mellitus. *Br J Dermatol*, 80: 275-8, 1968.
38. Jacquier J, Chik CL, Senior PA. A practical, clinical approach to assessment and management of suspected insulin allergy. *Diabet Med*, 30: 977-85, 2013.
39. Reeves W, Allen B, Tattersell R. Insulin induced lipatrophy: evidence for an immunopathogenesis. *Br Med J*, 280: 1500-3, 1980.
40. Nakatani K, Kurose T, Hyo T, et al. Drug-induced generalized skin eruption in a diabetes mellitus patient receiving a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor plus metformin. *Diabetes Ther*, 3(1): 14, 2012.

**Prof. Dr. Tümay SÖZEN**

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ünitesi, Lefkoşa, KKTC

**ÖZET**

Diyabetik hastalarda çok çeşitli kas-iskelet sistemi bozuklukları olabilmektedir. Bu bozukluklar hastada bazı fonksiyon bozuklukları yaratabilmekte ve hastaların tedavisinde çok önemli olan egzersiz programlarının uygulanmasında sorunlar yaratarak tedaviyi olumsuz yönde etkilemekte ya da hastanın yaşam kalitesini düşürmektedir. Bu sorunların çoğu, diyabetik olmayanlarda da görülmekte ise de, diyabetiklerde daha sık görülebilirler, fakat diyabete özgü değildir. Fizyopatolojileri tam anlaşılmamıştır, bazılarının etyolojilerinden diyabette görülen makro- ve mikrovasküler komplikasyonların sorumlu olabileceklerini düşündüren deliller vardır. Bazen bu sorunlar, özellikle bir iskelet hastalığı olan osteoporoz söz konusu olduğunda, diğer osteoporoz olgularındaki gibi, kemik kalitesinde bozulma veya kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nda azalma nedeniyle kırık oluşumunu artmakta ve kırık iyileşmesinde sorunlar meydana gelmekte, bu nedenle de önemli olmaktadır. Diyabetik hastalarda kas-iskelet sistem bozukluklarının tanısı klinik bulgularla konur ve henüz spesifik tedavileri de yoktur.

**54.1 DİABETES MELLİTUS'TA KEMİK VE EKLEM SORUNLARI**

Diabetes mellitus'ta iskelet ve kas sistemi ile ilgili birçok sorun bulunabilir ve bu sorunlar ağrı, fonksiyon bozuklukları yaparak bireyin, diyabet tedavisinde gerekli bazı işlevleri yapmasını (egzersiz kısıtlamaları ile vücut ağırlığının korunmasında ve idamesinde sorunlar) engelleyebilir. Romatoid şikayetleri olanlarda, nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAI)'ların kullanılması, böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etki yaratabilir veya mevcut sorunları arttırabilir. Sorunların tedavisi, kortikosteroid kullanımı gerektirirse, hastanın diyabetinin kontrolü güçleşebilir

Diabetes mellitus'taki eklem ve kemik değişiklikleri Tablo 54.1'de sınıflandırılmıştır.

**Tablo 54.1. Diyabette eklem ve kemik değişiklikleri**

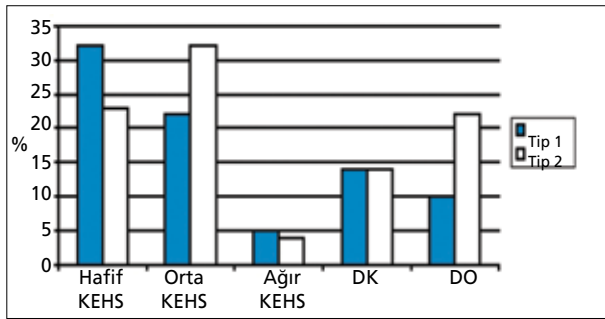
<b>1. Yumuşak dokunun fibroproliferatif bozuklukları</b>
a) Kısıtlanmış eklem hareketliliği sendromu (KEHS)
b) Donuk omuz (DO), adeziv kapsülit
c) Dupuytren kontraktürü (DK)
d) Karpal tünel sendromu (KTS), tuzak nöropatisi
e) Katı el sendromu (stiff hand syndrome)
f) Fleksör tenosinovit (FT) tetik parmak
<b>2. Eklem bozuklukları</b>
a) Charcot eklemi, Charcot osteoartropatisi (COA)
b) Gut artriti
c) Osteoartrit
d) Romatoid artritis
<b>3. Kaslarla ilgili sorunlar</b>
a) Diyabetik amiyotrofi
b) Diyabetik kas infarktüsü
<b>4. İskelet bozuklukları</b>
a) Diffüz idiyopatik iskelet hiperosteozisi (DISH)
b) Osteoporoz
c) Osteoporozla bağlı kırıklar

### 54.1.1 Yumuşak Dokunun Fibroproliferatif Bozuklukları

#### A) Kısıtlanmış eklem hareketliliği sendromu (KEHS), keyroartropati

Kısıtlanmış eklem hareketliliği sendromu, keyroartropati (Yunanca'da cheiro el anlamına gelir) olarak da anılır. KEHS, eklemlerde oluşan kontraktürlerin, eklemlerin hareketlerini kısıtlamasından kaynaklanır.

Prevalansı, tip 1 diabetes mellitus (T1DM)'ta %8-58 ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM)'ta ise %25-76 arasında değişmektedir<sup>1</sup> (Şekil 54.1)<sup>2</sup>. Nondiyabetiklerde prevalans %1-20 olarak raporlanmıştır. Cinsiyet ve ırk, prevalansı etkilememektedir. İyi glukoz kontrolü ile prevalansın gerilemesi, glisemik kontrolün önemli olduğunu göstermektedir<sup>3-5</sup>. İlk fleksiyon kontraktürleri sıklıkla 10-20 yaşlarda başlar, 10 yaş öncesinde nadirdir.



<sup>2</sup>Arkkila PE, Gautier JF. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 17(6): 945-70, 2003.

Şekil 54.1. Tip 1 (ortalama yaş 33) ve tip 2 diabetes mellitus (ortalama yaş 61) hastalarında kısıtlanmış eklem hareketliliği sendromunda (KEHS), Dupuytren kontraktürü (DK) ve donuk omuz (DO) prevalansları<sup>2</sup>.

Keyroartropatinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Kronik hiperglisemi sonucu artan ileri glukozilasyon ürünleri (*advanced glycosylation end products; AGE*), kollajen gibi ekstrasellüler ve bazı intrasellüler proteinlerin yapısını ve fonksiyonlarını değiştirirler. AGE'lerin kendi reseptörlerine (*receptors for AGE; RAGE*) bağlanması, hücre içi sinyalizasyon değişiklikleri ile hücre fonksiyon bozukluklarına neden olabildikleri gibi, vasküler elastisiteyi de azalttıkları gösterilmiştir<sup>6</sup>.

Kollajen molekülünü enzimatik yıkıma dirençli kılan, çapraz bağların artışı, kollajen sentezindeki değişiklikler ve aldoz redüktaz yolağı ile kollajenin artmış hidrasyonu etyolojide öne sürülen diğer mekanizmalardır<sup>7</sup>.

Bu durum KEHS'in diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkisini açıklayabilir<sup>8-10</sup>. Risk faktörleri arasında mikrovasküler komplikasyonlar yanında, yaşlılık ve puberte olması, KEHS'nin, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ekseninde bir bozuklukla ilgili olduğunu düşündürmektedir<sup>11</sup>.

Bu sendromda tutulum elin, proksimal interfalangeal (PIF) ve metakarpofalangeal (MKF) eklemlerinde başlar. El sırtında mumsu, sert bir görüntü vardır; daha nadir olarak, bilek, dirsek, ayak bileği ve servikal vebra eklemlerinde de olabilir. Ağrı olabilir, varsa hafiftir. Eklem şişliği, efüzyon, ısı artışı, hassasiyet gibi sinovit belirtileri genelde yoktur. Raynaud fenomeni ve diğer sistemik bulguların olmaması, tırnak kapilleroskopinin normal olması ve antikor negatifliği ile sistemik sklerozdan ayırt edilebilir. Hastalar ellerini dua eder gibi karşılıklı getirdiklerinde palmar yüzeyler birbiri ile temas edemez, bir açığı oluştururlar (Dua eden eller işareti) (Şekil 54.2)<sup>12</sup>. Olayın ne derece ileri olduğunu anlamak için her iki el, düz bir yüzey üzerine (masa gibi) parmaklar açılarak konur ve yandan gözlenir. Bu gözleme göre olay evrelendirilir.

**Evre 0:** Tüm el masa ile temas eder.

**Evre 1:** Genelde her iki elde bir parmakta (genelde 5. parmak) sorun vardır. PIF eklemi yüzeye temas etmez.

**Evre 2:** Her iki elin iki veya daha fazla parmağı sorunludur (genelde 4. ve 5. parmakların PIF eklemlerinde).

**Evre 3:** Genelde tüm parmaklarda sorun vardır ve ayrıca daha büyük eklemler de (dirsek veya el bileği eklemleri) sorunlu olup hareketler kısıtlıdır.



<sup>12</sup>Grey A, Dalbeth N. Bone and rheumatic disorders in diabetes. *Textbook of Diabetes*. Eds: Holt R, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. 4th Ed Chapter 48, p 789-800. John Wiley & Sons, Ltd., 2010, p. 790.

Şekil 54.2. Kısıtlanmış eklem hareketliliği sendromunda (KEHS) parmakların proksimal interfalangeal eklemlerini tutan fleksiyon kontraktürleri<sup>12</sup>.

Tablo 54.2. Diyabetli olan ve olmayan hastalarda kas ve iskelet hastalıkları prevalansı<sup>13</sup>.

Kas ve iskelet hastalıkları	Diyabetli olanlar (%)	Diyabetli olmayanlar (%)
Kısıtlı eklem hareketliliği sendromu (KEHS)	8-50	0-26
Donuk omuz (DO)	11-30	2-10
Dupuytren kontraktürü (DK)	20-63	13
Fleksör tenosinovit (FT), tetik parmak	11	<1.0
Karpal tünel sendromu (KTS)	11-16	125/100.000
Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozisi (DISH)	13-49	1.6-13

Bu sorun, T1DM ve T2DM hastalarında, diğer diyabetik mikro- ve makrovasküler komplikasyonlar ile sıklıkla birlikte olduğundan önemlidir; ayrıca donuk omuz (DO), Dupuytren kontraktürü (DK) veya karpal tunel sendromu (KTS) ya da her ikisi ile birlikte de sıklıkla görülebilir (Tablo 54.2)<sup>13</sup>.

Eklem hareket kısıtlamaları el hareketlerine çok fazla zarar vermez, fakat omuz veya dirsek sorunlarıyla da birlikte olduğunda fonksiyonel yetersizlik yaratabilir<sup>14</sup>.

Solunum kaslarıyla ilgili olarak akciğer kapasitesinde azalma bildirilmiştir<sup>15</sup>. Periferik nöropati (PNP), sıklıkla elle ilgili sorunlarla birliktelik gösterir. Diyabetik PNP olan hastalarda, PNP bulunmayanlara göre sırasıyla KEHS %68.3'e karşılık %28.6, DK %35.6'e karşılık %12.1 ve fleksör tenosinovit (FT) %27.6'e karşılık %12.1 ile anlamlı olarak yüksek bulunmuştur<sup>16</sup>.

Keyroartropatinin DK veya tetik parmak gibi bozukluklarla birlikte sık görüldüğü bilinmektedir<sup>4</sup>.

Tedavide, fizyoterapi kontraktürleri önleme veya açmada etkili olabilmektedir. Fleksör tendon kılıflarına kortikosteroid enjeksiyonları 2/3 olguda kontraktürleri çözebilmektedir. Glisemik kontrol önemlidir, tam bir tedavisi yoktur. Ağrı kesiciler ve NSAİ, gerdirici egzersizler, steroid enjeksiyonları tatminkar sonuçlar vermez. İlerlemiş olgularda cerrahi uygulanabilir, duyuusal rahatsızlık hissini rahatlatılabilir<sup>17,18</sup>.

#### b) Donuk omuz (DO), adezif kapsülit

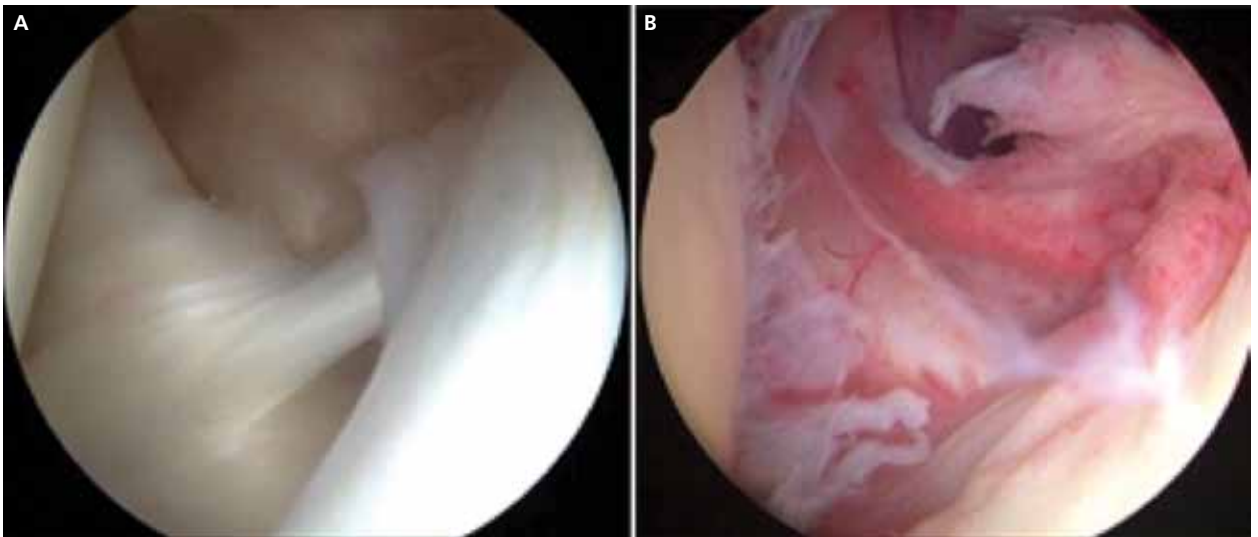
Bu eklem sorunu, omuzda şiddetli ağrı, artan derecede gerginleşme, sertleşme ve her yöne omuz hareketlerinin kısıtlanması ile birlikte olup aylar içerisinde eklem hareketlerinin tam olarak düzelmesi ile karakterli bir durumdur. T1DM'de %10-20 ve T2DM'de %7-32 sıklığında bildirilmiştir<sup>19</sup>. Adezif kapsülit sıklığının T1DM'li hastalarda yaş ve hastalık süresi ile, T2DM'de ise yaşla arttığı bildirilmiştir<sup>20,21</sup>. Diyabetik bireylerde sıklıkla bilateraldir. Adezif kapsülit, DK ve KEHS gibi diğer el sorunları ile de ilişkili bulunmuştur<sup>4</sup>. DO prevalansı diyabetlilerde %11-19 iken, aynı yaştaki normal kontrollerde %2-3'dür. Omuz travmaları, serebral, kardiyak ve solunumsal durumlarla da ilişkisi gösterilmiştir<sup>22,23</sup>. Diğer risk faktörleri; geçirilmiş miyokard infarktüsü, retinopati ve periferik nöropatidir.

Hastalığın üç fazı vardır:

1. *Donma fazı*: Geceleri olan ağrılarla karakterizedir (4-8 ay sürer).
2. *Yapışıklık fazı*: Bu fazda ağrının azalması, fakat eklem hareketlerinin çok ileri derecede kısıtlanması söz konusudur (8-24 ay sürer).
3. *Rezolüsyon fazı*: Son fazdır, şikayetlerin ortadan kalktığı devredir, tipik olarak normale dönüş vardır (30 ay sürer).

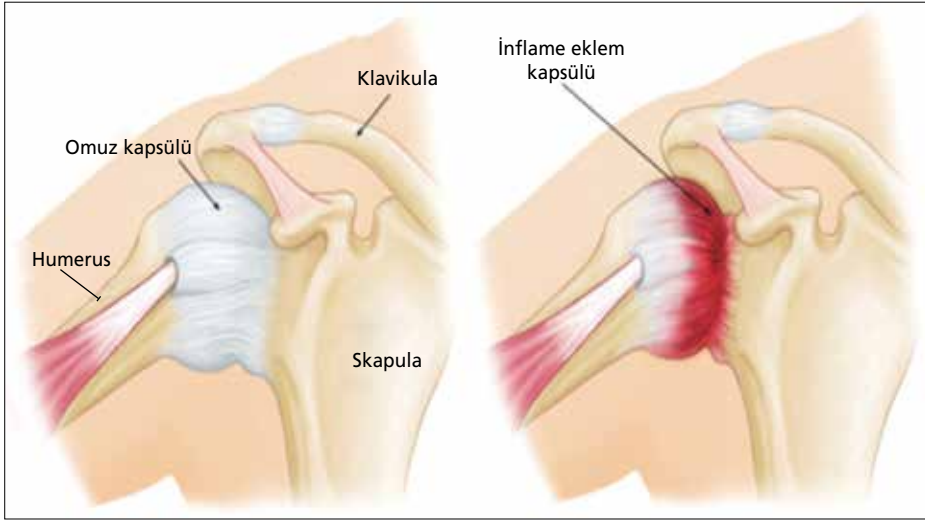
NORMAL OMUZ

DONUK OMUZ



Şekil 54.3. Donuk omuz<sup>24</sup>

<sup>24</sup>Rosemont IL, Essentials of Musculoskeletal Care, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 4th ed, 2010.



<sup>25</sup>Dias R et al. Frozen shoulder. *BMJ*, 17; 331(7530):1453-6, 2005.

**Şekil 54.4. Donuk omuz (adezif kapsulit). Omuz eklem kapsülünün düzgün yüzeyli dokuları kalınlaşmış sertleşir ve iltihaplanır<sup>25</sup>.**

Hastalık genelde kendi kendine iyileşirse de, bazı hastalarda kalıcı omuz ağrısı ve kısıtlı eklem hareketleri devam eder. DO, DK ve KEHS gibi diğer el sorunları ile de ilişkili bulunmuştur<sup>5</sup>. Diyabetik hastalarda genelde bilateral olur. Görüntüleme, histolojik ve histokimyasal çalışmalar, sitokin-araçlı inflamasyon ile dokuda yoğun proliferasyon gösteren fibroblastlar, T-hücreleri, makrofajlar ve mast hücrelerinden oluşan kronik iltihabi infiltrasyon ve bunlara eşlik eden Tip I ve Tip III kollajen birikimi olduğunu göstermiştir. Bu proliferasyon, kapsül ve sinovyumda kalınlaşmaya, kapsüller kontraktürlere ve eklem boşluğunda daralmaya neden olmaktadır (Şekil 54.3)<sup>24</sup>, (Şekil 54.4)<sup>25</sup>. Omuz direkt filmleri normaldir.

Donuk omuz sendromu'nun etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır<sup>2,10</sup>.

Kollajen sentaz bozukluğu ve vasküler endotelial büyüme faktörü 1 (*vascular endothelial growth factor 1-VEGF1*) sorumlu tutulmuştur.

**Tedavi:** Tedavide cerrahi, cerrahi olmayan girişimler veya konservatif ya da invazif yöntemler uygulanır. Genelde yaklaşım hastalığın evresine göre; ağrının giderilmesi, kol hareketlerinin artırılması, semptomların süresinin azaltılması ve hastanın normal aktiviteye döndürülmesi hedeflenir. Donma fazında ağrı için tolere edilebiliyorsa NSAİ ve analjezikler kullanılır. Erken fazda intraartiküler kortikosteroidler prognozu olumlu etkiler. Her ne kadar oral kortikosteroidler ağırlı devrede kısa süreli iyilik hissi verirse de, uzun devrede etkin olmamaları ve yan etkileri nedeniyle rutin olarak önerilmezler.

Yapışma devresinde daha yoğun bir fizyoterapi gerekir, ağrı limitine kadar egzersizle birlikte olan fizyoterapi, mobilizasyon, ultrason ve lazer uygulamaları gibi elektroterapötik

yöntemler kullanılır. Bu uygulamalar, germe ve mobilizasyon gibi yoğun fizyoterapilerden daha etkindir. Elektroterapiler arasında transkütan sinir uyarımı *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS) ve kısa dalga diyatermi gibi uygulamalar yapılabilir<sup>26,27</sup>.

Fizyoterapiden yararlanmayan, omuz kısıtlılığı bulunanlarda, radyografiyle yönlendirilen, anestezi altında yapılan hidrodilatasyon veya artroskopik rahatlatma düşünülmelidir. Diyabetik hastalarda, kalıcı olması nedeniyle tedavi daha zordur, cerrahi müdahaleler sonrası iyileşme oranları da daha düşüktür.

### c) Dupuytren kontraktürü (DK)

El ayası palmar fasiyasının fibroproliferatif hastalığı olup parmaklarda kalınlaşma, sertleşme ve sonunda kontraktür gelişmesidir (Şekil 54.5)<sup>28</sup>. Palmar aponözözün çevre yapılarla da ilerleyebilen, fibrotik hastalığı olarak değerlendirilebilir. T1DM'de %5-14 ve T2DM'de %12-14 oranında bildirilmiştir.



<sup>28</sup>Hart MG, Hooper G. Clinical associations of Dupuytren's disease. *Postgrad Med J*, 81(957): 425-8, 2005.

**Şekil 54.5. Dupuytren kontraktürü<sup>28</sup>.**

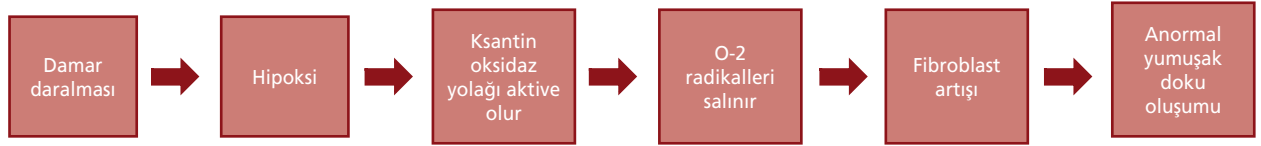




Şekil 54.6. Dupuytren kontraktürü<sup>28</sup>.



<sup>28</sup>Hart MG, Hooper G. Clinical associations of Dupuytren's disease. *Postgrad Med J*, 81(957): 425-8, 2005



<sup>28</sup>Hart MG, Hooper G. Clinical associations of Dupuytren's disease. *Postgrad Med J*, 81(957): 425-8, 2005

Şekil 54.7. Dupuytren kontraktürü. **Hipoksi teorisi: Mikrovasküler daralma hipoksi yaratır, fibroblastlarda uyarılma ile serbest oksijen radikalleri açığa çıkar ve fibroblast proliferasyonu artar<sup>28</sup>.**

Hastalık yaş ilerledikçe ve diyabetin süresi ile artarsa da, metabolik kontrolle ilişkisi pek gösterilmemiştir<sup>29,30</sup>.

Risk faktörleri arasında ileri yaş (Kuzey Avrupa ülkelerindeki yaşlılarda sıklıkla rastlanır), erkek cinsiyet, sigara içimi ve alkol kullanımı sayılabilir<sup>31</sup>. Ellerini basıya maruz kalacak şekilde profesyonel olarak kullananlarda (kompresör operatörleri, matkap vs kullananlarda, kürek çekenlerde) sıklıkla görülür<sup>32</sup>. Heredite olasılığı da yüksektir. DK'nin genetik yönüne işaret edebilecek TGF-beta ekspresyonu için bir transkripsiyon faktörü olan Zf9 gen polimorfizmi ile ilişkisi gösterilmiştir<sup>33</sup>.

Dupuytren kontraktürü, diyabetik bireylerde kontrol popülasyona göre, daha sıklıkla iki taraflı olma eğilimindedir. Diyabetik olmayanlarda yüzük ve küçük parmaklara, diyabetik hastalarda daha ziyade 3. ve 4. parmaklara doğru uzanan bir kordon şeklinde kendini gösterir (Şekil 54.6)<sup>28</sup>. T1DM'de mikrovasküler komplikasyonlara ve T2DM'de mikroalbuminüriye eşlik ettiği ileri sürülmüştür.

Histolojik olarak DK'da fibroblastları içeren yoğun kollajen matriks, uzunlamasına kordonlar yapan bir dizilim gösterirler. Bu kordonların içinde oluşan nodüller miyofibroblast demetleri içeren kollajenden oluşur. Başlangıçta miyofibroblastların arttığı bir proliferatif faz vardır, takiben bu hücreler, basıncın olduğu yöne doğru birbirine yakın birliktelik gösterirler. Bu doku içerisindeki mikrodamarlar daralmış, glukozaminler ve kollajen artmıştır. Kollajen III'ün, kollajen I'e oranı artmıştır. Dolayısıyla DK'nin lokal hipoksi veya kronik iskemi nedeniyle oluştuğu tahmin edilmektedir. Bu

hastalardaki palmar yağda lipid kompozisyonu, hafif iskemide görülene benzemekte olup, ksantin oksidaz yolunun önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Dokuda yüksek oranda serbest oksijen radikalleri vardır, in vitro olarak bunların fibroblastların proliferasyonunu indükledikleri gösterilmiştir<sup>34,35</sup> (Şekil 54.7)<sup>28</sup>.

Tanı, aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasının varlığı ile konulur:

- Palmar veya dijital nodül (Şekil 54.8)<sup>28</sup>
- Palmar veya dijital bölge derisinin alttaki dokulara yapışıklığı
- Pre-tendinöz band ve dijital kontraktür gelişimi

Dupuytren kontraktürü eklem hareketlerini kısıtlayabilir



<sup>28</sup>Hart MG, Hooper G. Clinical associations of Dupuytren's disease. *Postgrad Med J*, 81(957): 425-8, 2005

Şekil 54.8. Genç yaşta başlayıp ağır seyreden, ailevi Dupuytren kontraktüründe plantar nodüllere eşlik eden eklem sırtı oynak yastıklar<sup>28</sup>.

**Tedavi:** Özellikle splinting ve lezyon içine kollajenaz injeksiyonları umut vaat edicidir<sup>37</sup>. Lezyon içine kortikosteroid infüzyonları denenmiş, ama fazla başarılı olmamıştır<sup>38</sup>. Cerrahi yaklaşımlar kontraktürler olduğunda uygulanır. Fasiyotomi (palmar fasiyanın etkilenmiş kısmının kesilmesi), fasyektomi (etkilenen palmar fasiyanın çıkarılması) yapılmaktadır. Perkütan iğne fasiyotomi minimal invazif bir tekniktir, kısa süreli iyi sonuçları vardır fakat rekürrensler siktir<sup>39</sup>. Diyabetik hastalarda DK'nın cerrahi sonrası nüksü siktir<sup>7</sup>.

#### d) Karpal tunel sendromu (KTS), tuzak nöropatisi

Karpal tunel sendromu sık ratlanan bir nöropati olup median sinirin karpal tunelden fleksör tendonlarla geçerken, anatomik bölgenin transvers karpal ligament ve karpal kemikler tarafından daraltılması sonucu ortaya çıkan bir nöropatisidir. DM, KTS'a en sıklıkla neden olan metabolik hastalıktır, hastaların %14-16'sında bulunur. Yapılan bir çalışmada KTS, T1DM'de %11, T2DM'de %12 ve kontrol bireylerde %8 bulunmuştur<sup>29</sup>. Erkeklerde %0.6 iken kadınlarda daha sık ve %8 oranında saptanmıştır<sup>40-42</sup>. KTS, KEHS olanlarda daha sık görülür.

Hastalık ellerde özellikle başparmak, işaret parmağı ve orta parmakta, parestezilerle kendini gösterir, parestezi akşamları daha siktir ve hastayı uykudan uyandırabilir. Bilek ve el ağrısı, el hareketlerinde beceriksizlik yaratabilir. Klinik muayene normal olabilir fakat uzun süreli ciddi hastalıkta mediyal sinirin denervasyonu ve tenar kasların atrofisi, mediyal sinirin yayılım alanında duyu eksiklik, baş parmağın abduksiyonunda güçsüzlük olur. Pozitif Phalen ve Tinel testleri gibi provokatif testler KTS için oldukça spesifiktir. Phalen testi bileğin, 90 derecede 60 saniye kadar tutulduğunda mediyal sinir yayılım alanında parestezi olmasıdır. Tinel testi bileğin volar tarafına vurulduğunda parestezi olmasıdır.

Tanı, sinir ileti testinde tipik olarak bilekte median sinirde uzamış latens ve gecikmiş ileti hızı olduğunda teyit edilmiş olur<sup>43</sup>.

Diyabetik hastalarda sık görülme nedeni karpal tunel içindeki fleksör tendon kılıflarının kalınlaşması ve fibrozisinden kaynaklanmaktadır; her ne kadar bağ dokusundaki artış ve fibrozis sinir basısı yapabilirse de diyabetik nöropatiyi oluşturan etkenlerin de rolü olduğu düşünülmektedir. Karpal tunelde kollajenin glukozilasyonu, bağ dokusunun esnekliğini değiştirebilir. Diyabetik hastalarda bağ dokusundaki birikim ve sertleşme sinir basısında rol oynayabilir ancak KTS, bu hastalarda tuzaklanma dışında nöropatiye bağlı olarak da gelişebilir. Mevcut mikrovasküler hastalığın median sinirin karpal tunelden geçişinde endonöral iskemiyi arttırarak etkili olduğu düşünülmektedir. Birlikte diyabetik nöropatisi olanlarda KTS atipik bir klinik ve nörofizyolojik değerlendirme sergileyebilir.

En sık rastlanan histolojik görüntü artmış *transforming growth* (büyüme) faktörü; TGF-beta-RI ve bazik fibroblast

büyüme faktörü (BFGF) tarafından başlatılan fibroblast proliferasyonu ve Tip III kollajen artışı ile birlikte olan, noninflamatuvar tenosinoviyal fibrozisdir. Karpal tuneldeki kompresyon, sinirin mikrovasküler dolaşımını bozar, bu da demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyona neden olur<sup>44</sup>.

Hastalığın şiddeti, süresi ile ilgili olmayıp; polinöropati, retinopati, nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla birlikteliği daha belirgindir, ayrıca el bileğinin nonspesifik fleksör tenosinoviti, romatoid artrit ve diğer inflamatuvar sinoviyal artropati gibi faktörler nedeniyle de oluşabilir.

Tedavi yaklaşımları diyabetik olmayan hastalardaki gibidir ve cerrahiye cevapları iyidir. Lokal kortikosteroid injeksiyonlarının da benzer sonuçlar verdiği rapor edilmiştir<sup>45</sup>.

Takılıp çıkartılabilir bilek splinti ile bileğin nötral pozisyonda tutulması, özellikle gece semptomlarını önlediği gibi, hafif hastalığın tedavisi için de yeterlidir. Her ne kadar oral kortikosteroidler kısa süreli olarak etkin olursa da yan etkileri vardır. Kortikosteroid injeksiyonları rahatlama yapar<sup>46,47</sup>.

Bu konuda yapılmış bir meta-analiz lokal injekte edilen steroidlerin geçici önemli bir iyileşme sağladığını, vitamin B6'nın etkisiz, steroidlerin, NSAİ ve diüretiklere göre daha etkili olduğunu, ultrasonun etkili, lazer tedavisinin çelişkili sonuçlar verdiğini, egzersiz tedavisinin etkin olmadığını ve splintlerin özellikle devamlı kullanımının etkili olduğunu göstermiştir<sup>48</sup>.

Lokal anestezi altında cerrahi müdahale konservatif tedaviye yanıt vermeyenlerde veya ağır semptomları olanlarda ve sinir sıkışması belirtileri olanlarda uygulanır. Açık ameliyatlar veya endoskopik yaklaşımların sonuçları farklı değildir<sup>49</sup>.

#### e) Katı el sendromu (KES), stiff hand syndrome

Katı el sendromu; sık rastlanmayan, fonksiyonları kısıtlayıcı bir durumdur. Yirmi yılı aşmış diyabetiklerde, orta yaştakilerden daha sık görülmektedir. Dolaşım yetersizliğine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir<sup>50</sup>.

Ayırıcı tanıda KEH ve refleks sempatik distrofi düşünülmemlidir. KEHS'den farklı olarak tutulan palmar bölgede deri sert, dorsal kısımda ise yumuşaktır, ayrıca KEHS'teki gibi beşinci parmakta radyale yayılma tarzında başlamaz, tüm parmaklarda aynı zamanda tutulum görülür. Semptomlar tedricen artar ve radyolojik olarak damar kalsifikasyonları bulunabilir. Klinik olarak iğnelenme ve yanma hissi ortaya çıkabilir ve ilerleyen dönemde nadir de olsa, hastalar gerçek ağrıdan yakınabilir. Ağrı bulunuşu ve daha önceden tetikleyici travma, bilekteki kırık, inme, herpes zoster ve miyokard infarktüsü hikayesi olması, katı el sendromunun, refleks sempatik distrofidan ayırımında önem kazanır.

Tedavide immobilizasyona gerek yoktur; fizik tedavi, el fonksiyonlarının korunmasında yardımcı olabilir. Ağrı kesici

ihtiyacı olduğunda, tanıyı tekrar değerlendirmek gerekli olabilir<sup>2</sup>.

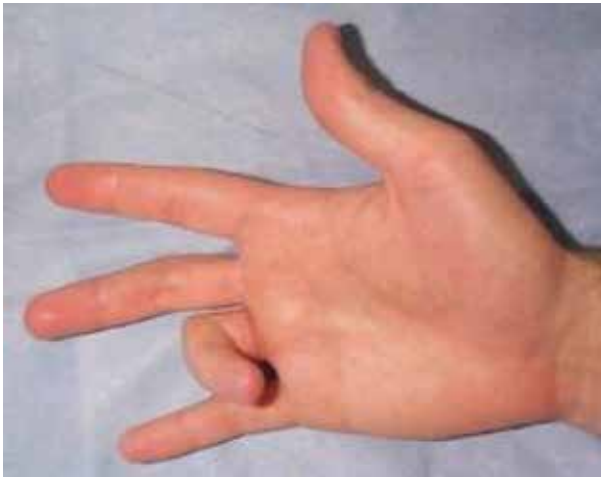
#### f) Fleksör tenosinovit (tetik parmak)

Tetik parmak veya stenozan tenovaginit olarak da bilinen fleksör tenosinovit; baş parmağın veya diğer bir parmağın, fleksör tendon kılıflarındaki noninfeksiyöz bir iltihabıdır (Şekil 54.9). Her parmağın fleksör tendonu, MKF ve distal IP eklem arasındaki fibroosseöz tunelden geçer; yüzeysel tendon, orta falanks ve derin tendon distal falanks yapıdır. Tunel, tendona mekanik stabilite sağlar ve beslenmesini kolaylaştırır. Fibroosseöz tunelin devamlı ve tekrarlayıcı kullanımı sonucunda inflamasyon veya iritasyonu gelişir. MKF eklem proksimalinde, tunelin şişmesi ve fleksör tendonlar üzerinde nodüller oluşur. Bu durum, tendonu, kemiğe birleştiren özel bir ligamentin, A1 kanalında uygun bir şekilde kaymasını engeller. Tendon MKF eklemde tutuklanır ve parmağın fleksiyon durumunda kilitlenmesine neden olur.

Diyabet tetik parmak oluşmasına yatkınlık yaratır. Hastalık süresi uzun, kötü kontrollü T1DM'lerde (%20), iyi kontrollü olanlara (%3) göre daha siktir<sup>29</sup>. Fleksör tenosinovit sıklığı tip 2 diyabetlilerde (%3.8), kontrollere (%0) göre anlamlı yüksek bulunmuştur<sup>32,51</sup>.

Hastalar genelde sorunlu parmağı büktüklerinde ağrı ve takılma hissinden yakınır, ağrı parmağın distal kısmına ve avuç içine doğru yayılır. Hastalar gece parmağın avuç içine doğru kilitlenmesi ile uyanırlar ve gün içinde tedricen kilitlenme çözülür.

Tanı hastanın kilitlenme hikayesi ve muayenede kilitlenmenin saptanması ile yapılır. Hastaya elini açıp kapaması söylenir, parmağın rahat, ağrısız ve tam olarak hareketi, tetik parmağı ekarte eder. Daha sonra fleksör tendon MKF eklemi üzerinde palpe edilerek hassasiyet veya şişlik olup olmadığı kontrol edilir. Parmak tabanında direkt olarak tendonun metakarpal başının geçtiği kısımda lokal hassasiyet ve



Şekil 54.9. Tetik parmak. Google görselleri

dikkat çekmeyen, palpe edilebilen bir şişlik vardır. Tendonu ekstansiyon veya fleksiyona izometrik dirençle germekle ağrı artar. Aktif fleksiyonla takılma veya kilitlenme, günün hangi dilimi içinde olduğuna veya hastanın ne kadar semptomatik olduğuna bağlı olabilir de olmayabilir de. Bu hastalarda retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar daha siktir<sup>10</sup>.

Hasta tetiklenmeyi önlemek için parmağını daha az kullandığında tenosinovit bulguları geriler, bazı olgularda tetikleme esnasında ağrının azalmasına neden olabilir. Bazen mekanik tetikleme o kadar ileri düzeyde olur ki parmağı fleksiyon halinden kurtarmak mümkün olmayabilir, bu durum "kilitlenmiş fikse parmak" diye anılır. Nadiren bir lokal anestezi, bu durumun düzeltilmesi için gerekebilir. Tendonlar nadiren kalsifikasyona uğrayabilir. Tanı için radyolojik tetkikler gerekli değildir.

Bu hastalarda, tutulan bölgeden elde edilen ekstrasellüler matriks ve fibroblastlarla yapılan çalışmalarda, kollajen molekülü daha az çözünür ve kollajenzlara dirençli kılan, intra ve intermoleküler çapraz bağ artışı gibi bağ dokusu değişiklikleri gösterilmiştir<sup>52</sup>.

Ayrıca diyabetik hastalarda, kollajenin bağ dokusunda biriktiği ve T1DM'de kollajen çapraz-bağ miktarının; hastalık süresi, cilt değişiklikleri, eklem hareketlerinde kısıtlılık, retinopati ve mikroalbuminüri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>53</sup>.

**Tedavi:** Hedef, fleksör tendon kılıfındaki şişliği ve inflamasyonu azaltmak ve tendonun A1 kanalında rahat bir şekilde hareketine imkan vermek ve ekstansiyonda gerilme egzersizlerinin yapılması ile tekrarlayıcı tenosinoviti önlemektir.

**Akut devrede tedavi:** İlk ilk 4-6 haftada immobilizasyon tercih edilir, aşırı bir kitleme halinde kortikosteroid injeksiyonundan istifade ederler. Atake parmağın yanındaki parmağı basit bantlama ile immobilizasyonu denenebilir, bu iyi tolere edilmezse, bir metal parmak spilinti veya hasta için hazırlanmış termoplastik spilinti kullanılabilir. Hastaların yumruk yapma ve çimdikleme şeklindeki hareketleri yapmaları ve metakarpal kemik başlarına buz tatbiki önerilebilir. Vibrasyon yapan aletleri kullananlarda, antivibrasyon muflonlu eldivenler kullanılabilir. Akut semptomlar ortadan kalktığında, parmakların ekstansiyon şeklinde gerilme egzersizleri ile rekürrens önlenmesi hedeflenmelidir.

Tedavide immobilizasyon ve uzun süren vakalarda lokal kortikosteroid injeksiyonları denenebilir 4-6 hafta arasında immobilizasyon ile şikayetleri hafiflemediyse, lokal glukokortikoid injeksiyonları önerilir, etkinliği gösterilmiştir. Lidocainli kortikosteroid injeksiyonları, sadece lidokain injeksiyonu ile mukayese edilmiş ve steroid injeksiyonları üstün bulunmuş, etkisini 1 yıl sürdürmüştür<sup>54</sup>. Lokal injeksiyonlar diyabetiklerde daha az etkilidir<sup>55</sup>.

## 54.1.2 Eklem Bozuklukları

### a) Charcot osteoartropatisi (COA), Charcot eklemi, nöropatik artropati

Nöropatik artropati, ilk olarak Fransız nörologist Jean-Martin Charcot (1825–1893) tarafından tarif edilmiş, ayak ve bilek eklemlerinin ilerleyici, denervasyonla sonlanan dejeneratif bir hastalığıdır. Tedavi edilmezse ileri derecede harabiyetle ve deformitelerle sonlanır.

Charcot osteoartropatisi, nöropatik bir eklem hastalığıdır; tabes dorsalis, siringomyeli, lepra, herediter sensoriyel nöropati, familliyal amiloid nöropatisi ve diğer birçok hastalığa görülürse de, en sık diyabetik hastalarda görülür<sup>56</sup>.

Prevalansı 1/680 diyabetik hasta olarak bildirilmişse de, son yıllarda radyolojik analizlerle diyabetik nöropatisi olanlarda ayak ve ayak bileğinde artropati mevcudiyetinin %10 olduğu rapor edilmiştir. COA'nin insidansında son zamanlarda artma saptanmış gibi görünmekte ise de, bu durum tanısız yöntemlerin artması, doktorların ve sağlık personelinin hastalık hakkında daha bilinçli olmaları ile izah edilmektedir. Amputasyonların giderek azalması, hasta bakımlarının daha iyileşmesinden kaynaklanabilir.

Lezyon bölgesindeki afferent proprioseptif liflerin harabiyetine neden olan durumlarda atake bölgede, algılanamayan tekrarlayıcı travmalar esas patolojiyi oluşturur. Çok sayıda minor veya major travmatik zedelenmeler mikrokırıklarla sonlanır, bunlar makrokırıklara dönüşürler ve sonunda eklemde yoğun bir şekilde parçalanması (destrüksiyonu) karakteristik klinik tabloyu yaratır. Son çalışmalar, propriosepsiyon eksikliğinin COA oluşumundan sorumlu yegane faktör olmadığını göstermiştir. Genelde diyabetle direkt ilgili olmayan veya fark edilememiş çeşitli dış faktörler veya diğer presipite edici bir olay, lokal olarak kan akımının artmasına neden olmaktadır. Sonuçta mevcut ateroskleroza karşın, hastanın periferik dolaşımında vazodilatasyon olabilmektedir. Muhtemelen bu nedenle COA nispeten genç insanlarda sıklıkla görülmektedir

Charcot osteoartropatisi, sıklıkla ayağın orta kısımlarında, en sık tarsal ve tarso-metatarsal bölgede, nadiren de diz, el bileği, omuz ve intervertebral eklemlerde, kırık veya dislokasyonla birlikte eklemde tahribatla seyreden bir osteoartropatidir. Hastaların %20'sinde bilateraldir. Diyabetik hastaların %0.1-5'inde görülen, genelde bir travmayı takiben, ciddi kemik ve eklem tahribatı, atake eklemde deformite, fonksiyon kaybı, ülserasyonlar, osteomyelit ve sonrasında sepsis ve genelde bacakta amputasyonlarla sonlanan bir klinik tablodur. Nöropatik eklem hastalığı muhtemelen aşırı derecede vasküler kalsifikasyon ve periferik ve otonom sinir sistemini de tutmuş olan nöropati sonucunda oluşur, mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır<sup>57,58</sup>.

Başlangıçta ayakta şişme, ısı artışı ve eritemle birlikte olan akut inflamasyon vardır. Periferik nöropati olmasına karşın

bazen ağrı da vardır. Periferik nabızlar kolaylıkla hissedilir. İlerleyici bir kemik rezorpsiyonu, kırıklar, dislokasyon ile deformite artar ve ayağın stabilizasyonu bozulur, ayağın orta kısmında klasik "rocker-bottom" görüntüsü olur.

**Evre 0:** Akut fazda direkt röntgen filimleri normal görünür fakat manyetik rezonans (MR) görüntülemeye aşırı yaygın kemik iliği ödemi, subkondral kistler ve mikro kırıklar saptanır, kemik sintigrafilerinde kemik fazında artmış tutulum olur.

**Evre 1:** Deformite ilerlediğinde röntgende osteoliz, kemik mimarisinin bozulması ve kemik fragmantasyonları izlenir.

**Evre 2:** İyileşme (tamir) evresinde; hiperemi kaybolur, şişlik azalır ve deri ısısı normalleşir, kemik kalıntıları rezorbe olur ve kemik sklerozu gelişir.

**Evre 3:** Kemiğin yeniden yapılanma evresidir; ankiloz, kemik proliferasyonu, formasyonu ve ayağın stabilizasyonu oluşur.

Tipik olarak 0. ve 1. evreler 2-6 ay, 2. ve 3. evreler 24 ay sürer. Hem akut ve hem de tamir evrelerinde kemik deformitesi, ayak üzerine anormal yüklenmeye ve yüzeysel doku- larda ülserasyon ve sekonder osteomyelite neden olabilir.

Diyabetik hastalarda 5 çeşit ayak tutulumu belirlenmiştir:

- I- Ayağın distal uç kısmında metatarsofalangeal (MTF) ve interfalangeal (IF) eklemlerde osteoliz, direkt röntgen filimlerinde "yalanmış şeker" görüntüsü vardır,
- II- Metatarsal eklemde (Lisfranc eklemi) yer değişimi, kısmi çıkık (sublüksasyon),
- III- Midtarsal ve naviküloküneiform eklemlerde çıkık (dislokasyon),
- IV- Bilek ve subtalar eklemlerin ileri derecede osteolizisi,
- V- Kalkaneusun tutulması.

En sık rastlanan şekiller II, III ve değişik şekillerin kombinasyonudur.

Hastaların yakınmaları, radyolojik anormalliklerle kıyaslandığında oldukça hafiftir, bu nedenle doktora başvurular ancak ayakta deformiteye neden olan yumuşak doku ülserleri ve kemik destrüksiyonuyla ileri evrede olmaktadır (Şekil 54.10)<sup>59</sup>, (Şekil 54.11)<sup>13</sup>.

Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, en yaygın kabul gören görüş, (nörotravmatik hipotez) eklem hasarında, nöropatiye ikincil koruyucu proprioseptif mekanizmaların yetersizliği ve ligamentlerde görülen gevşemedir. Ayak üzerine, devamlı ağırlık binmesi sonucu, tekrarlayan mikrotravmaların hastalığı presipite ettiği, subklinik kemik hasarlarının normal şartlarda beklenmeyen bir inflamatuvar olay



<sup>59</sup>Petrova NL, Shanahan CM. *Osteoporos Int*, 25(4): 1197-207, 2014.

**Şekil 54.10. Charcot osteoartropatisi. A. Sol ayak, ön-arka grafi, sol ve sağ A. dorsalis pedis kalsifikasyonları (oklar). B- Sol ayak yan grafi. Arteria dorsalis pedis, Anterior ve posterior tibialis arter kalsifikasyonu (oklar). Metatarso-tarsal Lisfranc kırığı/dislokasyonu ve ayak mediyal yayının çökmesi (düz tabanlık)<sup>59</sup>.**



**Şekil 54.11. Charcot osteoartropatisi eklem deformiteleri<sup>13</sup>.**



<sup>13</sup>Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. *Br J Sports Med*, 37: 30-5, 2003.

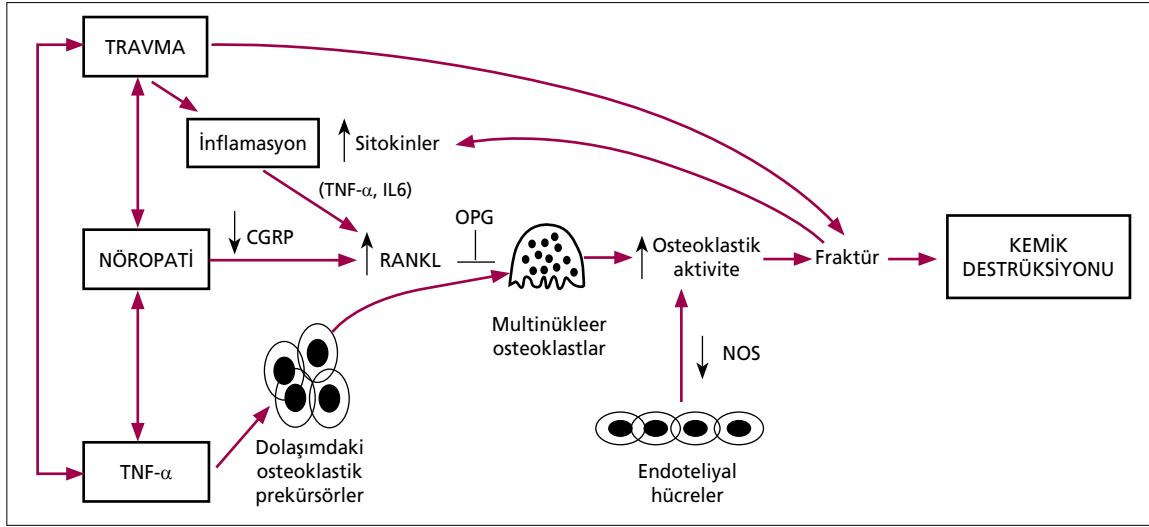
tetiklediği düşünülmektedir. Ayakta polinöropatiye bağlı olarak düztabanlık ile vücut ağırlığının eklemlerdeki normal eşit dağılımının bozulması, belli alanlara daha fazla yük binmesi, tekrarlayıcı travmalar harabiyete yatkınlık yaratmakta ve eklemler arasındaki dengeleri bozmaktadır.

Diğer bir hipotez ise (nörovasküler hipotez), etyolojisi tam olarak bilinmeyen vasodilatasyonun arteriovenöz şantlara ve hiperemik kemik rezorpsiyonuna yol açtığı şeklindedir. Osteopeni, osteoliz, anormal yüklenme ve eklem dengesizliği döngüsü içinde kırık riski ve gelişimi artmaktadır.

Charcot osteoartropatisinde komplike olmamış ayak ülserleri olanlarda, ayak periferik arterlerinde %54 ve osteomyelit varlığında ise %66 oranında vasküler kalsifikasyonlar olduğu, kalsifikasyonların bazı serilerde %90'a ulaştığı yazılmıştır<sup>60</sup>.

Diyabetin bu yıkıcı tahribatla seyreden komplikasyonunun da, ayakta ve bacak arterlerinde vasküler kalsifikasyonlar saptanmıştır (Şekil 54.10)<sup>13</sup>. Bu kalsifikasyonlarda kemik harabiyeti ile nöropati birlikteliği çok ilginçtir ve tam olarak da

anlaşılmamıştır. Son yıllarda bu olayın, Reseptör aktivatörü nükleer faktör kappa B ligand (RANKL)'in osteoprotegerin (OPG) sinyal yolları ile ilişkili olduğunu düşündüren veriler elde edilmiştir. COA'lı hastaların serumlarında RANKL, OPG düzeyleri ve RANKL/OPG oranı yüksek olanlarda bu sinyal yolağının aktif olduğu düşünülmektedir. Cerrahiye giden hastaların tibiyal periferik arterlerinin histolojik incelemelerinde, medya ve intima tabakaları kalsifiye olanlarda RANKL boyanması pozitif iken, kalsifikasyon bulunmayan kontrol olgularda negatiftir. Ayrıca COA'lı hastalarda vasküler düz kas hücreleri RANKL ile muamele edildiğinde mineralizasyon kapasitelerinin yüksek olduğu ve bu artmış osteoblastik değişimin OPG ile inhibe olabildiği saptanmıştır. Bu da kalsifikasyonda RANKL'in rolü olduğunu göstermektedir (Şekil 54.12)<sup>58</sup>. CHO'lı hastalardan alınmış kemiklerde in vitro yapılan çalışmalarda yeni oluşan osteoklastlarda, makrofaj koloni uyaran faktör (MCSF) ve RANKL varlığında aşırı bir rezorpsiyon aktivitesi görülmüş ve bu aktivitenin OPG ile önlenemediği gösterilmiştir. Sonuç olarak öyle görünmektedir ki damar duvarında, ön hücrelerden osteoblast benzeri hücreler matrikste mineral depolarken kemikte artmış



Şekil 54.12. Charcot osteoartropati patogenezi<sup>59</sup>.

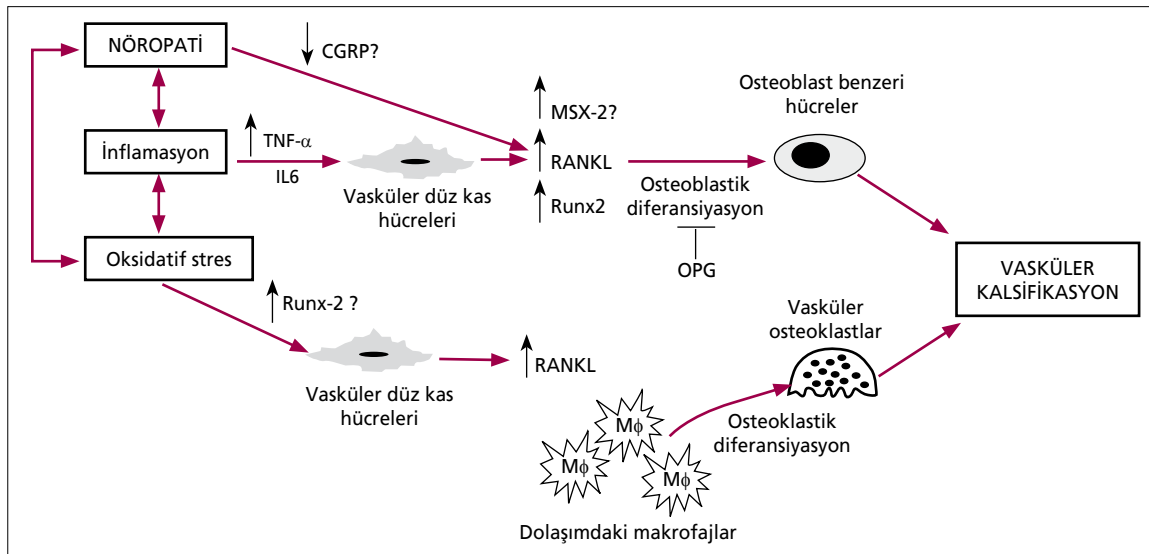
<sup>59</sup>Petrova NL, Shanahan CM. *Osteoporos Int*, 25(4): 1197-207, 2014.

osteoklastik aktivasyon osteoliz ve ileri derecede kemik yıkımına neden olmaktadır<sup>14,58</sup>.

Charcot patogenezinde hangi tip sinirlerin tahrip olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte muhtemelen C liflerinin bozukluğu ile seyreden, seçici ufak lif nöropatisi ile birlikte kalsitonin gen ile ilişkili peptid (CGRP) eksikliği bulunmaktadır. Her ne kadar CGRP eksikliğinin, diyabetiklerde COA oluşumunda, damar duvarını modüle ettiği tam olarak ispat edilmemişse de, bu nöropeptid yetersizliğinin RANKL/OPG oranını, dolayısıyla vasküler kalsifikasyonu ve kemik resorpsiyonunu arttırdığı düşünülmektedir (Şekil 54.13)<sup>58</sup>.

Charcot osteoartropatisinde kontrol edilemeyen inflamasyon, damarlarda ve kemikte tahribat yapar. Vasküler düz

kas hücreleri CHO'lu hastaların serumlarıyla muamele edilirse, mineralize olma kapasitesilerinin arttığı, direkt olarak vasküler düz kas hücrelerinde osteoblastik değişim yaratan ve Charcot ortamında kalsifikasyonu arttıran mediatörlerin (proinflamatuvar sitokin vb içeren) salgılarının çoğaldığı görülmektedir. Gerçekten de kontrollerle mukayese edildiğinde bu hastalarda hipersensitif C-reaktif protein (hsCRP), tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa), IL-6 ve kemik rezorpsiyon belirteçleri (Tip1C terminal telopeptid, kollajen ve alkalin fosfataz) artmıştır. Normal olan ayakla mukayese edildiğinde, hasta ayakta, kalkaneal kemik mineral dansitesi azalmıştır ve bu düşüklük inflamasyonla ilgili bulunmuştur. Son zamanlarda yapılmış in-vitro çalışmalarda COA olan hastalardan alınmış periferik kanda, yeni oluşmuş osteoklast sayılarında artma saptanmıştır. İnflamasyon, TNF-alfa IL-6, RANKL arasındaki etkileşim osteoklastogenezi modüle



<sup>59</sup>Petrova NL, Shanahan CM. *Osteoporos Int*, 25(4): 1197-207, 2014.

Şekil 54.13. Charcot osteoartropati patogenezi. Vasküler kalsifikasyonlarda RANKL'in muhtemel rolü<sup>59</sup>.

etmektedir. COA'de TNF-alfa kemik rezorpsiyonunu artırır, çünkü proinflamatuvar sitokinler sadece RANKL ekspresyonunu arttırmakla kalmaz, fakat osteoklastogenezisi RANKL varlığında artırır. Bütün bu gözlemler, COA da, proinflamatuvar sitokinlerin rolü olduğunu göstermektedir. Bu da lokal olarak osteoklastları hedef almış proajanlarla yönlendirilen RANKL kaynaklı osteoklastları hedefleyen bir tedavinin uygun olabileceğini düşündürür<sup>61,62</sup>.

Erken tanı, daha ileri bozuklukların oluşunu engelleyebilir. Ateş, ağrı, lökositoz ve yüksek eritrosit sedimantasyon hızı, osteomyelit için uyarıcı olabilir. COA, özellikle glisemik kontrolün kötü olduğu hastalarda görüldüğünden, diyabetik kontrol, tedavinin önemli bir parçası olmalıdır<sup>7,11</sup>. Teknesyum difosfonat kemik sintigrafisi, erken safhada kemik tahribatını belirler, aynı zamanda tahribatın yerini de gösterir. Kemik sintigrafisi pozitif ise, magnetik rezonans görüntüleme yapılır, kemik lezyonu daha detaylandırılabilir.

**Tedavi:** COA tedavisi hastalığın evresine dayanır. Akut fazda inflamasyonu azaltacak olan immobilizasyon ve istirahat, ayak eklemlerine anormal yük binmesini önleyerek, eklem en az deforme olacak şekilde stabilize olmasını sağlayabilir<sup>63</sup>.

Akut fazda standart immobilizasyon yöntemi, ağırlık yüklenmesini önleyecek total kontakt alçıdır. Bu tedavi yakın takip ve düzenli ayarlamalarla yapılmalıdır. Tedaviye şişlik ve ısı normale dönünceye ve röntgenler daha fazla bir kemik tahribatı olmadığını gösterinceye kadar devam etmelidir<sup>64,65</sup>. Diğer uygulamalar uygun ortotikler ve koltuk değnekleri ile hareket esnasında ayağa binen yükün azaltılmasıdır<sup>66</sup>.

Tedavide bisfosfonatlar kullanılmıştır. Tek bir 90 mg pamidronat infüzyonu ile 6 ay süre ile, haftalık 70 mg alendronat kullanımının sırasıyla semptomları azalttığı, kemik belirteçlerini düzelttiği ve ağrıyı ortadan kaldırdığı gösterilmiştir<sup>63,67,68</sup>. Cerrahi ilk tedavi seçeneği olmamalıdır. Akut faz yerine, tamir edici özellikle kronik ayak ülserleri ve eklem instabilitesine bağlı deformiteleri olanlarda tercih edilmelidir, artrodez için anatomik çeşitlilik ve lokal infeksiyon mevcudiyetine göre hem iç hem dış fiksasyon gibi çeşitli yöntemler uygulanabilir. Ayrıca exostomi, osteotomi, intrameduller rodding ve amputasyon gibi diğer cerrahi yöntemler kullanılmaktadır.

İnfeksiyon ve nonunion veya akut Charcot reaksiyonun tetiklenmesi önemli postoperatif komplikasyonlardır. Prognoz genelde kötüdür. Başlangıç tablo kronik tekrarlayıcı ülserler amputasyon riskini artırır. Non-operatif takip yılda %2.7 amputasyonla son bulmaktadır<sup>69</sup>.

## b) Gut artriti

Gut hastalığı bir inflamatuvar artrit olup hastalığın erken safhasında kendi kendine de sonlanabilen akut inflamatuvar ataklarla seyreden bir hastalıktır. Eklem içinde

<sup>12</sup>Grey A, Dalbeth N. Bone and rheumatic disorders in diabetes. *Textbook of Diabetes*. Eds: Holt R, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. 4th Edition. Chapter 48, p. 789-806, John Wiley & Sons, Ltd., 2010, p. 790.



Şekil 54.14. Tip 2 diyabetli bir hastada ellerde "tofüslü kronik gut artriti"<sup>12</sup>.

monosodyum urat kristalleri birikimi vardır. Erişkin erkeklerde en sık rastlanan inflamatuvar artrit (Şekil 54.14)<sup>12</sup>. Beyaz ırkta %1-2 oranındadır. T2DM hastalarda gut prevalansı, ikinci basamak yaklaşımda %22 olduğu saptanmıştır<sup>70</sup>.

Hastalık genellikle en sık olarak birinci MTF eklem, ayak orta kısmındaki bölümünde ve bilektedir. Uzamış hiperürisemi yaratan durumlarda tekrarlayıcı ataklar veya kronik tofuslu hastalık ya da eroziv artrit şeklinde kendini gösterir. Erkek cinsi, fazla deniz ürünleri veya et, alkol tüketimi, diüretik kullanımı, hiperürizemi, hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom (MS), koroner arter hastalığı ve nefropati risk faktörleridir. Diyabetik hastalarda aşırı hiperglisemi poliüriyle ürikozüri yaratarak ürik asit konsantrasyonlarını azaltabilmekte ve tersine kan glukozu tedavi ile azaldığında gut atakları olasılığı artabilmektedir<sup>71,72</sup>.

Serum urat konsantrasyonları gut, abdominal obezite ve diyabet oluşumu arasında güçlü bir ilişki iyi bilinmektedir. Gutlu hastalarda diyabet ve MS birlikteliği gutu olmayanlara göre çok daha yüksektir<sup>73</sup>.

İnsülinle renal tübülür ürik asit reabsorpsiyonu artar ve MS'deki insülin fazlalığı ile ilgili olabilir. Yenilerde keşfedilmiş *glucose and fructose transporter SLC2A9*'nın serum urat konsantrasyonlarının anahtar düzenleyicisi olması, hiperürisemi ile hipergliseminin arasındaki bağlantı olabilir<sup>74</sup>.

**Tedavi:** Akut ataklarda NSAİ, kortikosteroid veya kolşisin kullanılır. Atakları sık, gut tofusları olanlar ve radyolojik harabiyet saptananlarda uzun süreli urat düşürücü ajanlar kullanılır. Atakların önlenmesi ve tofus regresyonu için serum urat düzeyinin 6 mg/dL'ye düşürülmesi lazımdır; bu amaçla ksantin oksidaz inhibitörü allopurinol kullanılır. Önerilen dozlarda etkili değilse dozun artırılması düşünülebilir veya tedaviye probenesid ya da benzobromaron gibi ürikozürik ajanlar veya yeni ksantin oksidaz inhibitörü febuxostat ilave edilir. Ürat düşürücü tedaviye başlandığında

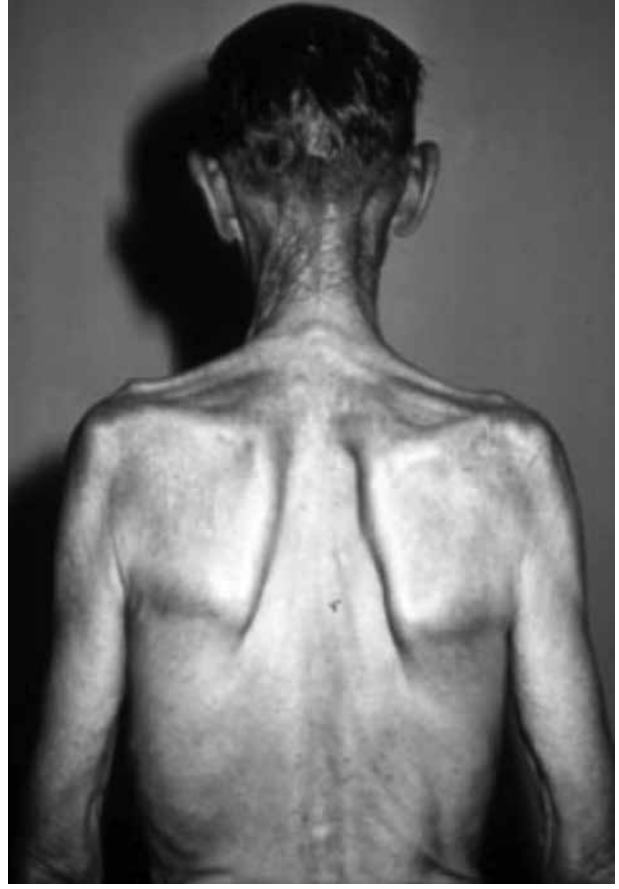
ataklar presipite olabilir, atağın önlenmesi için atak geçtikten sonra tedaviye başlanması ve tedavi dozlarının tedricen artırılarak uygulanması veya kolşisin başlanması uygundur. Diyabetik hastalar glisemik kontrol için perhiz yaparken, alkol ve purinden zengin gıdaları almamalıdır. Gut atakları egzersiz programlarını engelleyebilir. Diüretik tedaviler, ürat düzeylerini arttırabileceğinden çok gerekli değilse kullanılmamalıdır. Diyabetiklerde losartan ve fenofibrat hafif ürat düşürücü olduğundan tercih edilmelidir.

### c) Osteoartrit

Eklemler kıkırdaklarına olan ağırlık yüklenmesi osteoartrit oluşumu için önemli bir risk faktörüdür. Obezite ile osteoartritin yakın ilişkisi ise eskiden beri bilinmektedir<sup>2</sup>. T2DM'de osteoartritin sık olduğunu bulmuş araştırmalar varsa da, vücut kütle indeksine göre düzeltmeler yapılmadığı için, bu ilişkinin doğrudan diyabet veya obezite ile ilgisi açık değildir.

### d) Romatoid artrit

Romatoid artrit ve T1DM arasında çeşitli müşterek genetik yapılanma özellikleri (PTPN22, HLA-DR9, 4q27 kromozom, IDDM5 ve IDDM8 bölgesi) saptanmıştır. Ayrıca romatoid artritli hastaların birinci derece akrabalarında %2.8 oranında T1DM bildirilmiştir. Bu ailesel kümeleşme varlığını düşündürmekte ise de T1DM'li hastalarda romatoid artritin sık görüldüğüne dair bir kanıt yoktur.



<sup>13</sup>Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. *Br J Sports Med*, 37: 30–35, 2003.

Şekil 54.15. Omuz kemerinde diyabetik amiyotrofi<sup>13</sup>.

## 54.1.3 Kaslarla İlgili Sorunlar

### a) Diyabetik amiyotrofi (diyabetik kaşeksi)

Diyabetik amiyotrofi, kas güçsüzlüğü ve atrofisi ile birlikte seyreden diğer diyabetik nöropatilerden farklı, önemli bir sakatlık nedenidir. Özellikle alt ekstremitelerde proksimal kaslarında diffüz ağrı ve asimetrik olarak tendon reflekslerinde kayıp mevcuttur. Tipik olarak yaşlı, T2DM'li erkeklerde daha sık görülür. Anlamlı kilo kaybı ile birlikte olabilir. Gerçek nedeni bilinmemektedir; yaşlılarda görüldüğü için de malignite düşünülerek gereksiz araştırmalar yapılmasına neden olur. Zayıflama nedenlerinin dışlanması ile tanı konur.

**Tedavi:** Glisemik kontrolün iyileştirilmesi ve fizyoterapidir. Çoğu hastada spontan iyileşme görülmekle beraber yavaş ve genelde tam değildir<sup>13,75</sup>. Şekil 54.15'te diyabetik amiyotrofi bir hasta görülmektedir<sup>13</sup>.

### b) Diyabetik kas infarktüsü

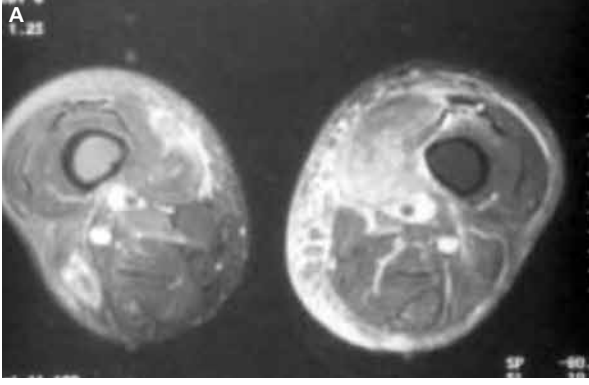
Diyabetin oldukça nadir, etyolojisi bilinmeyen diğer bir komplikasyonu kas infarktüsüdür; uzun süreli hastalıkta görülür. Diffüz diyabetik mikroanjyopati, tromboembolizm, hiperkoagülabilitate, vasküler endotel hasarı ve ileri ateroskleroz sorumlu mekanizmalar olarak ileri sürülmüştür<sup>14,75</sup>.

Diyabetik kas infarktüsü genelde alt ekstremitelerde, akut başlayan ağrı ve lokal şişlikle kendini gösterir. Genelde birkaç hafta sürer ve birkaç hafta veya ay içinde kendiliğinden iyileşir. Sistemik bulgular yoktur, ağırlı kitle ve çevre dokularda endürasyon palpe edilebilir, vastus lateralis, uyluk adduktörleri ve baldır kasları sık tutulan kaslardır, üst ekstremitelerde biceps femoris daha nadir olarak tutulabilir.

Ayırıcı tanıda yumuşak doku tümörü, derin ven trombozu, selülit, polimiyozit, hematoma, miyozitis ossifikans düşünülmelidir. Karakteristik klinik tablo ile beraber MR görüntüleme, invazif girişimlerin yapılmasına gerek olmaksızın tanı konulmasına yardımcı olabilir. MR'da, T1-ağırlıklı kesitlerde tutulan bölgede izointens şişlik, kas lifi sınırlarının kaybı görülebilir. T2-ağırlıklı serilerde ödeme ait diffüz heterojen sinyal artışı ile kontrast injeksiyonu sonrası merkezde kontrast tutmayan ve periferik sinyal artışı dikkat çeker<sup>76</sup> (Şekil 54.16 ve 54.17)<sup>77</sup>. Histopatolojik olarak: Nekrotik fibröz doku ve inflamatuvar doku reaksiyonu ile çevrilmiş nekrotik lifler vardır<sup>78</sup>.

**Tedavi:** Atake kas grubunun istirahate alınması ve analjezik kullanımı önerilir, genelde birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak iyileşir, %50 hastada rekürrensler olur<sup>2,79</sup>.





<sup>77</sup>Morcuende JA, et al. Diabetic Muscle Infarction, *Iowa Orthop JMD* 20: 65-74, 2000.

Şekil 54.16. Kas atrofisi. Sol uylukta ağrıyı takiben 4. haftada çekilen MR. A. Aksiyal T2-ağırlıklı çekilen görüntü. Sol vastus medialis kasında ödem ve kanamaya bağlı intra ve perimüsküler yüksek dansitede sinyaller. Subkütan dokuda minimal ödem. Sağ tarafta da komşu olmayan dokularda etkilenme var. B. Aksiyal T1-ağırlıklı görüntülerde uniform sol vastus medialis kasında düşük intensitede sinyal artışı, kemik iliğinde anormallik yok<sup>77</sup>.



<sup>77</sup>Morcuende JA, et al. Diabetic Muscle Infarction, *Iowa Orthop JMD* 20: 65-74, 2000.

Şekil 54.17. Kas atrofisi. C. Aynı hastanın koronal T2-ağırlıklı görüntüsü. Sol vastus lateralisteki anormal kas görülmektedir. Asemptomatik olan sağ tarafta da minimal değişiklikler mevcut<sup>77</sup>.

#### 54.1.4 Diabetes Mellitusta İskelet Hastalıkları

##### a) Difuz idiyopatik iskelet hiperosteozisi (DISH)

Forestier hastalığı veya ankilozan hiperosteozis olarak da bilinen bu hastalıkta başlıca torako-lomber vertebralarda olan, anterior longitudinal ligamentin entezisinde yeni kemik yapımı oluşur<sup>13</sup>.

Lokal mekanik faktörlere bir reaksiyon olmayıp sistemik bir durumdur<sup>80,81</sup>. T2DM'de, hiperostotik spondiloz,

osteitis kondensans ilii, tendon veya ligaman kalsifikasyonu şeklinde karşımıza çıkan hiperostotik değişiklikler sıktır. Hiperosteozis, 50 yaş üzerinde kadınlarda %15 ve erkeklerde %25 oranında görülebilmektedir; diyabetik bireylerde (%13-49) aynı yaştaki genel popülasyona (%1.6-13) göre daha sık görülmekte ve aynı şekilde hiperostozlu hastalarda, diyabet sıklığı artmış bulunmaktadır<sup>10,82</sup>.

Diffüz idiyopatik iskelet hiperosteozis'li hastalarda diyabet yanında kontrollere göre hiperürisemi, dislipidemi, obezite, artmış serum insülin ve BH düzeyleri de yüksek bulunmuştur<sup>83,84</sup>. Sonuç olarak serum insülin ve IGF-1'in kronik yüksekliğinin mekanik strese maruz kalan ligamanlarda ve entezis bölgelerinde kalsifikasyon ve osifikasyona yol açtığı ileri sürülmüştür.

Ancak yakın dönemde ülkemizde yapılan bir araştırmada DIH sıklığı kontrol grubuna göre diyabetik hastalarda yüksek bulunmasına karşın fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır<sup>85</sup>.

Obezite entezislerde artmış yük nedeniyle doğrudan mekanik etki yapmaktadır. Bu hastalarda artmış KMY olduğu bilinmektedir. İnsülin direnci nedeniyle artmış insülin, BH ve IGF-1 düzeyleri, DIH oluşumunda hiperosteozdan sorumlu tutulmuştur. Ayrıca RANKL, trombosit kökenli büyüme faktörü (platelet derived growth factor; PDGF) ve TGF-beta; osteoblast aktivasyonu ve yeni kemik formasyonundan sorumlu tutulmuştur<sup>86</sup>.

Özellikle omurgada kemik yapımının artışı ile karakterizedir. Omurga dışında da DIH kalsifikasyonları saptanmıştır. Hastalarda sırt ağrısı ve sertlik hissi vardır, fakat bu bulgunun kalsifikasyonlara bağlı olup olmadığı şüphelidir, çünkü şikayeti olmayan birçok insanda tesadüfen radyolojik olarak saptanabilir. Aşırı hiperosteozisi olanlarda nadiren disfaji, ses tellerinde paralizisi, inferior vena kavaya baskı ve

nörolojik bası sendromları rapor edilmiştir. Hafif travmalarla omurga kırıkları olabilir ve nörolojik sorunlar yaratabilir.

Tanı radyolojik olarak konur ve *Resnick kriterleri* ile sınıflandırılır (Şekil 54.18)<sup>12</sup>, (Şekil 54.19)<sup>80</sup>:

1. Birbirini takibeden en az dört vertebranın anterolateral kısımlarında kalsifikasyonların ve ossifikasyonların bulunması,
2. İntervertebral disk yüksekliklerinin nispeten muhafaza edilmiş olması ve yaygın dejeneratif disk hastalığı olmaması,
3. Spondiloartropatinin bulunmaması.

**Tedavi:** DIH tedavisi için kontrollü olarak yapılmış çalışmalar yoktur. Semptomatik hastalarda analjezik ve fizyoterapi standarttır. Özellikle spinal mobilite, gerilme ve güçlendirmeye yönelmiş 24 ay süreli bir araştırmada fizyoterapi lomber vertebraların mobilitesini arttırmış fakat ağrı ve fonksiyonel ilerleme kaydedilmemiştir<sup>87</sup>.

Cerrahi nadiren gereklidir, ancak bası sendromları varsa uygulanır.

## b) Osteoporoz ve diabetes mellitus

Osteoporoz ve buna bağlı olan kırıklara yatkınlık yaratan faktörler başlıca iki grupta incelenir:

1. Kemik gücünü oluşturan faktörler:

- A. KMY'yi azaltan faktörler
- B. Kemik kalitesini bozan (kemik materyel özellikleri, mineralizasyonu, kemik mimarisi- geometrisi ve mikro yapısı vb) faktörler

2. Düşmelerin veya travmaların artması

### A- KMY'yi azaltan faktörler:

Glukoz metabolizmasındaki bozukluklar kemik metabolizması üzerinde olumsuz etki yapar.

- 1) Diyabetik hastalarda yüksek kan glukoz düzeyleri varlığında artmış idrar atılımı, ozmotik diürez yaptığına sodyum yanında kalsiyum atılmasını da artırır ve negatif kalsiyum dengesine neden olur<sup>88</sup>.



Şekil 54.18. Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozisi (DISH)'nde torasik vertebraların radyolojik görüntüsü<sup>12</sup>.

<sup>12</sup>Grey A , Dalbeth N. Bone and rheumatic disorders in diabetes. Textbook of Diabetes. Eds: Holt R, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. 4th Edition, Chapter 48, p. 789-806, John Wiley & Sons, Ltd., 2010, (Courtesy of Dr. A Doyle, p. 795)



<sup>80</sup>Littlejohn GO. *Clin Rheumatol*, 4(3): 294-300, 1985.  
Şekil 54.19. Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozisi (DISH). 59 yaşında bir erkekte spinal DISH olmadan eklem kapsülü dışına taşan entezopati<sup>80</sup>.

- 2) Fonksiyonel hipoparatiroidizm: Genelde idrarla kalsiyum atılımının artışı sekonder hiperparatiroidi yapması beklenirken diyabetlerde bu gözlenmez<sup>89</sup>.
- 3) Vitamin D metabolizmasındaki bozukluklar (özellikle böbrek yetersizliği olanlarda)<sup>90</sup>.

Tip 2 diyabetlilerde genelde normal veya artmış KMY saptanmış iken T1DM'lerde KMY azalmış bulunur<sup>91</sup>. Bazı araştırmalarda ise KMY'de bir fark bulunmamıştır<sup>92</sup>.

İnsülin anabolik bir hormondur ve T1DM'li hastalarda mutlak bir insülin eksikliği vardır, oysa T2DM'li hastalarda insülin direnci nedeniyle insülin fazlalığı bulunur<sup>93</sup>. Kemığın biyomekanik yeterliliğinde azalma yapan faktörlerden biri KMY azalmasıdır, ayrıca diyabetik hastalarda eşlik eden diğer önemli faktör hiperglisemi olup uzun süreli yüksek seyreden glukoz düzeyleri kollajenin artmış glukozilasyonuna neden olur. Kollajenin yapısı ve fonksiyonlarında değişiklikler yaratır. Artan AGE ve RAGE, kemik metabolizmasında ve kemik gücünde çok önemli rol oynar. Bu durum bozulmuş kemik metabolizması ve KMY azalması ile birlikte kemik kalitesinin bozulması ve sonuçta kemiklerin gücünde azalma ile kırıkların oluşmasını kolaylaştırdığı gibi kırık olduğunda da iyileşmesinde muhtemelen sorunlar yaratmaktadır<sup>94-98</sup>.

Diyabetik hastalarda glukozun kemik metabolizması üzerine başka etkileri de vardır, kemik formasyonunun yüksek glukoz düzeylerinde azaldığı bilinmektedir. Sağlıklı insanlara verilen 75 g glukozun kemik formasyon ve rezorpsiyon belirteçlerinde azalma yaptığı saptanmıştır<sup>99</sup>. İn vitro şartlarda yüksek glukoz maruziyet osteoblast fonksiyonunu bozmaktadır<sup>100-101</sup>.

Tip 1 diyabette her ne kadar insülin eksikliği ve IGF-1, KMY'nin düşük olmasından ve dolayısıyla kırık riski

artışından sorumlu tutulursa da muhtemelen pankreatik amilin, preptin gibi diğer hormonlar da azalmış KMY'den sorumludur<sup>102</sup>.

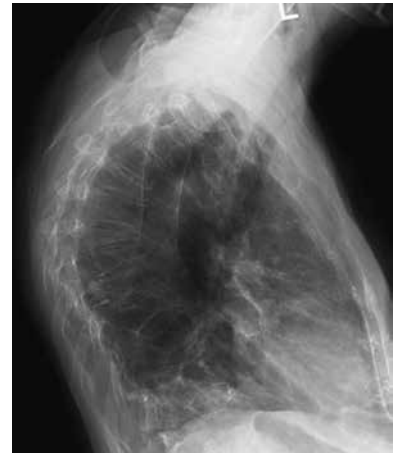
### c) Osteoporoz ve kırıklar (Şekil 54.20 ve 54.21)

Osteoporotik kırıklar için kabul edilen risk faktörleri arasında düşük KMY yanında; yaş, cins, vücut ağırlığı, daha önce kırık öyküsü, sigara, kortikosteroid kullanımı ve romatoid artrit gibi bazı sorunlar yer almaktadır. Son zamanlarda bu risk faktörleri kullanılarak 5-10 yıl içinde kalça veya herhangi bir kırık olasılığını tayin etmek için mutlak kırık riski algoritmeleri geliştirilmiştir<sup>103</sup>. Bazı araştırmacılara göre her iki tip diyabet de frajilite kırıkları için bir risk faktörü olarak kabul edilmelidir. Fracture risk assessment tool (kırık tahmin ölçütü) (Şekil 54.22) adı verilen bir algoritme ileride diyabetin de risk faktörü olarak eklenmesi düşünülmektedir. Örneğin T1DM'li hastalarda nonvertebral kırık riskinin herhangi bir kırık için 1.3-3.0 ve ayak kırıkları için 2.4 kat arttığı düşünülmektedir (Tablo 54.3).

Tablo 54.3. Diabetes mellitusta kemikte kırılabilirlik artışının nedenleri.

Tip 1 diabetes mellitus	Tip 2 diabetes mellitus
<b>Azalmış KMY</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zayıf olma</li> <li>İnsülin eksikliği</li> <li>IGF azlığı</li> <li>Nöropatiye bağlı lokal osteopeni</li> </ul>	<b>Bölgesel osteopeni</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nöropatiye bağlı</li> </ul>
<b>Artmış düşme riski</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Komplikasyonlara bağlı</li> <li>Hipoglisemi</li> <li>Diğer ilaçlar</li> </ul>	<b>Artmış düşme riski</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Komplikasyonlara bağlı</li> <li>Hipoglisemi</li> <li>Diğer ilaçlar</li> </ul>
<b>Kemik kalitesi bozukluğu</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>AGE artışı</li> </ul>	<b>Kemik kalitesi bozukluğu</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>AGE artışı</li> </ul>
	<b>Hastalığın tedavisi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tiazolidinedionlar</li> </ul>

KMY: Kemik mineral yoğunluğu, AGE: İleri glukozillenme ürünleri (advanced glycosylated end products).



Şekil 54.21. Osteoporotik kırıklara bağlı kifozis.

Şekil 54.20. Osteoporotik kırıklar (20 yıldaki değişim). Ortadaki şekilde L1'de kırık kötüleşmiş ve L2'de yeni kırık var.

Fakat bu kırıkların oluş mekanizmaları birbirinden farklıdır.

Tip 1 diyabette kalça kırıkları için yapılan gözlemsel çalışmaların iki meta-analizi bulunmaktadır. Bu meta-analizlerde T1DM'de kalça kırığı riski göreceli olarak 6-9 kat artmış bulunmuştur<sup>104-106</sup>.

Son yılların literatür verilerine göre her iki tip diyabette fragilite kırıklarının (insanın kendi boyu kadar olan bir mesafeden düşmesi ile oluşan) kalça, önkol ve ayak kırıklarının arttığı kabul edilmektedir. Göreceli risk; T1DM'lere göre, T2DM'de kalça kırıkları için 1.4-1.7 ve diğer kırıklar için ise 1.2-1.4 daha düşük bulunmuştur.

*Women Health Initiative (WHI)* gözlemsel çalışmasında T2DM'li kadınlarda, kalça, ayak, üst kolda artmış kırık riski bulunmuştur<sup>107</sup>. Bu çalışmada vertebra kırıkları da daha fazla bulunmuşsa da diğer çalışmalar bunu teyit etmemiştir<sup>108</sup>.

Literatür verileri T2DM'li hastalarda, KMY yüksek olmasına karşın, kırıkların arttığını göstermektedir<sup>109</sup>. Yapılan bir araştırmada T2DM'li veya diyabeti olmayan postmenopozal kadınlarda kemik yapısı incelenmiş ve KMY'de iki grup arasında tibyanın kortikal bölgesi haricinde (diyabetiklerde daha düşük bulunmuş) bir fark bulunmamasına karşın, T2DM'lilerde prokollajen tip 1 aminoterminal propeptid (P1NP) ve osteokalsin düzeyleri daha düşük, yani kemik formasyonunun daha az ve kemik döngüsünün daha düşük olduğu bulunmuştur<sup>92</sup>. T2DM'li post menopozal kadınlarda vertebra kırıklarının serum IGF-1 düzeyleri ile ilişkili olduğu ve IGF düzeyleri ne kadar düşükse vertebralarda kırık

sayısının daha fazla olduğu gösterilmiştir. IGF-1 düzeylerinin olası vertebra kırık sıklığını tayin etmede bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür<sup>110</sup>.

Tiazolidinedion (TZD) grubu ilaçlar, T2DM tedavisinde kullanılmaktadır. TZD'ler peroksizom proliferatörü aktive edici reseptörün ligandı (*peroxisome proliferator-activated receptor ligand*; PPAR)'dır. PPAR-Gamma, gen transkripsiyonunu düzenleyici nükleer reseptörler ailesine mensup ve adipositlerde bol miktarda bulunur, adipositlerin değişimlerini ve fonksiyonlarını düzenler. PPAR-gamma'nın aktivasyonu, adipositler üzerine olan etkileri ile insüline duyarlılığı artırarak glukoz metabolizmasını düzeltir. Bu nedenle son zamanlarda bu ilaçlar T2DM'li hastalarda insülin direncini azaltmak için sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçların kullanılmasını takiben gerek kadın gerekse erkek hastalarda klasik (kalça, humerus ve ön kolda) kırıkların arttığı rapor edilmiştir (Şekil 54.23)<sup>12</sup>. TZD'ler, mezankimal kök hücrelerini osteoblastlar yerine adiposit olmaya yönlendirmek suretiyle kemik formasyonunu doğrudan azaltırlar. Bu durum, stromal kök hücrelerinde IGF-1'i azaltır, osteoklast ön hücrelerinin rezorpsiyon yapıcı osteoklastlara dönüşmesi hızlanır, net etki olarak kemik rezorpsiyonu ve kırıklar artar<sup>111-114</sup> (Şekil 54.24)<sup>15</sup>. Diyabet tedavisinde kullanılan metformin ve sülfonilürelerin kemikte nötral etkili oldukları bilinmektedir<sup>114</sup>.

Diyabetik nefropatide sekonder hiperparatiroidiye bağlı olarak kemik rezorpsiyonunun artması veya transplantasyon yapılan hastalarda tersiyer veya sekonder hiperparatiroidiye

**Calculation Tool**

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: **Turkey** Name/ID:  About the risk factors

**Questionnaire:**

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth  
Age:  Date of Birth: Y:  M:  D:

2. Sex  Male  Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture  No  Yes

6. Parent Fractured Hip  No  Yes

7. Current Smoking  No  Yes

8. Glucocorticoids  No  Yes

9. Rheumatoid arthritis  No  Yes

10. Secondary osteoporosis  No  Yes

11. Alcohol 3 or more units/day  No  Yes

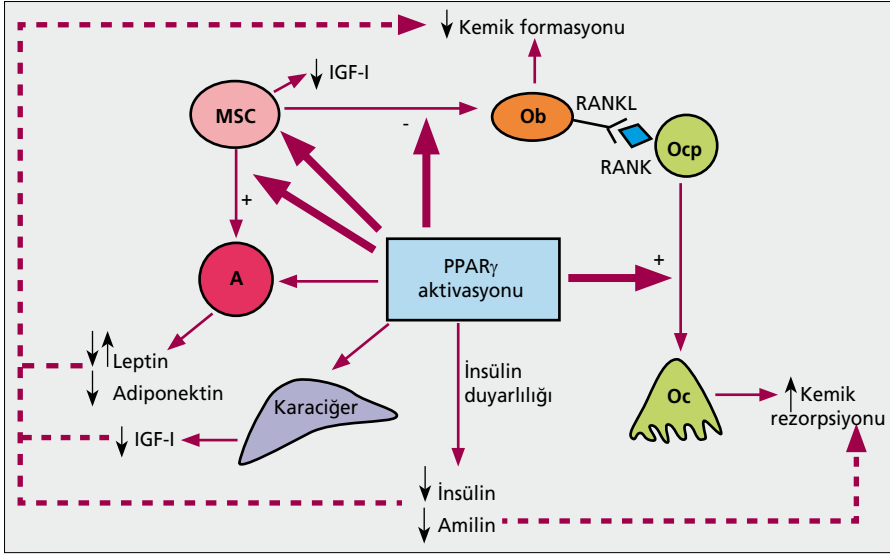
12. Femoral neck BMD (g/cm<sup>2</sup>)  
Select BMD:

**Weight Conversion**  
Pounds  kg

**Height Conversion**  
Inches  cm

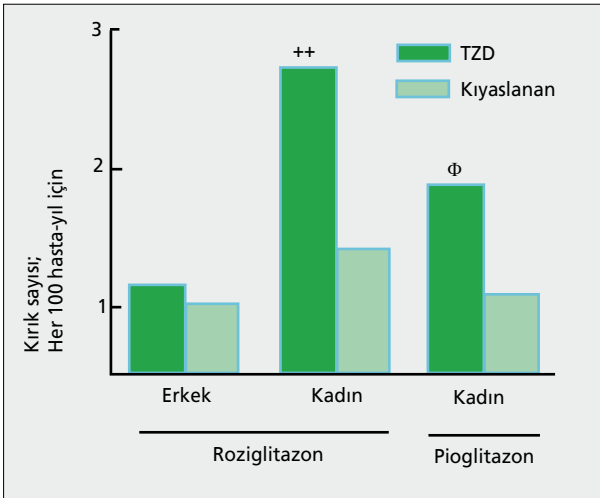
**00166253**  
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

Şekil 54.22. FRAX (WHO Fracture Risk Assessment Tool)



<sup>12</sup>Grey A, Dalbeth N. Bone and rheumatic disorders in diabetes. *Textbook of Diabetes*. Eds: Holt R, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. 4 th Ed Chapter 48, p 789-800. John Wiley & Sons, Ltd., 2010, p. 790.

Şekil 54.23. PPAR-gamma'nın kemik metabolizması üzerine etkileri<sup>12</sup>.



<sup>115</sup>Grey A. Thiazolidinedione-induced skeletal fragility: mechanisms and implications. *Diabetes Obes Metab*,11: 275-84, 2009.

Şekil 54.24. Thiazolidinedionlar (TZD)'a bağlı, yan etki olarak bildirilmiş kırık insidansları<sup>115</sup>. \*\*P < 0.01 vs. kontrol. \*Kontrollere göre önemli derecede yüksek.

bağlı olarak KMY'nin azalması diyabetli hastaları kırıklara yatkın kılar<sup>116,117</sup>. Diyabetik periferik nöropati, hastaların hareket kabiliyetlerini azaltarak KMY azalmasına yol açar. Diğer taraftan otonom nöropati ise postüral hipotansiyona bağlı düşmeler sonucunda kırık riskini artırır<sup>118</sup>.

Tedavi sırasında hipoglisemi atakları ile meydana gelen bilinç değişiklikleri ve konvülsiyonlar<sup>119,120</sup>, diyabetli hastaların glukoz düzeylerine bağlı olarak değişebilen refraksiyon kusurları, retinopati veya katarakta bağlı görme keskinliğinin azalması da düşme ve kırık riskini artırabilir.

Keza mikro- veya makroanjyopatiler de iskelet kanlanmasında yaratabilecekleri sorunlar nedeniyle kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebilirler<sup>121</sup>.

Genellikle T2DM'li hastalar, T1DM'li hastalara göre obez olduklarından düşüklerinde daha büyük bir travmaya maruz kalırlar. Bununla beraber obezlerde yumuşak dokunun enerji absorpsiyonu obezlerde, zayıf T1DM'lilere göre daha fazla olduğundan kırık oluşmasında değişik etkiler yaparlar<sup>122</sup>.

## 54.2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

Diyabetik hastalarda osteoporoz ve kırık riskinin yüksek olduğu düşünülerek düşme riskinin minimize edilmesi için gerekli tedbirler alınmalıdır. Diyabetiklerde osteoporozu önleyici ilaçlarla yapılmış randomize, kontrollü, prospektif çalışmalar yok denecek kadar az ise de, bisfosfonatlar tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır<sup>123</sup>.

Obez T2DM'li hastaların diyabet tedavisi sırasında kilo kaybı arzu edilmekte ve hastalar zayıflatılmaya çalışılmaktadır. Obezitenin KMY üzerine olan olumlu etkileri nedeniyle KMY'leri yüksek olan bir grup hastanın, zayıfladıklarında kemik kaybına uğrayabilecekleri ve KMY'lerinde azalma olup olmayacağı araştırılmıştır. Diyet tedavisi ile kilo kaybına eşlik etmek üzere bir grup hastaya, dirence karşı egzersizler uygulanmış ve bu hastaların zayıflamalarına karşın KMY'lerini korudukları gösterilmiştir. Bu sonuçlar, diyabetik hastalara zayıflatıcı diyet uygulamaları verilirken, zaten yapmaları arzu edilen egzersizleri dirence karşı yapmalarının KMY'yi koruduğunu göstermiştir<sup>124</sup>.

## 54.3 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA KIRIKLARIN İYİLEŞMESİ

Diyabetik hastalarda, kırıkların iyileşmesinin anormal olduğuna dair, giderek daha çok yayın literatüre girmektedir. Sıçanlarda T1DM modellerinde diyabetik olmayanlarla mukayese edildiğinde, kemik iyileşmesi daha bozuk bulunmuştur. Kallus boyutları ayrıca kollajen içerikleri ve özellikleri farklı ve azalmış bulunmuştur<sup>125,126</sup>. İnsülin tedavisi ile glukozun normale getirilmesi halinde, kırık iyileşmesi nondiyabetiklerden farklı bulunmamıştır. Bu konuda insan çalışmaları oldukça azdır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda her iki tip diyabette de kırık birleşmesinde sorunlar, gözlenmiştir<sup>127</sup>. Diyabetik hastalarda ayak bileğindeki açık kırıklarda ciddi komplikasyonlar olmaktadır, bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir<sup>128</sup>.

### KAYNAKLAR

- Lindsay JR, Kennedy L, Atkinson AB, et al. Reduced prevalence of limited joint mobility in type 1 diabetes in a UK clinic population over a 20-year period. *Diabetes Care*, 28: 658-61, 2005.
- Arkkila PE, Gautier JF. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 17(6): 945-70, 2003.
- Akar S, Çömlekçi A, Önen F. Diabetes mellituslu hastalarda kas-iskelet sistemi bozuklukları. *Türkiye Klinikleri, J Endocrin*, 3(1): 14-22, 2008.
- Infante JR, Rosenbloom AL, Silverstein JH, et al. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976-78 and 1998. *Journal of Pediatrics*, 138: 33-7, 2001.
- Al-Matubsi HY, Hamdanb F, Othman A, et al. Diabetic hand syndromes as a clinical and diagnostic tool for diabetes mellitus patients. *Diabet Res Clin Pract*, 94: 225-9, 2011.
- Ravindran RS, Bhansali A, Walia R, et al. Prevalence and pattern of hand soft-tissue changes in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, 37(4): 312-7, 2011.
- Kohn RR, Hensse S. Abnormal collagen in cultures of fibroblasts from human beings with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun*, 76(3): 365-71, 1977.
- Arkkila PE, Kantola IM, Viikari JS, et al. Limited joint mobility is associated with the presence but does not predict the development of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabet Med*, 13: 828-33, 1996.
- Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, et al. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. *N Engl J Med*, 305: 191-4, 1981.
- Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *Am J Med*, 114(9): 753-7, 2003.
- Amin R, Bahu TK, Widmer B, et al. Longitudinal relation between limited joint mobility, height, insulin-like growth factor 1 levels, and risk of developing microalbuminuria: the Oxford Regional Prospective Study. *Arch Dis Child*, 90: 1039-44, 2005.
- Grey A, Dalbeth N. Bone and rheumatic disorders in diabetes. *Textbook of Diabetes*. Eds: Holt R, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. 4th Ed, Chapter 48, p. 789-800, John Wiley & Sons, Ltd., 2010, p. 790 (Courtesy of Dr. Tim Cundy).
- Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med*, 37(1): 30-5, 2003.
- Savas S, Koroglu BK, Koyuncuoglu HR, et al. The effects of the diabetes-related soft tissue hand lesions and the reduced hand strength on functional disability of hand in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 77: 77-83, 2007.
- Schnapf BM, Banks RA, Silverstein JH, et al. Pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus with limited joint mobility. *Am Rev Respir Dis*, 130: 930-2, 1984.
- Abate M, Schiavone C, Salini V, et al. Management of limited joint mobility in diabetic patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 6: 197-207, 2013.
- Abate M, Schiavone C, Pelotti P, et al. Limited joint mobility in diabetes and ageing: recent advances in pathogenesis and therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 23(4): 997-1003, 2007.
- Abate M, Schiavone C, Salini V, et al. Occurrence of tendon pathologies in metabolic disorders. *Rheumatology*, 52(4): 599-608, 2013.
- Bridgman JF. Periarthritis of the shoulder and diabetes mellitus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 31: 69-71, 1972.
- Hand C, Clipsham K, Rees JL, et al. Long-term outcome of frozen shoulder. *J Shoulder Elbow Surg*, 17: 231-6, 2008.
- Arkkila PE, Kantola IM, Viikari JS, et al. Shoulder capsulitis in type I and II diabetic patients: association with diabetic complications and related diseases. *Ann Rheum Dis*, 55(12): 907-14, 1996.
- Pandey A, Usman K, Reddy H, et al. Prevalence of hand disorders in type 2 diabetes mellitus and its correlation with microvascular complications. *Ann Med Health Sci Res*, 3(3): 349-54, 2013.
- Balci N, Balci MK, Tuzuner S. Shoulder adhesive capsulitis and shoulder range of motion in type II diabetes mellitus: association with diabetic complications. *J Diabetes Complications*, 13(3): 135-40, 1999.
- Rosemont IL. Essentials of Musculoskeletal Care, 4th ed., American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2010.
- Dias R, Cutts S, Massoud S. Frozen shoulder. *BMJ*, 17: 331(7530): 1453-6, 2005.
- Lorbach O, Anagnostakos K, Scherf C, et al. Nonoperative management of adhesive capsulitis of the shoulder: oral cortisone application versus intra-articular cortisone injections. *J Shoulder Elbow Surg*, 19: 172-9, 2010.
- Maund E, Craig D, Suekarran S, et al. Management of frozen shoulder: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*, 16: 11, 2012.
- Hart MG, Hooper G. Clinical associations of Dupuytren's disease. *Postgrad Med J*, 81(957): 425-8, 2005.
- Cagliero E, Apruzzese W, Perlmutter GS, et al. Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus. *American Journal of Medicine*, 112: 487-90, 2002.
- Larkin JG, Frier BM. Limited joint mobility and Dupuytren's contracture in diabetic, hypertensive, and normal populations. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 292(6534): 1494, 1986.
- Wolfe SJ, Summerskill WHJ, Davidson CS. Thickening and contraction of the palmar fascia (Dupuytren's contracture) associated with alcoholism and hepatic cirrhosis. *N Engl J Med*, 255: 559-63, 1956.
- Ardic F, Soyupek F, Kahraman Y, et al. The musculoskeletal complications seen in type II diabetics: predominance of hand involvement. *Clin Rheumatol*, 22(3): 229-33, 2003.
- Bayat A, Watson JS, Stanley JK, et al. Genetic susceptibility to Dupuytren's disease: association of Zf9 transcription factor gene. *Plast Reconstr Surg*, 111(7): 2133-9, 2003.
- Pal B, Griffiths ID, Anderson J, et al. Association of limited joint mobility with Dupuytren's contracture in diabetes mellitus. *J Rheumatol*, 14(3): 582-5, 1987.
- Bazin S, Le Lous M, Duance VC, et al. Biochemistry and histology of the connective tissue of Dupuytren's disease lesions. *Eur J Clin Invest*, 10(1): 9-16, 1980.
- Bailey AJ, Sims TJ, Gabbiani G, et al. Collagen of Dupuytren's disease. *Clin Sci Mol Med*, 53(5): 499-502, 1977.
- Badalamente MA, Hurst LC. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg (Am)*, 32: 767-74, 2007.
- Ketchum LD, Donahue TK. The injection of nodules of Dupuytren's disease with triamcinolone acetonide. *J Hand Surg (Am)*, 25: 1157-62, 2000.
- van Rijssen AL, Werker PM. Percutaneous needle fasciotomy in Dupuytren's disease. *J Hand Surg (Br)*, 31: 498-501, 2006.
- de Krom MC, Kester AD, Knipschild PG, et al. Risk factors for carpal tunnel syndrome. *Am J Epidemiol*. 132(6): 1102-10, 1990.
- Singh R, Gamble G, Cundy T. Lifetime risk of symptomatic carpal tunnel syndrome in type 1 diabetes. *Diabet Med*, 22: 625-30, 2005.
- Barcenilla A, March BLM, Chen JS, et al. Carpal tunnel syndrome and its relationship to occupation: a meta-analysis. *Rheumatology*, 51: 250-61, 2012.
- Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *Br Med J*, 335: 343-6, 2007.

44. Ettema AM, Amadio PC, Zhao C, et al. A histological and immunohistochemical study of the subsynovial connective tissue in idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*, 86A: 1458-66, 2004.
45. Ozkul Y, Sabuncu T, Yazgan P, et al. Local insulin injection improves median nerve regeneration in NIDDM patients with carpal tunnel syndrome. *Eur J Neurol*, 8: 329-34, 2001.
46. Marshall S, Tardif G, Ashworth N. Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 18: CD001554, 2007.
47. Verdugo RJ, Salinas RA, Castillo JL, et al. Surgical versus nonsurgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 8: CD001552, 2008.
48. Piazzini DB, Aprile I, Ferrara PE, et al. Systematic review of conservative treatment of carpal tunnel syndrome. *Clin Rehabil*, 21(4): 299-314, 2007.
49. Makepeace A, Davis WA, Bruce DG, et al. Incidence and determinants of carpal tunnel decompression surgery in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*, 31: 498-500, 2008.
50. Lundbaek K. Stiff hands in long-term diabetes. *Acta Medica Scandinavica*, 158: 447-51, 1957.
51. Akhtar S, Bradley MJ, Quinton DN, et al. Management and referral for trigger finger/thumb. *Br Med J*, 331: 30-3, 2005.
52. Chang K, Uitto J, Rowold EA, et al. Increased collagen cross-linkages in experimental diabetes: reversal by beta-aminopropionitrile and D-penicillamine. *Diabetes*, 29(10): 778-81, 1980.
53. Buckingham B, Reiser KM. Relationship between the content of lysyl oxidase-dependent cross-links in skin collagen, nonenzymatic glycosylation, and long-term complications in type I diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 86(4): 1046-54, 1990.
54. Peters-Veluthamaningal C, Winters JC, Groenier KH, et al. Corticosteroid injections effective for trigger finger in adults in general practice: a double-blinded randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 67(9): 1262-6, 2008.
55. Fleisch SB, Spindler KP, Lee DH. Corticosteroid injections in the treatment of trigger finger: a level I and II systematic review. *J Am Acad Orthop Surg*, 15: 166-71, 2007.
56. Kaynak G, Birsal O, Güven MF, et al. An overview of the Charcot foot pathophysiology. *Diabet Foot Ankle*, 2: 4, 2013.
57. Hartemann-Heurtier A, Van GH, Grimaldi A. The Charcot foot. *Lancet*, 360: 1776-9, 2002.
58. Brower AC, Allman RM. Pathogenesis of the neurotrophic joint: neurotraumatic vs. neurovascular. *Radiology*, 139(2): 349-54, 1981.
59. Petrova NL, Shanahan CM. Neuropathy and the vascular-bone axis in diabetes: lessons from Charcot osteoarthropathy. *Osteoporos Int*, 25(4): 1197-207, 2014.
60. Chantelau E, Onvlee GJ. Charcot foot in diabetes: farewell to the neurotrophic theory. *Horm Metab Res*, 38(6): 361-7, 2006.
61. Alexander MY. RANKL links arterial calcification with osteolysis. *Circ Res*, 104: 1032-4, 2009.
62. Mabilieu G, Petrova NL, Edmonds ME, et al. Increased osteoclastic activity in acute Charcot's osteoarthropathy: the role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand. *Diabetologia*, 51: 1035-40, 2008.
63. Stevens MJ, Edmonds ME, Foster AV, et al. Selective neuropathy and preserved vascular responses in the diabetic Charcot foot. *Diabetologia*, 35: 148-54, 1992.
64. Petrova NL, Edmonds ME. Charcot neuro-osteoarthropathy current standards. *Diabetes Metab Res Rev*, 24 (Suppl 1): S58-61, 2008.
65. Pinzur MS, Lio T, Posner M. Treatment of Eichenholtz stage I Charcot foot arthropathy with a weight-bearing total contact cast. *Foot Ankle Int*, 27: 324-9, 2006.
66. de Souza LJ. Charcot arthropathy and immobilization in a weight-bearing total contact cast. *J Bone Joint Surg Am*, 90: 754-9, 2008.
67. Jude EB, Selby PL, Burgess J, et al. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia*, 44: 2032-7, 2001.
68. Pitocco D, Ruotolo V, Caputo S, et al. Six-month treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 28: 1214-5, 2005.
69. Saltzman CL, Hagy ML, Zimmerman B, et al. How effective is intensive nonoperative initial treatment of patients with diabetes and Charcot arthropathy of the feet? *Clin Orthop Relat Res*, 435: 185-90, 2005.
70. Suppiah R, Dissanayake A, Dalbeth N. High prevalence of gout in patients with type 2 diabetes: male sex, renal impairment, and diuretic use are major risk factors. *N Z Med*, 121: 43-50, 2008.
71. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*, 350:1093-103, 2004.
72. Choi HK, Ford ES. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Rheumatology (Oxford)*, 47: 713-7, 2008.
73. Choi HK, Ford ES, Li C, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*, 57: 109-15, 2007.
74. Vitart V, Rudan I, Hayward C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet*, 40: 437-42, 2008.
75. Sander HW, Chokroverty S. Diabetic amyotrophy: current concepts. *Semin Neurol*, 16(2): 173-8, 1996.
76. Bjornskov EK, Carry MR, Katz FH, et al. Diabetic muscle infarction: a new perspective on pathogenesis and management. *Neuromuscul Disord*, 5(1): 39-45, 1995.
77. Morcuende JA, Dobbs MB, Crawford H, et al. Diabetic muscle infarction. *Iowa Orthop J*, 20: 65-74, 2000.
78. Lin CS, Huang GS, Chen CC, et al. Diabetic muscle infarction. *Intern Med J*, 36(11): 748-9, 2006.
79. Kattapuram TM, Suri R, Rosol MS, et al. Idiopathic and diabetic skeletal muscle necrosis: evaluation by magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol*, 34(4): 203-9, 2005.
80. Littlejohn GO. Insulin and new bone formation in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheumatol*, 4(3): 294-300, 1985.
81. Littlejohn GO, Smythe HA. Marked hyperinsulinemia after glucose challenge in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *J Rheumatol*, 8: 965-8, 1981.
82. Sahin G, Polat G, Bagis S, et al. Study of axial bone mineral density in postmenopausal women with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis related to type 2 diabetes mellitus. *J Womens Health (Larchmt)*, 11: 801-4, 2002.
83. Vezyroglou G, Mitropoulos A, Antoniadis C. A metabolic syndrome in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. A controlled study. *J Rheumatol*, 23(4): 672-6, 1996.
84. Denko CW, Boja B, Moskowitz RW. Growth promoting peptides in osteoarthritis and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis-insulin, insulin-like growth factor-I, growth hormone. *J Rheumatol*, 21(9): 1725-30, 1994.
85. Sencan D, Elden H, Nacitarhan V, et al. The prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in patients with diabetes mellitus. *Rheumatol Int*, 25(7): 518-21, 2005.
86. Kosaka T, Imakiire A, Mizuno F, et al. Activation of nuclear factor-kB at the onset of ossification of the spinal ligaments. *J Orthop Sci*, 5: 572-8, 2000.
87. Al-Herz A, Snip JP, Clark B, et al. Exercise therapy for patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheumatol*, 27: 207-10, 2008.
88. Raskin P, Stevenson MRM, Barilla DE, et al. The hypercalciuria of diabetes mellitus: its amelioration with insulin. *Clin Endocrinol*, 9: 329-35, 1978.
89. Raskin P, McNair P, Christensen MS, et al. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 96: 81-6, 1981.
90. Bouillon R. Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int*, 49(3): 155-60, 1991.
91. Rubin M, Schwartz AV, Kanis JA, et al. Osteoporosis risk in type 2 diabetes. *Patients Expert Rev Endocrinol Metab*, 8(5): 423-5, 2013.
92. Shu A, Yin MT, Stein E, et al. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*, 23(2): 635-41, 2012.
93. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, et al. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol*, 159: 297-306, 1998.
94. Hein G, Weiss C, Lehmann G, et al. Advanced glycation end product modification of bone proteins and bone remodelling: hypothesis and preliminary immunohistochemical findings. *Ann Rheum Dis*, 65(1):101-4, 2006.

95. Odetti P, Rossi S, Monacelli F, et al. Advanced glycation end products and bone loss during aging. *Ann N Y Acad Sci*, 1043: 710-7, 2005.
96. Sanguineti R, Storage D, Monacelli F, et al. Pentosidine effects on human osteoblasts in vitro. *Ann N Y Acad Sci*, 1126: 166-72, 2008.
97. Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H. Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients. *Medical Hypotheses*, 65: 1013-5, 2005.
98. Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int*, 21(2): 195-214, 2010.
99. Clowes JA, Allen HC, Prentis DM, et al. Octreotide abolishes the acute decrease in bone turnover in response to oral glucose. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 4867-73, 2003.
100. Inaba M, Nishizawa Y, Mita K, et al. Poor glycemic control impairs the response of biochemical parameters of bone formation and resorption to exogenous 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with type 2 diabetes. *Osteoporos Int*, 9: 525-31, 1999.
101. Inaba M, Terada M, Koyama H, et al. Influence of high glucose on 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced effect on human osteoblast-like MG-63 cells. *J Bone Miner Res*, 10: 1050-6, 1995.
102. Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Preptin, another peptide product of the pancreatic beta-cell, is osteogenic in vitro and in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 292: E117-22, 2007.
103. FRAX: WHO fracture risk assessment tool. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>
104. Hamann C, Kirschner S, Günther KP, et al. Bone, sweet bone-osteoporotic fractures in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 8(5): 297-305, 2012.
105. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 18: 427-44, 2007.
106. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*, 166: 495-505, 2007.
107. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative observational study. *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 3404-10, 2006.
108. Ahmed LA, Joakimsen RM, Bernsten GK, et al. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporos Int*, 17: 495-500, 2006.
109. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, et al. Bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes mellitus: the Rotterdam study. *Osteoporos Int*, 16(12): 1713-20, 2005.
110. Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. Serum insulin-like growth factor-I is a marker for assessing the severity of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*, 22(4): 1191-8, 2011.
111. Jennermann C, Triantafyllou J, Cowan D, et al. Effects of thiazolidinediones on bone turnover in the rat. *J Bone Miner Res*, 10 [Suppl 1]: S241, 1995.
112. Watts NB, D'Alessio DA. Type 2 diabetes, thiazolidinediones: bad to the bone? *J Clin Endocrinol Metab*, 91(9): 3276-8, 2006.
113. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int*, 19: 129-37, 2008.
114. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 355: 2427-43, 2006.
115. Grey A. Thiazolidinedione-induced skeletal fragility: mechanisms and implications. *Diabetes Obes Metab*, 11: 275-84, 2009.
116. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. Increased incidence of vertebral fracture in older female hemodialyzed patients with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int*, 76: 256-60, 2005.
117. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, et al. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation*, 67: 1218-22, 1999.
118. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 22: 827-31, 1999.
119. Nabarro JD. Compression fractures of the dorsal spine in hypoglycaemic fits in diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 291: 1320, 1985.
120. Lewis ME, Boisseau VC, Avioli LV. Diabetes mellitus and bone mass in juvenile and adult onset diabetes. *N Engl J Med*, 294: 242-5, 1974.
121. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, et al. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*, 12: 283-9, 1997.
122. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, et al. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia*, 42: 920-5, 1999.
123. Fink HA, Ensrud KE, Nelson DB, et al. Disability after clinical fracture in postmenopausal women with low bone density: the fracture intervention trial (FIT). *Osteoporos Int*, 14(1): 69-76, 2003.
124. Daly RM, Dunstan DW, Owen N, et al. Does high-intensity resistance training maintain bone mass during moderate weight loss in older overweight adults with type 2 diabetes? *Osteoporos Int*, 16: 1703-12, 2005.
125. Funk JR, Hale JE, Carmines D, et al. Biomechanical evaluation of early fracture healing in normal and diabetic rats. *J Orthop Res*, 18: 126, 2000. 126. Follak N, Kloting I, Merk H. Influence of diabetic metabolic state on fracture healing in spontaneously diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev*, 21: 288-96, 2005.
127. Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop*, 232: 210-6, 1988.
128. Arangio GA. Fractures of the ankle and foot in the diabetic population. *Current Opinion in Orthopaedics*, 18(2): 128-32, 2007.



Dr. Uğur ÇIKRIKÇILI, Prof. Dr. Işın BARAL KULAKSIZOĞLU

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Yaşlılık Psikiyatrisi Birimi, İSTANBUL*

#### ÖZET

Kognitif (bilişsel) bozukluklar, kişinin 'günlük yaşam aktivitelerinde' aksamalara neden olur. Bu bozuklukların kalıcı ve ilerleyici olması ve kişinin günlük yaşamında sıkıntıya yol açması 'demans sendromu' olarak adlandırılmaktadır.

Tip 2 diabetes mellitus ve demans, geriyatrik toplumda en sık klinik başvuruya sebep olan sağlık sorunlarıdır. Dünya genelinde özellikle yetişkinlerde görülen tip 2 diyabet epidemisi, yaşlanma ile paralel olarak artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş üstü toplumda diyabet sıklığının %27 civarında olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de ise 65 yaş üstü diyabet prevalansı %35'e ulaşmıştır. Demansın nedenleri arasında birinci sırada (%50-70) Alzheimer hastalığı yer almaktadır. Batı ülkelerinde 65 yaş üstü popülasyonda Alzheimer hastalığı prevalansı %5-10, 85 yaşın üzerindeki ise %30-40'tır. Hastalığın sıklığı Türkiye'de de giderek artmakta olup 300.000'in üzerinde ilerlemiş Alzheimer hastası olduğu sanılmaktadır.

Diyabet ve Alzheimer, her ikisi de yaşam beklentisini 5-15 yıl kadar azaltan hastalıklardır. Bu bölümde diyabet ve kognitif bozukluklar arasındaki bağlantılar, özellikle de en sık demans nedeni olan Alzheimer hastalığı ile ilgili bilgiler verilmektedir.

**D**iyabetes mellitus -özellikle tip 2 diyabet- ile demans, geriyatrik popülasyonda en sık klinik başvuru sebebi olan rahatsızlıklardır. Yapılan araştırmalarda Amerika Birleşik Devletleri'nin 65 yaş üstü toplumunda Alzheimer hastalığı (AH) prevalansı %13 saptanırken<sup>1</sup> diyabet sıklığı %26.9 bulunmuştur<sup>2</sup>. Bu yüksek oranın yaklaşık % 90'ı tip 2 diyabet olarak kayıt altına alınmıştır.

Kognitif (bilişsel) bozukluklar, santral sinir sisteminde zihinsel fonksiyonların alt yapısını oluşturan nöronal devrelerde ve bağlantılı olduğu korteks yapılarındaki disfonksiyonlar nedeniyle oluşmaktadır. Bu bozulmalar; kişide zihinsel işlevlerde gerileme, mesleki işlevsellikte bozulma, günlük ve mali işlevlerde bağımsızlık kaybı, sıradan aygıtların kullanımında zorlanma, hobiler, ev işleri ve öz bakımda bozulma ile özetlenebilecek 'günlük yaşam aktivitelerinde' aksama şeklinde kendini gösterebilmektedir.

Böylece kognitif alandaki bozuklukların, kalıcı ve ilerleyici olması ve kişinin günlük yaşamında bozulmalara yol açması 'demans sendromu' olarak anılmaktadır.

#### 'Kognitif alan' kavramı

- Dikkat-yönelim
- Bellek
- Dil
- Praksi-Gnozi
- Görsel-mekansal işlevler
- Yürütücü işlevler (planlama, soyutlama, sıralama, sonuçlarını kestirme, sebatlılık, içgörü ve öngörü vb.) gibi alt başlıkları kapsar ve beynin farklı fonksiyonlar gösteren alanlarına ait modalitelerdir.

Klinik demans kriterleri Tablo 55.1'de özetlenmiştir<sup>3</sup>.

Tablo 55.1. Klinik demans kriterleri<sup>3</sup>

1. İki ya da daha fazla kognitif ( <i>bilişsel</i> ) alanda ilerleyici bozulma olması
<input type="checkbox"/> Hafıza (yeni bilgileri öğrenme ve hatırlama kabiliyeti)
<input type="checkbox"/> Dil (konuşma, okuma, yazma)
<input type="checkbox"/> Yönetici işlevler (muhakeme, karar verme, planlama)
<input type="checkbox"/> Görsel-uzamsal (vizyospasyal) işlevler (yüz ve objeleri tanıma yeteneği)
<input type="checkbox"/> Praksis (maksatlı hareketleri geliştirme yeteneği)
<input type="checkbox"/> Kişilik, duygu-durum veya davranış değişikliği
2. Kognitif defektler ( <i>bilişsel kusurlar</i> ) saptanması
<input type="checkbox"/> İşleyişe müdahale (günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneği)
<input type="checkbox"/> İşlevselliğin önceki seviyeye göre gerilemesi
<input type="checkbox"/> Deliryum veya psikiyatrik bozukluğa (örneğin depresyona) bağlı olmaksızın bilişsel kusurlar gelişmesi
<input type="checkbox"/> Hastadan anamnez alınarak, bilgi veren kişi (örneğin bir aile üyesinden) tarafından doğrulanarak ve objektif bilişsel değerlendirme ile bilişsel kusurlar saptanması

Birden fazla kognitif alanı tutan ve kronik nöronal dejenerasyon ile seyreden Alzheimer tipi demans, en sık görülen demans tipidir. Başlangıç yakınması, genellikle eşyalarının yerlerini, insanların isim ve yüzlerini, yaptığı işleri, yeni bilgileri *hatırlayamama* ve *unutkanlık* şikayeti olmakla birlikte, yemeği ocakta unutup yakmak, araba kullanma becerisinde gerileme, para hesaplarını yapamama gibi *kazanılmış becerilerin kaybı*, kelime bulma güçlüğü, konuşma miktar ve içeriğinde gerileme, gramer hataları gibi *iletişim ve dil kusurları*, gün, ay ve yılı bilememe, bildiği mekan ve yollarda kaybolma gibi *zaman ve mekan anlama yeteneğinde kayıp*, doğru ve yanlış arasında seçim hataları, mantık çerçevesinde değerlendirme yapamama gibi *muhakeme güçlüğü*, imaların ne anlama geldiğini anlama ve ince düşünme yeteneğinde kayıp gibi *soyut düşünme güçlüğü*, uygunsuz tepkiler verme, korkup taşkın davranışlarda bulunma, huzursuzluk, şüphecilik, sinirlilik gibi *kişilik ve davranış değişiklikleri* ile karakterize çeşitli modaliteleri ilgilendiren klinik şikayet ve bulgulara sahiptir.

*Levy Cisimcikli Demans*'dan sonra üçüncü en sık görülen nörodejeneratif hastalık olan *Vasküler Demans* ise beyinde çoklu territoriyal infarktlar, çoklu lakünler, subkortikal hipertansif ensefalopati, medyal talamus gibi bölgelerde oluşan kritik infarktlara bağlı gelişir. Sonuç olarak vasküler hasara uğrayan bölgelerde işlev kaybı basamaklı bir seyirle oluşur. Kognitif yetiler ve günlük yaşam işlevleri bozulur. Beynin yeterli ve düzenli perfüzyonunu bozacak yaş, hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, hipotansiyon, tekrarlayan inme, hiperhomosisteinemi, hiperfibrinojemi ve atriyal fibrilasyon, konjestif kalp yetersizliği gibi kalp hastalıkları Vasküler Demans için major risk faktörleridir. Yoğun vasküler yapı ve anastomozlara sahip olması sebebiyle, hastaların kliniği de tutulan bölgeye göre değişen farklı özelliklerle prezante olmaktadır.

Birçok klinik çalışma, diyabet-kognitif yıkım arasında mental esneklik, öğrenme güçlüğü, hafıza ve zihin işleme hızları bakımından ilişki bulmuş ve diyabetik hastalarda Vasküler Demans ve Alzheimer prevalansı yüksek saptanmıştır<sup>4,5</sup>.

İlk kez 1907 yılında Alois Alzheimer tarafından tanımlanan AH ile diyabet arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiş olup tip 2 diyabette hiperinsülinemi ve insülin rezistansı, AH'nin beta-amiloid seviyelerinin yüksek bulunması, senil plak oluşumu, inflamasyon, bellek kaybı ve nöropatoloji ile doğrudan ilişkisi artık nettir<sup>6-8</sup>.

Alzheimer hastalığı nöropatolojik olarak ekstraselüler amiloid plaklar, intraselüler nörofibriler yumaklar (*neurofibrillary tangles*; NFT) 'ler ile karakterizedir. Familial AH vakalarında ki bunlar toplam AH'nin %5'ini oluşturur; otosomal dominant olarak amiloid prekürsör proteini kodlayan *presenilin 1* ve *presenilin 2* gen mutasyonları saptanırken; geç başlangıçlı olgularda sadece patolojik belirteçler tablonun oluşmasından sorumlu değildir. Vasküler lezyonlar, hiperglisemi, hiperinsülinemi, insülin rezistansı, glukoz intoleransı, obezite, ateroskleroz, hipertansiyon mevcut riski artırmaktadır.

Tip 2 diyabet hastalarında bilgi işleme hızı ve yürütücü işlev bozuklukları saptanırken bellek ile ilgili karşılaştırmalarda non-diyabetikler ile fark bulunamamıştır. Diyabetli hastaların psikomotor fonksiyonlar, yürütücü işlevler, semantik bellek, vizyospasyal işlevler ve dikkat açısından düşük puan aldıkları görülmüştür<sup>9</sup>, ileri evredeki hastalarda diyabetik tedavi ile anlamlı bir düzelmeye olmamış ve kognitif bozulma kalıcı olmuştur.

## 55.1 DİYABET VE NÖRODEJENERASYON İLİŞKİSİ

Anormal protein işleme, insülin sinyal anormallikleri, glukoz metabolizmasının disregülasyonu oksidatif stres ve inflamasyon yollarının aktive olması, patolojinin oluşmasına aracılık etmektedir<sup>10,11</sup>. AH, beta-amiloid ve NFT'ler gibi anormal protein işleme ve patoloji ile karakterizedir. Klasik amiloid kaskad hipotezine göre amiloidojenik yolda *amiloid prekürsör protein* (APP), senil plak oluşumu sonucu sinaptik fonksiyon kaybı ve nöron ölümü gerçekleşir.

Tip 2 diyabetteki anormal insülin sinyalizasyonu beta-amiloid ekspresyonunu ve metabolizmasını etkileyerek birikimini artırıp sinaptik yıkım ve hücre hasara yol açmaktadır.

Nörofibriler yumakların major komponenti 'hiperfosforile tau'dur. Tau, matür nöronlarda eksprese edilir. Aksonlarda ve stabilliği sağlayacak olan mikrotübüllerde bulunan *solubl mikrotübül ilişkili* bir proteindir. AH'de anormal hiperfosforile tau, hücre gövdeleri ve proksimal dendritlerde birikim gösterir. Bağlı 'tau' artışı, nöronal apoptozu hızlandırmaktadır.

Fare modellerinde yapılan çalışmalarda artmış tau fosforilasyonunun özellikle tip 2 diyabette öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında hasara yol açtığı gösterilmiştir<sup>12</sup>. İnsülin reseptörlerinin, sinaptik aktivitenin regüle edilmesinde yardımcı rolü olabildiği düşünülmektedir. Tip 2 diyabette insülin sinyal mekanizmasındaki hasarlanma ve down-regülasyon, beta-amiloid ve 'tau'nun ekspresyonunu etkiler.

İnsülin rezistansı, tau fosforilasyonunu ve hipokampus- ta NFT birikimini hem *in vitro* hem de *in vivo* şartlarda artırmaktadır<sup>13</sup>.

İnsülin iki major yolak ile AH oluşumuna ve patolojisine katkıda bulunur. Bunlardan ilki *mitojen aktiviteli protein kinaz* (MAPK) ve diğeri *Akt* (*protein kinaz B*) sinyal yolağıdır.

Mitojen aktiviteli protein kinaz hücre differansiyasyonu, hücre proliferasyonu ve hücre ölümünde rol oynar. Akt ise hücre büyümesi, proliferasyonu ve protein sentezinde görev almaktadır. AH'de, MAPK immunreaktivitesinin sağlıklı kontrollerden fazla olduğu gösterilmiştir. Bu durum, beta-amiloid ve NFT oluşumunu hızlandırmaktadır. İmmunreaktivite, nöroinflamasyon, tau hiperfosforilasyonu ve sinaptik plastisite üzerine doğrudan ve olumsuz etkilidir<sup>14</sup>.

Akt sinyal yolağı ise glikojen sentaz kinaz-3-beta (GSK-3beta)'yi, normal şartlarda da insülin sinyalleri ve reseptörleri de GSK-3β'yi inhibe etmektedir. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ise GSK-3β'yi defosforile edip aktive olmasını sağlar. Bu durumda tau fosforilasyonu ve NFT formasyonunda artışa yol açar.

Tip 1 ve tip 2 diyabette görülen glukoz metabolizması bozukluğu, serbest oksijen radikallerinin konsntrasyonunu ve protein/lipid peroksidasyonunu artırarak nöropati gelişmesini hızlandırmaktadır. Hafif kognitif bozukluğu olanlarda, frontal, paryetal loblarda ve hippokampusde artmış okside protein düzeyleri AH gelişmesi açısından risk oluşturmaktadır<sup>15</sup>. Yine serbest radikallere bağlı lipid peroksidasyonu, beta-amiloid oluşumunda hızlanmaya sebep olmaktadır. Beta-amiloid de, ileri besleme yolu ile mitokondriyal elektron transportunu bozarak serbest oksijen radikallerini artırmaktadır. Böylece artan mikroglia aktivitesi, CRP ve IL-6 gibi sitokin ve nörotoksinlerin salınımını artırarak hasarı

şiddetlendirir. AH hastalarından alınan BOS örneklerinde ve senil plaklarda IL-6 miktarı yüksek bulunmuştur. Bu bulgu da, immün mekanizmaların AH'de önemli bir yer tuttuğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir<sup>16-19</sup>.

Apolipoprotein-E, kolesterol ve lipidlerin dolaşım sisteminde taşınmasında görev alır. Apo-E epsilon-4 alelini taşıyan kişilerde AH gelişme riski, taşımayanlara göre 3-4 kat, yine Apo-E epsilon-4 alelini taşıyan diyabetlilerde, taşımayanlara göre risk iki kat daha artmıştır.

ApoPO-E epsilon-4 taşıyıcılığı nasıl oluyor da AH riskini artırabilir? Bu soruya cevap şimdilik net olarak verilemese de, tau fosforilasyonu'nu ve amiloid oluşumunu hızlandırdığı yönünde bilgiler mevcuttur.

Hiperkolesterolemi ise, *beta sekretaz* ve ileri glukozillenme son ürünleri reseptörü (*receptor for advanced glycosylated end products*: RAGE) ekspresyonunu artırarak beta-amiloid oluşumuna katkıda bulunmaktadır<sup>20</sup>. Metabolik sendrom tanısı almış kişilerde yapılan *'Baltimore Uzunlmasına Yaşlılık Çalışması'*nda beden kütle indeksi (BKİ)'nin <30 kg/m<sup>2</sup> olmasının orta yaşlı bireylerde iki kat daha fazla AH riskine yol açtığı gözlenmiştir.

Alzheimer hastalığı ve diyabet arasındaki bu yakın ilişki göz önünde bulundurulduğunda, Alzheimer hastalığı'na eşlik eden diyabete bazı araştırmacılar *'tip 3 diyabet'* adı verilmesini önermektedir. AH ile diyabet arasında bir analogi kurmak da yanlış bir çıkarım olmayacaktır<sup>21</sup>. Tip 2 diyabetli vakaların otopsislerinde pankreas dokusunda amiloid oligopeptidler ve hiperfosforile tau saptanan kişilerin beyin piyeslerinde NFT ve amiloid plaklar gösterilmiştir<sup>22</sup>.

## 55.2 VASKÜLER KOGNİTİF BOZUKLUK, VASKÜLER DEMANS VE VASKÜLER DEPRESYON

Geriyatrik popülasyona ait rahatsızlıkların tedavisinde hekimleri zorlayan ana nokta komorbid patolojilerdir. Örneğin diyabet ve hipertansiyonu olan bir kişide inme sonrası oluşabilecek kognitif sorunlar ve depresif yakınmalar karşısında multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. İlaç etkileşimleri, yan etkiler, doz ayarlama güçlüğü gibi sorunlar da tedavi ekibini zorlayan sebepler arasında sayılabilir.

Vasküler patolojiler, kognitif sorunlara ait etyolojinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. İlgili alanda bahsi geçen 'vasküler demans'a ek olarak, mikrovasküler alanda ateroskleroz, tromboz gelişimi ve inflamatuvar süreçlerin tetiği çekmesi sonucunda derin ak maddede ve büyük damar hastalıklarında kortekste nöron ve miyelin kaybına yol açmaktadır. Bu durum ise kognitif ve psikiyatrik sorunlara yol açmaktadır. Miyelin ve ak madde hasarlarında gelişebilecek depresyonların tedavisi, primer duyugudurum bozukluklarının aksine,

ortaya çıkan sekonder hasarlanma nedeniyle daha da zorlaşmaktadır. Alexopoulos ve ark.<sup>25</sup> prefrontal-subkortikal devreleri etkileyen 'vasküler depresyon hipotezi'ni bu temel üzerine kurmuşlardır. Apati ve psikomotor retardasyon ile başlayan ve antidepresan tedaviye direnç ile karakterize olan bir tablodur. Diyabet gibi vasküler hasarlanmaya yol açan hastalıklarda çeşitli kognitif bozulmaların yanı sıra *afektin* regülasyonunun da bozulması ile dirençli 'vasküler depresyon' ve ikincil kognitif bozulmalar da ortaya çıkar.

### 55.3 GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI

Skoog ve ekibinin 2011 yılında yaptığı çalışmada<sup>24</sup>, nöronal ve miyelin hasarına bağlı artmış ak madde hiperintensitelerinin, intrakraniyal volüm kaybı olan kişilerde demans gelişimi riskini daha fazla artırdığı belirtilmiştir. Hafif kognitif bozukluk (*mild cognitive impairment*: MCI), hastaların henüz demans olmadıkları, günlük yaşamlarında bağımsız oldukları ama test performanslarının normal sınırların altında oldukları durumdur. diyabet ve MCI beraber olduğu durumlarda, AH gelişme riski 3.8 kat daha hızlı olmaktadır.

Bokura ve ekibinin yaptığı bir başka çalışmada da metabolik sendromda yürütücü işlev kusurlarının, sessiz beyin lezyonları arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir<sup>25</sup>.

Tip 2 diyabetli hastaların uzunlamasına takiplerinde, normalden MCI'ye, MCI'den AH'ye geçişte mediyal temporal yapılarında ve hipokampüste yapısal atrofi gözlenmiştir<sup>28</sup>. Yine son yıllarda yapılan bazı çalışmalar aksi yönde non-korele sonuçlar verse de bunun çalışma gruplarının darlığı ve genetik alel korelasyonunun yetersiz yapılışı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir<sup>27</sup>.

Fonksiyonel MRG alanında, non-diyabetikler ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, kognitif yıkımın gerçekleşmesinden daha önce medial frontal girus, prekuneus, orta temporal girusda Dinlenme Durum Şebekesi (*Default Mode Network*) 'tan azalması ve glukoz metabolizmasındaki yavaşlamanın olduğu gösterilmiştir. İnsülin rezistansı ile korele olan bu durum kognitif bozukluklara ilişkin somut bir gösterge olarak kabul edilebilir<sup>28</sup>.

### 55.4 MEDİKAL TEDAVİLERİN ETKİSİ

Peroksizom proliferasyon aktive edici reseptör gamma (PPAR- $\gamma$ ), diyabet ve AH immünoopatolojik hipotezlerde hücre büyümesi ve differansiyasyonunda önemli bir yer tutar. Tiazolidinedionlar, PPAR- $\gamma$  stimülasyonu üzerinden kan glukozunu düşürmektedir. İnsülin rezistansını azaltır, kolesterol hemostazının düzenlenmesine destek olur ve hipokampusta Ca homeostazını sağlar. Bu mekanizmaların da

$\beta$ -amiloid peptid oluşumunu azalttığı ve kognitif fonksiyonlar üzerine olumlu etki yaptığı düşünülmektedir.

Üç tanesi pilot çalışma, 9'u klinik araştırma olmak üzere 12 yayın bu konuda göze çarpmaktadır. 12 çalışmanın üçü erken sonlandırılmış ve biri halen sürmektedir. Geri kalan sekiz çalışma plasebo kontrollü olarak yapılmış olup 50-90 yaş aralığındaki bireylerde 2, 4 ve 8 mg Rosiglitazon ile çalışılmıştır (monoterapi ya da asetilkolinesterazlar ile kombine şekilde). 24-48 haftalık zaman aralığında PET-CT destekli olarak MMSE, ADAS-Cog, CBIC+ ölçeklerine bakılmış, birinde tartışmalı sonuçlar olsa da Rosiglitazon tedavisinin erken evre AH'de kısmi fayda sağlayabileceği düşünülmüştür. Gold ve arkadaşlarının 2010 yılı çalışmasında ise 693 hafif/orta evre AD hastasında monoterapinin etkili olmadığı gösterilmiştir<sup>29-31</sup>.

Bir diğer tedavi stratejisi intranasal insülin uygulamasıdır. İnsülin, SSS'ne olfaktor ve trigeminal perivasküler kanallardan ve aksonal yollar aracılığı ile ulaşmaktadır. İki randomize plasebo kontrollü çalışmada 60-80 yaş aralığında MCI ve erken evre AH'deki hastalar izlenmiş, günde iki kez 20 IU intranasal insülinin hafıza ve dikkat üzerine etkileri çalışılmıştır. ApoE- $\epsilon$ 4 alleli negatif kişilerde üstün bir etki görülmekle birlikte, apoE- $\epsilon$ 4 alleli pozitif kişilerle tedavi ile yürütücü işlevlerde ve bellek test skorlarında da kötüleşme dikkati çekmiştir. Farklı ApoE genotipler üzerinde farklı sonuçlara ulaşılması şaşırtıcı değildir ve daha ayrıntılı bilgi için geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır<sup>32-33</sup>.

Hepatik glukoneojenezi suprese eden biguanid türevleri ile ilişkin hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda Faz-2 klinik çalışma sürmektedir ve şimdilik sonuçları bilinmemektedir.

### KAYNAKLAR

1. Thies W, Bleiler. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 9: 208-45, 2013.
2. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Fact Sheet, 2011*. Accessed at 'www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs\_2011.pdf'.
3. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3): 263-9, 2011.
4. Bergmann C, Sano M. Cardiac risk factors and potential treatments in Alzheimer's disease. *Neurol Res*, 28(6): 595-604, 2006.
5. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of Dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 5(1): 64-74, 2006.
6. Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanism and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res*, 4(2): 147-52, 2007.
7. Xu W, Qiu C, Winblad B, et al. The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Diabetes*, 56(1): 211-6, 2007.
8. Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease; the Hisayama study. *Neurology*, 75(9): 764-70, 2010.
9. Nandipati S, Luo X, Schimming C, et al. Cognition in non-demented diabetic older adults. *Curr Aging Sci*, 5(2): 131-5, 2012.
10. Haan MN, et al. Therapy insight: type 2 diabetes mellitus and the risk of late onset Alzheimer's disease. *Nat Clin Pract Neurol*, 2: 159-66, 2006.

11. Catrina Sims-Robinson, Kim B, Rosko A, et al. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat Rev Neurol*, 6(10): 551-9, 2010.
12. Kim B, Backus C, Oh S, et al. Increased tau phosphorylation and cleavage in mouse models of type 1 and type 2 diabetes. *Endocrinology*, 150: 5294-301, 2009.
13. Cheng CM, Tseng V, Wang J, et al. Tau is hyperphosphorylated in the insulin-like growth factor-I null brain. *Endocrinology*, 146: 5086-91, 2005.
14. Kelleher I, Garwood C, Hanger DP, et al. Kinase activities increase during the development of tauopathy in htau mice. *J Neurochem*, 103: 2256-67, 2007.
15. Butterfield DA, Reed TT, Perluigi M, et al. Elevated levels of 3-nitrotyrosine in brain from subjects with amnesic mild cognitive impairment: implications for the role of nitration in the progression of Alzheimer's disease. *Brain Res*, 1148: 243-8, 2007.
16. Hull M, Strauss S, Berger M, et al. The participation of IL-6, a stress-inducible cytokine, in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, 78(1): 37-41, 1996.
17. Rosler N, Wichart I, Jellinger KA. Intra vitam lumbar and post mortem ventricular cerebrospinal fluid immunoreactive IL-6 in Alzheimer's disease patient. *Acta Neurol Scand*, 103(2): 126-30, 2001.
18. Resende R, Moreira PI, Proença T, et al. Brain oxidative stress in a triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*, 44(12): 2051-7, 2008.
19. Marioni R, Strachan MW, Reynolds RM, et al. Association between raised inflammatory markers and cognitive decline in elderly people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes*, 59(3): 710-3, 2010.
20. Sharma S, Prasanthi RPJ, Schommer E, et al. Hypercholesterolemia-induced A beta accumulation in rabbit brain is associated with alteration in IGF-1 signaling. *Neurobiol Dis*, 32: 426-32, 2008.
21. Akter K, Lanza EA, Martin SA, et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment. *Br J Clin Pharmacol*, 71(3): 365-76, 2010.
22. Miklossy J, Qing H, Radenovic A, et al. Beta amyloid and hyperphosphorylated tau deposits in the pancreas in type 2 diabetes. *Neurobiol Aging*, 31(9): 1503-15, 2010.
23. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 54(10): 915-22, 1997.
24. Olesen PJ, Guo X, Gustafson D, et al. A population-based study on the influence of brain atrophy on 20-year survival after age 85. *Neurology*, 76(10): 879-86, 2011.
25. Bokura H, Nagai A, Oguro H, et al. The association of metabolic syndrome with executive dysfunction independent of subclinical ischemic brain lesions in Japanese adults. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 30(6):479-85, 2010.
26. Hempel R, Onopa R, Convit A. Type 2 diabetes affects hippocampus volume differentially in men and women. *Diabetes Metab Res Rev*, 28(1): 76-83, 2012.
27. Musen G, Jacobson AM, Bolo NR, et al. Resting-state brain functional connectivity is altered in type 2 diabetes. *Diabetes*, 61(9): 2375-9, 2012.
28. Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry*, 67(6): 584-7, 2010.
29. Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, et al. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13(11): 950-8, 2005.
30. Sato T, Hanyu H, Hirao K, et al. Efficacy of PPAR-γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*, 32(9): 1626-33, 2011.
31. Hanyu H, Sato T, Kiuchi A, et al. Pioglitazone improved cognition in a pilot study on patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*, 57(1): 177-9, 2009.
32. Reger MA, Watson GS, Green PS, et al. Intranasal Insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology*, 70(6): 440-8, 2008.
33. Reger MA, Watson GS, Frey WH 2nd, et al. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. *Neurobiol Aging*, 27(3): 451-8, 2006.



Doç. Dr. Sabri SAYINALP

Özel Bayındır Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, ANKARA

## ÖZET

Diyabet hastalarında infeksiyonların daha sık görüldüğü çoğunlukla kabul edilmektedir. Ayrıca diyabetli kişiler bazı nadir infeksiyonlara yakalanmaya ve infeksiyonların komplikasyonlu seyretmesine genel popülasyona göre daha eğilimlidir. Diabetes Mellitus'ta infeksiyona yatkınlığa yol açan başlıca faktörler hiperglisemi ile ilişkili immün sitem bozuklukları, diyabetik vasküler sorunlar, duysal ve otonom nöropatiler, deri ve mukozalarda mikroorganizmaların kolonizasyonudur. Kan glukoz düzeyinin yüksek seyretmesi, infeksiyon tedavisini güçleştireceği için, infeksiyon sırasında kan glukoz regülasyonu özellikle önemlidir. Gerekirse uygulanan antidiyabetik tedavide değişiklik yapılarak kan glukoz seviyesinin iyi kontrolü sağlanmalıdır. Ancak genel olarak diyabetli hastalarda infeksiyonlara yaklaşım ve antibiyotik tedavileri, diyabeti olmayan kişilerden farklı değildir. Bununla birlikte bazı infeksiyonlar diyabette özellikle daha sık görülür ve daha ağır seyreder. Bu nedenle üzerinde durulması gerekir. Kulak-Burun-Boğaz infeksiyonlarından mukormukozis (*mucormycosis*) ve *malign otitis eksterna*, amfizematöz üriner sistem infeksiyonları, nekrotizan fasiit ve Fournier gangreni gibi yumuşak doku infeksiyonları, diyabetik ayak infeksiyonları, amfizematöz kolesistit, stafilokok ve gram negatif pnömoniler, influenza, tüberküloz ve hepatit C bu infeksiyonların en belirginleridir. Diyabetli hastalarda komplikasyonlu seyreden ağır infeksiyonlarda, kan glukoz regülasyonu ve antibiyotik tedavisi yanısıra erken dönemde ve agresif cerrahi girişimler de hayat kurtarıcı olabilir. Ayrıca influenza ve pnömokok aşılımları da diyabetli hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltan yaklaşımlardır.

## 56.1 GİRİŞ

Diabetes mellitusta infeksiyon hastalıklarına karşı yatkınlığın arttığı genellikle kabul edilmektedir, ancak diyabetli popülasyonda infeksiyon riskini saptamaya yönelik çalışmalar oldukça az sayıdadır. Diyabetli bireylerde infeksiyon riskinin genel popülasyona göre %21 arttığı bildirilmiştir. Bu artış özellikle osteomyelit, piyelonefrit, sistit, pnömoni, selülit, sepsis ve peritonitte belirgindir<sup>1</sup>. Birçok faktör burada etkili olabilir ancak bildirim yanlılığı (reporting bias) da söz konusu olabilir, yani diyabetli kişilerin doktora daha sık gitmeleri nedeniyle, bunlarda ortaya çıkan infeksiyonlar da genel popülasyona göre daha sık saptanıyor olabilir. Diyabetlilerin hipertansif hastalarla karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise alt solunum yolu infeksiyonları, üriner sistem infeksiyonları, deri ve müköz membran infeksiyonları sıklığının arttığı bildirilmiştir<sup>2</sup>. Ayak ve ayak bileği cerrahisi yapılan hastalarda ameliyat bölgesi infeksiyonlarının değerlendirildiği, 1465

vakalık bir çalışmada ise diyabeti olmayanlarda infeksiyon oranı %2.4 iken, diyabetlilerde %9.5 olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur<sup>3</sup>. Diyabetin infeksiyona bağlı ölüm riskini de artırdığı düşünülmektedir. Sekizyüz bin kişiden fazla sayıda bir popülasyonda ölüm oranlarının incelendiği bir çalışmada, diyabetin erken ölüm riskini artırdığı saptanmış, 50 yaşında, diyabetli bir kişinin, aynı yaştaki diyabeti olmayan bir kişiye göre, yaşam süresinin ortalama olarak 6 yıl daha kısa olduğu belirlenmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserin yanısıra, infeksiyon hastalıklarının da diyabetli bireylerde ölüm riskini belirgin şekilde artırdığı bildirilmiş, diyabetli bir hastanın herhangi bir infeksiyondan ölüm riskini gösteren 'hazard ratio' (tehlike oranı) 2.39 bulunmuştur. Diyabetli kişilerdeki pnömoni için ise bu değer 1.67'dir<sup>4</sup>. Bununla birlikte, diyabetin infeksiyonla ilişkili mortaliteyi artırdığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, belirgin bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmaların da olduğunu belirtmek gerekir<sup>5</sup>. Diyabetin infeksiyonlarla

**Tablo 56.1. Diyabet hastalarında enfeksiyona yatkınlığa neden olan etkenler**

1. Hiperglisemi ile ilişkili immün sistem bozuklukları
• Granülosit opsonizasyon fonksiyon bozukluğu
• Nötrofil degranülasyonunda azalma
• Bazı sitokinlerin üretiminde azalma
• Reaktif oksijen radikali üretiminde artış
• Natural Killer (NK) hücre fonksiyonunda azalma
• Monosit fagositik aktivitesinde bozulma
2. Diyabetik vasküler patolojiler
• Lokal iske mi sonucu lökosit fonksiyon azalması
• Lokal inflamatuvar yanıtın bozulması
• Anaerobik enfeksiyonların kolaylaşması
• Antibiyotik absorpsiyonunun bozulması
3. Diyabetik nöropatiler
• Duyusal nöropati sonucu deri ülserleri oluşumu
• Otonom nöropati sonucu üriner retansiyon ve staz
4. Deri ve mukozaların enfeksiyöz ajanlarla kolonizasyonu
• Staph aureus
• Candida albicans

ilişkisinden bahsederken bir noktaya daha değ inmeliyiz: Diyabetli hastalar bazı nadir enfeksiyonlara yakalanmaya ve enfeksiyonların komplikasyonlu seyretmesine, genel popülasyona göre daha eğ ilimlidirler. Amfizematöz piyelonefrit, invazif (malign) otitis eksterna, amfizematöz kolesistit, rinocerebral mukormikozis gibi enfeksiyonlar özellikle diyabetli kişilerde görülür. Ayrıca *Staphylococcus aureus* ve *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonlarının sıklığı da diyabetli kişilerde artmıştır. *Streptococcus pneumoniae*'ye bağlı bakteremi ve ölüm oranlarının da arttığı ö ne sürülmüştür<sup>5,6</sup>.

Diyabetli hastalarda enfeksiyonlara yatkınlığa neden olabilecek pek çok olası etken söz konusudur (Tablo 56.1). Burada tam olarak aydınlatılmamış olan nokta diyabetin yarattığı hiperglisemi ve diğer metabolik bozuklukların mı, yoksa diyabetle ilişkili komorbiditelerin mi enfeksiyonlara yatkınlığa yol açtığıdır. Burada rol oynayabilecek başlıca komorbiditeler periferik vasküler sorunlar, diyabetik duysal ve otonom nöropatiler ile deri ve mukozaların enfeksiyöz ajanlarla kolonizasyonudur.

### 56.1.1 Hiperglisemi ile ilişkili immün Sistem Bozuklukları

Diyabetli kişilerde adaptif immün yanıtın nispeten iyi korunduğu düşünölmektedir. Yapılan çalışmalarda aşılama lar ile istenen bağışıklığın elde edildiği, aşılama ya yanıt olarak oluşan antikor düzeylerinin yeterli olduğu bildirilmektedir<sup>5</sup>. Buna karşılık, enfeksiyonlara karşı birinci basamak savunmayı sağlayan ve nonspesifik olan innate immün sistemin çeşitli komponentlerinin diyabette etkilendiği bilinmektedir<sup>7</sup>. Primer bozukluğun polimorfonökleer (PMN) lökosit fonksiyonlarına ilişkin olduğu ve bu durumun hiperglisemi düzeyiyle korele olduğu düşünölmektedir. Açlık kan glukoz düzeyinin 200 mg/dL'nin üzerinde olduğu diyabetli kişilerde granülositlerin opsonizasyon fonksiyonunun bozulduğu ve kan glukoz düzeyinin

düşmesiyle bu durumun düzeldiği bildirilmiştir<sup>8</sup>. Akut hipergliseminin sağlıklı kişilerde nötrofil degranülasyonunu azalttığı saptanmıştır<sup>9</sup>. Ayrıca lipopolisakkarid ile indüklenen aktivasyon yollarını down regüle etmekte ve bazı sitokinlerin üretimi azaltmaktadır<sup>10</sup>. Diyabetli hastalarda PMN lökositlerin, muhtemelen hiperglisemiye yanıt olarak, reaktif oksijen radikallerini fazla miktarda ürettiği gösterilmiştir<sup>11</sup>. Hiperglisemik ortam, glukoz transportu için insülin gerektirmeyen dokularda intraselüler glukoz düzeylerini artırır, yüksek miktardaki glukoz metabolize olurken NADPH düzeylerinin düşmesine yol açar, bunun sonucunda da antioksidan mekanizmalarda rol oynayan moleküllerin rejenerasyonu azalır, oksidatif stres ortaya çıkar<sup>7</sup>. Oluşan oksidatif stresin, enfeksiyondan korunmada önemli rol oynayan natural killer (NK: doğal katil) hücre fonksiyonunu zayıflattığı bildirilmiştir<sup>12</sup>. Hiperglisemik hastalarda monositlerin fagositik aktivitesinin bozulduğu da gösterilmiştir<sup>13</sup>. Bütün bu veriler hipergliseminin enfeksiyonlara yatkınlığı artırdığını düşündürmektedir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada ise bu durum farklı bir yönden ele alınmış, tip 2 diyabetli kişilerdeki enfeksiyonların değerlendirildiği bu çalışmada ortalama glukoz ile hemoglobin (HbA1c) ve açlık glukoz düzeyleri enfekte olan ve olmayan grupta birbirine benzer bulunmuştur. Ancak enfeksiyonu olan hastalardaki HbA1c değerleri, enfeksiyon olmadığı zamanki HbA1c değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle araştırmacılar hipergliseminin bu hastalarda enfeksiyonun nedeni değil de sonucu olduğu çıkarımına varmışlardır<sup>14</sup>.

### 56.1.2 Diyabetik Vasküler Patolojiler

Dokularda lokal iske miye yol açabilirler. Bunun sonucunda lökositlerin oksijene bağımlı bakterisidal fonksiyonlarını zayıflatırlar, lokal inflamatuvar yanıtı zayıflatıp anaerob enfeksiyonları kolaylaştırırlar. Ayrıca antibiyotiklerin absorpsiyonunu azaltırlar.

### 56.1.3 Diyabetik Nöropatiler

Duyusal nöropatiler küçük travmaların deri ülserlerine dönüşümüne yol açabilir ve sonuçta diyabetik ayak enfeksiyonları oluşur. Otonom nöropatiler üriner retansiyon ve staza neden olarak üriner sistem enfeksiyonlarına neden olabilir.

Kan glukoz düzeyinin yüksek seyretmesi, enfeksiyon tedavisini güçleştireceği için, enfeksiyon sırasında kan glukoz regülasyonu özellikle önemlidir ve gerekirse uygulanan antidiyabetik tedavide değişiklik yapılarak kan glukoz düzeyinin kontrolü sağlanmalıdır. Ancak, genel olarak diyabetli hastalardaki enfeksiyonlara yaklaşım ve antibiyotik tedavileri diyabeti olmayan kişilerden pek farklı değildir. Bu nedenle diyabet derneklerinin kılavuzlarında genellikle enfeksiyonlara özel bir yer verilmemiştir. Ancak bazı enfeksiyonlar diyabette özellikle daha sık görülür ve daha ağır seyreder, bu nedenle üzerlerinde durulması gerekir (Tablo 56.2).



Tablo 56.2. Diyabetle ilişkili başlıca infeksiyonlar

- Mukormikozis
- Malign otitid eksterna
- Asemptomatik bakteriüri
- Bakteriye pyelonefrit
- Amfizematöz üriner sistem infeksiyonları
- Renal papilla nekrozu
- Perinefrik apse
- Nekrotizan fasiit
- Fournier gangreni
- Diyabetik ayak infeksiyonları
- Amfizematöz kolesistit
- İnfluenza
- Bakteriye pnömoniler (özellikle s.aureus)
- Tüberküloz
- Hepatitis C

## 56.2 KULAK BURUN BOĞAZ İNFEKSİYONLARI

**Mukormikozis (*Mucormycosis*):** Nadir görülen, ancak tedavi edilmediği takdirde fatal seyreden fungal bir infeksiyondur. *Zygomycetes* sınıfından funguslar tarafından oluşturulur. İnsanlarda en çok infeksiyona yol açan türler *rhizopus*, *mucor* ve *cunninghamella*'dir<sup>7</sup>. Tüm vakaların %36'sı diyabetlilerde görülmektedir<sup>15</sup>. Diyabetli hastalarda kanda daha kolay oluşan asidik ortam serbest demir düzeyini artırmakta, bu tür mantarlar da demiri kullanarak daha kolay çoğalmaktadırlar ayrıca epitel hücrelerine invazyonları da kolaylaşmaktadır<sup>7</sup>. Hastalık sistemik olarak ya da başka organlarda da görülebilirse de en yaygın şekli rinoserebral mukormikozis'tir. İnhalasyonla alınan mantar sporlarının paranazal sinüslere yerleşmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. İnfeksiyon genellikle akut sinüzit tablosuyla başlar, ateş, nazal konjesyon, pürülan akıntı, baş ve sinüs ağrısı görülür. Tüm sinüsler etkilenir ve yakındaki damak, orbita ve beyin gibi dokulara yayılır, genellikle hızlı ilerler. Klasik triad paranazal sinüzit, oftalmopleji/körlük/unilateral proptozis ve selülit şeklindedir. Nazal mukoza ve damak bölgesinde nekrotik yaralar oluşabilir. Fungusun vasküler invazyonu nedeniyle oluşan doku nekrozunun sonucunda siyah skar dokusu gelişebilir. İnfeksiyon etmoid sinüs yoluyla frontal loba yayılabilir ve beyin absesine yol açabilir, sfenoid sinüs yoluyla kavernoöz sinüse geçebilir ve kranial sinir felçleri, kavernoöz sinüs trombozu, karotis arterine yayılım olabilir<sup>7,16</sup>. Kesin tanı histopatolojik inceleme ve kültür ile konur, ancak kültürde üreme olmayabilir, histolojik örneklerde PCR tekniklerinin uygulanması da tanı koydurucudur<sup>16</sup>. Nekrotik dokudan alınan yaymada mantar hiflerinin görülmesi tanıya destek olur. Bilgisayarlı tomografi (BT) ya da magnetik rezonans görüntüleme (MR) hastalığın yaygınlığının gösterilmesini sağlar<sup>7,16</sup>. Tedavide hiperglisemi ve asidoz gibi predispozan faktörlerin düzeltilmesi, i.V. amfoterisin B verilmesi yanısıra agridir cerrahi debridman uygulanır. Tanı düşünüldüğü anda tüm tedavilerin hızlı bir şekilde başlatılması zorunludur<sup>16,17</sup>.

## 56.2.1 Malign Otitis Eksterna

Dış kulak yolu ve kafa tabanının nadir görülen, fatal olabilen, invazif bir infeksiyondur. Yaşlı diyabetli kişilerde daha siktir. Vakaların %90'dan fazlasında diyabet veya glukoz intoleransı olduğu bildirilmiştir. Çoğunlukla sorumlu olan etken *Pseudomonasaeruginosa* olmakla birlikte, *Aspergillus* gibi funguslar da rol oynayabilir<sup>18</sup>. İnfeksiyon genellikle dış kulak yolunda başlar ve yakındaki yumuşak dokular, kıkırdak ve kemiğe yayılır. Hastalarda tipik olarak şiddetli kulak ağrısı ve akıntı olur, invazyon hızlıdır. İnfeksiyon ilerledikçe kafa tabanı osteomyeliti oluşur, kranial sinir paralizileri ortaya çıkar, menenjit ya da beyin absesine gidiş de olabilir<sup>19</sup>. Tedaviye erken başlanırsa prognoz daha iyidir. Florokinolon grubu ilaçlardan siprofloksasin ilk seçenektir, levofloksasin de etkilidir. Kinolonlara rezistans varsa antipseudomonal beta laktam ajanlar verilebilir (piperasilin, seftazidim vb). *Aspergillus*'un yarattığı infeksiyonlarda amfoterisin B kullanılır<sup>18,19</sup>.

## 56.3 GENİTOÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI

Diyabetli kişilerde üriner sistem infeksiyonları genel popülasyona göre daha siktir; daha ağır ve komplikasyonlu seyredebilir. Hipergliseminin yarattığı immün sistem bozuklukları ve diyabetik mikroangiopatinin yanısıra glukozüri de diyabetli kişilerdeki üriner infeksiyonlara zemin hazırlayan diğer bir faktördür. Ayrıca hiperglisemide bakterilerin üroepitelyal hücrelere adherensinde de artış görülür. Bunların yanısıra, tip 2 diyabet tedavisinde kullanıma yeni giren sodyum-glukoz linked transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri de farmakolojik olarak glukozüri yaparak üriner sistem infeksiyonu riski yaratır. Bu bağlamda, hastalığın şiddetine göre derecelendirme yapılırsa, asemptomatik bakteriüriden amfizematöz piyelonefrite kadar değişen bir spektrumda üriner sistem infeksiyonları diyabetli kişilerde görülebilir<sup>2,7,20</sup>.

### 56.3.1 Asemptomatik Bakteriüri

Herhangi bir semptomu olmayan bir bireyde mesane içinden gelen idrarda bakteri görülmesine asemptomatik bakteriüri (ASB) adı verilmiştir. Kantitatif olarak tanımlanırsa, orta akım idrarından toplanan iki ardışık örnekte, aynı üropatojenin  $\geq 10^5$  CFU/mL üreme yapmasıdır. Erkeklerde oldukça seyrek. Sağlıklı erişkin kadınların %2-5'inde görülebilir, diyabetlik kadınlarda ise 3-4 kat daha fazla olduğu öne sürülmektedir. Yüzde 30'a varan oranlar bildirilmiştir. ASB semptomatik üriner sistem infeksiyonu için majör bir risk faktörüdür. Ayrıca ASB'li diyabetli kişilerde albüminüri daha sık görülmektedir. Gebelikte ASB tedavisi önemlidir, çünkü piyelonefrit riskini azaltır, erken doğum olasılığının düşürür. Buna karşılık gebe olmayan diyabetli kişilerde tedavi gerekip gerekmediği tartışmalıdır<sup>20,21</sup>.

### 56.3.2 Bakteriye Piyelonefrit

Akut piyelonefrit diyabetli kişilerde genel popülasyona göre 4-5 kat daha siktir, hastaneye yatış gereksinmesi de diyabetli kişilerde daha fazladır, ayrıca piyelonefrit sonrası bakteremi de diyabetli kişilerde daha sık görülür. Ayrıca perinefritik/renal abse, amfizematöz piyelonefrit ve renal papilla nekrozu gibi komplikasyonlar diyabetli kişilerde daha siktir. İnfeksiyonların çoğu *E coli* ve *proteus* suşları ile oluşur. Tedavi diyabeti olmayan hastalardaki ile aynıdır, ancak hastaneye yatışın daha sık gerekeceği göz önüne alınmalıdır. Piyelonefrit insülin direncine yol açarak diyabet kontrolünü güçleştirebilir ayrıca hastada bulantı ve kusmaya neden olması hidrasyonunu bozabilir. Tedavide ilk seçenek oral ya da İ.V. verilecek kinolon grubu ilaçlardır, genellikle 7-14 günlük tedavi gerekir, kültür sonuçları, antibiyotik duyarlılığı ve tedaviye alınan yanıtı göre diğer antibiyotiklerin de kullanılması gerekebilir. Tedaviye istenen yanıtın alınmaması, renal abse vb. komplikasyonları akla getirmelidir<sup>7,20</sup>.

### 56.3.3 Amfizematöz Üriner Sistem İnfeksiyonları

Basit üriner sistem infeksiyonlarının nadir görülen, ancak tehlikeli olan komplikasyonlarıdır. Alt ya da üst üriner sistemde doku nekrozu ve gaz oluşumuyla birlikte seyrederek, sistit ya da piyelonefrit şeklinde ortaya çıkabilirler. Diyabet ve üriner sistem obstrüksiyonu bu hastalıklar için başlıca risk faktörleridir. Hastaların %95'i kötü kontrollü diyabetlilerdir, kadınlarda daha fazladır. Patogenez tama anlaşılamamış olmakla birlikte, kötü kontrollü diyabetli hastalardaki yüksek doku glukoz düzeylerinin gaz üreten mikroorganizmaların yerleşmesi için zemin hazırladığı, ayrıca damarsal patolojiler nedeniyle etkilenmiş dokudaktan akımının azalmasını anaerob metabolizmayı artırarak gaz üretimine neden olduğu düşünülmektedir. Hastalığa en sık neden olan mikroorganizmalar *Ecoli* ve *Enterobacter aerogenes*'tir, ayrıca *Klebsiella*, *Proteus*, *Candida* ve *Streptococcust*ürleri de etken olabilir. Amfizematöz sistit vakalarının çoğu karın ağrısı şikayetiyle gelir. Dizüri, idrar sıklığında artış gibi belirtiler vakaların ancak yarısında bulunur. Amfizematöz piyelonefritte semptomlar ani başlayabileceği gibi, 2-3 haftalık bir sürede gelişebilir. Ateş, titreme, bulantı-kusma ve yan ağrısı ilk semptom ve bulgulardır, bel ve uyluk bölgesinde gaza bağlı flüktüasyon daha az görülür. Abdominal BT üriner sistemdeki gazın saptanmasını sağlayabilir<sup>7,22</sup>. Amfizematöz sistit yalnızca antibiyotik tedavisine yanıt verebilir. Amfizematöz piyelonefrit yeterli antibiyotik tedavisine yanısıra perkütan drenaj ya da nefrektomi gerektirir. Yaklaşık on yıl öncesine kadar amfizematöz piyelonefrit tedavisinde ilk seçenek nefrektomi idi. Ancak yapılan araştırmalarda vakaların %70'inin perkütan drenaja yanıt verdiği, nefrektomiden kaçınılabileceği gösterilmiştir. Hastalık öncesinde renal yetersizlik bulunması, ya da perkütan drenajın teknik olarak mümkün olmaması durumlarında nefrektomi endikedir. Amfizematöz piyelonefritte, tedaviye erken başlanması ve yeterli olması durumunda dahi, mortalite %7-13 arasındadır<sup>23</sup>.

### 56.3.4 Renal Papilla Nekrozu

Diyabetli hastalardaki üriner sistem infeksiyonlarının bir diğer önemli komplikasyonudur. Papilla nekrozu olan hastaların %50'den fazlası diyabetlidir. Hastalar genellikle yan ağrısı, ateş ve titreme ile başvurur. Vakaların %15'ten fazlasında renal yetersizlik gelişir. Hastalık çoğu kez akutur, ancak bazen yavaş ilerleyici seyir gösterebilir. Üriner sistem infeksiyonu olan diyabetli kişilerde antibiyotik tedavisine yanıt alınmaması ya da renal yetersizlik gelişmesi durumunda renal papilla nekrozu akla gelmelidir<sup>22</sup>.

### 56.3.5 Perinefrik Abse

Vakaların üçte biri diyabetlidir. Başlangıç tipik olarak sinsidir. Semptomlar genellikle 5 günden fazla süredir mevcuttur. Piyelonefritte ise ancak vakaların %10'u bu şekildedir. Yavaş ilerleme özelliği dışında bulgular piyelonefrite benzer. Vakaların yarısında ise abdominal ya da lomber bölgede kitle elle hissedilir. Laboratuvarında lökositöz, serum kreatinin yüksekliği ve piyüri görülür. Piyelonefrit genellikle birkaç günlük antibiyotik tedaviye yanıt verirken perinefrik absede yanıt alınmaz. Abdominal USG ya da BT ile çoğu vakada kesin tanı konur. Antibiyotik tedavisine yanısıra absenin cerrahi drenajı gereklidir. Yeterli tedaviye rağmen mortalite %23 civarındadır<sup>22</sup>.

### 56.3.6 Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları

Diyabetli kişilerdecilt ve ciltaltı infeksiyonlarının arttığı düşünülmektedir<sup>2</sup>. Duyusal nöropati, aterosklerotik vasiküler hastalık ve hiperglisemi bu artışta rol oynayabilir. Diyabetli hastalar follikülit, fröngöz ve subkütan abse gibi infeksiyonların gelişimine daha yatkındır. Bu infeksiyonların çoğundan *Staphylococcus*'ler sorumludur. Cilt ve nazofarinksin stafilokokkal kolonizasyonu diyabetli kişilerde genel popülasyona göre daha sık görülür<sup>7,22</sup>. Postoperatif yara infeksiyonları da diyabetli kişilerde daha siktir<sup>3,22</sup>. En küçük yaralarda bile selülit, lenfanjit ya da stafilokokkal sepsis gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Minör infeksiyonların tedavisi ayaktan yapılabilir, penisilinaz-rezistan sentetik penisilinler ya da birinci jenerasyon sefalosporinler etkilidir, ancak toplumda edinilmiş metisiline rezistan *Staphylococcus aureus* prevalansının giderek arttığı da antibiyotik seçiminde göz önüne alınmalıdır<sup>24</sup>.

### 56.3.7 Nekrotizan Fasiit

Deri ve yumuşak dokuların, Hipokrat zamanından beri bilinen, hızlı bir şekilde ilerleyen infeksiyonudur. Fasya ve subkütan dokunun yaygın nekrozuna yol açar, fülminan doku yıkımı, mikrovasküler tromboz ve ağır sistemik toksisite ortaya çıkar. Optimal tedaviye rağmen vakaların %20-40'ında fatal seyirlidir. Vakaların %70'i diyabetlidir. Hastalar genellikle ağrı, ödem ve eritem triadı ile başvururlar. Selülit ya

da abse gibi daha hafif infeksiyonlarla karışabilir. En kuşku uyandırıcı bulgu, ödem ya da eritem derecesiyle orantısız şiddette ağrıdır. Hemorajik büller oluşmaya başladıktan sonra ise amputasyon ve mortalite riski artar. En çok etkilenen bölgeler toraks, abdomen, ekstremiteler, perine ve kasık bölgeleridir. Diyabetli kişilerde fasiit genellikle polimikrobiyaldir. Anerob ve aerob mikroorganizmalar birlikte bulunabilir. Grup A streptokok, enterokok, *S. aureus* gibi enterobakteriler ve çeşitli anaeroblar rol oynayabilir. Yumuşak dokudaki hava radyolojik olarak gösterilebilir. Tanıda kullanılacak bir yöntem de şudur: Etkilenen bölgeye lokal anestezi ile iki santimetrelilik bir insizyon yapılır, işaret parmağı insizyon yerine sokulur, deri altı dokuları ve fasyanın kolayca ayrılabilmesi diagnostiktir. Erken tanı konulmasıyla birlikte, hızlı cerrahi debridman yapılması mortalite ve amputasyon oranlarını azaltır. Bu nedenle antibiyotik tedavisiyle birlikte erken dönemde cerrahi girişim zorunludur<sup>7,25</sup>.

### 56.3.8 Fournier Gangreni

Erkek genital bölgesini etkileyen bir nekrotizan fasiittir. *E. Coli*, klebsiella, proteus ve peptostreptokoklar yanısıra, klostridium, aerobik ve anaerobik streptokoklar ve bacteroides de etken olabilir, polimikrobiyal kökenli olabilir. Öncelikle skrotumu etkilerse de penis perine ve abdomen duvarına ilerleyebilir. Mortalite yüksektir, cerrahi girişim zorunludur, bazan üriner ve fekal diversiyon ya da laparotomi gerekebilir<sup>7</sup>.

## 56.4 DİYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARI

Diyabetli hastalardaki ayak sorunları önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabetik nöropati ve periferik arter hastalıkları diyabetik ayak ülseri gelişimine zemin hazırlar ve bundan sonraki evrede de infeksiyon ortaya çıkar, sonuçta ayakta selülit, osteomyelit, bakteriyemi/sepsis gelişimi söz konusu olabilir, en sonunda ayağın ampute edilmesi ya da ölüm riski ortaya çıkabilir. Bütün bu komplikasyonların oluşmaması için diyabetli kişilerde ayak bakımı büyük önem taşır. Hastalar ayak bakımının önemi ve teknikleri konusunda eğitilmelidir. Hekim tarafından da, en azından yılda bir kez, ayakların inspeksiyonu, ayak nabızlarının değerlendirilmesi, koruyucu duvarların kaybının saptanmasına yönelik testler yapılmalıdır (monofilament ile dokunma duyası değerlendirilmesi, iğne ile acı duyasunun algılanması testi, vibrasyon testi, derin tendon reflekslerinin değerlendirilmesi). Bu şekilde diyabetik ayak ülseri riski yüksek olan hastalar erken dönemde saptanabilir.

*Diyabetik ayak ülseri ve amputasyon riskini artıran majör faktörler*<sup>26</sup>:

1) Daha önce amputasyon ya da diyabetik ayak ülseri öyküsü

- 2) Periferik nöropati, periferik vasküler hastalık, ayak deformiteleri
- 3) Görme duyusundaki kayıplar
- 4) Diyabetik nefropati
- 5) Kötü glisemik kontrol
- 6) Sigara kullanımı

Diyabetik ayak infeksiyonları genellikle bir yarada ortaya çıkar, ki bu yara çoğu kez nöropatik bir ülserdir. Bütün yaralar mikroorganizmalarla kolonize olursa da, infeksiyon varlığını tanımlamak için inflamasyonun klasik bulgularından (kızarıklık, sıcaklık artışı, şişlik, hassasiyet ve ağrı) iki ya da daha fazlasının bulunması ya da pürülan sekresyon varlığı gereklidir. İnfeksiyonun varlığı saptandıktan sonra hafif, orta, şiddetli şeklinde sınıflandırılması gerekir. Bu sınıflandırma, vasküler sistemin değerlendirilmesiyle birlikte, hastaneye yatırılması, özel görüntüleme yöntemlerinin kullanılması, cerrahi debridman ya da amputasyon yapılması gereken hastaların belirlenmesinde yarar sağlar<sup>27</sup> (Tablo 56.3).

Ağır (şiddetli) infeksiyonu olan tüm hastalar ile orta derecede infeksiyonla birlikte periferik arter hastalığı olan, ya da evde bakımı için yeterli desteği olmayan hastaların hospitalize edilmesi gerekir. Bunların yanısıra infeksiyonun şiddetine bakılmaksızın, ayaktan tedaviye yanıt vermeyen hastaların da hospitalizasyonu gerekebilir. Diyabetik ayak infeksiyonlarının çoğu polimikrobiyaldir. Çoğunlukla stafilkokların ağırlıkta olduğu aerob gram pozitif koklar birincil etkindir. Aerob gram negatif basiller özellikle kronik yaralarda, ya da gram pozitiflere yönelik antibiyotik tedavisinden sonra kopatojen olarak sıklıkla bulunurlar, zorunlu anaeroblar ise iskemik ya da nekrotik yaralarda bulunabilir<sup>27</sup>.

Yumuşak doku ya da kemikte infeksiyon bulgusu olmayan diyabetik ayak lezyonları antibiyotik tedavisi gerektirmez. Bu tür yaralardan kültür alınması da gerekmez. İnfekte görünümlü lezyonlardan, ampirik antibiyotik tedavisi başlanmadan önce, kültür alınması gerekir. Kültür alınma tekniği de önemlidir. Yeterli sonuç vermediği için sürüntü (swab) kültürlerden kaçınılmalıdır. Yaranın debridmanı ve temizlenmesi sonrasında, derin dokudan biyopsi ya da küretaj ile alınan kültürler değerlidir. Bütün infekte yaralarda antibiyotik tedavisi gereklidir ancak uygun yara bakımı ile birlikte olmazsa tedavi başarısız olur. Ampirik antibiyotik tedavisinde seçilecek ilaçlar infeksiyonun şiddeti ve olası etyolojik ajana göre değişiklik gösterir. Yakın zamanda antibiyotik almamış, hafif ya da orta şiddette infeksiyonu olan hastalarda aerob gram pozitif koklara yönelik antibiyotikler yeterlidir. Şiddetli infeksiyonlarda ise ampirik antibiyotik tedavisi geniş spektrumlu antibiyotiklerle başlatılmalı, kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılık testleri çıkınca uygun değişiklikler yapılmalıdır. Hastada *P. aeruginosa*'ya ilişkin risk faktörleri yoksa, ampirik olarak antipsödomonal tedavi başlanması gereksizdir. Daha önceden metisilin-rezistan *Staph aureus* (MRSA) infeksiyonu öyküsü olan hastalarda ampirik antibiyotik tedaviye MRSA'ye yönelik olarak

Tablo 56.3. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu'nun Diyabetik Ayak Enfeksiyonları Sınıflaması<sup>27</sup>

İnfeksiyonun klinik bulgusu	PEDIS derecesi	IDSA enfeksiyon şiddeti
İnfeksiyon semptom ya da bulgusu yok (lokal ödem, eritem, ağrı, sıcaklık artışı ya da pürülan akıntından en az ikisinin varlığı = enfeksiyon)	1	İnfekte olmamış
Sadece deri ve yumuşak dokuyu içeren, derin doku ya da sistemik tutulum olmayan lokal enfeksiyon. Eritem (0.5-2 cm).	2	Hafif
Lokal enfeksiyon + eritem >2 cm, ya da derin doku enfeksiyonu (abses, osteomyelit, septik artrit, fasiit), sistemik semptom ve bulgular yok.	3	Orta
Lokal enfeksiyon + sistemik bulgular (en az iki bulgu: ateş > 38°C veya < 36°C, nabız > 90/dk, solunum sayısı > 20/dk veya PaCO <sub>2</sub> < 32 mm Hg, Lökosit sayısı > 12.000 veya <4.000/μL veya %10 band formu)	4	Ağır

IDSA: Infectious Disease Society of America; PEDIS: Perfusion, Extent/size, Depth/tissue loss, Infection, Sensation

başlanmalıdır. Hafif enfeksiyonlar ile orta derecede enfeksiyonların bir kısmında antibiyotik tedavisi oral başlanabilirse de çoğunda parenteral başlamak gerekir. Antibiyotik tedavisi enfeksiyon tablosu düzeline kadar sürdürülür, hafif yumuşak doku enfeksiyonlarında bu süre 1-2 hafta, orta/şiddetli enfeksiyonlarda 2-3 haftadır. Antibiyotiğin kesilmesi için yararın tamamen iyileşmesi beklenmez<sup>27</sup>.

Diyabetik ayak enfeksiyonu olan tüm hastalarda direkt radyografik incelemeler yararlıdır, kemik deformiteleri ya da destrüksiyonu görülebilir, yumuşak dokuda gaz oluşumu saptanabilir. MR ise daha sensitif ve spesifiktir, özellikle yumuşak doku abseleri ve osteomyelit tanısında yararlıdır. MR'ın kontrendike olduğu durumlarda kemik sintigrafisinin yararlanılabilir<sup>7,27</sup>.

Osteomyelit diyabetik ayak enfeksiyonlarının önemli bir kısmında oluşabilir ve tanıda güçlük olabilir. Tanıda MR ya da üç fazlı işaretli lökosit veya kemik sintigrafilerinden yararlanılır. Kesin tanı için kemik kültürü ve histolojik inceleme gerekebilir. Tedavide genellikle cerrahi girişim gerekir. Sınırlı bir debrisandan amputasyona kadar giden operasyonlar yapılabilir. Antibiyotik tedavisi genellikle 4-6 haftaya kadar uzatılır<sup>27</sup>.

## 56.5 HEPATOBİLİYER SİSTEM İNFEKSİYONLARI

### 56.5.1 Amfizematöz Kolesistit

Akut, komplike olmayan kolesistitin diyabetik kişilerde, genel popülasyona göre daha sık olmadığı düşünülmektedir. Ancak daha şiddetli olan ve fulminan bir seyir gösterebilen amfizematöz kolesistit diyabetlik kişilerde daha sık görülmektedir. Tüm amfizematöz kolesistit vakalarının %40'ı diyabetlidir. Amfizematöz kolesistit, bazı yönlerden akut kolesistitten ayrılır. Amfizematöz kolesistit vakalarının %71'i erkek iken, akut kolesistitte bu oran %27'dir. Safra kesesi gangreni amfizematöz kolesistitte 30 kat daha fazladır, safra kesesi perforasyonu

da %4.5'e karşılık %21 oranında görülür. Mortalite %15'tir ve akut kolesistitten üç kat daha fazladır. Altmış yaşından büyük hastalarda bu enfeksiyon ise on kat daha mortal seyredir. Amfizematöz kolesistitin klinik bulguları nonkomplike akut kolesistitten çok farklı değildir. Sağ üst kadranda ağrısı, bulantı/kusma ve ateş görülür, peritonit bulguları yoktur. Lökositoz genellikle 16.000/mm<sup>3</sup>e kadar bulunabilir. Tanı konvansiyonel radyoloji, ultrasonografi (USG) ya da BT ile safra kesesi içinde hava gösterilmesiyle konur. Hava, enfeksiyonun ilk 48 saatinde safra kesesi içinde bulunur, sonraki 48 saatte çevre dokulara yayılabilir.

Safra kültürü vakaların %50-90'ında pozitifdir. Pozitif kültürlerin %25-50'sinde *clostridium* ürer. Diğer sıklıkla görülen mikroorganizmalar *E coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus* ve *Staphylococcus türleri* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Tedavide erken dönemde kolesistektomi yapılması gereklidir, çok yüksek cerrahi riski olan hastalarda perkütan drenaj denenebilir. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi de uygulanır<sup>7,22</sup>.

### 56.5.2 Hepatitis C Virus Enfeksiyonları

Hepatitis C virüsü (HCV) dünya çapında pek çok kişiyi etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Aşılamada henüz her yerde rutine girmediği için önümüzdeki yıllarda sorunun daha da ağırlaşması beklenmektedir. HCV ile enfekte olan hastaların %50-80'i kronik hepatit geliştirir ve bunların da önemli bir kısmı siroza ilerler. Diyabetli hastalarda HCV enfeksiyonu genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. HCV hastalarının %13-33'ü aynı zamanda diyabetlidir. Ayrıca tip 2 diyabet hastalarında karaciğer hastalığı daha ağır seyretmekte ve fibroz daha sık görülmektedir<sup>7</sup>.

## 56.6 SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARI

İnfluenza enfeksiyonları diyabetli hastalarda sık görülmektedir. Diyabeti bireylerde, diyabeti olmayanlara göre, influenza epidemileri sırasında altı kat daha fazla hospitalize edilme gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Diyabet H1N1 virüsü ile

infeksiyonlara da sıklıkla eşlik eder ve komplikasyon riskini artırır. Bu nedenlerle diyabetlilere influenza A, B ve H1N1 virüsü aşılımları önerilmektedir<sup>7</sup>.

Diyabetli kişilerde pnömoni riskinde %20-60 artış olduğu bildirilmiştir, risk artışı özellikle tip1 diyabetlilerde daha belirgindir. *S. aureus*, gram negatif bakteriler ve *K. pneumoniae* diyabetlik kişilerde nondiyabetik kişilere göre daha sık görülürler. *S. pneumoniae* infeksiyonları da diyabetlilerde daha ağır ve uzun seyirlidir<sup>7,28</sup>. Bu nedenle diyabetli kişilere pnömokok aşılması da önerilmektedir. İnfluenza ve pnömokok aşılımları solunum yolu infeksiyonu sayısını, hastaneye yatma gereksinmesini ve yatılan gün sayısını azaltır. Ancak bunca yararlarına karşın diyabetli hastaların aşılınması henüz istenilen düzeyde değildir<sup>7</sup>.

Diyabetli hastalarda tüberküloz riski artmıştır. Bazı çalışmalarda multirezistan tüberküloz ve tüberküloza bağlı ölümlerin diyabetlilerde daha sık görüldüğü de bildirilmiştir. Kemotaksis ve fagositoz ve antijen prezantasyon bozukluklarının *M. tuberculosis* infeksiyonunu kolaylaştırıcı etkileri vardır<sup>7,22</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*, 26: 510-3, 2003.
2. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al. Increased risk of common infections inpatients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*, 41: 281-8, 2005.
3. Wukich DK, McMillen RL, Lowery NJ, et al. Surgical site infections after foot and ankle surgery: a comparison of patients with and without diabetes. *Diabetes Care*, 34: 2211-3, 2011.
4. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*, 364: 829-41, 2011.
5. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? - a mini review. *Gerontology*, 59: 99-104, 2013.
6. Martinez PJ, Mathews C, Actor JK, et al. Impaired CD4+ and T-helper 17 cell memory response to streptococcus pneumonia is associated with elevated glucose and percent glycosylated hemoglobin A1c in Mexican Americans with type 2 diabetes mellitus. *Transl Res*, 163: 53-63, 2014.
7. Casquerio J, Casquerio J, Alves C. Infection in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*, 16 Suppl 1: 27-36, 2012.
8. Nolan CM, Beaty HN, Bagdade JD. Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes*, 27:889-94, 1978.
9. Stegenga ME, van der Crabben SN, Blu'mer RM, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood*, 112: 82-9, 2008.
10. Stegenga ME, van der Crabben SN, Dessing MC, et al. Effect of acute hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia on proinflammatory gene expression, cytokine production and neutrophil function in humans. *Diabet Med*, 25: 157-64, 2008.
11. Hand WL, Hand DL, Vasquez Y. Increased polymorphonuclearleucocyte respiratory burst function in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 76: 44-50, 2007.
12. Berrou J, Fougeray S, Venot M, et al. Natural killer cell function, an important target for infection and tumor protection, is impaired in type 2 diabetes. *PLoS One*, 8(4): e62418, 2013.
13. Katz S, Klein B, Elian I, et al. Phagocytotic activity of monocyte chemotactic responses in diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 6: 479-82, 1983.
14. Bartelink ML, Hoek L, Freriks JP, et al. Infections in patients with type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Res Clin Pract*, 40: 15-9, 1998.
15. Roden MM, Zaoutis TL, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*, 41: 634-53, 2005.
16. Walsh TJ, Gamaletsou MN, McGinnis MR, et al. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis. *Clin Infect Dis*, 54 Suppl 1:S55-60, 2012.
17. Teixeira CA, Medeiros PB, Leushner P, et al. Rhinocerebral mucormycosis: literature review apropos of a rare entity. *BMJ Case Rep*, 5, 2013
18. Grandis JR, Branstetter BF, Yu VL. The changing face of malignant (necrotizing) external otitis: clinical, radiological, and anatomic correlations. *Lancet Infect Dis*, 4: 34-9, 2004.
19. Handzel O, Halperin D. Necrotizing (malignant) external otitis. *Am Fam Physician*, 68: 309-12, 2003.
20. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: Impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract*, 103(3):373-81, 2014.
21. Renko M, Tapanainen A, Tossavainen A, et al. Meta-Analysis of the Significance of Asymptomatic Bacteriuria in Diabetes. *Diabetes Care*, 34: 230-5, 2011.
22. Wheat LJ. Infection in diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 3: 187-97, 1980.
23. Ubee SS, McGlynn L, Fordham M. Emphysematous pyelonephritis. *BJU Int*, 107: 1474-8, 2011.
24. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, et al. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 341: 1906-12, 1999.
25. Goh T, Goh LG, Ang CH, et al. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *BJS*, 101: e119-e125, 2014.
26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 37: s14-s80, 2014.
27. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious disease society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*, 54: e132-e173, 2012.
28. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia. *Diabetes Care*, 34: 2530-5, 2011.



Doç. Dr. Meral MERT<sup>1</sup>, Prof. Dr. İlhan SATMAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği; <sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL

### ÖZET

Ağız ve diş sağlığı ile diyabet arasındaki ilişkileri gösteren çok güçlü kanıtlar olmakla birlikte, hem hastalar hem de diğer sağlık meslek grupları arasında diyabette ağız ve diş sağlığı konusundaki farkındalık yeterli değildir. Özellikle kötü kontrollü diyabette daha ağır olmak üzere, diyabette çeşitli oral komplikasyonlar görülebilmektedir. Diyabetli hastalarda ağızda bakteriyel, viral ve fungal (özellikle kandidiyal) infeksiyonlara yatkınlık artmakta; ayrıca diş taşı oluşumu, gingivitis, periodontal hastalık, peri-apikal abse, tad alma duyusunda azalma, ağızda kuruluk (kserostomi), yanma ve ağız kokusu (halitosis) gibi oral sorunlara diyabette daha sık rastlanmaktadır.

Epidemiyolojik veriler diyabetli hastalarda periodontal hastalık riskinin diyabeti olmayanlara göre üç kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur<sup>1</sup>. Bazı otörler periodontal hastalığın, nöropati, nefropati, retinopati, diyabetik ayak ve makrovasküler sorunların yanında, diyabetin altıncı komplikasyonu olduğunu kabul etmektedir<sup>2</sup>. Ancak diyabetli hastaların en azından yılda bir kez diş hekimi tarafından rutin kontrollerinin yapılması gerektiği kılavuzlarda yer almasına rağmen diş ve dişeti sorunları çoğu kez gözden kaçmaktadır<sup>3</sup>.

Diyabetin ağız, diş, dişeti hastalıkları üzerine olumsuz etkileri olduğu gibi; bu hastalıkların da metabolik kontrol üzerine olumsuz etkileri vardır<sup>4</sup>. Bu yazıda diyabetli hastalarda görülen ağız, diş ve diş eti sorunlarını gözden geçirecek, özellikle diyabet ve periodontal hastalık arasındaki iki yönlü ilişkiler üzerinde duracağız.

## 57.1 GİRİŞ

Ağız ve diş sağlığı hem genel toplum sağlığı hem de diyabette büyük önem taşımaktadır. Diyabet prevalansındaki artış nedeniyle ağız, diş ve dişeti sağlığı, diyabetli hastaların tabibinde daha önemli hale gelmiştir. Özellikle kötü kontrollü diyabette daha ağır olmak üzere, diyabetin oral komplikasyonları çok sayıda ve ciddiyette görülebilmektedir. Ağızda kuruluk (kserostomi) arttığından diyabet bakteriyel, viral ve özellikle oral kandidiyazis olmak üzere fungal infeksiyonlara yatkınlığı artırmakta; diş çürükleri, diş taşı oluşumunda artış, yara iyileşmesinde gecikme, gingivitis, periodontitis, peri-apikal abse gibi sorunlar ve nihayet diş kayıpları diyabetli hastalarda daha sık görülmektedir<sup>5</sup>. Nörosensoryel bozukluğa bağlı olarak geliştiği düşünülen 'ağızda yanma sendromu' ve tad duyusunda değişme, ağız kokusu (halitosis), liken planus ve parotiste büyüme diyabette görülebilen diğer oral komplikasyonlardandır<sup>5</sup>.

## 57.2 KLİNİK

### 57.2.1 Diş Çürükleri

Literatür verileri gözden geçirildiğinde diyabet ile diş çürükleri arasında kesin bir ilişki ortaya konulamamış olsa da bazı çalışmalarda diyabetli hastalarda daha fazla diş çürüğü öyküsü olduğu bildirilmiştir<sup>6,7</sup>. Diş çürükleri tedavi edilmez ise ağrı, infeksiyon, diş kaybına ve nihayet dişsiz kalmaya yol açabilir. Bu şikayetler nedeniyle hastanın yaşam kalitesi bozulmakta, beslenme sorunları ortaya çıkmakta, ayrıca glisemik kontrol de bozulabilmektedir. Diyabetin, yukarıda sayılan oral sorunlara yatkınlık oluşturmaması, hem yeni çürük oluşumunu hem de çürüklerin nüksetmesini kolaylaştırmaktadır. Tükürük salgısının azalması parotiste yapılan tükürükte karbonhidrat miktarının artmasına yol açar. Ağız içinde mayaların çoğalması, streptokoklar ve laktobasilus tipi bakterilerin artması

diyabetli hastalarda diş çürüğü insidensinin yüksek olmasından sorumlu tutulan başlıca faktörlerdir<sup>8</sup>.

### 57.2.2 Tükürük Disfonksiyonu

Tükürük fonksiyonu hem genel sağlık hem de ağız-diş sağlığı için çok önemlidir<sup>9</sup>. Tad alma, diş minesini ve oral mukozanın korunması çiğneme, yutma, sindirim ve konuşma fonksiyonlarını sürdürülmesi için tükürük gereklidir<sup>9</sup>.

Susama, ağızda duyuusal sinir disfonksiyonu, dehidratasyon, tükürük akımının azalması (hiposalivasyon) ve tükürük içeriğinin değişmesi nedeniyle diyabetli hastalarda kserostomi daha sık görülür. Kserostominin tip 2 diabetes mellitus (T2DM)'li hastalarda daha fazla olduğu, hatta diyabet tanısı konmadan önce bile tükürük salgısında azalma olduğu gösterilmiştir<sup>10,11</sup>. Chavez ve ark., diyabetli hastalarda, HbA1c arttıkça tükürük akımının azalma eğilimi gösterdiğini bildirmişlerdir<sup>12</sup>. Buna karşılık diğer bazı çalışmalarda ise tükürük akımının azalmasından kullanılan kserostomik ilaçların sorumlu olduğu ileri sürülmüştür<sup>13,14</sup>. Pek çok ilacın yan etkileri arasında kserostomi yer almakla birlikte, kullanılan ilacın tükürük akımında nasıl bir değişikliğe yol açtığını objektif olarak inceleyen çalışmalar yok denecek kadar azdır<sup>15</sup>.

Kserostominin tedavisinde kan glisemik kontrolün sağlanmasına, semptomların azaltılmasına, varsa oral hastalığın kontrol altına alınmasına ve tükürük fonksiyonunun düzeltilmesine odaklanılmalıdır. Hiperglisemik hastalarda anti-diyabetik ilaç dozlarının düzenlenmesi, gerekiyorsa diğer anti-diyabetik ilaçlar ya da insülinin tedaviye eklenmesi, diyetin ayarlanması ve fizik aktivitenin artırılması ile birlikte diyabet tedavisi yeniden düzenlenmelidir. Eğer kserostomi bir ilacın yan etkisi ise ilacın alım zamanının ya da dozunun değiştirilmesi düşünülmelidir. Şekersiz sakız çiğnemek veya tatlandırıcılı şeker yemek yarar sağlayabilir. Hastalara kuru, sert, baharatlı ve asitli yiyeceklerden, ayrıca gazlı ve alkollü içeceklerden uzak durmaları ve sigara kullanmamaları ve sıvı miktarını artırmaları hatırlatılmalıdır. Ağız kuruluşuna yönelik alkol içermeyen gargaraların kullanılması bir miktar rahatlama sağlayabilir. Ağız içinde maya ve bakterilerin çoğalmasına karşılık immünolojik olarak geliştirilen aktif yapay tükürük preparatlarının ağızdaki maya sayısını, bakteri plağı ve ginigivitis oluşumunu azalttığı gösterilmiştir<sup>8,16</sup>. Alınan tedbirlere rağmen kserostomi yakınması devam eden hastalar vakit geçirmeden diş hekimine sevk edilmelidir. Diyabeti tedavi eden hekim ile diş hekimi arasında işbirliği kurulması hem hastanın glisemik kontrol hedeflerine ulaşmasını hem de yaşam kalitesinin iyileşmesini sağlayacaktır.

### 57.2.3 Oral Mukoza Hastalıkları

Diyabette, ağız-dudak kenarlarında çatlaklar (şeiilozis), mukozanın kuruluğu ve çatlama, ağızda ve dilde yanma, gingival hiperplazi, sapsız veya saplı gingival polipler, polipoid gingival

proliferasyon, abse formasyonu gibi birçok oral değişiklik meydana gelmektedir<sup>17</sup>. Bazı toplumlarda dilde çatlaklar, irritasyona bağlı fibroma ve travmatik ülser oluşması, liken planus, rekürren aftöz stomatit ve oral kandidiyazis gibi oral yumuşak doku lezyonlarının gelişmesi diyabet ile ilişkilendirilmiştir<sup>11,18-20</sup>. Oral mikro-florada *candida albicans*, hemolitik streptokok ve stafilokoklar baskındır. Diyabetli hastalarda diyabeti olmayan hastalara göre ağızda özellikle *candida albicans* olmak üzere daha fazla kolonizasyonun olduğu, hatta kolonizasyon miktarının tip 1 diabetes mellitus (T1DM)'li hastalarda T2DM'li hastalardan, T2DM hastalarında ise diyabeti olmayanlardan daha fazla olduğu gösterilmiştir<sup>5</sup>. *Candida pseudohyphae* ve oral yumuşak dokuda kandidiyazis bulguları (glossitis, proteze bağlı stomatit ve angular şeiilozis) T1DM'li hastalarda daha sık oluşabilmektedir<sup>11</sup>. Diyabetli hastalarda oral mukozanın kronik immunosupresyon, yara iyileşmesinde gecikme ve tükürük fonksiyonunda azalmadan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür<sup>21</sup>.

Bu sorunların tedavisi için diyabet bakımından sorumlu hekim, ile diş hekiminin işbirliği içinde olması, ayrıca sorunla ilgili diğer disiplinlerden destek alınması gereklidir.

### 57.2.4 Nöropatinin Katkısı

Diyabetli hastalarda en sık rastlanan yakınmalardan biri de orofasiyal nörosensoryel bozukluğa bağlı "ağızda yanma sendromu" dur. Sebebi bilinmeyen bu sendrom başka klinik ve laboratuvar bulgular olmaksızın oral mukozada bilateral yanma ile karakterizedir<sup>22</sup>. "Ağızda yanma sendromu"nun tedavisinde disiplinler arası iletişim kurulması şarttır. Bu yaklaşım hastanın kendisini iyi hissetmesini sağlar ve yaşam kalitesini artırır. Bu hastalarda kserostomideki tedavi yaklaşımının uygulanması semptomlarda paliyatif iyileşme sağlar.

Tad alma duyusu herediter olarak tayin edilmekle birlikte, nöropati varlığı tad alma duyusunda değişmeye sebep olabilir<sup>23</sup>. Bu duyuusal disfonksiyon nedeniyle diyetle uyumun azalması, glisemik kontrolün bozulmasına yol açabilir. Tad alma duyusunda bozulma diyabetin seyrinde görülmekle birlikte ayrıca obezite gelişmesine de zemin hazırlayabilir<sup>23,24</sup>. Diyabetik periferik nöropati ve retinopati nedeniyle oral hijyen araçlarının kullanılması mümkün olmayabilir. Bu hastaların ağız-diş sağlığını sürdürmeleri için elektrikli diş fırçası ve diğer alternatif hijyen araçlarını diş hekimleri tarafından önerilen şekilde kullanılmaları gereklidir.

Diyabetli hastalardaki önemli yakınmalardan birisi de nefes kokmasıdır. Halitozis esas olarak bakteriyel purefaksiyon sonucu oluşan volatil sülfürler nedeniyle gelişen ve daha çok kötü ağız hijyeni, diş ve dişeti hastalıkları, dilde tabakalanma, diş taşları, ağız-boğaz infeksiyonları ve oral karsinomlar nedeniyle oluşmaktadır. Ancak hastaların %10 kadarında diabetes mellitus, böbrek veya karaciğer yetersizliği ve çeşitli karsinomlar gibi sistemik hastalıklarda da halitozis görülebilmektedir<sup>25</sup>.



## 57.2.5 Periodontal Hastalık

Diyabetli hastalarda diş kaybının ana nedenlerinden birisinin periodontal hastalık olduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir<sup>26-29</sup>.

Sağlıklı periodont pembe, bütünselliği bozulmamış ve üzeri portakal kabuğu gibi hafif pürüklüdür. Sağlam periodont dokusunda muayene ya da diş fırçalama ile kanama olmaz. Periodontal sorunlar gingiva, periodontal ligaman, sement ve alveolar kemiği etkileyen hastalıkları kapsar. Alveolar kemik etkileneşinin olduğu durumlar 'periodontitis' ve alveolar kemik tutulumunun olmadığı durumlar ise 'gingivitis' olarak sınıflanmaktadır<sup>30</sup>. Periodontal hastalıklar kronik inflamatuvar hastalık olarak tanımlanmaktadır. Sorun önce mikst endojen gram-negatif bakteriyel infeksiyon olarak başlasa da, devamında ve ciddiyet kazanmasında inflamatuvar konak yanıtı etkilidir. Sonucunda diş kaybına kadar giden inflamasyon gelişir<sup>31</sup>. Son yıllarda yapılan çeşitli araştırmalarda periodontal hastalıkların kardiyovasküler hastalıklar, akciğer hastalıkları ve düşük doğum ağırlığı gibi durumlarla ilişkili olduğunun gösterilmesiyle birlikte bu konuya ilgi artmıştır<sup>32-34</sup>. Periodontitiste destekleyici bağ dokusunun kaybı ile birlikte gingival inflamasyon ve sonuçta periodontal ligamanın sementuma tutunmasında kayba kadar giden bir süreç mevcuttur. Muayenede kanama, dişte mobilite ve renk değişimi görülebilir. Radyolojik incelemede ise kemik kaybı saptanabilir. Bu durum tedavi edilmez ve ilerlerse diş kaybına kadar gidebileceği gibi, periodontal ceplerde 500'den fazla bakteri yerleşimi olması halinde patolojik bakteri yayılımına bağlı hastalık gelişebileceği de bildirilmiştir<sup>35</sup>.

Periodontitisler aşağıdaki gibi gruplandırılmaktadır<sup>36</sup>:

1. Kronik
2. Agresif endodontal infeksiyonla birlikte olan
3. Nekrotizan ülseratif
4. Deformitelerle seyreden
5. Sistemik hastalıklarla (ör. lösemi, Ehlers-Danlos sendromu gibi) birlikte olan

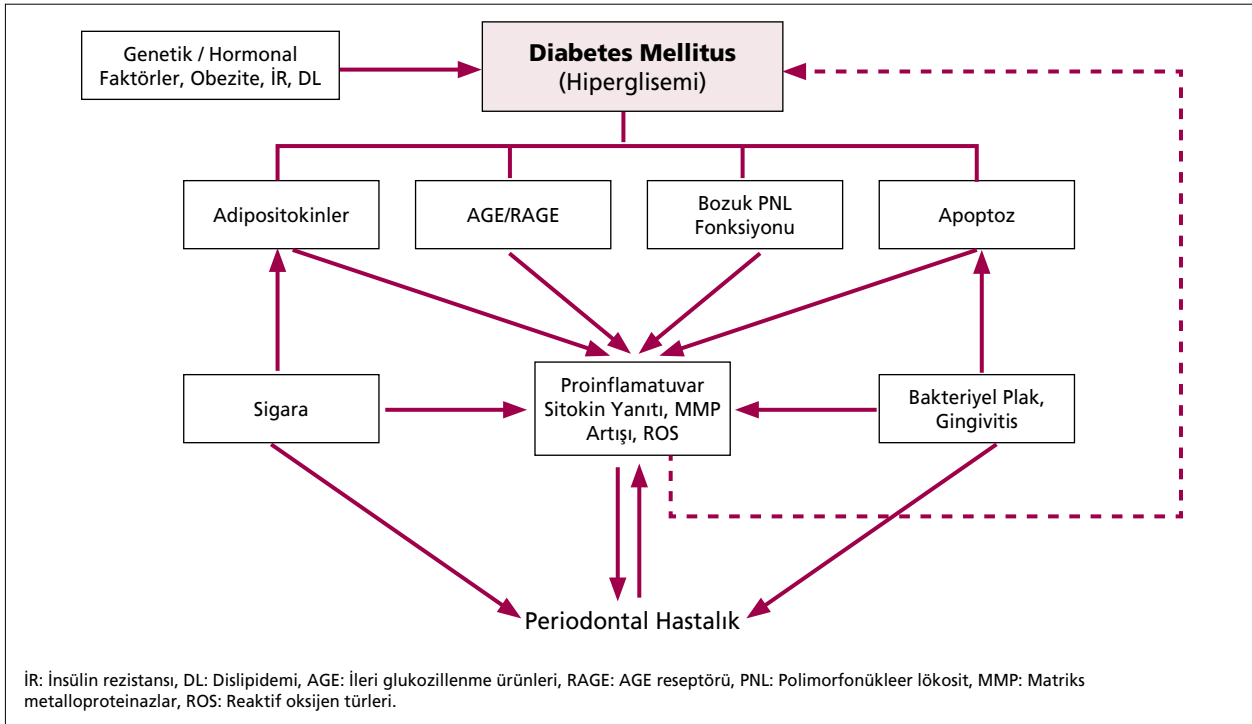
Son 50-60 yıldır literatürde diyabet ve periodontal hastalık ilişkisine dair çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Yapılan bir meta-analizde, toplam 3524 yetişkin (18 yaş üzeri) kişiyi kapsayan dört çalışmada diyabeti olmayanlara göre diyabetli hastalarda periodontal hastalık riskinin iki kat daha yüksek olduğu saptanmıştır<sup>37</sup>. Bu konuda ırksal farklılıklar da vardır. A.B.D.'de Afrika kökenli T2DM hastalarında periodontal hastalık prevalansının %59.7 olduğu tahmin edilmektedir<sup>38</sup>. Buna karşılık Fernandes ve ark., Afrika kökenli Amerikalı Gullah kabilesindeki T2DM hastalarında periodontal hastalık prevalansının %70.6 olduğunu bildirmişlerdir<sup>39</sup>.

Çalışmalar diyabetin, periodontal hastalığın gelişmesi için yaklaşık üç kat daha fazla risk taşıdığını ve periodontitisin, artık lokalize oral bir infeksiyondan çok, kişinin sistemik fizyolojisini değiştiren kronik subklinik bir infeksiyon olduğunu göstermektedir. Diyabetlilerde diyabeti olmayanlara

göre daha ağır periodontitis görüldüğü bildirilmektedir<sup>13</sup>. Periodontal hastalıkların, nöropati, nefropati, retinopati, diyabetik ayak ülseri ve makrovasküler sorunların yanında diyabetin altıncı komplikasyonu olduğu rapor edilmiştir<sup>3</sup>. T2DM'li hastalarda daha sık görülen bir komplikasyon olduğu bildirilmekle beraber, T1DM'li hastalarda kendi yaşlarına göre beş kat daha fazla periodontitis görülebildiği ve kanama eğiliminin daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur<sup>13</sup>. Diyalize giren, özellikle evde sürekli periton diyalizi uygulayan diyabetli hastalarda periodontal hastalık sıklığının arttığı ve periodontitisin çok ağır seyrettiği bildirilmiştir<sup>40</sup>.

Periodontal hastalıklar ve diyabetin lokal ve sistemik seviyede artmış inflamatuvar yanıtla giden ortak bir patogenezi paylaştığı düşünülmektedir. Diyabet temel olarak konağın immüno-inflamatuvar reaksiyonlarında ve doku homeostazında değişiklik yaparak periodontal doku üzerine etki etmektedir. Diyabet hastalarında görülen artmış monosit ve makrofaj yanıtı, periodontal dokudaki immün hücrelerde yüksek düzeydeki ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE; advanced glycated end-products) AGE reseptörleri (RAGE) ile etkileşimi nedeniyle inflamatuvar yanıtta değişim olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan, kronik gram-negatif periodontal infeksiyonların insülin direncini artırarak glisemik kontrol üzerinde olumsuz etkisinin olduğu ileri sürülmüştür<sup>41</sup>.

Yukarıda bahsedilen ve ülkemizde yapılan çalışmada, T2DM'li hastada periodontal hastalığın %60, diyabeti olmayan kişilerde ise %36 oranında olduğu bildirilmiştir<sup>41</sup>. A.B.D.'de 'The Third National Health and Nutrition Examination Survey' (NHANES III) verilerine göre dişlerinin dişlerden ayrılması ve cep derinliğinin artması ile tanımlanan ciddi periodontal hastalık riski özellikle kötü kontrollü (HbA1c >%9) diyabeti olanlarda diyabeti olmayanlara göre 2.9 kat daha yüksek bulunmuştur<sup>42</sup>. Periodontitis ve diyabet arasında çift yönlü bir ilişki olduğu tezi, konunun uzmanları tarafından geniş ölçüde kabul görmektedir<sup>4,41,43,44</sup>. Diyabetin periodont üzerindeki asıl etkisi, konağın immüno-inflamatuvar reaksiyonlarında ve doku homeostazında değişiklik yapmasıdır. Diyabet, periodontal infeksiyonlara karşı nötrofil, monosit ve makrofajlar gibi savunma hücrelerinin fonksiyonunu değiştirir<sup>45</sup>. Nötrofillerin, diyabetli hastalarda yapışma, kemotaksis ve fagositik aktiviteleri azalmıştır. Bakterisit aktivitedeki azalma bakteriyel proliferasyonla sonuçlanarak periodontal inflamasyon ve destrüksiyonu artırır<sup>45,46</sup>. Son çalışmalarda, kontrol altına alınamayan veya kötü kontrollü diyabette infeksiyonlara yatkınlığın artmış olduğu ve periodontitis de kapsayan ciddi infeksiyonların görülebildiği ileri sürülmüştür<sup>17</sup>. Buna karşın birçok çalışmada, diyabetli hastalarda gingival inflamasyon prevalansının ve şiddetinin yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>22,47</sup>. Periodontitisin diyabet üzerindeki etkisi incelendiğinde ise periodontal hastalıkların kronik sistemik inflamatuvar bir durum oluşturma potansiyeli taşıdığı ve kronik gram-negatif periodontal infeksiyonların insülin direncini artırarak glisemik kontrol üzerinde olumsuz etkili olduğu ileri sürülmektedir<sup>48,49</sup>. inflamatuvar



\*Preshaw PM, Alba AL, Herrera D et al. Periodontitis and diabetes: a two way relationship. *Diabetologia*, 2012;55:21-23'den modifiye edilerek alınmıştır.

Şekil 57.1. Diyabet ve periodontitis arasındaki iki yönlü ilişki

mediyatörlerin, özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın insülin direncini artırdığı iyi bilinmektedir. Periodontal infeksiyonun bu sitokinlerin artmasına katkıda bulunarak insülin direncine neden olabileceği ve bu yolla diyabetin ortaya çıkması için de bir zemin hazırlayabileceği ileri sürülmektedir<sup>49</sup>. Tedavi edilmeyen periodontitisin sebep olduğu kronik inflamatuvar süreç insülin direncini daha da artırır ve glisemik kontrolün bozulmasına katkıda bulunabilir<sup>50,51</sup>. İlaveten, periodontal patojenlerce uyarıldığında diyabet hastalarında monositlerin diyabeti olmayanlara göre 32 kat daha fazla TNF- $\alpha$  ürettiği bildirilmiştir<sup>52</sup>. Diyabet ile periodontal hastalık arasındaki iki yönlü ilişki Şekil 1'de özetlenmiştir.

Glisemik kontrolün periodontal hastalıklarla ilişkisinin olduğu bildirilmektedir. Kötü kontrollü diyabetin periodontitisin ağırlığını artırıcı ve tedaviye yanıtı azaltıcı etkilerinin olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Awartani, Suudi Arabistan'lı 105 kadın hastayı kapsayan çalışmasında kötü glisemik kontrollü (HbA1c >%9) hastalardaki serum IgA ve IgG seviyelerinin, daha iyi kontrollü diyabetlilere ve diyabeti olmayan kronik periodontitisli hastalara kıyasla, yüksek olduğunu göstermişler ve bu hastalarda periodontal hastalık bulgularının daha ağır olduğunu gözlemlemişlerdir<sup>53</sup>.

Lim ve ark.'nın Singapur'lu diyabeti ve periodontal hastalığı olan, 180 erişkin hastayı kapsayan kohort çalışmasında ise periodontitisli hastalarda HbA1c ile muayenede kullanılan prob derinliği, prob ile kanama olması arasında aynı yönde korelasyon olduğunu bildirmişlerdir<sup>54</sup>.

Bu sebeple çeşitli kılavuzlarda diyabet tanısı alan hastalarda uygun dental ve gingival bakımın ve düzenli diş hekimi kontrolünün sağlanması önerilmektedir<sup>3,55</sup>.

**Periodontitis tedavisinin diyabet üzerine etkisi:** Çalışmalar periodontitisin iyileşmesinin glisemik kontrol üzerinde olumlu etkileri olduğunu, HbA1c'de ortalama %0.4 kadar azalma sağlanabileceğini göstermiştir<sup>4</sup>. Kiran ve ark., 44 T2DM ve kronik periodontitisli hastayı iki gruba ayırmışlar ve tedavi görmeyen gruba göre, cerrahi dışı tedavi ile periodontitiste düzelmeye sağladıkları grupta, HbA1c'de azalma olduğunu bildirmişlerdir<sup>56</sup>. Ancak diğer bazı çalışmalarda cerrahi girişime gerek olmadan yapılan periodontal tedavi sonucunda, 3-6 aylık takiplerde periodontal bulgular düzelmesine rağmen HbA1c değerlerinde tedavi alan ve almayan gruplar arasında fark olmadığı gösterilmiştir<sup>57</sup>.

Sonuç olarak periodontal tedaviyi takiben ise periodontal inflamasyondaki azalmanın insülin direncini ve glisemik kontrolü etkileyebileceği hakkındaki mekanizma halen kesinlik kazanmamıştır<sup>48</sup>.

Bandyopadhyay ve ark. tarafından, Afrika kökenli Amerika'lı Gullah toplumuna mensup, T2DM'li ve son yıllarda periodontal tedavi görmemiş hastalarda yapılan yeni bir çalışmada periodontal hastalığın ilerlemesi ile diyabet kontrolü arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır<sup>58</sup>. Araştırmalarda tedavi edilmeyen periodontitisin inflamatuvar yükü artırdığı ve periodontal inflamasyonu azaltmanın hastaya lokal

ve sistemik açıdan yararlar sağladığı sonucuna varılmıştır<sup>59</sup>. Grossi ve ark tarafından yapılan bir çalışmada ultrasonik temizleme, küretaj ve doksisisiklin tedavisi ile HbA1c'nin üç ayda tedavi öncesine göre %10 azaldığı gösterilmiştir<sup>60</sup>. Sistemik derlemelerde de tedavi edilmeyen hastalara göre, periodontitisin antibiyotikli ya da antibiyotiksiz olarak (cerrahi dışında) medikal tedavisi ile 3-4 ayda HbA1c'nin ortalama %0.4 azalabileceği bildirilmektedir<sup>56,61,62</sup>.

## 57.3 SONUÇ

Genel olarak diyabetli hastalarda ağız sağlığı konusundaki farkındalığın düşük olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur<sup>63-67</sup>. Ayrıca bu çalışmaların çoğunda diyabet tanısı almış hastaların çok azının periodontal hastalık taraması için düzenli olarak diş hekimine gittiği ve pek çok hastanın diyabetin ağız sağlığı üzerindeki etkilerinin farkında olmadığı gösterilmiştir<sup>63,64,66</sup>. Allen ve ark., hastaların genel olarak diyabetin kalp, dolaşım, göz ve böbrek hastalıkları riskini artırdığını bilmelerine rağmen çok az sayıda hastanın periodontal hastalık ile diyabet arasındaki ilişkinin farkında olduğunu bildirmişlerdir<sup>65</sup>.

Periodontal hastalık ve diyabet toplumda oldukça yaygın olarak rastlanan ve birbiriyle çok yakından ilişkili olan sorunlardır. Bu ilişkide inflamasyon önemli bir aktör olduğu henüz yeni yeni anlaşılmaya başlamıştır. Diyabet periodontal hastalık riskini gayet anlaşılır ve makul çeşitli mekanizmalarla artırmaktadır<sup>68</sup>. Buna karşılık periodontal hastalığın hangi mekanizma(lar) ile glisemik kontrol üzerinde olumsuz etki gösterdiği kesin olarak bilinmemektedir. Kanıta-dayalı bilgilerimiz diyabet ve periodontal hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için alınacak tedbirlerin klinik açıdan önemli olduğunu vurgulamaktadır. Diyabet açısından riskli kişileri belirlemede diş hekimleri ve ağız sağlığı ile ilgili diğer meslek gruplarından yararlanılabileceği gibi, diyabeti tedavi eden hekimler de periodontal hastalık açısından yüksek riskli kişileri belirleyebilirler. Böylece iki taraflı önleyici tedbirler ve taramalarla bu hastalıkların ilerlemesi yavaşlatılabilir, ayrıca ağız-diş sağlığı ve diyabet kontrollerine düzenli olarak gitmeyen hastaların sağlık sistemine dahil edilmeleri sağlanabilir.

Sonuç olarak tanı almış diyabetlilerde diğer organ hasarları gibi periodontal hastalıklar da araştırılmalı, hastaların düzenli diş hekimine kontrollerine gitmeleri önerilmelidir. Tanı almamış bazı hastaların ancak diş ve diş eti sorunları nedeniyle diş hekimine gittiklerinde diyabet tanısı alabilecekleri de akılda tutulmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol*, 2000, 44: 127-53, 2007.
2. Loe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 16(1): 329-34, 1993.

3. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 37(Suppl.1): S14-S80, 2014.
4. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, 55(1): 21-31, 2012.
5. Bin Abdulrahman KA. Diabetes mellitus and its oral complications: a brief review. *Pakistan Oral & Dent. Jr*, 26(6): 97-102, 2006.
6. Moore PA, Weyant RJ, Etzel KR, et al. Type 1 diabetes mellitus and oral health: assessment of coronal and root caries. *Community Dent Oral Epidemiol*, 29(3): 183-94, 2001.
7. Lin BP, Taylor GW, Allen DJ, Ship JA. Dental caries in older adults with diabetes mellitus. *Special Care Dentist*, 19(1): 8-14, 1999.
8. Karjalainen KM, Knuutila ML, Kaar ML. Salivary factors in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Dent*, 18(4): 306-11, 1996.
9. Fox PC, van der Ven PF, Sonies BC, et al. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc*, 110(4): 519-25, 1985.
10. Sandberg GE, Sundberg HE, Fjelstrom CA, et al. Type 2 diabetes and oral health: a comparison between diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract*, 50(1): 27-34, 2000.
11. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. prevalence and characteristics of candida and candidial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 89(5): 570-76, 2000.
12. Chavez EM, Borrell LN, Taylor GW, Ship JA. A longitudinal analysis of salivary flow in control subjects and older adults with type 2 diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 91(2): 166-73, 2001.
13. Loesche WJ, Abrams J, Terpenning MS, et al. Dental findings in geriatric populations with diverse medical backgrounds. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 80(1): 43-54, 1995.
14. Longman LP, Higham SM, Rai K, et al. Salivary gland hypofunction in elderly patients attending a xerostomia clinic. *Gerodontology*, 12(12): 67-72, 1995.
15. Napenas JJ, Brennan MT, Fox PC. Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology*, 97(2): 76-83, 2009.
16. Montaldo L, Montaldo P, Papa A, et al. Effects of saliva substitutes on oral status in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*, 27(11): 1280-83, 2010.
17. Klokkevold PR, Mealey BL, Carranza FA. Influence of systemic disease and disorders on the periodontium. *Carranza's Clinical Periodontology*. 9th ed. Carranza FA, Newman MG, Takei HH Eds. Philadelphia, WB Saunders Co, 2003, p. 208-09.
18. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: I. prevalence and characteristics of non-candidial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 89(5): 563-569, 2000.
19. Petrou-Amerikanou C, Markopoulos AK, Belazi M, et al. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. *Oral Dis*, 4(1): 37-40, 1998.
20. Lorini R, Scaramuzza A, Vitali L, et al. Clinical aspects of coeliac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 9(Suppl 1): 101-111, 1996.
21. Kadir T, Pisiriciler R, Akyuz S, et al. Mycological and cytological examination of oral candidal carriage in diabetic patients and non-diabetic control subjects: thorough analysis of local aetiological and systemic factors. *J Oral Rehabil*, 29(5): 452-457, 2002.
22. Vesterinen M, Ruokonen H, Furuholm J, et al. Clinical questionnaire study of oral health care and symptoms in diabetic vs. non-diabetic predialysis chronic kidney disease patients. *Clin Oral Investig*, 16(2): 559-563, 2012.
23. Stolbova K, Hahn A, Benes B, et al. Gustometry of diabetes mellitus patients and obese patients. *Int J Tinnitus J*, 5(2): 135-140, 1999.
24. Le Floch JP, Le Lievre G, Labroue M, et al. Early detection of diabetic patients at risk of developing degenerative complications using electric gustometry: a five-year follow-up study. *Eur J Med*, 1(4): 208-214, 1992.
25. Spielman AI, Bivona P, Rifkin BR. Halitosis: a common oral problem. *NY State Dent J*, 62(10): 36-42, 1996.
26. Al-Shammari KF, Al-Khabbaz AK, Al-Ansari JM, et al. Risk indicators for tooth loss due to periodontal disease. *J Periodontol*, 76(11): 1910-18, 2005.

27. Kapp JM, Boren SA, Yun S, LeMaster J. Diabetes and tooth loss in a national sample of dentate adults reporting annual dental visits. *Prev Chronic Dis*, 4(3): A59, 2007.
28. Oliver RC, Tervonen T. Periodontitis and tooth loss: comparing diabetics with the general population. *J Am Dent Assoc*, 124(12): 71-76, 1993.
29. Kaur G, Holtfreter B, Rathmann W, et al. Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol*, 36(9): 765-74, 2009.
30. Williams RC. Periodontal disease. *N Engl J Med*, 322(6): 373-82, 1990.
31. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol*, 2000, 38: 135-87, 2005.
32. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the-science review. *Ann Periodontol*, 6(1): 9-15, 2001.
33. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*, 67(10 Suppl): 1103-13, 1996.
34. Hayes C, Sparrow D, Cohen M, et al. The association between alveolar bone loss and pulmonary function: the VA Dental Longitudinal Study. *Ann Periodontol*, 3(1): 257-61, 1998.
35. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol*, 67(10 Suppl): 1041-49, 1996.
36. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4(1): 1-6, 1999.
37. Papapanou PN. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol*, 1(1): 1-36, 1996.
38. Eke PI, Dye BA, Wei L, et al. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*, 91(1-): 914-20, 2012.
39. Fernandes JK, Wiegand RE, Salinas CF, et al. Periodontal Disease Status in Gullah African Americans with Type 2 Diabetes living in South Carolina. *J Periodontol*, 80(7): 1062-68, 2009.
40. Kocuyigit I, Yuçel HE, Cakmak O, et al. An ignored cause of inflammation in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: periodontal problems. *Int Urol Nephrol*, 46(10): 2021-28, 2014.
41. Fırat ET ve Dağ A. Diabetes mellitus ve periodontitis arasındaki çift yönlü ilişki: derleme (A bidirectional relationship between diabetes mellitus and periodontitis: review). *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 29(2): 481-87, 2009.
42. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol*, 30(3): 182-92, 2002.
43. Stanko P, Izakovicova HL. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 158(1): 35-38, 2014.
44. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol*, 6(1): 125-37, 2001.
45. Manouchehr-Pour M, Spagnuolo PJ, Rodman HM, Bissada NF. Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease. *J Periodontol*, 52(8): 410-15, 1981.
46. Iacono VJ, Singh S, Golub LM, et al. In vivo assay of crevicular leukocyte migration: its development and potential applications. *J Periodontol*, 56(11 Suppl): 56-62, 1985.
47. Cianciola LJ, Park BH, Bruck E, et al. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus (juvenile diabetes). *J Am Dent Assoc*, 104(5): 653-60, 1982.
48. Sbordone L, Ramaglia L, Barone A, et al. Periodontal status and subgingival microbiota of insulin-dependent juvenile diabetics: a 3-year longitudinal study. *J Periodontol*, 69(2): 120-28, 1998.
49. Moritz AJ, Mealey BL. Periodontal disease, insulin resistance, and diabetes mellitus: a review and clinical implications. *Grand Rounds Oral-Sys Med*, 2: 13-20, 2006.
50. Matthews DC. The relationship between diabetes and periodontal disease. *J Can Dent Assoc*, 68(3): 161-64, 2002.
51. Santos Tunes R, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho Gda R. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc*, 76: a35, 2010.
52. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol*, 68(2): 127-35, 1997.
53. Awartani F. Serum immunoglobulin levels in type 2 diabetes patients with chronic periodontitis. *J Contemp Dent Pract*, 11(3): 001-008, 2010.
54. Lim LP, Tay FB, Sum CF, Thai AC. Relationship between markers of metabolic control and inflammation on severity of periodontal disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*, 34(2): 118-23, 2007.
55. Hein C. Scottsdale revisited: the role of dental practitioners in screening for undiagnosed diabetes and the medical co-management of patients with diabetes or those at risk for diabetes. *Compend Contin Educ Dent*, 29(9): 538-40, 2008.
56. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*, 32(3): 266-72, 2005.
57. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, et al. The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 310(23): 2523-32, 2013.
58. Bandyopadhyay D, Marlow NM, Fernandes JK, Leite RS. Periodontal disease progression and glycaemic control among Gullah African Americans with type-2 diabetes. *J Clin Periodontol*, 37(6): 501-509, 2010.
59. Mealey BL, Moritz AJ. Pregnancy and the periodontium. *Tex Dent J*, 122(12): 1204-11, 2005.
60. SG, Skrepinski FB, DeCaro T, Robertson DC, et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol*, 68(8): 713-19, 1997.
61. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 12;(5): CD004714, 2010.
62. Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Effect of periodontal treatment on glycaemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 33(2): 421-427, 2010.
63. Al Habashneh R, Khader Y, Hammad MM, Almuradi M. Knowledge and awareness about diabetes and periodontal health among Jordanians. *J Diabetes Complications*, 24(6): 409-14, 2010.
64. Center for Disease Control and Prevention. Dental visits among dentate adults with diabetes - United States, 1999 and 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 54(46): 1181-83, 2005.
65. Allen EM, Ziada HM, O'Halloran D, et al. Attitudes, awareness and oral health-related quality of life in patients with diabetes. *J Oral Rehabil*, 35(3): 218-23, 2008.
66. Jansson H, Lindholm E, Lindh C, et al. Type 2 diabetes and risk for periodontal disease: a role for dental health awareness. *J Clin Periodontol*, 33(6): 408-14, 2006.
67. Moore PA, Orchard T, Guggenheimer J, Weyant RJ. Diabetes and oral health promotion: a survey of disease prevention behaviors. *J Am Dent Assoc*, 131(9): 1333-41, 2000.
68. Southerland JH, Taylor GW, Moss K, et al. Commonality in chronic inflammatory diseases: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Periodontol* 2000, 40: 130-43, 2006.

Uz. Dr. Tayfun GARİP<sup>1</sup>, Prof. Dr. İlhan TARKUN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Emsey Hospital, İSTANBUL, <sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, KOCAELİ

#### ÖZET

Diyabet ve kanserin son yıllarda dünya genelindeki hızlı artışı bu alana olan ilgiyi de beraberinde getirmiştir. Birçok meta-analizde epidemiyolojik veriler diyabetlilerde farklı kanser tiplerinin görülme sıklığının arttığını ve kanser mortalitesini olumsuz etkilediğini göstermiştir. Bu durumun gelişmesinden bazı patofizyolojik mekanizmalar (hiperinsülinemi, insülin direnci, hiperglisemi gibi) sorumlu tutulmaktadır. Bu bölümde ayrıca çeşitli antidiyabetik tedavilerin kanser riski üzerine olan etkileri güncel bilgiler ışığında değerlendirilmektedir.

Diyabet ve kanserin dünya genelindeki hızlı artışı ve kanserin 2., diyabetin 12. sırada ölüm nedeni olması, bu hastalıklara olan ilgiyi artırmıştır<sup>1</sup>. Diyabet ve kanser arasındaki ilişkinin tanımlanması 1885'lere kadar gitmektedir<sup>2</sup>. Diyabet [özellikle tip 2 diabetes mellitus (T2DM)], diyabet tedavileri ve kanser arasındaki kompleks ilişkileri destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır<sup>3</sup>.

İnsülin direncinin bir belirteci olan santral obezite; T2DM ve metabolik sendrom için anahtar rol oynar. Bu durum meme, kolorektal, karaciğer, endometriyal maligniteler ile de ilişkilendirilmektedir.

Glisemik yük fazlalığı, doymuş yağdan zengin ve düşük lifli beslenmeye ilave olarak fiziksel aktivite azlığı T2DM ve malignite (özellikle kolon ve endometrium kanseri) riskini artırmaktadır<sup>4</sup>.

#### 58.1 KANSER RİSKİNİ ARTIRAN KLİNİK FAKTÖRLER

Tip 2 diyabet ve kanser gelişimini etkileyen değiştirilebilir (kilo, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, tütün ve alkol kullanımı) ve değiştirilemeyen (yaş, cinsiyet ve ırk) risk faktörleri bulunmaktadır. Şekil 58.1 (a) diyabette kanser gelişimi için genel risk faktörlerini göstermektedir. Bilindiği üzere hem diyabet hem de kanser 55 yaş üzerinde artış göstermektedir. Erkekler kadınlara göre diğer risk faktörleri düzeldikten sonra diyabet ve kanser için hafifçe daha eğilimlidir.

#### 58.2 DİYABET VE KANSER İLİŞKİSİ

##### 58.2.1 Tip 2 Diyabet ile İlişkili Kanser Tipleri ve Ortak Metabolik Yolaklar

Karaciğer, pankreas, kolorektal, meme, endometrium, uterus ve mesane kanserlerini içeren solid organ malignitelerinin gelişiminde diyabet anahtar faktör olarak görünmektedir. T2DM ile karaciğer ve pankreas kanserleri arasında

kuvvetli bir ilişki görülmektedir. Diyabet ve kanser arasındaki ilişki, kanserin ortaya çıkışını tetiklediği gibi ayrıca belli kanser tiplerinde mortaliteyi de arttırabilmektedir.

Bilinen mitojenik etkileri sebebiyle insülin, kompleks mekanizmaları içeren kanser gelişiminde anahtar bir mediyatördür. Hem insülin hem de *insulin-like growth factor-1 (IGF-1)* benzer yapısal homolojileri nedeniyle hem insülin reseptörüne (IR) hem de IGF-1 reseptörüne (IGF-1R) afinite gösterirler. Ancak insülin, IR için 1000 kat daha fazla afinite göstermektedir. Hem IGF-1'in hem de IGF-1R'nün kuvvetli mitojenik ve anti-apoptotik etkileri bulunur ve hiperinsülinemi bu etkileri kuvvetlendirebilir. İnsülin, IGF-1 yoluyla dolaylı yoldan kanser gelişimini kolaylaştırabilir. İnsülin, IGF bağlayıcı protein-1 (IGFBP1) ve muhtemelen IGF bağlayıcı protein 2 (IGFBP2)'yi düşürerek büyüme hormonunu (BH) ve IGF-1'in biyoaktif formunu arttırabilir<sup>5</sup>.

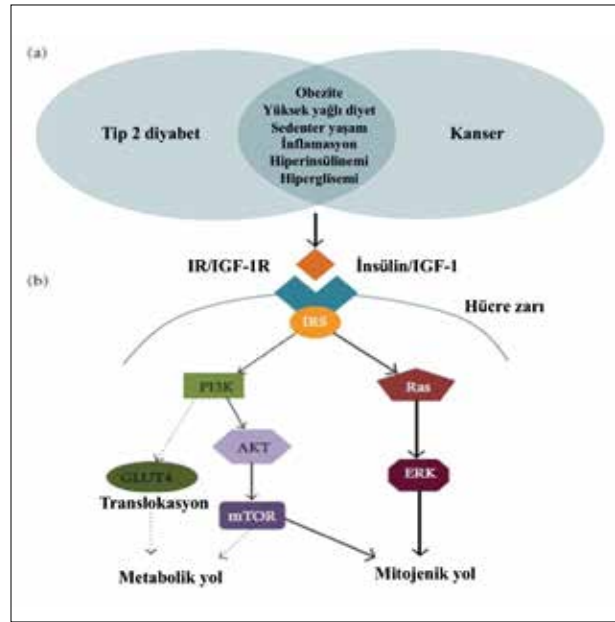
Hiperinsülinemi mitojenik yolağı, metabolik yolağa göre up-regüle eder. Obezite, metabolik sendrom, T2DM gibi insülin rezistansı durumlarında GLUT4 translokasyonunun bozulmasına sebep olur. İnsülin (IGF-1'den daha az düzeyde) hücre büyümesini ve protein sentezini, protein kinaz B (PKB) sistemi ve mTOR aktivasyonu ile uyarır. Hiperinsülinemide anormal IRS-1 fosforilasyonu, mTOR'un aşırı aktivasyonuna yol açarak negatif feedback oluşur ve metabolik yolak zayıflar. İnsülinle IRS-2 ekspresyon fosforilasyonu ERK aktivasyonuna [bir *mitojen-activated protein kinase (MAPK)*] sebep olur<sup>6</sup>. Hiperinsülinemi ile mitojen yolağına doğru yönelim hücre büyümesine yol açar. Şekil 58.1 (b) insülinle ilişkili kansere yol açan potansiyel moleküler yolları göstermektedir. Ayrıca hiperglisemi hem insülin yapımını uyararak dolaylı yoldan tümörogenezi çabuklaştırır hem de doğrudan glikoliz ile kanser hücrelerine enerji oluşturur<sup>7</sup>.

### 58.2.2 Diyabet ve Kanseri Tipleri Arasındaki İlişki

Diyabet ve çeşitli kanser tipleri (meme, kolorektal, endometrial ve pankreas kanserleri) arasındaki ilişki çeşitli klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Birçok vaka-kontrol meta-analizleri ve prospektif kohort çalışmalarında, T2DM'nin non-Hodgkin lenfoma (NHL), mesane, meme, kolorektal, endometrium, karaciğer ve pankreas kanserlerini kapsayan çeşitli kanserlerin gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu doğrulanmıştır (Tablo 58.1). T2DM ile meme ve mesane kanseri arasında ılımlı bir ilişki bulunurken kolorektal kanserle kuvvetli bir ilişki olup mortalite ile de bağlantılıdır.

### 58.2.3 Diyabet ve Kanseri Mortalitesi

Diyabet, obezite ve kanser popülasyonlarında mortalite oranları yüksektir. T2DM ve obezite, kanser ile ilişkili mortalite riskini bağımsız olarak arttırır. Amerika Birleşik



Şekil 58.1. T2DM ve kanser arasındaki "büyük tablo". (a) T2DM ve kanser için ortak metabolik faktörler (visseral yağlanma, inflamasyon, hiperglisemi, hiperinsülinemi), (b) insülin reseptör substratı (IRS) arttırarak Ras sinyal proteinlerinin sinyalizasyonunu uyarır ve potansiyel olarak tümör hücre büyümesi ve proliferasyonunu artırır. T2DM gibi insülin rezistans durumlarında IRS ilişkili PI3K zayıflar, GLUT 4 translokasyon akışı bozulur. Dolayısıyla PI3K sinyal akışı AKT/mTOR tarafına artar. AKT/mTOR hem metabolik hem mitojenik yolağı etkileyebilir, ancak sinyal disfonksiyonu sebebiyle AKT ve mTOR mitojenik yolağına doğru akar<sup>4</sup>.

Devletleri geniş prospektif kohort kanıtları diyabetin, kolon ve pankreas kanserinde hem kadınlarda hem de erkeklerde, meme kanserinde kadınlarda, karaciğer ve mesane kanserinde erkeklerde kanserle ilişkili mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir<sup>21</sup>. Ayrıca 23 çalışmanın meta-analizinde yeni teşhis edilen kanserli kişilerde diyabet mevcudiyeti, normoglisemik kişilerle karşılaştırıldığında, tüm kanser tiplerinde mortalite için bir risk faktörü [hazard ratio (HR): 1.41; %95 GA: 1.28-1.55] olabileceği gösterilmiştir. Özellikle endometrium, meme ve kolorektal kanserlerde önemli bir mortalite riski izlenmiştir<sup>22</sup>. *Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE)* çalışmasındaki 17 kohortu kapsayan bir analizde diyabetli kişilerde kanser riskinin artmış olduğu ve kadınlarla erkekler arasında farklı kanser riski bulunduğu gözlemlenmiştir<sup>23</sup> (Tablo 58.2).

'The Healty, Eating, Activity and Lifestyle' (HEAL) çalışmasında evre 1-3A meme kanseri teşhisi konan kadınlarda artmış insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu bulunmuş, bu durum, meme kanserinin yaşam süresini kısaltması ile ilişkilendirilmiştir (HR: 1.12; %95 GA: 1.05-1.20)<sup>24</sup>. Erken evre meme kanserli kişilerdeki bir çalışmada HbA1c  $\geq$ 7 olan kadınlarla, HbA1c  $<$ 6.5 olan kadınlar karşılaştırıldığında, tüm sebeplere bağlı mortalite riski iki kat daha yüksek bulunmuştur (HR: 2.35; %95 GA: 1.56-3.54)<sup>25</sup>.

Tablo 58.1. Kanser risk faktörü olarak diyabet (Meta-analiz özeti)<sup>3</sup>.

Yazarlar	Tümör Tipi	Vaka-kontrol çalışmaları			Prospektif kohort çalışmaları		
		n	RR	(%95 GA)	n	RR	(%95 GA)
Larsson ve ark. [8]	Mesane	7	1.4	(1.0-1.8)	3	1.4	(1.2-1.7)
Larsson ve ark. [9]	Meme	5	1.2	(1.1-1.3)	15	1.2	(1.1-1.3)
Wolf ve ark. [10]	Meme	4	1.1	(1.0-1.3)	6	1.3	(1.2-1.3)
Larsson ve ark. [11]	Kolorektal	6	1.4	(1.2-1.5)	9	1.3	(1.2-1.4)
Friberg ve ark. [12]	Endometriyum	13	2.2	(1.8-2.7)	3	1.6	(1.2-2.2)
El-Serag ve ark. [13]	HCC*	13	2.5	(1.9-3.2)	12	2.5	(1.9-3.2)
Chao ve ark. [14]	NHL*	10	1.2	(1.0-1.4)	3	1.8	(1.3-2.5)
Mirri ve ark. [15]	NHL*	11	1.1	(0.9-1.3)	5	1.4	(1.1-1.9)
Everhart ve ark. [16]	Pankreas	11	1.8	(1.1-2.7)	9	2.6	(1.6-4.1)
Huxley ve ark. [17]	Pankreas	17	1.9	(1.5-2.5)	19	1.7	(1.6-1.9)
Bonovas ve ark. [18]	Prostat	5	0.9	(0.7-1.2)	9	0.9	(0.9-1.0)
Kasper ve ark. [19]	Prostat	7	0.9	(0.7-1.1)	12	0.8	(0.7-0.9)
Bansal ve ark. [20]	Prostat	16	0.9	(0.74-0.96)	29	0.87	(0.80-0.94)

\*HCC: Hepatosellüler kanser, NHL: NonHodgkin lenfoma

Artmış mortalite için pek çok sebep bulunmaktadır. Diyabetli kişilerde teşhis sırasında hastalık daha ileri evrede olmaktadır. Bu durum hiperinsülinemi ve hiperglisemi ortamında artmış tümör hücre proliferasyonu ve metastazların şiddetlenmesi ile açıklanabilir<sup>26</sup>. Ayrıca kanser mevcudiyetinde diyabet ve diyabetle ilişkili komorbiditelerin tedavisi suboptimal

olabilmekte veya diyabet tanısı ve/veya diyabetle ilişkili komorbiditeler kanser tedavi seçimine etkileyerek mortaliteyi arttırılabilmektedir. Hollandalı 58498 kanserli kişinin veri kayıtları incelendiğinde, diyabetli kişilerde (n= 5555), diyabetli olmayan kişilere (n= 52943; p <0.05) göre daha az agresif kanser tedavisi seçeneklerine genel bir eğilim olduğu görülmüştür<sup>27</sup>.

Tablo 58.2. Diyabetli erkek ve kadınlardaki kanser mortalitesi<sup>23</sup>.

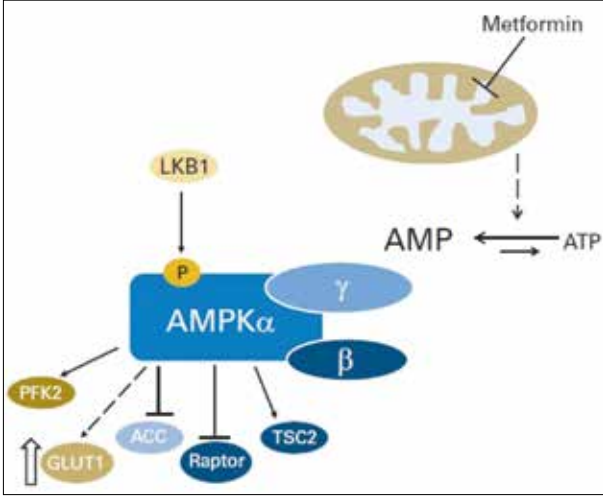
Kanser Tipi	Erkek	Kadın
Tüm Kanserler		
Ölüm Oranı	8.52	5.04
HR (CI %95)	1.44 (1.21-1.70)	1.35 (1.08-1.68)
Mide		
Ölüm Oranı	1.74	0.24
HR (CI %95)	1.84 (1.25-2.71)	0.48 (0.19-1.21)
Karaciğer		
Ölüm Oranı	0.73	0.43
HR (CI %95)	5.16 (2.56-10.41)	6.37 (2.18-18.62)
Nefes borusu / Akciğer		
Ölüm Oranı	0.77	0.52
HR (CI %95)	1.67 (0.94-2.97)	0.93 (0.48-1.81)
Prostat		
Ölüm Oranı	1.31	-
HR (CI %95)	1.30 (0.84-2.01)	-
Meme		
Ölüm Oranı	-	0.81
HR (CI %95)	-	1.65 (0.93-2.93)
Böbrek / Mesane		
Ölüm Oranı	0.53	0.33
HR (CI %95)	1.20 (0.61-2.37)	1.97 (0.75-5.15)

Diyabetli kişilerin, diyabetli olmayan kişilere göre kemoterapiye daha az yanıt verdiği dair kanıtlar bulunmaktadır<sup>28</sup>. Diyabetli kişiler muhtemelen daha fazla kanser rekürrensine sahiptir ve komplikasyon riski (örneğin infeksiyon) artmıştır<sup>29</sup>. Diyabetli kanser hastalarında postoperatif mortalite riskinde artış gözlenmektedir<sup>30</sup>.

### 58.3 KANSER KEMOTERAPİSİ VE HİPERGLİSEMİ/ DİYABET ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hipergliseminin kanser kemoterapisinin sonuçları üzerine etkisi olabilir. Deneylerde glukozun 5-fluorourasil'in sitotoksitesini arttırılabileceği gösterilmiştir. Diyabetli bir vaka serisinde 5-fluorourasil'in hipergliseminin şiddetiyle doğrudan ilişkili toksisite gösterdiği saptanmıştır<sup>31</sup>.

Kanser tedavisi hiperglisemi ile sonuçlanabilir. 5-fluorourasil<sup>32</sup>, glukokortikoidler<sup>33</sup>, androjen deprivasyon tedavisi<sup>34</sup> ve karboplatin/paklitaksel<sup>35</sup> içeren çok sayıda tedavi kan glukoz düzeylerini indükleyerek diyabet oluşturabilir. Bu ilaçlar ayrıca var olan diyabeti kötüleştirirler<sup>36</sup>.



Şekil 58.2. Metformin AMP-aktive protein kinaz (AMPK)'ı aktive eder ve hücre büyümesini sınırlandırır. Metformin mitokondrial elektron transport zincirindeki kompleks I' i inhibe eder ve AMP, ATP oranında artışa yol açar. LKB1'ye bağımlı inaktif AMPK ve AMPK enerji üretimin artırmak için (kahverengi) yada enerji tüketimini baskılamak için (mavi) substratları fosforile eder<sup>37</sup>.

## 58.4 DİYABET TEDAVİLERİNİN KANSER GELİŞİMİNDE ROLÜ OLABİLİR Mİ?

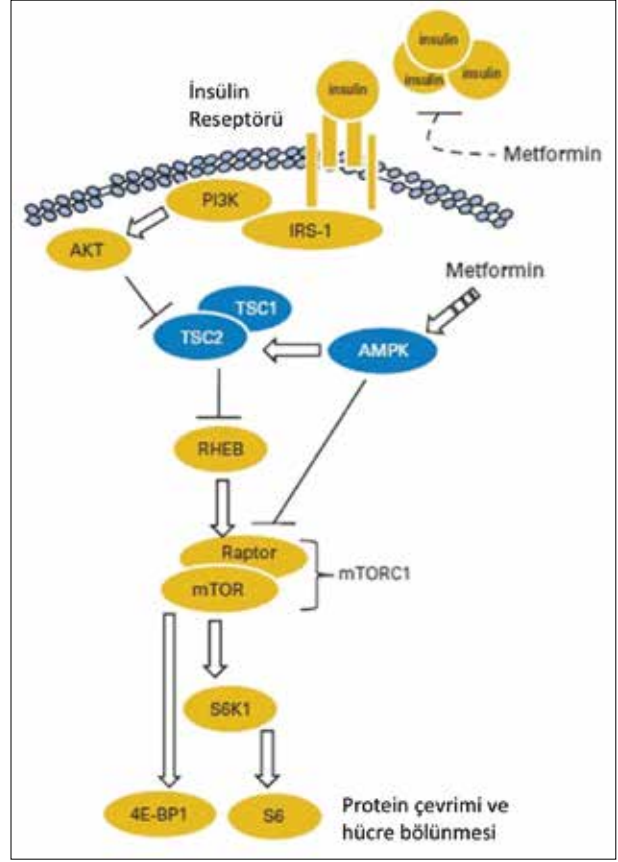
Mevcut diyabet tedavileri kanser gelişimi ile ilişkili olabilir. Dolayısı ile klinisyen bir diyabet ilacı reçetelerken kanser riskini hatırdta tutmalıdır. Diyabet ilaçlarıyla ilişkili potansiyel kanser riski doğrudan ya da dolaylı yoldan insülin direnci ve dolaşımdaki insülin düzeyleri üzerine etkileri veya şu anda bilmediğimiz mekanizmalarla gerçekleşebilir.

### 58.4.1 Metformin; Diyabet Tedavisinde Kanser İlacı Mı? Yoksa Kanser Tedavisinde Diyabet İlacı Mı?

Tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde en sık kullanılan ilaç metformin olup kansere karşı koruyuculuğu olabilir. Bu koruyucu etki glukoz ve insülin seviyelerindeki bir azalma ile olabileceği gibi, AMPK sinyal yolları üzerine olan etkileri de içeren farklı mekanizmalarla da gerçekleşebilir.

Metforminin mutlak moleküler hedefi bilinmemekle birlikte oksidatif solunumu engellemek için mitokondrial elektron transport zincirinde *Kompleks I'*yi inhibe ettiği sanılmaktadır<sup>37</sup> (Şekil 58.2).

Bu artmış hücresel AMP-ATP oranına yol açar ve AMPK'yi aktive eder<sup>38</sup>. AMPK; anahtar metabolik yolların çoğunun ve büyüme yollarının aktivitesini koordine eder. Bu yollar, hücresel enerji dengesini düzeltirler. Örneğin glukoz alımını hızlandırmak için GLUT-1 ekspresyonunu ve artmış glikoliz aracılığıyla enerji üretimini hızlandırmak



Şekil 58.3. İnsülin duyarlı meme dokusunda AKT, adaptör protein IRS-1 ve fosfoinozidit 3-kinaz (PI3K) aracılığı ile aktive olur. AKT, TSC2'yi forforlayarak RHEB aktivasyonuna yol açar. mTORC1, S6K1 ve ribozomal protein S6 ve 4E-BP1 aracılığıyla protein sentezini uyarır ve hücre büyümesini hızlandırır. Metformin, mTORC1'i inhibe etmek için aktive AMPK (ki TSC2'yi fosforlar) ve raptor protein aracılığıyla etkili olur böylece protein sentezini sınırlandırır. Metformin ayrıca kan insülin düzeylerini düşürerek AKT ilişkili TORC1 aktivasyonunu zayıflatır. Bütün bu etkiler hücre büyümesini suprese eder. Hücre büyümesini uyarımlar kahverengi, baskılayanlar mavi renkte gösterilmiştir<sup>43</sup>.

için fosforilat-fosfofruktokinaz-2'yi artırır<sup>39</sup>. Tersine TSC2 ve Raptor (rapamisin [mTOR] kaskadının mammalian hedef bileşikleri) proteinlerini fosforlayarak protein sentezini ve asetil Co-A karboksilazı fosforlayarak lipid sentezini inhibe eder<sup>40</sup>.

Metformin, Raptor/mTOR (mTORC1) kompleksini inhibe ederek doğrudan meme kanseri hücrelerinin büyümesini engeller, dolayısıyla protein sentezi baskılanır<sup>41</sup>. İnsülin reseptörleri, protein kinaz AKT aracılığıyla (TSC2 inhibe olur) küçük G-protein RHEB üzerinden mTORC1'i aktive eder. Sonrasında diğer protein kinaz S6K1 protein sentezini yönetir<sup>42</sup>. AMPK, RHEB'i sınırlandırmak için TSC2'yi aktive etmek suretiyle Raptoru doğrudan fosforlayarak mTORC1'i inhibe eder<sup>43</sup> (Şekil 58.3).

Ayrıca yeni kanıtlar, metforminin anti-inflamatuvar özelliğe sahip olduğu yönündedir ki inflamasyon; obezite,



insülin direnci ve kanser indüksiyonuyla ilişkili diğer bir patolojidir<sup>44,45</sup>.

Metforminin anti-kanser etki mekanizmaları özetlenecek olursa;

1. Karaciğer kinaz B1/AMPK yolağının aktivasyonu,
2. Hücre döngüsünün durmasının uyarılması ya da apoptoz,
3. Protein sentezinin inhibisyonu,
4. Dolaşımdaki insülin düzeylerinin azaltılması,
5. İmmün sistem aktivasyonu,
6. Kanser hücrelerinin eradikasyonu.

Metforminin kullanımı ve kanser riski açısından çeşitli klinik veriler olmakla birlikte risk azaltımı yaptığını belirten yayınlar çoğunluktadır. Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada T2DM popülasyonunda meme kanseri insidansı ve metformin kullanımı ilişkisi değerlendirilmiş olup metformin kullananlarda invazif meme kanseri insidansında %20 azalma saptanmıştır<sup>46</sup>. Başka bir çalışmada metformin kullanımının pankreatik kanser gelişimi ile negatif ilişkisi olduğu bulunmuştur<sup>47</sup>.

#### 58.4.2 Sekretogoglar (Sülfonilüreler ve Meglitinidler)

Sekretogoglar spesifik hücre reseptörüne bağlanıp pankreas beta hücre membranlarında depolarizasyona yol açarak insülin yapımını uyarırlar. Sülfonilürelerin kullanımı da tıpkı insülinde olduğu gibi kanser riskiyle ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Bazı gözlemsel çalışmalarda sülfonilüre kullanımının yüksek kanser riskiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak çoğu çalışmada sülfonilüreler arasında kanser ilişkisi bakımından fark bulunmamıştır.

Meglitinid (Glinid)'lerin kullanımları daha azdır, kanserle ilişkisi bilinmemektedir.

#### 58.4.3 Tiazolidinedionlar

Bu grup ilaçların *in vitro* düzeyde kanser hücrelerinin büyümesini ve proliferasyonunu inhibe ettiği, apoptozu indüklediği gözlenmiştir. Pioglitazon kullanımı ile ilgili olarak gözlemsel bir çalışmada erkeklerde mesane kanseri risk artışında zayıf bir ilişki saptanmıştır<sup>48</sup>. Ancak epidemiyolojik çalışmaların meta-analizlerinde ikna edici sonuçlar bulunamamış ve malignite riskine etkisi kanıtlanamamıştır.

#### 58.4.4 Alfa Glukozidaz İnhibitörleri (Akarboz)

Alfa glukozidaz inhibitörlerinin kanser riski hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır.

#### 58.4.5 İnsülin Tedavisi ve Kanser

Diyabetin, kanser gelişme riskini artırdığı bilinmektedir<sup>49-50</sup>. Son yıllarda başta insülin glarjin olmak üzere insülin tedavisinin kanser riskini artırdığına dair bazı gözlemsel verilere dayalı yayınlar bu konudaki tartışmaları alevlendirmiştir. İnsülinin kanser için bir risk faktörü olarak görülmesinin asıl nedeni büyüme üzerine olan etkisidir. Bu etki insülinin IGF-1 reseptörüne bağlanma kapasitesi ile ilgilidir. Özellikle B31-B32 diarjinil insülinlerin, IGF-1 reseptörlerine bağlanma afinitesi insan insülinlerine göre 20 kat daha fazladır<sup>51</sup>. Ancak bu oranlarda bile insülinin büyüme üzerine etkisi şüphelidir, çünkü IGF-1'in kendi reseptörüne bağlanma afinitesi çok daha fazladır ve plazmada insülinden çok daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur<sup>52</sup>. İnsülin glarjin bir diarjinil insülinidir ancak bir Gly-A21 aminoasit eklenmiş ve bu sayede IGF-1 bağlanma aktivitesi düşmüştür<sup>51</sup>.

İnsülin tedavisi ve kanser ilişkisini araştıran gözlemsel çalışmaların değeri, araya giren çok sayıda karıştırıcı faktör (diyabet yaşı, kullanılan diğer ilaçlar, izlem süresi, obezite vb), nedeniyle kısıtlıdır. Bu nedenle bu çalışmalarda kanser prevalans, insidans veya progresyonunun arttığına veya tersine azaldığına dair bulgular gözlenmektedir<sup>53</sup>. Bu çalışmalara bakarak klinik bir yorumda bulunmak mümkün değildir. Bunlar içinde metodolojik olarak en az problem içeren meta-analizlerden biri olan Boyle ve ark.'nın çalışmasında diyabet hastalarında meme kanseri incelenmiştir. Bu çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda meme kanserinde %27 artış görülmüştür ancak insülin kullanımının çok daha yoğun olduğu tip 1 diyabetli veya gestasyonel diyabet öyküsü olan hastalarda herhangi bir artış saptanmamıştır<sup>54</sup>.

İnsülin glarjin ile ilgili tartışma *Diabetologia* dergisinde yayınlanan dört çalışma ile başlamıştır<sup>55-58</sup>. Bu çalışmaların tümü birlikte değerlendirildiğinde, insülin glarjin ile kanser arasında bir ilişki gözlenmemektedir. Ancak çalışmaların birinde insülin glarjin ile meme kanseri arasında bir ilişki saptanmıştır<sup>57</sup>. Bununla beraber, daha sonra yayınlanan gözlemsel çalışmalar bu bulguyu doğrulamamıştır.

Kuşkusuz, bu konudaki son ve en doğru sözü randomize klinik çalışmalar söyleyecektir. *Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (ORIGIN)* çalışması sonlanım noktası kardiyovasküler olaylar olmasına karşın kanser verilerini de toplayan insülin glarjin ile yapılan 6.2 yıl izlemli randomize klinik çalışmadır<sup>11</sup>. Bu çalışmada insülin glarjin kullanımı ile kanser oluşumu konusunda bir fayda veya zarar gözlenmemiştir. Kanseri alt gruplarına bakıldığında da sonuçlar benzerdir.

Mevcut çalışmalar insülin tedavisinin kanser riskini artırdığına dair bir bulgu vermemektedir. Ancak genetik olarak kansere yatkınlığı olan ve yüksek doz insülin tedavisi kullanan hasta gruplarında bu konuda çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

## 58.4.6 İnkretinler ve Kanser

İlk olarak 2008 yılında, *Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1)* reseptör agonisti olan Eksenatid kullanımı ile ilişkili 30 adet akut pankreatit vakası yayınlanmıştır<sup>60</sup>. Bu vakalar ilaç başlanılmasından 4 ila 300 gün (ortalama 34 gün) sonra gelişmiş, amilaz ve/veya lipaz yükselmesi ile seyreden ve pek çoğu kendiliğinden gerileyen vakalardır. Bundan sonra yapılan hayvan çalışmalarının bir kısmında da pankreatit lehine bulgular saptanmıştır<sup>61</sup>. Bu bulgulardan sonra GLP-1 reseptör agonistlerinin akut pankreatite neden olabileceği, bu atakların sonucu muhtemelen kronik pankreatit gelişebileceği hatta bunun pankreas kanseri ile sonuçlanabileceği hipotezi gündeme gelmiştir<sup>62,63</sup>. Gerçekten de kronik pankreatit gelişen kişilerde pankreas kanseri gelişme riski, pankreatit olmayanlara göre 26 misli artmıştır<sup>64</sup>. Ancak aynı ilişkiyi akut pankreatit ile kurmak zordur. Ayrıca yapılan çalışmalarda normal bir pankreas kanal hücresinin, tümör hücresine dönüşmesi ve klonlanarak büyümesi için 12 yıla ihtiyaç gösterdiği ortaya çıkmıştır. Bu hücrelerin metastatik kapasiteye ulaşması için 7 yıl, klinik bulgu veya metastaz sayesinde tanı konulması için de 3 yıla ihtiyaç vardır<sup>65</sup>. Herhangi bir ilacın potansiyel olarak bu süreci hızlandırma kapasitesi olabilir ancak objektif bir yargıya varabilmek için en az 5-6 yıl takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Obez ve diyabetik hastalarda akut pankreatit riski sağlıklı kişilere göre 2-4 misli artmıştır. Klinik gözlem çalışmalarının pek çoğunda inkretinler ve diğer antidiyabetik ilaçlara maruz kalan hastalar arasında akut pankreatit açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu ilaçlarla sürmekte olan kardiyovasküler sonlanım noktalı çalışmalardan gelecek verilerde bu konuya bir ışık tutacaktır. Bu konuda, FDA yan etki bildirim sistemi tabanlı yapılan çalışmada inkretinler ile pankreatik kanser arasında bir ilişki tespit edilmiş ancak bu çalışma yöntem ve sonuçların güvenilirliği açısından ciddi eleştirilere maruz kalmıştır<sup>62</sup>. Pankreatit, pankreas kanseri ve inkretinler arasındaki ilişki için FDA-EMA ortak bir bildiri yayınlanarak mevcut bulgular ışığında pankreatik kanser-inkretin ilişkisi açısından ek bir önlem almaya gerek olmadığını ancak verilerin titizlikle izlenmeye devam edileceğini belirtmişlerdir<sup>66</sup>.

İnkretinler ve kanser konusunda tartışmalı diğer bir konu tiroid C-hücreli kanserler ile ilişkisidir. Fare ve sıçanlarda li-raglutide enjeksiyonu sonrası özellikle erkek sıçanlarda medüller tiroid kanseri saptanmıştır<sup>67</sup>. Bu çalışmalarda C hücrelerinde cAMP artışı ve kalsitonin uyarılması gözlenmiştir. Ancak benzer bulgular insan C hücrelerinde doğrulanmamıştır. Klinik çalışmalarda da insanlarda kalsitonin seviyelerinde anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Özellikle sıçanlarda tiroid C hücreleri üzerinde GLP-1 reseptör sayısının insan C hücrelerine göre çok daha fazla olduğu, dolayısıyla C hücre hiperplazisi ve medüller tiroid kanser gelişme riskinin türe özgün olduğu yorumları ağırlık kazanmıştır.

Sonuç olarak mevcut veriler inkretinler ve pankreas veya tiroid kanserleri arasındaki bir ilişki olduğunu kanıtlayacak düzeyde değildir<sup>68</sup>. Ancak aynı verilere bakarak kesinlikle bir ilişki olmadığını da söylemek mümkün gözükmemektedir. Bu konudaki soruların bazıları önümüzdeki yıllarda açıklanacak randomize, çok sayıda hasta içeren ve uzun takipli çalışmaların sonuçları ışığında yanıt bulabilir.

### KAYNAKLAR

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*, 367: 1747-57, 2006.
2. Czyzyk A, Szczepanik ZX. Diabetes mellitus and cancer. *Eur J Intern Med* 11: 245-52, 2000.
3. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer*, 46: 2369-80, 2010.
4. Sun G, Sangeeta RK. Cancer risk in type 2 diabetes mellitus: metabolic links and therapeutic considerations. *J Nutr Metab*, 2011, Article ID 708183, 2011.
5. Ciaraldi TP, Sasaoka T. Review on the in vitro interaction of insulin glargine with the insulin/insulin-like growth factor system: potential implications for metabolic and mitogenic activities. *Horm Metab Res*, 43: 1-10, 2011.
6. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase- mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*, 105: 311-20, 2000.
7. Yun J, Rago C, Cheong I, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science*, 325: 1103-23, 2009.
8. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 49: 2819-23, 2006.
9. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 121: 856-62, 2007.
10. Wolf I, Sadetzki S, Gluck I, et al. Association between diabetes mellitus and adverse characteristics of breast cancer at presentation. *Eur J Cancer* 42: 1077-82, 2006.
11. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 97: 1679-87, 2005.
12. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*, 50: 1365-74, 2007.
13. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4: 369-80, 2006.
14. Chao C, Page JH. Type 2 diabetes mellitus and risk of non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 168: 471-80, 2008.
15. Mitri J, Castillo J, Pittas AG. Diabetes and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*, 31: 2391-97, 2008.
16. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA*, 273: 1605-09, 1995.
17. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de Gonzalez A, et al. Type-2 diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*, 92: 2076-83, 2005.
18. Bonovas S, Filioussis K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*, 47: 1071-78, 2004.
19. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15: 2056-62, 2006.
20. Bansal D, Bhansali A, Kapil G, et al. Type 2 diabetes and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 16: 151-58, 2013.
21. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol*, 159: 1160-67, 2004.
22. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patient with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 300: 2754-64, 2008.

23. Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, et al. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia*, 53: 1867-76, 2010.
24. Duggan C, Irwin ML, Xiao L, et al. Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in woman with breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 32-39, 2011.
25. Erickson K, Patterson RE, Flatt SW, et al. Clinically defined type 2 diabetes mellitus and prognosis in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 29: 54-60, 2011.
26. Richardson LC, Pollac LA. Therapy insight:Influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nat Clin Prac Oncol*, 2: 48-53, 2005.
27. van de Poll-Franse LV, Houterman S, Janssen-Heijnen ML, et al. Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: a large population based analysis. *Int J Cancer*, 120: 1986-92, 2007.
28. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol*, 27: 3297-02, 2009.
29. Weiser MA, Cabanillas ME, Konopleva M, et al. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer*, 100: 1179-85, 2004.
30. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 33: 931-39, 2010.
31. Sadoff L. Overwhelming 5-fluorouracil toxicity in patients whose diabetes is poorly controlled. *Am J Clin Oncol*, 21: 605-07, 1998.
32. Feng J-P, Yuan X-L, Li M, et al. Secondary diabetes associated with 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens in non-diabetic patients with colorectal cancer: results from a single-centre cohort study. *Colorectal Dis*, 15: 27-33, 2012.
33. Clore JN, Thurb-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract*, 15: 469-74, 2009.
34. Hara N. Prostate carcinogenesis with diabetes and androgen-deprivation-therapy-related diabetes: an update. *Exp Diabetes Res*, 2012; 2012: 801610.
35. Pennell NA. Selection of chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cleve Clin J Med*, 2012;79 (Electronic Suppl 1): e546-50.
36. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*, 16: 1103-23, 2009.
37. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem* 275: 223-28, 2000.
38. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*, 108: 1167-74, 2001.
39. Marsin AS, Bertrand L, Rider MH, et al. Phosphorylation and activation of heart PFK-2 by AMPK has a role in the stimulation of glycolysis during ischaemia. *Curr Biol*, 10: 1247-55, 2000.
40. Winder WW, Wilson HA, Hardie DG, et al. Phosphorylation of rat muscle acetyl-CoA carboxylase by AMP-activated protein kinase and protein kinase A. *J Appl Physiol*, 82: 219-25, 1997.
41. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, et al. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation in breast cancer cells. *Cancer Res*, 67: 10804-12, 2007.
42. Inoki K, Li Y, Zhu T, et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol*, 4: 648-57, 2002.
43. Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoints. *Mol Cell*, 30: 214-26, 2008.
44. Arai M, Uchiba M, Komura H, et al. Metformin, an antidiabetic agent, suppresses the production of tumor necrosis factor and tissue factor by inhibiting early growth response factor-1 expression in human monocytes in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*, 334: 206-13, 2010.
45. Baumgarten SC, Frasor J. Inflammation: An instigator of more aggressive estrogen (ER) positive breast cancer. *Mol Endocrinol*, 26: 360-71, 2012.
46. Bosco JL, Antonsen S, Sorensen HT, et al. Metformin and incident breast cancer among diabetic woman: a population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev*, 20: 101-11, 2011.
47. Little MW, Pugh TF, Carey FJ, et al. The potential protective effect of metformin against pancreatic cancer: preliminary results from a case-control study in two UK centres. *Gut*, 60: 78-79, 2011.
48. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladdercancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*, 34: 916-22, 2011.
49. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*, 33: 1674-85, 2010.
50. Yang XL, Chan JCN. Diabetes, insulin and cancer risk. *World J Diabetes*, 3: 60-64, 2012.
51. Kurthalsz P, Schaffer L, Sarensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*, 49: 999-10005, 2000.
52. Sommerfehl MR, Muller G, Tschank G, et al. In vitro metabolic and mitogenesis signalling of insulin glargine and its metabolites. *PLoS One*, 5:e9540, 2010.
53. Yang XL, Ma RCW, So WY, et al. Addressing different biases in analysing drug use on cancer risk in diabetes in non-clinical trial settings-what, why and how? *Diabetes Obes and Metab*, 14: 579-85, 2012.
54. Boyle P, Bonial M, Koehlin A, et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 107: 1608-17, 2012.
55. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*, 52: 1732-44, 2009.
56. Jonasson JM, Ljung R, Talback M, et al. Insulin glarjine use and short term incidence of malignancies- a population based follow up study in Sweden. *Diabetologia*, 52: 1745-54, 2009.
57. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glarjine and cancer incidence in Scotland. *Diabetologia*, 52: 1755-65, 2009.
58. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 52: 1766-77, 2009.
59. Gernstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*, 367: 1319-28, 2012.
60. Ahmad SR, Swann J. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med*, 358: 1970-71, 2008.
61. Gier B, Matyavenko AV, Kirakossian D, Dawson D, et al. Chronic GLP-1 activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras (G12D) Mouse model. *Diabetes*, 61: 1250-62, 2012.
62. Elashoff M, Matyavenko AV, Gier B, Alashoff R, Butler C. Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with GLP-1 based therapies. *Gastroenterology*, 141: 150-56, 2011.
63. Butler C, Matyavenko AV, Dry S Bhushan A. Elashoff R. GLP-1 therapy and exocrine pancreas. Innocent bystander or friendly fire? *Diabetologia*, 53: 1-6, 2010.
64. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. International Pancreas Study Group. Pancreatitis and risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med*, 328: 1433-37, 1993.
65. Yachida S, Jones S Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during genetic evaluation of pancreatic cancer. *Nature*, 467: 1114-17, 2010.
66. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*, 370: 794-97, 2014.
67. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. GLP-1 agonists activate rodent thyroid C cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*, 151: 1473-86, 2010.
68. Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1 based therapies increase cancer risk. *Diabetes Care*, 36(2): 245-51, 2013.



**DİYABETTE OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS)****Doç. Dr. Zeliha Fulden SARAÇ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı, İZMİR

**ÖZET**

Uyku, temel biyolojik bir fonksiyon olup yaşam için gereklidir. Uyku kalitesi ve kantitesindeki defektler; metabolik ve kardiyovasküler disfonksiyonla ilişkilidir. Obstrüktif uyku apne sendromu (*Obstructive Sleep Apnoea Syndrome; OSAS*); uyku sırasında görülen, üst solunum yolu obstrüksiyonuyla karakterizedir. Uyku sırasında tekrarlayan nefes durmalarıyla karakterize ve hipoksemiye neden olan bir sendromdur. Hastada her saat başı 30'dan fazla apne olması; oksijen desatürasyonu, respiratuvar gücün artması ve uykudan aniden uyanma veya daha yüzeysel uyku evresine ani geçiş (arousal) ile ilişkilidir. Başlıca OSAS semptomları arasında horlama, tanıklı apne, gündüz uyuklama durumu, uykudan boğularak uyanma, sabah yorgun kalkma, baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü, depresif durum, kişilik değişiklikleri ve empotans veya libido azalması gibi durumlar sayılabilir. Hipertansif erkeklerde, uykuda solunum bozukluğu (Apne-Hipopne İndeksi -AHI >20) prevalansı; diyabetiklerde %36 iken, normoglisemik kişilerde %15 bulunmuştur.

OSAS tanısı için altın standart polisomnografidir. Diyabetik kişilerde yapılan polisomnografi uyanıklık süresinde artış ve sık uyku bölünmeleriyle ilişkilidir. Kronik uyku bozukluğunda parasempatik sistem aktivitesinde azalma görülürken; proinflamatuvar sitokinlerde, sempatik tonusta, kan basıncında, ayrıca kortizol, insülin ve glukoz düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Sık uyanma ve aralıklı hipoksi atakları sonucunda sempatik sistem aktivasyonu ile birlikte glukoz toleransında bozulma ve metabolik disfonksiyon gelişir. Tip 2 diabetes mellitus (DM) ve bozulmuş glukoz toleransı, OSAS'lı hastalarda sıkça görülür. OSAS tedavisi için Sürekli pozitif hava yolu basıncı sağlayan CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*), en iyi yöntemdir. Bu tedavinin, insülin duyarlılığında da iyileşmeyi sağladığı gösterilmiştir.

Uyku, temel biyolojik bir fonksiyon olup yaşam için gereklidir. Uyku kalitesi ve kantitesindeki defektler; metabolik ve kardiyovasküler disfonksiyonla ilişkilidir. Uyku apnesi, uyku sırasında tekrarlayan nefes durmalarıyla karakterize ve hipoksemiye neden olan bir sendromdur, Santral (merkezi) ve obstrüktif (tıkayıcı) uyku apne sendromu (*Obstructive Sleep Apnoea Syndrome-OSAS*) olarak sınıflandırılır. Santral tipte uyku apnesi nadir görülmekle birlikte; beynin solunumu kontrol eden kaslara doğru sinyaller gönderememesi sonucunda ortaya çıkar. OSAS ise uyku sırasında görülen üst solunum yolu obstrüksiyonuyla karakterizedir<sup>1</sup>. Uykuda üst solunum yolu açıklığı, nefes alma sırasında faringeal lümen içindeki hava akımına bağlı oluşan negatif basıncın kollabe edici etkisi ile üst solunum yolunu açık tutmaya çalışan güçlerin dengesine bağlıdır. Bu dengeyin farinkste kollabe edici güçler lehine bozulması nedeniyle ortaya çıkan hava yolu daralması OSAS'a yol açar. Bunun sonucunda kanda oksijen miktarı azalır, beyin bu azalmayı algılar ve uyku derinliğini azaltarak hava yolunun

tekrar açılmasını sağlamaya çalışır<sup>2</sup>. Her saat başı 30'dan fazla apne oluşan hastalarda; oksijen desatürasyonunun düşmesi, respiratuvar gücün azalması ve uykudan aniden uyanma veya yüzeysel uyku evresine ani geçiş (arousal) görülür<sup>3</sup>. Başlıca OSAS semptomları horlama, tanıklı apne, gündüzleri uyuklamada artış, uykudan boğularak uyanma, sabah yorgun kalkma, baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü, depressif durum, kişilik değişiklikleri ve empotans veya libido azalması gibi durumlardır (Tablo 1)<sup>4</sup>. Ayrıca, OSAS, araç veya makine kullanımı sırasında kazalara neden olabildiği gibi kardiyovasküler morbidite nedeni ve hipertansiyon için de bağımsız bir risk faktörüdür<sup>5</sup> (Tablo 59.1). Orta yaş grubundaki erkeklerin %4'ünde, kadınların ise %2'sinde semptomatik OSAS görülür<sup>6</sup>. Buna karşılık minimal semptomatik veya asemptomatik OSAS çok daha sık olup her 5 yetiştikten birinde rastlanır<sup>7</sup>. Obezite, OSAS için en önemli bağımsız risk faktörüdür<sup>8</sup>. OSAS'lı olgularının %60-90 kadarı kilolu veya obezdir<sup>9</sup>. Farinkste yağ infiltrasyonu sebebiyle obstrüksiyon gelişmesi kolaylaşır. Alkollü içecek

Tablo 59.1. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) ile ilişkili klinik bulgular ve komplikasyonlar<sup>4</sup>.

Klinik bulgular	Komplikasyonlar
<p><b>Demografik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Yaş &gt;45*</li> <li>Erkek cinsiyet*</li> </ul> <p><b>Semptomlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gürültülü ve habitüel horlama*</li> <li>Tanımlı noktöurnal apne*</li> <li>Gündüz uyuklamada artış</li> <li>Rahatsız uyku ve sık uyanma</li> <li>Baş ağrısıyla uyanma</li> <li>Göğüs kafesinde sıkışmayla uyanma</li> <li>Boğulma hissiyle uyanma</li> <li>Noktöurnal aritmi</li> <li>Ağız kuruluğu</li> <li>Noktöri</li> <li>Noktöurnal gastroözofagiyal reflü</li> <li>Terleme</li> </ul> <p><b>Muayene bulguları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obezite (BKİ &gt;25 kg/m<sup>2</sup>)*</li> <li>Boyun çevresi erkekte &gt;43 cm, kadında &gt;40 cm*</li> <li>Orofarinks darlığı</li> <li>Anatomik anormallikler (micrognathia, retrognathia)</li> <li>Kronik nazal obstrüksiyon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gündüz uyuklamada artış</li> <li>Kognitif ve nöropsikolojik fonksiyonlarda bozulma</li> <li>Yaşam kalitesinde azalma</li> <li>Taşıt ve makine kullanımına bağlı kazalar</li> <li>Hipertansiyon</li> <li>Bradikardi ve taşiaritmi</li> <li>Koroner arter hastalığı ve miyokard iskemisi</li> <li>Serebrovasküler olaylar</li> <li>Kardiomyopati/konjestif kalp yetersizliği</li> <li>Pulmoner hipertansiyon</li> <li>Tüm nedenlere bağlı mortalite artışı</li> <li>İnsülin direnci</li> </ul>

\*Epidemiyolojik çalışmalara göre en güçlü belirteç

ve sedatifler faringial kas tonusunda azalmaya yol açar ve gecikmiş arousal ile solunum bozukluklarını kolaylaştırır<sup>10</sup>. Yalnızca %10'luk kilo artışı ile uyku saati başına düşen ortalama apne ve hipopne sayısını gösteren apne-hipopne indeksinin (AHI) %32 arttığı saptanmıştır. Orta ve ağır uykuda solunum bozukluğu gelişme riskinin de 4 yıl içinde 6 kat arttığı gösterilmiştir<sup>11</sup>. Son yıllarda OSAS için yapılan çalışmalarda santral obezite, beden kütle indeksi (BKİ) ve boyun çevresinden bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir<sup>10</sup>. Ancak obez olmayan kişilerde de OSAS'ın insülin direnciyle ilişkisinin olduğu belirtilmiştir. Zayıf kişilerde; makroglossi, kısa boyun, 43 cm'den fazla boyun genişliği, çene ve maksillanın çökük olması gibi anatomik durumlar OSAS gelişimini kolaylaştırıcı faktörlerdir<sup>12</sup>.

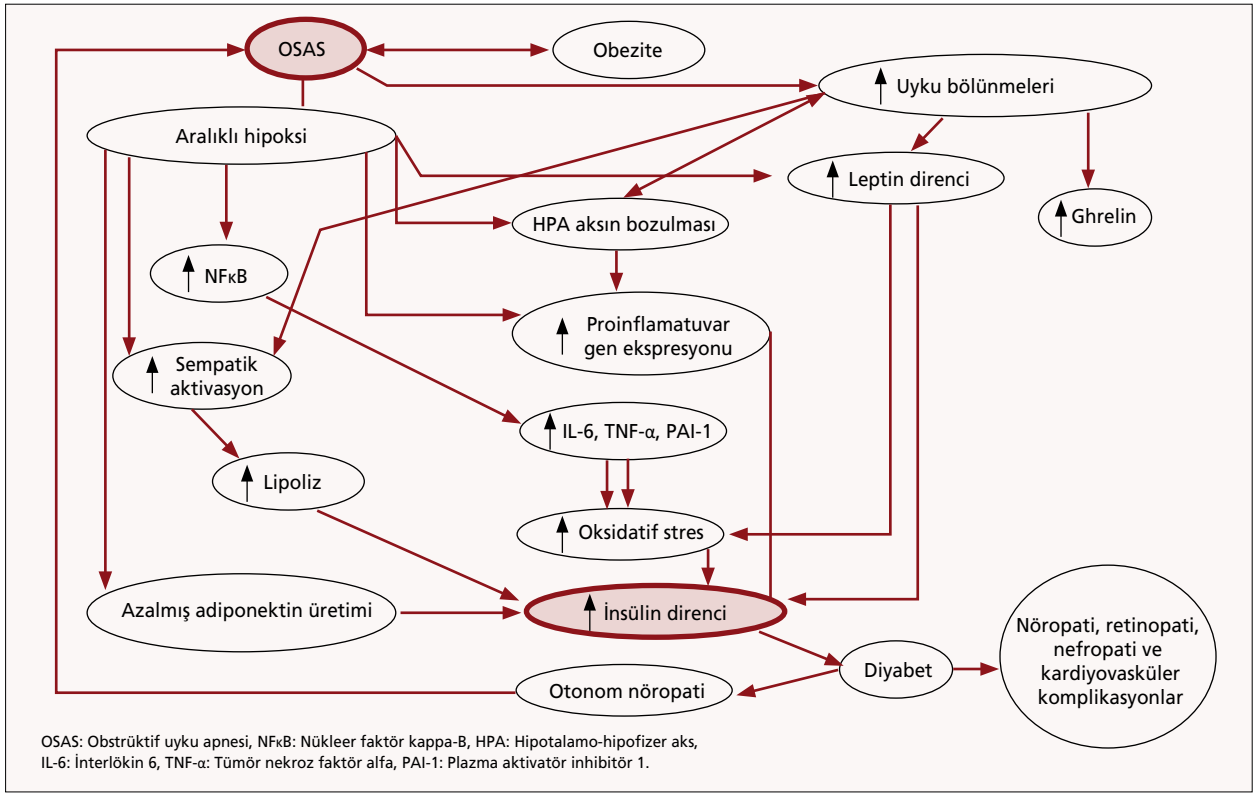
Elmasry ve ark.'larının hipertansif erkeklerde yaptığı bir çalışmada, uyku solunum bozukluğu (AHI >20) prevalansı; diyabetiklerde %36 iken, normoglisemik kişilerde %15 bulunmuştur<sup>13</sup>.

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı için altın standart polisomnografi'dir. Bu çalışma; horlama, pulse oksimetre, elektrokardiyogram (EKG), göz hareket aktivitesi (REM uykusunun gösterilmesi), elektroensefalogram (EEG, uyku devrelerinin gösterilmesi), nazal/oral hava akımı, göğüs ve karın duvar hareketlerinin izlenmesini sağlar<sup>14</sup>. Diyabet; uykuya dalmada bozukluk (%21.1), uykunun devamında bozukluk (%21.9) ve gündüz uyuklama artışı (%12.2) ile ilişkilidir<sup>14</sup>. Diyabetli kişilerde yapılan polisomnografi; uyanıklık süresinde artış ve sık uyku bölünmeleriyle ilişkilidir<sup>15</sup>. Kesitsel çalışmalarda; OSAS'lı hastaların %40'ında diyabet olduğu tanımlanmıştır<sup>13,16</sup>. Diyabetik otonom nöropatide; kalp atım hızı değişkenliğinin azalması ve solunumun santral kontrolün bozulması yoluyla ventilasyonda bozulma görülür.

Otonom nöropatili diyabetik hastaların %25'inde OSAS saptanmıştır<sup>17</sup>. Uyku apnesi olan kişilerde; postprandiyal uykuya eğilim, düşük konsantrasyon, yorgunluk ve depresyon görülür. Ancak bu semptomlar, diyabetlilerde de görülebildiği için ayırıcı tanıda gecikmeye neden olabilir. Sık uyanma ve aralıklı hipoksi atakları, sempatik sistem aktivasyonuna yol açarak glukoz toleransında bozulma ve metabolik disfonksiyona sebep olur<sup>18</sup>. Noktöri, uyku bölünmeleriyle pozitif ilişkilidir. Ancak noktöri, hiperglisemi, üriner sistem infeksiyonu veya OSAS'lı hastalarda, sağ atriumdan sekresyonu olan atriyal natriüretik peptid ile ilişkilidir. Aralıklı hipoksi nedeniyle; polisomnografi bozuk çıkar. REM uykusunun yetersizliği; anksiyete ve artmış iştah artışı ile sonuçlanır<sup>19</sup>.

Kronik uyku bozukluğunda parasempatik sistem aktivitesinde azalma ile birlikte sempatik tonus ve kan basıncında artış görülürken; proinflatuvar sitokinler, kortizol, insülin ve glukoz düzeylerinde artışlar saptanmıştır<sup>20</sup>. Tip 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransı OSAS'lı hastalarda sıkça görülür. Uyku apnesi insülin duyarlılığında ve beta hücre fonksiyonunda azalmayla bağlantılıdır. Ayrıca sık horlamanın, glukoz toleransında azalma ve yüksek HbA1c düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>21</sup>. İnsülin tedavisi uygulanan diyabetik kadınlarda yapılan bir çalışmada, OSAS olanlarda, daha yüksek insülin dozlarının kullanıldığı saptanmıştır<sup>22</sup>.

Obstrüktif apne, oksijen desatürasyonu ile sonuçlanan, aralıklı hipoksi ile ilişkilidir. Obez olmayan farelerde yapılan bir çalışmada, 9 saat süreyle aralıklı hipoksi oluşturulduğunda, insülin direnci geliştiği hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniğiyle gösterilmiştir<sup>23</sup>. Otonom sinir sistemine kimyasal blokaj yapılarak insülin direncindeki bu artışın, sempatik sinir sisteminden bağımsız olarak sabit kaldığı görülmüştür. Ayrıca, aralıklı hipoksi, glukokortikoid düzeylerinde artışa



Şekil 59.1. İnsülin direnci ve OSAS arasındaki ilişkiyi destekleyen mekanizmalar<sup>33</sup>

neden olabilmektedir. Benzer şekilde, obez farelerde yapılan bir çalışmada aralıklı hipoksinin 12. haftasında, insülin direncinde artış görülür<sup>24</sup>. Sistemik inflamatuvar belirteçlerdeki [interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP), ürik asit, fibrinojen] artış belirgindir. Düşük leptin düzeyleri ile aralıklı hipoksi ve insülin direnci arasındaki bağlantıyı oluşturduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Leptin replasmanı yapılan hayvanlarda, insülin direncinden korunulduğu görülmüştür<sup>25</sup>. Aralıklı hipoksiyle birlikte gelişen insülin direnci, oksidatif stres artışıyla diyabeti başlatır<sup>26</sup>. Uzun dönem (8 hafta) aralıklı hipoksi oluşturulan hayvan modellerinde NADPH oksidaz proteinler, oksidatif zararı ve proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu uyararak için aktif olur<sup>27</sup>. Ayrıca, tekrarlayan aralıklı hipoksilerle bağlantılı oksidatif stres artışı sonucunda yüksek oranda reaktif oksijen ürünlerinin geliştiği ve ghrelin düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır<sup>28</sup>. Uyku bölünmesiyle bağlantılı olarak ACTH ve kortizol sekresyon kapasitesi, sabahın erken saatlerinde yüksek iken; akşamın geç saatlerinde düşük bulunmuştur<sup>29</sup>. Akut uykusuzluk, hipotalamo-hipofizer-adrenal fonksiyon değişiklikleri ile birlikte, akşam kortizol konsantrasyonunun yüksekliğiyle bağlantılıdır. Benzer şekilde, hipoksinin oluşturduğu nöro hormonal strese yanıt olarak plazma epinefrin düzeyinde artış görülür<sup>30</sup>. Katekolaminlerin artışıyla hiperinsülinemi oluşur, glukoneoliz ve glukoneojenez gelişir<sup>31</sup>. Otonom nöropatili, obez olmayan tip 1 DM'li hastalarda da uyku bozukluğunda artış

olduğu gösterilmiştir<sup>32</sup>. Şekil 1'de insülin direnci ve OSAS arasındaki ilişkiyi destekleyen mekanizmalar gösterilmiştir<sup>33</sup>.

Yaş ilerledikçe OSAS prevalansında artış görülür<sup>34</sup>. Yaşlılarda yapılan polisomnografik incelemelerde santral veya miksoyaylardan ziyade obstrüktif tipte apne bildirilmiştir<sup>35</sup>. Ayrıca, yaşın ilerlemesiyle yağ dokusunda artış olurken, yağsız dokuda azalma görülür. Yaşa bağlı OSAS gelişme riskinin altındaki başlıca nedenler; kilo artışı, akciğer kapasitesinde azalma, üst hava yollarının kollapsa yatkınlığı, uyku kesintilerinde artış ve yavaş dalgalı uykunun azalmasına ek olarak; kas gücü, solunum kontrolü ve tiroid fonksiyonlarında azalma olarak sayılabilir<sup>36</sup>.

İnsülin direncinin diyabet ve metabolik sendrom patogenezindeki rolü iyi bir şekilde tanımlanmıştır. OSAS, insülin direnci ve hepatosteatoz birlikteliğine ait kanıtlar mevcuttur. Uyku süresince, apne ve hipopne görülen alkol kullanmayan kişilerde; vücut ağırlığından bağımsız olarak karaciğer enzimlerinde artış ve karaciğer biyopsisinde belirgin olarak yağlanma ve fibrozis olduğu saptanmıştır<sup>37</sup>. Apneli hastalarda periyodik hipoksemi, sempatik stimülasyon ve stres hormonlarının salınımı karaciğer hasarıyla ilişkilidir. Alkol kullanımının da karaciğer fibrozisi olan hastalarda, ek olarak OSAS gelişimini artırıcı rolü vardır. Deneysel kanıtlar, OSAS'ın lipid homeostazını bozduğu ve non-alkolik karaciğer yağlanmasını kötüleştirdiği yönündedir. Prospektif bir

çalışmada yeni tanı almış, ağır OSAS hastalarında, karaciğer enzimlerinin 3 kat arttığı gösterilmiştir<sup>38</sup>.

Testosteron düşüklüğü, uyku apneli hastalarda üst hava yollarında kollaps gelişimini kolaylaştırır. Ayrıca uyku apneli erkeklerde, hipoksi ve uyku bölünmeleriyle ilişkili olarak testosteron düzeylerinde düşüklük görülür. Seksüel disfonksiyon, OSAS'ın bilinen sonuçlarından biridir. Ancak seksüel disfonksiyonlu hastalara testosteron tedavisi uygulanması da OSAS gelişimini kolaylaştırabilir. Dişi seks hormonları, OSAS'a karşı koruyucu görünmektedir. Uyku apnesi, premenopozal dönemde sıklıkla görülmez. Ancak, menopoz sonrasında, erkeklerde görülme sıklığına ulaşır<sup>39</sup>. Polikistik over sendromunun (PKOS); uyku apnesi ve gündüz uykuya eğilim için risk oluşturduğuna dair kanıtlar mevcuttur<sup>40</sup>. Bu nedenle kuşkulu hastalar, bu açıdan değerlendirilmelidir<sup>4</sup>.

Obstrüktif uyku-apne sendromu tedavisi için, sürekli pozitif hava yolu basıncı (*Continuous Positive Airway Pressure*; CPAP) uygulaması en iyi yöntemdir. Bu tedavinin insülin duyarlılığında iyileşmeyi sağladığı da bildirilmiştir. Benzer şekilde, OSAS ve tip 2 DM'li 4 hastada CPAP'nin yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. OSAS olan 28 erkek hastada; 3 hafta süreyle CPAP tedavisi sonucunda açlık insülin düzeyleri ve insülin direncinde (HOMA ile ölçülmüştür) azalma olduğu saptanmıştır<sup>41</sup>.

Yapılan çalışmalarda CPAP tedavisiyle, IL-6, hsCRP düzeylerinde azalma sağlanmasıyla birlikte, mikrovasküler komplikasyonlarda gerileme bildirilmiştir. OSAS'ta inflamatuvar belirteçlerin artışı, endotelial düzenleyici faktörlerin azalması ve insülin direncinin artması ile ilişkili olarak diyabetik retinopati riski yüksektir<sup>42</sup>. OSAS ile ilişkili olarak *gevşek göz kapağı sendromu*, ön iskemik optik nöropati, optik nöropati, glokom, papilla ödemi ve intrakraniyal basınç artışına sekonder gelişen çeşitli göz hastalıkları bildirilmiştir. Uyku apnesinin CPAP ile tedavi edilmesiyle, hipokseminin düzeldiği ve retina üzerine de olumlu etkilerin olduğu gösterilmiştir<sup>43</sup>.

Eğer sorun CPAP ile düzelmeyorsa, ya da hasta CPAP'a uyum sağlayamadıysa veya hastalık çok ağır seyretmeye başlamışsa cerrahi yöntem tercih edilebilir<sup>44</sup>. Uygulanabilecek cerrahi girişimler; uvulopalatofaringoplasti (UPPP), lazer destekli uvuloplasti (LAUP), uvulopalatofaringoplasti, lingual tonsillektomi (tonsili büyük olanda), palatofaringoglossoplasti, uvulopalatofaringoglossoplasti, somnoplasti veya radyofrekans (RF) ile dil ve/veya yumuşak damak-uvula dokularının hacimsel küçültülmesidir. Ayrıca, seçilmiş vakalarda koter destekli palatal sertleştirme operasyonu, epiglottidektomi (eptoplasti) ve linguoplasti ile birlikte lazer destekli orta hat epiglottoplasti gibi faringeal yumuşak doku cerrahileri de uygulanabilir<sup>45,46</sup>.

*Huzursuz bacak sendromu* diyabetik hastalarda yüksek sıklıkta görülür. Huzursuz bacak sendromu olan veya olmayan tip 2 DM hastalarında, HbA1c'yle tanımlanan kötü glikemik kontrol, uyku bozukluğuyla ilişkilidir<sup>47</sup>.

Sonuçta diyabet, OSAS ile sıkı ilişkilidir. İyi glikemik kontrolün, OSAS gelişimini önleyici olduğu kadar, CPAP tedavisinin etkinliğini de artırıcı etkisi vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, et al. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Sleep*, 24: 469-70, 2001.
2. Lee-Chiong TL Jr. Monitoring respiration during sleep. *Clin Chest Med*, 24: 297-306, 2003.
3. Kohler M, Pepperell JCT, Casadei B, et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J*, 32(6):1488-96, 2008.
4. Iyer S.R. Sleep and type 2 diabetes mellitus- clinical implications. *J Assoc Physicians India*, 60: 42-7, 2012.
5. Lopez-Jimenez F, Sert Kuniyoshi FH, Gami A, et al. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease: part II: contemporary reviews in sleep medicine. *Chest*, 133: 793-804, 2008.
6. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 328: 1230-5, 1993.
7. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, 165(9): 1217-39, 2002.
8. Gordon P, Sanders MH. Positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 60: 68-75, 2005.
9. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*, 284: 3015-21, 2000.
10. Berry RB, Desai MM, Light RW. Effect of ethanol on the efficacy of nasal continuous positive airway pressure as a treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*, 99: 339-43, 1991.
11. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax*, 46: 85-90, 1991.
12. Ip MSM, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*, 165: 670-6, 2002.
13. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med*, 249:153-161, 2001.
14. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles, Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California, 1968.
15. Gislason T, Almqvist M. Somatic diseases and sleep complaints. *Acta Med Scand*, 221: 475-81, 1987.
16. Botros N, Concato J, Mohsenin V, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med*, 122: 1122-7, 2009.
17. Ficker JH, Dertinger SH, Siegfried W, et al. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. *Eur Respir J*, 11: 14-9, 1998.
18. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiology*, 99: 1998- 2007, 2005.
19. Sleep. In: Tabers Cyclopedic Medical Dictionary. 1st Edition. Ed Thomas Clatton L Pub Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. New Delhi, 1998, p. 1772.
20. Lamond N, Tiggemann M, Dawson D. Factors predicting sleep disruption in type II diabetes. *Sleep*, 23: 415- 6, 2000.
21. Boyer S, Kapur V. Obstructive sleep apnea: its relevance in the care of diabetic patients. *Clinical Diabetes*, 20 (3): 126-32, 2002.
22. Hermans MP, Ahn SA, Mahadeb YP, et al. Sleep apnoea syndrome and 10-year cardiovascular risk in females with type 2 diabetes: relationship with insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev*, 29: 227-34, 2013.
23. Mc Ewen BS. Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor. Allostasis and allostatic load. *Metabolism*, (10 Suppl 2): 20-3, 2006.
24. Joo S, Lee S, Choi HA, et al. Habitual snoring is associated with elevated hemoglobin A1c levels in non-obese middle-aged adults. *Journal of Sleep Research*, 15: 437-44, 2006.



25. Iiyori N, Alonso LC, Li J, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med*, 175(8): 851-7, 2007.
26. Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol*, 552(Pt 1): 253-64, 2003.
27. Carpagnano GE, Resta O, Pergola GD, et al. The role of obstructive sleep apnea syndrome and obesity in determining leptin in the exhaled breath condensate. *J Breath Res*, 4(3): 036003, 2010.
28. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med*, 50(5): 567-75, 2011.
29. Zhan G, Serrano F, Fenik P, et al. NADPH oxidase mediates hypersomnolence and brain oxidative injury in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 172(7): 921-9, 2005.
30. Xu W, Chi L, Row BW, et al. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience*, 126(2): 313-23, 2004.
31. Spigel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354: 1435-9, 1999.
32. Perfect MM, Patel PG, Scott RE, et al. Sleep, glucose, and daytime functioning in youth with type 1 diabetes. *Sleep*, 35(1): 81-8, 2012.
33. Czupryniak L, Loba J, Pawlowski M, et al. Treatment with continuous positive airway pressure may affect blood glucose levels in nondiabetic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 28: 601-3, 2005.
34. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med*, 328: 1230-5, 1993.
35. Ancoli Israel S, Kripke DF, et al. Sleep disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep*, 14: 486-495, 1991.
36. Bliwise DL. Normal aging. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd Edition. Eds: Kryger R, Roth T, Dement WC. Saunders, 26-42, 2008.
37. Douglas N. Sleep apnea. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition Eds: Fauci AS, Braunwald E, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Kameson JL, Loscalzo J. McGraw Hill, 2008; 1665-7.
38. Tanne F, Gagnadoux F, Chazouilleres O, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology*, 126: 313-23, 2005.
39. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*, 162: 1-6, 2001.
40. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 517-20, 2001.
41. Lindberg E, Berne C, Elmasry A, et al. CPAP treatment of a population based sample-what are the benefits and the treatment compliance? *Sleep Medicine*, 7: 553-60, 2006.
42. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest*, 119: 1085-91, 2001.
43. McNabb AA. The eye and sleep. *Clin Experiment Ophthalmol*, 33: 117-25, 2005.
44. Hukins CA. Obstructive sleep apnea – management update. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2(3):309-26, 2006.
45. Grisius R, Moore DJ. Miscellaneous prostheses, Obstructive sleep apnea. In: Beumer J, Curtis TM, Marunick MT. Maxillofacial rehabilitation: Prosthodontic and surgical considerations. 2nd Ed., St. Louis, ABD, 1996, 515.
46. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Maxillary, mandibular, and hyoid advancement for treatment of obstructive sleep apnea: a review of 40 patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 48: 20-26, 1990.
47. Cuellar NG, Rattcliffe SJ. A comparison of glycemic control, sleep, fatigue and depression in type 2 diabetes with and without restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med*, 4: 50-6, 2008.



KISIM: 13

## **ÖZEL GRUPLARDA DİABETES MELLİTUS**



**Doç. Dr. Şükran POYRAZOĞLU, Prof. Dr. Rüveyde BUNDAK**

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme-Gelişme ve Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İSTANBUL*

### ÖZET

Çocukluk döneminin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğu olan diabetes mellitus, tek bir hastalık tablosu olmayıp etyoloji, patogenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur. Tip 1 diyabet çocukluk döneminde en sık görülen tiptir. Tip 2 diyabet prevalansı çocukluk yaş grubunda obezitenin ve fiziksel hareketsizlik oranının artmasına bağlı olarak artmaktadır. Çocukluk döneminde görülen diğer bir diyabet tipi ise, tek bir gende mutasyon veya mutasyonların kalıtsal olarak geçmesiyle ortaya çıkan beta hücre işlevinde bozuklukla seyreden 'monogenik diyabet'tir. Ketoasidoz, diyabetin çocuklarda sık görülen ciddi bir komplikasyonudur. Diyabetin çocukluk yaşlarında görülen komplikasyonlarının büyük bölümü iyi izlem ile önlenilmektedir.

Çocukluk dönemi diyabeti, diyabetin geniş bir aralıktaki farklı tiplerini içeren özel bir tanı alanıdır ve tek bir hastalık tablosu olmayıp etyoloji, patogenez ve genetik yönden farklılıklar gösteren hastalıklar grubudur. Diyabet, çocukluk ve adölesan döneminin en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğudur. Çocuklarda görülen diabetes mellitusun %97'si tip 1 diyabetir. Tip 2 diyabetin ise erişkin dönemde daha sık görülmekle birlikte, çocukluk yaş grubunda obezite ve fiziksel hareketsizliğin artmasına bağlı olarak prevalansı artmaktadır. Diğer bir diyabet tipi ise, tek bir gende mutasyon veya mutasyonların kalıtılması ile ortaya çıkan (dominant veya resesif kalıtım veya de novo mutasyon), beta hücre işlevinde bozuklukla giden monogenik diyabet (örneğin: gençlerde görülen erişkin tip diyabet; maturity onset diabetes of the young: MODY) formlarıdır<sup>1-5</sup>.

Diabetes mellitus etyolojisi ve patofizyolojisi diğer bölümlerde anlatılmıştır. Çocuklarda da aynı olduğu için bu bölümde anlatılmayacaktır.

## 60.1 TIP 1 DİABETES MELLİTUS

### 60.1.1 Epidemiyoloji

Çocukluk yaş grubunda tip 1 diyabet insidansı bölgeler ve ülkelere göre farklılıklar göstermekle birlikte son 30 yılda hızlı bir artış göstermiş ve diyabet başlangıç yaşı giderek düşmüştür. Tip 1 diyabet insidansı Güney Amerika ve Çin'de <1/100.000/yıl; buna karşılık İsveç, Norveç, Portekiz, İngiltere, Kanada ve Yeni Zelanda'da  $\geq 20/100.000/yıl$ ; Sardunya ve Finlandiya'da ise  $37/100.000$  bulunmuştur. Türkiye'de 1996 da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası diyabet insidansı  $2.52/100.000/yıl$  bulunmuştur. Hemen tüm ülkelerde tip 1 diyabet insidansı giderek artmaktadır. Son yıllarda 5 yaşın altındaki çocuklarda artış göstermektedir<sup>6,7</sup>.

## 60.1.2 Klinik Bulgular ve Tanı

Çocuk diyabetinin klinik gidişi, akut başlangıç, remisyon (balayı), şiddetlenme ve total diyabet evreleri olarak belirlenir. Poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı diyabetin klasik semptomlarıdır. Semptomlar günler, hatta haftalar içinde gelişebilir. Genellikle bu süre bir aydan kısadır. Bazen ilk dikkati çeken bulgu, idrar kontrolünü edinmiş bir çocukta gece yatağını ıslatma olabilir. Sık rastlanan diğer bulgular yorgunluk ve letarjidir. Başlangıçta belirtiler hafif olup bazen aile tarafından fark edilmeyebilir. Daha sonra metabolik bozukluk hızla ilerleyerek hasta kusma, Kusma, solunumu, hava açlığı, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, dehidratasyon, şuur bulanıklığı ve sonuçta koma tablosuyla kliniğe gelebilir. Puberte dönemindeki kız çocuklarında piyojenik deri infeksiyonları ve monilyazise bağlı vajinit, bazen tanı sırasında rastlanılabilen bulgulardır. Bazı vakalar batındaki hassasiyet nedeniyle apandisit veya hiperpne nedeniyle pnömoni gibi yanlış tanı alabilir<sup>1,3,4,8,9</sup>.

Yeni tanı konmuş diyabetli çocukların birçoğunda başlangıçtan kısa bir süre sonra insülin gereksiniminde azalma görülür. Balayı dönemi olarak adlandırılan bu dönem insülin salgılanmasında kısmi iyileşmeye bağlı olarak metabolik bozukluğun geçici düzelmesidir. Vakaların yaklaşık %65'inde bu kısmi iyileşme (kısmi remisyon) çok belirgin olup insülin gereksinimi 0.5 IU/kg/gün altına iner. En düşük insülin gereksinimine tedavinin başlamasından 2-8 hafta sonra ulaşılır. Bu geçici iyileşme dönemi aylarca sürebilir, bazı vakalarda 1-2 yıla kadar uzayabilir. Bununla birlikte ailenin ve çocuğun kronik hastalık durumuna alışması açısından psikolojik nedenlerle bu dönemde 0.1 IU/kg/gün gibi hipoglisemi oluşturmayacak çok küçük insülin dozlarının verilmesi istenir. Balayı dönemi tanımı izleyen ilk yıl içinde ortaya çıktığından daha sonraki yıllarda görülebilecek bir remisyon inceleme gerektirir. Bu tür geç remisyonun en sık nedeni hipotiroidi gibi endokrin bir bozukluk olabilir. Hastalığın ortaya çıkışından sonra ilk birkaç yıl içinde endojen insülin yapımının giderek kaybıyla klinik ve biyokimyasal bulgular şiddetlenir ve hasta total diyabet dönemine girer<sup>1,8-10</sup>.

## 60.1.3 Tedavi

Çocuklarda tedavi ve izlemlerin diyabet konusunda uzman bir çocuk hekimi, diyabet hemşiresi, diyetisyen ve psikologdan oluşan bir ekip tarafından yapılması uygundur. Diyabetik çocuk ve ailesi, öğretmeni, okul doktoru, hasta ve hastalık konusunda bilgilendirilmelidir. İyi bir kontrol ancak ailenin tümünün tedavi programı konusunda bilgili ve istekli olması ile sağlanır. Bu nedenle hasta ve ailesinin sürekli eğitimi, yaşam boyu devam eden hastalığın uygun tedavisi için ön koşuldur. Hasta ve ailesinin diyabet tedavisi konusunda eğitimi önemlidir. Eğitim programları çocuğun yaşı, ilgisi ve ailenin sosyokültürel durumu dikkate alınarak düzenlenmelidir. Hastalığın tanısı konduktan sonra ilk günlerde tanının getirdiği üzüntü ve tedirginlik hasta ve ailesinin

bilgiden yararlanmasını güçleştirir. Bu nedenle başlangıçta eğitim sınırlı tutulmalı ve öncelikle çocuk ve ailenin sorularına yanıt verilmelidir. Daha sonra diyabetin tedavisi ve izlemi konusunda bilgi verilir.

### 60.1.3.1 İnsülin tedavisi

Çocuklarda diyabetin başlangıcında veya ketoasidozdan iyileştikten sonra ortalama günlük toplam insülin dozu 0.5-1IU/kg'dir. Beslenmeye paralel fizyolojik insülin artışını daha iyi sağlamak için çoğul doz (yoğun) insülin tedavisi kullanılmaktadır. Bu uygulamanın değişik alternatifleri olmakla birlikte en çok kullanılan model 4 doz olarak 3 öğünde hızlı etkili analog insülin ve akşam uzun etkili analog insülin şeklindedir. Küçük yaşlarda düşük dozlarda insülin gerektiği durumlarda ticari uygun sulandırıcılar kullanılabilir. Ticari olarak değişik oranlarda hazırlanmış kısa ve orta etkili insülin karışımları vardır, ancak karışım insülinlerde çocuklarda insülin değişimlerinde istenen esneklik sağlanamadığından pek tercih edilmezler. Hızlı etkili insülin analogları postprandiyal yükselmeler ve geç postprandiyal hipoglisemi riski azalır. Bunun yanı sıra yemekten hemen önce veya hemen sonra yapılabildiğinden tedavide bir esneklik sağlanabilmektedir. Uzun etkili analoglar gün boyu belirli bazal insülin düzeyini sağlamak amacıyla kullanılır. Çocuklarda 6 yaş üzerinde önerilir. *Glargin* insülin başlangıçta günde tek doz olarak başlanır. Küçük çocuklarda noktürnal hipoglisemiye karşı sabah verilmesi tercih edilir. Erken saatte enjeksiyon için uyanmak istemeyen çocuklarda ise tedavide esneklik sağlanması nedeniyle gece yatmadan önce enjeksiyon yapılabilir. Diğer uzun etkili analog olan *detemir* insülinin bazal komponent olarak çocuklarda günde 2 kez uygulanması gerekebilir. Yapılan çalışmalar yoğun insülin tedavisinin balayı süresini uzattığını, mikrovasküler komplikasyonların başlamasını geciktirdiğini veya ilerlemesini önlediğini göstermiştir. Yoğun insülin tedavisinin bir diğer uygulama şekli insülin pompalarıdır. İnsülin pompaları ile 24 saat boyunca bazal insülin dozu sağlanır ve öğünlerde bolüs insülin verilir. Çocuklarda pompa tedavisiyle daha esnek bir yaşam sağlandığı, HbA1c değerlerinin düştüğü ve hipoglisemi sıklığında azalma olduğu belirtilmektedir<sup>1,8-11</sup>.

### 60.1.3.2 Tıbbi beslenme tedavisi

Diyabet tedavisinde amaç çocuğun yaşı, cinsiyeti, kilosu, beslenme alışkanlıkları ve aktivitesine uygun bir beslenme ile optimal büyüme ve gelişmesini sağlamak, ideal vücut ağırlığını korumak, obeziteden kaçınmak, hipo- ve hiperglisemi ile kronik komplikasyonları önlemek ve çocuğun yaşam kalitesini yükseltmektir.

Önerilen kalori alımı sağlıklı çocuklarda olduğu gibi ilk 10 kg için 100 kal/kg/gün, ikinci 10 kg için 50 kal/kg/gün ve 20 kg'nin üstü için 20 kal/kg/gün olarak hesaplanır. Buna göre örneğin 30 kg olan bir çocuğun kalori gereksinimi  $1000+(10 \times 50)+(10 \times 20)=1700$  kaloridir. Enerjinin %55'i karbohidrat, %35'i yağ ve %15'i proteinden sağlanmalıdır.

Diyabet beslenmesinde artık karbonhidratlar kısıtlanmamakta, ancak bunların %70'inin nişasta gibi kompleks karbonhidratlardan sağlanması önerilmektedir. Rafine şekerlerde bulunan glukoz gibi monosakkaridler hızla emilerek kan glukoz düzeylerinde ani yükselmelere neden olduğundan kaçınılmalıdır. Süt, meyve ve sebzelerde bulunan basit karbonhidratların alınmasında sakınca yoktur. Gelişigüzel alınmadığı takdirde sükröz içeren besinlerin tüketilmesinde de sakınca yoktur. Lifli besinler postprandiyal glukoz düzeyini düşürdüğünden beslenmede bunlara yer verilmelidir. Günlük alınacak lif miktarı 2 yaşından büyük çocuklar için (çocuğun yaşı + 5 g/gün) formülü ile hesaplanır. Zira lifli besinlerin fazla alınmaları durumunda mineral emilimi bozulabilir. Sakkarin, aspartam, asesülfam K, siklamat gibi ürünler tatlandırıcı olarak kullanılabilir. Beslenmede hayvansal kaynaklı yağların oranı azaltılmalı, bitkisel kaynaklı tekli ve çoklu doymamış yağlara ağırlık verilmelidir. Yüksek protein alımı böbrek fonksiyonunu etkileyeceğinden diyabetik nefropatili çocuklarda diyetdeki protein oranı %8'e kadar (0.9-1.1 g/kg/gün) düşürülebilir. Diyabetlilerde günlük alınması önerilen sodyum miktarı sağlıklı kişilerde olduğu gibidir<sup>1,8-11</sup>.

Diyabetli bireylerde öğün sayısı üç ana, üç ara öğün şeklinde düzenlenir. Toplam kalorisinin %20'si sabah, %20'si öğle ve %30'u akşam yemeğinde, ara öğünler sabah-öğle arası (kuşluk), akşamüstü ve gece yatmadan önce kalorisinin %10'u şeklinde verilir. Büyük çocuklarda sabah-öğle arası öğün bazen kaldırılabilir, bu durumda %10 kalori öğleye eklenir. Ayrıca kullanılan insülin tedavisine göre ara öğünlerde değişiklik yapılabilir. Diyabetli çocuklara ve ailelere yaşa uygun kalori içeren beslenme örnekleri anlatılmalı, besin değişimlerine ilişkin bilgi verilmelidir. Çocuğun psikolojisi de göz önüne alınarak özel günlerde değişikliklere izin verilmelidir<sup>1,8-11</sup>.

Postprandiyal glisemik yanıtı etkileyen en önemli besin elemanı karbonhidratlardır. Son yıllarda hızlı ve uzun etkili insülin analoglarının uygulamaya girmesiyle, diyabetli kişide daha iyi bir glisemi kontrolü ve beslenmede bir serbestlik sağlaması açısından alınan karbonhidrat miktarına (sayımına) göre insülin karbonhidrat oranı hesaplanarak öğünlerde verilecek insülin dozları ayarlanmasına gidilmektedir<sup>1,8-11</sup>.

### 60.1.3.3 Egzersiz (fiziksel aktivitenin artırılması)

Düzenli egzersiz tip 1 diyabet'li çocuklarda tedavinin önemli bir parçasıdır. Ancak hastanın egzersiz öncesi ve sonrası kan glukozunun bilinmesi yararlıdır. Eğer egzersiz sırasında ve izleyen saatlerde hipoglisemi oluşuyorsa, hastanın ek kalori alması veya insülin dozunu azaltması gerekir. Hastada ertesi gün aktivite artacaksa gece yapılan veya ertesi sabah yapılan uzun etkili insülin dozu %10-20 oranında azaltılmalıdır. Bazen aktivite günü yapılan hızlı etkili insülin dozunun da azaltılması gerekebilir. Özellikle yarışmalı spor aktivitelerinde başlangıçta epinefrin ve kortizol artışıyla kan glukozunda yükselmeler olabilir. Ancak çoğu kez ilave

kısa etkili insüline gerek olmadan kan glukozu kendiliğinden düşer. Egzersiz zamanı insülin etkisinin en çok olduğu döneme rastlatılmamalı ve hastanın yanında glukoz tableti, şeker ya da şekerli içecekler bulundurulmalıdır. Diğer yandan kötü metabolik kontrollü (kan glukozu >300 mg/dL) hastalarda egzersiz, insülin karşıtı hormonları uyandır ve metabolik tabloyu daha da bozarak diyabetik ketoasidoza (DKA) yol açabilir. Nöropati ve proliferatif retinopati komplikasyonlarının olması durumunda da egzersizde çok dikkatli olunmalıdır<sup>1,8-11</sup>.

### 60.1.3.4 Diyabetik ketoasidoz

**DKA tanısı:** Diyabetik ketoasidoz tanısında, öncelikle diğer asidoz ve koma nedenleri (hipoglisemi, üremi, laktik asidoz, salisilat zehirlenmesi, kafa içi lezyonlar, metabolik asidozla giden gastroenterit, vb) ayırt edilmelidir. Klinik bulguların yanı sıra hiperglisemi (>200 mg/dL), asidoz (pH<7.3), düşük bikarbonat düzeyi (<15 mEq/L), glukozüri ve ketonüri varlığı DKA tanısına götürür. Ağır asidoz pH <7.1 ve bikarbonat düzeyi <5mEq/L olarak belirlenir. Serum sodyum ve potasyum düzeyleri düşük, normal veya yüksek bulunabilir. DKA'da başlıca artan keton cismi 3 beta-hidroksibütiratır (3β-OHB). Ancak idrarda keton cisimlerini ölçmek için rutinde kullanılan nitroprussid, asetoasetatla reaksiyona girmesine karşılık, 3β-OHB ile reaksiyon vermez. Mümkünse kan 3β-OHB düzeyleri de ölçülmelidir. Kan keton düzeyinin >0.6mmol/L olması hiperketonemi olarak kabul edilir<sup>1,11-13</sup>.

Hiperozmolar nonketotik durum (HHD) ve koma çocuklarda nadirdir. Ağır hiperglisemi, nonketotik asidoz, ağır dehidratasyon, hipertermi, hemiparezi veya Babinski pozitifliği gibi nörolojik bulgularla ortaya çıkan, şuur bulanıklığı veya derin koma ile seyredir. Solunum genellikle yüzeyledir, ancak bazen laktik asidoz Kussmaul solunumuyla kendini gösterebilir. Bu tablo ağır hiperglisemi (kan glukozu >600 mg/dL), pH >7.30, serum bikarbonat >15 mEq/L, ketonemi veya ketonürinin yokluğu veya hafif derecede bulunmasıyla belirlenir. Serum osmolalitesi 330 mOsm/kg veya üzerindedir ve hemokonsantrasyon serebral arteriyel ve venöz trombozlarla yol açabilir<sup>1,13</sup>.

**DKA tedavisi:** Ağır DKA vakaları ve beyin ödemi riskindeki artış nedeniyle 5 yaş altı çocukların yoğun bakım birimlerinde tedavi edilmeleri gerekir. DKA'da sıvı-elektrolit tedavisi sıvı kaybına göre 36-48 saatlik bir sürede uygulanmalıdır. Günlük sıvı gereksinimi "ilk 10 kg için 1000mL, 20-30 kg için ilave 50mL/kg ve 20 kg üzerinde ilave 20mL/kg" olarak da hesaplanabilir. DKA'lı çocukların çoğunda %5-10 düzeyinde dehidratasyon vardır. Beyin ödemi gelişme riski nedeniyle ozmolalitenin hızlı düşürülmesinden kaçınılmalıdır. Amerikan Diyabet Derneği (*American Diabetes Association: ADA*) ve Uluslararası Çocuk ve Adölesan Diyabet Derneği (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD*) tarafından hazırlanan 2006-2007 Uzlaşılı Rehberi'nde DKA tedavisinde sıvı tedavisinin 48 saatte verilmesi, ilk 1-2 saatte 10-20 mL/kg %0.9 NaCl veya Ringer

laktat uygulamasını takiben sıvının sabit hızla verilmesi önerilmektedir. DKA vakalarında sıvı içeriği en az 4-6 saat %0.9 NaCl veya Ringer laktat solüsyonu, daha sonra kan glukozu 250-300mg/dL'nin altına inince %5 glukoz içinde %0.45 veya üzeri yoğunlukta NaCl solüsyonu (düzeltilmiş serum sodyum düzeyine göre) şeklindedir<sup>1,8,11,12</sup>.

Diyabetik ketoasidozlu hastada serum glukoz düzeyi düşerken sodyum değeri 140 mEq/L düzeyine çıkıncaya kadar %0.9 NaCl verilmeye devam edilir. İlk saatten sonraki sıvılara (hasta idrar yapıyorsa) 40 mEq/L potasyum eklenir. Ancak başlangıçta serum potasyumu düşükse insülin tedavisinden önce potasyum (20mEq/L) başlanmalıdır. Bir yandan fosfat açığını kapatmak, diğer yandan hiperkloremik asidozu önlemek için potasyum klorürün yarı yarıya fosfat veya asetat solüsyonları ile karıştırılarak verilmesi önerilir<sup>1,8,11,12</sup>.

Çocuklarda insülin tedavisine, 1-2 saatlik sıvı tedavisi tamamlandıktan sonra başlanır. Regüler insülin 0.1 IU/kg/st (4 yaş altında 0.05 IU/kg/st) dozda ve sıvı-elektrolit verilen venden ayrı bir venden perfüzyon şeklinde uygulanır. İnsülin %0.9 NaCl içinde 1 IU insülin/1mL sıvı içinde olacak şekilde hazırlanır ve sabit hızda verilir. Böyle bir tedaviyle genellikle kan glukozu saatte 75-100 mg/dL kadar düşme gösterir. Kan glukozu 300 mg/dL altına düşünce insülin perfüzyonu kesilip 6 saat arayla 0.25 IU/kg dozda cilt altı insülin tedavisine geçilir. Kan glukozu bu düzeye düştüğü halde asidoz düzelmemişse (kan pH düzeyi <7.30 ve bikarbonat <15 mEq/L ise) ve anyon açığı kapanmamışsa insülin perfüzyonuna aynen veya 0.05 IU/kg/st olarak devam edilir. İntravenöz sıvının glukoz içeriği artırılarak kan glukozu 200-250 mg/dL düzeyinde tutulmaya çalışılır<sup>1,8,11,12</sup>.

Çocukluk döneminde HDD'de sıvı-elektrolit ve insülin tedavisi DKA'da olduğu gibidir. Beyin ödemeine yol açmamak için ozmolaritenin yavaş düşürülmesine dikkat edilmelidir. Yalnızca sıvı tedavisiyle serum glukoz değerinde belirgin düşme sağlanır. İnsülin tedavisi olarak 0.05 IU/kg/st İ.V. kristalize (kısa etkili) insülin perfüzyonu uygulanır<sup>1,13</sup>.

Beyin ödemi DKA'lı çocuklarda %0.5-1.5 oranında rastlanır. Çok hızlı ve hipotonik sıvı verilerek ozmotik dengenin hızlı değişikliği, fazla bikarbonat verilmesi ve glukoz düzeyi düşerken sodyum düzeyinin yükselmemesi beyin ödeminin nedenlerindedir. Baş ağrısı, davranış değişikliği, tekrarlayan kusmalar, hipertansiyon, bradikardi, anizokori, pupilla refleksinin kaybı başlıca bulgulardır ve tedavi edilmediği takdirde hastada beyin herniasyonu gelişebilir. Yukarıda sayılan bulgular ortaya çıkarsa İ.V. sıvının hızı azaltılmalıdır. Gerekirse hasta entübe edilir, 0.5-1g/kg dozda mannitol 20 dakikada İ.V. yolla uygulanır ve 1-2 saat arayla gerekirse tekrarlanabilir. Mannitole yanıtız vakalarda alternatif tedavi olarak %3 NaCl sıvısının (5-10mL/kg) 30 dakikada verilmesi önerilir<sup>1,11,12,14</sup>.

## 60.1.4 Diyabetli Çocukta İzlem

Diyabetli çocuğun izleminde öncelik evde düzenli kan glukoz kontrolü (self monitoring of blood glucose: SMBG) yapılmasıdır. İdeali sabah, öğle, akşam yemek öncesi, gece yatmadan önce ve saat 03.00-04.00 dolaylarında kan glukozu ölçümüdür. Aileden kan glukozu ölçümü yanı sıra zaman zaman idrarda glukoz ve keton tayini, hipo ve hiperglisemik reaksiyonların, beslenme ve egzersiz durumunun kaydedilmesi istenir. Gece yarısı kan glukozu ölçümünün özellikle noktürnal hipoglisemiler ve *Somogyi fenomeni* açısından önemli olduğu aileye anlatılmalıdır. İstenen kan glukozunun öğünlerden önce yaklaşık 80mg/dL, yemekten 90-120 dakika sonra 140 mg/dL civarında olması istenirse de çoğu kez bu mümkün olmadığından 60-220 mg/dL arası değerler de pratikte kabul edilebilir rakamlardır. Ayrıca noktürnal hipoglisemilere karşı yatmadan önceki kan glukozunun 120-160 mg/dL civarında tutulması istenir. Kan glukoz profilini değerlendirirken hastanın yaşı, insülin tedavi şeması, beslenme ve egzersiz durumu basta olmak üzere kan glukozunu etkileyebilecek diğer durumlar (stres, infeksiyonlar vb. gibi) göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle küçük yaş grubunda hipoglisemi riski unutulmamalıdır.

Kan glukozuna göre insülin dozunda artırma ve azaltmalar (beslenme, egzersiz vs. ile ilgili diğer nedenler dışlanmış ise) %10-15 civarında yapılabilir. Günlük rutin kan glukozu ölçümleri yanısıra hipoglisemi semptomları varsa glukoz değerleri ölçülmelidir. Ayrıca kan glukozunun >300 mg/dL olduğu durumlarda idrar ketonuna bakılmalıdır.

Uzun süreli izleminde en değerli kriter glukozile hemoglobin (HbA1c)'dir. HbA1c %6.5-7.5 arası değerler iyi kontrolü, %7.5-9.0 arası değerler orta kontrolü ve %9.0'un üzeri kötü kontrolü gösterir. Diyabetli çocuğun uzun süreli klinik izleminde 3 aylık aralıklarda büyüme ve gelişmesi, beslenme, spor aktivitelerine katılımı ve psikolojik durumu değerlendirilir, insülin enjeksiyon yerleri kontrol edilir, ayrıntılı fizik muayene yapılır ve kan basıncı ölçülür<sup>1,4,8,11,16</sup>.

### 60.1.4.1 İnfeksiyonlarda İzlem

İnfeksiyon sırasında hastada insülin gereksinimi arttığından günlük doz, toplam günlük dozun %10-20'si kadar artırılıp kısa etkili insülin şeklinde öğünler öncesinde verilmeli ve yeterli sıvı ve kalori alımı sağlanmalıdır. İnfeksiyonlarda DKA'dan korkulduğundan sık aralıklarla kan glukoz ve idrarda, mümkünse kanda keton (özellikle glukoz >250-300 mg/dL ise) bakılmalı ve aile çocuğunu yakından izlemelidir. Hastada kusmalar var ve yeterli beslenemiyorsa kan glukozu yakından izlenerek gerekiyorsa insülin dozu azaltılır, limonata, meyve suyu gibi içecekler verilmeye çalışılır. Ancak ağızdan almayı tolere edemeyecek düzeyde ağır kusmalar varsa intravenöz yoldan sıvı ve elektrolit verilmesi gerekir<sup>1,8,16</sup>.



## 60.1.5 Komplikasyonlar

### 60.1.5.1 Büyüme ve gelişme sorunları

*Mauriac sendromu* gibi ağır büyüme geriliği, hepatomegali ve pübertede gecikme ile seyreden vakalar bugün gelişmiş ülkelerde nadiren görülmektedir. Diyabetli çocuklarda büyüme geriliğinin nedeni olarak genetik, beslenme ve psikolojik faktörlerin üzerinde durulmakla birlikte, birçok araştırmacı büyümenin metabolik kontrolün derecesiyle ilgili olduğuna değinmektedir. Diğer yandan bir kısım araştırmacı büyüme geriliğinin diyabet kontrolünden daha fazla diyabet süresiyle ilgili olduğunu vurgulamaktadır. Diyabetli çocuklarda büyüme geriliğinin özellikle püberteden önce hastalığın süresiyle ilgili olduğu ve pübertedeki zirve büyüme hızlanmasında gecikme ve azalmaya bağlı olduğu belirtilmektedir. Bu olgularda büyüme geriliğinin patogenezi ile ilgili olarak çölyak hastalığı ve hipotiroidi üzerinde durulmuştur. Ayrıca birçok çalışmada diyabette büyüme hormonu (BH) ve insüline benzer büyüme faktörü-1 (*insulin-like growth factor 1*: IGF-1)eksenindeki bozukluğa değinilmiş; spontan BH salgılanmasının arttığı ve serum IGF-1 düzeylerinin baskılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca BH bağlayıcı proteinlerde, dolayısıyla BH reseptörlerinde azalmanın bazı diyabetli çocuklarda yüksek BH düzeylerine rağmen büyüme hızının yetersizliğini açıklayabileceği belirtilmektedir. Kötü metabolik kontrollü diyabeti olan çocuklarda IGF-bağlayıcı protein I (IGFBP-1) düzeylerinin yüksek, IGF-I düzeylerinin düşük olduğunu gösteren araştırmacılar IGFBP-I artışıyla ortaya çıkan BH/IGF-I biyoaktivitesindeki bozulmanın uzun süreli kötü kontrolde büyüme bozukluğunun nedeni olabileceğine değinmektedirler. Günümüzde iyi metabolik kontrol ile birçok diyabetli çocuk hedef boylarına uygun bir büyüme göstermektedir, ayrıca pübertede gecikmeye daha az oranda rastlanmaktadır<sup>1,8,15,16</sup>.

### 60.1.5.2 Diyabetik retinopati

Çocuk ve adolesan diyabetinde en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur. Retinopati diyabet başlangıcında dahi görülebilmekle birlikte genellikle püberteden sonra ve 5-10 yıllık diyabet süresi sonrasında gelişir. Tip 1 diyabetli çocuklarda 10 yaşından sonra ve 3-5 yıllık diyabet süresini takiben düzenli göz muayenesi yapılması önerilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACE-İ; örneğin: enalapril) hipertansiyon varlığına bakmaksızın retinopatinin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Enalapril için önerilen, başlangıç dozu olarak günlük 5-10mg'dır<sup>1,15,16</sup>.

### 60.1.5.3 Diyabetik nefropati

Diyabetli çocukların çoğunda tanıdan 10 yıl sonra glomerüler filtrasyon hızı (glomerular filtration rate: GFR) ve renal plazma akımında artış bulunur. Çocuklarda 10 yaş üzerinde veya 5 yıllık diyabet süresinden sonra yılda en az bir kez mikroalbuminüri açısından tarama yapılmalıdır. Önlem için protein alımı (0.6-0.8mg/kg/gün) azaltılmalıdır. Ancak çocukta büyüme için gerekli olduğundan protein alımı günlük toplam kalori alımının %15'inin altına düşürülmemelidir.

Devam eden ve ilerleyici mikroalbuminüride ACE-İ (enalapril 5-10mg/gün) yararlıdır<sup>1,15,16</sup>.

### 60.1.5.4 Diyabetik nöropati

Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda periferik ve otonom nöropatinin klinik bulguları nadiren görülür. Ancak kan basıncında postüral değişiklikler ve kalp hızında değişmelerin gösterilmesi gibi bir kısım testlerle de otonom nöropati ortaya çıkarılabilir<sup>1,15,16</sup>.

### 60.1.5.5 Lipid bozuklukları ve makrovasküler hastalıklar

Çocuk ve adolesan dönemde makrovasküler hastalık belirtileri pek görülmemekle birlikte kan basıncında tedrici artış başlıca göstergelerden biridir ve diyabete eşlik eden hiperlipidemide kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. Çocuklarda LDL-kolesterol (LDL-K) 160 mg/dL üzerinde (kalp-damar hastalığı öyküsü varsa 130-159mg/dL) ise farmakolojik tedavi gerekir. Statinler 10 yaş ve üzeri çocuklarda ilk seçilecek tedavidir<sup>1,15,16</sup>.

## 60.2 TİP 2 DİABETES MELLİTUS

### 60.2.1 Epidemiyoloji

Çocuk ve adolesanlarda görülen tip 2 diyabet, tüm dünyada giderek artan önemde bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Geçmiş yıllarda tip 2 diyabet, çocukluk döneminin bir hastalığı olarak düşünülmezken, son yıllarda çocukluk döneminde prevalansı giderek artmaktadır. Bu sorun çocuk yaş grubunda ancak son yıllarda tanımlandığından, tip 2 diyabeti yeni başlamış çok sayıda çocuk, '*tip 1 diyabet hastası*' olarak yanlış sınıflandırılabilir. Buna karşılık toplumda obezite sıklığı arttıkça, otoimmün diyabetli aşırı kilolu ergenler de yanlışlıkla '*tip 2 diyabet hastası*' olarak sınıflandırılabilir<sup>2,4,18-20</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği ülkelerinde tip 2 diyabet, adolesanlarda görülen diyabetin %10-40'ını, Hong Kong'da %37'sini, Tayvan'da %50'sini ve Japonya'da ise yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır<sup>7,8,11</sup>. Kuzey Amerika ve Avrupa'daki tip 2 diyabetli gençlerde, beden kütle indeksi (BKİ), yaş ve cinsiyet açısından 85. persantilin üstündedir. Bununla birlikte Japonya'da, tip 2 diyabet vakalarının yaklaşık %30'u obez değildir, Asya-Hindistan bölgesinde yaşayan kentli tip 2 diyabetli çocukların da normal kiloda oldukları bildirilmiştir, benzer şekilde tip 2 diyabet hastası Tayvanlı çocukların yarısı da obez değildir<sup>2,18-20</sup>.

Ergenlikte rölatif insülin direnciyle birlikte, tip 2 diyabet riski artmaktadır. *Akantozis nigrikans*, adolesan tip 2 diyabetli hastalarda erişkinlere göre daha fazla görülmektedir. Çocukluk döneminde ortalama tip 2 diyabet tanı yaşı 12-16 yaş aralığındadır, en erken 4 yaş civarında tanı konduğu bildirilmektedir<sup>2,19,20</sup>.

## 60.2.2 Klinik Bulgular ve Tanı

Çocukluk döneminde tip 2 diyabet bulguları, tip 1 diyabetten farklı olarak kısa sürede ortaya çıkmaz, aylarca tanı konamayabilir ve bazen hastalık, mikro- ve makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasıyla fark edilir. Tip 2 diyabetli çocukların yaklaşık %5-25'i DKA tablosunda başvurmaktadır. Risk altındaki çocuk ve adölesanların taranması ve erkenden tedaviye başlanmasıyla komplikasyon riskinin azaltılabileceği bildirilmektedir. ADA aşırı tartılı ve obez çocuklarda (BKİ >85. persantil), ailesinde diyabet öyküsü bulunması, diyabet gelişme riski yüksek etnik özelliklere sahip olması, insülin direnci bulgularının bulunması [akantozis nigrikans, hipertansiyon, lipid bozuklukları, polikistik over sendromu (PKO)] gibi bulgulardan biri ya da daha fazlasının bulunması halinde 10 yaş civarında ya da ergenlik başında tarama yapılmasını önermektedir. Ergenlik daha önce başlamış ise daha erken de tarama yapılabilir. Bu olgularda iki yılda bir açlık kan glukozu, hatta ilave olarak tokluk glukozuna da bakılması önerilmektedir<sup>2,19-21</sup>.

## 60.2.3 Tedavi

Çocukluk döneminde ilk basamak tedavi sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz yapılmasını gerektiren yaşam tarzının düzenlenmesidir. Egzersiz ve beslenme düzenlemesi ile HbA1c %7'nin altına düşmezse ilaç tedavisine başvurulur. Pek çok ülkede çocuk ve adölesanlarda kullanım için sadece metformin ve insülin onaylanmıştır. Sülfonilüre, bazı ülkelerde çocuklarda kullanım için onaylanmıştır. Metformin dozu 500 mg/gün veya 850 mg/gün olarak başlanıp, iki haftada bir artırılarak günlük doz 2000mg'a kadar çıkılabilir. Metformin tedavisiyle HbA1c >%7 ise sülfonilüre grubu oral antidiyabetik (OAD) ilaç eklenir, bu tedaviyle de HbA1c >%7 ise insülin tedavisine başlanır. Tip 1 diyabette olduğu gibi hasta ve ailesi diyabet bakımı ile ilgili eğitilmelidir. Tanı sırasında ve mümkünse her yıl albüminüri, retinopati, dislipidemi ve PKOS gibi diğer komplikasyonlar izlenmelidir.

Mikroalbüminüri ve hipertansiyon varlığında ilk seçilecek tedavi ACE-İ'dir<sup>1,2,20-24</sup>.

## 60.3 MONOGENİK DİYABETLER

### 60.3.1 Epidemiyoloji, Klinik Bulgular ve Tanı

Genetik, metabolik ve klinik açıdan heterojen özellik gösteren MODY tipi diyabet, beta hücre işlevinin monogenik kusurlarından kaynaklanmaktadır. Monogenik diyabet, tek bir gendeki mutasyon veya mutasyonların kalıtsal olarak (dominant veya resesif kalıtım veya *de novo* mutasyon) geçmesiyle ortaya çıkar. Monogenik diyabetin ne kadar yaygın olduğu bilinmemekte; farklı topluluklarda değişiklik gösterebilmektedir. Monogenik diyabet tanısının konulması, çoğu zaman ailedeki diğer diyabetlilerin hatalı tanı ve tedavilerinin düzeltilmesi ve uygun genetik danışmanlık sağlanması olanağını da sunacaktır. Genetik olarak kanıtlanmış monogenik diyabet hastalarının büyük çoğunluğuna, başlangıçta yanlış şekilde tip 1 veya tip 2 diyabet tanısı konmaktadır.

Bu olgularda DKA görülmez ve ketozis nadirdir. Birçok kez asemptomatik vakalarda OGTT sırasında tanı konabilir veya hastalık gestasyonel diyabet şeklinde ortaya çıkabilir. MODY 2 ve MODY 3 en sık görülen tiplerdir<sup>1,25-27</sup>. Tablo 60.1'de çocuk ve adölesanlarda tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve monogenik diyabetin klinik özellikleri verilmiştir<sup>1</sup>.

### 60.3.2 Tedavi

Hiperglisemi kontrolü için genellikle insülin tedavisine gereksinim duyulmaz. Monogenik diyabet tanısı konulduğunda, hastanın OAD ilaçlarla tedaviye geçirilmesi ve insülinin kesilmesi mümkün olabilir. HNF-1A veya HNF-4A'lı

Tablo 60.1. Çocuklarda ve adölesanlarda tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve monogenik diyabetin klinik özellikleri (IDF/ISPAD Kılavuzu, 2011)<sup>1</sup>.

Özellik	Tip 1	Tip 2	Monogenik
Genetik	Poligenik	Poligenik	Monogenik
Başlangıç yaşı	6 aylıktan genç erişkine	Genellikle pubertal yaşlarda (veya daha sonra)	Çoğu kez glükokinaz ve neonatal diyabet hariç puberte sonrası
Klinik tablo	Çok kez akut, hızlı	Değişken; yavaştan (çoğu sinsi) ciddiye	Değişken; (glükokinazda rastlantısal)
Otoimmünite	Evet	Hayır	Hayır
Ketoz	Yaygın	Yaygın değil	Neonatal diyabette yaygın, diğer tiplerde nadir
Glisemi	Yüksek	Değişken	Değişken
Obezite	Toplumdaki sıklıkta	Yüksek sıklıkta	Toplumdaki sıklıkta
Akantozis nigrikans	Hayır	Evet	Hayır
Sıklık (küçük yaşta tüm diyabetlilerin yüzdesi)	Genellikle %90+	Çoğu ülkede <%10 (Japonya'da %60-80)	%1-2
Diyabetli ebeveyn	%2-4	%80	%90

çocukların tedavisi, glukoz düzeyini metformine kıyasla dört kat daha fazla azaltan, düşük doz sülfonilüre ile yapılmalıdır. Hipoglisemiden kaçınmak için, sülfonilüre dozu başlangıçta düşük (erişkinlerdeki normal başlangıç dozunun dörtte biri) olmalıdır. Gliklazid gibi bir sülfonilürenin günde bir veya iki kez verilmesine ve dozun çok yavaş artırılmasına rağmen hipoglisemi varsa, yavaş salımlı formlar veya yemekle birlikte verilebilen nateglinid ya da repaglinid gibi kısa etkili segretogog ilaçlar ile tedavi düşünülebilir. Glukokinaz eksikliği olan çocuklar pediatrik yaş aralığında tedaviye ihtiyaç duymazlar. OAD ilaçlara veya insüline yanıt yoktur veya çok azdır. Ekzojen insülin, endojen insülin sekresyonunu baskılar ve böylece, glisemi düzeyi korunur. Bu durum, söz konusu çocukların neden anlamlı hipoglisemi görülmeden insülinle tedavi edilebileceğini açıklamaktadır<sup>1,25,26</sup>.

### 60.3.3 Neonatal Diyabet

Neonatal diyabet, monogenik diyabetin bir formudur. Neonatal diyabet, genellikle yaşamın ilk üç ayında tanı konulan ve insülin gerektiren diyabettir. Klinik olarak, geçici ve kalıcı olmak üzere iki alt grubu tanımlanmıştır. Neonatal diyabetin özellikleri Tablo 60.2'de verilmiştir<sup>1</sup>.

### 60.3.3.1 Geçici neonatal diyabet

Genellikle zamanında doğan bebeklerde doğumu takiben ilk haftalarda ortaya çıkar ve ortalama 12 haftada iyileşmektedir fakat vakaların %50 kadarında en sonunda nöks oluşur<sup>3,4</sup>. Bu bebeklerde klinik olarak intrauterin büyüme geriliği mevcuttur. Hiperglisemi, glukozüri sonucu bazen ağır dehidratasyon gelişebilir. Ketonemi ve ketonüri yoktur, nadiren hafif metabolik asidoz olabilir. Bu vakalarda tip 1 diyabeti destekleyen adacık otoantikörleri ve HLA uygunluğu saptanmaz. Etiyolojide hücre olgunlaşmasında bir kusur üzerinde durulmaktadır. İnsülin yapımı yetersiz olduğundan, insülin tedavisi gereklidir. Genellikle 1-2 IU/kg/gün orta etkili insülin (iki dozda) tedavisine iyi yanıt alınır. Vakaların bir çoğunda 3-6 ayda insüline gereksinim olmaz ve tedavi kesilir. Az sayıda vakada glukoz intoleransı devam eder veya geç çocukluk ya da erişkin dönemde diyabet ortaya çıkabilir. Bu hastaların büyük çoğunluğu, 6q kromozomunda ZAC ve HYMAI gen anomalisine sahiptir<sup>3,5</sup>. Yayınlanan vakaların 1/3'ünde babadan geçen kalıtım bildirilmiş ve bunların bir kısmının sağlıklı babalar olduğu belirtilmiştir<sup>1,28,29</sup>.

### 60.3.3.2 Kalıcı neonatal diyabet

Kalıcı yenidoğan diyabetine neden olan moleküler mekanizmalar az sayıda hastada gösterilmiştir. Hastalık pankreasın

Tablo 60.2. Neonatal diyabetin özellikleri (IDF/ISPAD Kılavuzu, 2011)<sup>1</sup>.

Gen Klinik sendrom Kalıtsallık	Neonatal DM tipi	Akrabalar veya izole toplumlarda	Ort. doğum ağırlığı (SD)	Tanı yaşı (hf) medyan (aralık)	Pankreas görünüşü	Diğer özellikler
ZAC/HYAMI 6q24üzerinde imprinting hatası	GNDM	Nadir	2100g (-2.7)	0.5 (0-4)	Normal	Makroglosi (%23)
Kir6.2 (KCNJ11)	KNDM GNDM (%10)	Nadir	2580g (-1.73)	6 (0-260)	Normal	Gecikmiş gelişim (%20) Epilepsi (%6), DKA (%30)
SUR1 (ABCC8)	KNDM GNDM (%78)	Nadir	2600 g (-1.7)	6 (0-17)	Normal	Gecikmiş gelişim
EIF2AK3 Wolcott-Rallison sendr. Resesif	KNDM	%90	3000g (-1.0)	13 (6-65)	Ekzokrin disfonksiyon (25%)	Epifizer displazi(%90) Osteopeni (%50) Akut karaciğer yetm. (%75) Gecikmiş gelişim (%80) Hipotiroidi (%25)
FOXP3 IPEX sendr. X-bağılantılı	KNDM	Nadir	2860g (-1.2)	6 (0-30)	Normal	Sadece erkek çocuklar etkilenir Villus atrofi kronik diyare (%95) Pankreas ve tiroid otoantikör (%75) Tiroidit (%20) Egzema (%50) Anemi (%30) Sık genç ölümler
INS	KNDM	Nadir	2600g (-1.7)	9 (0-26)	Normal	Yok
GCK (Glukokinaz) Resesif	KNDM	%85	2050g (-2.6)		Normal	Ebeveynde açık hiperglisemisi (heterozigotlardaki gibi)
IPF1 Resesif	KNDM	%50	2140g (-2.97)		Mevcut değil	Ebeveyn erken-başlangıçlı diyabeti olabilir (heterozigotlardaki gibi)
HNF-1B Dominant (%60) Spontan	GNDM	Nadir	1900g (-3.0)		Atrofi	Renal gelişim bozuklukları
PTF1A Resesif	KNDM	%100	1390g (-3.8)		Mevcut değil	Ciddi nörolojik disfonksiyonlar ve serebellar hipoplazi

(KNDM: Kalıcı neonataldiabetesmellitus, GNDM: Geçici neonataldiabetesmellitus)

gelişimsel kusuru (agenezi) veya glukoza insülin yanıtının tam eksikliği ile ilişkili olabilir. İnsülin promotör faktör-1 (IPF1) geninin (13q12.1) homozigot mutasyonunda pankreas agenezisi, heterozigot mutasyonunda MODY4 bildirilmiştir. Benzer şekilde glukokinaz (GCK) geninin homozigot mutasyonunun kalıcı yenidoğan diyabeti, heterozigot mutasyonun MODY2 ile ilişkisi gösterilmiştir. Kalıcı yenidoğan diyabeti vakalarının bir kısmında epifizer displazi saptanmıştır. Ayrıca immün bozukluk, poliendokrinopati ve enteropatiyle beraberliği gösterilmiştir. Kalıcı neonatal diabetes mellitus tanıdan itibaren sürekli insülin tedavisi gerektirir. Neonatal diyabetin bilinen en yaygın nedeni, beta hücre  $K_{ATP}$  kanalının Kir6.2 alt birimini kodlayan KCNJ11 genindeki mutasyonlardır<sup>1,29-31</sup>.

## KAYNAKLAR

1. IDF/ISPAD. 2011 Global Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation Publ.; 2011.
2. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescent. *World J Diabetes*, 4(6): 270-81, 2013.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 28(Suppl. 1): 37-42, 2005.
4. Rosenbloom AL. Diabetes in the child and adolescent: diagnosis and classification. *Pediatric Endocrinology. Obesity, Diabetes Mellitus, Insulin Resistance And Hypoglycemia*, 5th edition. Ed: Lifshitz F, Vol. 1, New York, Informa Health Care, 2007; pp. 57-62.
5. Haller MJ, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 1 diabetes in the child and adolescent. *Pediatric Endocrinology. Obesity, Diabetes Mellitus, Insulin Resistance And Hypoglycemia*, 5th edition. Ed: Lifshitz F, Vol. 1, New York, Informa Health Care, 2007; 63-81.
6. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*, 23(10): 1516-26, 2000.
7. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet*, 355(9207): 873-6, 2000.
8. Alemzadeh R, Wyatt T. Diabetes mellitus in children. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. Eds: Kliegman RM, Behrman RE, et al, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007; pp. 2404-31.
9. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: eEtiology, presentation and management. *Pediatr Clin N Am*, 52: 1553-78, 2005.
10. Lyles SP, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Practical aspects of diabetes care. *Pediatric Endocrinology. Obesity, Diabetes Mellitus, Insulin Resistance And Hypoglycemia*, 5th edition. Ed: Lifshitz F, Vol. 1, New York, Informa Health Care, 2007; 125-54.
11. Polak M, Czerrichow P. Diabetes in childhood and adolescence. *Textbook of Diabetes*, 3rd edition. Eds: Pickup JC, Williams G. Blackwell Publishing, 2003; pp. 66.1-66.25.
12. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic Ketoacidosis in infants, children and adolescent. A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 29(5): 1150-9, 2006.
13. Glaser N. Pediatric diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Clin N Am*, 52(6): 1611-1635, 2005.
14. Glaser N. New perspectives on the pathogenesis of cerebral edema complicating diabetes ketoacidosis in children. *Pediatric Endocrinology Reviews (PER)*, 3(4): 379-86, 2006.
15. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, et al. Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006- 2007. *Pediatric Diabetes*, 8(3): 171-6, 2007.
16. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, et al. Microvascular and macrovascular complications. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatric Diabetes*, 8(3): 163-70, 2007.
17. Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in children: Pathophysiology and risk factors. *J Pediatric Endocrinology Metab*, 13(Suppl. 6): 1385-94, 2000.
18. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6): 2526-39, 2004.
19. Gungor N, Hannon T, Libman I, et al. Type 2 diabetes mellitus in youth: The complete picture to date. *Pediatr Clin North Am*, 52(6): 1579-609, 2005.
20. Miller J, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 2 diabetes in the child and adolescent. 5th edition. Ed: Lifshitz F. Vol. 1, New York, Informa Health Care, 2007; 169-87.
21. Pinhas-Hamiel O, Zeither P. Clinical presentation and treatment of type 2 diabetes in children. *Pediatric Diabetes*, 8: 16-27, 2007.
22. Artz E, Freemark M. The pathogenesis of insulin resistance in children: Metabolic complications and the roles of diet, exercise and pharmacotherapy in the prevention of type 2 diabetes. *Ped Endocrinol Rev*, 1(3): 296-309, 2004.
23. Jones KL, Park JS, Arslanian S, et al. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25: 89-94, 2002.
24. Libman IM, Arslanian SA. Prevention and treatment of type 2 diabetes in youth. *HormRes*, 67: 22-34, 2007.
25. Winter WE. Maturity-onset of diabetes of youth and other genetic conditions associated with diabetes. *Pediatric Endocrinology. Obesity, Diabetes Mellitus, Insulin Resistance And Hypoglycemia*, 5th edition. Ed: Lifshitz F, Vol. 1, New York, Informa Health Care, 2007; pp. 125-54.
26. Hattersley A, Bruining J, Shield J, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 10(Suppl. 12): 33-42, 2009.
27. Avruskin TW, Juar CS. Transient neonatal diabetes mellitus, type 4, type 1 diabetes mellitus, or MODY: which disease is it, anyway? *J Pediatr Endocrinol Metab*, 15(5): 629-36, 2002.
28. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, et al. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes*, 49(8): 1359-66, 2000.
29. Polak M, Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Semin Neonatol*, 9(1): 59-65, 2004.
30. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med*, 350(18): 1838-49, 2004.
31. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes*, 54(9): 2503-13, 2005.

Uz. Dr. Saygın ABALI<sup>1</sup>, Prof. Dr. Serap TURAN<sup>1</sup>, Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>Marmara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İSTANBUL

#### ÖZET

Kronik, tıbbi bir sorunu olan adölesan veya genç erişkinin, amaçlı ve planlı olarak çocuk merkezli sağlık hizmeti sisteminden erişkine yönelik bir sağlık hizmetine transferi geçiş olarak adlandırılır. Adölesan ve genç erişkin diyabetlilerin pediyatrik-aile merkezli bakım modelinden erişkin-hasta merkezli bakıma geçişinin şekli, zamanlaması ve hızı önemlidir. Ülkelerin sağlık sistemleri ve bireylerin psikososyal yapısı geçişin özelliklerini belirleyici etmenlerdir. Ancak, ülkemizde geçiş hastaları ile ilgili hazırlanmış rehberler bulunmamakta ve geçiş için farklı üniteler farklı yöntemler kullanmaktadır. Bu bölümde rehberler ve yapılmış çalışmalar ışığında diyabetli bireylerde ideal geçişin nasıl yapılması gerektiği anlatılmıştır.

**K**ronik, tıbbi bir sorunu olan adölesan veya genç erişkinin, amaçlı ve planlı olarak çocuk merkezli sağlık hizmeti sisteminden erişkine yönelik bir sağlık hizmetine transferi geçiş olarak adlandırılır<sup>1</sup>. Adölesan ve genç erişkin diyabetlilerin pediyatrik-aile merkezli bakım modelinden erişkin-hasta merkezli bakıma geçişinin şekli, zamanlaması ve hızı önemlidir. Çocukluk ve adölesan dönemi boyunca diyabet bakımında ebeveyn ve diğer erişkinlerin gözetiminden kendi kendine bakıma kademeli bir geçiş olmakla beraber sağlık hizmeti sunumundaki geçiş çok hızlı olmaktadır. Bu ani değişiklik ebeveyn, diğer aile bireyleri ve sağlık hizmeti sunanlar tarafından bir hazırlık gerektirmektedir. Adölesan dönem, erişkine geçişte diyabetlinin bakımını kendi üstlenen ve sorumlulukları ailesinden devralan bireyler için kritik bir dönemdir<sup>2</sup>. Geçişin nasıl olması gerektiği ile ilgili basılı rehberler bulunmaktadır<sup>2,3</sup>. Ülkelerin sağlık sistemleri ve bireylerin psikososyal yapısı geçişin özelliklerini belirleyici etmenlerdir. Ancak, ülkemizde geçiş hastaları ile ilgili hazırlanmış rehberler bulunmamakta ve geçiş için farklı üniteler farklı yöntemler kullanmaktadır.

#### 61.1 DİYABETTE GEÇİŞİ ETKİLEYEN DURUMLAR

Diyabet tüm dünyada ve ülkemizde sık görülen ve kronik bakım gerektiren bir hastalıktır. Tüm dünyada 385 milyon diyabetli birey olduğu düşünülmektedir. Ondört yaş altı tip 1 diyabetli sayısı ise yarım milyon civarındadır<sup>4</sup>. Ülkemizde 20 yaş üzeri toplumun %13.7'sinin diyabetli olduğu ve 7.2 milyon diyabetli olduğu tahmin edilmektedir ve bu sayının son yıllarda arttığı bilinmektedir<sup>5,6</sup>. Tip 1 diyabet prevalansı ise okul çağı çocuklarında binde 0.67 olarak bulunmuştur<sup>7</sup>. Bu sayılar da göstermektedir ki dünyada ve ülkemizde tip 1 diyabetliler, tip 2 diyabetlere göre erişkin diyabet popülasyonunun 'azınlığı' konumundadır. Çocuk Endokrinoloji kliniklerinde diyabet hizmeti tip 1 diyabet ağırlıklı iken, erişkin kliniklerinde tip 2 diyabetliler çoğunluktadır. Ülkemizde erişkin diyabet kliniklerinde hasta yoğunluğunun oldukça fazla olması, erişkine devredilmiş tip 1 diyabetlilerin vizit sıklığını azaltabilir ve vizitlerde ayrılan sürenin kısalmasına yol açabilir.

## 61.2 DİYABETTE GEÇİŞİ DEĞERLENDİREN ÇALIŞMALAR

Sağlık personelinin eğitim ve bakım verirken diyabetin psikolojik, duygusal ve ekonomik etkilerinin farkında olmaları önemlidir<sup>8</sup>. Son veriler 13-20 yaş arası adölesanların sadece %21'inin önerilen hedef HbA1c düzeyini (<%7.5) tuttuğunu göstermektedir<sup>9</sup>. Ülkemizde de pubertal çocuklarda prepubertal olanlara göre HbA1c düzeyi daha yüksektir (%8.6±1.6 ve %8.2±1.4, p=0.001)<sup>10</sup>. Pubertede fizyolojik insülin direnci ve psikososyal nedenlerle adölesanlarda metabolik kontrol etkilenmektedir. Bununla birlikte tanı anında psikolojik gerilim yaşayan bireylerin diyabet yönetiminde zorluk yaşamaya devam ettikleri ve kişisel güven sorunlarının 15 yıl kadar sürdüğünü gösterilmiştir<sup>11</sup>. Bu nedenlerle geçiş, adölesan döneminin sonuna doğru yapıldığı için diyabetle yaşamın da en zor olduğu yıllarda rastlamaktadır. Unutulmamalıdır ki; bireysel yönetim, diyabet yönetiminin temelidir ve en iyi sonuçlar sadece, diyabetli birey hastalığını günlük yaşamı temelinde yönetmeye istekliyse ve bu kapasiteye sahipse sağlanabilir<sup>8</sup>. Her türlü geçiş süreci planlamasında başarının en önemli anahtar noktası diyabetli bireylerin diyabet eğitim düzeyi ve psikososyal durumlarıdır. Bu nedenle klinisyenin göstereceği önyargısız ve destekleyici yaklaşım genç erişkinin sorunlarının üstesinden gelmesini sağlayabilir<sup>12</sup>.

Devri yapan kliniğin özellikleri (üniversite hastanesi, devlet hastanesi, klinik, muayenehane vb) ve hastanın sosyoekonomik durumu geçiş sürecini etkileyen potansiyel faktörlerdir. Örneğin aynı üniversite hastanesinin çocuk ve erişkin klinikleri arasındaki geçiş süreci, farklı yerlerde bulunan iki bağımsız kurum arasındaki sürece göre daha rahat olabilmektedir. Farklı bir yerdeki kliniğe geçişte kuruma ulaşımından, randevu sistemine kadar her şey geçiş sürecinin gecikmesine, uyum sorununa yol açabilecektir. İlk geçiş vizitinde diyabet ekibinin tümüyle tanışma, kliniğin çalışma düzeni ve yapısı hakkında bilgilendirme yapılması, hastanın uyumunu kolaylaştırır<sup>13</sup>.

Geçiş dönemine ait önemli zorluklarının nedenleri şu şekilde sıralanabilir<sup>2</sup>:

1. Geçiş sürecindeki en iyi yaklaşımlar ile ilgili kanıtların yetersizliği
2. Padiyatri ve İç Hastalıkları kliniklerinde sağlık hizmeti sunumunda temel farklılıkların olması
3. Geçişe hazır olma kararının belirlenmesinde iyi tanımlanmış kriterlerin olmaması
4. Değişen sosyal durumları nedeniyle genç erişkinlerin sağlık hizmetinden yararlanma durumlarının etkilenmesi (yeni ikamet, yüksek öğrenim, çalışma yaşamı, evlilik vb)
5. Geçiş döneminde sosyal güvencenin olmadığı dönemler
6. Öğrenme tarzlarında yaşla birlikte olan değişiklikler
7. Geçiş dönemi ile ilgili olarak sağlık çalışanlarının eğitimindeki yetersizlikler

Lyons ve ark.<sup>14</sup> tarafından yapılan derlemede, çalışmalarda geçiş sürecinde glisemik kontrolde kötüye gidiş olmadığı yönünde sonuçlar olduğu belirtilmektedir ancak; bu çalışmaların yöntemle ilgili sorunlarının olduğu da eklenmektedir. Longitudinal çalışmalarda ise erişkine geçenlerin glisemik kontrolünde, pediatrik izlemde devam edenlere göre kötüleşme tespit edilmiştir<sup>15,16</sup>. Bu konuda değerlendirme zorluğuna neden olan diğer bir konu da kullanılan parametrelerle ilişkilidir. HbA1c düzeyi komplikasyonlarla olan korelasyonu nedeniyle diyabet izleminin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir<sup>17</sup>. Ancak; vizitlere gelmeyen, izlemde çıkmış hastaların HbA1c verileri yer almadığı için, geçiş sırasında HbA1c düzeylerinde düzelme veya en azından bozulmama olduğunu belirten çalışmalardaki<sup>18-24</sup> sonuçlar yanıltıcı olabilir. Bu nedenle geçişin değerlendirilmesinde diyabet hizmetinin devamlılık durumunun incelenmesi de HbA1c kadar kullanışlı bir kriterdir. Klinik izleme devamlılıktaki düşüş, geçişin etkisini değerlendirmede önemlidir. Ve geçişten sonra klinik kontrollerin azaldığı önemli bir saptamadır. Çalışmalar, erişkin vizitlerine gelme sıklığının pediatri döneminde göre belirgin bir azalma olduğunu göstermektedir<sup>18-20,25</sup>. Ayrıca, çalışmalarda hedeflenen doktora kontrol başvuru sayısı, erişkin izlemde daha az bulunmuştur<sup>25,26</sup>. Yoğun diyabet tedavisinin etkinliğini gösteren Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar (DCCT) çalışmasına göre tip 1 diyabetli çocuk ve erişkinler için en az 3-4 ayda bir kontrol önerilmektedir<sup>17</sup>. Padiyatri kliniğinden ayrılan hastaların bir kısmı önerilen 3 aylık süre aralığında erişkin kliniğine başvurularını yapmamaktadır. Kanada'dan bildirilen iki çalışmada bu sürenin altı aydan daha uzun olması %27-32, bir yılı geçmesi ise %10-11 oranındadır<sup>27,28</sup>. Geçişe uygun hazırlık son pediatri kontrolü ile ilk erişkin başvurusu arasında sürenin kısa olması ile ilişkilidir<sup>13</sup>. Klinik devamlılığı sınırlayan etkenleri belirleyen çalışmalara gereksinim vardır.

Geçişten kaynaklanan sorunları önlemek için, pek çok klinikte, farklı geçiş programları başlatılmıştır. Bu programların etkinliğinin araştırılması önemlidir. Kipps ve ark., geçiş öncesi yeni hekimi ve diyabet ekibiyle tanışarlarda klinik devamlılığın daha fazla olduğunu bildirmiştir<sup>20</sup>. Hangi geçiş programının ideal olduğu kararı için yeterli veri olmasına rağmen, bütün programlarda, program öncesi döneme göre, yüksek klinik devamlılık rapor edilmiştir. Çalışmaların çoğunda, sağlanan yararın geçiş programının kalitesiyle mi yoksa sağlık çalışanlarının giderek artan ilgisiyle veya zamanla sağlık hizmetindeki değişimlerle mi ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, bu programların çoğu karmaşık olduğu için, programın hangi kısım veya kısımlarının yararlı olduğunu bilmek zordur. Planlanan çalışmalar<sup>29</sup> olmakla birlikte bu konuda randomeze kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Padiyatri ve erişkin tedavi yaklaşımları arasındaki farklılıkları ve bu

farklılıkların tedavi sonuçları üzerine etkisini araştıran çalışmalar bulunmaması nedeni ile, en etkili programı tasarlamak zordur<sup>14</sup>.

### 61.3 GEÇİŞ MODELLERİ

Diyabetli bireylerin sağlık hizmeti alımı dört şekilde devam edebilir. Bunlardan ilki çocuk kliniğinden erişkine doğrudan transfer şeklindedir. Yeni sağlık ekibi diyabetli bireyle ilk kontrolde tanışır. Yapılandırılmış bir geçiş süreci bulunmamaktadır.

Diğer bir geçiş şekli, yeni sağlık ekibi ile devri yapan ekibin ortak toplantısı ile gerçekleşen kısmen yapılandırılmış bir transferdir.

Geçişin belki de en ideal şekli ise transfer öncesi ve sonrası belli bir süre her iki ekibin ortak izlemi ile gerçekleşen, bireyin yeni sağlık ekibine uyumunun sağlandığı yöntemdir. Bu şekilde oluşturulan geçiş klinikleri hem pediatri uzmanı hem de erişkin hekimin ortak olarak katıldığı, güçlü bir koordinasyonu gerektiren yapılanmalardır. Transferi yapılan bireylerin bu tip yapılanmayı tercih ettiği bilinmektedir<sup>30</sup>. Bu tarz bir geçiş ile diyabetlilerin kontrollerini aksatmalarını azaldığı da gösterilmiştir<sup>20</sup>. Ancak her iki ekibin bir arada katıldığı bir klinik iş yükünü oldukça arttırmaktadır. Hasta yoğunluğunun yüksek olduğu ülkemizde bu tip bir ortak kliniğin kurulmasının zorlukları bulunmaktadır.

Son bir yöntem ise diyabetologların hem çocuk hem de erişkin bireylerin bakımını üstlenebildiği kliniklerde yaşam boyu aynı klinikte izlemdir. Bu durum özellikle çocuk hekimlerinin bakımının mutlak gerekli olduğu küçük yaşlarda tanı almış bireyler için çok mümkün değildir.

### 61.4 DİYABETLİ BİREYLERİN PEDIYATRİK BAKIMDAN ERİŞKİNE GEÇİŞİ İLE İLGİLİ ÖNERİLER

Geçişin diyabetli bireyin klinik gidişi üzerindeki etkisini açık bir şekilde gösteren çok az metodolojik çalışma olmasına rağmen, bugünkü standartlar bazı rehberler tarafından ortaya konmuştur<sup>2,3,31-33</sup>. Amerikan Diyabet Derneği (*American Diabetes Association: ADA*) önerileri daha çok uzman görüşlerine veya klinik deneyime dayanır. Rehberler diyabetik gençlerle ilgili geniş klinik deneyimi olan kişilerce geliştirilmesine rağmen geçişi kolaylaştıran en iyi klinik uygulamaları ortaya koyacak çalışmaların yapılması önemlidir<sup>14</sup>.

Birçok geçiş rehberlerinde ortak konular; hazırlığın erken başlaması ve hasta eğitimi ile hekimler, aile ve diyabetli arasındaki uygun iletişimdir. Geçiş planının en az bir yıl

öncesinde başlaması önerilmektedir<sup>2,3,33</sup>. Geçişin zamanını pek çok faktör belirlemektedir. Pediatrik endokrinoloğun önerisi, hastanın pediatri kliniği için yaşını büyük hissetmesi ve üniversite için şehir değiştirme gibi yaşamın diğer alanlarındaki olan değişiklikler bu faktörlerden sayılabilir<sup>18</sup>. 'Queensland Geçiş Programı'nda<sup>32</sup> yaşlar oldukça net bir şekilde tanımlanmıştır. Bu programda 12-13 yaşlarında aileye geçişten bahsedilmesi ve diyabetlinin bilgi düzeyinin kontrolü, 15 yaşında aileden ayrı, tek başına kontrollere gelmesi ve 16-17 yaşında tüm diyabet bakım sorumluluğunu üzerine almasının sağlanması önerilmektedir. Geçiş yaşı 18 veya okulun tamamlanması olarak belirtilmiştir. Ülkemizde diyabetliler lise mezuniyeti, üniversite eğitimine başlama, evlilik ya da 18 yaşını tamamlaması halinde bireyin de isteği ile erişkin endokrinolojiye devredilmektedir.

Her geçiş protokolü öncelikle devretmeye hazırlanan hekimin hasta ve devredeceği hekim için kapsamlı tıbbi bir özet hazırlanmasını önerir. Tıbbi özet detaylı olarak diyabetlinin metabolik kontrol durumunu, diyabete eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonları, kullandığı ilaçları, hastalık hakkındaki bilgilerini ve aile öyküsü ile sosyal durumunu içermelidir. Bu şekilde bir özeti hazırlanışı aynı zamanda hastanın diyabet eğitim düzeyi ve erişkine geçişe hazır olup olmadığı konusunda durumun gözden geçirilmesine fırsat verir<sup>13</sup>. Tıbbi özeti formatı da rehberlerde verilmiştir<sup>3</sup>.

Hastanın en az bir yıl öncesinde diyabet bilgisi ile geçiş hazırlanması, geçiş konusunda bilgilendirilmesi, geçişte rol alacak sağlık çalışanları ile tanıştırılması, tıbbi özeti hazırlanması önemlidir. Bunun yanı sıra hastanın devir sırasında takiplere devamlılığın önemi ve diyabet komplikasyonları konusunda bilgilendirilmesi unutulmamalıdır. Devir sonrası izlemden çıkma riski nedeniyle kliniğe devamlılığın da kontrol edilmesi önerilir<sup>13</sup>.

Diyabetli erişkin adaylarının geçiş dönemi bakımı ile ilgili ADA önerileri aşağıda özetlenmiştir<sup>2</sup>:

1. Hasta ve aile takip eden pediatri ekibi, gelişmekte olan ergeni geçişe en az 1 yıl kala erişkin ekibe transfer için hazırlamalıdır (uzman görüşü/klinik deneyim).
2. Hazırlık, bireyin diyabetini kendi kendilerine yönetme yetenekleri üzerine olmalıdır. Diyabet bakım sorumluluğunun aileden ergene aktarımı kademeli şekilde olmalıdır. Kan şekeri kontrol etmesi, insülin uygulaması, ilaçlarını düzenli kullanması gibi sorumluluk alanları değerlendirilmelidir. Diyabet eğitiminde aileden çok, gelişmekte olan ergen hedeflenmelidir (uzman görüşü/klinik deneyim).
3. Hazırlık, pediatrik ve erişkin ekiplerinin yaklaşım farklılıklarının belirtilmesi ve sosyal güvenlik seçeneklerini içermelidir (uzman görüşü/klinik deneyim).
4. Takip eden pediatrik ekip hastanın mevcut sorun listesi, geçmiş glisemik kontrol özeti ve diyabete eşlik eden hastalıklar, mental problemler ve izlendiği diğer

- alanlar ile ilgili yazılı tıbbi özeti takip edecek erişkin ekibe bildirmelidir (uzman görüşü/klinik deneyim).
5. Sağlık ekibi; diyabetli bireyin hassasiyetini dikkate almalı, izlemlerinin aksamasına yol açabilecek psikososyal durum, eğitim ve iş gibi nedenleri göz önünde bulundurmalıdır. Diyabetliye, hem pediatrik hem erişkin sağlık ekibinin destek olması ve yardımcı bağlantıları kurması gerekir (uzman görüşü/klinik deneyim).
  6. Geçiş yapan sağlık ekibi erişkin merkeze devrederken bireyin tip 1 veya tip 2 diyabetli olmasına göre yönlendirmelerini yapmalıdır (uzman görüşü/klinik deneyim)
  7. Geçiş yapan ekip hastanın uygun bağlantılarını sağlamalıdır. Son pediatrik vizitten sonraki 3-4 ay içinde hasta devredildiği merkezde görülmelidir (kontrolü olmayan çalışmalardan elde edilen destekleyici kanıt)
  8. Bakım bireyselleştirilmeli ve gelişim düzeyine uygun olmalıdır. Diyabetin akut ve uzun dönem komplikasyonlarını önlemek için diyabetin yönetimi üzerine odaklanılmalı ve ilaçların düzenli kullanımına dikkat edilmelidir (gözlemsel çalışmalardan elde edilen destekleyici kanıt).
  9. Diyabetli bireyler yeme davranış ve duygu durum bozuklukları açısından değerlendirilmelidir (kontrolü olmayan çalışmalardan elde edilen destekleyici kanıt).
  10. Mevcut ADA kriterlerine göre erişkin kliniklerinde de takipler insülin alan hastalarda her 3 ayda bir olmalı, insülin alan tip 2 diyabetli hastalarda 3-6 ay aralarla olmalıdır (uzman görüşü/klinik deneyim).
  11. Çocuk ve erişkin diyabetli hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon tarama rehberleri takip edilmelidir (gözlemsel çalışmalardan elde edilen destekleyici kanıt).
  12. Çocukta makrovasküler komplikasyonların risklerinin değerlendirilmesinde rehberlere göre lipid tarama, kan basıncı değerlendirmesi, vücut ağırlığı izlemi yapılmalıdır. Lipid ve hipertansiyonun değerlendirilmesi pediatrik ve erişkin rehberlere göre olmalıdır (gözlemsel çalışmalardan elde edilen destekleyici kanıt).
  13. Doğum kontrolü, gebelik planlaması ve riskleri, cinsel yolla bulaşan hastalıkların önlenmesi, sigara ve alkol kullanımı, ilaçlar, sürücülük konusunda ergen ve genç erişkinlerle görüşülmeli (hem pediatrik hem de erişkin ekip ile) (uzman görüşü/klinik deneyim).
  14. Tüm diyabetlilerin diyabet bakımı dışında koruyucu sağlık hizmetleri ile birinci basamak sağlık hizmetlerinden yararlanabildiğinden emin olunmalıdır (uzman görüşü/klinik deneyim).

Sonuç olarak planlanmış ve uygun zamanda yapılmış kademeli bir geçiş her kronik hastalıkta olduğu gibi diyabet için de gereklidir. Ekteki epikriz formu geçiş sürecindeki hastanın hem pediatri/adölesan hem de erişkin endokrinoloji ekipleri tarafından izleminin eksiksiz yapılabilmesi için önemli bilgileri özetleyerek geçiş sürecinin kolaylaşmasını sağlayacaktır (Ek1).



## KLİNİK ÖZET

(Diyabet Geçiş Epikrizi)

Adı, soyadı : \_\_\_\_\_

Tarih: / /20.....

Doğum tarihi: / /

Tanı	Tip 1	Tip 2	Diğer
Antikor	Negatif	Pozitif	(belirtiniz).....
Diyabet tanı tarihi		...../...../.....	
Kliniğimizden izleme girdiği tarih		...../...../.....	

### Sorun listesi

Sorunlar	Ortaya çıkış tarihi

### İnsülin tedavisi

Pompa tedavisi (Pompa tedavisine geçiş tarihi: / / )			
Günlük toplam ortalama doz	U/kg/gün	Bazal/total oranı (%)	Pompa adı
İnsülin/KH oranı	İnsülin duyarlılık faktörü	Hedef kan glukoz	İnsülin cinsi
1 IU: gram	1 IU mg/dL		

Bazal bolus tedavisi		
Hızlı/kısa etkili .....	Uzun etkili .....	Bazal/total oranı (%)
Sabah IU Öğlen IU Akşam IU	Sabah IU Akşam IU	Ortalama IU/kg/gün
İnsülin/Karb oranı	İnsülin duyarlılık faktörü	Hedef kan glukoz
1 IU: gram	1 IU mg/dL	

Adı, soyadı :

Kullandığı diğer ilaçlar		
İlaç	Doz	Başlangıç tarihi

Allerji .....

Klinik Değerlendirme					
		Tarih			Tarih
Boy (cm)			TA (mmHg)		
Ağırlık (kg)			Göz muayenesi		
BMI (kg/m2)			Ayak muayenesi		

Enjeksiyon yerlerinde sorun (açıklayınız).....

### Kan şekeri ölçümü

Glukometre adı .....

Önerilen	0-1/gün	2-3/gün	4-5/gün	>5/gün
Uygulanan	0-1/gün	2-3/gün	4-5/gün	>5/gün

Laboratuvar			
	...../...../.....	...../...../.....	...../...../.....
HbA1c			
Kolesterol/Trigliserid			
HDL/LDL			
Serbest T4 (ng/dL)			
TSH			
Tiroid otoantikörleri			
Mikroalbumin (24 saat)			

Adı, soyadı :

**Özgeçmişi**

Tanı anında	pH.....	HCO <sub>3</sub> .....
-------------	---------	------------------------

**Hastane yatışı** (açıklayınız)

Diyabetk ketoasidoz .....

Ciddi hipoglisemi .....

Diğer hastalıklar .....

Cerrahi .....

**Belirtilmesi gereken diğer önemli sorunları**

.....

.....

.....

.....

.....

**İletişim için gerekli bilgiler**

Merkez adı .....

Telefon .....

Faks .....

Tarih: .....

Dr. ....

İmza .....

Bu form 'Endocrine Society' tarafından önerilen 'Clinical Summary for New Health Care Team' adlı formdan modifiye edilerek hazırlanmıştır.

## KAYNAKLAR

- Blum RW, Garell D, Hodgman CH et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper for the society for adolescent medicine. *J Adolesc Health*, 14: 570-6, 1993.
- Peters A, Laffel L. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes Care*, 34: 2477-85, 2011.
- The Endocrine Society. Managing the transition of care for patients with type 1 diabetes. <https://www.endocrine.org/education-and-practice-management/practice-management-resources/clinical-practice-resources/transition-of-care>. Ulaşılma tarihi: 5 Mayıs 2014.
- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 6th edition, IDF Publ, Bruxelles, 2013.
- Satman I, Yılmaz MT, Şengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25: 1551-6, 2002.
- Satman I, Omer B, Tutuncu Y et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*, 28: 169-80, 2013.
- Akesen E, Turan S, Güran T, et al. Prevalence of type 1 diabetes mellitus in 6-18-yr-old school children living in Istanbul, Turkey. *Pediatr Diabetes*, 12: 567-71, 2011.
- Diyabet Sağlık Profesyonelleri için Uluslararası Eğitim Rehberi. [http://www.idf.org/webdata/docs/idf%20curriculum\\_final%20071108\\_turkish.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/idf%20curriculum_final%20071108_turkish.pdf) International Diabetes Federation. Ulaşılma tarihi 5 Mayıs 2014.
- Wood JR, Miller KM, Maahs DM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care*, 36: 2035-7, 2013.
- Simssek DG, Aycan Z, Özen S, et al. Diabetes care, glycemic control, complications, and concomitant autoimmune diseases in children with type 1 diabetes in Turkey: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 5: 20-6, 2013.
- Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care*, 28: 2673-9, 2005.
- Weissberg-Benchell J, Wolpert H, Anderson BJ. Transitioning from pediatric to adult care: a new approach to the post-adolescent young person with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 30: 2441-6, 2007.
- Lyons SK, Libman IM, Sperling MA. Clinical review: Diabetes in the adolescent: transitional issues. *J Clin Endocrinol Metab*, 98: 4639-45, 2013.
- Lyons SK, Becker DJ, Helgeson VS. Transfer from pediatric to adult health care: effects on diabetes outcomes. *Pediatr Diabetes*, 15:10-7, 2014.
- Helgeson VS, Reynolds KA, Snyder PR et al. Characterizing the transition from paediatric to adult care among emerging adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 30: 610-5, 2013.
- Lotstein DS, Seid M, Klingensmith G et al. Transition from pediatric to adult care for youth diagnosed with type 1 diabetes in adolescence. *Pediatrics*, 131: 1062-70, 2013.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329: 977-86, 1993.
- Sparud-Lundin C, Ohrn I, Danielson E, et al. Glycaemic control and diabetes care utilization in young adults with type 1 diabetes. *Diabet Med*, 25: 968-73, 2008.
- Busse FP, Hiermann P, Galler A, et al. Evaluation of patients' opinion and metabolic control after transfer of young adults with type 1 diabetes from a pediatric diabetes clinic to adult care. *Horm Res*, 67: 132-3, 2007.
- Kipps S, Bahu T, Ong K, et al. Current methods of transfer of young people with type 1 diabetes to adult services. *Diabet Med*, 19: 649-54, 2002.
- Salmi J, Huupponen T, Oksa H, et al. Metabolic control in adolescent insulin-dependent diabetics referred from pediatric to adult clinic. *Ann Clin Res*, 18:84-7, 1986.
- Vanelli M, Caronna S, Adinolfi B, et al. Effectiveness of an uninterrupted procedure to transfer adolescents with type 1 diabetes from the paediatric to the adult clinic held in the same hospital: eight-year experience with the Parma protocol. *Diabetes Nutr Metab*, 17: 304-8, 2004.
- Neu A, Losch-Binder M, Ehehalt S, et al. Follow-up of adolescents with diabetes after transition from paediatric to adult care: results of a 10-year prospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 118: 353-5, 2010.
- Orr DP, Fineberg NS, Gray DL. Glycemic control and transfer of health care among adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *J Adolesc Health*, 18: 44-7, 1996.
- Johnston P, Bell PM, Tennet H, et al. Audit of young people with type 1 diabetes transferring from paediatric to adult diabetic services. *Pract Diabetes Int*, 23: 106-8, 2006.
- Cadario F, Prodam F, Bellone S et al. Transition process of patients with type 1 diabetes (T1DM) from paediatric to the adult health care service: a hospital-based approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 71: 346-50, 2009.
- Pacaud D, McConnell B, Huot C, et al. Transition from pediatric care to adult care for insulin-dependent diabetes patients. *Can J Diabetes Care*, 20: 14-20, 1996.
- Pacaud D, Yale JF, Stephure D, et al. Problems in transition from pediatric care to adult care for individuals with diabetes. *Can J Diabetes*, 29: 13-8, 2005.
- Spaic T, Mahon JL, Hramiak I, et al. Multicentre randomized controlled trial of structured transition on diabetes care management compared to standard diabetes care in adolescents and young adults with type 1 diabetes (Transition Trial). *BMC Pediatrics*, 13: 163-71, 2013.
- Eiser C, Flynn M, Green E, et al. Coming of age with diabetes: patient's views of clinic for under-25 year olds. *Diabet Med*, 10: 185-289, 1993.
- British Diabetic Association Care Recommendation. Transition from paediatric to adult services. <http://www.diabetes.org.uk/upload/About%20us/Transition%20from%20paediatric%20to%20adult%20services.doc>. Ulaşılma tarihi: 15 Mayıs 2014.
- Diabetes Transition Program. Queensland Government. <http://www.sweet.org.au/docs/PDFS/bestpracticeguidelines.pdf>. Ulaşılma tarihi: 15 Mayıs 2014.
- National Diabetes Education Program. Transitions from pediatric to adult health care. <http://ndep.nih.gov/transition/>. Ulaşılma tarihi: 19 Mayıs 2014.



## YAŞLILIKTA DİYABET

Doç. Dr. Ayşin ÖGE

Özel Muayenehane Hekimi, İZMİR

### ÖZET

Dünya nüfusu yaşlanmakta ve beraberinde de diyabet olma riski hızla artmaktadır. Amerika'da 65 yaşın üzerindeki her dört bireyden biri diyabet hastasıdır. Yaşlı insanlarda diyabet hastalığının yönetimi çok önemlidir. Çünkü bu yaş grubunda diyabete ilişkin komplikasyonlar çok daha sık ve şiddetli görülebilmektedir. Dolayısı ile yaşlılarda diyabete bağlı ölüm, organ kaybı, fonksiyon kayıpları çok daha yüksek orandadır. Daha genç yaştaki diyabet hastalarına göre ilaç seçimleri ve diyabetin yönetimi de beraberinde bulunan diğer hastalıklardan dolayı çok dikkat istemektedir. Bu nedenle diyabetin yönetimi ve tedavideki hedefler 65 yaş üstü diyabetli hastalarda gözden geçirilmiştir. Günümüzde kullanılan kılavuzlar yaşlı hastaların diyabet yönetiminde yeterli olamamakta ve kişiye özel tedavi protokolleri oluşturulması gerekmektedir. Amerikan Diyabet Derneği'nin (*American Diabetes Association: ADA*) Şubat 2012'de düzenlenen diyabet hastalığı ve yaşlılar isimli panelinde aşağıdaki sorulara yanıt aranmıştır;

1. Yaşlı yetişkinlerde diyabetin epidemiyolojisi ve patogenezi farklı mıdır?
2. Pek çok kronik hastalığı olan yaşlı popülasyonda diyabet oluşumunu önlemek ve tedavi etmek için neler yapılabilir?
3. Risk altındaki yaşlılarda diyabeti önlemek için veya diyabete bağlı komplikasyonlar için önerilen tedavi yaklaşımları neler olmalıdır?

İnsanların yaşam süresi uzadıkça dünyada diyabet prevalansı da hızla artmaktadır. Amerika'da 65 yaşın üzerindeki her dört bireyden biri diyabet hastasıdır<sup>1</sup>. Bu yaş grubunda diyabete bağlı ölüm, organ kaybı ve fonksiyon kayıpları çok daha yüksek orandadır<sup>2</sup>.

Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Komitesi'nin yapmış olduğu son çalışmalar diyabet prevalansındaki artışın özellikle 60-74 yaşları arasında pik yaptığını göstermiştir. Bu oran son yıllarda %22'den %33'e kadar yükselmiştir<sup>3</sup>.

Diyabetteki bu artış, tabii ki fazla kilolu ve obez nüfusun artışından da etkilenmektedir. Ancak yapılan çalışmalar gelecek 20 yılda diyabet prevalansının yaşlanan nüfusla beraber iki katına çıkacağını göstermiştir<sup>4</sup>. Diyabetli yaşlı bireyler de genç hastalarla benzer şekilde mikro- ve makrovasküler komplikasyon oluşumu açısından risk altındadır. Ancak genç hastalara kıyasla çok daha ciddi oranda kardiyovasküler hastalık riskine sahiptirler. Yaşlı diyabetli hastalar aynı yaş grubunda ve diyabeti olmayan hastalara göre yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir<sup>5</sup>. Üstelik, çoklu ilaç

kullanımına, fonksiyonel yetersizliklere ve yoğun geriyatrik (depresyon, üriner inkontinens, düşme, kronik ağrı ve kognitif bozukluk gibi) sendromlara maruz kalırlar<sup>3</sup>.

Yaşlı bireylerde yaşlanmayla alakalı ortaya çıkan birtakım bulgular diyabetin semptomlarını gizleyebilir. Bu sebeple çoğu yaşlı diyabetli, ancak diyabet ilerlediğinde tanı alabilir. En önemli sorun, yaşlanma ile normal fizyoloji değiştiği için, yaşlı diyabetlilerde hipergliseminin tipik semptomlarının gözlenmesinin kolay olmamasıdır. Yaşlanmayla renal glukoz eşeği yükselir, glukozüri alışılmış düzeylerde görülmez<sup>6</sup>. Genelde polidipsi görülmez, çünkü yaşlanmayla susama hissi azalmıştır. Yaşlılarda hiperglisemiye bağlı dehidratasyon çok sık görülür. Çünkü bu hastalar az su içerler. Böylece hiperglisemideki dehidratasyona bağlı olarak konfüzyon, sık rastlanır.

Yaşlılardaki karbonhidrat metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olarak ilk faz insülin sekresyonu bozulmuştur<sup>7</sup>. Postprandiyal insülindeki ilk dalgalanma tüm yaşlı diyabetlilerde oluşmaz. Oysa, zayıf yaşlılarda ve genç diyabetlilerin tersine, obez yaşlı diyabetlilerde glukozun indüklediği

insülin sekresyonunda bozulma olmaz. Bu da bize obez yaşlı diyabetlilerde primer bozulmanın insülin direnci olduğunu, zayıf yaşlı diyabetlilerde ise glukoz ile uyarılan insülin salınımlarında bozukluk olduğunu göstermektedir<sup>7</sup>. Hatta zayıf yaşlı diyabetli hastalarda genç tip 1 diyabetli hastalardaki otoimmün değişiklikler gözlenebilir<sup>8</sup>. Adacık hücre antikorları ve insülin yetersizliği gibi patolojiler tespit edilebilir. Bu da bize yaşlı diyabetli hastalarda hem tip 1 diyabet hem de tip 2 diyabetin meydana gelebileceğini göstermektedir.

Yaşlı diyabetli hastaların tedavisinde en önemli sorun hipoglisemi ataklarının sık görülmesidir. Bunun nedeni diyabeti olan ya da olmayan tüm yaşlı nüfusta hipoglisemi sırasında aktifleşmesi gereken glukagon, epinefrin ve büyüme hormonu yanıtlarının azalması, otonom sinir sisteminin uyarı sisteminde zafiyet oluşmasıdır. Bu durumda klasik hipoglisemi semptomları görülmez ve belirtiler kognitif bozukluklar ve demans gibi algılanabilir, dikkatli olunmalıdır<sup>9</sup>. Yaşlı diyabetli hastalarda klasik semptomlar ancak şiddetli hipoglisemi olduğunda gözlenmekte (kan glukoz düzeyi <50 mg/dL), orta şiddetdeki hipoglisemilerde ise bu semptomlar izlenmemektedir.

## 62.1 YAŞLI DİYABETLİLERDE TANI KRİTERLERİ

Yaşlılarda diyabet tanısı genç yetişkinlerdeki ile aynıdır. Diyabet tanısı için geçerli ADA kriterleri: İki ayrı zamanda ölçülen açlık plazma glukoz (APG) düzeyi  $\geq 126$  mg/dL ise veya, semptomlar mevcut iken herhangi bir zamanda bakılan PG düzeyi  $\geq 200$  mg/dL ise veya oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. st PG düzeyi  $\geq 200$  mg/dL ile tanı konulur.

Yaşlılarda OGTT ile 2.st PG  $\geq 200$  mg/dL olsa bile normal APG tespit edilebilir. DECODE çalışması<sup>10</sup> APG düzeyleri kriter alınarak konulan diyabet tanısında, genç nüfusta artış olmasına rağmen, yaşlılarda tanının %31 oranında atlandığını göstermiştir<sup>11,12</sup>. Bu nedenle, yaşlı hastalarda klinik belirsizlik varsa OGTT yapılması diyabet tanısında daha yararlı olabilir.

Otonom nöropati, nefropati, retinopati, erektil disfonksiyon ve ayak ülserleri gibi diyabet komplikasyonları yaşlılarda daha yüksek oranlarda oluşabilir. Ancak komplikasyonlar sadece bunlarla sınırlı değildir. Yaşlı diyabetli hastalarda daha sık görülen bazı sendromları tanımak gereklidir<sup>4</sup>. Bunlar;

- **Diyabetik nöropatik kaşeksi:** Bu sendrom genellikle erkeklerde görülür ve ağırlı periferik nöropati, anoreksi, depresyon ve kilo kaybı ile ilişkilidir. Sendrom birkaç ay içinde tedaviye gerek kalmadan çözülebilir<sup>13</sup>.
- **Diyabetik nöropati:** Aniden ortaya çıkar, fokal ve asimetrik olabilir. Diğer sinirler de etkilenebilir ama üçüncü sinir felçleri en sık görülendir. Yaşlılarda en sık mononöropati şeklindedir. Genellikle, birkaç hafta içinde kendiliğinden geri döner.

- **Amiyotrofi:** Proksimal kas güçsüzlüğü, kas kaybı ve polinöropati ile bir arada olabilir ve immünoterapi ile tedavi edilebilir.
- **Malign otitis eksterna:** Bu durum yaşlı diyabetli hastalarda daha sık görülür ve şiddetli kulak ağrısı olan yaşlı hastalarda dikkate alınmalıdır.
- **Papilla nekrozu:** Böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ile kendini gösterir. Üriner infeksiyonlar agresif tedavi edilmelidir.
- **Osteoporoz:** Yaşlı diyabetli hastalar için önleyici tedbirler düşünülmelidir<sup>13</sup>. Diyabet osteoporoz için bilinen bir risk faktörüdür, yaşlılarda düşme riskini artıran bu durum nedeniyle kırık riski artmıştır<sup>14</sup>.

Yaşlı diyabetli hastalarda tedavi kişiye özel planlanmalıdır ve diyabet yönetimindeki hedefler yaşlı nüfusta gençlere göre farklılıklar göstermelidir. Hipoglisemiden, hipotansiyondan ve diğer hastalıklardan dolayı çok ilaç kullanımına bağlı ilaç etkileşimlerinden kaçınılmalıdır<sup>15</sup>. Zayıf ve yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde olan yaşlı diyabetli hastalarda HbA1c hedefi, gençlere benzer şekilde %7'nin altında olmalıdır. Kardiyovasküler riski yüksek, yaşam beklentisi 10 yıldan az olan diyabetlilerde ise bu oranın %7-7.9 arasında (ortalama %7.5) tutulmasının hastanın mortalite riski açısından çok daha güvenli olacağı ACCORD çalışması ile gösterilmiştir<sup>16</sup>. Yaşlı bireylerde hipoglisemi atakları kardiyovasküler atakların oluşumuna ve kardiyak otonom disfonksiyonda artışa neden olmaktadır. Bu risk artışı da bireylerin mortalite riskini artırmaktadır. İlaç seçiminde bu bireylerde hipoglisemi ataklarından korunmak için dikkatli olunmalıdır.

Yaşam tarzı değişiklikleri de kişinin performansına uygun olarak mutlaka belirlenmelidir. Diyet, fiziksel durumlarına uygun egzersizler ve kilo kontrolü glukoz kontrolünde medikal tedavinin yanında olması gerekli düzenlemelerdir.

Medikal beslenme tedavisinin hastanın klinik durumuna göre belirlenmesi gereklidir. Obez yaşlı diyabetliler kalori kısıtlanmalı diyetlerden, fiziksel aktivite düzenlemelerinde ve vücut ağırlıklarının %5'inin kaybindan çok fayda görürler<sup>17,18</sup>. Yaşlı diyabetliler obezite kadar kaşeksi açısından da ciddi risk altındadır. Aşırı kilo kaybı da bu bireylerde mortalite ve morbidite riskinde artışlara neden olmaktadır<sup>19</sup>. Bu nedenle yaşlı bireylerin beslenme tedavileri yakın takip edilmeli yeni gelişmelere göre dinamik olarak tekrar düzenlemeler yapılmalıdır.

## 62.2 İLAÇ TEDAVİSİ

Oral anti-diyabetik (OAD) ilaçların çoğunluğu ve insülin kullanımını 65 yaş üzerindeki hastaların kullanımları için de uygun ve güvenlidir. Ancak hastanın genel durumuna, glukoz düzeyine, yaşam beklentisine göre ilaç dozları ayarlanmalıdır. Düşük dozlarda başlanmalı ve doz artışları yavaş olmalıdır.

Hedef glukoz düzeyleri için ilaç seçiminde ve kombinasyonlarında Amerikan Geriatri Derneği (*American Geriatrics Society: AGS*), ADA, Uluslararası Diyabet Federasyonu (*International Diabetes Federation: IDF*) ve Avrupa Diyabet Çalışma Grubu'nun (*European Association for the Study of Diabetes: EASD*) rehberlerinden yararlanılmalıdır<sup>20,21</sup>.

Yaşlı diyabetli hastalarda metformin kullanımı için böbrek yetersizliği ve ileri kalp yetersizliği durumları hariç, bir kontrendikasyon bulunmamaktadır. İlk tedavi seçeneği olarak metformin önerilmektedir. Eğer metformin intoleransı veya kontrendikasyonu söz konusu ise kısa etkili glinidler (Repaglinid) veya yeni kuşak sülfonilüreler (Glipizid, Gliklazid gibi) ilk tedavi olarak planlanabilir. Kronik böbrek yetersizliği olan bireyler sülfonilüreleri tolere edemeyebilir. Bu hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak repaglinid daha uygun olacaktır.

Oral tedaviye iyi yanıt alındığında HbA1c düzeyleri başarılı bir şekilde hedeflere yaklaşacaktır. Eğer glisemik hedefe tek ilaçla ulaşılmıyorsa kombinasyon seçenekleri gözden geçirilmelidir.

### 62.2.1 Metformin

Hipoglisemi riski düşük bir medikal tedavi seçeneği olması nedeniyle metformin kullanımı yaşlı diyabetlilerde herhangi bir konrendikasyon yoksa en çok tercih edilen ilaçtır. Ancak laktik asidoz riski de yaşlı bireylerde göz önünde bulundurulmalıdır. Yaşlı bireylerde normal kreatinin düzeylerine rağmen renal fonksiyon bozuklukları sık görülebilmektedir. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) >60 mL/dk ise metformin kullanımında böbrek açısından bir sorun yoktur. Kilo kaybına neden olması ve gastrointestinal yan etkiler de kullanımında kısıtlamalara neden olmaktadır. Metformin kullanan bir hastada iyotlu kontrastlı madde kullanımı planlanıyorsa metformine ara verilmelidir.

### 62.2.2 Sülfonilüreler

Sülfonilüreler genellikle çok iyi tolere edilir. Uzun etkili sülfonilürelerin (Klorpropamid, Gliburid, Glimepirid) kullanımında, hipoglisemi en sık karşılaşılan sorundur. Yaşlılarda uzun etkili sülfonilüreler tercih edilmemelidir. Aşağıdaki durumlarda bu ilaçlara bağlı hipoglisemi sıklığı artmaktadır, bu durumlarda dikkatli olunmalıdır. Egzersiz sonrası, öğün atlandığında, aşırı alkol alımında, az yemek yendiğinde, böbrek veya kalp yetersizliği durumlarında, eşlik eden gastrointestinal sorunlarda, aspirin, varfarin, sülfonamid ve fibrat kullanımında ve hastane çıkışlarında bu ilaçlara bağlı hipoglisemiler daha sıktır.

### 62.2.3 Tiyazolidindionlar

Rosiglitazon ve pioglitazon insülin direncini düzeltir. Aynı zamanda bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan hastalarda glukoz insülin sekresyonu yanıtını artırır<sup>22</sup>. HbA1c düzeyleri

düşük olan yaşlı hastaların bir kısmında glitazonların kullanımı düşünülebilir. Özellikle sülfonilüre kullanamayan ve insülin tedavisine geçmekte direnen hastalarda kullanımı söz konusu olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu hafif olan olgularda hipoglisemiye neden olmadıkları için güvenle kullanımı söz konusudur. Ancak 3. ve 4. derece kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılamazlar. Yeterli deneyimin olmaması, maliyetinin yüksek olması ve sıvı retansiyonu yapması nedeniyle konjestif kalp yetersizliği, miyokard infarktüsü ve kırık öyküsü olanlarda kullanımı kısıtlıdır. Eğer glitazon kullanımı planlanıyorsa yaşlılarda pioglitazon tercih edilmelidir. Rosiglitazonun aterojenik lipid profiline etkisi ve kardiyovasküler olaylarda risk artışına sebep olmasından dolayı pioglitazonun tercih edilmesi uygundur. 2010 yılında Avrupa İlaç Grubu (*European Medicine Agency: EMA*), Rosiglitazon kullanımını yasaklamıştır. Amerika'da ise sadece risk değerlendirme çalışmalarında kullanımına izin verilmektedir. Pioglitazonun da mesane kanseri riskini artırdığına dair çalışmalar, sıvı retansiyonu ve osteoporoz ve kırık riskini artırıcı etkileri nedeniyle kullanımları çok azalmıştır.

### 62.2.4 Meglitinidler (Glinidler)

Repaglinid ve nateglinid kısa etkili glukoz düşürücü ilaçlardır. Sülfonilürelere benzer etkileri vardır ama etkinlikleri daha hafiftir. Meglitinidler farmakolojik yapı olarak sülfonilürelere farklı oldukları için bu grup ilaçlara alerjisi olan hastalarda tercih edilebilirler. Kilo artışı konusunda sülfonilürelere benzerlik gösterebilir. Hipoglisemi riski daha azdır<sup>23</sup>. Nateglinidin tersine repaglinid, temelde karaciğere metabolize olur. Sadece %10'undan az bir kısmı renal yolla atılmaktadır. Böylece renal yetersizliği olan hastalarda doz düzeltilmesi gerekli değildir. Ayrıca repaglinidin HbA1c düzeyleri üzerine etkisi nateglinidten çok daha belirgindir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda ilk tedavi olarak Repaglinid düşünülmelidir.

### 62.2.5 Alfa-glukozidaz inhibitörleri

Akarboz ve miglitol gastrointestinal alfa-glukozidazı inhibe eder diyetdeki tatlı ve kompleks karbonhidratların monosakkaridlere çevrilmesini engeller, böylece glukozun absorpsiyonunu yavaşlatarak postprandiyal kan glukoz düzeyinin yükselmesini yavaşlatırlar. Bu ilaçlar insülin, sülfonilüreler veya metformin ile kombine edilerek kullanılırlar. Akarboz ve miglitol yaşlı diyabetlilerde güvenle kullanılacak ilaçlardır. En önemli yan etkileri yoğun gaz oluşumu ve diyardir.

### 62.2.6 DPP-4 inhibitörleri

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4), özellikle glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP) gibi diğer biyoaktif peptidleri parçalayan enzimdir. Böylece glukoz regülasyonunu sağlamış olur. DPP-4

inhibitörleri (DPP4-İ) monoterapide ve metformin, sülfonilüreler ve glitazonlarla kombinasyon tedavilerinde çok başarılı ilaçlardır. Monoterapi olarak uygulanırlarsa HbA1c düzeylerinde %0.7-1 civarında azalma sağlayabilirler.

DPP4-i hipoglisemiye ve kilo alımına neden olmazlar. Yaşlı diyabetlilerde kısa dönem kullanımları güvenli bulunmasına rağmen uzun süreli kullanımları ile ilgili yeterli deneyim olmadığı için dikkatli olunmalıdır. Böbrek yetersizliği durumlarında doz ayarlanması gereklidir.

### 62.2.7 GLP-1RA ile Tedavi

Gastrointestinal peptidlerin glukoz dengesi üzerine etkileri inkretinler sayesinde olmaktadır. İnsülin sekresyonu üzerine oral glukoz alımının etkisi intravenöz glukozla göre çok daha fazladır. Bunu da gastrointestinal peptidler oluşturmaktadır. Bu peptidlerin başında da özellikle GLP-1 gelmektedir. Eksenatid ve liraglutid, GLP-1 reseptör analogu (GLP-1RA) ilaçlardır, hem monoterapide hem de diğer OAD ilaçlarla kombinasyon tedavisinde güvenle kullanılabilirler. Eksenatid günde iki kez uygulanırken, liraglutid günde bir kez subkütan uygulanmaktadır.

Monoterapide kullanım açısından GLP-1RA'nın hipoglisemi riski yoktur. Her iki ilaç da kilo kaybına neden olmaktadır. En belirgin yan etkileri %10-40 oranında görülen bulantı, kusma ve diyaredir. GLP-1RA ilaçlarının bazı hastalarda pankreatit riskini artırdığı ve renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu yönünde birtakım kuşkular vardır. Ancak bunları kanıtlayacak yeterli veri ve çalışma bulunmamaktadır. Renal toksisite açısından Eksenatid için eGFR <30 mL/dk ve liraglutid için eGFR <50 mL/dk olan hastalarda kullanımına izin verilmemelidir.

### 62.2.8 Pramlintid

Diyabet tedavisinde hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastalarda kullanımı olan, öğünlerde insülinle birlikte subkütan uygulanan sentetik amilin analogudur. Ancak ülkemizde onaylı olmaması ve çok sayıda injeksiyon gerekmesi uygulamada kısıtlılık getirmektedir.

### 62.2.9 İnsülin Tedavisi

Yaşlı hastalarda yoğun insülin tedavisi bazen uygulamada zorluklar getirebilir. Uygulamadaki zorluklar ve hipoglisemi riski bunlardan en önemlileridir. Genelde günde tek doz uzun etkili insülin tedavisi ve OAD'lerin kombinasyonu ile ılımlı glukoz kontrolü en konforlu tedavi yöntemidir. Ancak hastanın yaşam beklentisi, eşlik eden kronik hastalıkları, kullanmakta olduğu diğer ilaç tedavileri de göz önünde bulundurularak bu tedaviye karar verilmesi gerekir. İnsülin dozlarını özellikle eGFR <50 mL/dk olan hastalarda azaltmak gerekebilir. Çünkü insülinin metabolizması değişmektedir.

## 62.3 GLUKOZ DÜZEYLERİNİN İZLENMESİ

Hedeflenen düzeylere ulaşmakta hastanın glukoz ölçümlerini doktoruna düzenli bildirmesi çok önemlidir. Yaşlı diyabetli hastalarda yılda iki kez HbA1c düzeyine bakılarak glisemik hedef konusunda fikir edinilmeli ve gerekirse tedavi protokolü değiştirilmelidir. Evde glukoz izleminin belli aralıklarla yapılması bu hastalarda oluşabilecek hipoglisemi riskini de en aza indirecektir.

### 62.3.1 Mikrovasküler Komplikasyonların Takibi

Retinopati, nefropati ve nöropati dolyısı ile ayak sorunları yaşlı diyabetli hastaların en önemli komplikasyonlarıdır. Bu komplikasyonların takibi genç diyabetli hastalardakine benzerdir.

#### 62.3.1.1 Retinopati

Diyabet hastalığının süresi uzadıkça retinopati prevalansı da artmaktadır. Düzenli aralıklarda görme ve göz dibi muayenesi yapılması yaşlı diyabetli hastalarda çok önemlidir. Görmede azalma bu hastalarda sosyal izolasyona neden olduğu gibi kazaların oluşumunu da artırmaktadır. Bu hastalar düzenli olarak yılda iki kez diyabetik retinopati, glokom ve katarakt açısından takip edilmeliler. Katarakt oluşumu yaşlı diyabetlilerde, diyabeti olmayan aynı yaş grubuna göre, iki kat fazla iken glokom oluşumu üç kat daha fazla görülmektedir.

#### 62.3.1.2 Nefropati

Diyabetik nefropatinin izleminde üriner albümin atılımı (urinary albumin excretion: UAE) artmış her hastaya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (angiotensin converting enzyme inhibitors: ACE-i) inhibitörleri tavsiye edilmelidir. Yaşlı diyabetli hastalarda UAE nefropatiden bağımsız olarak da artmaktadır. Takipte bunu da göz önünde tutmak gereklidir. Yılda iki kez takip etmek yeterli olacaktır.

### 62.3.2 Ayak Sorunları

Ayak sorunları yaşlı diyabetli hastaların en önemli morbidite nedenidir. Diyabetik ayak ülserleri başta olmak üzere ayak lezyonları hem vasküler hem de nörolojik bozukluklara bağlı olarak gelişebilmektedir. Ayak sorunları, diyabetli hastalarda %32 civarındayken 60 yaş üstü hastalarda bu oran %50'leri aşmaktadır<sup>24,25</sup>.

Nöropati insidansı da yaşla birlikte artmaktadır. Hastaların %30'dan fazlasında duyuşal nöropati nedeniyle ayaklarda dokunma ve ağrı duyusu azalmış ve hastalar, sıcak-soğuk farkını his edememektedir. Bu hastalarda yabancı cisim batması, ayakkabı vurması ve yanık gibi nedenlerle ayak ülserleri gelişebilmektedir. Bu nedenlerle günlük düzenli ayak kontrolü ve bakımı çok önemlidir.



### 62.3.3 Kardiyovasküler Risk

Hem diyabetli olmak hem de yaşın ilerlemesi koroner kalp hastalığı için büyük risktir. Yaşlı diyabetlilerde koroner kalp hastalığı yönünde mortalite artışı şaşırtıcı değildir. Bu riski azalmak için:

- Sigara içilmemeli
- Hipertansiyon tedavi edilmeli
- Dislipidemi tedavi edilmeli
- Gerekirse aspirin tedavisi uygulanmalı
- Egzersiz yapılmalıdır

Yaşlı diyabetli hastalarda LDL-kolesterol düzeyinin 100 mg/dL'nin üstünde olduğu durumlarda statin kullanımı önerilir. Kardiyovasküler hastalık eşlik ediyorsa LDL-kolesterol düzeyinin 70-80 mg/dL arasında tutulması tavsiye edilir. Ayrıca HDL-kolesterol düzeyinin 35 mg/dL'nin altında olduğu durumlarda da statin kullanımı önerilir.

Meta-analiz çalışma sonuçları, diyastolik hipertansiyonu olan, 65 yaş üstü diyabetli hastalarda aspirin kullanımının yararı gösterilmiştir<sup>26</sup>.

## 62.4 DİYABETLE İLİŞKİLİ GERİYATRİK SENDROMLAR

### 62.4.1 Kognitif Bozukluklar

Diabetes mellitus, demans artışına neden olan önemli bir metabolik bozukluktur. Çoğu yaşlı hastanın demans tanısı gecikir. Bu hastalar tedavilerini kendi kendilerine izlemekte başarısız olurlar. Eğer yaşlı diyabetli hastada sık hipoglisemi atakları, tedaviye uyumsuzluk ve glisemik kontrolde bozukluk başladıysa kognitif fonksiyonları değerlendirilmelidir.

### 62.4.2 Depresyon

Depresyon, yaşlı diyabetli hastalarda yaşlılarına göre çok daha sıktır. Yaşlı diyabetlilerde depresyon glukoz kontrolünün bozulması ve koroner kalp hastalığı varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Depresyonun erken tanı ile tedavi edilmesi glukoz kontrolünün düzelmesini sağlamaktadır<sup>27,28</sup>.

### 62.4.3 Çoklu İlaç Kullanımı

Çoklu ilaç kullanımı yaşlı diyabetlilerde sıktır. Diğer hastalıklara yönelik ilaçlarla anti-diyabetik ilaçların etkileşimlerine dikkat edilmesi gereklidir.

### 62.4.4 Düşme Riski

Yaşlı diyabetli hastalarda düşme riski çok belirgin artmıştır. Bunun nedeni çok faktörlüdür. Periferik nöropati, otonom nöropati, görme azlığı, hipoglisemi atakları, kas güçsüzlüğü, renal fonksiyon bozukluğu ve osteoartrit düşmenin en önemli nedenleridir. İyi glisemik kontrol yaşlı insanlarda bazı diyabet komplikasyonlarının ilerlemesini önleyebilirse de bu hastalarda ciddi glisemik kontrol sağlamak hipoglisemi riskini artıracığı için düşme riskini de artıracaktır. Hastaların yaşam beklentisine göre tedavilerini düzenlemek yaşam kalitelerini en iyi düzeylerde tutmak en önemli amaç olmalıdır. Özellikle insülin tedavisi kullanan hastalarda hipoglisemiye bağlı düşmeler, OAD kullananlara göre çok daha sıktır<sup>29</sup>.

### 62.4.5 Üriner İnkontinens

Diyabet özellikle kadınlarda inkontinens riskini artırmaktadır. Üriner sistem infeksiyonları, vaginal infeksiyonlar, otonom nöropati ve hiperglisemiye bağlı poliüri riski artırmaktadır.

Yaşlı diyabetli hastaların yakın izlemi ve yönetimi gereklidir. Çoğu yaşlı hasta yalnız yaşadığından bunu yapamamakta ve bahsedilen komplikasyon oranları ciddi oranlarda artmaktadır. Yaşlı bakım evleri veya 24 saat evde hemşire hizmeti bu hastaların yaşam kalitelerini artırmakta, bu sayede düzenli ilaç tedavileri ve diyet tedavileri yakın takip edilebilmektedir.

Yaşlı diyabetli hastalarda yaşam beklentisi 10 yılın üzerindeyse HbA1c %7'nin altında tutulacak bir tedavi rejimi hasta için uygundur. Ama yaşam beklentisi 10 yıldan az ve kronik hastalıkların eşlik ettiği bir durum varsa HbA1c'nin <%8 olması hedeflenmelidir (Tablo 62.1).

Tablo 62.1. Yaşlı diyabetli hastalarda glukoz, kan basıncı ve dislipidemi hedefleri<sup>17</sup>.

Hasta özelliği	Yaşam beklentisi	HbA1c (%)	APG (mg/dL)	PPG (mg/dL)	KB (mmHg)	Dislipidemi yönetimi
Sağlıklı	Uzun	<7.5	90-130	90-150	<140/80	Statin kullanılmalı
Orta sağlıklı (2+ orta kognitif bozukluğu olanlar)	Orta (hipoglisemi, düşme riski)	<8	90-150	100-180	<140/80	Statin kullanılmalı
Sağlıksız (Son dönem kronik hastalıkları ve 2+ şiddetli kognitif bozukluğu olanlar)	Sınırlı	<8.5	100-180	110-200	<150/90	Statin tedavisi düşünülmeli

HbA1c: Glikozillenmiş HbA1c, APG: Açlık plazma glukoz, PPG: Postprandiyal plazma glukoz, KB: Kan basıncı

## KAYNAKLAR

- Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, p 2011, 2011.
- Brown AF, Mangione CM, Saliba D, et al; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*, 51(5 Suppl Guidelines): S265-80, 2003.
- Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care*, 35(12): 2650-64, 2012.
- Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, et al. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul Health Metr*, 8: 29, 2010.
- Bethel MA, Sloan FA, Belsky D, et al. Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of diabetes mellitus in elderly patients. *Arch Intern Med*, 167(9): 921-7, 2007.
- Meneilly GS. Diabetes. Oxford Textbook of Geriatric Medicine. 2nd ed. Evans JG, Williams TF, Beattie BL, eds. Oxford, England, Oxford University Press, p 210-7, 2000.
- Meneilly GS. Pathophysiology of type 2 diabetes in the elderly. *Clin Geriatr Med*, 15: 239-53, 1999.
- Leslie RD, Pozzilli P. Type I diabetes masquerading as type II diabetes. Possible implications for prevention and treatment. *Diabetes Care*, 17(10): 1214-9, 1994.
- Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. Altered responses to hypoglycemia of healthy elderly people. *J Clin Endocrinol Metab*, 78: 1341-8, 1994.
- The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*, 354: 617-21, 1999.
- Balkau B. The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Diabetes Metab*, 26: 282-6, 2000.
- DECODE Study Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia*, 42: 647-54, 1999.
- Meneilly GS, Tessier D. Diabetes in elderly adults. *J Gerontol Med Sci*, 56(1): M5-13, 2001.
- Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA, et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of the Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*, 160(2): 174-80, 2000.
- Ligthelm RJ, Kaiser M, Vora J, et al. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. *J Am Geriatr Soc*, 60: 1564-70, 2012.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358: 2545-59, 2008.
- Kirkman SM, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*, 60: 2342-56, 2012.
- American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 31 Suppl 1: S61, 2008.
- Wedick NM, Barrett-Connor E, Knoke JD, et al. The relationship between weight loss and all-cause mortality in older men and women with and without diabetes mellitus: The Rancho Bernardo study. *J Am Geriatr Soc*, 50: 1810-5, 2002.
- Abbatecola AM, Paolisso G. Diabetes care targets in older persons. *Diabetes Res Clin Pract*, 86; Suppl 1: S35, 2009.
- International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes, Global Guideline Accessed on February 24, 2014.
- Cavagnan MK, Ehrmann DA, Byrne MM, et al. Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves beta cell responses to glucose in subjects with impaired glucose tolerance. *J Clin Invest*, 100: 530-7, 1997.
- Papa G, Fedele V, Rizzo MR, et al. Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: A randomized, open-label, two-period, cross-over trial. *Diabetes Care*, 29: 1918-20, 2006.
- Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*, 36: 150-4, 1993.
- Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, et al. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol*, 131: 633-43, 1990.
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*, 308: 81, 1994.
- Lustman PJ, Clouse RE. Treatment of depression in diabetes: impact on mood and medical outcome. *J Psychosom Res*, 53: 917-24, 2002.
- Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, et al. Predicting response to cognitive behavior therapy of depression in type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry*, 20: 302-6, 1998.
- Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Diabetes-related complications, glysemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care*, 31: 391-6, 2008.

## DİYABETE PSİKİYATRİK BAKIŞ: UYUM SORUNLARI VE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

Prof. Dr. Başak YÜCEL

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İSTANBUL*

### ÖZET

Diyabet kronik ve pek çok sistemi etkileyen tüm hastalıklar gibi, çeşitli psikososyal sonuçlara neden olur. Bu nedenle izlem sürecinde pek çok branş hekiminin yanı sıra psikiyatristlerin değerlendirmesine ve farklı psikososyal müdahalelere ihtiyaç duyulabilir. Tanının konulduğu ilk dönemlerden itibaren hastalığa uyum zorlukları ortaya çıkabilir. Tedavi işbirliği hastaya özgü nedenlerle aksayabilir. Hastanın motivasyonunun değerlendirilmesi ve artırılması, özellikle yaşam tarzı değişiklikleri açısından büyük önem taşır. Tüm bunlara ek olarak, diyabet hastaları arasında artmış bulunan depresif bozukluk ve yeme bozukluğu gibi psikiyatrik tanılar, tedavi uyumunu ve hastanın katılımını daha da kötüleştirebilir. Bu nedenle etkin psikiyatrik tedavilerin planlanması, psikososyal müdahalelerin zamanında ve uygun biçimde yapılması, hasta için olduğu kadar, tedavi ekibi için de kazançlar sağlayacaktır.

**D**iyabet kronik niteliği, neden olduğu ek tıbbi sorunlar, tedaviye uyumun etkin bir çaba gerektirmesi gibi nedenlerle psikososyal durumla yakın ilişki içindedir. Diyabetin giderek artan sıklığı ve geniş bir yaş aralığını etkilemesi de dikkate alındığında, her branştan hekimin bu grup hastanın tıbbi ve ruhsal sorunlarıyla karşılaşma olasılığı da artmaktadır.

### 63.1 HASTALIK VE TEDAVİYE UYUM

Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi, diyabette de uyum kişiden kişiye değişen, zaman alıcı bir süreçtir. Uyum süreçlerinin tamamlanması birçok faktöre bağlıdır. Ancak bazı kişilerde hastalığa ve tedaviye uyumsuzluk kalıcı nitelik kazanabilir.

Ciddi yaşam tarzı değişiklikleri o güne dek rutin içinde yaşayıp giden bir kişinin kolay kabul edebileceği ve hemen uyum

sağlayabileceği durumlar değildir. Kuşkusuz, hepimiz yaşam boyu bizimle olacak bir tanıyı ilk kez duyduğumuzda, önce ne olduğunu anlamaya çalışırız. Ancak yaşayarak ne olduğunu öğrenmek ve ona uyum sağlayabilmek için her bireyin farklı süreye ihtiyacı olabilir. Bu süre hastalığın seyri ve şiddeti kadar;

- kişilik yapısı,
- yaşam evresi,
- mesleki ve sosyal işlevsellik düzeyi,
- ilişkilerdeki doyum ve alınan destek,
- o güne dek oluşturulmuş olan baş etme yöntemleri ve
- kullanılan ruhsal savunma mekanizmalarıyla yakından ilişkilidir.

Bu nedenle diyabetik bir hastanın sürece uyumu ve tepkilerini anlamak için pek çok faktörü değerlendirmek gerektiğini hatırlamalıyız.

Diyabetik hasta çeşitli ruhsal savunma mekanizmalarını (inkâr vb.) kullanmaya uzun süre devam edebilir. Hemen her hastalığın başlangıç döneminde görülebilmekle birlikte 'inkâr', uzun vadede kişinin yeni durumu kabullenmesine engel olur. Hastalığını ve sonuçlarını inkâr eden bir kişinin, hekimin uyarılarına rağmen yaşam değişiklikleri için çaba harcaması veya tedavi için uyum göstermesi beklenebilir. Bu noktada hastayı izleyen primer hekimin, hastanın durumu kabullenme ve tedaviye motivasyon düzeyini iyi değerlendirmesi, sunulacak tedavi seçeneklerini belirlemek açısından büyük önem taşır. Eğer hasta, hastalığını anlamış görünüp hayatında bu tür bir gerçeklik yokmuş gibi davranıyor ve tedavi önerilerini yerine getirmiyorsa, bir süre sonra hekim de 'ne yapsam işe yaramıyor' duygusu yaşamaya başlayabilir. Bu durumda sağlıklı bir hasta hekim ilişkisini sürdürmek güçleşecektir.

Başlangıçtaki inkâr zaman içinde azalsa bile, başka ruhsal zorluklar ve psikiyatrik tanılar sürece eklenebilir. Depresif bozukluklar bu grupta uyumu bozucu durumlardan sadece biridir.

## 63.2 KAN GLUKOZ KONTROLÜ VE PSİKOLOJİK ETKİLER

Uyum sorunlarının yanı sıra, pek çok diyabetik hastada ruhsal durumun kan glukoz kontrolü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle depresyon ve yeme bozukluklarının glisemik kontrolü en çok bozan durumlar olduğu bildirilmektedir<sup>1</sup>. Bu noktada, diyabetin uzun süreli bütüncü yönetiminde psikolojik müdahalelerin yerinin önemi büyüktür ve olumlu metabolik sonuçları destekleyicidir<sup>2</sup>. Diyabet ve psikolojik durum arasındaki ilişki karşılıklıdır. Benzer biçimde kötü ve düzensiz giden kan glukoz düzeylerinin de teorik olarak depresif duygudurum ve yeme bozuklukları belirtilerini (tıknırcasına yeme atağı vb.) tetikleyici özellikleri olabilir<sup>3</sup>.

Tip 2 diyabette psikolojik müdahale/terapilerin glisemik kontrol üzerindeki etkilerini değerlendiren bir meta-analizde psikoterapötik müdahalelerin uzun süreli glisemik kontrol (HbA1c) ve psikolojik sorunlar üzerinde olumlu etkisi olduğu sonucu bildirilmektedir. Ancak bu etki, kilo kaybı ve kan glukoz konsantrasyonları üzerinde gösterilememiştir<sup>4</sup>. Farklı sonuçlar bildiren çalışmalar da vardır. Bir sistematik gözden geçirmede depresyonu olan tip 2 diabetes mellitus hastalarında non-farmakolojik tedavilerin depresif semptomlar üzerinde olumlu etkisi olduğu ancak glisemik kontrol üzerindeki etkilerinin sınırlı olduğu bildirilmektedir<sup>5</sup>. Rotella ve ark. (2014), glukoz kontrolünü en fazla etkileyen faktörlerin genel psikopatoloji, mizaç ve hastalıkla ilgili yaşam kalitesi olduğunu ifade etmektedir<sup>1</sup>. Yani ciddi bir psikiyatrik tanı konulmamış olan diyabetik hastalarda da eşik altı ve subklinik psikopatolojiler diyabette metabolik kontrolü etkileyebilir.

Hastalar, hastalığı ve baş etme zorluklarını ne kadar fazla algılıyorlarsa, tedaviye uyum da o kadar olumsuz etkilenmektedir. Tedavi sonuçları kötüye gittiği sürece hastanın kendine güveni ve tedaviye katılımı azalacak, 'hastalık yükü' algısı daha da artacaktır. Sonuç olarak karşılıklı etkileşim, kısır bir döngüye dönüşme ihtimali taşımaktadır.

## 63.3 DİYABET VE PSİKIYATRİK BOZUKLUKLAR

Diyabet hastalarında genel anlamda psikopatoloji ve psikiyatrik hastalık oranlarının yüksek olduğu bildirilmektedir. Ayrıca insüline bağlı diyabeti olanlarda bu oranların daha yüksek olduğuna ilişkin veriler bulunmaktadır<sup>3,6</sup>.

Bu bölümde diyabetle en sık birlikte görülen depresif bozukluklar ve yeme bozuklukları ele alınacaktır.

### 63.3.1 Depresif Bozukluklar

Diyabette en sık görülen psikiyatrik hastalık depresyondur ve depresyon görülme oranı diyabeti olmayanlara göre yaklaşık iki kat fazladır, diyabetik kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. Diğer yandan depresyonu olan bireyler %37 oranında artmış tip 2 diyabet gelişme riski taşımaktadır<sup>7</sup>. İlişkinin karşılıklı olduğu aşikardır. Ayrıca depresyon ve diyabet komorbiditesi kardiyolojik etkiler ve mortalite açısından riskli bulunmaktadır<sup>8,9</sup>. Depresyonun varlığı tedaviye ve diyetle yetersiz uyum, işlevsellikte bozulma, diyabet komplikasyonlarında, sağlık harcamalarında artış ve hareket azalması ile birliktelik gösterir<sup>10</sup>.

Depresif bozukluklarda tanının konulması, tedavinin planlanması ve izlemi, mutlaka bir psikiyatrist tarafından gerçekleştirilmelidir. Klinikte sıkça gördüğümüz gibi, psikiyatri dışı hekimler tarafından majör depresyon veya diğer depresif tanılar yeterince aydınlatılmadan antidepresan tedaviler başlanmakta, tedavi dozları ve süresi yeterince takip edilmemektedir. Oysa iyi tedavi edilmemiş depresif durumların kronikleşebildiği ve hastanın yaşam kalitesi ve tedavi uyumunu bozduğu hatırlanmalıdır.

Diyabetik hastada depresyonun tedavi edilse bile, 5 yıl içinde tekrarlama olasılığının oldukça yüksek (%80) olduğu bildirilmektedir<sup>7</sup>. Bu nedenle psikiyatrik izlemin düzenli sürdürülmesi, gerektiğinde ilaç dışı psikolojik müdahalelere başvurulması önem taşır. Depresyon diyabete eşlik eden diğer tıbbi sorunlardan daha az önemli değildir. Aksine, depresif bozuklukların uygun biçimde tedavisi, hastanın tedaviye uyumunu ve fiziksel aktivitesini artıracığından, uzun vadede yararı yadsınmaz. Bu nedenle diyabet gibi çok boynutlu bir hastalıkta, psikiyatrinin de gerektiğinde devreye gireceği mültidisipliner ekip çalışmasının önemli bir yeri vardır.

### 63.3.2 Yeme Bozuklukları

Yeme bozuklukları (YB), yeme davranışında bozulma, kiloyu kontrol etmeye dönük davranışların ısrarlı gidişi, fiziksel ve psikososyal işlevselliğin bu nedenlerle bozulması ile seyreden psikiyatrik bozukluklar olarak tanımlanırlar. Sözü edilen belirti ve işlev değişikliklerinin herhangi bir tıbbi durum veya psikiyatrik bozukluğa ikincil olmaması, bu klinik tabloların önemli bir özelliğidir<sup>11</sup>.

Psikiyatrik sınıflama sistemlerinde YB; anoreksiya nervoza (AN), bulimiya nervoza (BN) ve tıknırcasına yeme bozukluğu (TYB) olmak üzere başlıca üç gruba ayrılır<sup>12</sup>:

#### Anoreksiya Nervoza

Aşırı zayıflık, çok zayıf olmasına rağmen kendini şişman olarak algılama şeklinde beden imajı bozukluğu, kilo alma korkusu bu hastalığın temel belirtileridir. Yemeyi kısıtladığı (kısıtlayıcı tip) ve yedikten sonra kendini kusturma, laksatif veya diüretik kullanma gibi çıkartma davranışlarının gözlemlendiği (yeme-çıkartma tipi) olmak üzere, iki alt tipi bulunmaktadır. Anoreksiya nervoza ilk tanımlandığında 'sinirsel iştahsızlık' olarak ifade edilmesine karşın, hastaların gerçek bir iştahsızlığı olmadığı bilinir.

#### Bulimiya Nervoza

Tıknırcasına yeme (binge eating) nöbetleri hastalığın önde gelen belirtisidir. Ancak hastalar nöbet sonrasında büyük bir pişmanlık ve suçluluk duyarlar. Şişman olma korkusu bu hastalıkta da davranış bozukluklarının temelinde yatmaktadır. Anorektiklerden farklı olarak BN'li hastalar normal kiloda ya da kilolu olabilirler.

#### Tıknırcasına Yeme (Binge Eating) Bozukluğu

Tıknırcasına yeme atağı belli bir zaman diliminde, ortalama bir kişinin yiyebileceğinden daha fazla miktarda yiyeyeceğini kontrolsüzce tüketilmesi olarak tanımlanır. TYB tanısı için yineleyici tıknırcasına yeme ataklarının olması, bu ataklar sırasında yeme kontrolünü kaybetme belirtileri tanımlanır. Bu özellikleri ile BN'ye benzer. BN'de kilo alımından sakınmak amacıyla yapılan laksatif kullanımı, aşırı egzersiz yapma, kusma gibi uygunsuz dengeleyici mekanizmalar TYB'de bulunmaz. Ayrıca normalden hızlı yeme, fiziksel açlık olmaksızın yeme, rahatsızlık duyana kadar yemek yeme gibi özellikleri bulunur. Yeme atakları haftada en az iki gün gerçekleşir. TYB hastaları genellikle aşırı kilolu, sıklıkla başka psikiyatrik hastalıkları da olan, sağlık ve psikososyal alanlarında bozulmalar yaşayan hastalardır.

Tıbbi bir hastalık olan obezite ise psikiyatrik sınıflamalarda yeme bozukluğu olarak ele alınmamaktadır. Ancak ruhsal etkenlerle yakın bağlantısı ve psikolojik sonuçları da dikkate alındığında, obezite psikiyatrik değerlendirmeyi hak eden bir tanı grubudur. Özellikle TYB grubu, obezitenin bir alt grubunu oluşturmaktadır.

Yapılan epidemiyolojik araştırmalar, YB'nin yaygınlığının giderek arttığı yönünde sonuçlar vermektedir<sup>13</sup>. Tanı konulacak boyuta ulaşmamış, eşik altı durumlar da dikkate alındığında, özellikle genç kızlar arasında oranlar daha da yükselmektedir. Genç kızlar arasında bozulmuş yeme davranışları, tanı konulmuş yeme bozukluğu oranlarının çok üstündedir. Masum görünen diyet yapma, kiloyu kontrol etme, beden görünümü ile fazlaca uğraşma gibi davranışlar ilerdeki yeme bozukluğunun habercisi olabilir. Bu nedenle özellikle genç kızlar arasında medyanın da etkisiyle giderek belirginleşen zayıf olma hevesinin, hastalık boyutuna ulaşmadan fark edilmesi ve önlem alınması sorunun koruyucu hekimlik boyutunu oluşturur.

Diyabetik hastalarda yeme bozuklukları veya eşik altı bozulmuş yeme tutum ve davranışlarının sık görüldüğüne ilişkin çeşitli veriler vardır<sup>14</sup>.

Yeme bozuklukları ve bozulmuş yeme davranışlarıyla diyabet ilişkisini araştıran çalışmaların çoğu tip 1 diyabet mellitus hastalarında yapılmıştır<sup>15</sup>. Özellikle tip 1 diyabeti olan genç kızlarda yeme davranışında değişimler daha belirgindir. Ancak diyabeti kontrol amacıyla, kilosu ve yeme içerik/sıklığı ile fazla uğraşmak zorunda kalan kişilerde yeme bozukluğu konusunda tanı konulurken dikkatli bir değerlendirme gereklidir. Bu davranışların ne kadarının diyabetin kontrolü, ne kadarı beden imajı endişeleri ve buna bağlı kilo alma korkularıyla bağlantılı olduğunun ayrıştırılması gerekir.

Hastalar belirtilerini gizleyebileceğinden, yeme bozukluklarına ilişkin ipuçları izlenmelidir. Örneğin açıklanamayan ketoasidoz veya hipoglisemi, kilo vermeyi kolaylaştırma amaçlı insülin dozu atlama sonucunda süreklilik gösteren yüksek HbA1c düzeyleri gibi. Bu tür hastaların yatırılarak kan glukoz düzeylerinin takip edilmesi kontrol ve tanıyı kolaylaştırabilir.

Yeme bozukluğu olan genç kızların HbA1c düzeylerinin, yeme bozukluğu olmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>16</sup>. Yine retinopati gelişme riski de bu grupta daha fazladır<sup>17</sup>.

Tip 1 diyabeti olan ergen kızlardan fazla kilolu olanlarda daha fazla bozuk yeme davranış ve tutumları görülmektedir<sup>18,19</sup>.

Yine anoreksiya nervoza ve tip 1 diyabet komorbiditesi artmış ölüm riskiyle birliktedir. On yıllık bir izlem çalışmasında, tip 1 diyabet, AN ve her ikisinin birlikte olduğu durumlar değerlendirildiğinde, mortalite oranları; sırasıyla %2, %6.5 ve % 38 bulunmuştur<sup>20</sup>.

Araştırmaların dağılımına bakıldığında diyabetik hastalarda yeme bozukluğu ve depresyona ilişkin çalışmaların daha çok ergenlerde gerçekleştirildiği görülmektedir. Bu nedenle daha çok tip 1 diyabetli ergen kızların yeme tutum

ve davranışları ile ilgili sonuçlar ön plana çıkmaktadır. Kronikleşen yeme bozukluğunun (AN ve BN), özellikle tip 1 diyabetle birlikteliği, her iki hastalığın tedavisini de zahmetli ve uzun süreli kılar. Bu nedenle erken tanı ve müdahale bu grupta ilk ve en önemli ilke olmalıdır.

Tip 2 diabetes mellitus hastalarıyla yapılan çalışmalarda ise TYB'ye odaklanılmıştır<sup>21</sup>. Genel popülasyonda TYB yaygınlığı yaklaşık %0.7-4 olarak bildirilmiştir<sup>13</sup>. TYB, tip 2 diyabet hastalarında en sık görülen yeme bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. TYB'nin tip 2 DM hastalarında %2.5-25.6 oranında görüldüğü bildirilmektedir<sup>16,22</sup>. Diyet kısıtlaması ve kilo ile aşırı zihinsel uğraş, tip 2 diyabet hastalarında TYB gelişiminde etkili olabilmektedir.

## 63.4 DİYABET VE OBEZİTE BİRLİKTELİĞİNDE PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

### 63.4.1 Depresif Bozukluk

Obezite depresyon ile komorbidite gösteren bir durumdur. Orta yaşlı kadınların depresyonlarının obezite, düşük fiziksel aktivite ve yüksek kalori alımı ile güçlü bir ilişki içinde olduğu bildirilmektedir<sup>24</sup>.

Çeşitli çalışmalarda obezitenin depresyonla sıkı bir ilişkisi olduğu bulunmuştur. Ancak cinsiyet farklılıkları dikkat çekicidir<sup>25</sup>. Kadınlarda depresyon obezite ile ilişkilidir fakat erkeklerde bu ilişki belirgin değildir. Obez kadınlarda erkeklere göre intihar girişimi ve depresyon daha sık görülmektedir<sup>26</sup>.

Diyabette de artmış depresyonun varlığı düşünüldüğünde, diyabetik ve obez bireylerde depresyon görülme olasılığının daha da arttığını ve özellikle diyabetik obez kadınlarda ruhsal desteğin ciddi bir ihtiyaç olacağını düşünebiliriz.

### 63.4.2 Yeme Bozuklukları

Tip 2 diyabeti olan erişkinlerde ise özellikle obezitenin eklendiği ve kilo kontrolünün zor olduğu durumlarda çeşitli psikiyatrik bozukluklar ve özellikle yeme bozukluklarında tanı grubu değişmekte, AN veya BN'den daha fazla TYB'ye dikkat etmek gerekmektedir.

Tıkınırcasına yeme bozukluğu sıklığı obezite kliniklerinde %10-20, bariyatrik cerrahi adaylarında ise %6-47 oranlarına çıkabilmektedir<sup>23</sup>. TYB olan diyabetik ve obez hastalarda glukoz kontrolü ve kilo verme çabalarının başarılı olması çok zordur. Bu nedenle psikiyatrik tedavi önerilmelidir.

## 63.5 YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ VE MOTİVASYONEL DEĞERLENDİRME

Diyabet ve obezite, ciddi yaşam tarzı değişikliklerini zorunlu kılan tıbbi durumlardır. Hekimler bu tür önerileri hastalarına sunduktan sonra, hastaların söylenenleri uygulamadaki dirençlerine hem şaşar hem de üzülürler. Ciddi riskleri olduğu halde kişiler neden ilaçlarını düzenli kullanmamakta ya da öğünlerini söylediği gibi yememektedir? Neden yaşamal tehdidini artırmada ısrarcı davranmaktadır?

Yeme bozuklukları, obezite, alkol-madde kötüye kullanımı/bağımlılığı gibi davranış ve yaşam tarzı değişikliği gerektiren klinik tablolarında, bu uzun ve emek isteyen değişim süreçlerine hastaların katılımı sıklıkla kısıtlı kalmaktadır.

Bu noktada hastanın değişime hazır olup olmadığı sorusu gündeme gelmektedir. Eğer hasta yaşamında değişiklik yapmaya psikolojik olarak yeterince hazır değilse ve motivasyonu düşüktürse, sunulan önerilerin onda karşılık bulması mümkün değildir. Hasta söyleneni yapmayacak, yeterli işbirliğine girmeyecektir.

Tedavi motivasyonu, yani kişinin tedavi olma isteği, tedaviye uyumu açısından önem taşımaktadır. Kişinin tedavi motivasyonu, tedavi süreci boyunca değişime uğrayabilen bir durumdur<sup>27</sup>.

Bu nedenle hastanın değişim için motivasyonunun değerlendirilmesi önem kazanır. Tedavi motivasyonu '*Transtheorik Model*' (TTM) kapsamında tedaviye hazır oluşun motivasyonel evreleri açısından da değerlendirilebilir. TTM'ye göre bireyler sağlıklı davranışlarını değiştirebilmek için beş evreden geçerler. Değişimin evreleri olarak genel bir başlık altında toplanan bu evreler; tasarlama öncesi, tasarlama, hazırlık, eylem ve sürdürme evrelerinden oluşmaktadır. TTM'de evreler genelde birbirini izlemektedir ancak bazen bireyler bazı durumlarda önceki evrelere geri dönebilmektedirler. Örneğin tasarlama öncesi evrede bir hasta yakın zaman içinde eyleme yönelik bir niyet içinde değildir, davranışlarının sonuçlarına yönelik farkındalığı çok azdır ya da yoktur. Bu nedenle içgörü çok zayıftır. Muhtemelen içgörü azlığı ya da davranış değişimine yönelik daha önce olumsuz sonuçlanan çabaları olduğu için bu evrededir. Bu nedenle yüksek risk taşıyan davranışlarına yönelik konuşmayı veya düşünmeyi reddeder. Tedaviye dirençlidir ve terapi ya da sağlığın geliştirilmesi programlarına hazır değildir<sup>27,28</sup>. Böyle bir hastanın doktorunun önerilerini gerçekleştiremeyeceği ve iki taraf için de sonucun hüsrana olacağı açıktır. Hastanın ileri evrelere hazırlanması psikolojik müdahalelerle gerçekleşir.

## 63.6 SONUÇ

Diyabet gibi çok boyutlu ve kronik bir hastalığın tedavisinin kapsamlı ve multidisipliner olması gerekmektedir. Psikiyatrik

değerlendirme hem hastanın daha iyi tanınması ve uyum sürecinde yaşanabileceklerin öngörülebilmesi hem de mevcut psikiyatrik bozuklukların tedavisi açısından önem taşır.

#### KAYNAKLAR

1. Rotella F, Dicembrini I, Lazzeretti L, Bigiarini M, Ricca V, Rotella CM, Mannucci E. Is there a practical way of predicting therapeutic success in type 2 diabetes on the basis of psychological features? Development and validation of the Psychological Predictors of Therapeutic success in Diabetes (PPTD) questionnaire. *Acta Diabetol*, 51: 133-40, 2014.
2. Forlani G, Nuccitelli C, Caselli C, Moscatiello S, Mazzotti A, Centis E, Marchesini G, et al. A psychological support program for individuals with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*, 50: 209-16, 2013.
3. Rotella F, Cresci B, Monami M, Aletti V, Andreoli V, Ambrosio ML, Ricca V et al. Are psychopathological features relevant predictors of glucose control in patients with type 2 diabetes? A prospective study. *Acta Diabetol*, 49(Suppl 1): S179-S184, 2012.
4. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 15: 1589-97, 2004.
5. Wang MY, Tsai PS, Chou KR, Chen CM. A systematic review of the efficacy of non-pharmacological treatments for depression on glycaemic control in type 2 diabetics. *J Clin Nurs*, 17: 2524-30, 2008.
6. Maia AC, Braga AA, Brouwers A, Nardi AE, Oliviera-Silva AC. Prevalence of psychiatric disorders in patients with diabetes types 1 and 2. *Compr Psychiatry*, 53: 1169-73, 2012.
7. Katon WJ. The comorbidity of diabetes mellitus and depression. *Am J Med*, 121(11 Suppl 2): 8-15, 2008.
8. deGroot M, Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a metaanalysis. *Psychosom Med*, 63: 619-30, 2001.
9. Egede LE, Nietert PJ, Zheng D. Depression and all-cause and coronary heart disease mortality among adults with and without diabetes. *Diabetes Care*, 28: 1339-45, 2005.
10. Ferrando SJ, Kraker J. Endocrine and metabolic disorders. *Clinical Manual of Psychopharmacology in the Medically Ill*. Eds: Ferrando SJ, Levenson JL, Owen JA. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2010; p. 305-38.
11. Yücel B. Estetik bir kaygıdan hastalığa uzanan yol: yeme bozuklukları. *Klinik Gelişim Dergisi*, 22: 39-44, 2009.
12. Amerikan Psikiyatri Birliği. *DSM-5 Tanı Ölçütleri*. Başvuru Kitabı. Çeviren: Köroğlu E. Ankara, HYB Yayıncılık, 2014; s. 171-80.
13. Herzog D, Eddy KT. Diagnosis, epidemiology, and clinical course of eating disorders. *Clinical Manual of Eating Disorders*. Eds: Yager J, Powers PS. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2007; p. 1-29.
14. Berg SL, Andersen AE. Eating disorders in special populations. *Clinical Manual of Eating Disorders*. Eds: Yager J, Powers PS. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2007; p. 335-56.
15. Mannucci E, Rotella F, Ricca V, Moretti S, Placidi GF, Rotella CM. Eating disorders in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 28: 417-19, 2005.
16. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross-sectional study 1. *Br Med J*, 320: 1563-66, 2000.
17. Nielsen S. Eating disorders in females with type 1 diabetes: an update of a meta-analysis. *Eur Eat Disord Rev*, 10: 241-54, 2002.
18. Markowitz JT, Lowe MR, Volkening LK, Laffel LMB. Self-reported history of overweight and its relationship to disordered eating in adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabet Med*, 26: 1165-71, 2000.
19. Nielson S, Emborg C, Molbak AG. Mortality in concurrent type 1 diabetes and anorexia nervosa. *Diabetes Care*, 25: 309-12, 2002.
20. Masters K. Type 1 diabetes mellitus and mortality risk in patients with anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*, 171(2): 229, 2014.
21. Yannakoulia M (2006) Eating behavior among type 2 diabetic patients: a poorly recognized aspect in a poorly controlled disease. *Rev Diabet Stud*, 3: 11-16, 2006.
22. Crow S, Kendall D, Praus B, Thuras P. Binge eating and other psychopathology in patients with type II diabetes mellitus. *Int J Eat Disord*, 30: 222-26, 2001.
23. Allison KC, Wadden TA, Sarwer DB, Fabricatore AN, Crerand CE, Gibbons LM, Stack RM, et al. Night eating syndrome and binge eating disorder among persons seeking bariatric surgery: prevalence and related features. *Surg Obes Relat Dis*, 2(2): 153-58, 2006.
24. Simon GE, Ludman EJ, Linde JA, Operskalski BH, Ichiiawa L, Rohde P, Finch EA, et al. Association between obesity and depression in middle-aged women. *Gen Hosp Psychiatry*, 30: 32-39, 2008.
25. Muhlans B, Horbach T, De Zwaan M. Psychiatric disorders in bariatric surgery candidates: A review of the literature and results of a German prebariatric surgery sample. *General Hospital Psychiatry*, 31: 414 - 21, 2009.
26. Barry D, Pietrzak RH, Petry NM. Gender differences in association between body mass index and DSM-IV mood and anxiety disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Ann Epidemiol*, 18: 458-66, 2008.
27. Deveci E. *Obezite cerrahisi (bariatrik) adayları olan ve olmayan obez bireylerde psikopatoloji, beden bölgelerinden hoşnutsuzluk, tedavi motivasyonu ve yeme özelliklerinin değerlendirilmesi*. İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Uygulamalı Psikoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2013.
28. Prochaska JO, Diclemente CC, Norcross JC. In search of how people change: applications to addictive behaviors. *American Psychologist*, 47: 1102-14, 1992.





Doç. Dr. Serpil SALMAN<sup>1</sup>, Doç. Dr. Mine ADAŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ulus Liv Hospital, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

<sup>2</sup>Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

## ÖZET

Diyabetli hastalar sıklıkla çeşitli tetkiklere, girişimlere ve tedavilere maruz kalmaktadırlar. Kişinin diyabetli olduğu dikkate alınmadan yapılan tedavi ve işlemler hastaya zarar verebilmekte, yanıltıcı sonuçlarla karşılaşılabilir. Bazen de -örneğin steroid verilen hastalarda olduğu gibi, hastada süreç içinde diyabet gelişmekte, ve eşlik eden hastalığın yönetimi de bu durumdan etkilenmektedir. Bu bölümde kronik böbrek yetersizliği, steroid kullanımı gibi durumlarda diyabet tedavisinin yönetimi tartışılmış, girişimsel işlemlerde, radyolojik görüntüleme ya da PET çekimi esnasında, kontrast madde kullanımı gereken durumlarda diyabetliye özel yaklaşımlar irdelenmiştir. Ayrıca, diyabetlinin seyahat, vardiyalı çalışma gibi özel durumlarında hastalık yönetimi anlatılmıştır.

## 64.1 EŞLİK EDEN SAĞLIK SORUNLARINDA DİYABET YÖNETİMİ

### 64.1.1 Kronik Böbrek Yetersizliğinde Diyabet Tedavisinin Yönetimi

Tip 2 diyabet tüm dünyada son dönem böbrek hastalığının önemli bir nedenidir. Ayrıca diğer nedenlere bağlı olarak kronik böbrek yetersizliği (KBY) gelişen hastalarda da tip 2 diyabet ortaya çıkabilir<sup>1</sup>. KBY ve diyabeti olan hastaların tedavisi, farklı yönlerden yaklaşım gerektiren karmaşık bir konudur. Diyabetli hastaların tedavisi sırasında böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi, böbrek fonksiyonları kötüleştiğinde ortaya çıkabilecek sorunlar karşısında hazırlıklı olabilmek açısından önemlidir. Böbrek fonksiyonlarındaki azalma sonucu ortaya çıkan metabolik bozukluklar ile sıvı ve elektrolit dengesizliği, bazı oral antidiyabetiklerin kullanımında kısıtlayıcı rol oynar. Böylelikle, bu hasta grubundaki tedavi seçenekleri de kısıtlanmış olur. KBY'de glukoz ve insülin metabolizmasında anormallikler ortaya çıkar. Üremik toksinlerin birikimi (hepatik glukoneojenezi artırır), kronik inflamasyon, artmış viseral yağ, oksidatif stres ve

metabolik asidoz, insülin sinyal yolağını etkileyerek insülin direncine neden olabilir. Diğer taraftan, ilerlemiş böbrek yetersizliğinde biriken üremik toksinler, hepatik ve renal insülin yıkımındaki azalma ile hipoglisemiye neden olabilirler. Ayrıca, renal glukoneojenez ve katekolamin salınımındaki azalma ile üremik malnutrisyon da hipoglisemi gelişimine katkıda bulunur<sup>2,3</sup>.

KBY'li hastalarda glisemi kontrolü, normal böbrek fonksiyonları olan hastalar gibi HbA1c ile yapılır. Ancak bu grup hastalarda HbA1c ölçümü bazı özellikler gösterir. Hemoglobinin karbamilasyonu ve asidoz nedeni ile yalancı yüksek değerler görülebilir. Bunun tersine eritrosit yaşam süresinde kısalma, transfüzyonlar ve hemoliz yalancı olarak düşük HbA1c değerlerine neden olabilir<sup>3</sup>. HbA1c yerine glukozillenmiş (glukozile) albümin ölçümlerinin diyalize giren diyabetli hastalarda daha iyi sonuç verdiğini gösteren çalışmalar vardır<sup>4-6</sup>. Glikozile albümin; diyalizden, hemoglobinin düzeyinden veya eritropoetin dozundan etkilenmez. Diyalize girmeyen KBY olan hastalarda, hipoglisemi riski olanlar dışında, HbA1c'nin %7'nin altında olması hedeflenir. Ancak eşlik eden diğer hastalıklar nedeni ile yaşam beklentisi düşük olanlar ve hipoglisemi riski olanlarda HbA1c

Tablo 64.1. Kronik böbrek yetersizliği sınıfına göre oral hipoglisemik ilaçların doz ayarı<sup>7</sup>.

Kronik Böbrek Yetersizliği Sınıfı (Diyaliz hastaları hariç)					
Grup	İlaç	3a (GFR 45-59 mL/dk)	3b (GFR 30-44 mL/dk)	4 (GFR 15-29 mL/dk)	5 (GFR <15 mL/dk)
Biguanidler	Metformin	Doz ayarı gerekmez <sup>1</sup>	Yarı doz <sup>1</sup>	Önerilmez	
Sülfonilüreler	Glibenklamid	Önerilmez			
	Glipizid Gliklazid	Doz ayarı gerekmez		Doz ayarı gerekmez <sup>2</sup>	
	Glimeprid	Düşük doz başla (1 mg)	Düşük doz başla (1 mg) <sup>2</sup>		
Meglitinidler	Nateglinid	Doz ayarı gerekmez		Düşük doz başlanır (60 mg)	Önerilmez
	Repaglinid	Düşük doz başlanır (0.5 mg)			
Tiazolidindionlar	Pioglitazon	Doz ayarı gerekmez <sup>3</sup>			
Alfa-glukozidaz inhibitörleri	Akarboz Miglitol	Doz ayarı gerekmez		Önerilmez	
Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri	Sitagliptin	Doz ayarı gerekmez <sup>4</sup>	50 mg/gün <sup>4</sup>	25 mg/gün	
	Vildagliptin		50 mg/gün <sup>4</sup>		
	Saksagliptin		2.5 mg/gün <sup>4</sup>		
	Alogliptin		12.5 mg/gün <sup>4</sup>	6.25 mg/gün	
	Linagliptin		Doz ayarı gerekmez		

<sup>1</sup>Hastada laktik asidoz için diğer risk faktörleri varsa önerilmez, <sup>2</sup>Glipizid tercih edilen sülfonilüredir, ancak hipoglisemi riski taşımayan daha güvenli diğer seçenekler de düşünülmelidir, <sup>3</sup>KBY'li hastalarda kontrendike olmamakla birlikte, sıvı retansiyonu ve kemik etkileri kullanımını kısıtlar, <sup>4</sup>GFR <50 mL/dk olanlarda doz ayarı gerekir (Kaynak 7'den uyarlanmıştır).

%7'den fazla olabilir<sup>7,8</sup>. Diyalize giren diyabetli hastalar için HbA1c hedefi tam olarak belirlenememiştir. Bireysel olarak hastanın hipoglisemi riski ve beraberindeki diğer hastalıklara bakılarak HbA1c'nin %7-8 olması hedeflenir. 50 yaş altı, beraberinde ilave ciddi başka bir sağlık problemi olmayanlarda %7'ye yakın değerler (%7-7.5) hedeflenirken; daha yaşlı ve beraberinde ilave ciddi sağlık problemi olanlarda %8'e yakın (%7.5-%8) değerler hedeflenir<sup>9</sup>. Diyalize giren hastalarda hipoglisemi riski, diyalize girmeyenlere kıyasla daha yüksektir. Bunda diyaliz öncesi yemek yememe gibi beslenme alışkanlıklarındaki dengesizliklerin de etkisi olmaktadır. Ayrıca diyabetli hastaların takibinde önemli rol oynayan evde glukoz takibi (*self monitoring of blood glucose*; SMBG); enzim olarak glukoz dehidrojenaz pirolokinolin kuinon (GDH-PQQ) kullanan sistemlerle yapılsa, icodextrin içeren periton diyalizi solüsyonu kullanan hastalarda yalancı yüksek değerler bulunabilir<sup>10</sup>.

Kronik böbrek yetersizliği olan diyabetli hastaların tedavisi, diğer diyabetlilerde olduğu gibi farmakolojik tedavi ve egzersiz, kilo kontrolü ve diyeti içeren destekleyici tedavi seçeneklerinden oluşur. KBY'de diyet tedavisinde tuz, protein ve sıvı kısıtlamasının da özel bir yeri vardır. Farmakolojik tedavi seçenekleri insülin ve oral antidiyabetiklerden oluşur.

Diyalize girmeyen KBY'li diyabetli hastalarda sonuçta insülin tedavisine ihtiyaç duyulmakla birlikte, oral antidiyabetikler de tedavi seçeneği olabilir. Hesaplanan glomeruler filtrasyon hızı (eGFR) <30 mL/dk olan, diyalize girmeyen KBY hastalarında eğer bir oral antidiyabetik seçilecekse kısa etkili bir sülfonilüre olan glipizid günde 2.5-10 mg dozunda

kullanılabilir. Hipoglisemi riski nedeni ile diğer uzun etkili sülfonilüreler tercih edilmemelidir. Bu grupta bir diğer seçenek renal klirensi olmayan meglitinid grubundan repagliniddir. Günde 0.5 mg dozunda başlanabilir<sup>2,3,9,11-13</sup>. Böbrek hastalığı olmayanlarda ilk sırada seçilecek ilaç olan metformin, eGFR <30 mL/dk olan hastalarda laktik asidoz riski nedeni ile kullanılmamalıdır<sup>14,15</sup>. eGFR >45 mL/dk olan hastalarda metformin kullanılabilir. Tiazolidindionlar, alfa-glukozidaz inhibitörleri ve dipeptidil peptidaz-IV (DPP-4) inhibitörleri kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, yeterli güvenlik ve etkinlik verisi olmadığı için ilk seçilecek ilaçlar arasında değildir<sup>9</sup>. Oral antidiyabetikler ile tedavisi sürdürülemeyen hastalarda sonuçta insüline geçilir. İnsülin tedavi prensipleri, KBY olmayan diyabetlilerle aynıdır. Ancak KBY'de, insülinin böbrek ve karaciğer metabolizması azaldığı için başlangıç dozu düşük tutulmalıdır. Böbrek fonksiyonlarındaki azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan insülin ihtiyacındaki değişiklikler, insülinin farmokokinetik ve dinamiklerindeki değişiklikler ile açıklanabilir. Endojen olarak salgılanan insülinin %50'si portal ven ile karaciğere ilk gelişte yıkılırken, subkutan uygulamada bu karaciğerden ilk geçiş etkisi gözlenmez. İnsülinin subkutan uygulanımında böbrekten eliminasyon daha önemlidir<sup>16,17</sup>. GFR >50 mL/dk olan hastalarda doz ayarına gerek yoktur. GFR 10-50 mL/dk olanlarda insülin dozu hesaplananın %75'i, GFR <10mL/dk olanlarda %50'si oranında verilir<sup>2,9,12</sup>.

Hemodiyalize giren hastalar için öncelikle seçilecek tedavi insülin olmalıdır<sup>18</sup>. İnsülin tedavi prensipleri genel diyabetli hastalarda olduğu gibidir. Başlangıç insülin dozu GFR <10 mL/dk olan hastalarda olduğu gibi %50 azaltılarak

hesaplanmalıdır. Glisemik kontrolün sağlanması için farklı insülin tedavi rejimleri kullanılabilir. Seçilecek insülin tipi ile ilgili bir konsensus bulunmamaktadır<sup>2</sup>. Diyalize girmeden önce oral antidiyabetiklerle iyi glisemik kontrolü sağlanmış olan hastalarda, diyaliz sırasında da bu tedaviye devam edilebilir. Seçilecek ilaçlar; öncelikle karaciğerden elimine olan, inaktif veya zayıf aktif metabolitleri idrarla atılan ve hipoglisemi riski diğer oral antidiyabetiklerden daha düşük olan, glipizid ve repagliniddir<sup>9</sup>.

Periton diyalizi uygulanan hastalarda da hemodiyaliz hastaları için uygulanan öneriler geçerlidir. Bu grup hastada insülin subkutan yol dışında intraperitoneal yolla da uygulanabilir. Ancak bazı problemler nedeni ile intraperitoneal uygulama daha az tercih edilen bir yoldur. Bu problemler, insülinin diyalizat torbalarına koyulması sırasında oluşacak bakteriyel kontaminasyon, yüzeyle bağlanma nedeni ile oluşacak kayıp nedeni ile daha yüksek doz insüline ihtiyaç duyulması, peritoneal fibroblastik proliferasyon riski, insülinin zaman içinde aynı bireyde bile emiliminin azalmasıdır<sup>9</sup>.

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) tarafından, 2007 yılında KBY ve diyabeti olan hastalar için bir kılavuz yayınlanmıştır<sup>19</sup> ve bu kılavuz 2012 yılında güncellenmiştir<sup>7</sup>. Son güncellemeye göre öneriler şu şekilde özetlenebilir (kanıt düzeyleri parantez içinde verilmiştir); HbA1c düzeyleri, diyabetli böbrek hastalığı da dahil mikrovasküler komplikasyonları önlemek için %7 civarında tutulmalıdır (1A). Ancak hipoglisemi riski olanlarda %7'nin altına düşürülmesi önerilmez (1B). Beraberinde ciddi başka hastalıkları olup yaşam beklentisi düşük olan hastalarda HbA1c %7'nin üstünde tutulabilir (2C). Böbrek transplantasyonu da dahil KBY ve diyabeti olan hastalarda, LDL kolesterolün düşürülmesi için statin veya statin/ezetimib kombinasyonları tercih edilebilir (1B). Diyaliz tedavisi gören diyabetli hastalarda statin tedavisi başlanması önerilmez (1B). Normotansif normoalbuminürik diyabetlilerde, diyabetik böbrek hastalığının primer önlenmesinde anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri önerilmez (1A). Günlük 30 mg üstü albüminüresi olan normotansif diyabetlilerde anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri kullanılabilir (2C).

#### 64.1.2 Glukokortikoid Kullanan Hastada Diyabet Yönetimi

Glukokortikoide bağlı diyabet, ilaca bağlı diyabet nedenleri arasında ilk sırada gelir. Bunun en önemli nedenlerinden biri, sentetik glukokortikoidlerin, anti-inflamatuar ve immünsupresif etkilerinden yararlanmak amacı ile sıklıkla reçete edilmesidir. Bu ilaçların kullanımı sırasında, diyabet gelişebilir veya -daha sıklıkla- diyabetli kişide glisemik kontrolde kötüleşme görülebilir. Kan glukoz düzeyi yükselmesinin farklı patern göstermesi (sabah tek doz uygulamada gliseminin akşam saatlerinde daha belirgin olarak yükselmesi)

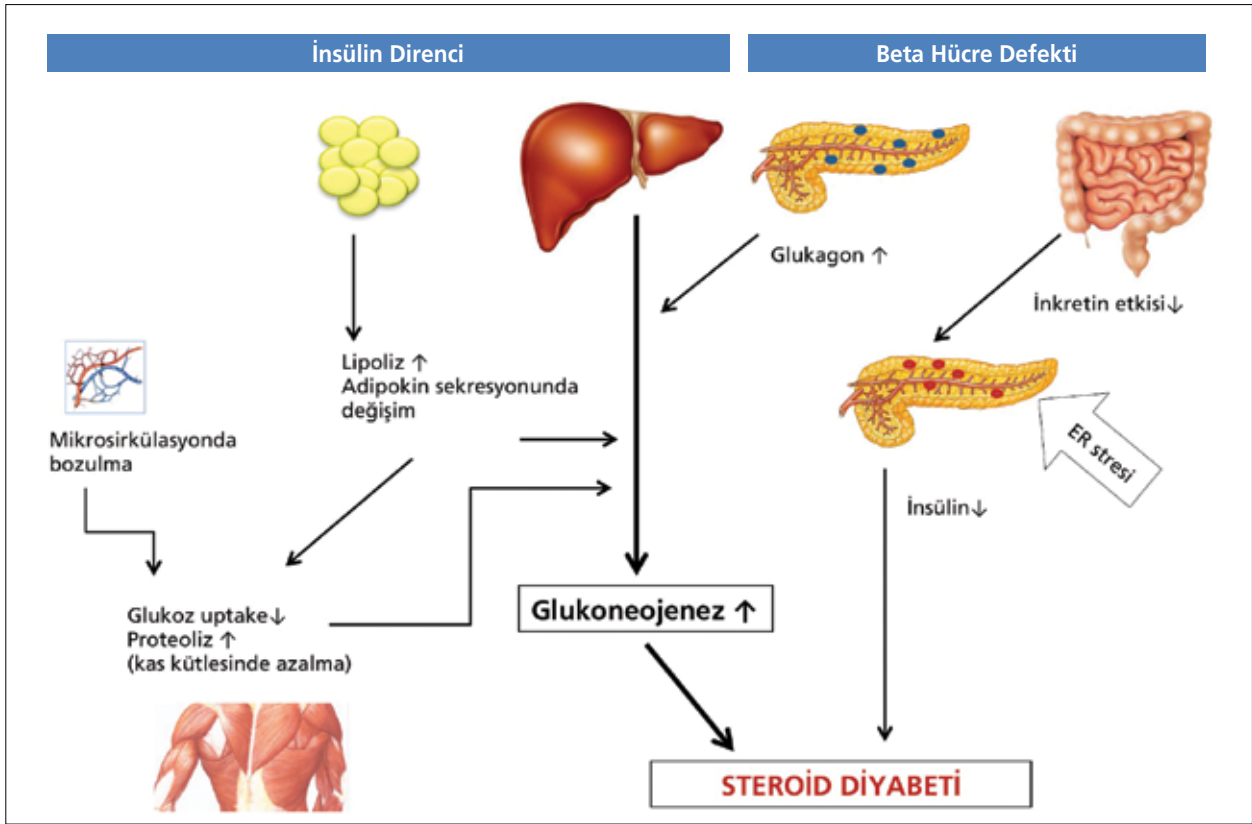
nedeni ile tanı konulamayabilir veya tedavide yeterli başarı sağlanamayabilir.

Glukokortikoide bağlı diyabetin gelişimi ve seyrine ilişkin öngöründe bulunacak araştırma yapmak çok kolay değildir. Bunun nedenleri şöyle sıralanabilir; Kullanılan kortikosteroid ilaç (deksametazon, prednizolon vb) ve tedavi protokolleri (doz, tedavi süresi) değişkendir. İlacın kullanıldığı hastaların yaş, genetik risk faktörleri, eşlik eden sağlık sorunları ve kullanılan diğer ilaçlar gibi özellikleri homojen değildir. Öte yandan, yapılmış çalışmalar genellikle açlık kan glukoz düzeyini kriter alarak planlanmıştır. Dolayısı ile steroid diyabetine ilişkin bilimsel araştırmalar yetersizdir<sup>20</sup>. Bununla birlikte, endojen hiperkortizolemi ile viseral obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gelişimi arasında ilişki olduğuna dair bilgilerin son yıllarda artması, ve doku glukokortikoid metabolizmasının daha iyi anlaşılması gibi gelişmeler, araştırmacıların ilgisini bu konuya tekrar yönlendirmiştir<sup>20</sup>.

Glukokortikoidin uyardığı diyabet, ilaç dozu ile ilişkilidir<sup>21</sup>. İleri yaşta, HbA1c düzeyi normal limitin üst sınırına daha yakın olanlarda veya daha düşük eGFR'ye sahip kişilerde steroid diyabetinin 1.5-2.5 kat daha sık geliştiği gösterilmiştir<sup>22</sup>. Romatoid artrit<sup>23</sup> ve primer böbrek hastalığı<sup>24</sup> varlığında sırası ile %20-%40'a varan oranda diyabet gelişimi görülebilir, ancak bu hastalıklarda sistemik inflamasyonun glukoz intoleransına katkısı göz ardı edilmemelidir. Glukokortikoidlerin ön plandaki etkileri karaciğerde glukoz üretimini artırarak, kasta glukoz kullanımını azaltarak ve yağ dokusunda insülin aracı lipolizin baskılanmasını bozarak, insülin direncini artırmaktır. Ayrıca pankreasta insülin üretiminin azalıp glukagon salınımının artması hiperglisemi gelişimine katkıda bulunur. Bozulmuş inkretin etkisi ise son yıllarda üzerinde durulan bir diğer mekanizmadır<sup>20</sup> (Şekil 64.1).

Transplantasyon sonrası gelişen diyabet (*New Onset Diabetes after Transplantation-NODAT*), steroid diyabetinin yanısıra kullanılan diğer immünsupresif (Takrolimus, Siklosporin-A) ilaçların da katkısı olması, eşlik eden hepatit C ihtimali vb ek nedenlerle ayrı değerlendirilmelidir. Bu hasta grubunda kan glukoz regülasyonu, gerek graft fonksiyon ve ömrü gerekse kardiyovasküler risk üzerine etkileri nedeni ile önemsenmektedir. Son yıllarda kullanılan steroid dışı immünsupresiflerin tedavide daha ön plana çıkması, bu ilaçlardan takrolimusun kullanımının azaltılması gibi faktörler, NODAT gelişiminin azalması bakımından olumludur.

Glukokortikoidlerin kan glukoz düzeyi üzerine etkisi ilacın alımından birkaç saat sonra başlar. Bu konuyu inceleyen en güncel araştırma, prednizolon kullanılan hastalarda sürekli kan glukoz düzeyi ölçüm sistemi (CGMS) ile yapılan kayıtlara dayanmaktadır. Bu çalışmaya göre sabah saat 8 civarında prednizolon alan bir hastada pik kan glukoz düzeyi saat 16 civarındadır. Postprandiyal kan glukoz düzeyi seviyesi açlığa kıyasla belirgin derecede yüksektir (özellikle öğleden sonra ve akşam saatlerinde)<sup>25</sup>. Bölünmüş doz (günde 2 veya daha fazla kez) steroid kullananlarda bu patern değişir, sabah



Şekil 64.1. Steroid diyabetinde patogenez: Asıl etki artan insülin direnci üzerindedir (20 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

saatlerinde de yükselme görülür. Dekametazon kullanan hastalarda ise 20 saate kadar uzayan etki bildirilmiştir, dolayısı ile prednizolondaki kadar bariz gün içi değişimleri gözlenmeyebilir. Bununla birlikte, farklı steroidlerin kan glukoz düzeyi üzerine etkisi yeterince çalışılmış bir konu değildir. Nadir de olsa hasta hiperozmolar nonketotik koma veya diyabetli ketoasidozla prezente olabilir. Eklem içi steroid enjeksiyonu ile de kan glukoz düzeyi yükselmeleri saptanabilir, bu durum çoğunlukla gelip geçicidir.

Steroid tedavisi başlanan her hasta hipergliseminin belirti ve bulguları hakkında bilgilendirilmelidir. Kanada Diyabet Birliği (*Canadian Diabetes Association*), Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği (*American Association of Clinical Endocrinologists; AACE*) ve *Amerikan Diyabet Derneği* (*American Diabetes Association; ADA*) yönergelerinde hastanede steroid başlanan diyabeti olmayan hastalarda en az 48 saat sonra kan glukoz düzeyi düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir<sup>26,27</sup>. Transplantasyon sonrası gelişen diyabet (*New Onset Diabetes after Transplantation; NODAT*) tanısı için ise, transplantasyon sonrasında 4 hafta süre ile haftalık, sonra 3. ve 6. aylarda ve ardında yıllık tarama yapılması önerilmektedir<sup>28</sup>. Yönergelerde steroidler diyabet gelişimi için bir risk faktörü olarak belirtilmekle birlikte, yatan hastalar dışında tanıya ait yönlendirme yoktur, nasıl takip yapılması gerektiğine dair yeterli bilgi bulunmamaktadır. Mevcut önerilerin ise, sadece sabah saatlerinde değil akşam saatinde de kan

glukoz düzeyi kontrolü yapılması gerektiği şeklinde revize edilmesine ihtiyaç vardır. Yüksek doz steroid almasına rağmen, hastaların %24'ünün glukoz takibinde olmadığı bildirilmiştir<sup>29</sup>.

Hafif veya orta derecede (rastgele veya öğün sonrası kan glukoz düzeyi ölçümü 300 mg/dL'nin altında) kan glukoz düzeyi yükselmelerinde oral antidiyabetik verilebileceği belirtilmektedir<sup>30</sup>. Oral antidiyabetikler arasında steroid diyabetinde en fazla çalışılmış olanlar pioglitazon ve DPP-4 inhibitörleridir. Ancak steroidün ödem yapıcı etkisinin pioglitazonla artabileceği dikkate alınmalıdır. Gözlemsel ve tecrübeye dayalı literatür, patogenezin dikkate alınarak oral antidiyabetik seçilecekse metforminin ön planda tutulması, kontrendike olmadığı sürece tüm oral antidiyabetiklerin kullanılabilirliği yönündedir<sup>30,31</sup>. Tedaviye yanıtın 3-7 günlük uygulamalarla değerlendirilerek gereğinde kombinasyon tedavisi ve/veya insüline geçiş önerilmektedir<sup>31</sup>. Ancak birçok olguda ilk seçim insüldür. Bunun nedeni, steroid endikasyonu olan hastaların önemli bir kısmında oral antidiyabetiklerin kontrendike veya riskli olmasıdır. Prednizolon kullanan hastalarda sabah tek doz kullanılan NPH insülinin etki paterni kan glukoz düzeyi yükselmesi ile paralel gider, dolayısı ile genellikle iyi sonuç alınır. Hastanın ihtiyacına göre öğün öncelerine kısa etkili insülin eklenmesi (genellikle öğle ve akşam yemek öncesi), uygundur. Prednizolon verilen hastada başlangıç dozu olarak her 10 mg glukokortikoid için 0.1

ü/kg NPH insülin başlanması önerilmektedir<sup>32</sup>. Steroid öncesi bilinen diyabette insülin ihtiyacında %31-%102 oranında doz artışı olabilir<sup>30</sup>.

Günlük pratikte en sık yapılan hata, sabah kan glukoz normal düzeyde görülünce doz atlanması ve akşam saatlerinde belirgin şekilde yükselen kan glukoz düzeyinin aşırı yüksek dozlarla düzeltilmeye çalışılarak hipoglisemiye yol açılmasıdır. Bu nedenle hastalarda belirgin hipo-hiperglisemi yaşanabilmektedir. Düzenlenen tedavinin hastaya ve hastayı izleyen doktor-hemşireye iyi anlatılması gerekir. Glukokortikoid reseptör agonistleri, steroid diyabetinin gelişim riskinin azalması bakımından umut vaat eden ilaçlardır.

Sonuç olarak glukokortikoide bağlı diyabet hastaların önemli bir kısmında görülmektedir. Bu hastalarda antidiyabetik tedavi, kan glukoz düzeyinin zirve yaptığı zamanı hedeflemelidir. Tedavi değişikliği kararları o anki kan glukoz düzeyine göre değil, son 1-2 günlük izlemdeki yanıtlara göre alınmalıdır.

## 64.2 GÖRÜNTÜLEME AMAÇLI TETKİKLER ESNASINDA DİYABET YÖNETİMİ

### 64.2.1 Diyabet ve Kontrast Nefropatisi

Kontrast nefropatisi, radyokontrast madde uygulanmasından sonra 72 saat içinde gelişen, serum kreatininde 0.5 mg/dL veya %25 üzeri artışla karakterize olan bir akut böbrek yetersizliği tablosudur<sup>33</sup>. Yeni geliştirilen düşük veya izo-osmolar maddelere ve önleyici çabalara rağmen halen akut böbrek yetersizliğinin önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkmasında, hasta ve yaşlı popülasyonda daha fazla bilgisayarlı görüntüleme yöntemleri ve intravenöz işlemlerin kullanılmasının rolü vardır<sup>34</sup>. Kontrast nefropatisinin etyolojisinden; nitrik oksit, endotelin ve adenezine bağlı olarak gelişen renal vaskonstriksiyonun neden olduğu meduller hipoksi sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca kontrast maddenin direkt sitotoksik etkisi ile akut tubuler nekroz gelişebileceği de tartışmalı bir diğer sebeptir<sup>35-37</sup>. 2008 yılında Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneğinin, Kontrast Madde Güvenlik Komitesi, kontrast madde nefropatisi için riskleri hastaya ve işleme bağlı olarak 2 grup halinde düzenlemiştir<sup>33</sup> (Tablo 64.2).

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda; her GFR değerinde diyabet varlığı, kontrast nefropatisi riskini 2 kat artırmaktadır<sup>38</sup>. Böbrek fonksiyonları normal olan diyabetiklerde kontrast nefropatisi gelişme riski düşüktür<sup>39,40</sup>. Ancak diyabetik hastalar, kontrast çekim öncesi böbrek fonksiyonu ölçülmesi gereken hasta grubundadır. Bu nedenle diyabeti olan hastalara, elektif şartlarda kontrastlı madde ile işlem yapılacaksa; uygulamadan önceki 7 gün içinde eGFR veya serum kreatinin ölçümü yapılması önerilir<sup>33</sup>. Eğer hasta yukarıdaki tabloya göre riskli ise, iyotlu kontrast içermeyen

başka bir görüntüleme seçeneği ve eğer nefrotoksik ilaçlar kullanıyorsa bunların kesilme ihtimali düşünülmelidir. Ayrıca 1-1.5 mL/kg/st olacak şekilde, kontrasttan 6 saat önce ve sonrasında intravenöz saline uygulanımı önerilir. Buna alternatif bir diğer yol, intravenöz sodyum bikarbonatın kontrasttan 1 saat önce 3 mL/kg/st, kontrasttan 6 saat sonrası için ise 1 mL/kg/st olacak şekilde verilmesidir. Ayrıca riskli hastalarda, düşük veya iso-osmolar kontrast, uygun olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Bir biguanid olan metformin, diyabetik hastaların tedavisinde ilk seçenek ilaç olarak ve çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. eGFR 60 mL/dk ve üzeri olan hastalar ile eGFR 45 mL/dk veya üzeri olup intravenöz kontrast alacak hastalarda, işlem öncesi metformini kesmeye gerek yoktur. eGFR 30-59 mL/dk olan ve intra-arteriyel kontrast alacak hastalarla, eGFR 30-44 mL/dk olup intravenöz kontrast uygulanacak hastalar, metformini işlemden 48 saat önce kesmelidirler. Bu hastalarda böbrek fonksiyonları 48 saat sonra değerlendirilerek bozulma olmadığı görüldüğünde, metformin tekrar başlanabilir. eGFR <30 mL/dk olan hastalarda metformin kontraindikedir ve kontrastlı işlemden kaçınılmalıdır. Acil durumlarda, kontrast kullanımı ile metforminin kesilmesi, işlemden 48 saat sonra kreatinin/eGFR değeri görülerek, görüntüleme öncesine göre bozulma yoksa metforminin tekrar başlanması önerilir<sup>33</sup>. Gadolinyum sonrası kontrast nefropatisi görülebilmekle birlikte, uygun dozlarda kullanımda çok nadirdir<sup>41</sup>. Gadolinyum içeren kontrast alan hastalarda metformin ile ilgili bir kısıtlama yoktur<sup>33</sup>.

Hidrasyon dışında, farmakolojik proflekside kanıtlanmış bir ilaç bulunmamaktadır<sup>33</sup>. Fenoldopam, dopamin, kalsiyum kanal blokerleri, atrial natriüretik peptid, L-arginin, prostoglandin E<sub>1</sub>, furosemid, mannitol ve endotelin reseptör antagonisti ile ilgili kanıtlar yeterli olmamakla birlikte, eldeki veriler net değildir ve hatta negatif yönde veriler mevcuttur<sup>42-44</sup>. Teofilin, aminofilin, statinler, askorbik asit ve iloprost gibi yararlı olduğu düşünülen ilaçlarla ilgili daha fazla kanıt

Tablo 64.2. Kontrast madde nefropatisi için risk faktörleri<sup>33</sup>.

1) Hastaya bağlı risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"><li>İntra-arteriyel kontrast uygulanması öncesi GFR &lt;60 ml/dk olması</li><li>İntravenöz kontrast uygulanımı öncesi GFR &lt;45 ml/dk olması ve beraberinde<ul style="list-style-type: none"><li>Diyabetik nefropati varlığı</li><li>Dehidratasyon olması</li><li>Konjestif kalp yetersizliği (NYHA grade 3-4) ve düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olması</li><li>Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü (&lt;24 saat)</li><li>Intra-aortik balon uygulaması</li><li>Girişim öncesi hipotansiyon bulunması</li><li>Düşük hematokrit değeri</li><li>Yaş &gt;70 olması</li><li>Nefrotoksik ilaçların kullanılması</li><li>Bilinen veya şüphelenilen akut böbrek yetersizliği</li></ul></li></ul>
2) İşleme bağlı risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"><li>Kontrast maddenin intra-arteriyel verilmesi</li><li>Yüksek ozmolalitesi olan kontrast madde</li><li>Yüksek dozda kontrast madde kullanılması</li><li>Birkaç gün içinde tekrarlayan kontrast madde uygulanması</li></ul>

ihtiyaç vardır<sup>45-49</sup>. N-asetilsistein (NAC) ucuz, kolay ulaşılabilen, güvenli, antioksidan ve vazodilatör etkileri nedeni ile faydalı olan bir ilaçtır. Oral veya intravenöz olarak değişik dozlarda kullanılabilir. En sık uygulanan protokol; işlemden 24 saat önce ve işlem günü, günde 2 kez 600 mg verilmesidir<sup>50-52</sup>. Sonuç olarak NAC ve diğer ilaçların kontrast nefropatisi insidansını azaltıcı etkileri tam olarak kanıtlanmamıştır.

### 64.2.2 Diyabetli Hastada Kolonoskopi Hazırlığı

Diyabetli hastalarda gastrointestinal yakınmalar ve kolorektal kanser riski artmıştır, sıklıkla endoskopik girişime ihtiyaç duyulur. Başarılı bir kolonoskopi veya sigmoidoskopi yapılabilmesi için çok iyi bağırsak temizliği yapılmalı, kolon mukozası net görülebilmelidir. Diyabet, bu süreçte sorunlar yaşanabilen bir hastalıktır.

Yönergelerde kolonoskopi hazırlığı ile ilgili genel kurallar, hastanın yazılı izninin alınması, diyet planı ve ilaç seçimi başlıkları altında özetlenmiştir<sup>53,54</sup>. Hastanın süreç hakkında bilgilendirilmesi ve diyetle başlarken (bazen elektif kolonoskopiden günler önce) yazılı onam alınması tavsiye edilmektedir. Bu konu diyabetlilerde ayrıca önem taşır, çünkü hazırlık döneminde diyet ve ilaç tedavisi ile ilgili olarak bazı önlemler alınması gerekir. Bazı merkezlerde işlemden günler önce lifli gıda tüketimine geçilir, bazıları ise bir gün öncesine dek normal gıda tüketimine devam edilir. Genel kural olarak ise, işlemden 1 gün önce tamamen sıvı gıdaya geçiş, bununla birlikte yeterli kalori alımının sağlanabilmesi için taneşiz çorba, meyve suyu tavsiye edilmesidir. Bu beslenme şekli diyabet tedavisi prensipleri ile çelişmektedir. Hastada bu dönemde kan glukoz düzeyi labil hale gelebilir, hipoglisemi riski artar. Sülfonilüre ve insülin gibi hipoglisemiye neden olan ilaçların dozlarının azaltılması veya kesilmesi gerekir. Metformin kullanan yaşlı hastalarda ise kolonoskopi ile ilişkili laktik asidoz bildirilmiştir<sup>55,56</sup>. Dolayısı ile hasta süreci iyi bilmelidir ve gereğinde tedbir alınmalıdır.

Bağırsak temizliği için seçilen yöntem hiperozmotik (magnezyum sitrat), tam veya düşük doz PEG (polietilen glikol) içeren protokoller, sodyum sülfat veya sodyum pikosülfatla hazırlık olarak özetlenebilir. Hastaların nispeten iyi tolere etmesi, etkili ve ucuz olması nedeni ile bir dönem çok tercih edilen sodyum fosfat preparatları ise son yıllarda eskisi kadar kullanılmamaktadır. Çünkü bu ilaçlarla akut fosfat nefropatisi, hiperfosfatemisi, sıvı şiftili, kolon mukozasında hasar oluşabilmektedir, diyabetli hastalarda nefropati riskinin daha fazla olacağı öngörülebilmektedir<sup>57</sup>. 2014 yılında yayınlanan ve oldukça çok sayıda olgu içeren retrospektif bir çalışmada, kolon temizliği sodyum fosfat ya da PEG ile yapılan hastalar kıyaslanmış, renal disfonksiyon gelişimi bakımından yüksek riskli hastalar da dahil olmak üzere fark bulunmadığı bildirilmiştir<sup>58</sup>. Yine de şimdilik, diyabetlilerde kolon hazırlığı için sodyum fosfat kullanımının öncelikli seçenek olmaması gerekir. Ucuz ve pratik olmaları nedeni ile tercih edilen hiperozmotik laksatif ilaçlar ise, elektrolit dengesizliği riski nedeni

ile yaşlı, kalp veya böbrek yetersizliği olan hastalarda tercih edilmemelidir. Bu konuda yayınlanmış çalışma bulunmakla beraber iyi regüle olmayan veya komplikasyonların eşlik ettiği diyabette bu grup ilaçlarla da sorun yaşanabileceği tahmin edilebilir. PEG solüsyonlarının ise tadı kötüdür ve hastalar 4 lt gibi oldukça büyük olan volümü tüketmekte zorlanırlar. Bununla birlikte nispeten etkili ve güvenli ilaçlardır, günümüzde sıklıkla tercih edilmektedirler.

Yetersiz kolon temizliği işlem kalitesini düşürebilmekte veya tamamlanmadan sonlandırılmasına neden olmaktadır. Diyabetli hastalarda bu durum nispeten sık görülür. 2001 yılında yapılan bir araştırmaya göre, PEG ile hazırlık yapılan diyabetik hastalarda yetersiz temizlik nedeni ile %9'a varan oranda kolonoskopi tekrarı gerekmiştir<sup>59</sup>. Literatürde sodyum fosfatın diyabetli hastalarda daha etkili olduğuna dair bilgiler vardır<sup>60,61</sup>, ancak yukarıda belirtilen riskler nedeni ile artık tercih edilmemektedir. Uzun hastalık süresi, hiperglisemi, diyabetik otonom nöropati ve motilite değişimleri diyabetli hastada yetersiz temizliğin ana nedenleridir<sup>62</sup>. Diyabete sıklıkla obezite eşlik eder ve yetersiz temizlik için bu da bir risk faktörüdür<sup>63</sup>. Bölünmüş doz PEG ile kolon temizliğinin tüm hasta gruplarında başarıyı artırdığı bildirilmektedir<sup>64</sup>. Prosedüre uyduğu halde yeterli temizlik sağlanamayan hastalarda daha uzun süreli sıvı gıda alımı, daha fazla miktarda katartik verilmesi, iki ayrı preparatın kombine edilmesi gibi daha zorlayıcı bir hazırlık sonrasında işlem tekrarlanır.

Sonuç olarak; diyabette kolonoskopi hazırlık sürecinde sıvı elektrolit dengesi ve kan glukoz regülasyonu ile ilgili sorunlar yaşanabilir. Öte yandan, diyabetlilerde kolon temizliğinde yeterli başarı sağlanamayabilir. Bu nedenlerle diyabetli olmak kolon temizliği yapılacak hastada önem taşır.

### 64.2.3 Diyabet ve PET

Pek çok kanserin tanı, tedavi ve takip aşamasında kullanılan (florin 18) florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (<sup>18</sup>F-FDG PET), istenme sıklığı gittikçe artan bir görüntüleme yöntemidir. <sup>18</sup>F-FDG, glukoz gibi, tümör hücreleri tarafından sodyumdan bağımsız kolaylaştırılmış difüzyon ile tutulur<sup>65</sup>. <sup>18</sup>F-FDG'nin yoğun tutulumu, öncelikle anaerobik glikoliz ile enerji üreten neoplastik hücrelerin varlığını düşündürür<sup>66</sup>. Klinikte PET çekilen pek çok hastada diyabet olduğu düşünülürse, diyabetin kendisi veya diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların bu tetkik üzerine olan etkilerinin bilinmesi, sonuçların doğru yorumlanmasında önem taşır. Diyabet ve hiperglisemik durumlarda; <sup>18</sup>F-FDG ve glukozun kanser hücreleri tarafından tutulumunda oluşan yarışma nedeni ile, <sup>18</sup>F-FDG tutulumunun bozulduğu belirtilmektedir<sup>67</sup>. Diyabet, hiperglisemi ve antidiyabetik tedavi, malignite tanısında <sup>18</sup>F-FDG PET-BT nin duyarlılığını azaltabilir<sup>68</sup>. Normal şartlarda PET çekilecek hasta çekim öncesi en az 6 saat aç olmalı ve çekim öncesi kan glukoz kontrolü yapılmalıdır. Tercihen kan glukoz 120 mg/dl altında iken çekim

planlanmalıdır<sup>69-71</sup>. Glukoz seviyesi 200 mg/dL üzeri ise PET çekilmemelidir<sup>72</sup>.

Oral antidiyabetiklerle kontrol altında olan tip 2 diyabet hastalarına rutin protokole göre sabah saatlerinde olacak şekilde çekim uygulanabilir. Tip 1 diyabet ve insülin kullanan tip 2 diyabet hastaları, sabah saat 7'de insülinlerini yapıp yemek yerler. Çekim sabah saatlerinde olacak şekilde planlanır. Pompa tedavisi alan hastalarda, insülin dozu bazal seviyede tutularak sabah erken saatlerde çekim yapıldıktan sonra yemek yenmesi önerilir<sup>72</sup>.

PET çekimi öncesi kan glukoz düzeyi istenilen seviyede olmayan hastalarda insülin kullanılarak kan glukoz düzeyi istenilen seviyeye indirilir. Ancak insülin uygulanması kalp, iskelet kası ve karaciğerde artmış FDG tutulumuna neden olur. Bu durum, hasta FDG uygulanmasından önce yemek yerse de görülebilir. İstenmeyen bu etkilerin görülmemesi için insülin ve FDG uygulanması arasında en az 1 saat süre olması gerektiği belirtilmekle birlikte<sup>72</sup>, bu sürenin 4 saat olmasının daha emin olduğu bildirilmektedir<sup>71</sup>. Hem bu nedenle hem de artefakt ihtimali nedeni ile PET çekiminden 1-4 saat önce pompa çıkarılmalıdır.

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlardan sülfonilüreler, insülin salınımını artırdıkları için çekim öncesi kesilmelidirler. Tiazolidinedionlar, peroksizom proliferatör ile aktive reseptör gama için ligand görevi görürler ve insülin duyarlılığını artırır. FDG tutulumunu etkilemezler<sup>72</sup>. Metformin için çekim öncesi kesilmesi gereksizdir denmekle birlikte<sup>72</sup>, metforminin barsakta artmış <sup>18</sup>F-FDG tutulumuna neden olması nedeniyle, çekimden 3 gün önce kesilmesi gerektiğini savunanlar da vardır<sup>73</sup>.

## 64.3 DİYABETTE SOSYAL HAYAT

### 64.3.1 Diyabet ve Yolculuk

Diyabetli olmak yolculuk yapmaya engel bir durum değildir. Ancak seyahate hazırlık aşamasından başlayarak, diyabetik hastaların yolculuk boyunca glicemi düzenini etkileyebilecek pek çok durumla karşılaşmaları söz konusudur. Öncelikle insülin kullanan hastalar diyabet tanıtım kartı bulundurmaları, kullandığı insülinlerle ilgili soğutucu, glukometre, glukoz ölçüm çubuğu, lanset, yedek pil, yedek insülin aldıklarından emin olmalıdırlar. Uçak yolculuğu yapanlar, bunları el bagajlarına almalı, ayrıca valizlerin kaybolma ihtimali de göz önüne alınarak yedekleme yapılmalıdır. Uzun uçak yolculuğu ile ilgili olarak karşılaşılabilecek iki önemli problem, dehidratasyon ve hipoglisemidir. Aşırı dehidratasyon, uygun insülin tedavisi yapılmadığında diyabetik ketoasidoza neden olabilir. Özellikle zaman farkı olan ülkelere yapılan yolculuk sırasında insülin doz ve zaman ayarındaki problemler hipoglisemiye neden

olabilir<sup>74</sup>. Atmosferik basınç değişiklikleri insülin pompası kullananlarda hipoglisemiye yol açabilir. Uçak yükseldikçe basınçta görülen düşme nedeni ile oluşan hava kabarcıkları pompada insülin ile yer değiştirerek fazla insülin salınımına neden olur. Ayrıca daha önceden mevcut hava kabarcığı varsa, bunlar da %36 hacim artışı ile insülinle yer değiştirerek aşırı insülin salınımına neden olurlar. Bu durumu engelleyecek uçuş önerileri: Kartuşta en fazla 1.5 mL insülin olmalı; havalanmadan önce pompa bağlantısı çıkarılmalı; yükseklik sabitlenince kartuş pompadan çıkarılıp içindeki hava boşaltılmalı; inişten sonra pompa bağlantısı çıkarılarak 2 ünite insülin verilip tekrar bağlantı sağlanmalı; kabin içi basınç değişikliklerinde pompa bağlantısı kesilmelidir<sup>75</sup>.

İnsülin kullanan hastalarda karşılaşılan bir diğer problem zaman farkı olan ülkelere yapılan seyahatlerde bu tedavinin nasıl yapılacağıdır. Bazal-bolus kullanan hastalarda kısa etkili insülinler yenilen ana öğün öncesi karbonhidrat içeriğine göre ayarlanabilir. Bazal insülin için bazı formüller geliştirilmiştir. Batıya yapılan yolculuklarda, günde bir kez bazal insülin yapılıyorsa, uçuş gününden önce rutin saatinde tam doz yapılır. Uçakta rutin saatinde yarı doz yapılır, saat varılacak yerin saat ayarına getirilir. Kalan yarı doz ise iniş sonrası varılan yerde rutin saati gelince yapılır. Doğuya yapılan seyahatlerde günün daha kısa olacağı akılda tutulmalıdır. Bu tür yolculuklarda kullanılacak bazal insülin dozu aşağıdaki formülde hesaplanabilir;

$$\text{Yolculuk dozu} = \text{Normal doz} \times \frac{\text{(0.9- yolculuk sırasında geçilen zaman dilimi sayısı)}}{\text{Bazal insülin dozları arasındaki zaman}}$$

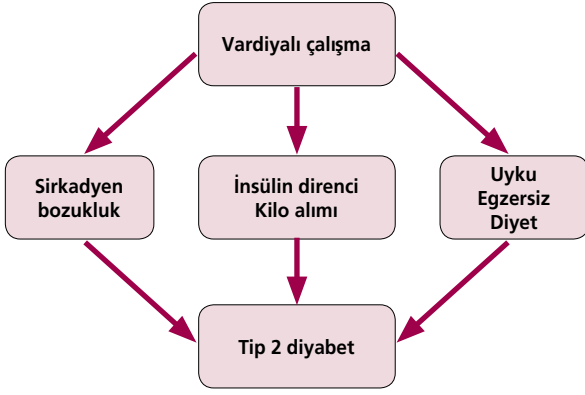
Zaman farkı olan ülkelere yapılan yolculuklar sırasında insülin kullanan hastalarda hipogliseminin önlenmesi için, batıya gidişlerde insülin dozunun bölünerek uygulanması, doğuya yapılan yolculukta ise insülin dozunun azaltılarak verilmesi güvenilir bir yöntemdir<sup>74</sup>.

Kuzeyden güneye veya tersi yönde yolculuk yapıldığında, saat farkı olmayacağından öğün ve insülin uygulama zamanlarında değişiklik yapmaya gerek yoktur.

Gün ışığından faydalanmak amaçlı yapılan saat değişikliklerinde, 1 saat gibi ufak bir zaman değişikliği göz ardı edilebilir.

### 64.3.2 Diyabet ve Vardiyalı Çalışma

Gece vardiyalı çalışma sistemi endüstrileşen toplumda gittikçe yaygınlaşan bir çalışma biçimidir. Bazı ülkelere vardiyalı çalışanların tüm çalışan toplumun %20'sine ulaştığı bildirilmektedir. Vücut sirkadyen ritme göre düzenlenmiş mekanizmalarla yönetilir. Sirkadyen ritm özellikle uyku, yeme davranışları, vücut ısısı, beyin dalga aktiviteleri, hormon



Şekil 64.2. Vardiyalı çalışmada diyabet gelişimi<sup>83</sup>.

yapımı ve diğer biyolojik aktivitelerde mevcuttur. Sirkadyen ritm değişikliklerinde, bu durumlarda bozukluk ortaya çıkar. Bu nedenle gece vardiyalı çalışma, kronik uykusuzluk, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi pek çok sağlık problemi için risk faktörüdür<sup>76-79</sup>. Hipotalamus ve periferik dokularda yer alan sirkadyen saat, sirkadyen ritmi düzenler<sup>80</sup>. Vardiyalı çalışma; ışık-karanlık döngüsü, uyku ve yemek arasındaki normal senkroniyi etkileyerek diyabetojenik etkiye neden olabilecek biyolojik değişikliklere sebep olur. Vardiyalı çalışmanın sonucu olarak görülen yetersiz uyku ve uyku kalitesinin düşüklüğü, insülin direncinin ortaya çıkışı ve kötüleşmesi için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir. Ayrıca iştah artışı ve yağlanmaya da neden olur<sup>81,82</sup> (6,7). Vardiyalı çalışmanın tip 2 diyabet gelişimine yol açmasının bir diğer nedeni de azalmış fiziksel aktivitedir. Vardiyalı çalışma ve diyabet arasındaki ilişki Şekil 64.2'de özetlenmiştir<sup>83</sup>.

Vardiyalı çalışmanın tip 1 diyabetiklerde; yemek zamanlarının değişmesi, yüksek yağ içeren ara öğün alımının artması, kontr-regülatuar hormonların sirkadyen ritm değişikliğinin kan glukoz düzeyi üzerine etkileri nedeni ile kötü kontrole neden olabileceği belirtilmektedir<sup>84</sup>.

Vardiyalı çalışanlar hekim ve diyetisyenleri ile tedavileri konusunda birlikte hareket etmelidir. Vardiya zamanı ne olursa olsun, öğle yemeği öğle saatinde, akşam yemeği ise saat 18:00 civarında yenmeli, gece ana öğün yenmemelidir. Ana öğünlerin gündüz ve akşam erken saatlerde tüketilmesi, kan glukoz düzeyinin daha dengeli kalmasını sağlar. Yemek yemek için çok acıkma beklenmeden sağlıklı ara öğünler tüketilerek enerjisi sağlanması ve kan şekeri düzeyindeki ani düşüşlerin engellenmesi amaçlanmalıdır. Protein tüketimi kan şekeri düzeyini etkilemeden tokluk hissi sağladığından tüketilmeleri önerilir. Kısa etkili insülinler ana öğünlere, tüketilen karbonhidrat miktarına göre ve etki süresi bilinen uygulamalıdır. Günde bir veya iki kez uygulanan uzun etkili insülinlerde önemli bir değişikliğe gerek duyulmaz.

## KAYNAKLAR

1. Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database. *Am J Kidney Dis*, 59: 75-83, 2012.
2. Synder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Seminars in Dialysis*, 17: 365-70, 2004.
3. Nogueira C, Souto SB, Vinha E, et al. Oral glucose lowering drugs in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Hormones*, 12: 483-94, 2013.
4. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, et al. The Osaka CKD Expert Research Group. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol*, 18(3): 896-903, 2007.
5. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int*, 73(9): 1062-8, 2008.
6. Abe M, Matsumoto K. Glycated hemoglobin or glycated albumin for assessment of glycemic control in dialysis patients with diabetes? *Nat Clin Pract Nephrol*, 4(9): 482-3, 2008.
7. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*, 60: 850-86, 2012.
8. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int*, Suppl, 3:19, 2013.
9. Berns JS, Glickman JD. Management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and pre-dialysis chronic kidney disease or end-stage renal disease. *UpToDate*, 2015 (erişim tarihi Nisan 2015)
10. Sloand JA. Dialysis patient safety: safeguards to prevent iatrogenic hypoglycemia in patients receiving icodextrin. *Am J Kidney Dis*, 60: 514-6, 2012.
11. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Current Drug Metabolism*, 12: 57-69, 2011.
12. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab*, 26(suppl 4): 73-85, 2000.
13. Hasslacher C; Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care*, 26: 886-91, 2003.
14. Garg R, Williams ME. Diabetes management in the kidney patient. *Med Clin North Am*, 97: 135, 2013.
15. Game F. Novel hypoglycaemic agents: Considerations in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*, 126: 14-8, 2014.
16. Eidemak I, Feldt-Rasmussen B, Kanstrup IL, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in mild to moderate progressive chronic renal failure and its association with aerobic work capacity. *Diabetologia*, 38: 565-72, 1995.
17. Nielsen S. Time course and kinetics of proximal tubular processing of insulin. *Am J Physiol*, 262:F813-822, 1992.
18. KDOQI clinical guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 4(Suppl 3):S1, 2005.
19. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 49(Supl 2): S12-154, 2007.
20. van Raalte DH, Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? *Neth J Med*, 72(2): 62-72, 2014.
21. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med*, 154: 97, 1994.
22. Katsuyama T, Sada KE, Namba S, et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 108(2): 273-9, 2015.
23. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and beta-cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*, 70: 1887-94, 2011.
24. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract*, 105: c54-7, 2007.



25. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, et al. Continuous monitoring of circadian glycaemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(6):1789-96, 2011.
26. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycaemic control. *Diabetes Care*, 32(6):1119-31, 2009.
27. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Houlden R, Capes S, Clement M, Miller D. In-hospital management of diabetes. *Can J Diabetes*, 37(Suppl 1): S77-81, 2013.
28. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*, 75(10 Suppl): S53-24, 2003.
29. Donihi AC, Raval D, Saul M, et al. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract*, 12(4): 358-62, 2006.
30. Lansang MC, Hustak LK. Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression: how to detect and manage them. *Cleve Clin J Med*, 78(11): 748-56, 2011.
31. Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci*, 345(4): 274-7, 2013.
32. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract*, 15(5): 469-74, 2009.
33. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrasts induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*, 21: 2527-41, 2011.
34. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S, et al. Why is diabetes mellitus a risk factor for contrast-induced nephropathy? Biomed Research International, 2013:123589, 2013.
35. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant*, 20(8): 1542-50, 2005.
36. Persson PB, Hansl P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int*, 68(1): 14-22, 2005.
37. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 20 Suppl : i6-11, 2005.
38. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *American Journal of Medicine*, 103(5): 368-75, 1997.
39. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *New Engl J Med*, 320: 143-9, 1989.
40. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast media in 1196 patients: a randomised trial. *Kidney Int*, 47(1): 254-61, 1995.
41. Thomsen HS. Gadolinium-based contrast media may be nephrotoxic even at approved doses. *Eur Radiol*, 14(9):1654-6, 2004.
42. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al; CIN Consensus Working Panel. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*, 98: 59K-77K, 2006.
43. Briguori C, Colombo A, Airoldi F, et al. N-Acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol*, 44: 762-5, 2004.
44. Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ, et al. Forced euolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 54: 602-9, 2009.
45. Attallah N, Yassine L, Musial J, et al. The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin Nephrol*, 62: 273-8, 2004.
46. Boscheri A, Weinbrenner C, Botzek B, et al. Failure of ascorbic acid to prevent contrast-media induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Clin Nephrol*, 68: 279-86, 2007.
47. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 19: 2747-53, 2004.
48. Spargias K, Adreanides E, Demerouti E, et al. Iloprost prevents contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation*, 120: 1793-9, 2009.
49. Spargias K, Alexopoulos E, Kyzopoulos S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation*, 110: 2837-42, 2004.
50. Azmus AD, Gottschal C, Manica A, et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J Invasive Cardiol*, 17: 80-2, 2005.
51. Briguori C, Manganeli F, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol*, 40: 298-303, 2002.
52. Kay J, Chow WH, Chan TM, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 289: 553-8, 2003.
53. Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, et al. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. *Gastrointest Endosc*, 80: 543, 2014.
54. ASGE Standards of Practice Committee, Saltzman JR, Cash BD, et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 81: 781, 2015.
55. Hussain MI, Hall BM, Depczynski B, et al. Acute renal failure and metformin-associated lactic acidosis following colonoscopy. *Diabetes Res Clin Pract*, 105(1): e6-8, 2014.
56. Kwok WC, Chan TC, Luk J, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an older adult after colonoscopy: an uncommon trigger for a rare complication. *J Am Geriatr Soc*, 61(12): 2257-8, 2013.
57. Heher EC, Thier SO, Rennke H, et al. Adverse renal and metabolic effects associated with oral sodium phosphate bowel preparation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3(5): 1494-503, 2008.
58. Layton JB, Klemmer PJ, Christiansen CF, et al. Sodium phosphate does not increase risk for acute kidney injury after routine colonoscopy, compared with polyethylene glycol. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12(9): 1514-21, 2014.
59. Taylor C, Schubert ML. Decreased efficacy of polyethylene glycol lavage solution (Golytely) in the preparation of diabetic patients for outpatient colonoscopy: a prospective and blinded study. *Am J Gastroenterol*, 96: 710, 2001.
60. Young CJ, Simpson RR, King DW, Lubowski DZ. Oral sodium phosphate solution is a superior colonoscopy preparation to polyethylene glycol with bisacodyl. *Dis Colon Rectum*, 43(11): 1568-71, 2000.
61. Law WL, Choi HK, Chu KW, et al. Bowel preparation for colonoscopy: a randomized controlled trial comparing polyethylene glycol solution, one dose and two doses of oral sodium phosphate solution. *Asian J Surg*, 27(2): 120-4, 2004.
62. Ozturk NA, Gokturk HS, Demir M, et al. The effect of autonomous neuropathy on bowel preparation in type 2 diabetes mellitus. *Int J Colorectal Dis*, 24(12): 1407-12, 2009.
63. Borg BB, Gupta NK, Zuckerman GR, et al. Impact of obesity on bowel preparation for colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7: 670, 2009.
64. Dik VK, Moons LM, Hüyük M, et al. Predicting inadequate bowel preparation for colonoscopy in participants receiving split-dose bowel preparation: development and validation of a prediction score. *Gastrointest Endosc*, 81(3): 665-72, 2015.
65. Hahn T, Hofman W, Reich O, et al. Hyperglycaemia regulates the glucose-transport system of clonal choriocarcinoma cells in vitro. A potential molecular mechanism contributing to the adjunct of glucose in tumour therapy. *Int J Cancer*, 78: 353-60, 1998.
66. White MK, McCubrey JA. Changes in glucose transport associated with malignant transformation. *Int J Oncol*, 7: 701-12, 1995.
67. Diederichs CG, Staib L, Glatting G, et al. FDG-PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies. *J Nuc Med*, 39: 1030-3, 1998.
68. Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, et al. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer-a PET study. *J Nuc Med*, 34: 1-6, 1993.
69. Delbeke D, Coleman RE, Guibertau MJ, et al. Procedure guideline for tumour imaging with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 1.0. *J Nuc Med*, 47: 885-95, 2006.

70. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, et al. FDG-PET procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30: BP115-BP124, 2003.
71. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG-PET and PET/CT EANM procedure guidelines for tumour PET imaging:version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37: 181-200, 2010.
72. Lin EC, Alavi A. Patient preparation. Pet and PET/CT. 2nd edition. Eds: Lin CE, Alavi A. NewYork, Thieme, 2009; 33-7.
73. Ozülker T, Ozulker F, Mert M, Ozpacaci T. Clearance of the high intestinal <sup>18</sup>F-FDG uptake associated with metformin after stopping the drug. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37: 1011-7, 2010.
74. Pinsker JE, Becker E, Mahnke CB, et al. Extensive clinical experience: a simple guide to basal insulin adjustments for long-distance travel. *J Diabetes Metab Disord*, 12(1): 59, 2013.
75. King BR, Goss PW, Paterson MA, Crock PA, Anderson DG. Changes in altitude cause unintended insulin delivery from insulin pumps: mechanisms and implications. *Diabetes Care*, 34(9): 1932-3, 2011.
76. Guo Y, Liu Y, Huang X, et al. The effects of shift work on sleeping quality, hypertension and diabetes in retired workers. *PLoS ONE*, 8(8):e711107, 2013.
77. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes:Two prospective cohort studies in women. *PLoS Medicine*, 8(12):e1001141, 2011.
78. Antunes LC, Levandovski R, Dantas G, et al. Obesity and shift work: chronobiological aspects. *Nutr Res Rev*, 23: 155-68, 2010.
79. De Bacquer D, Van Risseghem M, Clays E, et al. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *Int J Epidemiol*, 38: 848-54, 2009.
80. Froy O. Metabolism and circadian rhythms-implications for obesity. *Endocr Rev*, 31:1-24, 2010.
81. Van Cauter E. Sleep disturbances and insulin resistance. *Diabet Med*, 28(12): 1455-62, 2011.
82. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*, 141: 846-50, 2004.
83. Kivimäki M, Batty GD, Hublin C. Shift work as a risk factor for future type 2 diabetes: Evidence, mechanisms, implications, and future research directions. *PLoS Medicine*, 8(12): e1001138, 2011.
84. Young J, Waclawski E, Young JA, Spencer J. Control of type 1 diabetes mellitus and shift work. *Occupational Medicine*, 63: 70-2, 2013.

Prof. Dr. Mustafa CESUR, Yrd. Doç. Dr. Irmak SAYIN

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

#### ÖZET

Müslümanlar için Ramazan ayı, oruç tutma ayı olup özellikle diyabeti kontrol altında olmayan hastalar, uzun süren açlıkla ilişkili olarak pek çok risk ile karşılaşabilmektedir. Diyabetli hastalarda oruç tutup tutmama, dini muafiyetler ve hekimlerin önerileri doğrultusunda verilmesi gereken önemli bir karardır. Diyabet hastaları belirli risk gruplarına ayrılmalı ve risk değerlendirmesi sonucuna göre oruç tutma kararı hasta ve hekim tarafından beraberce verilmelidir. Yapılan değerlendirme sonucunda oruç tutmaya karar veren diyabetli hastalara mutlaka Ramazan'a yönelik diyabet eğitimi verilmeli, tedavileri gözden geçirilmeli ve Ramazan'a ait tedavi düzenlemeleri yapılmalıdır. Gerekli önlemler ve yakın izlem ile sağlık durumu uygun olan diyabetli hastalar da güvenle oruç tutabilirler.

#### 65.1 RAMAZAN VE ORUÇ

Ramazan ayı hicri takvime göre yılın dokuzuncu ayı olup oruç tutma ayıdır<sup>1</sup>. Orucun anlamı Ramazan ayı boyunca belirli bir süre için kişinin aç kalmasıdır. Burada kullanılan açlık ifadesi; kişinin sahurdan iftara kadar geçen süre içerisinde yiyecek, içecek ve sigaradan kaçınma eylemi olarak tanımlanır. Oral veya parenteral kullanılacak ilaçlar da bu kısıtlama içerisinde. Yani Ramazan ayı boyunca oruç tutan kişiler iki ana öğün şeklinde beslenirler. Kültürlere göre farklılıklar göstermekle birlikte, sahurda genellikle yavaş emilen gıdalar tercih edilerek uzun sürecek açlık döneminin idamesi sağlanmaya çalışılırken; iftarda daha çok kalori içeriği yüksek gıdalar tüketilir<sup>2</sup>. Buna göre oruç tutmak diyabetli hastalarda; uzun süren açlık, yalnızca iki ana öğünden oluşan beslenme ve ilaç kullanımının kısıtlanması gibi nedenlerle pek çok riski de beraberinde getirmektedir. Bu riskler Tablo 65.1'de gösterilmiştir<sup>3</sup>.

Bu bölümde sağlık durumu elverişli olup Ramazan'da oruç tutmak isteyen diyabetli hastalarda optimal yaklaşımın nasıl olması gerektiğini gözden geçireceğiz.

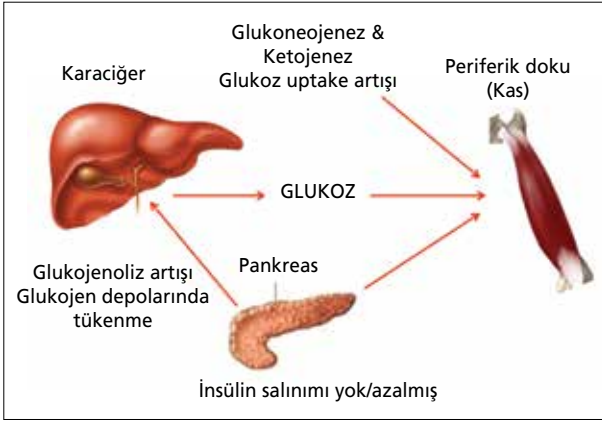
Tablo 65.1. Diyabetli hastalarda oruç ile ilişkili riskler<sup>3</sup>.

Hipoglisemi
Hiperglisemi
Diyabetik ketoasidoz
Dehidratasyon ve tromboz

#### 65.2 DİYABET HASTALARINDA UZUN SÜREN AÇLIĞIN YOL AÇTIĞI PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

##### 65.2.1 Glukoz Metabolizmasına Etkisi

Diyabetli kişilerde hastalığın yol açtığı patofizyolojik değişiklikler ile birlikte, özellikle insülin salınımını artıran veya destekleyen farmakolojik ajanların kullanımı glukoz metabolizmasında olumsuz değişikliklere yol açabilir<sup>3</sup>. Tip 1 diabetes mellituslu hastalarda hipoglisemiye yanıt olarak yeterli glukagon sekresyonu olmaması, otonom nöropati



Şekil 65.1. Diyabetli hastalarda uzun süren açlığın yol açtığı patofizyolojik değişiklikler.

ve rekürrent hipogliseminin yol açtığı epinefrin salınımının defektif olması<sup>4</sup>; Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda ise ciddi insülin yetersizliğinin yol açtığı artmış gluکوjenoliz, glukoneojenez ve ketogenez bunlara örnek verilebilir<sup>5</sup>. Bu değişiklikler oruç tutan diyabetli hastalarda hipoglisemi, hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi metabolik komplikasyonların gelişmesine yol açabilir. Tip 2 diyabetli hastalarda DKA sık görülmezken, hipergliseminin ciddiyeti insülin direnci veya yetersizliği ile orantılı olarak değişir<sup>3</sup>. Diyabetli hastalarda açlıkta meydana gelen patofizyolojik değişiklikler Şekil 65.1’de gösterilmektedir<sup>3,5</sup>.

### 65.2.2 Vücut Ağırlığına Etkisi

Ramazan’da oruç tutan diyabetli hastalarda yapılan farklı çalışmalar gözden geçirildiğinde, kişilerin tükettikleri gıdaların kalite ve miktarı ile fiziksel aktivitelerine bağlı olarak vücut ağırlıklarında sabit kalma, azalma veya hafif bir artış gözlenmiştir<sup>6</sup>. EPIDIAR çalışmasında tip 1 ve tip 2 diyabetli hastaların çok büyük bir kısmında vücut ağırlığında değişme olmadığı gösterilmiştir<sup>7</sup>.

### 65.2.3 Glisemik Kontrolde Etkisi

Farklı çalışmalarda Ramazan’da oruç tutan diyabetli hastalarda glisemik kontrolde değişiklik olmadığı, bozulma ya da iyileşme olduğu gibi farklı yönlerde sonuçlar elde edilmiştir<sup>8-12</sup>. Bununla birlikte, ciddi hipoglisemi, hiperglisemi ve DKA için artmış bir risk söz konusudur. HbA1c, serum fruktozamin, insülin ve C-peptid düzeylerinde de anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir<sup>12</sup>. Grubumuzun geniş çaplı bir grupla yaptığı çok merkezli çalışmada, literatürde ilk kez Ramazan’da oruç tutan diyabetiklerin, tutmayanlara göre bir ayın sonunda daha iyi glisemik regülasyona sahip olduklarını gösterdik<sup>13</sup>.

### 65.2.4 Lipid Metabolizmasına Etkisi

Ramazan’da oruç tutan diyabetli hastalarda total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde ya hiçbir değişiklik saptanmamış ya da hafif bir azalma izlenmiştir. Buna karşın HDL-kolesterol düzeylerinde pek çok çalışmada artış olduğu görülmüştür<sup>14,15</sup>. Bizim çalışmamızda da oruç tutan diyabetlilerde Ramazan’ın bitiminde total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri, çalışma süresi boyunca değişmezken HDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı bir yükselme saptandı. Buna karşın oruç tutmayan grupta, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı yükselme olurken, HDL-kolesterol düzeylerinde değişme olmadığı görüldü<sup>13</sup>.

## 65.3 DİYABET HASTALARINDA UZUN SÜREN AÇLIK İLE İLİŞKİLİ RİSKLER

### 65.3.1 Hipoglisemi

Uzun süren açlığın diyabetli hastalarda hipoglisemi oranları üzerine olan etkileri kesin olarak bilinmemekle beraber, EPIDIAR çalışması hastaneye yatış gerektiren ciddi hipoglisemi riskinde tip 1 diyabetli hastalarda 4.7 kat ve tip 2 diyabetli hastalarda 7.5 kat artış olduğunu göstermiştir. İnsülin salınımını artıran oral antidiyabetik ilaç (OAD) veya insülin kullanan hastalarda doz değişikliği yapılması ve yaşam tarzındaki büyük değişiklikler hayatı tehdit eden ciddi hipoglisemi riskini daha da artırır<sup>7</sup>.

### 65.3.2 Hiperglisemi

Ramazan ayında olduğu gibi kısa süreli hiperglisemi periyodlarının diyabetle ilişkili komplikasyonlar için bir risk oluşturduğuna dair veri bulunmamaktadır<sup>3</sup>. EPIDIAR çalışması Ramazanda oruç tutmanın ciddi hiperglisemi (hastaneye yatış gerektiren) riskinde tip 1 diyabetli hastalarda 3 ve tip 2 diyabetli hastalarda 5 kat artışa yol açtığını göstermiştir. Hastaların fazla miktarda gıda tüketmeleri ve gün içerisinde oluşabilecek hipoglisemiden çekindikleri için antidiyabetik ilaçlarının dozlarını azaltmaları bu riski daha da artırmaktadır<sup>7</sup>.

### 65.3.3 Diyabetik Ketoasidoz

Ramazan’da oruç tutan tip 1 diyabetli hastalarda DKA gelişme riski yüksektir. Bu risk Ramazan öncesi dönemde glisemik kontrolü kötü olan veya gün içerisinde oluşabilecek hipoglisemiden çekinmeleri nedeniyle insülin dozlarını azaltan hastalarda daha da artmaktadır<sup>3,7</sup>.

### 65.3.4 Dehidratasyon ve Tromboz

Sıvı alımının kısıtlanması dehidratasyona yol açabilir. Özellikle de oruç süresinin uzadığı yaz aylarında, sıcak iklimlerde, yoğun fiziksel aktivitesi olan kişilerde ve eşlik eden hiperglisemi varlığında ozmotik diürez ile sıvı ve elektrolit kayıpları artacağından risk daha da yüksektir. Hipovolemi ve buna bağlı gelişebilecek hipotansiyon hastalarda senkop, düşme ve bunların yol açtığı travmaya bağlı komplikasyonlara yol açabilir<sup>3</sup>. Özellikle yaşlı hastalarda dehidratasyona bağlı hiperglisemik hiperozmolar durum gelişebileceği de unutulmamalıdır<sup>2</sup>. Dehidratasyon ve intravasküler volümün azalmasının yol açtığı hiperkoagülabilite<sup>16</sup> ve kan viskozitesindeki artış tromboz ve inme riskini artırabilir<sup>10,16</sup>. Ramazan'da oruç tutan ve %31'i diyabetli olan kişilerde retinal ven oklüzyonunun insidansının arttığı saptanmış ve bu durumun dehidratasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür<sup>17</sup>. Ancak diyabetli hastalarda Ramazan boyunca koroner olay veya inme gibi nedenlerle hastaneye yatış oranlarında ya da mortalitede bir artış bildirilmemiştir<sup>3,18</sup>.

## 65.4 RAMAZANDA ORUÇ TUTMAYI PLANLAYAN DİYABET HASTALARINDA RİSK SINIFLANDIRMASI

Diyabetli hastalarda oruç tutup tutmama, dini muafiyetler ve hekimlerin önerileri doğrultusunda verilmesi gereken önemli bir karardır. 1995'te Fas Kralı II. Hasan'ın himayesindeki Bilimsel ve Tıbbi Ramazan Araştırmaları Vakfı tarafından Kasablanka'da düzenlenen Uluslararası uzlaşma toplantısında bu konudaki öneriler rapor olarak sunulmuştur<sup>19</sup>. Bu rapor ve daha sonraki uzlaşma önerilerinde diyabetli hastalar belirli risk gruplarına ayrılarak bazı kurallar geliştirilmiş ve önerilerde bulunulmuştur<sup>3,5,19</sup> (Tablo 65.2). Ancak bu öneriler klinik çalışmalara dayalı bilimsel veriler olmayıp daha çok uzman görüşlerini içerir niteliktedir<sup>3,19-22</sup>.

## 65.5 RAMAZANDA ORUÇ TUTMAYI PLANLAYAN DİYABET HASTALARINA YAKLAŞIM

### 65.5.1 Ramazan Öncesi Tıbbi Değerlendirme ve Danışmanlık

Ramazan'da oruç tutmak isteyen tüm diyabetli hastalar 1-2 ay öncesinde ayrıntılı bir medikal değerlendirme ve eğitim sürecinden geçmelidir. Hastalar oruç sırasında aç kalmanın yaratabileceği olası riskler konusunda bilgilendirilmeli, eğitim programı yalnızca hastanın kendisi ile sınırlı kalmamalı, özellikle hipo- ve hiperglisemi semptomlarına farkındalık yaratmak için hastanın ailesi de bu programa

Tablo 65.2. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda risk sınıflandırması<sup>3,19-22</sup>.

Kategori 1: Çok yüksek riskli hastalar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ramazandan önceki üç ay içerisinde ciddi hipoglisemi yaşayanlar</li><li>• Rekürren hipoglisemi öyküsü</li><li>• Hipogliseminin farkına varamayan hastalar</li><li>• Sürekli kötü glisemik kontrol</li><li>• Ramazandan önceki üç ay içerisinde diyabetik ketoasidoz öyküsü olan hastalar</li><li>• Brittle tip 1 diabetes mellituslu hastalar</li><li>• Akut sistemik hastalık varlığı</li><li>• Ramazandan önceki üç ay içerisinde hiperozmolar hiperglisemik koma öyküsü olan hastalar</li><li>• Fiziksel olarak yoğun çalışan hastalar</li><li>• Gebelik</li><li>• Kronik diyaliz</li></ul>
Kategori 2: Yüksek riskli hastalar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Orta derecede hiperglisemisi olan hastalar (ortalama plazma glukozu 150-300 mg/dL veya HbA1c %7.5 – 9)</li><li>• İleri düzeyde diyabetik nefropati</li><li>• İleri düzeyde diyabetik retinopati</li><li>• Böbrek yetersizliği</li><li>• Sülfonilüre veya insülin tedavisi gerekli olup yalnız yaşayan hastalar</li><li>• Ek risk faktörü oluşturabilecek komorbid hastalıkların varlığı</li><li>• Sağlık durumu kötü olan ileri yaşta hastalar</li><li>• Kişinin kognitif durumunu etkileyebilecek ilaç kullanımını gerektiren psikiyatrik hastalık varlığı</li></ul>
Kategori 3: Orta riskli hastalar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Meglitinid grubu kısa etkili insülin sekretogogları ile diyabeti kontrol altında olan hastalar</li></ul>
Kategori 4: Düşük riskli hastalar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diğer tüm açlardan sağlıklı; yaşam tarzı değişikliği, metformin, akarboz, tiazolidindionlar veya inkretin bazlı tedaviler ile diyabeti kontrol altında olan hastalar</li></ul>

dahil edilmelidir. Medikal değerlendirme hastaların genel durumu, glisemik regülasyonu, kan basıncı, lipid profili ve komplikasyonların taranması gibi parametreleri içermelidir<sup>3</sup>. Bu değerlendirmeler yapıldıktan sonra diyet ve medikal tedavide gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Ayrıca orucun sigaranın bırakılması için de bir fırsat sunduğu akıld tutulmalıdır<sup>23</sup>.

### 65.5.2 Bireysel Yaklaşım

Hastaların demografik özellikleri, klinik durumları ve diyabetle ilişkili komplikasyonlar gibi pek çok faktör göz önüne alınarak her hasta için bireysel bir yaklaşım planı geliştirilmelidir<sup>3</sup>.

### 65.5.3 Diyet ve Beslenme

Ramazan'da oruç tutan diyabetli kişilerin diyetleri dengeli ve bireylerin özel ihtiyaçları ile sağlık sorunlarına uygun olmalıdır. Bu süreçte vücut ağırlığının sabit tutulması hedeflenmelidir<sup>7</sup>. Genel öneriler Tablo 65.3'deki gibi sıralanabilir<sup>3,22</sup>.

Tablo 65.3. Ramazanda diyet ve beslenme ile ilgili genel öneriler<sup>3,22</sup>.

<ul style="list-style-type: none"><li>Sahurda yavaş sindirilen kompleks, iftarda ise basit karbonhidratların tüketimi önerilmelidir.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Öğünlerde, yavaş sindirilerek kontrollü enerji salınımı gerçekleştiren tahıllar önerilebilir.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>İftarda karbonhidrat ve yağdan zengin gıdaların aşırı tüketiminden kaçınılması önerilmektedir.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Bol miktarda sıvı (şekersiz içecekler, meyve suları, su) tüketimi önerilmektedir.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Taze meyve ve sebze tüketimi desteklenmelidir.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Sebzelerin hiç yağ katılmadan veya çok az yağ katılarak fırında ya da kaynatılarak; etlerin ise kızartma yerine ızgara ya da haşlama yöntemi ile hazırlanması önerilmektedir.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Sahurda yenilecek öğün izin verilen maksimum süreye kadar ertelenmeli ve açlık izin verilen sürenin mümkünse hemen başlangıcında sonlandırılmalıdır (açlık süresini azaltmak için)</li></ul>

#### 65.5.4 Yakın Glisemik İzlem

Özellikle tip 1 diyabetli ve insülin kullanan tip 2 diyabetli hastalar gün içerisinde kan şekerlerini yakın izleme almalıdırlar<sup>3</sup>.

#### 65.5.5 Fiziksel Aktivite

Kişinin normal fiziksel aktivitesi korunmaya çalışılmalı, iftara yakın saatlerde hipoglisemi riski yüksek olduğundan aşırı fiziksel aktiviteden kaçınılmalıdır. Ramazan ayı boyunca kılınan teravi namazı ve pek çok kişinin yerel camiye yürüyerek gitmesi günlük egzersizin bir parçası olarak kabul edilmelidir<sup>3,24</sup>.

#### 65.5.6 Orucun Sonlandırılması

Oruç tutan hasta, kan glukoz düzeyi 60 mg/dL'ye düşecek olursa hemen orucunu sonlandırmalıdır. Aksi halde kan glukoz düzeylerinin daha da düşebileceği ve bunun yaratabileceği riskler konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca sahurda insülin, sülfonilüre grubu ilaçlar ve meglitinid kullanmış olan hastalar da açlığın başlamasını takiben ilk birkaç saat içerisinde kan glukoz düzeylerinin 70 mg/dL'ye kadar düşmesi halinde oruçlarını sonlandırmalıdır. Kan glukoz düzeylerinin 300 mg/dL'ye kadar yükselmesi de orucun sonlandırılması için bir kriterdir<sup>3</sup>.

#### 65.5.7 Ramazan Odaklı Diyabet Eğitimi

Ramazan'dan birkaç hafta önce yapılacak eğitim hastaların kendilerini hazırlamaları için bir fırsat sunar<sup>2</sup>. Eğitim, hasta tarafından anlaşılabilir nitelikte olmalı ve ayrıca Tablo 65.4'de belirtilen bileşenleri içermelidir<sup>2,3</sup>.

Tablo 65.4. Ramazan odaklı diyabet eğitimi<sup>2,3</sup>.

<ul style="list-style-type: none"><li>Açlıkla ilişkili riskler</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>İftar sonrası hiperglisemi, açlıkta hipoglisemi ve dehidratasyondan kaçınılması için öğün planlamaları ve gıda tercihleri</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Anti-diyabetik ilaçların zamanlamaları ve dozları</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Özellikle açlık süresinin uzun olduğu, sıcak iklimlere sahip bölgeler ile fiziksel olarak ağır işlerde çalışan kişilerde açlıkta ve iftar sonrasında fiziksel aktivitenin zamanlaması ve yoğunluğu</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Evde kapiller glukoz ölçümünün ne sıklıkta yapılması gerektiği (özellikle tip 1 diyabetli ve insülin kullanan tip 2 diyabetli hastalara)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Hiperglisemi anında yapılacaklar</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Hipoglisemi anında yapılacaklar ve orucun hangi şartlarda sonlandırılacağı</li></ul>

Ramazan odaklı diyabet eğitimi alan hastalarda hipoglisemik olay sayısının %50 oranında azaldığı görülürken, eğitim almayan grupta hipoglisemik olay sayısının 4 kat arttığı saptanmıştır<sup>25</sup>. Ayrıca Ramazan odaklı diyabet eğitim programına dahil olan hastalarda kilo kaybı saptanırken, eğitim almayan grupta kilo alımı olduğu görülmüştür<sup>20</sup>.

### 65.6 RAMAZANDA TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARIN YÖNETİMİ

Özellikle medikal tedaviye uyumsuz, hipogliseminin farkında olamayan, kötü glisemik kontrollü, 'brittle diyabet'li ve tekrarlı hospitalizasyon öyküsü olan, gün içerisinde sık kan glukoz ölçümü yapmak istemeyen veya yapamayacak durumda olan tip 1 diyabetli hastalarda oruç ciddi riskleri de beraberinde getirir. Buna rağmen tip 1 diyabetli hastaların %43'ünün oruç tuttuğu gösterilmiştir<sup>7</sup>. Günümüzde tip 1 diyabetli hastalarda tercih edilen protokol orta ya da uzun etkili bir insülin analoguna ek olarak öğün öncelerinde hızlı etkili insülin kullanımı yani bazal-bolus insülin uygulamasıdır. İnsülin glarjin, tip 1 diyabetli hastalarda daha az hipoglisemiye yol açtığından güvenli bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır<sup>26,27</sup>. Günde iki doz orta etkili insüline ek olarak regüler veya insülin lispro kullanan tip 1 diyabetli hastalar karşılaştırıldığında; insülin lispro kullanan grupta daha iyi glisemik kontrol sağlanmış ve daha az hipoglisemik olay görülmüştür<sup>28</sup>. Günde bir veya iki doz orta ya da uzun etkili bir insülin analogu veya bifazik insülin kullanımının tedavide yetersiz kalacağı düşünülmektedir<sup>3</sup>. Diğer tip insülinlerle yapılan çoklu enjeksiyon rejimleri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. İnsülin pompaları bir tedavi alternatifidir. Tip 1 diyabetli hastaların yeterli danışmanlık ve destek ile insülin pompası ile güvenli oruç tutmalarının mümkün olduğu gösterilmiştir<sup>29</sup>.

## 65.7 RAMAZANDA TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARIN YÖNETİMİ

### 65.7.1 Yaşam Tarzı Değişikliği ile Kontrol Altında Olan Hastalar

Bu hastalar düşük risk grubundadır. Ancak sahur ve iftarda aşırı gıda tüketilecek olurlarsa postprandiyal hiperglisemi riski taşırlar. Gıda alımının 2 ya da 3 öğüne bölünmesi, fiziksel aktivitenin zamanlaması ve yoğunluğunun ayarlanması postprandiyal hiperglisemi gelişme riskini azaltabilir<sup>3</sup>. Trombotik olay riskini azaltmak için sıvı alımı yeterli düzeyde olmalıdır<sup>5</sup>.

### 65.7.2 Oral Antidiyabetikler ile Tedavi Edilen Hastalar

Oral antidiyabetik ilaçların seçimi bireysel olmalıdır. Genellikle insülin duyarlılığını artıran ilaçlar ile, insülin salınımını artıranlara göre, anlamlı derecede daha az hipoglisemi riski vardır<sup>3</sup>.

#### 65.7.2.1 Metformin

Tek başına metformin kullanan hastalarda ciddi hipoglisemi riski çok düşüktür. Ancak dozların miktar ve zamanlamasında değişiklik yapılmalıdır. Günlük toplam dozun 2/3'ü iftarda ve kalan 1/3'ü sahurda alınmalıdır<sup>3</sup>. Uzatılmış salınımlı preparat kullanan hastalar ise ilaçlarını günde 1 kez iftarda kullanmalıdır<sup>2</sup>.

#### 65.7.2.2 Pioglitazon

Pioglitazon genellikle hipoglisemi ile ilişkili olmayıp sülfonilüre, glinidler ve insülinin hipoglisemik etkilerini artırabilir. Antihiperglisemik etkilerinin ortaya çıkması için 2-4 hafta gibi bir süreye ihtiyaç olduğundan tedavi buna göre planlanmalıdır<sup>2</sup>. Dozun tamamının günde bir kez iftarda alınması önerilir<sup>2</sup>.

#### 65.7.2.3 Sülfonilüreler

Sülfonilüreler hipoglisemi riski nedeniyle uzun süreli açlıkta dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi ve fatal hipoglisemi nadirdir. Gliklazid, Glimiperid ve Glipizid gibi ikinci kuşak sülfonilüre ile karşılaştırıldığında, Gliburid veya Glibenklamid daha yüksek hipoglisemi riski ile ilişkilidir<sup>30,31</sup>. Glimiperid ve Repaglinid'in Ramazan'da kullanımlarının hipoglisemi riskini artırdığına dair bir veri yoktur<sup>32,33</sup>. Grubumuzun yaptığı çalışmada, Ramazan boyunca Glimiperid, Repaglinid ve insülin Glarjin kullanan tip 2 diyabetli oruç tutan ve tutmayan hastalar karşılaştırıldığında, iki grup arasında hipoglisemi riski farklı bulunmamış; ayrıca tedaviler arasında da glisemik kontrol ve hipoglisemi riski açısından anlamlı fark saptanmamıştır<sup>13</sup>. Sülfonilüre toplam dozunun 2/3'ünün iftardan önce ve kalan 1/3'ünün sahurdan önce alınması önerilmektedir. Günümüzde daha yeni olarak kullanıma sunulan modifiye

salınımlı sülfonilüre (Gliklazid MR) ile ilgili yapılmış çok az çalışma vardır. Ramazan ayı boyunca Gliklazid MR 60 mg kullanan diyabet hastalarında glisemik kontrol, kilo alımı ve hipoglisemik olay açısından anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir<sup>34</sup>. GUIDE çalışmasında Gliklazid MR en az Glimiperid kadar etkin bulunmuş, ayrıca Glimiperid ile karşılaştırıldığında, %50 oranında daha az hipoglisemik atak yaşanmıştır<sup>30</sup>. Bu ilaçların Ramazan'da kullanımı ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### 65.7.2.4 Kısa etkili insülin sekretagogları (glinidler)

Glinid grubunun üyeleri (Repaglinid ve Nateglinid) kısa etki süreleri nedeniyle oldukça kullanışlıdır. En kısa etki süresi ve en düşük hipoglisemi riski olan sekretagog Nateglinid'dir<sup>3</sup>. İftar ve sahurdan önce günde iki kez kullanılabilir. Oruç tutan tip 2 diyabetli hastalarda Repaglinid, Glibenklamid'e göre daha az oranda hipoglisemiye yol açmıştır<sup>35</sup>. Repaglinid ve Glimiperid'in karşılaştırılması sonucunda HbA1c'deki azalma, fruktozamin düzeyleri ve kilo alımı arasında anlamlı fark bulunmazken, Glimiperid kullanan yalnızca 1 hastada hipoglisemik olay rapor edilmiştir<sup>36</sup>.

#### 65.7.2.5 İnkretin bazı tedaviler

İnkretin sistemini etkileyen tedaviler 'glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri' (GLP-1RA; inkretin mimetikler) olan Eksenatid ve Liraglutid ile dipeptidilpeptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-i) olan Alogliptin, Saksagliptin, Sitagliptin ve Vildagliptin'dir<sup>3</sup>. DPP4-i hipoglisemi ile ilişkili olmasa da sülfonilüre, glinidler ve insülinin hipoglisemik etkisini artırabilirler<sup>3</sup>. 'Vildagliptin + Metformin' kombinasyonunun Ramazan boyunca oruç tutan tip 2 diyabetli hastalarda Gliklazid + Metformin kombinasyonuna göre daha az hipoglisemi ile ilişkili olduğu izlenmiştir<sup>37</sup>. Sülfonilüre kullanmakta olan hastalar iki gruba ayrılarak bir grupta aynı tedaviye devam edilirken, diğer grupta sitagliptin günde 1 kez 100 mg'a geçilmiş. Sitagliptine geçilen hastalarda, sülfonilüre alanlara göre hipoglisemi riski daha düşük saptanmıştır<sup>38</sup>. DPP4-i Ramazan boyunca kullanımlarında doz titrasyonu gerekmez<sup>3</sup>.

Eksenatid 2 saat gibi kısa bir yarı ömrü olması sayesinde 2 ana öğün öncesi uygulanabilir, açlıkta plazma glukozu üzerine önemli bir etki göstermez. Liraglutid ise öğünlerden bağımsız olarak, günde 1 kez uygulanır ve açlık durumunda anlamlı bir antihiperglisemik etkisi vardır. Maksimum antihiperglisemik etkilerinin görülmesi için 2-4 hafta gibi bir süre gerektiğinden doz titrasyonlarının yapılması gerekir. Her ikisinin de en sık yan etkisi hastaların %50'sinde görülen hafif-orta şiddette bulantıdır ki bu durum açlık sırasında sorun yaratabilir<sup>3</sup>. Ancak bu iki ajanın Ramazanda kullanımı ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır<sup>3</sup>.

#### 65.7.2.6 Alfa-glukozidaz inhibitörleri

Akarboz, miglitol ve vogliboz; barsak fırça kenarındaki Alfa-glukozidaz enzimini inhibe ederek karbonhidratların

emilimini yavaşlatırlar. Ramazanda kullanımları ile ilgili yapılmış klinik bir çalışma olmamakla birlikte, açlıkta hipoglisemi oluşturma riskleri düşük olduğundan; oruç sırasında herhangi bir doz kısıtlaması yapılmadan, yemeğin ilk lokması ile birlikte kullanılabilirler<sup>2,39</sup>.

### 65.7.2.7 İnsülin tedavisi

Ramazan boyunca gerek tip 1 diyabetli gerekse tip 2 diyabetli hastalarda hipoglisemi riski nedeniyle insülin kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir. Genellikle tip 2 diyabetli hastalarda hipoglisemi insidansı daha düşüktür ve nadiren yaşamı tehdit eden düzeydedir<sup>4</sup>.

**Tek doz insülin:** İnsülin Glarjin / insülin Detemir / lente / NPH ve bifazik insülinlerin günde tek doz kullanımı şeklinde bir tedavi planlanabilir. Gün içerisinde hipoglisemiden kaçınmak için mevcut dozun %20-30 oranında azaltılması önerilir. Özellikle bifazik insülin kullanan hastalarda dozun iftarda kullanılması önerilir. Sülfonilüre veya glinidler ile kombine kullanımlarda hipoglisemi riski daha yüksektir. Açlıktaki glisemi düzeyleri ve iftar sonrasındaki glisemik profile göre doz ayarlaması yeniden gözden geçirilmelidir<sup>2</sup>. Tek doz bifazik insülin kullanımı, tek doz orta ya da uzun etkili insülin tedavisine göre iftar sonrası tokluk glisemisini kontrol etmede daha avantajlıdır<sup>2</sup>.

**Bifazik hazır karışım insülin:** İkili bifazik insülin tedavisi alan hastalara büyük dozu iftarda almaları önerilir. Daha küçük doz ise ampirik olarak %20-30 oranında azaltılarak sahurda yapılabilir. Gün içerisindeki glisemi düzeylerine göre doz ayarlaması gerekebilir. Günümüzde anlamlı derecede iyi glisemik kontrol ve düşük hipoglisemi riski nedeniyle analog insülinler, insan insülinlerine göre daha çok tercih edilmektedir<sup>2</sup>. İnsülin Lispro %25, Lispro protamin %75 (Humalog mix 25) ve insan insülini (Regüler) %30, insan insülini (NPH) %70 (Humulin M) aynı dozlarda verildiklerinde; analog insülin kullanan grupta iftardan sonra daha iyi postprandiyal glukoz kontrolü ve daha az hipoglisemik olay izlendiği görülmüştür<sup>40</sup>. Günde iki doz insan insülini (Regüler) %30, insan insülini (NPH) %70 (Mixtard 30) kullanan hastalar Ramazan'dan 2 hafta önce iki gruba ayrılarak 1. grupta iftarda kullanılan insan insülini, insulin Lispro %50, Lispro Protamin %50 (Humalog mix 50) ile değiştirilirken, 2 grupta ise Mixtard 30'a aynen devam edilmiş. Çalışmanın sonunda 1. grupta daha iyi glisemik kontrol ve daha az hipoglisemi geliştiği izlenmiştir<sup>41</sup>.

**Bazal-bolus insülin:** İftardan önce bazal insülinin doz değişikliği yapılmaksızın alınması önerilirken, bolus insülin dozunun artırılması gerekebilir. Sahurdan önce alınacak bolus dozu ise atlanabilir veya azaltılabilir. Bolus tercihinin regüler insan insülini yerine hızlı etkili insülin analogunun kullanılmasının oruç tutan hastalarda daha az hipoglisemi ve postprandiyal glukoz değişikliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>42</sup>.

**İnsülin pompası:** Teorik olarak, gün içerisinde uzun süre aç kalmanın yaratabileceği hipoglisemi ve akşam öğününde aşırı gıda alımının yaratabileceği hiperglisemi, çoklu doz enjeksiyonlara göre insülin pompası ile daha iyi kontrol altına alınabilir gibi gözükmektedir. Uygulanacak dozun rahatlıkla azaltılabilmesi ya da durdurulabilmesi sayesinde hipoglisemi kolayca engellenebilir. Oysa konvansiyonel insülin tedavilerinde doz uygulandıktan sonra enjeksiyon bölgesinden etki süresi boyunca insülin salınımı devam edeceğinden böyle bir önlem söz konusu olamaz. İyi eğitilmiş, metabolik olarak stabil tip 1 diyabetli hastalar insülin pompası kullanarak oruç tutabilir gibi görünse de hastaya bu konudaki riskler anlatılmalıdır. Hastaların çoğunda sahur ve iftar öğününü de kapsamı için bazal infüzyon hızları azaltılırken bolus dozlarının artırılması gerekir. Hastalar evde glukoz ölçümlerine göre infüzyon hızlarını dikkatle ayarlamalıdır<sup>3</sup>. İnsülin pompasının konvansiyonel insülin tedavisine göre daha iyi glisemik kontrol ve daha az hipoglisemi ile ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>44</sup>. Ancak maliyetinin çok yüksek olması, Ramazan'da kullanımı ile ilgili geniş ölçekli çalışmaların yokluğu ve oruç sırasında dışarıdan insülin alımının devam etmesinin hastalarda dini açıdan yaratabileceği soru işaretleri (bu açıdan hastalara yetkili bir din görevlisinden tavsiye alması önerilebilir) insülin pompası kullanımı için engel teşkil etmektedir.

Tablo 65.5. Oral antidiyabetik ve insülin kullanan hastalarda Ramazan döneminde önerilen tedavi düzenlemeleri<sup>2,3,5</sup>.

Tedavi Rejimi	Önerilen Doz Düzenlemesi
Metformin	2/3'ü iftarda, 1/3'ü sahurda
Pioglitazon	Dozun tamamı iftarda
Alfa-glukozidaz inhibitörleri	Doz değişikliği yapılmaksızın iftar ve sahurda
DPP4-i	Doz değişikliği yapılmaksızın iftar ve sahurda
GLP-1RA	Ekzenatid: Doz değişikliği yapılmaksızın iftar ve sahurda Liraglutid: Dozun tamamı iftarda
Glinidler	Doz değişikliği yapılmaksızın iftar ve sahurda
Sülfonilüreler	Glibenklamid: İftarda 1 doz, sahurda 1/2 doz alınır ya da doz atlanır. Gliklazid: Doz değişikliği gerekmez.
Tek doz bazal (veya bifazik) insülin	Tercihen iftardan önce, dozu %20-30 oranında azaltarak verilir (gün içi glisemik ölçümlere göre doz ayarlaması yapılmalıdır)
İki doz bifazik insülin	Günün büyük dozu değiştirilmeden iftardan önce, küçük doz ise %20-30 oranında azaltarak sahurdan önce alınır.
Bazal-bolus insülin*	Bazal insülin doz değişikliği yapılmadan iftardan önce, bolus insülin iftardan önce (doz artımı gerekebilir) ve sahurdan önce (doz azaltımı gerekebilir veya atlanabilir) verilir.

(DPP4-i: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1RA: Glukagon benzeri peptid 1 reseptör analogu.

\*Bazal-bolus insülin tedavisi uygulayan hastaların oruç tutması önerilmez.)



Gerek OAD gerek insülin kullanan hastalarda Ramazan döneminde önerilen tedavi düzenlemeleri Tablo 65.5'te özetlenmiştir<sup>2</sup>.

## 65.8 GEBELİK VE ORUÇ

Gebelikte oruç tutmanın fetus-anne morbidite ve mortalitesi için yüksek risk oluşturduğu düşünülmektedir<sup>45</sup>. Gebeler, dini açıdan oruçtan muaf tutulmaktadır. Buna rağmen bazı tip 1, tip 2 veya gestasyonel diyabetli gebeler oruç tutma konusunda ısrarcı olabilirler. Bu hastalar çok yüksek risk grubunda olup dikkatli bir yaklaşım gerektirmektedir<sup>46</sup>. Oruç tutmakta ısrar eden gebe diyabetlilere gebelikte oruç tutmanın yalnızca anne için değil, bebek için de ciddi riskler oluşturabileceği ayrıntılı bir şekilde anlatılmalıdır. Oruç tutan gebe diyabetliler için tedavinin temelini, uygun diyet ve yoğun insülin tedavisi oluşturmaktadır. Genel öneriler yukarıda bahsedilen tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalardaki gibi olup daha sık glukoz izlemi ve insülin doz ayarlamaları gerekmektedir<sup>3</sup>.

Sonuç olarak; diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarına maruz kalmış, yaşlı, ağır işlerde çalışan, glisemik kontrolü iyi olmayan diyabetlilerin oruç tutması yüksek veya çok yüksek risk getirmektedir. Hangi tip olursa olsun, diyabetli gebeler Ramazan'da mutlak şekilde oruç tutmamalı ve bu konuda ikna edilmeye çalışılmalıdır. Oruç tutmaya karar veren diyabetli hastaların durumu ramazandan önce değerlendirilmeli, Ramazan'a yönelik diyabet eğitimi verilmeli, tedavileri gözden geçirilmeli ve Ramazan'a ait tedavi düzenlemeleri yapılmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Sheikh AR. *Muslim Way of Life*, Taj Company, New Delhi, 1984.
2. Almaatouq MA. Pharmacological approaches to the management of type 2 diabetes in fasting adults during Ramadan. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 5: 109-19, 2012.
3. Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2010. *Diabetes Care*, 33(8): 1895-902, 2010.
4. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 26:1902-12, 2003.
5. Al-Arouj M, Bouguerra R, Buse J, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan. *Diabetes Care*, 28(9): 2305-11, 2005.
6. Azizi F, Siahkalah B. Ramadan fasting and diabetes mellitus. *Arch Iranian Med*, 6 (4): 237-42, 2003.
7. Salti I, Bénard E, Detournay B, et al; EPIDIAR study group. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care*, 27(10): 2306-11, 2004.
8. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Arch Int Med*, 161(13): 1653-9, 2001.
9. 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*, 352(9131): 837-53, 1998.
10. Akhan G, Kutluhan S, Koyuncuoglu HR. Is there any change in stroke incidence during Ramadan? *Acta Neurol Scandin*, 101(4): 259-61, 2000.
11. Dikensoy E, Balat O, Cebesoy B, et al. The effect of Ramadan fasting on maternal serum lipids, cortisol levels and fetal development. *Arch Gynecol Obstet*, 279(2): 119-23, 2009.
12. Mafauzy M, Mohammed WB, Anum MY, et al. A study of the fasting diabetic patients during the month of Ramadan. *Med J Malaysia*, 45(1): 14-7, 1990.
13. Cesur M, Corapcioglu D, Gursoy A, et al. A comparison of glycemic effects of glibenclamide, repaglinide, and insulin glargine in type 2 diabetes mellitus during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract*, 75(2): 141-7, 2007.
14. Yarahmadi Sh, Larijani B, Bastanagh MH, et al. Metabolic and clinical effects of Ramadan fasting in patients with type II diabetes. *J Coll Physicians Surg Pak*, 13(6): 329-32, 2003.
15. Akanji AO, Mojiminiyi OA, Abdella N. Beneficial changes in serum apo A-1 and its ratio to apo B and HDL in stable hyperlipidaemic subjects after Ramadan fasting in Kuwait. *Eur J Clin Nutr*, 54(6): 508-13, 2000.
16. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 287(19): 2570-81, 2002.
17. Alghadyan AA. Retinal vein occlusion in Saudi Arabia: possible role of dehydration. *Ann Ophthalmol*, 25(10): 394-8, 1993.
18. Temizhan A, Dönderici O, Ouz D, et al. Is there any effect of Ramadan fasting on acute coronary heart disease events? *Int J Cardiol*, 70(2): 149-53, 1999.
19. International Meeting on Diabetes and Ramadan Recommendations. *Edition of the Hassan II Foundation for Scientific and Medical Research on Ramadan*, Casablanca, Morocco, FRSMR, 1995.
20. Hassanein M, Bravis V, Hui E, et al. Ramadan focused education and awareness in type-2 diabetes. *Diabetologia*, 52: 367-8, 2009.
21. Hassanein MM. Diabetes and Ramadan: how to achieve a safer fast for Muslims with diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis*, 10: 246-50, 2010.
22. Jaleel MA, Raza SA, Fathima FN, et al. Ramadan and diabetes: As-Saum (The fasting). *Indian J Endocrinol Metab*, 15(4): 268-73, 2011.
23. White M, Bush J, Kai J, et al. Quitting smoking and experience of smoking cessation interventions among UK Bangladeshi and Pakistani adults: the views of community members and health professionals. *J Epidemiol Community Health*, 60(6): 405-11, 2006.
24. Qureshi B. Diabetes in Ramadan. *J R Soc Med*, 95(10): 489-90, 2002.
25. Bravis V, Hui E, Salih S, et al. Ramadan Education and Awareness in Diabetes (READ) programme for Muslims with type 2 diabetes who fast during Ramadan. *Diabet Med*, 27(3): 327-31, 2010.
26. Mucha GT, Merkel S, Thomas W, et al. Fasting and insulin glargine in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 27(5): 1209-10, 2004.
27. Kassem HS, Zantout MS, Azar ST. Insulin therapy during Ramadan fast for Type 1 diabetes patients. *J Endocrinol Invest*, 28(9): 802-5, 2005.
28. Kadiri A, Al-Nakhi A, El-Ghazali S, et al. Treatment of type 1 diabetes with insulin lispro during Ramadan. *Diabetes Metab*, 27(4 Pt 1): 482-6, 2001.
29. Benbarka MM, Khalil AB, Beshyah SA, et al. Insulin pump therapy in Moslem patients with type 1 diabetes during Ramadan fasting: an observational report. *Diabetes Technol Ther*, 12(4): 287-90, 2010.
30. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glibenclamide in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*, 34(8): 535-42, 2004.
31. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 64(12): 1339-58, 2004.
32. Glibenclamide in Ramadan (GLIRA) Study Group. The efficacy and safety of glibenclamide in the management of type 2 diabetes in Muslim patients during Ramadan. *Diabetes Care*, 28(2): 421-2, 2005.
33. Sari R, Balci MK, Akbas SH, et al. The effects of diet, sulphonylurea, and repaglinide therapy on clinical and metabolic parameters in type 2 diabetic patients during Ramadan. *Endocr Res*, 30(2): 169-77, 2004.
34. Zargar AH, Siraj M, Jawa AA, et al. Maintenance of glycaemic control with the evening administration of a long acting sulphonylurea in male type 2 diabetic patients undertaking the Ramadan fast. *Int J Clin Pract*, 64(8): 1090-4, 2010.
35. Mafauzy M. Repaglinide versus glibenclamide treatment of type 2 diabetes during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract*, 58(1): 45-53, 2002.

36. Anwar A, Azmi KN, Hamidon BB, et al. An open-label comparative study of glimepiride versus repaglinide in type 2 diabetes mellitus Muslim subjects during the month of Ramadan. *Med J Malaysia*, 61(1): 28-35, 2006.
37. Devendra D, Gohel B, Bravis V, et al. Vildagliptin therapy and hypoglycemia in Muslim type 2 diabetes patients during Ramadan. *Int J Clin Pract*, 63(10): 1446-50, 2009.
38. Al Sifri S, Basiounny A, Ehtay A, et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int J Clin Pract*. 65(11): 1132-40, 2011.
39. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 18(2): CD003639, 2005.
40. Mattoo V, Milicevic Z, Malone JK, et al; Ramadan Study Group. A comparison of insulin lispro mix 25 and human insulin 30/70 in the treatment of type 2 diabetes during Ramadan. *Diabetes Res Clin Pract*, 59(2): 137-43, 2003.
41. Hui E, Bravis V, Salih S, et al. Comparison of Humalog Mix50 with human insulin Mix 30 in type 2 diabetes patients during Ramadan. *Int J Clin Pract*, 64(8): 1095-9, 2010.
42. Akram J, De Verga V. Insulin lispro (Lys(B28), Pro(B29) in the treatment of diabetes during the fasting month of Ramadan. Ramadan Study Group. *Diabet Med*, 16(10): 861-6, 1999.
43. Bin-Abbas BS. Insulin pump therapy during Ramadan fasting in type 1 diabetic adolescents. *Ann Saudi Med*, 28(4): 305-6, 2008.
44. Malhotra A, Scott PH, Scott J, et al. Metabolic changes in Asian Muslim pregnant mothers observing the Ramadan fast in Britain. *Br J Nutr*, 61(3): 663-72, 1989.
45. Azizi F. Research in Islamic fasting and health. *Ann Saudi Med*, 22(3-4): 186-91, 2002.

KISIM: 14

## **DIABETES MELLİTUS VE GEBELİK**



Doç. Dr. Ufuk ÖZÜĞÜZ<sup>1</sup>, Prof. Dr. Serdar GÜLER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, AFYONKARAHİSAR  
<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ANKARA

## ÖZET

Tip 2 diyabetin giderek daha genç yaşlarda ortaya çıkması pregestasyonel diyabetli hasta sayısını hızla artırmaktadır. Pregestasyonel diyabetin önemli maternal ve fetal komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir. Gebelik öncesinden itibaren iyi glisemik kontrolün sağlanması bu komplikasyonları azaltabilir. Bu nedenle tedavi başarısı planlı gebelik ile mümkündür. Gebelik öncesinden hastaların glisemik kontrolü sağlanmalı ve diyabete bağlı maternal riskler iyi belirlenerek gerekli önlemler alınmalıdır. Tedavide temel yöntem tıbbi yaşam tarzı değişikliği ve insülin kullanımındır. Bu bölümde pregestasyonel diyabetli hastaların gebelik öncesinden başlanarak gebelik ve postpartum dönemdeki takip ve tedavileri güncel bilgiler ışığında tartışılacaktır.

Tüm gebeliklerin yaklaşık %3-5'inde diyabet görülmektedir. Gebelikte görülen diyabet vakalarının büyük çoğunluğunu (%87) Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) oluştururken, %13'lük kısmını Pregestasyonel Diabetes Mellitus (PGDM) oluşturmaktadır<sup>1</sup>. PGDM gebelik öncesinde tanı alan tip 1 ve tip 2 diyabetli hastaları ifade etmektedir. Özellikle tip 2 diyabetin reproduktif dönemdeki kadınlarda giderek daha fazla görülmesinden dolayı PGDM prevalansı hızla artmaktadır<sup>2</sup>.

Gebelikte hiperglisemi, spontan abortus, konjenital anormali ve makrozomi riskini artırır<sup>3</sup>. Ayrıca annede diyabete bağlı vasküler komplikasyonların varlığı, preterm doğum ve perinatal mortalite ile ilişkilidir<sup>4</sup>. Fetal komplikasyonların yanı sıra retinopati, nefropati, hipertansiyon (HT), nöropati, kardiyovasküler hastalıklar gibi maternal komplikasyonlarda görülebilir. Bu nedenle PGDM'li hastalarda gebelik öncesi glisemik kontrol ve diyabetle ilişkili morbiditelerin erken tespiti ile tedavisi, maternal ve fetal sonuçları kontrol etmede çok önemlidir.

## 66.1 DİYABETE BAĞLI MATERNAL KOMPLİKASYONLAR

İki büyük prospektif çalışmada tip 1 diyabetli gebelerde -yaş, diyabet süresi ve glukozile hemogloblin (HbA1c) düzeyleri dışlandıktan sonra- tek başına gebeliğin nefropati, retinopati ve nöropatyi hızlandırmadığı sonucuna varılmıştır<sup>5,6</sup>. Ancak bu komplikasyonların varlığı fetal ve maternal mortaliteyi artırmaktadır.

### 66.1.1 Diyabetik Retinopati

İdeal olarak tüm diyabetli kadınlara konsepsiyon öncesinde ayrıntılı göz muayenesi yapılmalıdır. Eğer başlangıç muayenesinde retinopati yoksa kontroller her trimesterde tekrarlanmalıdır<sup>7</sup>. Gebelik öncesi retinopatisi olmayan hastalarda yeni retinopati gelişimi söz konusu olmasa da bazı hastalarda gebelik süresince varolan retinopati kötüleşebilmektedir. Bu durum özellikle altta yatan retina hasarının derecesi ve

kronik hipergliseminin hızlı düzeltilmesi ile ilişkilidir. Sıkı glikemik kontrol özellikle yumuşak doku formasyonunu artırarak retinopatiyi kötüleştirilmektedir<sup>5</sup>.

### 66.1.2 Diyabetik Nefropati

Renal fonksiyonların değerlendirilmesinde idrarda protein atılımı, serum kreatinin düzeyi ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçümü mutlaka yapılmalıdır. Gebelik süresince hastaların çoğunda renal fonksiyonlarda geçici azalma görülsa de gebelik, genellikle son dönem böbrek yetersizliğine gidışı hızlandırmaz. Renal fonksiyonlarda kalıcı azalma riski, özellikle idrar kreatinin konsantrasyonu 2 mg/dL'nin üzerinde olan ve 2 g/gün'ün üzerinde proteinürisi olan gebelerde artmaktadır. Bu bulguların varlığı gebelik için rölatif kontrendikasyondur. Gebelik öncesi kreatinin klirensi 50 mL/dk'nın altında olan kadınlarda HT, preeklampsi ve fetal komplikasyonlar daha sık görülmektedir<sup>8</sup>.

### 66.1.3 Diyabetik Nöropati

Gebelik öncesi nöropati için sistemik taramaların yapılması ve dikkatli fizik muayene önemlidir. Nöropatisi olan kadınlarda hiperemezis gravidarum, hipoglisemiden habersizlik, ortostatik hipotansiyon ve üriner retansiyon sıklığı artmaktadır. Gebeliğe kardiyovasküler adaptasyon diyabetik nöropatili kadınlarda bozulabilmektedir<sup>9</sup>.

### 66.1.4 Hipertansiyon

Diyabetli annelerde pregestasyonel HT ve vasküler hastalık varlığı preeklampsi sıklığını artırır<sup>10</sup>. Kronik HT, gebelik öncesinde ya da 20. gebelik haftasından önce tanı alan hastaları ifade etmektedir. Bu hastalarda preeklampsi sıklığı %25 civarındadır. Gestasyonel HT ise gebeliğin ikinci yarısından itibaren ortaya çıkar. Diyabetli bireylerde HT, sık eşlik ettiğinden gebelik öncesi ve süresince kan basıncı takipleri düzenli yapılmalıdır.

### 66.1.5 Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH) tarama endikasyonları non-diyabetiklerdeki gibidir. Diyabetik bireylerde sigaranın kesilmesi, endikasyon varlığında düşük doz aspirin kullanımı, ayrıca HT vedislipideminin tedavisi ile kardiyovasküler mortalitenin anlamlı şekilde azaltılabildiği gösterilmiştir. Lipid düşürücü tedavi dışında diğer tedavi yaklaşımları gebeler içinde geçerlidir. Gebelikte kalbin yükü artmaktadır. Aterosklerotik kalp hastalığı yüksek maternal mortalite riski taşır. Bu nedenle genç bile olsa diyabetli gebelerin kardiyovasküler risk değerlendirmesi çok önemlidir.

## 66.2 FETAL KOMPLİKASYONLAR

Diyabete bağlı fetal komplikasyonlar tip1 diyabetli annelerde anlamlı şekilde daha fazladır<sup>11</sup>. PGDM'li gebelerde üç önemli fetal komplikasyon; konjenital malformasyonlar, spontan abortus ve makrozomidir (doğum ağırlığının 90.persantilin ya da 4000g'ın üzerinde olması). Hiperglisemi bu komplikasyonlarla ilişkili olan en önemli faktördür. Çalışmalarda gebelik öncesi ve erken gebelik döneminde iyi glikemik kontrol ile bu komplikasyonların azalabildiği, hatta nondiyabetik gebelerdeki oranlara ulaşılabilirdiği gösterilmiştir<sup>12</sup>.

### 66.2.1 Konjenital Malformasyonlar

Genel popülasyona göre majör anomali riski PGDM'li hastalarda iki kat yüksektir<sup>13</sup>. Diyabetli anne bebeklerinde sıklıkla renal agenezi, kaudal disgenezi sendromu, konjenital kalp defektleri ve nöral tüp defektleri (NTD) görülmektedir<sup>14</sup>. Hiperglisemi teratojenik etkiye sahiptir. Hiperglisemiye sekonder artmış serbest oksijen radikalleri, miyoinozitol ve araşidonik asit metabolizması patogenezenen sorumlu tutulmaktadır<sup>15</sup>.

### 66.2.2 Spontan Abortus

Diyabetli annelerde abortus riskinin artması başlıca; hiperglisemi, maternal vasküler hastalıklar, uteroplasental yetersizlik ve immünolojik mekanizmalara bağlanmaktadır<sup>16</sup>. Gebeliğin başlangıcındaki kontrolsüz diyabet, %30-60 oranında spontan abortusla sonuçlanmaktadır<sup>17</sup>.

### 66.2.3 Makrozomi

Makrozominin en ciddi komplikasyonu omuz distozisine bağlı brakial pleksus yaralanmalarıdır. Aynı zamanda sezaryen uygulamalarını da artırmaktadır<sup>18</sup>. Her ne kadar makrozomi geç gebelik dönemi ve neonatal döneme ait bir sorun gibi algılansa da patogenezen erken gebelik döneminden başlamaktadır. Maternal hiperglisemi fetusta hiperinsülinemiye neden olur. Hiperinsülinemi, yağ dokusunda artış ve dokularda büyümeye, iskelet matürasyonunda hızlanmaya ve buna bağlı makrozomiye yol açar<sup>19</sup>.

### 66.2.4 Polihidroamniyoz

Patofizyolojisi tam aydınlatılmamış olup diyabetli annelerde ve iri doğum ağırlıklı çocuğa sahip gebelerde daha sık görülmektedir<sup>20</sup>. Polihidroamniyoz preterm doğum ve fetal kayıpları artırabilmektedir.

### 66.2.5 Preterm Doğum

Preterm doğum diyabetli annelerde daha sık görülmektedir. Başlıca suçlanan faktörler; preeklampsi, nefropati-de kötüleşme, makrozomi ve kötü glisemik kontrol olup tüm bu faktörler geç gebelik döneminde fetal ölüm riskini artırmaktadır<sup>21</sup>.

### 66.2.6 Perinatal Mortalite

İnsülünün kullanımından önce perinatal mortalite oranları %50'lerde iken sıkı glisemik kontrol ve obstetrik-neonatal bakımın iyileşmesi ile birlikte mortalite oranları hızla düşmüştür<sup>21</sup>. Özellikle makrozomi ve polihidroamniyoz gelişmiş gebeliklerde ölü doğum oranları iyi glisemik kontrolle birlikte nondiyabetik gebeliklerdeki oranlara yaklaşmıştır<sup>22</sup>. Diyabetli annelerin bebeklerinde perinatal ölümlerin en önemli nedeni konjenital malformasyonlardır<sup>23</sup>.

### 66.2.7 Nörolojik Gelişim Sorunları

Maternal hiperglisemi ve hipoglisemin fetusun uzun dönem nörolojik gelişiminde olumsuz etkisi tartışmalı olup yok gibi görünmektedir<sup>24</sup>.

## 66.3 GLİSEMİK DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ HEDEFLERİ

Glisemik durumun ayrıntılı tespiti için HbA1c ile birlikte, öğünlerden önce, tokluk 1.st ve yatarken kan glukoz ölçümleri yapılmalıdır. Ayrıca noktürnal hipoglisemileri belirlemek için gece st. 02-04 arasında kan glukoz ölçümü önerilmektedir<sup>25</sup>. Özellikle sabah hiperglisemisinin nedenleri Dawn fenomeni, Somogy fenomeni ya da gece karbonhidrat atıştırma- ları olabilir. Bu durumların ayrımı için gece glukoz ölçümü önemlidir. Tedavide hedef glukoz değerleri Tablo 66.1'de verilmiştir.

### 66.3.1 Glikozile Hemoglobin

Normal gebelerin HbA1c düzeyleri gebe olmayanlara göre daha düşük olma eğilimindedir. Bu durumun nedenleri ortalama glukoz konsantrasyonlarında gebelik sırasında azalma olması ve volüm artışı ile birlikte ortalama kırmızı kan hücre yaşının azalmasıdır<sup>29</sup>. Bu nedenle bazı otörler HbA1c için gebeliğe spesifik referans aralıklarının kullanılmasını önermektedir<sup>30</sup>. Bazı otörler ikinci ve üçüncü trimesterde HbA1c kullanımına karşı iken, bazıları ise gebeliğin ilerleyen dönemlerinde HbA1c hedefinin %0.4 azaltılmasını önermektedir<sup>31</sup>.

Amerikan Diyabet Derneği'nin (American Diabetes Association-ADA) önerisi, HbA1c düzeyinin ciddi

Tablo 66.1. Diyabetli gebelerin tedavisinde glisemik kontrol hedefleri<sup>7,26-28</sup>

	ACOG <sup>26</sup>	ADA <sup>7</sup>	ENDO-Society <sup>27</sup>	TEMD <sup>28</sup>
Açlık PG (mg/dL)	≤95	60-99	≤90-95	60-100
Tokluk 1.st PG (mg/dL)	≤140	100-130	≤140	≤140 (Tercihen ≤120)
Tokluk 2.st PG (mg/dL)	≤120	100-130	≤120	≤120
Gece yatarken PG (mg/dL)	-	60-99	-	-
HbA1c (%)	≤6	-	6.5-7	6.5 (Tercihen 6)

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists, ADA: American Diabetes Association, ENDO-Society: American Endocrine Society, PG: Plazma glukoz, TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

hipoglisemi olmaksızın %6'nın altında tutulmasıdır<sup>7</sup>. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) ise hedef olarak %6.5, ideal olarak %6'nın altını önermektedir<sup>28</sup>. Bununla birlikte hipoglisemi sıkı glisemik kontrolde daha belirgin olup çalışmalar, bu yaklaşımın yarar-zarar değerlendirmesini kesin ortaya koymamıştır. Her ne kadar veriler az olsada çok sıkı glisemik kontrolün (61-91 mg/dL) ılımlı glisemik kontrole göre (81-116 mg/dL) daha yararlı olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmamaktadır<sup>32</sup>. Sıkı glisemik kontrole bağlı olarak hipoglisemi ve retinopatide kötüleşme görülebilir. Tedavi başlangıcında retinopatide geçici kötüleşme, özellikle yumuşak eksüdalarda artışla birlikte görülebilir<sup>33</sup>.

### 66.3.2 İdrar Keton Ölçümü

Diyabetik ketoasidoz (DKA) maternal ve fetal riskleri nedeniyle acil bir durumdur. En sık nedeni infeksiyonlar ve insülin tedavisinin aksatılmasıdır. DKA'lı gebelerin %10-30'unda kan glukoz düzeyi 250 mg/dL'nin altında bulunmuştur<sup>34</sup>. Hiperglisemik durumda orta-şiddetli ketonürisi olan gebelerde hekim hızlı bir şekilde ilave insülin ihtiyacını hesaplayarak uygulamalıdır. Hiperglisemi yokluğunda ketonüri varlığı, negatif kalori dengesine bağlı katabolik durumun bir göstergesidir. Bu durum özellikle kalori alımının artırılması ve karbonhidrat oranına uygun olarak insülin miktarlarının düzenlenmesi ile düzeltilir.

## 66.4 TEDAVİ

### 66.4.1 Tıbbi Yaşam Tarzı Değişikliği

Tıbbi yaşam tarzı değişikliği (TYTD), tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ve davranış değişikliğini sağlayacak şekilde eğitimi kapsamaktadır. TYTD'nin amaçları: sağlıklı gebelik için yeterli besin alımı ile birlikte normogliseminin sürdürülmesi,

yeterli kilo alımının sağlanması, uygun beslenme, fiziksel aktivite ve davranış eğitiminin kazanılmasıdır.

#### 66.4.1.1 Tıbbi beslenme tedavisi

Diyabetli gebelerin günlük bazal kalori ihtiyacı gebe olmayan diyabetlilere göre 300 kkal/gün daha fazladır<sup>35</sup>. Kalori ihtiyacı beden kütle indeksi (BKİ) normal ise 30 kkal/kg, BKİ<18 kg/m<sup>2</sup> ise 40 kkal/kg ve BKİ >30 kg/m<sup>2</sup> ise 25 kkal/kg olarak ayarlanmalıdır. Hiperglisemiden olduğu kadar, aşırı kilo alımında kaçınılmalıdır. Maternal obezite diyabetten bağımsız olarak makrozomi ve glisemik regülasyonda bozulmaya neden olabilir<sup>36</sup>. Önerilen kilo alma hızı ilk trimesterde ayda 1-2 kg, ikinci trimesterden itibaren haftada 250-500 g, gebelik boyunca toplam 10-12 kg'dır. Günlük kalori ihtiyacının %40-50'si liften zengin (yüksek posalı) kompleks karbonhidratlardan, %20'si protein, %30-40'ı ise özellikle doymamış yağlardan karşılanmalıdır. Tokluk kan glukozu, özellikle öğünlerdeki karbonhidrat içeriğine bağlıdır. Bu nedenle diyetdeki karbonhidrat miktarı azaltılırsa öğün sonrası glukoz artışları baskılanabilir. Toplam kaloringin %10-20'si kahvaltıda, %20-30'u öğlen ve %30-40'ı akşam verilmelidir. Ara öğünler ise total kaloringin %30'undan fazlasını karşılamalıdır<sup>37</sup>. Kalori kısıtlaması ile makrozomi insidansında, sezeryan oranında ve insülin ihtiyacında belirgin azalma gösterilmiştir<sup>38</sup>. Ancak gebelikte annede sık ketonemi/ketonüri olması, çocukta IQ düşüklüğü ve psikomotor gelişim bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle kalori kısıtlaması yapılan gebeler sabah açlık ketonürisi ile takip edilmelidir<sup>39</sup>.

#### 66.4.1.2 Egzersiz

Egzersiz, açlık ve tokluk kan glukoz düzeylerini düşürür, insülin ihtiyacını azaltır, kardiyovasküler performansı artırır. Hafif-orta derecede egzersizin gebelerde iyi tolere edildiği gösterilmiştir<sup>40</sup>. Anne kalp atımı <150/dk olacak şekilde ve bir saatten kısa süreli egzersiz fetüs için güvenlidir. HT ve düşük tehdidinde egzersiz yapılmamalıdır. Uygun egzersiz fetal bradikardi-hipoksi ve uterus kasılmalarına neden olabilir. Sırt üstü yatarak egzersiz yapılması önerilmemektedir. En uygun egzersiz türü üst ekstremiteler ile yapılanlar ve yürüyüştür.

### 66.4.2 Farmakolojik Tedavi

#### 66.4.2.1 Oral antidiyabetik ilaçlar

Gebe olmayan tip 2 diyabetli kadınlarda oral antidiyabetik ilaç (OAD) kullanımı oldukça yaygındır. Gebelik gerçekleştiğinde en kısa zamanda OAD'ler kesilerek insülin tedavisine geçilmelidir<sup>25</sup>. OAD'ler ile yeterli glisemik kontrolün sağlanması güçtür. Ayrıca transplasental geçiş nedeniyle fetal ve neonatal yan etkiler olabilir. Metformin ile ilgili olarak insülin tedavisini kabul etmeyen tip 2 diyabetlilerde kullanılabilirliğine dair görüşler olsa da plasentayı geçebilmesi ve uzun dönemde çocuk üzerine güvenilirliği konusunda yeterli veri olmadığından kullanımı önerilmemektedir. Plasentadan geçmeyen Gliburid (glibenklamid)'in teratojenik etkisi yok gibi

görülmektedir. Diğer OAD'lere ait yeterli klinik deneyim olmayıp genelde bu ilaçların gebelerde kullanımı önerilmemektedir<sup>41</sup>. Ülkemizde halen hiçbir OAD gebelik ve laktasyon döneminde kullanılabilir endikasyonuna sahip değildir.

#### 66.4.2.2 İnsülin tedavisi

Pregestasyonel diyabetli hastaların tedavisinde kullanılan tek seçenek insülin tedavisidir. İdeal olarak insülin tedavisi konsepsiyondan önce başlanmalı ve organogenezin gerçekleştiği 1. trimesterde optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır. Düşük antijenik yapıya sahip insülinlerin kullanılması insülin antikorlarının transplasental geçişini azaltacaktır. İnsan insülinleri en düşük antijenik yapıya sahiptir. İnsan insülini ile immünojenitesi kıyaslanabilen 3 hızlı etkili analog insülin (glulisin, aspart ve lispro) bulunmakta olup bunlardan aspart ve lispronun gebelikteki etkileri araştırılmış ve minimal transplasental geçiş, teratojenik etkinin olmayışı ile kabul edilebilir güvenlik profiline sahip oldukları görülmüştür<sup>42,43</sup>. Bu iki insülin aynı zamanda regüler insan insülinine kıyasla daha iyi tokluk kan glukoz kontrolü sağlamaları ve hipoglisemi sıklığını da azaltmaları ile ön plana çıkmaktadır<sup>42,43</sup>.

Uzun etkili insülin analoglarına ait (glargin, detemir) gebelerde yapılmış yeterli sayıda randomize çalışma bulunmamaktadır. Üçyüztüzbir gebenin değerlendirildiği bir meta-analizde birinci, ikinci ve üçüncü trimesterde glargin kullanımının, NPH insülinle kıyaslandığında, maternal ve fetal istenmeyen olayları artırmadığı görülmüştür<sup>44</sup>. Bununla birlikte birinci trimesterde glargininsülin kullanan hasta sayısı ilacın teratojenik etkilerini ve güvenilirliğini değerlendirmek için oldukça yetersizdir. Bir diğer uzun etkili insülin olan detemir'in 2012 yılında gebelik kategorisi C'den B'ye alınmıştır. Bu karar 310 tip 1 diyabetli gebe üzerinde yapılan NPH ile karşılaştırmalı çalışmada fetal ve maternal etki-yanetki açısından fark olmaması üzerine alınmıştır<sup>45</sup>. Bu verilere rağmen glargin ve detemir insülin ile ilgili çalışmalar yeterli değildir. Bu insülinlerin IGF-1 reseptörü üzerinden mitojenik etki ve fetal büyümeyi artırabilecek potansiyel etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. NPH insülin, uzun süredir gebelerde kullanımı, etkinlik açısından fark olmaması ve güvenilirliği nedeniyle tedavide ilk seçenektir.

**Gebelik süresince insülin gereksinimi:** Gebelik süresince günlük toplam insülin gereksinimi ortalama 0.7-1 IU/kg olup hastadan hastaya ve trimesterlere göre değişkenlik gösterir. Morbid obez gebelerde başlangıç insülin dozu 1.5-2 IU/kg olabilmektedir. İnsülin ihtiyacı 3-7. haftalar arası artar. 7-15. haftalar arasında ise belirgin azalma olur. Gebeliğin geri kalan kısmında özellikle 28-32. haftalarda insülin ihtiyacı giderek artar<sup>46</sup>. İnsülin ihtiyacını gebelik ile ilişkili hormonal değişiklikler, bulantı ve kusmaya bağlı kalori alımının azalması etkilemektedir. Günlük toplam insülinin %50'si öğün öncesi bolüs, geri kalan %50'si ise NPH insülin olarak düzenlenmelidir. Çoğu gebede öğün başına düşen insülin dozu yaklaşık 0.15 IU/kg, bazal insülin dozu ise 0.45 IU/kg'dır.



**İnsülin uygulama şekli:** Tip 1 diyabetli gebelerde gebelik öncesinde olduğu gibi çoklu enjeksiyon (>3) ile *intensif insülin tedavisi* uygulanır. Günde 2 enjeksiyon ile olan tedavilerin glisemik başarısı çok düşüktür. Bazı klinisyenler ise intensif insülin tedavisi yerine gebelikte daha iyi glisemik kontrol için *Sürekli Ciltaltı İnsülin İnfüzyonu* (SCIİ) tedavisini tercih etmektedir. Ancak 6 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir meta-analizde glisemik kontrol ile gebelik sonuçları açısından intensif tedavi ile SCIİ tedavisi arasında fark görülmemiştir<sup>47</sup>. Ayrıca SCIİ hastalarında kateter tıkanması sonucu DKA ve buna bağlı fetal-maternal tehlikeler söz konusudur. Bu nedenle intensif tedavi yerine SCIİ tedavisi kullanmak için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

## 66.5 PREGESTASYONEL DİABETES MELLİTUSLU HASTANIN YÖNETİMİ

### 66.5.1 Gebelik Öncesi Değerlendirme

Diyabetli kadınlarda gebeliğin önceden planlanması oldukça önemlidir. Bu nedenle reproduktif dönemdeki diyabetli kadınlarda mutlaka aile planlaması uygulanmalıdır. Konsepsiyon öncesi ilk vizitte ayrıntılı değerlendirme yapılmalıdır. Bu değerlendirmede; diyabetin tipi ve süresi, akut ve kronik komplikasyonlar, geçmişte ve halihazırda uygulanan tedaviler, fiziksel aktivite durumu, komorbiditeler, jinekolojik ve obstetrik öykü, beslenme alışkanlıkları ve sosyoekonomik durum hakkında ayrıntılı bilgi edinilmelidir<sup>7</sup>. İleri proliferatif retinopati, ağır nefropati ve iskemik kalp hastalığı varlığında gebelik ertelenmelidir.

#### 66.5.1.1 Glisemik kontrol

Fetal ve maternal komplikasyonlardan korunmak için iyi glisemik kontrol sağlanmalıdır. Bu nedenle konsepsiyon öncesi ve gebelik boyunca HbA1c düzeyinin iyi olması gerekir. HbA1c düzeyleri %6.5, mümkünse hipoglisemi olmaksızın %6'nın altında tutulmaya çalışılmalıdır. HbA1c'ye ilaveten tokluk 1. st kan glukozu 120 mg/dL'nin altında olmalıdır.

#### 66.5.1.2 Maternal komplikasyonların değerlendirilmesi

Planlı gebelik öncesi anne mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (KAH, HT) açısından ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir.

### 66.5.2 Gebelik Öncesi Dikkat Edilmesi Gereken Özel Durumlar

#### 66.5.2.1 Antihipertansif ilaçlar

Gebelik planlayan ya da gebe kalan diyabetli kadınların HT tedavisinde metildopa ya da nifedipin, amlodipin gibi

uzun etkili kalsiyum kanal blokerleri ilk tercihtir. İkinci ya da üçüncü seçenek tedavi olarak labetolol eklenebilir. Tiyazid grubu diüretikler rölaf olarak kontrendike olup Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve direkt renin inhibitörleri teratojenik etkilerinden ötürü kullanılmamalıdır. Reproduktif dönemdeki diyabetli kadınlarda plansız gebelik olabileceği gözönünde bulundurularak bu ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Ancak mikroalbuminüri ya da aşikar proteinüri olan kadınlarda oral kontraseptif ilaçlar (OKS) ile korunma sağlanarak ACEİ ve ARB'ler kullanılabilir.

#### 66.5.2.2 Statinler

Her ne kadar yan etkileri ispatlanmamış olsada güvenilirlikleri hakkında sınırlı bilgi olduğundan gebelikte statin kullanımından kaçınılmalıdır. Teorik olarak kolesterol embriyo gelişiminde rol almaktadır. Aynı zamanda gebelik süresince hiperlipidemi tedavisinin yararlarını gösteren çalışma bulunmamaktadır.

#### 66.5.2.3 Tiroid fonksiyon bozuklukları

**Özellikle** tip 1 diyabetlilerde otoimmün tiroid hastalıkları daha sık görüldüğünden gebelik öncesi değerlendirmede tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4 ve anti-TPO antikor ölçümü yer almalıdır<sup>48</sup>.

#### 66.5.2.4 Bakteriüri

Hastalar asemptomatik bakteriüri açısından taranmalı ve pozitif sonuç çıkanlar piyelonefrit gelişimini önlemek için tedavi edilmelidir. Diyabetli kadınlarda üriner infeksiyon gelişimi 3 ile 5 kat daha fazladır. Özellikle kötü glisemik kontrollü hastalarda ya da organ hasarı gelişenlerde üriner infeksiyonlar daha ciddi seyretmektedir. İnfeksiyon varlığı pretem doğum ve DKA riskini artırır. Maternal morbidite ile fetal ölümlere neden olabilir.

#### 66.5.2.5 Folik asit replasmanı

Tüm gebelere minimum 0.4-0.8 mg folik asit replasmanı önerilmektedir. İlave risk faktörü olan gebelere ise (daha önce NTD öyküsü, ailede NTD öyküsü, insülin tedavi gereksinimi, karbamazepin veya valproik asit tedavisi almak) yüksek doz (4mg/gün) folik asit replasmanı önerilmektedir. Bazı klinisyenler PGDM'yi ilave risk faktörü olarak kabul etmekte iken, diğerleri hiperglisemiye bağlı NTD'nin folat replasmanı ile önlenemeyeceği görüşündedir<sup>25</sup>.

#### 66.5.2.6 Kontrasepsiyon

Güvenli kontrasepsiyon özellikle glisemik kontrolü iyi olmayan hastalarda plansız gebelik sonucu oluşabilecek abortus ve konjenital malformasyonların engellenmesinde oldukça önemlidir. OKS'ler gebeliği önlemede oldukça başarılı olup diyabetlilerde genellikle güvenilirdir. Estrojen dozu  $\leq 35$  mcg iken genellikle karbonhidrat metabolizması, plazma

glukoz düzeyi ve insülin duyarlılığı üzerine olumsuz etki gözlenmez<sup>49</sup>. Diğer taraftan, progestinler periferik dokular da insülin direncinde artışa neden olabilir. HDL-kolesterolü azaltırken LDL-kolesterolü artırabilir. Komplikasyon riskini azaltmak için en düşük dozda östrojen ve progesteron içeren preparatlar tercih edilmelidir. İntrauterin kontraseptif araçlar nondiyabetik kadınlarda olduğu gibi güvenilir ve etkindir. Özellikle kardiyovasküler komplikasyon riski yüksek olan diyabetlilerde iyi bir alternatiftir.

## 66.6 GEBELİKTE İZLEM

### 66.6.1 Birinci Trimester

Doğum öncesi ilk değerlendirmenin iki önemli amacı bulunmaktadır. Birincisi gebelik süresince gelişebilecek maternal ve fetal risklerin belirlenmesi, ikincisi ise diyabet yönetimidir. Ancak gebeliklerin çoğu plansız olduğundan ilk değerlendirmede annenin medikal durumu kapsamlı şekilde değerlendirilmeli ve diyabet yönetimi ile gebelikte oluşabilecek maternal-fetal komplikasyonlar hakkında ayrıntılı eğitim verilmelidir. Gebelik süresince izlemde yapılması gereken değerlendirmeler Tablo 66.2'de verilmiştir. Glisemik kontrolü iyi olan hastalarda ikinci trimestere kadar insülin dozlarında ilave artış gerekmez. Hatta bazı hastalarda hiperemize bağlı insülin ihtiyacı azalabilir. Gebelikte ciddi hipoglisemiler, sıklıkla birinci trimesterde görülmektedir. Glisemik durumu kötü olan hastalar ise gerekirse hastaneye yatırılarak hızla kan glukoz düşürülmelidir.

### 66.6.2 İkinci Trimester

İkinci trimesterde insülin ihtiyacı sıklıkla artmaktadır. Bu dönemde insülin dozları kan glukoz takiplerine göre yeniden

düzenlenmelidir. Ultrasonografi ile fetal gelişim, amniyon sıvı miktarı değerlendirilmelidir. Özellikle fetal ekokardiyografi yapılarak konjenital anomaliler taranmalıdır.

### 66.6.3 Üçüncü Trimester

İyi glisemik kontrol için insülin gereksinimi artabilir ve gebelik öncesi dozların %150'si düzeylerine varabilir. Özellikle glisemik kontrolü kötü, uyumsuz ve ölü doğum riski yüksek olan hastalar yatırılarak tedavi edilmelidir. Gebeliğin 32. haftasından itibaren haftada iki kez non-stres test (NST) ile takip yapılmalıdır<sup>50</sup>. HT ve intrauterin gelişme geriliği (IUGG) olan gebelerde NST'ye 28. haftada başlanabilir. Kontraksiyon stres testi ve biyofiziksel profil genellikle NST'si nonreaktif olan hastalarda kullanılır. IUGG'den şüphelenilen durumlarda umbilikal arter doppler ile değerlendirme yapılabilir.

### 66.6.4 Doğum ve Postpartum Dönem

Doğum, fetus pulmoner matürasyonunu tamamladığında gerçekleştirilmelidir. Tercihen 38. haftadan itibaren, vajinal yolla doğum yaptırılması önerilir. Gelişimi ve antenatal testleri normal olan, glisemik regülasyonu iyi diyabetli gebelerde 40. haftaya kadar beklenebilir. Sezeryan doğumlar, beklenen fetal ağırlık 4000-4500 g ve üzerinde ise ve diğer fetal, obstetrik risk durumları varsa düşünülebilir. Doğum sırasında glisemi düzeyleri glukoz-insülin-potasyum (GİK) infüzyonu ile takip edilir. Gebelik sırasında kullanılabilen alfa-adrenerjik agonistler ve deksametazon, insülin ihtiyacını yükseltir. GİK protokolü oral gıdaya geçinceye kadar sürdürülür. Doğumun gerçekleşmesiyle birlikte insülin ihtiyacı azalacaktır. Tedavi gebelik öncesi dozlar göz önüne alınarak yeniden düzenlenir. Emzirmeye mümkün olan en kısa zamanda başlanmalı ve günlük enerji ihtiyacında karbohidrat 50 g/gün artırılmalıdır.

Tablo 66.2. Diyabetli gebelerin gebelik trimesterine göre izlem planı

	Birinci Trimester	İkinci Trimester	Üçüncü Trimester
	TYTD (TBT, EĞİTİM) İNSÜLİN TEDAVİSİ VE SIKI GLİSEMİK İZLEM		
Maternal Değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Nefropati: Kreatinin, proteinüri, GFR</li> <li>•Retinopati: Fundus muayenesi</li> <li>•Nöropati muayenesi:</li> <li>•Vasküler muayene: KB ölçümü, EKG,ekokardiyografi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Retinopati</li> <li>•Nefropati</li> <li>•KB takibi</li> <li>•Pre-eklampsi?</li> <li>•İdrar yolu infeksiyonu?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Retinopati</li> <li>•Nefropati</li> <li>•KB takibi</li> <li>•Pre-eklampsi?</li> <li>•İdrar yolu infeksiyonu?</li> <li>•Preterm doğum riski?</li> </ul>
Fetal Değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Fetal USG: Kalp atımı?, gestasyonel yaş, konjenital anomali</li> <li>•Folik asit replasmanı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•15-21. hafta: Üçlü tarama testi</li> <li>•20-24. hafta: Fetal ekokardiyografi</li> <li>•26. hafta: Fetal gelişim, amniyon sıvısı volümü</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Makrozomi</li> <li>•Amniyon sıvısı takibi</li> <li>•NST</li> <li>•Biyofiziksel profil</li> <li>•Kontraksiyon stres testi</li> </ul>

EKG: Elektrokardiyogram, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, KB: Kan basıncı, NST: Nonstres test, TBT: Tıbbi beslenme tedavisi, TYTD: Tıbbi yaşam tarzı değişikliği, USG: Ultrasonografi

Postpartum dönemde başlıca neonatal komplikasyonlar; preterm doğumla ilişkili morbiditeler, makrozomi ve buna bağlı doğum travmaları, büyüme geriliğine bağlı morbiditeler, eritrositoz, hiperbilirübinemi, kardiyomyopati, hipoglisemi, respiratuvar sorunlar ve konjenital anomalilerdir. Komplikasyonu bulunan bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yakın takibe alınmalıdır. Diyabetli anneden doğan bebeklerin yaşamlarında ilerleyen yıllarda obezite, metabolik sendrom ve diyabet gelişimi daha sıktır. Diyabet gelişme riski çeşitli faktörlere bağlıdır: Bunlar; anne ya da babanın diyabetli olması (tip 1 ve tip 2 diyabet, otoimmün poliglandüler sendrom, MODY), etnisite ve yaşam tarzıdır<sup>51</sup>. Bu nedenle uzun dönemde diyabet gelişimi açısından takip edilerek gerekli önlemler alınmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 87: 4,2010.
- Bell R, Bailey K, Cresswell T, et al; Northern Diabetic Pregnancy Survey Steering Group. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. *BJOG*, 115(4): 445-52,2008.
- Temple R, Aldridge V, Greenwood R, et al. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ*, 30: 325(7375):1275-6,2002.
- Gonzalez-Gonzalez NL, Ramirez O, Mozas J, et al. Factors influencing pregnancy outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 87(1): 43-9,2008.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care*, 23(8): 1084-91,2000.
- Vérier-Mine O, Chaturvedi N, Webb D, Fuller JH. Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? The EURODIAB prospective complications study. *Diabet Med*, 22(11): 1503-9,2005.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 37 Suppl 1:14,2014.
- Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME, et al. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care*, 19: 1067-74,1996.
- Mabie WC. Peripheral neuropathies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 48(1): 57-66, 2005.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 183(1): 1-22,2000.
- Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care*, 32(11): 2005-9,2009.
- Damm P, Molsted-Pedersen L. Significant decrease in congenital malformations in newborn infants of an unselected population of diabetic women. *Am J Obstet Gynecol*, 161(5): 1163-7,1989.
- Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol*, 17(2): 127-36,1999.
- Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ*, 333(7560): 177, 2006.
- Peuchant E, Brun JL, Rigalleau V, et al. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. *Clin Biochem*, 37(4): 293-8,2004.
- Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med*, 28;304(22): 1331-4,1981.
- Miodovnik M, Lavin JP, Knowles HC, et al. Spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol*, 15; 150(4):372-6,1984.
- Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM. Secular trends in cesarean delivery rates among macrosomic deliveries in the United States, 1989 to 2002. *J Perinatol*, 25(9): 569-76,2005.
- Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, et al. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care*, 17(7): 640-8,1994.
- Idris N, Wong SF, Thomae M, et al. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 36(3): 338-43,2010.
- Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, et al. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*, 183(6): 1520-4, 2000.
- McElvy SS, Miodovnik M, Rosenn B, et al. A focused preconceptional and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels. *J Matern Fetal Med*, 9(1): 14-20,2000.
- Weintrob N, Karp M, Hod M. Short- and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications*, 10(5): 294-301,1996.
- Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev*, 3(2): 104-13, 2005.
- Kitzmilller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*, 31(5): 1060-79, 2008.
- ACOG Committee on Practice Bulletins. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 105(3): 675-85,2005.
- Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(11): 4227-49,2013.
- Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, ve ark; TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu 2015*; Bayt Matbaası, Ankara, 2015, s. 46.
- Lurie S. Changes in age distribution of erythrocytes during pregnancy: a longitudinal study. *Gynecol Obstet Invest*, 36(3): 141-4,1993.
- Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem*, 52(6): 1138-43,2006.
- Herranz L, Saez-de-Ibarra L, Grande C, Pallardo LF. Non-glycemic-dependent reduction of late pregnancy A1C levels in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 30(6): 1579-80,2007.
- Middleton P, Crowther CA, Simmonds L. Different intensities of glycaemic control for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 15;8: CD008540, 2012.
- Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care*, 18(5): 631-7,1995.
- Whiteman VE, Homko CJ, Reece EA. Management of hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 23(1): 87-107,1996.
- Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*, 26 Suppl 1: 51-61,2003.
- Hillier TA, Pedula KL, Vesco KK, et al. Excess gestational weight gain: modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose. *Obstet Gynecol*, 112(5): 1007-14,2008.
- Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Nutritional management of the obese gestational diabetic pregnant woman. *J Am Coll Nutr*, 11: 246-50,1996.
- Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med*, 323: 911-6,1991.
- Carpenter MW. The role of exercise in pregnant women with diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol*, 43: 56-64,2000.
- Elliott BD, Langer O, Schenker S, et al. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol*, 171: 653-60,1994.

41. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, et al. IONS study group. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med*,22(6): 803-7,2005.
42. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al. Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Maternal glycemc control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care*,30(4): 771-6,2007.
43. Lepercq J, Lin J, Hall GC, et al. Meta-Analysis of Maternal and Neonatal Outcomes Associated with the Use of Insulin Glargine versus NPH Insulin during Pregnancy. *Obstet Gynecol Int*,2012: 649070, 2012.
44. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al; Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*,35(10): 2012-7, 2012.
45. Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, et al. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia*, 53(3): 446-51,2010.
46. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*, 197(5): 447-56,2007.
47. Bech K, Hoier-Madsen M, Feldt-Rasmussen U, et al. Thyroid function and autoimmune manifestations in insulin-dependent diabetes mellitus during and after pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 124(5): 534-9,1991.
48. Troisi RJ, Cowie CC, Harris MI. Oral contraceptive use and glucose metabolism in a national sample of women in the united states. *Am J Obstet Gynecol*,183(2): 389-95,2000.
49. Kjos SL, Leung A, Henry OA, et al. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: predictors of fetal distress in labor. *Am J Obstet Gynecol*, 173(5): 1532-9,1995.
50. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*, 49(12):2208-11,2000.

**Doç. Dr. Barış AKINCI**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İZMİR*

#### ÖZET

Günümüzde tüm gebeliklerin yaklaşık %9'u gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ile komplike olmaktadır. GDM gerek anne gerekse fetus açısından artmış bir morbidite nedenidir. GDM tanısı alan gebeler yaşam boyu diyabet gelişimi ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındadır. Bu bölümde GDM'nin maternal ve fetal açıdan yol açtığı sorunlar gözden geçirilmiş, iyi glisemik kontrolün önemi tartışılmış ve glisemik kontrolün sağlanabilmesi için tedavi algoritmaları gözden geçirilmiştir. Ayrıca son dönemde GDM ile ilişkili tartışma konusu olan tanı kriterleri ve antitenin tanımı ile ilişkili konular değerlendirilmiştir.

**G**estasyonel diabetes mellitus (GDM) gebelikte başlayan ya da ilk kez gebelik sırasında tespit edilen karbonhidrat intoleransı olarak adlandırılır<sup>1</sup>. GDM, tüm gebeliklerin yaklaşık %9'unda görülmektedir. Bu insidans tip 2 diyabetin insidansı ile paralel olarak ülkeler arasında farklılık gösterebilir<sup>2-4</sup>. GDM'nin klinik önemi iki farklı başlık altında ele alınabilir. Birinci konu, gebelik süresince anne ve fetüsün maruz kaldığı morbidite artışıdır. Yapılmış olan çalışmalar GDM'nin maternal ve fetal morbidite ile ilişkisini açıkça ortaya koymanın yanı sıra gebelik süresince sağlanan iyi glisemik kontrolün morbidite oranlarını aşağı çekebildiğini göstermiştir. GDM'nin ikinci klinik önemi ise bu kadınlarda postpartum dönemde saptanan metabolik problemler ve ileriki yıllarda tip 2 diyabet riskinin artmasıdır<sup>2</sup>.

Gestasyonel diyabetin patofizyolojisinde tıpkı tip 2 diyabette olduğu gibi, insülin direnci ve bozulmuş beta hücre fonksiyonları rol oynar. Gebelik fizyolojik olarak insülin duyarlılığının bozulduğu ve bu nedenle 'diyabetojenik' olarak tanımlanan bir durumdur. Bu durum hormonal etkiler nedeniyle oluşur ve bu hormonların başında 'human plasental

laktojen' (HPL), progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve prolaktin gelmektedir. Bu hormonal değişiklikler 'insülin reseptör substrat 1' (IRS-1)'in fosforilasyonunu azaltmak suretiyle hücre içindeki insülin etkisinin bozulmasına neden olur. Bu hormonal değişimler ile etkileşimli olarak bazı sitokinlerin kan ve doku düzeylerindeki artışın da insülin duyarlılığını bozduğu bilinmektedir. Özetle, bu süreç içinde ortaya çıkan insülin direncinin beta hücre fonksiyonlarındaki bozulma nedeniyle kompense edilememesi durumunda ise GDM ortaya çıkmaktadır<sup>5-7</sup>.

#### 67.1 FETAL KOMPLİKASYONLAR

Gestasyonel diyabetin gebelik sürecindeki majör klinik sonuçlarının çoğu fetus ile ilgilidir. Bu klinik morbidite nedenleri makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirübinemi, polisitemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, respiratuvar distres sendromu ve konjenital malformasyonlarda artış olarak sıralanabilir. Bunun ötesinde GDM, perinatal mortalite

riskinde artış ile ilişkilidir. Makrozomi, bu komplikasyonlar arasında en sık görülenidir. Makrozomi basitçe, doğum ağırlığının 4000 gramın üzerinde olması olarak tanımlanabileceği gibi doğum haftası da dikkate alınarak uygun cins ve etnik grup için yapılmış olan persantil çizelgelerine göre doğum tartısının %90'dan fazla olması olarak da değerlendirilebilir. Bu durumdaki yenidoğan gestasyonel yaş için iri bebek olarak adlandırılır. Annede GDM nedeniyle yükselen kan glukoz düzeyleri plasenta yolu ile fetüsü etkilemekte ve artan fetal kan glukoz düzeylerine yanıt olarak beta hücre fonksiyonları gelişmiş olan fetüsün salgıladığı fazla insülin sonucunda anabolik etki ortaya çıkmakta ve fetüsün büyümesi hızlanmaktadır. Bu mekanizma göz önüne alındığında annede iyi glisemik kontrolün sağlanması ile fetal hiperinsülineminin önlenmesi ve makrozomi gelişimin engellenmesi mümkün görünmektedir. Anneden bebeğe glukoz geçişinin artmasının yanı sıra maternal hiperglisemi ile ilişkili aminoasit, lipid ve büyüme faktörleri de plasenta yolu ile fetüse geçmekte ve makrozomi gelişiminde rol oynamaktadır. Makrozomi, distosilere neden olmakta ve bu zor doğumlar esnasında doğum asfiksisi, doğum travmaları ile ilişkili Erb paralizi ve klavikula kırıkları gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Diğer taraftan bu potansiyel riskler, normal doğum yerine sezaryen doğum yaptırılmasına neden olabilmektedir. Ayrıca makrozomik bebeklerin ileriki yaşamlarında diyabet ve ilişkili komplikasyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir<sup>8-10</sup>. Fetüsü etkileyen GDM ile ilişkili bir diğer komplikasyon neonatal hipoglisemidir. Bu komplikasyon fetal hiperinsülinemiye yol açan fetal pankreas beta hücre hiperplazisi nedeniyle görülür. Anne adayında glisemik kontrolünün sağlanması ile neonatal hipoglisemi riski azalmaktadır. GDM'li annelerin bebeklerinde görülebilen bir diğer komplikasyon olan neonatal hiperbilirubinemi ise biraz daha sık görülmeyle birlikte, sıklıkla genellikle hafif düzeyde olduğundan kolayca tedavi edilebilir<sup>9,11</sup>.

## 67.2 MATERNAL KOMPLİKASYONLAR

Gestasyonel diyabetin maternal komplikasyonları da iki başlık altında incelenebilir; 1) Gebelik seyri ve doğum eylemi ile ilişkili komplikasyonlar ve 2) Postpartum uzun dönemde gelişen komplikasyonlar<sup>12</sup>. Gebelik seyrinde GDM'li kadınlar hipertansiyon ve preeklampsi gelişimi yönünden risk altındadır<sup>13</sup>. Bazı yazarlar preeklampsi ve GDM'nin ortak patofizyolojik özellikler taşıdığını belirtmektedir<sup>14</sup>. Bunun dışında GDM, sezaryen zorunluluğu için önemli bir risk faktörüdür<sup>15</sup>. Makrozomi ve eşlik eden maternal sorunlar nedeniyle önemli sayıda gebede normal doğum yerine sezaryen ile doğum tercih edilme durumundadır. Ek olarak olgu sunumu şeklinde, GDM'li kadınlarda gebelik seyrinde gelişen diyabetik ketoasidoz ve diyabetik retinopati bildirilmiştir ki bu olguların henüz tanı almadan gebe kalmış tip 2 diyabetli olmaları kuvvetle muhtemeldir<sup>10,16,17</sup>.

## 67.3 GESTASYONEL DİYABET TARAMA VE TANI KRİTERLERİ

Gestasyonel diyabetin anne ve fetüs açısından önemli riskler taşıması nedeniyle tüm sağlıklı gebeler günümüzde GDM varlığı açısından takip eden hekim tarafından değerlendirilmekte ve çeşitli tarama protokolleri doğrultusunda GDM varlığı araştırılmaktadır. GDM taramasında klasik yaklaşım, gebeliğin 24.-28. haftalarında açlık gerektirmeyen 50 g glukozlu tarama testinin ardından, tarama testi pozitif çıkan gebelerin 100 g glukozlu OGTT ile değerlendirilmesidir. Bu testlerde kullanılan eşik glukoz değerleri yıllar içinde bir miktar farklılıklar göstermiş olmakla birlikte, günümüzde yaygın olarak modifiye Carpenter & Coustan kriterlerinin kullanılması önerilmektedir (Tablo 67.1)<sup>50</sup>.

Diğer taraftan yakın geçmişte sonuçları bildirilmiş çok uluslu ve büyük ölçekli bir epidemiyolojik araştırma olan 'The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome' (HAPO) çalışması, istenmeyen maternal, fetal ve neonatal olayların herhangi bir eşik glukoz değeri olmaksızın, artan glisemi değerleriyle doğru orantılı olarak daha sık gözlemlendiğini göstermiştir<sup>18</sup>. Bu çalışma sonrası otoriteler ve konu ile ilgilenen uluslararası kuruluşlar ve ulusal mesleki dernekler, GDM tanısı ve taraması ile ilgili yeni bir tartışmanın içine girmişlerdir. Modifiye Carpenter ve Coustan kriterleri olarak adlandırılan iki basamaklı yaklaşımın standart olarak kullanıldığı GDM tarama ve tanı kriterleri yerine, HAPO sonuçları baz alınarak geliştirilen tek basamaklı yaklaşım ve daha düşük glisemik sınır değerler önerilmiştir. Her yıl diyabet yönetimi konusundaki önerilerini düzenli olarak yayınlayan Amerikan Diyabet Cemiyeti [American Diabetes Association (ADA)], ilk kez 2011 yılı kılavuzunda HAPO verileri baz alınarak geliştirilmiş olan tek basamaklı 75 g glukozlu OGTT'yi tanısal amaçlı kullanmak üzere önermiştir<sup>19</sup>. Bu öneride yer alan eşik değerler, HAPO çalışmasında gözlenen bazı istenmeyen sonuçların 1.75 kat olasılık oranı ölçüsünde artışı dikkate alınarak *International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group* (IADPSG) konsensus toplantısında belirlenmiştir (Tablo 67.2).

Tablo 67.1. Gestasyonel diyabet tanısında iki basamaklı yaklaşım (Carpenter ve Coustan kriterleri)<sup>50</sup>

Testler	Örnekleme zamanı	Plazma glukoz düzeyi
I. Ön Tarama Testi (50 g Glukozlu)*	1. saat	≥140 mg/dL
II. İkinci basamak test (100 g Glukozlu OGTT)**	Açlık	≥95 mg/dL
	1. saat	≥180 mg/dL
	2. saat	≥155 mg/dL
	3. saat	≥140 mg/dL

\*Ön tarama testi: 50 g glukoz ile yapılır. Tarama için açlık gerekmez. 50 g glukozlu tarama testinde yalnız 1. saat glukoz düzeyi ölçülür, ADA önerilerine göre 1. saat glukoz düzeyi ≥140 mg/dL ise ikinci basamak teste (100 g glukozlu OGTT) geçilir. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarama için ≥135 mg/dL eşik değerini önermektedir. Ayrıca konunun bazı uzmanları ise ≥130 mg/dL eşik değerinin kullanılması gerektiğini savunmaktadır. Kullanılan eşik değer düştükçe testin duyarlılığı artar ancak daha fazla gebeye 2. basamak test uygulanması gerekir.

\*\*İkinci basamak test: 100 g glukozlu OGTT ile yapılır, iki veya daha fazla yüksek değer tanı koydurur.

Tablo 67.2. Gestasyonel diyabet tanısında tek basamaklı yaklaşım (IADPSG konsensusu)\*, \*\*

Örnekleme zamanı	Plazma glukoz düzeyi
Açlık	≥92 mg/dL
1. Saat	≥180 mg/dL
2. Saat	≥153 mg/dL

\*OGTT 75 g glukoz ile yapılır.

\*\*Test için standart 8 saatlik açlık gereklidir. Tek anormal değer tanı koydurur.

Bu yeni yaklaşım, doğal olarak daha fazla sayıda gebe kadının GDM tanısı almasına neden olacak bir durumdur. Yapılmış olan projeksiyonlar, yeni kriterlerin yaygın olarak kullanılması durumunda GDM tanısında yaklaşık %10 civarında bir artış ön görmektedir. Bu bir yandan daha çok gebenin daha iyi glisemik kontrole ulaşabileceğini, diğer taraftan ise daha çok gebeliğin medikal takip gerektireceğini ortaya koymaktadır. Bu medikal takip gereksinimi, daha çok glukometre kullanımı, daha sık vizitler gibi birçok sağlık bakımı kaleminde maliyet artışına da sebep olacaktır. Burada üzerinde durulması gereken nokta, eski kriterlere göre GDM kabul edilmeyip yeni kriterler doğrultusunda GDM kabul edilecek bu hastaların takibe girmesinin bir fayda getirip getirmeyeceğidir. Bu grupta yer alan çoğu hastada hipergliseminin hafif olduğu ve çoğu zaman beslenme önerileri ile hedef değerlerin sağlanmasının mümkün olur olacağı beklenmektedir. Yine de günümüzde elde olan veriler ışığında, böyle bir yaklaşımın sağlayacağı medikal yarar belirsizdir. HAPO çalışmasında ya da takip eden dönemde yapılmış olan geniş katımlı prospektif çalışmaların hiçbirinde bu ara grup hastaların gebelikte sıkı izlemleri sonucunda anlamlı bir klinik fayda sağlandığı rapor edilmemiştir. Küçük ölçekli çalışmalarda doğum ağırlığı üzerinde olumlu etki bildirilmiş olmasına karşın, sezaryen ihtiyacında anlamlı bir azalma gözlenmemiştir<sup>20</sup>. Ayrıca HAPO çalışmasında baz alınan klinik sonuç kriterleri (doğum ağırlığı ve yenidoğan hiperbilirubinemisi gibi), aslında yenidoğan dönemine ait bazı klinik özelliklerden ibaret olup ileri dönemde, bu çocuklarda ortaya çıkabilecek klinik sorunlar, metabolik riskler, ciddi diğer morbiditeler veya mortalite gibi major faktörler irdelelenmemiştir. Tüm bu özellikler bir arada değerlendirildiğinde, 2014 ADA kılavuzu hangi kriterlerin tanı için kullanılması gerektiği konusunda net bir öneri yapamamakta ve her iki tanı yöntemini de sunmaktadır<sup>21</sup>. Bu tartışmalar sürerken çok yakın bir geçmişte *National Institutes of Health* (NIH), konusunda uzman ve farklı disiplinlerden 15 panel üyesi ile bir değerlendirme yapmıştır. NIH, bu değerlendirme sonucunda yayınladığı konsensus raporunda mevcut bulgular ışığında, iki basamaklı yaklaşımın devam etmesini önermiştir. Yeni yaklaşımın iki basamaklı yaklaşıma göre bir üstünlüğü olmadığını, bu konuda yapılmış olan çalışmaların henüz yeterli kanıtlar sunmaktan uzak olduğunu, buna karşın 50 g glukoz ile yapılan tarama testinin açlık gerektirmeyen, basit bir test olduğunu ve iki basamaklı yaklaşım ile izlenen gebelerde klinik yararlarının çok daha iyi dökümente edilmiş olduğunu bildirmiştir<sup>22</sup>.

## 67.4 GESTASYONEL DİYABETİN TANIMINA İLİŞKİN SORUNLAR

Gestasyonel diyabet ile ilgili son yıllarda tartışılan bir diğer durum da hastalığın tanımı ile ilgilidir. Günümüz için halen genel kabul gören GDM tanımı, gebelik sırasında tanı alan tüm diyabet vakalarını kapsamaktadır. Buna göre aslında diyabeti gebelik öncesinde başlamış olmasına rağmen tanı almamış ve ilk kez gebelikte yapılan testler neticesinde karbonhidrat intoleransı saptanmış olan hastalar da GDM grubunda yer almaktadır<sup>23</sup>. Ayrıca bu tanımda hastanın gebelik sonrasında diyabetik kalıp kalmadığı da göz ardı edilmektedir. Yapılmış olan çalışmalarda GDM'li annelerin bebeklerinde konjenital malformasyonların daha sık görüldüğü bildirilmektedir<sup>12,13,24</sup>. Bu durum, GDM'nin patofizyolojisi dikkate alındığında, hastalığın tanımı ile ilgili bazı tartışmaları doğurmaktadır. GDM, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkmakta ve bu nedenle gebeliklerde rutin GDM taraması 24. ve 28. haftalar arasında yapılmaktadır<sup>25</sup>. Oysa konjenital malformasyonların oluşması için fetusun, organogenezin aktif olduğu ve organ taslaklarının geliştiği birinci gebelik trimesterinde metabolik etkilere maruz kalması gerekmektedir. Bu nedenle bazı yazarlar, GDM olarak sınıflandırılan bir grup olguda henüz birinci trimesterde karbonhidrat intoleransı bulgularının saptanabileceğini ve bu hastaların aslında tanı almamış tip 2 diyabetli bireyler olduğunu ve konjenital malformasyon riskinde artışın, esasen bu hasta grubu için geçerli olduğunu ileri sürmektedirler<sup>26</sup>. Sonuç itibarıyla, GDM tanımı içinde bir kısım hasta, aslında tip 2 diyabeti olan, gebelik öncesinde tanı almamış ancak gebelik seyrinde diyabet varlığı saptanmış hastalardır. Tip 2 diyabet ve obezite prevalansının giderek arttığı dünyada ve ülkemizde bu gebelik esnasında tanı alan ancak aslında tip 2 diyabetli olan bireylerin tanınması çok önemlidir. Bu nedenle yeni kılavuzlar giderek daha güçlü bir şekilde bu ayrımın yapılması gerekliliğini ve GDM taraması ile ilgili rutin stratejilerin yeniden gözden geçirilmesini önermektedir. ADA 2014 kılavuzunda vurgulandığı üzere, tip 2 diyabet açısından risk grubunda olan anne adaylarının ilk trimesterde standart diyabet tarama kriterleri doğrultusunda araştırılmaları ve kriterleri karşılamaları durumunda GDM değil, aşikar diyabet kabul edilmeleri önerilmektedir<sup>21</sup>. GDM'nin klasik tanımı gebeliğin her dönemini kapsadığına göre; geçmişte yapılmış olan analizlerde konjenital malformasyon riski, muhtemelen ilk trimesterde karbonhidrat intoleransı mevcut olan hastaların da katkısıyla normal popülasyondan yüksek bulunmuştur<sup>23</sup>. Benzer bir tartışma perinatal mortalite oranları için de geçerli olmakla birlikte, özellikle kötü glisemik kontrollü GDM hastalarında ölü doğum ve neonatal kayıp riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir<sup>27</sup>. Ek olarak, yapılmış olan izlem çalışmalarında GDM'li anne çocuklarının ileriki yaşamlarında obezite, karbonhidrat intoleransı ve tip 2 diyabet gelişimi yönünden risk altında oldukları bildirilmiştir<sup>28</sup>.

Gestasyonel diyabetli hastaların postpartum izlemlerinde tip 2 diyabetin sık olarak geliştiğinin görülmesi, hastalığın

yalnızca gebelik dönemine özgü bir durum olmayıp gebelik döneminde mevcut olan fizyolojik stres ve hormonal değişimler ile görünür hale gelen patolojik bir durum olduğunun anlaşılmasını sağlamıştır<sup>29</sup>. Birçok GDM'li hastada hiperglisemi, doğumu takiben çok hızla düzelmekte ve hastaların insülin ihtiyacı ortadan kaybolmaktadır<sup>14</sup>. Ancak bu hastaların uzun dönem takipleri yapıldığında, tip 2 diyabet gelişim riskinin normal popülasyondan belirgin olarak daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Bu sebeple bir kadında GDM öyküsünün olması, 'prediyabetik' bir durum olarak tanımlanmıştır<sup>4,11,30-33</sup>. Günümüzde birçok merkez, GDM tanısı almış kadınları, postpartum dönemde karbonhidrat intoleransı yönünden rutin olarak standart OGTT ile değerlendirmektedir. Klasik yaklaşım, postpartum 6. hafta civarında 75 g glukoz ile yapılan OGTT'dir. Bu şekilde tip 2 diyabet gelişecek hastaların yaklaşık yarısı tespit edebilmektedir<sup>34</sup>. Ancak tip 2 diyabet gelişecek diğer büyük grup hastada 6. hafta OGTT değerlendirilmesi normal bulunmasına karşın uzun dönem izlemde muhtemelen giderek azalan beta hücre rezervi ve artan insülin direncinin etkisiyle karbonhidrat intoleransı ortaya çıkmaktadır<sup>11</sup>. Tip 2 diyabet gelişimi için gebelik öncesi ağırlık ve beden kütle indeksi (BKİ) ile gebelik sonrası dönemdeki ağırlık değişimlerinin belirleyici olduğu bildirilmiştir<sup>35-37</sup>. Yine yapılmış olan çalışmalarda gebelikteki insülin ihtiyacı, GDM'nin tanı zamanı, açlık plazma glukoz düzeyi gibi bazı klinik ve laboratuvar özelliklerin, tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>38</sup>. Tip 2 diyabet gelişiminin yanı sıra son dönemde yapılan çalışmalar, GDM'li hastalarda temelinde insülin direncinin yer aldığı bir klinik birliktelikler kümesi olan ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk teşkil eden metabolik sendromun da daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır<sup>39-43</sup>.

## 67.5 GESTASYONEL DİYABETLİ GEBELERİN İZLEMİ

**Glisemik hedefler:** Gestasyonel diyabetli gebelerin izleminde çoğu klinisyen 'Beşinci Uluslararası GDM Çalıştay Konferansı' önerileri doğrultusunda belirlenen glisemik hedefleri kullanmaktadır (Tablo 67.3).

Gestasyonel diyabet tedavisinin ilk basamağı beslenmenin düzenlenmesidir. GDM tanısı konulan hastanın zaman geçirmeden bu konuda deneyimli bir diyet uzmanı tarafından değerlendirilmesi, gebenin kişisel klinik bulguları, sosyoekonomik durumu ve yeme alışkanlıkları da dikkate alınarak boy, ağırlık ve gebelik süresince hedeflenen kilo alımı doğrultusunda bir beslenme programına başlatılması gerekir<sup>44</sup>. GDM'li kadınlarda geleneksel beslenme yaklaşımı karbonhidratların kısıtlanması üzerine odaklansa da yapılmış olan randomize çalışmalar aslında GDM'li kadınların kompleks karbonhidratları kolayca tolere edebildiğini göstermektedir. Bu çalışmalar yüksek lif içerikli kompleks karbonhidratların kullanılması ve bunun yanında doymuş yağların belli bir sınırdan tutulması durumunda iyi bir glisemik kontrol

**Tablo 67.3. Gestasyonel diyabet izleminde hedef kan glukozu değerleri (Beşinci Uluslararası GDM Çalıştay Konferansı önerilerinden alınmıştır<sup>34</sup>)**

Kan glukozu ölçüm zamanı	Hedef glukoz düzeyi
Açlık	≤96 mg/dL
Postprandiyal 1. Saat	≤140 mg/dL
Postprandiyal 2. Saat	≤120 mg/dL

sağlanabileceğini göstermiştir<sup>45</sup>. Buna rağmen, literatürde bu konuda yapılmış olan çalışmaların yeterli olmadığı ve daha geniş katılımlı çalışmalara gerek olduğu aşikârdır. Bu nedenle diyet uzmanının hastayı bir bütün olarak tüm klinik özellikleri ile birlikte değerlendirerek genel diyabet konsepti ve sağlıklı gebelik beslenmesi esasları doğrultusunda kişileştirilmiş bir beslenme programı sunması, en doğru yaklaşım olarak görünmektedir. Ayrıca hastanın tedavi sürecinde ortaya çıkan durumlarda diyet uzmanının yardımı gerekebilir. Buna GDM'li gebelerde plasental hormonlar nedeniyle sıklıkla gördüğümüz sabah kahvaltısı sonrası erken hiperglisemiler örnek verilebilir. İnsan insülini almakta olan böyle bir olguda hekim, çoğu zaman glisemik hedeflere ulaşabilmek için sabah insan insülini dozunu arttıracak ancak kristalize insülinin uzayan etkisi nedeniyle bu sefer de öğün sonrası geç dönem hipoglisemileri klinik sorun olarak ortaya çıkabilecektir. Bu olgu örneğinde diyet uzmanı ile yapılacak rekonsültasyon ile sabah ana ve ara öğünleri gözden geçirilerek yeniden dengelenebilir ve glisemik kontrol düzeltilebilir. Beslenmenin düzenlenmesinin yanı sıra GDM'li gebelere gestasyon haftası ve obstetrik klinik bulguları doğrultusunda önerilecek hafif veya orta ağırlıkta egzersizler insülin duyarlılığının artmasına ve glisemik kontrolün iyileşmesine yardımcı olacaktır<sup>46</sup>.

## 67.6 MEDİKAL TEDAVİ

Gestasyonel diyabetli gebelerde optimal medikal tedavi konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Her ne kadar yapılmış olan çalışmalarda gliburid ve metforminin GDM'li birçok gebede efektif glisemik kontrol sağlayabildiği ve anne adayları tarafından insülin enjeksiyonlarına tercih edilebileceği gösterilmiş olsa da bu ajanların gebelikte kullanımı ile ilgili kanıtlar insülin kullanıma göre daha kısıtlı olup bu konuda primer yasal sorumluluk, ilaçları reçete eden hekim üzerine kalabilmektedir<sup>47</sup>. Ülkemizde bu ilaçların gebelikte kullanılabilmesi konusunda sağlık otoritesi tarafından verilmiş bir onay bulunmaması, yasal sorumluluklar ile karşı karşıya kalabilecekleri için hekimlerin, bu konuda dikkatli olmalarını gerektirmektedir. Diğer taraftan sağlık otoritesinin bu konudaki bilimsel veriler çerçevesinde konuyla ilgilenen hekimlere yönelik önerileri açıklama gerekliliği ülkemiz için açıktır. İnsülin tedavisi, GDM'li birçok gebede glisemik kontrolün sağlanması amacıyla kullanılmaktadır. GDM tanısı konulan gebede beslenmenin düzenlenmesi ve fiziksel aktivitenin artırılması ile yeterli glisemik kontrol



sağlanamadığı takdirde insülin tedavisi gündeme gelmelidir. İnsan insülinleri ile daha çok deneyim olması nedeniyle genellikle ilk tercih olarak kullanılırlar. İnsülin tedavisine geçiş ile ilgili zamanlama önemlidir. Gebeliğin toplamda ortalama 9 ay olduğu ve çoğu gebenin tanı sonrasında glisemik kontrolün sağlanması gereken ortalama 3 aylık bir sürecin bulunduğu göz önüne alındığında tanı sonrası ilk ziyaretlerin sık aralıklı olması gerektiği ve glisemik hedeflerin hızlıca sağlanması gerektiği açıktır. Tanı alan gebelere glukometre reçete edilmeli ve genel diyabet eğitiminin yanı sıra cihazın kullanımı ve gerektiği takdirde insülin kullanımı ile ilgili eğitim sağlanmalıdır. İnsülin başlanması planlanan gebelere bu tedavinin doğumu takiben kesileceği ve kan glukoz düzeyinin büyük bir olasılıkla normale döneceği ancak doğum sonrasında tip 2 diyabet gelişimi açısından değerlendirme gerekeceği ve önleyici tedbirlerin alınması gerektiği konusunda ön bilgi verilmelidir. Çoğu gebede beslenme ve eğitimin düzenlenmesini takiben bir süre glisemik kontrolün izlemi ve sonrasında insülin tedavisinin değerlendirilmesi uygun olur. Pratik bir yaklaşım olarak ev ölçümlerinde 200 mg/dL'yi aşan değerleri mevcut olan hastalarda beklenmeden ivedilikle insülin başlanmalıdır. Daha hafif hiperglisemi düzeylerinde hedef değerlere beslenme sonrasında ulaşılması açısından maksimum iki haftayı geçmeyecek şekilde beklenebilir. Ancak bu iki hafta içinde dahi kan glukoz düzeyleri düşme eğilimde olmayan hastalarda insüline başlamakta gecikmemelidir. Tanısal OGTT testinde elde edilmiş olan glukoz düzeyleri gebeliğin ileri dönemindeki insülin tedavisi ihtiyacını öngörebilmektedir. Özellikle tanı anındaki açık glukoz düzeyinin prediktif değeri bilinmektedir<sup>48</sup>. İnsan insülini ile istenilen glisemik profil elde edilemeyen olgularda veya olgu bazında primer takip eden hekimin görüşü doğrultusunda analog insülin kullanımı düşünülebilir. İnsülin lispro ve aspart gebelikte en çok deneyim bulunan analog insülinlerdir. Kısa etkili insülin analogları (aspart ve lispro)'ün kullanımı, GDM'li gebelerde potansiyel olarak faydalı olabilir, ancak yapılmış olan klinik çalışmalarda insan insülinlerinin, fetal ve prenatal sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkisinin gözlenmemiş olması nedeniyle glisemik kontrolü iyi olan ve hedef değerlere ulaşılabilen gebelerde insan insülinlerine tercih edilmemelidirler. Diğer bir kısa etkili analog insülin olan *glulisin* ile ilgili, literatürde yeterli veri bulunmamakta olup bu nedenle kullanımı gebelikte önerilmemelidir. Uzun etkili analogların gebelikte kullanımı ile ilgili veriler, görece daha azdır. İnsülin *glarjin* ile yapılmış olan çalışmalar küçük ölçekli veya retrospektif olmakla birlikte herhangi bir istenmeyen sonuç bildirilmemiştir. Buna rağmen deneyimin kısıtlı olması ve halen gebelikte C grubu olarak sınıflandırılması sebebi ile insülin *glarjin*, zorunluluk dışında reçete edilmemelidir; alternatif tedaviler kullanılmalıdır. NPH insülin birçok hastada glisemik kontrol sağlamakla birlikte, unutulmaması gereken nokta, NPH insülinin orta etkili olduğu ve bu nedenle birçok hastada günde 2, hatta 3 enjeksiyon gerekebileceğidir. Alternatif olarak insülin *detemir* kullanımı gündeme gelebilir. İnsülin *detemir*, tip 1 diyabetli gebelerde yapılan prospektif kontrollü çalışmalar sonrasında gebelikte B grubu olarak sınıflandırılmıştır. Buna karşın NPH insülin ile

glisemik kontrol sağlanan hastalarda kullanım deneyiminin daha sınırlı olduğu dikkate alındığında, insülin detemire geçiş için güçlü bir gereksinim yoktur<sup>49</sup>. Uzun etkili analoglar başta olmak üzere, tüm analog insülinler için GDM'li gebelerde yapılacak geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, obezite ve tip 2 diyabet prevalansının arttığı dünyada ve ülkemizde tüm gebeler GDM açısından tarama kapsamına alınmalı ve tanı alan gebeler dikkatle izlenmelidir. İyi glisemik kontrolün sağlanması, anne adayları ve yenidoğanda ortaya çıkabilecek kötü klinik sonuçları önlemektedir. GDM'li gebeler doğum sonrasında tip 2 diyabet ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından takip edilmeli ve önleyici tedbirler hayata geçirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*, 28(12): 1039-57, 1979.
2. Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 26(7): 2005-9, 2003.
3. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care*, 30(Suppl 2): S141-S146, 2007.
4. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 25(10): 1862-8, 2002.
5. Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet* 373(9677): 1789-97, 2009.
6. Tamas G, Kerenyi Z. Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 109(Suppl 2): S400-S411, 2001.
7. Kuhl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 21(Suppl 2): B19-B26, 1998.
8. Sacks DA. Fetal macrosomia and gestational diabetes: what's the problem? *Obstet Gynecol*, 81(5 Part 1): 775-81, 1993.
9. Stenninger E, Schollin J, Aman J. Neonatal macrosomia and hypoglycaemia in children of mothers with insulin-treated gestational diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand*, 80(11): 1014-8, 1991.
10. Drexel H, Bichler A, Sailer S, et al. Prevention of perinatal morbidity by tight metabolic control in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 11(10): 761-8, 1988.
11. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, et al. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr*, 133(5 Suppl 2): 1674S-1683S, 2003.
12. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. QJM*, 94(7): 347-56, 2001.
13. Yogev Y, Visser GH. Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*, 14(2): 77-84, 2009.
14. Cypryk K, Sobczak M, Pertynska-Marczewska M, et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. *Med Sci Monit*, 10(2): PI29-PI32, 2004.
15. De Muylder X. Perinatal complications of gestational diabetes: the influence of the timing of the diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 18(1-2): 35-42, 1984.
16. Di Cianni G, Volpe L, Ghio A, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. *Diabetes Care*, 30(4): e11, 2007.
17. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 111(1): 19-24, 2003.

18. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 144(7): 768-73, 1982.
19. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 358(19): 1991-2002, 2008.
20. ADA Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*, 34(Suppl 1): S11-S61, 2011.
21. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*, 361(14): 1339-48, 2009.
22. ADA Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 37(Suppl 1): S14-S80, 2014.
23. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements*, 29(1): 1-31, 2013.
24. ADA Clinical Practice Recommendations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 31(Suppl 1): S55-S60, 2008.
25. Reece EA. Obesity, diabetes, and links to congenital defects: a review of the evidence and recommendations for intervention. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 21(3): 173-80, 2008.
26. Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med*, 19(5): 351-8, 2002.
27. Jovanovic L. Definition, size of the problem, screening and diagnostic criteria: who should be screened, cost-effectiveness, and feasibility of screening. *Int J Gynaecol Obstet*, 104(Suppl 1): S17-S19, 2009.
28. Kjos SL. After pregnancy complicated by diabetes: postpartum care and education. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 34(2): 335-49, 2007.
29. Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev*, 3(2): 104-13, 2005.
30. ACOG Technical Bulletin. Diabetes and pregnancy. Number 200, December 1994 (replaces No. 92, May 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*, 48(3): 331-9, 1995.
31. Henry OA, Beischer NA. Long-term implications of gestational diabetes for the mother. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 5(2): 461-83, 1991.
32. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care*, 27(5): 1194-9, 2004.
33. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes*, 40(Suppl 2): 131-5, 1991.
34. Akinci B, Celtik A, Genc S, et al. Evaluation of postpartum carbohydrate intolerance and cardiovascular risk factors in women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol*, 27(5): 361-7, 2014.
35. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 30(Suppl 2): S251-S260, 2007.
36. Albareda M, Caballero A, Badell G, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*, 26(4): 1199-205, 2003.
37. Dalfrà MG, Lapolla A, Masin M, et al. Antepartum and early postpartum predictors of type 2 diabetes development in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, 27(6): 675-80, 2001.
38. Krishnaveni GV, Hill JC, Veena SR, et al. Gestational diabetes and the incidence of diabetes in the 5 years following the index pregnancy in South Indian women. *Diabetes Res Clin Pract*, 78(3): 398-404, 2007.
39. Madarasz E, Tamas G, Tabak AG, et al. Carbohydrate metabolism and cardiovascular risk factors 4 years after a pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 85(2): 197-202, 2009.
40. Noussitou P, Monbaron D, Vial Y, et al. Gestational diabetes mellitus and the risk of metabolic syndrome: a population-based study in Lausanne, Switzerland. *Diabetes Metab*, 31(4, Part 1): 361-9, 2005.
41. Albareda M, Caballero A, Badell G, et al. Metabolic syndrome at follow-up in women with and without gestational diabetes mellitus in index pregnancy. *Metabolism*, 54(8): 1115-21, 2005.
42. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(7): 4004-10, 2005.
43. Akinci B, Celtik A, Yener S, et al. Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. *Fertil Steril*, 93(4): 1248-54, 2010.
44. Bayraktar F, Akinci B, Celtik A, et al. Insulin need in gestational diabetes is associated with a worse cardiovascular risk profile after pregnancy. *Intern Med*, 51(8): 839-43, 2012.
45. Akinci B, Tosun P, Bekci E, et al. Management of gestational diabetes by physicians in Turkey. *Prim Care Diabetes*, 4(3): 173-80, 2010.
46. Hernandez TL, Anderson MA, Chartier-Logan C, et al. Strategies in the nutritional management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol*, 56(4): 803-15, 2013.
47. Ruchat SM, Mottola MF. The important role of physical activity in the prevention and management of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 29(5):334-46, 2013.
48. Berggren EK, Boggess KA. Oral agents for the management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol*, 56(4): 827-36, 2013.
49. Akinci B, Celtik A, Yener S, et al. Is fasting glucose level during oral glucose tolerance test an indicator of the insulin need in gestational diabetes? *Diabetes Res Clin Pract*, 82(2): 219-25, 2008.
50. Lambert K, Holt RI. The use of insulin analogues in pregnancy. *Diabetes Obes Metab*, 15(10): 888-900, 2015.

KISIM: 15

**DIABETES MELLITUSTA BAKIM VE  
ORGANIZASYON**



**Prof. Dr. Serdar GÜLER**

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ANKARA

**ÖZET**

Günümüzde diyabetli hasta, diyabetinin kontrolü için başvurduğu hekim yanı sıra diyabete yönelik komplikasyon taramaları için ayrı ayrı kliniklere başvurarak sorunlarını çözmeye çalışmaktadır. Bu tür çalışma ortamları diyabetli hastaların gerekli bakımı alamamalarına neden olmakta, tedavide aksamalara yol açmaktadır. Bu sebeple gelişmiş ülkelerde, diyabet bakımında anahtar rolü olan sağlık ekibinin ve donanımın bir arada sunulması amacıyla diyabetlilere yönelik alanlar oluşturulmaya çalışılmıştır.

'Diyabet Merkezi' tabiri bazı yerlerde aynı fizik mekan içinde bulunan birkaç sağlık personelini ifade ederken, başka bir yerde diyabet bakımında rol alan tüm sağlık personelinin bulunduğu, tüm çalışanlar ve süreçler arasında eşgüdümün sağlandığı, kalite kriterlerinin takip edildiği bir ileri sağlık kurumunu tanımlamaktadır. Ülkemizde ise halen sağlık otoritesince belirlenmiş, 'Diyabet Bakım Ünitesi' tanımı mevcut değildir.

Bu bölümde farklı basamaklarda diyabet bakımına yönelik yapılabilecek düzenlemeler anlatılmıştır.

**D**iyabet artan sıklığı, neden olduğu akut ve kronik komplikasyonlar, komorbiditeleri ve genel yaşam kalitesi ve süresi üzerine olumsuz etkileri nedeniyle son yıllarda daha çok konuşulur hale gelmiştir<sup>1,2</sup>. Diyabetin bizzat kendisi, yanı sıra gerek komplikasyonları gerekse komorbiditelerinin primer, sekonder ve tersiyer koruma tedbirleri ile doğal seyrinin değiştirilebilir olması ciddi bir avantajdır. Bu avantajın farkında olarak pek çok ülke diyabete yönelik stratejik planlarını geliştirmiş ve uygulamaya koymuştur.

Diyabetik bireyin sağlık yönetimi, ömür boyu devam eden dinamik süreçler içermesi diyabet ve hatta prediyabet yönetimini daha komplike hale getirmektedir. Takiplerde prediyabeti olan bireyler ve diyabetli hastaların birden fazla sağlık profesyoneli (en basiti hekim, diyabet hemşiresi, diyetisyen psikolog vb.) tarafından değerlendirilmesi de gerekmektedir. Günümüzde diyabetli hasta başvurduğu kurumun (aile sağlığı merkezi, poliklinik ya da hastane) işleyiş süreçlerine uygun hareket etmek zorundadır. Birey diyabetinin

kontrolü için başvurduğu hekimin yanı sıra, diyabete yönelik komplikasyon taramaları ve başka ihtiyaç duyduğu tıbbi sorunları için ayrı ayrı kliniklere başvurarak sorununu hallettirmeye çalışmaktadır. Başvurduğu diğer kliniklerde de sadece diyabetli hastalar değil, o kliniğin kendi hastaları da bulunmakta ve diyabetli birey hekimin önündeki pek çok hastadan birini teşkil etmektedir. Bu tür çalışma ortamları diyabetli hastanın gerekli bakımı bazen alamamasına yol açmakta, bazen de bu bakımı alması için gerekli zamanın çok uzun olması nedeniyle iş ve sosyal yaşamında çeşitli sorunlarla karşılaşmaktadır.

Sorunların çözülmesi için çeşitli ülkelerde diyabetli bireylere yönelik alanlar oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu alanların ortak özelliği diyabet bakımında anahtar rol oynayan sağlık ekibi ve ekipmanının bir arada sunulma gayretidir. Bu hizmet sunumu gerek nicelik gerekse nitelik bakımından üniteler arasında çok büyük farklılıklar göstermektedir. Örneğin 'Diyabet Merkezi' ya da 'Diyabet Ünitesi' tabiri bazı yerlerde aynı fizik mekan içinde bulunan birkaç

sağlık personelini ifade ederken, başka bir yerde diyabet bakımında rol alan tüm sağlık personelinin bulunduğu, tüm çalışanlar ve süreçler arasında eşgüdümün sağlandığı, kalite kriterlerinin takip edildiği bir ileri sağlık kurumunu tanımlamaktadır.

Diyabet bakım üniteleri için 'merkez' veya 'mükemmeliyet merkezi', sık kullanılan terimler olmasına karşın bu terimlerin tanımlarını detaylandıran özellikler netlik kazanmamıştır. Ülkemizde ise halen sağlık otoritesince belirlenmiş, 'Diyabet Bakım Ünitesi' tanımı mevcut değildir.

Diyabet tedavisinde ilk ve belki de en önemli basamak hasta ve yakınlarının eğitimidir. Diğer süreçler gibi eğitim de dinamik olup ömür boyu devam etmelidir. Eğitim bireyin tıbbi beslenme tedavisi ve tıbbi tedavisi ile eşgüdüm içinde götürülmeli ve bireyselleştirilmelidir.

Diyabet bakım ünitelerinde eğitim ve tıbbi bakım hizmetlerinin verilmesi gerekir (Tablo 68.1). Bu iki ana başlığın alt kırılımlarının hasta bakımı yapılan birinci, ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurumları için de tanımlanması diyabet yönetimini kolaylaştırır.

Tablo 68.1. Diyabet bakım ünitelerinde verilecek hizmetler.

1. Eğitim hizmeti
• Tıbbi beslenme eğitimi
• Egzersiz eğitimi
• Kronik hastalık eğitimi
2. Tıbbi bakım hizmeti
• Diyabet bakımı
• Komplikasyon bakımı

Yukarıdaki hizmetlerin birinci, ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurumlarında iş tanımlarının yapılması gerek hasta gerekse sağlık profesyonelleri yönünden daha etkin olacaktır. Üst düzey ideal bir diyabet bakım ünitesinde primer, sekonder ve tersiyer koruma sağlanabilmeli, diyabet ve komplikasyonlarının tıbbi bakımına yönelik tüm sağlık profesyonelleri aynı merkezde bulunabilmeli, sağlık profesyonelleri eğitilebilmeli, klinik ve mümkünse temel çalışmalar yapılabilir. Dünyada birkaç ülkede ideal veya ideale yakın merkezler mevcuttur. Dünyadaki örnekler bulunduğu ülkenin sağlık ve gelir ödeme sistemine bağlı olarak birbirinden farklı özelliklere sahiptir.

## 68.1 EĞİTİM HİZMETLERİ

Diyabet bakım ünitelerinde ana başlık olarak tıbbi beslenme, egzersiz ve kronik hastalık (diabetes mellitus ve komorbiditeleri) eğitimleri verilmelidir. Bu eğitimler ayrı ayrı uzmanları tarafından verilebileceği gibi ünitenin hasta potansiyeline bağlı olarak bir ya da iki sağlık profesyoneli tarafından da verilebilir. Ünitenin hasta potansiyeli, eğitimi

verecek sağlık profesyoneli sayısının yanısıra, eğitimin niteliği ve tıbbi bakımı verecek sağlık profesyonelinin sayısı ve niteliğini de belirleyen önemli bir faktördür.

### 68.1.1 Tıbbi Beslenme Tedavisi Eğitimi

Tıbbi beslenme tedavisi (TBT), eğer ünitelerde var ise tercihen diyetisyen tarafından verilmelidir. Diyabet tedavisinde kullanılan araçlar arasında insülinde sonra en etkin tedavi olan TBT de, diğer tüm tedaviler gibi muhakkak bireyselleştirilmelidir. Hastanın durumu ve alışkanlıklarına uygun olarak ayarlanmış TBT, gerek hekim, gerek diyetisyen, gerekse diyabetli bireyin belirleyeceği aralıklarda gözden geçirilerek ayarlanmalıdır. Bu diyetisyen ziyaretleri hastanın motivasyonunu ve tedavi başarısını artıracaktır.

### 68.1.2 Egzersiz Eğitimi

Egzersiz eğitimi, eğer varsa spor hekimleri veya fizik tedavi uzmanları veya fizyoterapistler tarafından verilebilir. Hastanın genel tıbbi durumu değerlendirildikten sonra oluşturulan egzersiz önerisi TBT gibi belirli aralarla gözden geçirilerek gerekli girişimler yapılmalıdır.

### 68.1.3 Kronik Hastalık Eğitimi (Diyabet Eğitimi)

Diyabet eğitimi mümkünse hekim, hemşire, diyetisyen ve psikolog ya da psikiyatrist'ten oluşan bir ekip tarafından verilmelidir. Eğitimlerde hastalığın tanıtılmasının yanısıra temel korunma ve tedavi yöntemleri de aktarılmalıdır. Zamanın ilerledikçe yeni bilgiler üretildiği için diyabet eğitimi çok iyi olan bir diyabetli bireyde dahi eğitimin ömür boyu devam etmesi kaçınılmazdır. Eğitimin davranış halini alması için diyabet bakım ekibinin eşgüdümlü çalışması gereklidir. Bazı ülkelerde diyabet bilgisi çok iyi olan diyabetli bireyler sertifikasyon programlarından geçirilerek sağlık profesyonelleri gözetiminde 'akran eğitimi' de yapabilmektedir.

İleri merkezlerde diyabetli ve prediyabetli bireylerin yanısıra diyabet riski olan normoglisemik bireylere de eğitim hizmeti verilebilmektedir.

## 68.2 TIBBİ BAKIM HİZMETLERİ

Diyabet bakım üniteleri diyabet ve komplikasyonlarına yönelik tıbbi hizmet vermelidir. Verilecek tıbbi hizmetler sağlık kurum ve kuruluşlarının her basamağı için ve hekimlerin branşlarına göre tanımlanabilir. Bu tanımlama ile birlikte sağlık profesyonelleri ve kurumlararası bilgi trafiğinin akışını sağlamaya yönelik çalışmalar da yapılması gereklidir. Bu şekildeki yapılanma sağlık profesyonelleri arasında iletişimi artırarak bilginin paylaşılmasını ve yaygınlaşmasını da sağlar.

## 68.3 DİĞER HİZMETLER

Diyabet bakım ünitelerinde yapılabilecek diğer hizmetler temel ve klinik çalışmalar, sağlık profesyonellerinin eğitimi, ve bilimsel etkinlikler olabilir. Bu ünitelerin amacı iyi belirlenerek gerekli ekipman ve personelle desteklenebilme derecesine göre ünitenin fonksiyonu artabilir veya azalabilir.

Yukarıda anlatılanlar ülke çapında diyabet bakımının standardize edilerek kalitesini yükseltilmesini amaçlamaktadır. Bu amaçların önceliklendirilmesine göre yapılanmada değişikliklere gidilebilir. Gelecekte model olacak diyabet ünitelerinin planlanması da bu amaçlar çerçevesinde yapılandırılabilir.

## 68.4 DESTEK HİZMETLERİ

### 68.4.1 Bilişim Alt Yapısı

Özellikle diyabet komplikasyonlarının bakımı ve taraması için diyabetli bireyin zaman zaman ikinci veya üçüncü basamak sağlık kurumlarını ziyaret etmesi sağlanmalıdır. Bu ziyaretler bazen hastanın asıl diyabet takibinin yapıldığı kurum dışında ve hatta bazen farklı şehirlerde dahi olabilmektedir. Farklı kuruluşlarda yapılan işlemler, muayene ve tetkik sonuçları ve tedavinin hastanın takibini yapan asıl hekime ulaştırılması takipte önemli olacaktır. Bunun sağlamak için öncelikle elektronik tıbbi kayıtları paylaşmayı amaçlayan bir bilişim altyapısının kurulması gereklidir. Bilişim altyapısı diyabete yönelik hasta takibi, gerekli sağlık raporlarının düzenlenmesi, hasta eğitimi, sağlık çalışanı eğitimi, sağlık verilerinin yetkilendirilmiş diğer kuruluşlarla da paylaşılabilmesi ve diyabet kalite kriterlerini takip edebilmesi gibi özellikleri yanı sıra, hazırladığı veriyi analiz edebilme veya analiz yapabilecek bir programa sunabilme özelliği de olmalıdır.

#### 68.4.1.1 Geri ödeme sistemleri

Diyabete yönelik halen herhangi bir ücret tanımlanmamış eğitim, egzersiz, teletıp gibi uygulamalar tamamen hasta ve hekimin gönüllü ve fedakar tutumları ile yürütülmektedir. Bu sistemlerin Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından geri ödeme kapsamına alınması yönünden gözden geçirilmesi uygundur.

## 68.5 TELETIP UYGULAMALARI

Teletıp uygulamaları temelde üç ihtiyacı karşılamak üzere geliştirilmiştir<sup>3</sup>:

1. Sağlık hizmetine erişimi artırmak (özellikle hizmetin az verildiği veya uzağında yaşayanlar için)

2. Epidemik hastalıklarla uğraşan uzmanların sayısındaki yetersizliği aşmak
3. Sağlık bakımının kalitesini artırırken maliyetini düşürmek

Diyabet bakımına yönelik olarak bu amaçların hepsi gerçekçidir. Teletipte bugüne kadar farklı ülkelerde denenmiş sistemlerden ikisi başarılı görünmektedir:

1. Akıllı telefonlar gibi elde taşınabilen cihazlara yüklenen hekimin tavsiyelerini uygulamayı kolaylaştıran yazılımlar glisemik kontrolü düzeltebilmektedir. Bu sistemler hem hastanın tedavisine yardımcı olmakta (örneğin yemek zamanı gıda seçimi, insülin dozu ayarlanması, vb.), hem de akıllı telefona yüklenen her veriyi yetkili sağlık çalışanlarına gönderip uzaktan takibi hatta telekonsültasyonu sağlayabilmektedir.
2. İnteraktif internet sistemi ile sağlık çalışanı ve hasta arasında iletişimi sağlayan (e-mail, mesaj veya telefon) sistemleri birleştirebilen sistemler de glisemik kontrolde faydalı olmuştur. Bu sistemler aynı zamanda motivasyon desteği de vermektedir.

Bunların yanısıra özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabetik bireye TBT, egzersiz, kilo takibi, tıbbi tedavi gibi konularda destek olabilen pek çok akıllı telefon yazılımı geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir. Bu sistemlerin ülkemizde kullanımında, geri ödeme sistemlerinin hastalara yönelik ödemeleri sağlamasının yanı sıra, bu hastaların verileri ile ilgilenecek sağlık çalışanlarına da ödeme sistemlerinin de oluşturması hızlı ilerleme sağlayabilir.

Diyabette teletıp kullanımı bundan sora gündemi işgal edecek gibi görünmektedir.

### KAYNAKLAR

1. International DiabetesFederation. IDF *Diabetes Atlas*. 6th ed. Brussels: International DiabetesFederation; 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The world wide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*, 8(4):228-36, 2011.
3. Franc S, Daoudi A, Mounier S, et al. Telemedicine and diabetes: achievements and prospects. *Diabetes Metab*, 37(6):463-76, 2011.





KISIM: 16

# **DIABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE YENİ GELİŞMELER**



**TİP 1 DİYABETTE YENİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ**

Prof. Dr. Fulya AKIN, Uz. Dr. Şenay TOPSAKAL

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, DENİZLİ

**ÖZET**

Tip 1 diyabet, pankreas beta hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucu gelişen insülin eksikliği ile karakterize, kronik progresif bir hastalıktır. Yoğun insülin tedavisine rağmen hastalar, halen 10-15 yıl daha az yaşamaktadır. Hastaların pek çoğu hedeflenen glukoz değerlerine ulaşamamaktadır. Yoğun insülin tedavisiyle oluşan hipoglisemi ve hiperglisemi problem oluşturmaya devam etmektedir. Bu sebeple hastalığın tedavisinde yeni yaklaşımlar önem kazanmıştır. Alternatif tedaviler temel olarak C-peptid pozitif ve C-peptid negatif olarak sınıflandırılır. C-peptid pozitif hastalarda immünomodülatör tedaviler, C-peptid negatif, minimal endojen insülin salgılayan hastalarda ise intensif insülin tedavisine yardımcı tedaviler araştırılmaktadır.

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM), geçmiş yıllarda ölümcül bir hastalık olarak bilinse de, 90 yılı aşkın bir süredir gündemde olan insülin uygulamaları ile artık tedavi edilebilir bir hastalık haline gelmiştir. Günümüzde analog insülinlerin kullanılması, glukoz ölçüm sensörleri, evde bireysel kan glukoz izlemi (self-monitoring of blood glucose; SMBG), insülin pompa uygulamaları ve yapay (biyotik) pankreas geliştirme çabaları ile tedavi olanakları üst düzeye yükselmiştir. Tüm bu gelişmeler, T1DM hastalarında daha uzun yaşam beklentisi yaratmıştır. Ancak günümüzde uygun olmayan insülin tedavileri, kronik hiperglisemiye maruziyet ve buna bağlı artmış makro- ve mikrovasküler hastalık riski sebebiyle T1DM hastaları halen diyabetli olmayan akranlarına göre 10-15 yıl daha az yaşamaktadır. Uzun süreli çalışmalar, özellikle de 'Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar Çalışması' (*Diabetes Control and Complications Trial; DCCT*), T1DM'de yoğun insülin tedavisi ile kan glukoz düzeylerinin normal ya da normale yakın tutulmasının mikrovasküler komplikasyonları azalttığını göstermiştir<sup>1</sup>. Bu çalışmada yer alan hastaların uzun süreli izlemi, başlangıçta uygulanan sıkı glisemik kontrol ile uzun dönemde makro- ve mikrovasküler komplikasyonlardan korunabileceğini ortaya koymuştur<sup>1</sup>. Sıkı glisemik kontrolün

hastalık progresyonunu yavaşlatma yönündeki olumlu etkileri ispatlanmasına rağmen T1DM hastalarının büyük çoğunluğunda tedavi hedeflerine ulaşamamaktadır. Bu başarısızlığa sebep olan en önemli faktör hipoglisemidir. Hipoglisemi, pek çok sebebe bağlı gelişebilir ve hayati tehlike oluşturabilir. T1DM'ye bağlı morbidite ve mortalite artışı, hastalığın birey ve toplum üzerindeki ekonomik yükü ve pek çok hastanın tedavi hedeflerine ulaşamaması, araştırmaları farklı tedavi seçeneklerine yöneltmiştir<sup>2</sup>. Alternatif tedaviler temel olarak C-peptid pozitif ve C-peptid negatif olan hastalara yönelik olarak sınıflandırılabilir. Uyarılmış C-peptid düzeyi  $\geq 0.18$  ng/mL ( $\geq 0.06$  nmol/L) olanlar pozitif,  $\leq 0.09$  ng/mL ( $\leq 0.03$  nmol/L) ise negatif olarak kabul edilir. Unutulmaması gereken önemli bir nokta; bazı hastalarda hastalık başlangıcından yıllar sonra bile C-peptid üretiminin devam etmesi ve ultrasensitif yöntemlerle tespit edilebilir olmasıdır<sup>3</sup>. C-peptid pozitif hastalarda immünomodülatör tedavilerle yeni tanı T1DM hastalarının beta hücre ( $\beta$ -hücre) hasarının restorasyonu hedeflenmektedir. C-peptid negatif, minimal endojen insülin salgılayan hastalarda ise intensif insülin tedavisine yardımcı tedaviler gündemdedir<sup>4</sup>.

Pankreas beta hücrelerinin otoimmün aracılıklı destrüksiyonu sonucu insülin sekresyonunun progresif olarak azalması, T1DM gelişiminde temel fizyopatolojik mekanizmadır. İnsülin normalde beta hücrelerinden glukoz seviyelerindeki flüktüasyonlara yanıt olarak salgılanır. Artmış nütrientlerin karaciğerde glikojen, adipoz dokuda yağ ve kas dokusunda protein olarak depolanmasını sağlar. İnsülin sekresyonunu çeşitli nütrientler, hormonal ve nöral sinyaller stimüle eder. Böylece tüm vücut enerji dengesi düzenlenir ve devamı sağlanır. İnsülin eksikliği, glikojenoliz, artmış hepatik glukoz üretimi, periferide lipoliz ve artmış protein degradasyonu ile karakterizedir. T1DM'de beta hücre kaybının başka bir sonucu anormal glukagon sekresyonudur. Glukagon aynı zamanda glukoz regülasyonunda major rol oynar ve özellikle karaciğer portal insülin/glukagon oranında oluşan küçük değişikliklere aşırı derecede hassastır. Glukagon salımının regülasyonu kompleksdir, glukoz ve diğer nütrientlerin doğrudan etkisi, aynı zamanda insülin, çinko ve beta hücrelerinden salgılanan inhibitör nörotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) kadar inkretinler de glukagonun regülasyonunda rol oynar. T1DM'de glukagonun önemi son yıllarda dikkati çekmiştir. Yapılan araştırmalarda tanıyı takiben ilk yılda glukagon üretiminde anlamlı artış olduğu ve bunun artmış postprandiyal hiperglisemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. İnsülin tedavisinin amacı, yeterli insülinle postprandiyal glukagon üretiminin supresyonu ve hepatik glukoz üretiminin baskılanmasıdır. Güncel insülin tedavisiyle, insülinin fizyolojik salınımını taklit etmek güçtür. Ekzojen insülin doğrudan portal vene verilmek yerine, subkütan olarak uygulanmaktadır. Endojen insülinin %80'i ilk geçişte metabolize olur. Diyabeti olmayan bireylerde portal-periferik insülin gradyenti vardır, bir başka deyişle portal vende sistemik sirkülasyona göre 2-3 kat daha yüksektir. Yüksek portal insülin, hepatik glukoz üretimini doğrudan ve pankreas alfa-hücrelerinde ise glukagon salınımını dolaylı olarak suprese eder. T1DM'de bu fizyolojik mekanizmaları sağlamak için sistemik dolaşımda yüksek insülin seviyelerine ihtiyaç vardır<sup>5</sup>. Bu hiperinsülinemi kardiyovasküler advers olaylar ve insülin rezistansı ile ilişkilendirilmektedir. Cilt altında depo edilen ekzojen insülin, pankreas beta hücrelerinin değişik sinyallere karşı değişen yanıtlarını taklit edemez. Bu durum, en çok T1DM hastalarında hipoglisemiye glukagon cevabında görülür. T1DM'de insülin tedavisindeki kısıtlamaların önemli bir nedeni glukoz düzeyindeki bu aşırı değişkenliktir. Portal sisteme insülin infüzyonunun bu kısıtlılıkları giderebileceği düşünülmekte ve bu konuda araştırmalara ağırlık verilmektedir. Intraperitoneal sürekli insülin infüzyon pompası, periton kavitesi içine cerrahi olarak implante edilmiş tüp ve eksternal bir pompa aracılığıyla insülinin doğrudan verildiği bir iletim sistemidir. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada bu sistemle, subkütan insülin infüzyonuna göre ciddi hipoglisemi ve tedaviye bağlı komplikasyonlarda azalma tespit edilmiştir<sup>6</sup>.

Daha az invazif ve portal insülin seviyelerini daha fazla yükselten yaklaşım, insülinin oral ya da intranasal olarak verilmesidir<sup>7</sup>. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir, Faz-2 çalışmalarla etkinlik ve tolerabiliteleri değerlendirilmektedir. Oral tedavilerin klinik kullanımına girmelerini engelleyen pek çok güçlük bulunmaktadır: bunlar arasında sindirim sisteminde peptidlerin parçalanmasını engelleyen absorpsiyon kinetiklerinin geliştirilmesi, birlikte alınan gıdalar ve eşlik eden patolojiler (çölyak hastalığı gibi) sayılabilir. Nonobez diyabetik (NOD) farelerde oral ve intranasal insülin verilmesi hastalık gelişiminden korumuştur<sup>8,9</sup>. İnsanlarda ise oral ya da nasal insülin yüksek riskli bireylerde diyabet oluşumunu önlememiş ve hastalığın progresyonunu da yavaşlatamamıştır<sup>10</sup>. Bu çalışmaların subgrup analizlerinde, yüksek insülin otoantikör titresine sahip alt grupların oral insülinde faydalandığı saptanmıştır. Başka bir çalışmada intranasal insülin tedavisi, yeni tanı almış T1DM hastalarında beta hücre destrüksiyonunu azaltmada başarısız bulunmuştur<sup>11</sup>. Bununla birlikte çalışmalar, insülin tedavisi ile antikör yanıtında azalma olduğunu göstermiştir<sup>12</sup>. Antikör titresindeki azalmanın anlamlı bir klinik yansımaya olmasa da antijen-spesifik immünomodülatör etkiyi yansıttığı düşünülmektedir. İnsülin-DNA plasmid çalışması halen devam etmektedir. Çalışmanın ilk raporları, immünizasyonun C-peptid yanıtına etkili olduğunu göstermesine rağmen çalışma tasarımı uygun olmadığı için klinik etkinlik gösterilememiştir<sup>13</sup>. T1DM'de güncel insülin tedavileri normal glukoz homeostazını tamamiyle düzeltememektedir. Bununla beraber oral, portal ve nasal insülin uygulamalarında pek çok güçlük mevcuttur. Bu sebeple son yıllarda daha hızlı etkili ve daha uzun etkili insülin çalışmalarına ağırlık verilmiştir.

**Linjeta TM (VIAject):** Ultra hızlı etkili insülin olarak bilinmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*US Food and Drug Administration; FDA*)'nde halen ruhsat aşamasındadır. İnsan insülinlerinden farklı bir formülasyonla daha hızlı bir emilim sağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda pH 7'de daha hızlı etki başlangıcı olduğu, infüzyon setleriyle biyoyoumluluk gösterdiği, T1DM hastalarında özellikle pompa tedavileri için uygun olduğu bildirilmiştir. Günlük pratikte hızlı etkili insülin analogu kullanan pek çok hasta postprandiyal glukoz kontrolünde etkinin çok yavaş başladığından ve çok efektif olmadığından şikayet etmektedir. Toplam 1041 hastayı kapsayan bir meta-analizde, Sürekli Ciltaltı İnsülin İnfüzyon Pompası (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; CSII*) ile günlük bolüs sayısı ve HbA1c arasında sıkı korelasyon olduğu gösterilmiştir. Sadece günde 12'den fazla bolüs alanlarda HbA1c hedefine ulaşılmıştır. Öte yandan bu kadar sık bolüs uygulaması muhtemelen insülin birikimine sebep olmaktadır. Böylece daha hızlı ve kısa etkili insülin teorik olarak daha yararlı olacaktır. Daha hızlı insülinlere aynı zamanda yapay pankreas çalışmalarında da ihtiyaç duyulmaktadır. Linjeta bu konuda da umut vericidir<sup>14</sup>.

**Degludec:** Etki süresi 24 saatten fazla olan yeni jenerasyon uzun etkili 'nötral soluble' insülinidir. Düz etki profiline sahiptir. Diyabet hastalarında bazal insülin tedavisi için

uygundur ve genelde günde bir kez (özel koşullarda daha seyrek) kullanılması söz konusudur. Şu an iki formu mevcuttur: Degludec (insülin degludec) ve Degludec Plus (%70 insülin Degludec + %30 insülin Aspart). Günde 1 kez ya da haftada 3 uygulama ile etkin kan glukoz regülasyonu sağlamaktadır. Ultra-uzun klinik etki profili, insülin degludec monomerlerinin sürekli yavaş ve stabil salınımına neden olan multi-heksamer yapısından kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda HbA1c düşüşü insülin glargine benzer saptanmış ancak daha az hipoglisemi görülmüştür<sup>15</sup>.

## 69.2 TİP 1 DİYABETTE İNSÜLİN DIŞI FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Yeni geliştirilen insülinler ve insülin pompa sistemlerine rağmen sıkı glisemik kontrol ve beta hücre fonksiyonlarını korumak amacıyla non-insülin temelli yardımcı tedavilerle ilgili araştırmalar yoğunlaşmaktadır. Bu tedavi yaklaşımları, C-peptid pozitif ve C-peptid negatif hastalar olarak iki ana grupta incelenmektedir.

### 69.2.1 C-Peptid Pozitif Hastalarda İnsülin Dışı Tedaviler

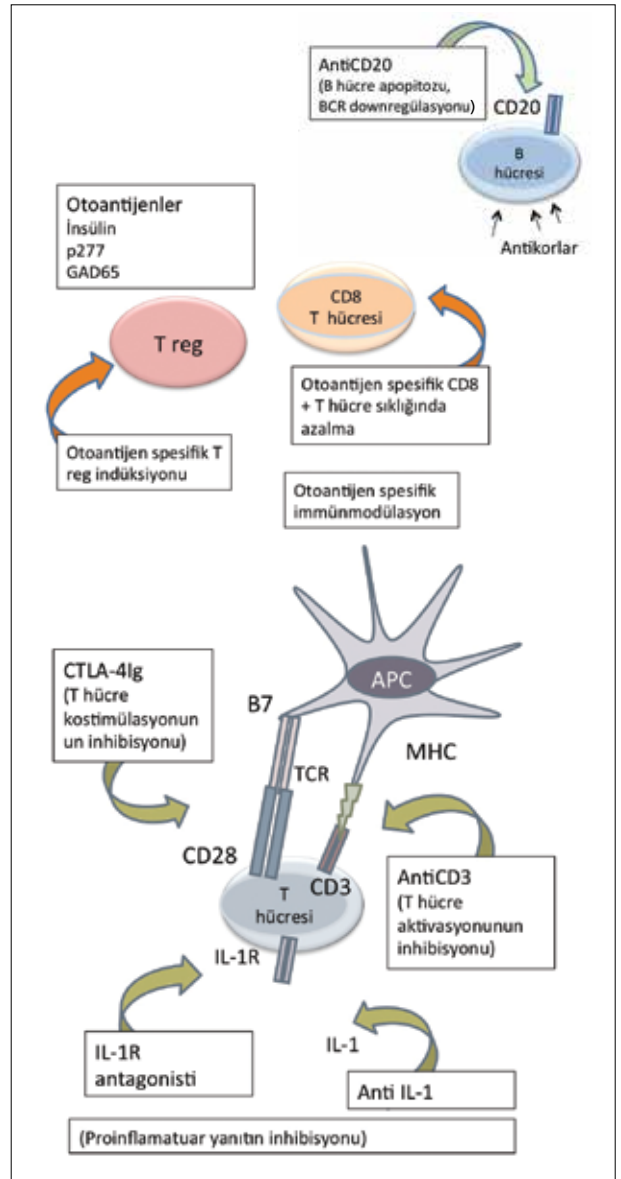
Tip 1 diyabet patogeneğinde, temel sorun beta hücre hasarıdır. Hastalık süreci, prediyabetik fazda efektör T hücrelerinin beta hücrelerini hedeflemesi ile başlar. Beta hücrelerinin %70-90 kaybı sonucu klinik diyabet ortaya çıkar. Hasardan geriye kalan sağlam hücrelerden salınan insülin miktarı başlangıç tedavisi ile iyileşme gösterir ve bu period 'Balayı dönemi' olarak tanımlanır. Bu dönemde salınan az miktardaki insülin kısa süreli de olsa metabolik kontrolü sağlar. T1DM genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu kompleks bir hastalıktır. Sınıf I ve Sınıf II MHC haplotipleri hastalık gelişiminde etkili bulunmuştur. Özellikle monozigotik ikizlerde yaşam boyu hastalık konkordansının %30-50 olduğu gösterilmiştir. Gelişmiş ülkelerde özellikle 5 yaş altı çocuklarda hastalık progresyonundan çevresel faktörler suçlanmaktadır. Bu araştırmalar ışığında hastalık tedavi ve progresyonunda immünomodülatör tedavilerin yolu açılmıştır. Önlem çalışmaları, self toleransın yeniden kurulmasını ve diyabet progresyonunun yavaşlatılmasını hedefler. Klinik T1DM gelişen hastalarda tedavi mevcut beta hücre kütlesi ve insülin sekresyonunun korunmasını, T1DM yönetiminin kolaylaşmasını ve hastalık komplikasyonlarının azaltılmasını amaçlar<sup>16</sup>.

#### a. Metabolik ve immünomodülatör tedavi tipleri

Tip 1 diyabette immünomodülatör tedavi çağı, yeni tanı almış hastalarda immünosupresif siklosporin kullanımıyla başlamıştır<sup>17</sup>. Sonrasında, antijen-spesifik ve immünomodülatörler dahil, çok çeşitli immün hedef tedaviler geliştirilmiştir. Bu tedavilerin temel amacı, patojen hücreleri inaktive etmek

ve regülatör hücreleri güçlendirmektir. Mekanizmaları, tek antijen içeren immünizasyonla antijen-spesifik regülatör T hücrelerinde poliklonal yanıtın hafifletilmesine dayanmaktadır. Ayrıca, hastalık başlangıcında çok önemli olduğu düşünülen çeşitli diyet komponentlerine maruziyeti inceleyen beslenme çalışmaları yapılmaktadır. Tüm bu çalışmalar pankreas beta hücre destrüksiyonunu önlemeyi ve self-toleransın restorasyonunu hedeflemektedir<sup>17</sup> (Şekil 69.1)<sup>18</sup>.

**GAD65:** Beta hücresinden salınan glutamat dekarboksilazın izoformudur, T1DM otoantijeni olarak 20 yıl kadar önce tespit edilmiştir. Bu beta hücre antijenini hedefleyen antikor yanıtının rolü tam olarak anlaşılamamakla birlikte,



Şekil 69.1. Tip 1 diabetes mellitusun immünomodülatör tedavisinde hedefler<sup>18</sup>. Rydén AK, et al. Non-antigenic and antigenic interventions in type 1 diabetes. Hum Vaccin Immunother, 10(4):838-46, 2014'den yararlanılarak çizilmiştir.

hastalığın önemli bir özelliğini teşkil etmektedir. Deneysel modellerde olumlu etkileri saptanan *GAD65-alum* insan çalışmaları beklenen yanıtı oluşturamamıştır. Yapılan bir çalışmada *GAD65-alum* ile immünizasyon, erişkinlerde görülen yavaş seyirli otoimmün diyabet (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*; LADA) formunda hastalık progresyonunda hafifletmiştir. Fakat yeni tanıli klasik T1DM hastalarında yapılan iki çalışmada *GAD65-alum* beta hücre kütlelerinin azalmasını önleyememiştir<sup>18</sup>. İnsan ve hayvan çalışmaları arasındaki bu farkın nedeni bilinmemektedir. Özellikle deneysel çalışmalarda *GAD65*'in prediyabetik fazda etkili olduğu bildirilmiştir<sup>19,20</sup>.

**DiaPep277:** İnsan ısı şok proteini 60 (*Heat shock protein 60*; *Hsp60*) sekansından üretilmiş sentetik bir peptiddir. Başlangıçta, *Hsp60* immün-efektör hücreler tarafından tespit edilen bir otoantijen olarak düşünülmüştü, sonrasında yapılan çalışmalar immün yanıtı düzenleyen *Hsp* protein ailesinin bir üyesi olduğunu göstermiştir. *Hsp60* fonksiyonları TLR2 (*Toll Like Receptor 2*)'ye bağlanarak ve minör MHC Sınıf yoluyla regülatör T hücrelerini aktive eden CD8'i uyaran bir çeşit immün sistem sinyalidir. İlk çalışmalarda, erişkin erkek hastalarda, C-peptid yanıtlarında 18 ay süreyle anlamlı iyileşme saptanmıştır. İki pediyatrik çalışmada beta hücre fonksiyonlarında iyileşme gösterilememiştir. Bununla birlikte bu çalışmalar, HLA-DR4/4 ya da 3/4 hastalarda daha etkili bulunmuştur. Yakın zamanda çok merkezli bir Faz-3 çalışmada, C-peptid yanıtında düzelme yanında, HbA1c düzeyi %7 ya da daha düşük olan hasta sayısının da arttığı bildirilmiştir<sup>21</sup>.

## b. Beslenme tedavileri

**Omega-3 yağ asitleri ve D vitamini:** T1DM'de Omega-3 yağ asitleri ve D vitamini araştırmaları, genellikle gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır<sup>22,23</sup>. D vitamininin immünomodülatör rolü, T1DM ve Vitamin-D gen polimorfizmi arasındaki ilişkiler ve T1DM hastalarında D vitamini düzeylerinin nispeten düşük saptanması tedavi çalışmalarına ilgiyi arttırmıştır. Randomize, kontrollü ve çift-kör olarak tasarlanan pilot (*Nutritional Intervention to Prevent*; *NIP*) çalışmada T1DM hastalarında D vitamini, dokosaheksaenoik asid ve omega-3 yağ asidi tedavisine yanıt olarak stimüle inflamatuvar mediyatör interlökin-1 beta (IL-1-beta) düzeyinin azaldığı bildirilmiştir. Bu ilaçların otoimmünite üzerine uzun süreli etkileri bilinmemektedir. Bununla birlikte, yeni diyabet tanısı alan 34 hastaya D vitamini verilmesinin, C-peptid düzeylerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır<sup>24</sup>.

**İnek sütü proteinleri:** İnek sütü albüminini de içeren diyetle kompleks proteinlere maruziyet, beta hücre otoimmünitesi gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Yeni tanı almış T1DM hastalarında inek sütü proteinlerine karşı oluşmuş antikorlar tespit edilmiştir. Diyabet riski yüksek bireylerde yapılmış prospektif, randomize ve çift-kör bir çalışmada (*the Trial to Reduce Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in the Genetically at Risk*; *TRIGR*), hidrolize kazein-bazlı formüller

ve inek sütü içeren formülle beslenenlerin diyabet gelişme riskleri karşılaştırılmıştır. 230 çocuk, 10 yıl takip edilmiş hidrolize formülle beslenenlerde adacık otoantikorları daha düşük tespit edilmişse de T1DM gelişimi ile ilgili istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır<sup>25</sup>. Süt çocukluğu döneminde beslenmenin otoimmünite gelişimi ile ilişkisi incelendiğinde, barsak florasının erken modülasyonunun etkili olduğu düşünülmüştür<sup>26</sup>. Bu fikir hayvan deneyleri ile de desteklenmiştir.

## c. Non-antijen spesifik immün yanıt çalışmaları

**Anti-CD20 antikor:** T1DM, T hücre aracılı ve hastalığın geç evrelerinde B hücresinden bağımsız bir hastalık olarak düşünülür. Ancak X'e bağlı agammaglobülinemili (B hücreleri gelişmemiş) bir hastada T1DM gelişmesi, hastalık progresyonunda B hücre gereksiniminin önemine dikkat çekmiştir. Daha yeni çalışmalarda, B hücrelerini azaltan anti-CD20 monoklonal antikorunun (mAb) NOD fare modellerinde hastalığı öneleyebileceği ya da geri çevirebileceği gösterilmiştir; bu deneyler hastalığın son evrelerinde bile B hücrelerinin önemine işaret etmektedir<sup>27</sup>. T1DM'de B hücrelerinin antijen sunan hücreler (*Antigen Presenting Cells*; *APCs*) olarak patojen T hücrelerini aktive ettiği ve pankreas beta hücre antijenlerine karşı otoantikor oluşturduğu biliniyorken, hastalık sürecinde bu aktivitelerden hangisinin vazgeçilmez olduğu bilinmemektedir. *Rituximab*, primer olarak B hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD20 proteinine karşı geliştirilen humanize monoklonal antikordur. Öncelikle B hücrelerini hedefler. Bu ilaç, B hücreli lenfoma tedavisinde kullanılmak üzere üretilmiştir; fakat immünomodülatör etkileri çeşitli otoimmün hastalıklarda kullanılmasını gündeme getirmiştir. Yapılan randomize-kontrollü bir çalışmada yeni tanı almış T1DM hastalarında *Rituximab*'ın B hücre fonksiyonunun azaltılması, HbA1c düzeylerine ve insülin kullanımına etkisi 1 yıl süreyle izlenmiştir. *Rituximab* ve plasebo grubu arasında en anlamlı farklılık tedavinin 3. ayında saptanmış ancak çalışmanın devamında gruplar paralel seyretmiştir. Ne yazık ki, tedavinin etkinliği sadece bir yıl sürmüştü ve ikinci yılda kaybolmuştur. İlaç tedavisi sonrası B hücre fonksiyonlarında izlenen bozulma, aslında B lenfosit fonksiyonlarının geri kazanılması olarak görülmüştür. Bu bilgiler, hastaların hiperglisemik olduğu geç basamaklarda bile B lenfositlerinin, APCs olarak rolünü açıkça göstermektedir. İlginç olarak, daha ileri analizler, *Rituximab* tedavisi alanlarda, diyabetik antijenlere T hücresi aracılıklı yanıtın arttığını düşündürmüştür<sup>28</sup>. Altta yatan mekanizmaların efektör T hücrelerinin basit bir eliminasyonundan daha kompleks olduğu sanılmaktadır.

**CTLA4-Ig:** T hücre aktivasyonu, hem T hücre reseptör aracılı antijen-spesifik sinyal iletimi ile hem de CD80-CD86'nın APCs'ye bağlanmasından sonra CD28 aracılı sinyal iletilmesi ile oluşan ko-stimülatör uyarı sonucu oluşur<sup>29</sup>. Bu ikili sinyalin önemi, ko-stimülasyonsuz aktive olabilen naif T hücreleri sayesinde anlaşılmıştır. *Abatacept* (cytotoxic T lymphocyte antigen 4 immünglobulin; CTLA4-Ig), CD80 ve CD86'ya bağlanan soluble T hücre reseptör (CTLA-4) formudur, CD28 ile etkileşimi, ko-stimülasyonu inhibe eder ve T hücre

aktivasyonunu önler<sup>30</sup>. T1DM'de otoimmünitenin anlaşılmasına dayanılarak hastalarda ko-stimülator sinyallerin bloke edilmesinin hastalık progresyonuna etkisi halen bilinmemektedir. NOD farelerde insülitis oluşuktan sonra verilen, insan CTLA4-Ig, hastalığın önlenmesinde etkisiz bulunmuş; murin CTLA4-Ig ise hastalığı şiddetlendirmiştir. Yine de, adacık greftlerini korumada CTLA4-Ig etkilidir ve Romatoid Artrit tedavisinde onay almıştır, böylece T1DM klinik çalışmaları için de uygun bulunmuştur. Randomize kontrollü, çift-kör bir çalışmada, 2 yıl süreyle hastalara *abatacept* ve plasebo aylık enjeksiyonlarla verilmiştir. İki yıl sonra tedavi grubunda plaseboya göre %59 daha yüksek C-peptid yanıtı ve daha düşük HbA1c saptanmıştır. İnsülin kullanımı gruplar arasında farklılık göstermemiştir. *Abatacept*, *rituximab*'a benzer şekilde beta hücre destrüksiyonu üzerine olumlu etki göstermiştir. Ancak yine kalıcı olamamıştır. Yine de 6 ay sonra iki grup paralel seyretmiş ve *abatacept*, C-peptid düşüşünü yaklaşık 9 ay geciktirmiştir. Güvenlik profilinin iyi oluşu ve naif T hücre aktivasyonunu önlemesi gelecekteki kombinasyon tedavileri için *abatacept*'i iyi bir aday olarak göstermiştir.

Tip 1 diyabet patogenezi, efektör T hücreleri ile regülatör T hücreleri arasındaki dengenin efektör T hücreleri lehine bozulması ile açıklanmaktadır. Başka bir güncel immüno-modülator tedavi bu dengeyi regülatör T hücreleri lehine çevirmeyi amaçlamaktadır. Araştırmacılar, spesifik tip bir regülatör T hücre çeşidini [CD3(+) CD4(+) CD25(yüksek) CD127(-)] T1DM'li bir hastadan toplayarak bu hücreleri çok sayıda üretmiş ve tekrar vücuda vermişlerdir. Burada regülatör T hücreleri doğal olarak vücudun immün sistemini düzenlediğinden T1DM'ye sebep olabilecek otoimmün atağın da önlenmesi hedeflenmektedir. Tanı konduktan sonraki 2 ay içinde tedaviye alınan 10 çocuk ve daha sonra alınan 12 çocuktan 18 ay izlem sonrası elde edilen veriler plasebo grubuyla karşılaştırılmış ve 2 çocuk 11 aylık izlem boyunca insüline ihtiyaç duymamıştır. Tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek C-peptid düzeyi ve daha fazla insülin üretimi sağlanmıştır. Bazı hastalar '*Balayı dönemi*'nde insülin kullanmamışlardır. Ancak ilacın sadece balayı döneminde ve azami 11 ay süreyle etkili olması konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışmanın 2016 yılında tamamlanması ile daha net sonuçların elde edilmesi beklenmektedir. Tek başına immüno-modülator ajanla tedavi, hastalığa tamamen etkili gibi görünmemektedir. Bu sebeple gelecekte yapılacak araştırmalarda T1DM'nin iki ya da daha fazla patogenetik yolunun hedeflenmesi ve böylece daha etkili sonuçların alınacağı ümit edilmektedir<sup>31</sup>.

**Anti-CD3 mAb:** FcR'ye bağlı anti-CD3 tedavisi spesifik olarak T hücrelerini hedefler ve organ transplant hastalarında allograft rejeksiyonu tedavisinde kullanılmaktadır<sup>32</sup>. İki humanize FcR-bağımsız anti-CD3 mAbs *teplizumab* ve *otelixumab*, sitokin salınım sendromu tedavisinde kullanılmakta olup son 10 yıldır T1DM klinik çalışmalarında da denetlenmektedir. Preklinik ve klinik çalışmalardan elde edilen bilgiler, FcR-bağımsız anti-CD3 mAbs'nin adaptif regülatör

T hücrelerini uyardığını göstermiştir. Preklinik çalışmalar, NOD farelerde kısa süreli ilaca bağlı remisyon ve immüno-lojik tolerans geliştiğini göstermiştir. İnsanlarda yapılan klinik çalışmalar, anti-CD3 mAb ile kısa süreli tedavinin en az 1-2 yıl boyunca beta hücre fonksiyonlarını koruduğu, bazı hastalarda bu sürenin 4 yıldan daha fazla uzadığını göstermiştir<sup>33</sup>. Maalesef, bu koruyucu etkiler zamanla azalmakta ve sonuçta hastalık ilerlemektedir. Son zamanlarda, anti-CD3 mAb'nin farklı dozları kullanılarak yapılan üç ayrı çalışmanın sonuçları açıklanmıştır. Çok merkezli ve uluslararası Faz-3 bir çalışma olan *Protégé*'de, T1DM tanısından itibaren 6 aya kadar verilen *Teplizumab*'ın üç farklı dozu ile tedavi etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır<sup>34</sup>. Primer sonlanım noktası HbA1c <%6.5 ve 1 yıl süreyle insülin kullanımının <0.5 IU/kg/gün olmasıdır. *Teplizumab* ve plasebo grupları arasında sonlanım noktaları ve C-peptid yanıtları bakımından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak ileri analizler tam doz tedavi alanlarda insülin sekresyon yanıtlarının iyileştiğini göstermiştir. Yine çok merkezli bir çalışma olan *AbATE*'de *teplizumab*'ın insülin sekresyonu üzerine etkileri iki yıl süreyle izlenmiştir<sup>35</sup>. Tanıdan itibaren 3 yıl içinde hastalar tedavi ve kontrol gruplarına randomize edilmiştir. İki yıl sonunda, *teplizumab* grubu C-peptid yanıtlarında anlamlı düzelme göstermiştir. İnsülin kullanımı tedavi grubunda anlamlı olarak azalmışken, HbA1c düzeyinin benzer ya da daha düşük olduğu saptanmıştır<sup>36</sup>. *AbATE* ve *Protégé* çalışmalarında *teplizumab*'ın hastalığın ilerleyen fazlarında C-peptid azalması üzerine etkileri bilinmemektedir. Plasebo kontrollü diğer bir çalışmada *otelixumab* yeni tanı T1DM hastalarında kullanılmış, 18 ay boyunca izlem sonunda C-peptid yanıtlarında anlamlı düzelme saptanmış, ayrıca insülin kullanımı ve HbA1c düzeyleri bakımından da anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Bununla birlikte, *Epstein-Barr virusu (EBV)* reaktivasyonu sebebiyle daha düşük dozların kullanıldığı diğer bir Faz-3 çalışma (*DEFEND-1*), C-peptid yanıtları bakımından sonlanım noktasına ulaşmada başarısız olmuştur. Bu sonuçlar, T1DM çalışmalarında ilaç dozlarını belirlemedeki zorlukları göstermektedir.

**Rapamisin-IL-2 kombinasyonu:** Otoimmün hastalıklarda regülatör T hücreleri ile efektör T hücre cevapları efektör T hücreleri lehine bozulmuştur. Bu dengenin yeniden kurulması için self toleransın restorasyonu gerekir<sup>36</sup>. *Rapamisin*, mTOR aracılığıyla inhibitör sinyalle T hücre proliferasyonunu önleyen bir makroliddir. Düşük dozda IL-2 verilmesi, regülatör T hücre proliferasyonunda artışa ve NOD farelerde hastalığın remisyonuna girmesine neden olur. Bu çalışmalar IL-2 ve *rapamisin* kombinasyonunun hastalığı yavaşlatabileceğini düşündürmüştür<sup>37</sup>. Kırkbir ay süren pilot çalışmada *rapamisin-IL2* kombinasyonu ve rezidüel insülin üretimi incelenmiştir. Dolaşan Foxp3+ ve Helios+ regülatör T hücreler (Tregs doğal belirteçleri) artmıştır. Dokuz hastanın hepsi tedavi sırasında C-peptid yanıtında azalma göstermiştir. İlaç kesildiğinde, hastaların çoğunda azalma geçici olmuş ve tedavi öncesine geri dönmüştür. Bu klinik çalışma, regülatör T hücre aktivitesini artırırken patojen T hücreleri ve diğer

immün hücreleri azaltan IL-2 dozunun ne olması gerektiği konusundaki soruları gündeme getirmiştir<sup>37</sup>.

**Anti-IL-1 antikor (anakinra ve canakinumab):** IL-1-beta reseptörü pankreas beta hücrelerinden yüksek oranda eksprese edilir. IL-1-beta T hücrelerinin patolojik fenotipe diferansiyasyonunda görev alır. Hiperglisemi IL-1-beta sekresyonuna ve bu proinflamatuvar sitokin beta hücresine bağlanarak apoptozuna sebep olur. Bu yüzden IL-1 reseptör antagonisti olan *anakinra* ya da IL-1 antikor olan *canakinumab* T1DM hastalarında kullanılmıştır. Ancak hastalığın önlenmesi ve yavaşlatılmasında etkili bulunmamıştır<sup>38</sup>.

**Alfa-1-antitripsin (AAT):** Serin proteaz inhibitörüdür. Özellikle akciğer olmak üzere diğer organlarda nötrofil elastazını inhibe etmektedir. Son zamanlarda, AAT'nin antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkileri gösterilmiştir. Deneysel modellerde T1DM'de sitokin ya da toksin aracılıklı beta hücre apoptozunu önlediği, monositlerden sitokin salınımını önlediği, adacık allogreftlerini koruduğu gösterilmiştir<sup>39</sup>. T1DM'de AAT çalışması halen devam etmektedir.

## 69.2.2 C-Peptid Negatif Tip 1 Diyabetli Hastalarda Non-İnsülin Bazlı Tedaviler

Uzun süreli beta hücre koruması beklenmemekle birlikte, C-peptid negatif hastalarda, hastalık patogenezi içindeki çeşitli basamaklara etkili tedavilerle, glisemik kontrolü iyileştirmek mümkündür. Bu yaklaşımlar temelde ikiye ayrılır. İnsülin duyarılaştırıcı (sensitizer)'leri kullanarak sistemik hiperinsülineminin uzun süreli etkilerini hafifletmek ya da postprandiyal glisemiyi düşürmek ve glukagon sekresyonunu inhibe etmek.

### a. Tip 1 diyabette insülin duyarılaştırıcı ve postprandiyal glisemiyi azaltıcı tedaviler

**Metformin:** Yaklaşık 50 yıldır piyasada bulunan ve klinik pratikte yaygın kullanılan biguanid ajandır. Primer olarak hepatik glukoneojenezi inhibe ederek glukoz outputunu azaltır, iskelet kası glukoz uptake'ini iyileştirir, intestinal glukoz emilimini ve serbest yağ asitleri oksidasyonunu azaltır. T1DM'de temel kullanım sebepleri insülin koruyucu etkisi ve post prandiyal glukoz profilini iyileştirmesidir. İnsülin sensitivitesini artırır ve kötü glisemik kontrol ve obeziteden korur. Son zamanlarda, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarında kardiyovasküler yararlı etkileri tartışılmaktadır ve bu sebeple kullanımının T1DM'ye de yansıtacağı tahmin edilmektedir. T2DM'de *metformin*, HbA1c'nin düşmesi, kilo stabilizasyonu ve serum trigliserid düzeylerinde iyileşme yönünde etkilidir. *Metformin*'in T1DM'deki kardiyovasküler olumlu sonuçlarını araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur. Yayınlanan bir meta-analizde, T1DM'de *metformin*'in insülin dozlarına ve HbA1c'ye etkilerini inceleyen 9 çalışma incelenmiştir<sup>40</sup>. *Metformin*'in HbA1c'ye

etkisi önemsiz iken, günlük insülin kullanımında anlamlı azalma sağladığı saptanmıştır. Günlük insülin ihtiyacı ortalama 6.6 IU/gün azalmıştır. Tedaviye *metformin* eklenmesinin, aynı zamanda kötü glisemik kontrol sonucu gelişen mikro- ve makrovasküler komplikasyonları da azaltacağı düşünülmektedir. Bu derlemede, kilo kaybı 1.7–6.0 kg, total kolesterolde azalma 0.31–0.41 mmol/L (12–15.8 mg/dL) olarak bildirilmiştir<sup>40</sup>. Bu çalışmalarda, hastalar SMBG yapmak suretiyle insülin dozlarını kademeli olarak düşürdükleri için *metformin*'in HbA1c'ye etkisinin olmadığı düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda T1DM'de *metformin* eklenmesinin major ve minör hipoglisemileri arttırdığı bildirilmektedir<sup>41</sup>. Sıkı glisemik kontrol hipoglisemi için önemli bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Kardiyovasküler olumlu sonuçları sebebiyle T1DM'de *metformin* eklenmesi ve insülin dozlarının yeniden ayarlanması önerilmektedir<sup>42</sup>. *Metformin*'in, kullanımının kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye etkilerini inceleyen uzun süreli, randomize-kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. *Metformin* kullanımı ile artan hipoglisemi riski T2DM hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu konuda tartışmalar devam etmektedir. *Reducing with Metformin Vascular Adverse Lesions in Type 1 diabetes (REMOVAL)*, uluslararası bir çalışmadır. Amacı *metformin*'in T1DM hastalarında kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi ve azalmasına etkilerini incelemektir<sup>43</sup>. *Metformin*'in çok sayıda olumlu etkileri bildirilmişken; HbA1c üzerine ve mikro-makrovasküler komplikasyonlara olumlu etkisi saptanmamıştır. Merak edilen konulardan birisi de ketoza eğilimli hastalarda *metformin*'in etkileridir. *Metformin*'in T1DM'de kullanımına ilişkin bilgiler sınırlı olmakla birlikte, klinik pratikte kullanımı giderek artmaktadır.

**Pioglitazon:** Tiazolidinedion grubundan olup *peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)* üzerinden etkilidir. Randomize çift-kör bir çalışmada 6 ay süreli *pioglitazon* tedavisi ile HbA1c'de (*pioglitazon* ile %0.22'ye karşılık plaseboda %0.06, iki grup arasındaki fark için p=0.03) anlamlı azalma saptanmıştır<sup>44</sup>. İnsülin gereksinimi, lipid parametreleri, kilo ve kan basıncında anlamlı farklar gözlenmiştir<sup>44</sup>. Buna karşılık T1DM'li hastaların dahil edildiği diğer bir çalışmada ise *pioglitazon* kolunda C-peptid düşüşünde hızlanma gözlenirken pompa tedavisi alan hastalarda ise HbA1c düşüşü yanında ödem artışı saptanmıştır<sup>45</sup>.

**Alfa-glukozidaz inhibitörleri:** İnce bağırsaklarda disakkaridlerin monosakkaridlere enzimatik parçalanmasını inhibe eden ilaçlardır. Tip 2 DM hastalarında karbonhidrat sindirimi ve emilimini geciktirerek postprandiyal hiperglisemiyi azaltır. T1DM hastalarında sınırlı sayıda çalışması mevcuttur. Bir çalışmada, 12 hafta süreyle preprandiyal miglitilol intensif insüline eklenmiştir. HbA1c yaklaşık 5 mmol/mol, BMI, insülin dozları ve preprandiyal hipoglisemide anlamlı azalma saptanmıştır. Ayrıca, 2 saatlik standart karışım öğün (mixed meal) testinde, *glucagon-like peptide-1 (GLP-1)* anlamlı artış ve *gastric inhibitory polypeptide (GIP)* anlamlı azalma bildirilmiştir<sup>46</sup>.



## b. Tip 1 diabetes mellitusta hiperglukagonemiye baskılamayı hedefleyen tedaviler

**Amilin analogları:** Amilin, adacık amiloid polipeptid (IAPP) olarak bilinir. Pankreatik polipeptid, beta hücrelerinden insülinle birlikte 1:100 oranında (amilin/insülin) sekrete edilir. Amilin insülinle birlikte kan glukagon regülasyonu sağlamak için sinerjistik etki gösterir. Gastrik boşalmayı geciktirir, yiyecek alımını azaltır, glukagon supresyonu ve hepatik glukoz üretimini azaltır. Etkisini santral *area postrema* üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir. *Pramlintid*, amilin reseptör agonistidir, FDA tarafından regülasyon sağlanamayan T1DM hastalarında insüline yardımcı tedavi olarak kullanılması onaylanmıştır. Vagal inhibisyon yoluyla, gastrik boşalması gecikmiş T1DM hastalarında postprandiyal hipergliseminin kontrolüne yardımcı olur. Whitehouse ve ark.'nın yaptığı çok merkezli, plasebo-kontrollü, çift-kör çalışmada, insüline eklenen *pramlintid* tedavisi ile hem 13. hafta ve hem de 26. haftada HbA1c'de anlamlı düşüş saptanmıştır. Ek olarak 52. haftada küçük ama anlamlı kilo azalması gözlenmiştir (p <0.05). Üç çalışmanın incelendiği bir derlemede, *pramlintid* ile HbA1c düzeyinde ortalama %0.3 (3 mmol/mol) düşme ve ortalama 1.8 kg kilo kaybı (p <0.05) olduğu bildirilmiş, buna karşılık hipoglisemi oranında artış saptanmamıştır<sup>47</sup>. Bu sonuçlar *pramlintid*'in tek başına insülinle glisemik hedefe ulaşamayan hastalar için uygun olduğunu düşündürmüştür. Tedavinin sınırlamaları, hastaların %20'sinde görülen advers etkiler ve ilk haftalarda artan hipoglisemi riskidir. *Pramlintid* ile ilgili diğer bir zorlukta hastaların günde 3 kez ilave enjeksiyon yapmak istemesidir<sup>48</sup>. Tüm bu çalışmalar ışığında *pramlintid* tedavisinin T1DM hastalarında postprandiyal hiperglisemiyi iyileştirdiği ve kilo alımını azalttığı sonucuna varılmıştır.

**Glukagon benzeri peptid-1 agonistleri:** Glukagona yapı olarak benzeyen peptid-1 (glucagon like peptide-1; GLP-1) bir inkretin hormondur. Karbonhidrat, protein ve yağ alımına yanıt olarak ileal L-hücrelerinden salgılanır. Dolaşımdaki serbest GLP-1, dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) enzimi ile hemen parçalanır, yarı ömrü 2 dakikadan azdır. Glukoz-bağımlı insülin sekresyonunu arttırırken glukagonu suprese eder, gastrik boşalmayı geciktirir ve tokluk hissini arttırır. GLP-1 reseptör sinyali aynı zamanda beta hücre proliferasyon ve rejenerasyonunu arttırır, apoptozu azaltır, böylece, beta hücre kütesini arttırır. Bu bulgulara dayanarak, GLP-1 hem C-peptid pozitif (beta hücre proliferasyon ve koruma amacı ile) hem C-peptid negatif (alfa-hücre supresyonu, postprandiyal dalgalanmaları azaltma ve kilo kaybı sağlama amacı ile) T1DM hastalarında tedaviye eklenebilir<sup>49</sup>. T1DM hastalarında GLP-1 infüzyonunun glukagon azalmasına bağlı, açlık ve post prandiyal glukoz düzeylerini azalttığı bildirilmiş ancak bütün çalışmalarda desteklenmemiştir. Tersine, endojen GLP-1 reseptör blokajı postprandiyal glukagon düzeylerini arttırmıştır. Kielgast ve ark.'nın yaptığı çalışmada C-peptid negatif 9 T1DM hastasına GLP-1 infüzyonu uygulanmıştır<sup>50</sup>. Glukagon ve arjininle uyarılmış glukagon salınımı suprese edilmiştir. Rezidüel beta hücre fonksiyonu bulunan 10

T1DM'li hasta ve 19 C-peptid negatif hasta incelenmiştir. Tüm C-peptid pozitif hastalar bir GLP-1 agonisti olan *liraglutid* + *insülin* ile, C-peptid negatif hastalar ise randome olarak *liraglutid* + *insülin* ya da sadece insülin ile tedavi edilmiştir. Total insülin dozu, C-peptid pozitif ve *liraglutid* + *insülin* ile tedavi edilen C-peptid negatif hastalarda anlamlı olarak azalmış, insülin monoterapisinde ise değişmemiştir. Buna karşılık HbA1c'de anlamlı düşüş saptanmamıştır. Ek olarak *liraglutid* ile istatistiksel olarak anlamlı kilo kaybı saptanmıştır<sup>50</sup>. Yapılan diğer çalışmalar da bu sonuçları desteklemektedir. Deneysel çalışmalarda GLP-1 reseptör agonistlerinin beta hücre apoptozunu azaltıcı ve beta hücre rejenerasyonunu arttırıcı etkilerinin olduğu bildirilmişse de bu çalışmalarda GLP-1 agonistlerinin C-peptid üzerine olumlu etkileri saptanmamıştır<sup>51</sup>. Uzun süreli klinik çalışmalarda bu konunun araştırılması gerekmektedir.

**DPP4 inhibitörleri:** DPP-4, GLP-1'i biyolojik inaktif forma çeviren enzimdir. DPP4'ün inhibisyonu, endojen GLP-1'i arttırır. Bir vaka serisinde beta hücre rezervi bulunmayan hastalarda bir DPP4 inhibitörü olan *sitagliptin*'in eklenmesi glisemik kontrolde iyileşme ve insülin dozlarında azalma sağlamıştır<sup>52</sup>. T1DM hastalarına 8 hafta süreyle, çift-kör ve plasebo kontrollü olarak *sitagliptin* verilen diğer bir çalışmada *sitagliptin* kolunda HbA1c'de düşme ve total insülin dozunda azalma görülmüş, fakat kilo değişimi olmamıştır. Bununla birlikte inkretinlerin etkinlikleri ve güvenilirlikleri halen yeterince onaylanmamıştır. Bu konuda daha çok tecrübeye ihtiyaç vardır<sup>52</sup>.

**Recombinant human insulin-like growth factor:** İnsüline benzeyen büyüme faktörü-1 (*insulin-like growth factor-1; IGF-1*) ve IGF-1 reseptörü; insülin ve insülin reseptörü ile homoloji gösterir. Bu ikisi post-reseptör sinyal yolları üzerinde ortak etki gösterirler. Diyabetli hastalarda büyüme hormonu düzeylerinin yükseldiği, IGF-1 düzeyinin düştüğü ve IGF bağlayıcı proteinlerde (*IGF binding proteins; IGFbPs*) anormallikler olduğu gösterilmiştir<sup>53</sup>. Recombinant human IGF-1 (rhIGF-1; mecasermin) çocuklarda ve gençlerde ağır IGF-1 eksikliğinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda rhIGF-1 enjeksiyonu ile T1DM ve T2DM hastalarında insülin sensitivitesinde iyileşme, insülin ihtiyacında azalma ve dislipidemide iyileşme olduğu gösterilmiştir<sup>54</sup>. Ancak tedaviye bağlı yan etkiler oldukça sık görülmektedir. Artralji, miyalji, hipotansiyon, kafa içi basınç artışı ve *Bell* paralizişi görülebilmektedir. Bu sebeple tedavinin faydaları halen tartışılmaktadır.

## 69.3 PANKREAS VE ADACIK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Transplantasyona aday hastalar, progresif sekonder komplikasyonları olan (genellikle son dönem renal yetersizlik gelişmiş) ve ciddi glisemik instabilite gösteren hastalardır. Renal yetersizlik gelişmiş hastalarda böbrekle birlikte

pankreas transplantasyonu yapılması tercih edilmektedir. Özellikle ağır hipoglisemileri dahi hissedemeyen (*hypoglycemia unawareness*) hastalarda pankreas ya da adacık hücre transplantasyonu önerilmektedir. Pankreas transplantasyonu halen morbiditesi sebebiyle daha çok seçilmiş genç hastalarda yapılmaktadır. Buna karşılık adacık hücre transplantasyonu özellikle son 30 yılda hız kazanmıştır. Özellikle bu konuda deneyimli, gelişmiş merkezlerde allogenetik beta hücre transplantasyonu ile hastalar ortalama 2-5 yıl kadar insüliniz yaşamaya kavuşabilmektedir. Ancak beta hücrelerinin donörden alınma güçlüğü ve sonrasında verilen immünsupresif tedaviye bağlı morbidite nedeniyle araştırmacılar günümüzde otojenik kök hücre tedavilerine yönelmeye başlamışlardır. Hemopoetik kök hücre, mezenkimal kök hücre ve embriyonik kök hücre çalışmaları halen devam etmektedir<sup>55</sup>.

## KAYNAKLAR

- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329: 977-86, 1993.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 353: 2643-53, 2005.
- Wang L, Lovejoy NF, Faustman DL. Persistence of prolonged C-peptide production in type 1 diabetes as measured with an ultrasensitive C-peptide assay. *Diabetes Care*, 35: 465-70, 2012.
- George P, Mc Crimmon RJ. Potential role of non-insulin adjunct therapy in Type 1. *Diabet Med*. 30: 179-88, 2013.
- Porksen S, Nielsen LB, Kaas A, et al. Meal-stimulated glucagon release is associated with postprandial blood glucose level and does not interfere with glycemic control in children and adolescents with new-onset type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 92: 2910-6, 2007.
- Okamoto MM, Anhe GF, Sabino-Silva R, et al. Intensive insulin treatment induces insulin resistance in diabetic rats by impairing glucose metabolism related mechanisms in muscle and liver. *J Endocrinol*, 211: 55-64, 2011.
- Liebl A, Hoogma R, Renard E, et al. A reduction in severe hypoglycaemia in type 1 diabetes in a randomized crossover study of continuous intraperitoneal compared with subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Obes Metab*, 11: 1001-8, 2009.
- Bergerot I, Fabien N, Maguer V, Thivolet C. Oral administration of human insulin to NOD mice generates CD4+ T cells that suppress adoptive transfer of diabetes. *J Autoimmun*, 7: 655-63, 1994.
- Harrison LC, Dempsey-Collier M, Kramer DR, Takahashi K. Aerosol insulin induces regulatory CD8 gd T cells that prevent murine insulin-dependent diabetes. *J Exp Med*, 184: 2167-74, 1996.
- Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial – Type 1. *Diabetes Care*, 28: 1068-76, 2005.
- Pozzilli P, Pitocco D, Visalli N, et al. No effect of oral insulin on residual beta-cell function in recent-onset type I diabetes (the IMDIAB VII). *Diabetologia*, 43: 1000-4, 2000.
- Fourlanos S, Perry C, Gellert SA, et al. Evidence that nasal insulin induces immune tolerance to insulin in adults with autoimmune diabetes. *Diabetes*, 60: 1237-45, 2011.
- Gottlieb P, Utz PJ, Robinson W, Steinman L. Clinical optimization of antigen specific modulation of type 1 diabetes with the plasmid DNA platform. *Clin Immunol*, 149(3): 297-306, 2013
- Flacke F, Musholt PB, Weise A, et al. Biocompatibility of the ultra-rapid insulin VIAject with continuous insulin infusion sets. *Diabetologia*, 53(Suppl. 1): S386 (Abstract), 2010.
- Biester T, Blaesig S, Remus K, et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 15(1): 27-33, 2014.
- Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*, 26: 832-6, 2003.
- Bougnères PF, Landais P, Boisson C, et al. Limited duration of remission of insulin dependency in children with recent overt type I diabetes treated with low-dose cyclosporin. *Diabetes*, 39: 1264-72, 1990.
- Rydén AK, Wesley JD, Coppieters KT, Von Herrath MG. Non-antigenic and antigenic interventions in type 1 diabetes. *Hum Vaccin Immunother*, 10(4):838-46, 2014.
- Wherrett DK, Bundy B, Becker DJ, et al. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial. *Lancet*, 378: 319-27, 2011.
- Axelsson S, Chéramy M, Akerman L, et al. Cellular and humoral immune responses in type 1 diabetic patients participating in a phase III GAD-alum intervention trial. *Diabetes Care*, 36(11): 3418-24, 2013.
- Schloot NC, Cohen IR. DiaPep277® and immune intervention for treatment of type 1 diabetes. *Clin Immunol*, 149(3): 307-16, 2013.
- Norris JM, Yin X, Lamb MM, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA*, 298(12): 1420-8, 2007.
- Littorin B, Blom P, Schölin A, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*, 49: 2847-52, 2006.
- Bizzarri C, Pitocco D, Napoli N, et al. IMDIAB Group. No protective effect of calcitriol on beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes. *Diabetes*, 33: 1962-3, 2010.
- Knip M, Virtanen SM, Becker D, et al; TRIGR Study Group. Early feeding and risk of type 1 diabetes: experiences from the Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk (TRIGR). *Am J Clin Nutr*, 94 (Suppl.): 1814S-1820S, 2011.
- Wen L, Ley RE, Volchkov PY, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes. *Nature*, 455: 1109-13, 2008.
- Hu CY, Rodriguez-Pinto D, Du W, et al. Treatment with CD20-specific antibody prevents and reverses autoimmune diabetes in mice. *J Clin Invest*, 117(12): 3857-67, 2007.
- Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al. Rituximab, B lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *NEJM*, 361: 2143-52, 2009.
- Lo DJ, Weaver TA, Stempora L, et al. Selective targeting of human alloresponsive CD8+ effector memory T cells based on CD2 expression. *Am J Transplant*, 11: 22-33, 2011.
- Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 378: 412-9, 2011.
- Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*, 464(7293): 1293-300, 2010.
- Chatenoud L. Immune therapy for type 1 diabetes mellitus – what is unique about anti-CD3 antibodies? *Nat Rev Endocrinol*, 6: 149-57, 2010.
- Herold KC, Gitelman S, Greenbaum C, et al. Treatment of patients with new onset type 1 diabetes with a single course of anti-CD3 mAb teplizumab preserves insulin production for up to 5 years. *Clin Immunol*, 132: 166-73, 2009.
- Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al; Protégé Trial Investigators. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 378: 487-97, 2011.
- Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al; AbATE Study Team. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial: metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes*, 62(11): 3766-74, 2013.
- Grinberg-Bleyer Y, Baeyens A, You S, et al. IL-2 reverses established type 1 diabetes in NOD mice by a local effect on pancreatic regulatory T cells. *J Exp Med*, 207: 1871-8, 2010.

37. Long SA, Rieck M, Sanda S, et al. Rapamycin plus IL-2 combination therapy in subjects with T1D results in a sustained increase in IL-2 responsiveness and a transient decrease in C-peptide levels. *Diabetes*, 60(Suppl. 1): A91, 2011.
38. Mandrup-Poulsen T, Pickersgill L, Donath MY. Blockade of interleukin 1 in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 6: 158-66, 2010.
39. Zhang B, Lu Y, Campbell-Thompson M, et al. Alpha1-antitrypsin protects beta-cells from apoptosis. *Diabetes*, 56: 1316-23, 2007.
40. Vella S, Buetow L, Royle P, et al. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia*, 53: 809-20, 2010.
41. Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, et al. Effect of adjunct metformin treatment in patients with type 1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study. *PLoS One*, 3: e3363, 2008.
42. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, et al. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the UK: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care*, 29: 798-804, 2006.
43. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, et al. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 26: 138-43, 2003.
44. Bhat R, Bhansali A, Bhadada S, Sialy R. Effect of pioglitazone therapy in lean type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 78: 349-54, 2007.
45. Shimada A, Shigihara T, Okubo Y, et al. Pioglitazone may accelerate disease course of slowly progressive type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 27: 951-3, 2011.
46. Nagai E, Katsuno T, Miyagawa JI, et al. Effects of miglitol in combination with intensive insulin therapy on blood glucose control with special reference to incretin responses in type 1 diabetes mellitus. *Endocr J*, 58: 869-77, 2011.
47. Edelman S, Garg S, Frias J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 29: 2189-95, 2006.
48. Ratner RE, Want LL, Fineman MS, et al. Adjunctive therapy with the amylin analogue pramlintide leads to a combined improvement in glycemic and weight control in insulin-treated subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 4: 51-61, 2002.
49. Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Antidiabetic actions of endogenous and exogenous GLP-1 in type 1 diabetic patients with and without residual beta-cell function. *Diabetes*, 60: 1599-607, 2011.
50. Kielgast U, Asmar M, Madsbad S, Holst JJ. Effect of glucagon-like peptide-1 on alpha- and beta-cell function in C-peptide-negative type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 95: 2492-6, 2010.
51. Kielgast U, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S. Four weeks of treatment with liraglutide reduces insulin dose without loss of glycemic control in type 1 diabetic patients with and without residual  $\beta$ -cell function. *Diabetes Care*, 34: 1463-8, 2011.
52. Kutoh E. Sitagliptin is effective and safe as add-on to insulin in patients with absolute insulin deficiency: a case series. *J Med Case Reports*, 5: 117, 2011.
53. Mohamed-Ali V, Pinkney J. Therapeutic potential of insulin-like growth factor-1 in patients with diabetes mellitus. *Treat Endocrinol*, 1: 399-410, 2002.
54. Rosenbloom AL. Mecasermin (recombinant human insulin-like growth factor I). *Adv Ther*, 26: 40-54, 2009.
55. Li DS, Warnock GL, Tu HJ, et al. Immunotherapy and B cell replacement play a synergistic role in the treatment of type 1 diabetes? *Life Sciences*, 85: 549-56, 2009.



**Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ**

*Sağlık Bakanlığı, İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, İSTANBUL*

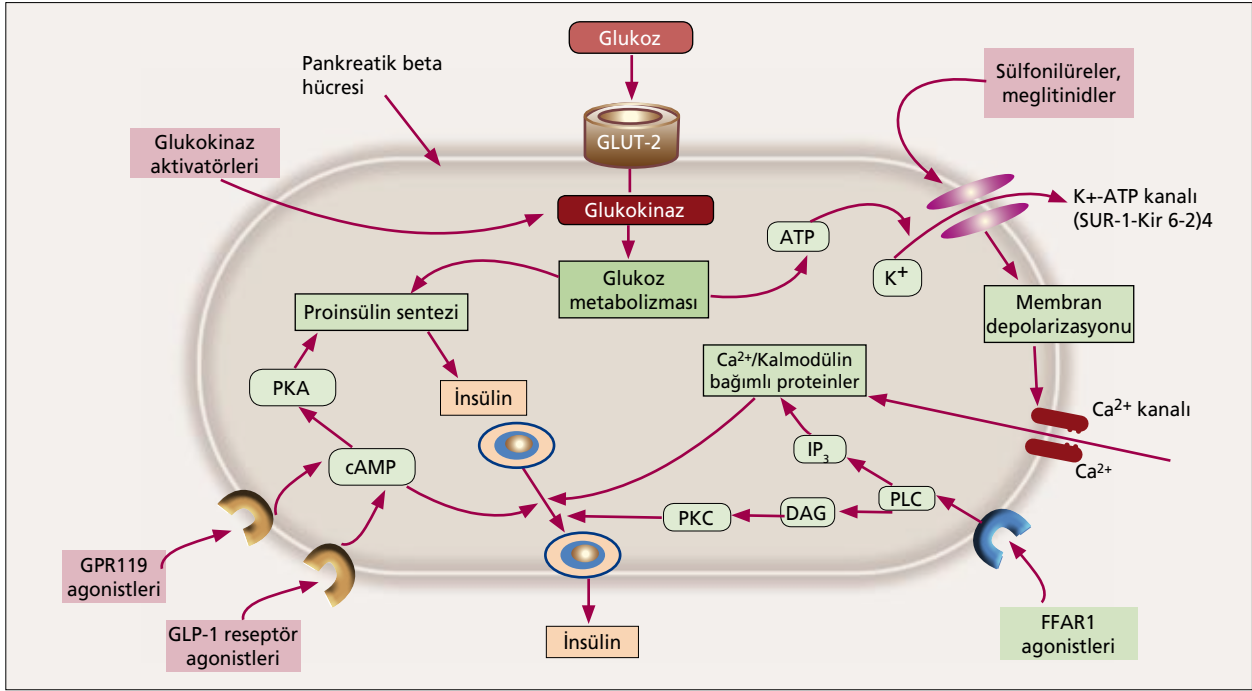
#### ÖZET

Tip 2 diyabet polijenik yapıda kompleks bir sendromdur. Başta beta hücre disfonksiyonu olmak üzere insülin direnci, hastalığın temel nedenlerinden olup son yıllarda hedefe yönelik birbirinden farklı tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar, esas olarak pankreas beta hücresi üzerinden etki yaparak insülin salgılanmasına yol açanlar; kas-karaciğer-yağ dokularındaki (her düzeydeki) insülin direnci için farklı insülin sensitizerler; yağ dokusu, kas ve karaciğerdeki inflamasyon üzerine etkili ilaçlar olarak sıralanabilir. Beta hücresindeki hedeflere yönelik başlıca tedaviler olarak serbest yağ asidi reseptör (free fatty acid receptor: FFAR) agonistleri (GPR40, GPR119, GPR120), glukokinaz aktivatörleri, beta hücre proliferasyonunu regüle eden TMEM27/BACE2, Betatrophin, irisin, Fractalkine, Ranolazine, glukagon reseptör antagonistleri ve dopamin-2 reseptör agonistleri gibi moleküller sayılabilir. İnsülin direncine yönelik tedaviler arasında demethylasterriquinone (DMAQ) B1, compound 2 gibi insülin reseptör aktivatörleri; TLK16998, protein tirozin fosfat 1B inhibitörleri, inhibitör kappa B kinaz-beta inhibitörleri gibi insülin reseptörünü potansiyalize eden moleküller; ruboxistaurin, PTEN, 5'-AMP tarafından aktive edilen protein kinaz aktivatörleri (AMP-activated protein kinase activators) gibi insülin postreseptör sinyal ileti sistemini aktive eden ajanlar başta gelmektedir. Ayrıca 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD) tip 1 inhibitörleri ve Tauroursodeoksikolik asid (TUDCA) de insülin direncine yönelik diğer ajanlardır. İskelet ve yağ dokusundaki inflamasyon üzerine etkili ilaçlar olarak da salsalat, CCR2 antagonistleri ve adiponektin reseptör antagonistleri sayılabilir. Glukokinaz/PPAR (peroksizom proliferatörü aktive eden reseptör)-gamma aktivatörleri, dual PPAR agonistleri ve melatonin benzeri moleküller de diğer yeni geliştirilmekte olan antidiyabetik ajanlardır.

**T**ip 2 diyabet polijenik yapıda kompleks bir sendromdur. Başta beta hücre disfonksiyonu olmak üzere insülin direnci temel nedenlerden olup son yıllarda hedefe yönelik birbirinden farklı tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar, temel olarak pankreas beta hücresi üzerinden etki yaparak insülin salgılanmasına yol açanlar; kas-karaciğer-yağ dokularındaki insülin direncinin her düzeyi için farklı insülin sensitizerler; yağ dokusu, kas ve karaciğerdeki inflamasyon üzerine etkili ajanlar olarak sıralanabilir.

#### 70.1 PANKREAS BETA HÜCRESİNE YÖNELİK YENİ TEDAVİLER

Son yıllarda yapılan çalışmalar tip 2 diyabetin patogenezinde beta hücre defektinin temel faktör olduğunu düşündürmektedir. Beta hücre kütleli veya fonksiyonlarındaki azalmadan endoplazmik retikulum (ER) stresi, oksidatif stres, glukolipotoksisite, inkretin azalması, beta hücrelerinde amiloid birikimi, adacıklarda inflamasyon ve genetik durum sorumlu tutulmuştur (Tablo 70.1). Bu nedenle de beta hücresindeki farklı patolojiler için farklı tedavi hedefleri araştırılmaktadır (Şekil 70.1)<sup>1</sup>.



Şekil 70.1. Beta hücresinde tedavi hedefleri<sup>1</sup>.

Tablo 70.1. Glukokinaz aktivatörleri

Aktivatör	Kaynak
GKA MK0941	<i>Diabetes Care</i> , 34: 2560–6, 2011
Piragliatin (RO-4389620)	<i>J Clin Endocrinol Metab</i> , 95: 5028–36, 2010
Amgen (AMG 151, ARRY 403)	<i>PharmAsia News</i> , 20; 2011
RO5305552	<i>Trend Pharm Sci</i> , 34:90-9, 2013
3-cyclopentyl-N-(5-methoxy-thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-2-[4-(4-methyl-piperazine-1-sulfonyl)-phenyl]-propionamide (17c)	<i>J Med Chem</i> , 52:6142–52, 2009
(S)-6-(3-cyclopentyl-2-(4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)propanamido) nicotinic acid	<i>J Med Chem</i> , 55: 1318–33, 2012

### 70.1.1 Serbest Yağ Asidi Reseptör (FFAR) Agonistleri

Glukoz ile insülin sekresyonunun uyarılması çok sayıda hormonal, farmakolojik ve besinsel sinyal ile modüle edilir. Son yıllarda serbest yağ asidlerinin (free fatty acids: FFA) insülin salgılanmasında rol aldıkları ortaya çıkarılmıştır<sup>1</sup>. Çeşitli dokularda beş çeşit FFA reseptörü tanımlanmıştır (FFAR). FFAR1 (GPR40) beta hücrelerinde bulunur. Orta zincirli serbest yağ asidi (middle chain fatty acid: MCFA) ve uzun zincirli serbest yağ asidi (long chain fatty acid: LCFA) ile aktive olarak insülin salgılanmasına aracılık eder. FFAR2

ve FFAR3 adipositlerde bulunur ve kısa zincirli FA ile aktive olur. FFAR3 enteroendokrin hücrelerde bulunur; bağırsak florasına bağlı olarak enerji dengesini düzenler ve kısa zincirli yağ asidi (short chain fatty acid: SCFA) ile aktive olur. GPR84, MCFA ile aktive olur. GPR120, bağırsaklarda bulunur, MCFA ve LCFA ile aktive olarak GLP-1 salgısını artırır. Besinsel liflerin kolondaki fermentasyonu ile oluşan asetat propiyonat ve bütirat gibi SCFA'lar doğal olarak insülin salgısını uyarır.

#### 70.1.1.1 GPR40 (FFAR1) agonistleri

Beta hücresinde glukozla bağlı insülin salgılanması için yağ asidlerinin önemli olduğu gösterildikten sonra<sup>2</sup> FFAR'leri, tip 2 diyabet tedavisi için bir seçenek haline gelmiştir<sup>3,4</sup>. Birçok sentetik GPR40 reseptör agonisti geliştirilmiştir. Fasiglifam yeni bir G protein coupled receptor 40 (GPR40, FFAR1) agonisti olup, tip 2 diyabetli kişilerde erken dönemde yapılan 12 haftalık faz 3 çalışmada minimal hipoglisemi ile glukoz-bağımlı insülin sekresyonunu uyararak hem açlık hem de post-prandiyal glukoz düşürücü etkileri gösterilmiştir<sup>5</sup>. Diyet veya metformine yetersiz yanıt alınan 426 tip 2 diyabetli hastada FFAR1 agonisti olan oral TAK-875 ile yapılan glimepid ile karşılaştırılmalı 12 haftalık faz 2 çalışmada, bazale göre HbA1c farkı TAK-875 ile %1.12, glimepid ile %1.05, hipoglisemi riski ise minimum bulunmuştur<sup>6</sup>. Başka yeni bir GPR40 agonisti olan AS2575959 molekülü ile tip 2 diyabetlilerde yapılan bir çalışmada dipeptidil peptidaz (DPP) inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında, DPP inhibisyonu bakımından sinerjik etkili olduğu gösterilmiştir<sup>7</sup>.

### 70.1.1.2 GPR119 agonistleri

GPR119, pankreas beta hücrelerinde bulunur. GPR119'un aktive edilmesi ile cAMP'ın hücre içi birikimi artar, bu da pankreas beta hücrelerinden glukoz-bağımlı insülin salgılanmasını; ayrıca glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY gibi bağırsak peptidlerinin salınmasını artırır<sup>8</sup>.

Farklı firmalar tarafından geliştirilmiş çok sayıda GPR119 reseptör agonistleri ile şimdiye kadar yapılan faz 2 çalışmalarında etkinliği kanıtlanmıştır<sup>9,10</sup>.

### 70.1.1.3 GPR120 agonistleri (FFAR4)

GPR120 reseptörleri bağırsaklarda bulunur. LCFA olan omega-3 yağ asitlerinin, GPR120 reseptörü üzerinden etki ederek anti inflamatuvar ve insülin sensitizer etkileri gösterilmiştir<sup>11,12</sup>.

## 70.1.2 Glukokinaz Aktivatörleri

Glukokinaz, pankreas beta hücresinde, hepatositlerde, spesifik hipotalamik nöronlarda ve bağırsakta enterositlerinde bulunur. Glukokinaz, glukozu fosforilize ederek glukoz-6-fosfat'a çeviren ve bu şekilde beta hücresinde insülin sekresyon ve proliferasyonunu düzenleyen bir enzimdir. Glukokinaz aktivatörleri hem pankreasta beta hücre proliferasyonunun indüklenmesi yolu ile insülin salgısını artırarak hem de karaciğerde glukoz kullanımını artırarak iki yönden kan glukoz seviyesini düşürür. Son yapılan çalışmalarda ER stresi üzerinden de apoptozu düzelttikleri gösterilmiştir. Bugüne kadar çeşitli firmalar tarafından çok çeşitli glukokinaz aktivatörleri geliştirilmiş olup halen faz 2 klinik çalışmalar sürmektedir (Tablo 70.1)<sup>13,14</sup>.

Diyabetli kişilerde yapılan faz 1b randomize, çift kör, plasebo kontrollü Piragliatin'in 25 mg ve 100 mg dozlarının karşılaştırıldığı çapraz çalışmada, beta hücre fonksiyonlarını artırarak ve doza bağımlı olarak hepatik glukoz üretimini baskılayarak glisemi düzeylerinde akut düşme, 100 mg Piragliatin ile de plazma insülin ve C-peptid düzeylerinde artma gösterilmiştir. Bu dozlarda ciddi yan etki görülme-yip sadece bir hastada baş ağrısı ve QT süresinde uzama saptanmıştır<sup>15</sup>.

Yeni bir glukokinaz aktivatörü olan MK-0941 ile insülin kullanan tip 2 diyabetli hastalarda plasebo kontrollü yapılan 10 mg, 20 mg, 30 mg ve 40 mg'lık dozların kullanıldığı bir çalışmada, bu ajanın glisemik kontrolü sağladığı; buna karşın hipoglisemi, trigliserid düzeylerinde ve diyastolik kan basıncında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bazal düzeylere göre HbA1c azalması 4 farklı dozda sırası ile %0.6, %0.7, %0.9 ve %0.8 olmuştur. Açlık kan glukoz düzeylerinde bazale göre azalma 10 mg, 21 mg, 21 mg ve 5 mg; tokluk 2. saat kan glukoz düzeylerindeki azalma ise 39 mg, 29 mg, 37 mg ve 39 mg olmuştur<sup>16</sup>.

## 70.1.3 Beta Hücre Proliferasyonu Regülatörleri

### 70.1.3.1 TMEM27/BACE2

Beyinde beta amiloid birikimine yol açan BACE1 (*β-site amyloidogenic cleavage of precursor protein-cleaving enzyme 1*), Alzheimer hastalığının patogenezinde rolü olduğu düşünülen bir beta sekretaz proteindir. BACE2'nin ise insülin reseptör beta subunit ekspresyonunu modüle ederek insülin reseptör trafiğinde ve sinyal ileti sisteminde rol oynadığı gösterilmiştir<sup>17,18</sup>.

Bugüne kadar Collectrin (TMEM27) ile diyabet tedavisi için üç ayrı ilaç firması tarafından patent başvurusu yapılmıştır<sup>19</sup>.

### 70.1.3.2 Betatrophin

Betatrophin karaciğer kaynaklı bir protein olup pankreas proliferasyonunu sağlar. Endojen insülin üreten hücrelerin sayısını artırabilme kabiliyetinden dolayı yakın gelecekte hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin rejeneratif tedavisinde ümit vericidir<sup>20</sup>.

Ayrıca tip 2 diyabet ve morbid obezitede görülen aterosklerotik dislipideminin tedavisi için de yeni bir soluk getireceği düşünülmektedir.

### 70.1.3.3 İrisin

İrisin iskelet kası tarafından salgılanan ve bilinmeyen bir mekanizma ile beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çeviren yeni bulunmuş bir proteindir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda rekombinant İrisin'in yağ dokusunu azaltarak glukoz dengesini düzenlediği gösterilmiştir. İrisin aynı zamanda p38MAPK'ın ve ekstraselüler sinyal ilişkili yolun fosforilasyonunu sağlayarak UCP-1'i upregüle eder. İrisin ayrıca beta hücre proliferasyonunun indükleyen Betatrophin ekspresyonunu da sağlar<sup>21</sup>.

### 70.1.3.4 CX3CL1 (Fractalkine)

Fractalkine bir kemokin olup metabolik hastalıklarda önemli rolünün olduğu, ayrıca ateroskleroz ve diyabet ile yakın ilişkisi gösterilmiştir. CX3CL1 reseptöründeki mutasyonların obeziteye yol açtığı, ayrıca fractalkine düzeylerinin de tip 2 diyabetli kişilerde arttığı ileri sürülmektedir<sup>22</sup>. Hayvan modellerinde beta hücre fonksiyonlarını ve insülin salgılanmasını düzenlediği gösterilmiştir<sup>23</sup>. Bu bulgular ile Fractalkine'nin, ateroskleroz ve tip 2 diyabetin tedavisi için yakın gelecekte ümit vaad ettiği düşünülmektedir.

### 70.1.3.5 Ranolazine

Ranolazine antiiskemik ve antianginal etkileri yanında pankreasta glukoz-bağımlı olarak insülin salgısını artırır ve beta hücresini koruyan yeni bir ajandır<sup>24</sup>.

Kardiyovasküler hastalığı olan kötü kontrollü diyabetlilerde açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Ranolazine yüksek kardiyovasküler riskli diyabetli kişilerin tedavisinde yeni bir açılım sağlayacak kardiyometabolik bir ilaç adayı olarak göz doldurmaktadır<sup>25</sup>.

### 70.1.4 Glukagon Reseptör Antagonistleri

Spiroimidazon bazlı glukagon reseptör antagonisti, SCH 900822 ile farelerde yapılan çalışmalarda kan glukoz düzeylerinde düşme gösterilmiştir<sup>26</sup>.

Glukagon reseptör antagonisti 'desHis1Pro4Glu9-glucagon'un akut injeksiyonu ile farelerde hipoglisemi olmaksızın insülin salgısının arttığı gösterilmiştir<sup>27</sup>.

Bu sonuçlar glukagon reseptör antagonistlerinin yakın gelecekte diyabet tedavisinde bir seçenek olarak yer alacağını düşündürmektedir.

### 70.1.5 Dopamin-2 Reseptör Agonistleri

Dopaminerjik tonüs artışının insülin salgılanmasını artırdığı gösterilmiştir<sup>28</sup>. Dopaminerjik hipofonksiyon ve hiperprolaktinemi obezite ve glukoz intoleransı patogenezinin sorumlu tutulmuştur. Bromokriptin bu nedenle tip 2 diyabetin tedavisinde etkili bulunmuş ve Amerika Birleşik Devletlerinde onay almıştır<sup>29</sup>.

## 70.2 İNSÜLİN DİRENCİNE YÖNELİK YENİ TEDAVİLER

İnsülin direnci tip 2 diyabetin patogenezinde önemlidir. İnsülin direncinin çok sayıda nedeni olması sonucunda çok sayıda tedavi seçenekleri geliştirilmiş ya da geliştirilme aşamasındadır. İnsülin reseptör ve post reseptör sinyal sistemindeki değişiklikler insülin direncinin en önemli nedenlerindedir.

### 70.2.1 İnsülin Reseptör Aktivatörleri (Mimetikleri)

#### 70.2.1.1 Demethylasterriquinone (DMAQ)B1

Demethylasterriquinone insülin reseptör tirozin kinazı aktive eden ve tropikal mantarlardan elde edilen yeni bir oral ajan olarak geliştirilmiştir. İnsülinin etkisini artırarak kan glukoz ve trigliserid düzeylerini azaltır. Bu nedenle özellikle metabolik sendromun tedavisinde yeni bir açılım sağlayacak gibi gözükmektedir<sup>30,31</sup>.

### 70.2.1.2 Compound 2

Karaciğer, iskelet kası ve adipöz dokularda insülin reseptör tirozin kinazı aktive ederek insülin etkisini artıran yeni geliştirilmekte olan küçük moleküllü bir insülin reseptör aktivatörüdür<sup>32</sup>.

### 70.2.2 İnsülin Reseptörünü Potansiyalize Eden Ajanlar

İnsülinin, reseptöründeki alfa subnite bağlanmasından sonraki süreçte reseptörün beta subunitinin fosforilasyonunu artırarak veya uzatarak etki ederler<sup>33</sup>.

#### 70.2.2.1 TLK 16998

İnsülin reseptör beta subunitine bağlanarak etki eden bir non-peptid'dir. İnsülin varlığında tirozin kinaz aktivasyonunu, IRS-1 fosforilasyonunu, PI3 kinazın aktivasyonunu, GLUT4 translokasyonunu ve glukoz uptake'ini artırır<sup>34</sup>.

#### 70.2.2.2 Protein tirozin fosfotaz 1B (PTP-1B) inhibitörleri

Protein tirozin fosfotaz 1B insülin reseptör beta subunitini defosforilize ederek tirozin kinazın aktivasyonunu engeller ve buna bağlı olarak da IRS-1 ve IRS-2 oluşmasını bloke olur<sup>35,36</sup>.

İnterleukin-1beta inhibitörü olan insan monoklonal antikor Canakinumab'ın inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir<sup>37</sup>.

#### 70.2.2.3 İnhibitör kappa B kinaz-beta (IKKbeta) inhibitörleri

İnhibitör kapa B kinase beta (IKKbeta) inhibitörlerinin hem antidiyabetik hem de antiaterogenik hormon olan adiponektin düzeyini artırmak suretiyle insülin direncini düzelttiği gösterilmiştir<sup>38</sup>.

### 70.2.3 İnsülin Postreseptör Sinyal İleti Sisteminin Aktive Eden Ajanlar

Bu grupta protein kinaz-C (PKC) inhibitörleri, fosfatidil inozitol-3 kinaz'ı potansiyalize eden ajanlar, inozitol deriveleri, PTEN inhibitörleri ve inozitol fosfataz inhibitörleri sayılabilir.

#### 70.2.3.1 Ruboxistaurin

Obezite ile ilişkili insülin direncinde artmış olan PKC aktivasyonunun bir PKC inhibitörü olan Ruboxistaurin ile azaltıldığı gösterilmiştir<sup>39</sup>.

#### 70.2.3.2 PTEN

Epidemiyolojik ve genetik veriler tip 2 diyabet, obezite ve kanser arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. PTEN, 10.



koromozomda delesyona uğramış fosfataz ve tensin homologudur. PI3K/Akt yolunu inhibe ederek hem hücre sel büyüme hem de metabolik sinyallerdeki rolü ortaya konmuştur<sup>40</sup>.

Germline PTEN mutasyonu kanser predispozisyon sendromuna ve obezite-insülin direncine neden olmaktadır<sup>41</sup>.

Fosforilasyonla aktive olan birkaç hücre sel proteinin aksine, PTEN, kendi C-terminal bölgesindeki serin ve treonin kalıntılarının spesifik kinazlar tarafından fosforilize edilmesi ile inaktive olur. Bu nedenle bu spesifik kinazlara yönelik PTEN inhibitörü tedavilerin geliştirilmesi PTEN-ilişkili hastalıkların tedavisine yol açabilecektir<sup>42</sup>.

### 70.2.3.3 AMP-aktivated protein kinaz aktivatörleri

Merck tarafından geliştirilen ex229 adlı bu ilaç iskelet kasındaki AMPK'yı aktive ederek glukoz uptake'ini ve yağ asidi oksidasyonunu artırarak diyabet tedavisinde umut vaat etmektedir<sup>43</sup>.

### 70.2.4 Hepatik Glukoz Üretiminin Metabolik İnhibitörleri

Karaciğere spesifik glukokortikoid reseptör antagonisti A-348441 ile hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda hepatik glukoz çıkışında azalma sonucu kan glukoz düzeyinin normalleştiği gösterilmiştir. İleride yeni tedavi yaklaşımı olacak gibi görünmektedir<sup>44</sup>.

## 70.3 İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNDEN ETKİLİ DİĞER İLAÇLAR

### 70.3.1 11-Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz (HSD) Tip 1 İnhibitörleri

11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1, inaktif kortizonu aktif kortizole çeviren bir enzimdir. Kortikosteroidler hem potent fonksiyonel insülin antagonistidir hem de artmış hepatik glukoz çıkışına önemli katkı sağlayacaktır. Sonuç olarak kan glukoz düzeyinin yükselmesine yol açmaktadır. 11-beta HSD tip 1 inhibitörleri başlangıçta obeziteyi önleyecek bir ajan olarak gözükümüştür<sup>45</sup>.

Daha sonra yapılan çalışmalarda, 11-beta HSD enziminin inhibitörü olan INCB13739'nin diyabet tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir<sup>46</sup>.

11-beta HSD tip 1 inhibitörü ile yapılan başka bir çalışmada insülin direnci ve hepatik glukoz üretiminin aşırı artışı üzerine antidiyabetik etkileri gösterilmiştir<sup>47</sup>.

### 70.3.2 Tauroursodeoksikolik Asid (TUDCA)

Endoplazmik retikulum stresinin obezite, insülin direnci ve diyabet arasındaki anahtar bağlantıyı sağladığı gösterilmiştir. Diyabetik fare modellerinde bir safra asidi türevi olan ve kimyasal şaperon görevi gören Tauroursodeoksikolik asid (TUDCA) tedavisinin protein katlanmasını artırarak ve ER stresini düzelterek insülin direncini azalttığı ve sonuçta antidiyabetik etkilerinin olduğu ilk kez gösterilmiştir<sup>48</sup>. Obez erkek ve kadınlarda yapılan çalışmalarda da kas ve karaciğerdeki insülin sensitivitesini artırdığı gösterilmiştir<sup>49</sup>.

## 70.4 YAĞ DOKUSU VE İSKELET KASINDAKİ İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİLİ YENİ İLAÇLAR

Aşırı yağ birikimi adiposit hipertrofinine, yağ dokusu disfonksiyonu ve inflamasyonuna, ek olarak ektopik yağ birikimine yol açar. Bu durum kanda FFA ve inflamasyon göstergelerinin artmasına; karaciğer, kas ve miyokarda steatoz, inflamasyon ve insülin direncine yol açmaktadır. Yağ dokusu ve iskelet kasındaki inflamasyonun önemi bu şekilde ortaya konduktan sonra buradaki hedeflere yönelik tedaviler geliştirilmeye başlanmıştır.

### 70.4.1 Salsalate

Obezite, insülin direnci ve nonalkolik karaciğer yağlanması ile ilişkisi ortaya konan karaciğer kaynaklı Fetuin-A'nın keşfinden sonra bir salisilatın ön ilacı olan Salsalate'in AMPK-NFκB yolu üzerinden fetuin-A inhibisyonu yaparak glukoz, trigliserid ve de adiponektin düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir<sup>50,51</sup>.

### 70.4.2 CCR2 Antagonistleri

*Chemoattractant protein-1* olarak da bilinen *C-C chemokine ligand 2* (CCL2) ve reseptörü olan *C-C chemokine receptor 2* (CCR2)'nin çeşitli inflamatuvar hastalıklardaki rolü ortaya konduktan sonra CCL2/CCR2 sinyal yolunun metabolik sendrom patogenezinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Bir CCR2 kemokin reseptör antagonisti olan oral ajan CCX140-B diyabet tedavisinde ve diyabetin komplikasyonlarında ümit vericidir<sup>52</sup>.

### 70.4.3 Adiponektin Reseptör Agonistleri

Yağ dokusundan salgılanan adiponektin AdipoR1 ve AdipoR2 reseptörlerine bağlanarak sırası ile AMPK ve PPAR-alfa yolları üzerinden antidiyabetik etki gösterirler. Yeni geliştirilen AdipoRon gibi adiponektin reseptör agonistleri

özellikle diyabet gibi obezite ilişkili hastalıklarda ümit vaat etmektedir<sup>53</sup>.

#### 70.4.4 İnflamasyon Üzerine Etkili Diğer İlaçlar

İnflamasyon üzerine etkili yeni bir takım ilaç çalışmaları da devam etmektedir. Bunlar; IL-1 inhibitörleri, κB (kappa beta) kinaz inhibitörleri, MAPK/NF-κB antagonisti, anti-TNF-B antikolları olarak sayılabilir.

### 70.5 DİĞER YENİ GELİŞTİRİLEN ANTİDİYABETİKLER

#### 70.5.1 Glukokinaz ve PPAR-gamma Aktivatörleri

İki yönlü etki ile hem glukokinaz hem de PPAR-gamma'yı aktive eden, üreden elde edilen yeni ajanlardır<sup>54</sup>.

#### 70.5.2 Dual PPAR Agonistleri

Dual PPAR α/δ agonisti GFT505, abdominal obezitesi olan kombine dislipidemi veya prediyabette metabolik sendrom tedavisi için aday bir tedavi ajanı olarak gözükmektedir<sup>55</sup>.

Bir başka PPAR-α/γ agonisti olan CG301269, hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda ağırlık artışı olmaksızın glukoz ve lipid metabolizmasını düzeltmektedir<sup>56</sup>.

#### 70.5.3 Melatonin

Biyolojik saat metabolizmada rol oynayan enzim ve hormonların ekspresyon ve aktivasyonunu düzenler. Metabolizma, gıda tüketimi, öğün zamanlaması ve bazı besin öğeleri feedback ile sirkadiyen saati etkiler. Sirkadiyen ritmin bozulması diyabet ve obezite başta olmak üzere metabolik hastalıklara yol açar.

Melatonin pineal bezden salgılanan, sirkadiyen ritmi ve buna bağlı olarak da glukoz dengesini düzenleyici etkileri olan bir hormondur. Yapılan çalışmalarda pankreas adacıklarında melatonin reseptörlerinin (MTNR1A ve MTNR1B) bulunduğu; ayrıca MTNR1B genindeki değişiklikler ile hiperglisemi ve erken faz insülin salgılanmasının bozulması arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir<sup>57</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Bailey CJ. Could FFAR1 assist insulin secretion in type 2 diabetes? *Lancet*, 379(9824): 1370-1, 2012.
2. Nolan CJ, Madiraju MS, Delghingaro-Augusto V, et al. Fatty acid signaling in the beta cell and insulin secretion. *Diabetes*, 55(Suppl. 2): S16-23, 2006.

3. Hara T, Kimura I, Inoue D, et al. Free fatty acid receptors and their role in regulation of energy metabolism. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 164: 77-116, 2013.
4. Itoh Y, Kawamata Y, Harada M, et al. Free Fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic beta cells through GPR40. *Nature*, 422(6928): 173-6, 2003.
5. Kaku K. Fasiglifam as a new potential treatment option for patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 14(18): 2591-600, 2013.
6. Cao C, Vakilynejad M, Xie B, et al. TAK-875 versus placebo or glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 379(9824): 1403-11, 2012.
7. Tanaka H, Yoshida S, Minoura H, et al. Novel GPR40 agonist AS2575959 exhibits glucose metabolism improvement and synergistic effect with sitagliptin on insulin and incretin secretion. *Life Sci*, 94(2): 115-21, 2014.
8. Oshima H, Yoshida S, Ohishi T, et al. Novel GPR119 agonist AS1669058 potentiates insulin secretion from rat islets and has potent anti-diabetic effects in ICR and diabetic db/db mice. *Life Sci*, 92(2): 167-73, 2013.
9. Katz LB, Gambale JJ, Rothenberg PL, et al. Effects of JNJ-38431055, a novel GPR119 receptor agonist, in randomized, double-blind, placebo-controlled studies in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 14(8): 709-16, 2012.
10. Nunez DJ, Bush MA, Collins DA, et al. Gut hormone pharmacology of a novel GPR119 agonist (GSK1292263), metformin, and sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: results from two randomized studies. *PLoS One*, 9(4):e92494, 2014.
11. Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, et al. Free Fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR 120. *Nat Med*, 11(1): 90-4, 2005.
12. Hudson BD, Shimpukade B, Mackenzie AE, et al. The pharmacology of TUG-891, a potent and selective agonist of the free fatty acid receptor 4 (FFA4/GPR120), demonstrates both potential opportunity and possible challenges to therapeutic agonism. *Mol Pharmacol*, 84(5): 710-25, 2013.
13. Oh YS, Lee YJ, Park K, et al. Treatment of glucokinase activator, YH-GKA, increase cell proliferation and decreases glucotoxic apoptosis in INS-1 cells. *Eur J Pharm Sci*, 51: 137-45, 2014.
14. Shirakawa J, Togashi Y, Sakamoto E, et al. Glucokinase activation ameliorates ER stress-induced apoptosis in pancreatic B- cells. *Diabetes*, 62(10): 3448-58, 2013.
15. Bonadonna RC, Heise T, Arbet-Engels C, et al. Piragliatin (RO4389620), a novel glucokinase activator, lowers plasma glucose both in the postabsorptive state and after a glucose challenge in patients with type 2 diabetes mellitus: a mechanistic study. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(11), 5028-36, 2010.
16. Meininger GE, Scott R, Alba M, et al. Effects of MK-0941, a novel glucokinase activator, on glycemic control in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 34(12): 2560-6, 2011.
17. Casas S, Casini P, Piquer S, et al. Novials A. BACE2 plays a role in the insulin receptor trafficking in pancreatic β-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 299(6): E1087-95, 2010.
18. Esterházy D, Stützer I, Wang H, et al. Bace2 is a β cell-enriched protease that regulates pancreatic β cell function and mass. *Cell Metab*, 14(3): 365-77, 2011.
19. Southan C. BACE2 as a new diabetes target: a patent review (2010 - 2012). *Expert Opin Ther Pat*, 23(5): 649-63, 2013.
20. Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell*, 153(4): 747-58, 2013.
21. Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*, 63(2): 514-25, 2014.
22. Shah R, Hinkle CC, Ferguson JF, et al. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes. *Diabetes*, 60(5): 1512-8, 2011.
23. Lee YS, Morinaga H, Kim JJ, et al. The fractalkine/CX3CR1 system regulates B cell function and insulin secretion. *Cell*, 153(2): 413-25, 2013.
24. Ning Y, Zhen W, Fu Z, et al. Ranolazine increases B cell survival and improves glucose homeostasis in low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 337(1): 50-8, 2011.

25. Chisholm JW, Goldfine AB, Dhalla AK, et al. Effect of ranolazine on A1c and glucose levels in hyperglycemic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Diabetes Care*, 33(6): 1163-8, 2010.
26. Demong D, Dai X, Hwa J, et al. The Discovery of N-((2H-Tetrazol-5-yl)methyl)-4-((R)-1-((5r,8R)-8-(tert-butyl)-3-(3,5-dichlorophenyl)-2-oxo-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-1-yl)-4,4-dimethylpentyl)benzamide (SCH 900822): A potent and selective glucagon receptor antagonist. *J Med Chem*, 57(6): 2601-10, 2014.
27. Franklin ZJ, O'Harte FP, Irwin N. Effects of short-term chemical ablation of glucagon signalling by peptide-based glucagon receptor antagonists on insulin secretion and glucose homeostasis in mice. *Biol Chem*, 395(4): 433-42, 2014.
28. Piston DW. Dopamine synthesis and D3 receptor activation in pancreatic  $\beta$ -cells regulates insulin secretion and intracellular [Ca(2+)] oscillations. *Mol Endocrinol*, 26(11): 1928-40, 2012.
29. Harish Kumar VS, Vinutha MB, Pradeep AN, et al. Bromocriptine, a dopamine (d2) receptor agonist, used alone and in combination with glipizide in sub-therapeutic doses to ameliorate hyperglycemia. *J Clin Diagn Res*, 7(9): 1904-7, 2013.
30. Velliquette RA, Friedman JE, Shao J, et al. Therapeutic actions of an insulin receptor activator and a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist in the spontaneously hypertensive obese rat model of metabolic syndrome X. *J Pharmacol Exp Ther*, 314(1): 422-30, 2005.
31. Tsai HJ, Chou SY. A novel hydroxyfuroic acid compound as an insulin receptor activator. Structure and activity relationship of a prenylindole moiety to insulin receptor activation. *J Biomed Sci*, 16: 68, 2009.
32. Strowski MZ, Li Z, Szalkowski D, et al. Small-molecule insulin mimetic reduces hyperglycemia and obesity in a nongenetic mouse model of type 2 diabetes. *Endocrinology*, 145(11): 5259-68, 2004.
33. Cohen P. The twentieth century struggle to decipher insulin signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 7(11): 867-73, 2006.
34. Manchem VP, Goldfine ID, Kohanski RA, et al. A novel small molecule that directly sensitizes the insulin receptor in vitro and in vivo. *Diabetes*, 50(4): 824-30, 2001.
35. Johnson TO, Ermolieff J, Jirousek MR. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for diabetes. *Nat Rev Drug Discov*, 1(9): 696-709, 2002.
36. Bhattarai BR, Kafle B, Hwang JS, et al. Thiazolidinedione derivatives as PTP1B inhibitors with antihyperglycemic and antiobesity effects. *Bioorg Med Chem Lett*, 19(21): 6161-5, 2009.
37. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al; CANTOS Pilot Investigative Group. Effects of interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase II randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, 125(14): 1748-56, 2012.
38. Kamon J, Yamauchi T, Muto S, et al. Novel IKK beta inhibitory stimulates adiponectin levels and ameliorates obesity-linked insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*, 323(1): 242-8, 2004.
39. Naruse K, Rask-Madsen C, Takahara N, et al. Activation of vascular protein kinase C-beta inhibits Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase function in obesity-associated insulin resistance. *Diabetes*, 55(3): 691-8, 2006.
40. Wang L, Liu Y, Yan Lu S, et al. Deletion of PTEN in pancreatic  $\beta$ -cells protects against deficient  $\beta$ -cell mass and function in mouse models of type 2 diabetes. *Diabetes*, 59(12): 3117-26, 2010.
41. Pal A, Barber TM, Van de Bunt M, et al. PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity. *N Engl J Med*, 367(11): 1002-11, 2012.
42. Boosani CS, Agrawal DK. PTEN modulators: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*, 23(5): 569-80, 2013.
43. Lai YC, Kviklyte S, Vertommen D, et al. A small-molecule benzimidazole derivative that potently activates AMPK to increase glucose transport in skeletal muscle: Comparison with effects of contraction and other AMPK activators. *Biochem J*, 460(3): 360-75, 2014.
44. Jacobson PB, von Geldern TW, Ohman L, et al. Hepatic glucocorticoid receptor antagonism is sufficient to reduce elevated hepatic glucose output and improve glucose control in animal models of type 2 diabetes. *J Pharmacol Exp Ther*, 314(1): 191-200, 2005.
45. Bujalska IJ, Gathercole LH, Tomlinson JW, et al. A novel selective 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor prevents human adipogenesis. *J Endocrinol*, 197(2): 297-307, 2008.
46. Rosenstock J, Banarer S, Fonseca VA, et al. The 11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor INCB13739 improves hyperglycemia in patients with type diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Diabetes Care*, 33(7): 1516-22, 2010.
47. Winnick JJ, Ramnanan CJ, Saraswathi V, et al. Effects of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-1 inhibition on hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 304(7): E747-56, 2013.
48. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science*, 313(5790): 1137-40, 2006.
49. Kars M, Yang L, Gregor MF, et al. Tauroursodeoxycholic acid may improve liver and muscle but not adipose tissue insulin sensitivity in obese men and women. *Diabetes*, 59(8): 1899-905, 2010.
50. Jung TW, Youn BS, Choi HY, et al. Salsalate and adiponectin ameliorate hepatic steatosis by inhibition of the hepatokine fetuin-A. *Biochem Pharmacol*, 86(7): 960-9, 2013.
51. Barzilay JI, Jablonski KA, Fonseca V, et al; TINSAL-T2D Research Consortium. The impact of salsalate treatment on serum levels of advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 37(4): 1083-91, 2014.
52. Sullivan TJ, Dairaghi DJ, Krasinski A, et al. Characterization of CCX140-B, an orally bioavailable antagonist of the CCR2 chemokine receptor, for the treatment of type 2 diabetes and associated complications. *J Pharmacol Exp Ther*, 343(1): 234, 2012.
53. Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature*, 503(7477): 493-9, 2013.
54. Li Y, Tian K, Qin A, et al. Discovery of novel urea derivatives as dual-target hypoglycemic agents that activate glucokinase and PPAR $\gamma$ . *Eur J Med Chem*, 76: 182-92, 2014.
55. Cariou B, Zair Y, Staels B, et al. Effects of the new dual PPAR  $\alpha/\delta$  agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abdominally obese patients with combined dyslipidemia or impaired glucose metabolism. *Diabetes Care*, 34(9): 2008-14, 2011.
56. Jeong HW, Lee JW, Kim WS, et al. Newly identified CG301269 improves lipid and glucose metabolism without body weight gain through activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma. *Diabetes*, 60(2): 496-506, 2011.
57. Mulder H, Nagorny CL, Lyssenko V, et al. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. *Diabetologia*, 52(7): 1240-9, 2009.



## PANKREAS TRANSPLANTASYONU (NAKLİ)

Prof. Dr. Hasan ALTUNBAŞ<sup>1</sup>, Prof. Dr. Ayhan DİNÇKAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı; <sup>2</sup>Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ANTALYA

### ÖZET

Diabetes mellituslu hastalarda hipergliseminin düzeltilmesinin diyabetle ilgili komplikasyonları azalttığı bilinmektedir. Günümüzde insülin kullanımını da içeren tedavi şekilleri normoglisemiyi sağlamada çoğu kez yetersiz kalmaktadır. Pankreas organ transplantasyonu (nakli) fizyolojik insülin salgı paternini sağlamada en uygun yol olarak görülmektedir. Pankreas transplantasyonu; böbrek transplantasyonu ile beraber eş zamanlı (*Simultaneous Pancreas Kidney; SPK*), böbrek transplantasyonu yapılmış hastalara sonradan (*Pancreas After Kidney; PAK*) veya tek başına pankreas (*Pancreas Transplantation Alone; PTA*) şeklinde yapılmaktadır. Tip 1 diabetes mellituslu hastalara tercih edilmesine rağmen, son zamanlarda tip 2 diyabetli hastalara da yapılmaktadır. SPK'da hasta ve graft sağ kalım oranlarının daha başarılı olduğu bildirilmektedir. Pankreas naklinin başarılı olması için uygun donörden deneyimli cerrah tarafından alınan pankreasın, kan grubu uyumlu, diyabet komplikasyonları, kardiovasküler durumu ve glisemik kontrolü değerlendirilmiş transplantasyon için en uygun kişiye nakledilmesi gereklidir. Transplantasyon sonrası çoğu kez kısa sürede normoglisemi sağlanmaktadır. Pankreasın ekzokrin salgısı genellikle enterik yoldan drene edilmektedir. Pankreasın rejeksiyonunun önlenmesi için güçlü immünosupresif tedaviler kullanılmaktadır. Transplantasyon sonrası yıllar içinde diyabetin mikro- ve makrovasküler komplikasyonlarında değişik oranlarda düzelmeye olduğu bildirilmektedir. Bunun yanında hastaların özgüveni artmakta, sosyal yaşama daha iyi uyum sağlamakta ve yaşam kaliteleri belirgin yükselmektedir. Son zamanlarda özellikle PAK sonuçlarının bekleme listesindeki hastalardan daha iyi olmadığı düşüncesi ve pankreas cerrahisinin zorluğu nedeniyle dünya genelinde pankreas transplantasyon sayıları giderek azalmıştır. Pankreas transplantasyonu yine de böbrek transplantasyonu gereken veya yapılmış tip 1 diyabetli hastalar veya düzensiz glisemik seyir gösteren veya hızlı ilerleyen diyabet komplikasyonları olan tip 1 diyabetli hastalar için uygun bir çözüm olarak görülmektedir.

Tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kan glukoz regülasyonunun diyabetin mikro- ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişimini azalttığı uzun zamandan beri bilinmektedir<sup>1-3</sup>. Günümüzde insülin çeşitlerinin artması, enjeksiyon tekniklerinin gelişmesi ve daha yaygın yoğun (bazal-bolüs) insülin tedavisi kullanılmasına rağmen iyi bir kan glukoz regülasyonunun sağlanması çoğu kez mümkün olamamaktadır. Enjeksiyonla verilen insülin, fizyolojik insülin salınımını ve etkisini yeterince taklit edememektedir. Tedavi amacıyla kullanılan insülinler pankreasdan salgılanan insülinin ilk verildiği vena portaya değil, subkütan dokuya enjekte edilmektedir. Bu durum insülinin öncelikle karaciğerde olması gereken etkisinin daha gecikmeli olmasına ve periferik hiperinsülinemiye neden olmaktadır. İnsülin tedavisinin enjeksiyon şeklinde verilmesi yanında, kilo alımı ve hipoglisemi gibi olumsuz etkileri hastaların

bu tedaviye uyumlarını zorlaştırmaktadır. Kan glukoz regülasyonunu sağlamada son zamanlarda oldukça gelişmiş insülin pompaları başarıyla kullanılmaktadır. Ancak pompa kullanım zorlukları, devamlı cihaz taşıma gereği ve sensör teknolojisinin pompa cihaz gelişimine ayak uyduramaması ve son olarak maliyeti nedeniyle beklendiği kadar yaygın kullanılmamaktadır.

Oysa fizyolojik insülin etkisini en iyi şekilde elde etmenin yolu insülin üreten beta hücrelerinin transplante edilmesidir. Uzun süreli normoglisemiyeye ulaşmanın yolu buradan geçmektedir. Bu amaçla tip 1 diabetes mellitus tedavisinde pankreasın bir bütün organ olarak transplantasyonu, ilk kez 1966 yılında gerçekleştirilmiştir<sup>4</sup>. 1970 ortalarına kadar yapılan nakillerde başarı oranı çok az iken, cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve özellikle 1980'li yıllarda immünosupresif

tedaviye siklosporinin girmesi organ nakillerinde çığır açmıştır. Siklosporin ve ardından daha yaygın kullanım alanı bulan takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri gibi nispeten yeni kuşak immünosupresifler diğer organ nakillerinde olduğu gibi pankreas nakillerinde de rejeksiyonu önlemede başarıyla kullanılmaktadır.

Pankreas transplantasyonu; böbrek transplantasyonu ile beraber eş zamanlı (*Simultaneous Pancreas Kidney*; SPK), böbrek transplantasyonu yapılmış hastalara sonradan (*Pancreas After Kidney*; PAK) veya tek başına pankreas (*Pancreas Transplantation Alone*; PTA) şeklinde yapılmaktadır<sup>5</sup>. Pankreas transplantasyonu tip 1 diabetes mellituslu hastalarda tercih edilmesine rağmen, son zamanlarda tip 2 diyabetli hastaların (kan glukoz regülasyonu sağlanamayan, labil glukoz değerlerine sahip ve sık hipoglisemi geçiren hastalarda) oranı da artmıştır<sup>6</sup>. 2010 yılında tip 2 diyabetlilerde %8 SPK, %5 PAK, %1 PTA yapıldığı bildirilmiştir<sup>7</sup>.

Uluslararası Pankreas Transplantasyon Kütüğüne (*The International Pancreas Transplant Registry*; IPTR) göre 2011 yılına kadar dünyada 25000'den fazlası Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde olmak üzere, 37000'den fazla pankreas transplantasyonu bildirilmiştir. ABD'de 2011 yılına kadar SPK %72, PAK %17, PTA %7 oranında yapılmıştır<sup>8,9</sup>. Bu sayılar ülkemiz için geçerli değildir. Ülkemizde canlı vericiden böbrek transplantasyonu fazla olduğu için hastaların önemli bir kısmı PAK hastasıdır. Tek başına pankreas transplantasyonu ise ABD'de belli merkezlerde yapılmaktadır. Canlı donörden segmental (distal) pankreas transplantasyonu ise sadece üç merkezde yapılmakta, tüm pankreas nakillerinin %0.3'ünü oluşturmaktadır<sup>8,10</sup>. Canlı donör ve kadavra pankreas graft sağkalımlarının benzer olduğu bildirilmektedir<sup>11</sup>.

Literatürde SPK'nın graft ve hasta sağ kalım oranlarının PAK'dan daha iyi olduğu bildirilmektedir<sup>9,10</sup>. Bir yıllık hasta sağ kalımı her üç grup için %95'den fazla, üç yıllık hasta sağ kalımı %90'dan fazla; beş yıllık hasta sağ kalımı SPK için %87, PAK için %83, PTA için %89'dir. On yıllık hasta sağ kalımı %82 ile PTA en fazla olmak üzere genel oran %70'in üstündedir<sup>12</sup>. Mortalite en çok kardiyovasküler olay, infeksiyon ve malignite nedeniyle. Kırk beş yaşından sonra transplantasyon yapılanlarda mortalite daha fazladır. Aynı şekilde transplantasyon öncesi diyaliz yapılmış olanlarda, yapılmamış olanlara göre daha fazla mortalite bildirilmektedir. Yine transplantasyon yapıldıktan sonra pankreas kaybı olanlarda mortalite SPK ve PAK için sırasıyla 3 ve 4 kat, PTA için ise 11 kat fazladır. Oysa transplantasyon yapıldıktan sonra böbrek kaybı olanlarda SPK ve PAK için mortalite 17 kat artmaktadır. Bu da fonksiyonel bir böbreğin sağkalım üzerindeki önemini göstermektedir. Ayrıca PAK grubunda sağkalım canlı vericiden böbrek alınmışlarda, kadavradan alınmış olanlara göre daha iyidir<sup>10</sup>.

Pankreas graft sağkalımı SPK için 1 yılda %85.5, 3 yılda %80 olarak bildirilmektedir. PTA için pankreas graft fonksiyonu yıllar içinde düzelmiş olmasına rağmen çoğu immünolojik

nedenli kayıplar nedeniyle olmak üzere, SPK kadar başarılı değildir. SPK'nın başarısının PAK'dan fazla olması nedeniyle pankreas nakillerinde doku uyumları gözetilerek SPK'ya öncelik verilmesi uygundur. Pankreas transplantasyonu graft böbreğin sağkalımı üzerine de olumlu etki yapmaktadır (1 yılda %93.4 fonksiyonel böbrek)<sup>10</sup>.

Eş zamanlı pankreas ve böbrek transplantasyonu grubunda transplantasyon sonrası pankreas sağkalımı irdelendiğinde donör özelliklerinin önem taşıdığı görülmektedir. Travma sonrası kadavra olan genç donörlerden alınan pankreas sonuçları diğer nedenlerle donör olanlardan daha iyidir. Kadavradan alındıktan sonra nakle kadar geçen süre (prezervasyon zamanı) uzadıkça pankreas graft sağkalımı düşmektedir. Bu nedenle soğuk iskemi süresinin özellikle 12 saatin altında olması amaçlanmalıdır. Donör yaşının 10-40 arası olması, beden kütle indeksinin (BKİ) 27.5 kg/m<sup>2</sup>'den az olması, serebrovasküler olay dışında bir nedenle beyin ölümlü gerçekleşmesi durumunda transplantasyon sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmektedir<sup>13</sup>. Donör sayısının azlığından dolayı 10 yaş altı ve BKİ 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olanlar da artık kabul edilmektedir<sup>5</sup>. Donörün hemodinamik açıdan stabil, diyabeti olmayan, normoglisemik kişiler olması tercih edilir. Bazen donör olarak organları bağışlanan kişilerin hiperglisemisinin olduğu görülmektedir. Bu durumun önceden mevcut bilinmeyen diyabetten dolayı mı, yoksa stres hiperglisemisinden mi kaynaklandığı anlaşılabilir. Bu durumda acil çalışılan HbA1c düzeyi ayırmda yol gösterici olarak kullanılabilir.

Pankreas donörü aynı zamanda karaciğer donörüdür. Bu nedenle karaciğer ve pankreas için ortak olan portal sisteme zarar gelmemesi için organlar deneyimli bir cerrah tarafından azami özenle çıkarılmalıdır. Her ikisinin de alınacağı donörlerde öncelik karaciğerin olup organlar ayrı ayrı ya da karaciğer-pankreas en blok olarak çıkarıldıktan sonra arka masa cerrahisi ile birbirinden ayrılmaktadır. Portal ven karaciğer ve pankreas graftları arasında paylaştırılmalıdır<sup>5</sup>.

Pankreas donörü için uygun adayın ve olası risklerin öngörülmesinde bazı skorlama sistemleri önerilmiştir. *Eurotransplant Pancreas Advisory Committee* (EPAC) tarafından pankreasın uygun olup olmadığını ve graft sağ kalımını değerlendiren ve hastanın BKİ, yoğun bakımda kalış süresi, kardiyak arrest, serum Na<sup>+</sup>, amilaz ve lipaz düzeyleri ile verilen katekolamin dozlarını göz önüne alan 'Transplantasyon Öncesi Uygunluk Skoru' (*Pre-Procurement Pancreas Suitability Score*; P-PASS) puanlama sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>14</sup>. Ayrıca 1 yıllık graft sağ kalımını değerlendiren bir çalışmada 'Pankreas- Donör Risk İndeksi' (*Pancreas Donor Risk Index*; P-DRI) tanımlanmıştır. P-DRI'de tanımlanan cins, ırk, BKİ, boy, ölüm nedeni, serum kreatinin, dolaşım durması sonrası bağış ve prezervasyon zamanını içeren kriterlere göre; erkek, 28 yaşında, siyahi olmayan, BKİ 24 kg/m<sup>2</sup> olan, boyu 1.73 cm ve serebrovasküler olay dışı nedenle ölüp beyin ölümü gerçekleşen, serum kreatininini 2.5 mg/dL'den ve soğuk iskemi zamanı 12 saatten az olan

donörün daha uygun olduğu bildirilmiştir<sup>15</sup>. Son zamanlarda yaşı 45 üzeri olanlar veya BKİ 30 kg/m<sup>2</sup>den daha fazla olup donör olarak seçilenlerin de başarılı transplantasyon sonuçları olduğu bildirilmiştir<sup>16-18</sup>. Dolaşım durması sonrası donör olanların, beyin ölümü sonrası donör olanlardan farkının olmadığı bildirilmesine rağmen, bu grupta daha genç, daha düşük kilolu, transplantasyon yapılacak merkeze yakın hasta seçilmesi gibi yanlı durumlar söz konusu olabilir<sup>19</sup>.

Nakillerde doku grubu (human leucocyte antigen; HLA) uyumu istenmesine rağmen pankreas transplantasyonu için son zamanlarda HLA-A, B, DR arasından 6'da 5-6 uyumsuzluk bile kabul edilmekte, çoğu kez sadece kan grubu uyumu aranmaktadır. Kadavra donör böbrek transplantasyonu için kan grubu uyumu yanında, en az 2/6 oranında HLA uyumu istenmektedir<sup>10</sup>. Transplantasyon öncesinde son olarak alıcı ve verici arasında uyumsuzluğun olup olmadığı çapraz karşılaştırma (cross match) testi yapılmalıdır. Bu test için 'lenfosit çapraz testi' veya son zamanlarda daha çok tercih edilen ve daha iyi sonuçlar veren akım sitometrik yöntemi (flow-cytometry cross match test) kullanılmaktadır. Çapraz karşılaştırma testinin negatif olması istenir. Ancak pozitif olup yine de transplantasyon yapılan ve plazma değişimi ve intravenöz immünglobulinle tedavi edilen başarılı nakiller de vardır<sup>20</sup>.

Donörden alınan pankreasın transplantasyon için uygun olup olmadığı, deneyimli bir cerrah tarafından ameliyat sırasında inspeksiyonla oldukça güvenilir olarak değerlendirilebilmektedir. Eğer organ olarak doku beslenmesi bozuk, fibrotik, kalsifikasyon içeren, ödemli, intralobüler bol yağ içeren, vasküler yapısı anastomozu uygun olmayan bir pankreas söz konusu ise; en baştan graft yetersizliği olabileceği dikkate alınmalıdır<sup>21</sup>. Oldukça nazik bir organ olan pankreasın çıkarılması ve vasküler uzantılarının diseksiyonu sırasında azami özen gösterilmesi gereklidir. Ne yazık ki bunlara dikkat edilmediği için başlangıçta uygun birçok pankreas ameliyat sırasında nakilden vazgeçilerek kullanılamamakta veya transplantasyon sonrası tromboz gibi nedenlerle kısa sürede kayba uğramaktadır.

Çıkarılan pankreas soğuk perfüzyona maruz bırakılmakta ve canlılığının daha uzun süreli korunması amaçlanmaktadır. Pankreas prezervasyonu amacıyla değişik solüsyonlar kullanılmaktadır. Bunlardan en fazla tercih edilen ve altın standart olarak kabul edileni diğer abdominal solid organ nakillerinde de kullanılan *University of Wisconsin* (UW) solüsyonudur. Ayrıca tartışmalı bazı sonuçlara rağmen nispeten benzer sonuçlar alınan *Histidine-tryptophan-keatoglutarate* (HTK) ve *Celsior* solüsyonları da kullanılabilir<sup>22</sup>. Pankreas iskemiye oldukça duyarlı bir organdır. Transplantasyon sonrası iskemi/reperfüzyon hasarını önlemek için NO, antikoagülan verilmesi ve nötrofil adhezyonunu azaltıcılar gibi değişik tedavi şekilleri denenmektedir<sup>21</sup>.

Pankreas transplantasyonu sonrasında vasküler tromboz gelişimine bağlı graft kaybı görülebilmektedir. Bunu önlemek

için uygun donör seçimi (yaşlı ve obez donörlerin pankreaslarında tromboz daha sıktır), cerrahi işlem, anastomozlar sırasında gösterilen özen, perioperatif heparin ve aspirin kullanımının önemi vardır. Bu amaçla postoperatif dönemde düşük molekül ağırlıklı heparinin en kısa sürede başlanması ve üçüncü günden itibaren 6 ay boyunca 100 mg aspirin kullanımı önerilmektedir<sup>5</sup>. Postoperatif erken dönemde bir tromboz saptanırsa cerrahi müdahale, medikal tedavi veya perkütan girişimsel işlem gibi yöntemlerle kan akımı tekrar sağlanmaya çalışılabilir<sup>23</sup>. Ancak venöz ya da arteriyel trombozlar genellikle graft kaybı ile sonuçlanmaktadır.

Pankreas transplantasyonu sonrasında immünosupresif tedavi olarak çoğu hastada indüksiyon amacıyla T hücre azaltıcı olarak poliklonal [*antitimosit globülin* (ATG)] veya monoklonal antikolar (antiCD52 antikoru *alemtuzumab*, anti-IL2 reseptör antikoru *basiliximab* ve *daklizumab*) kullanılmaktadır. İndüksiyon tedavisi ile özellikle erken akut rejeksiyonun önlenmesi amaçlanmaktadır. Bu ilaçlardan hangisinin seçileceği konusunda görüş birliği yoktur. Her merkez deneyimine göre tedavi rejimine karar vermektedir. En çok ATG ve alemtuzumab kullanılmaktadır<sup>24</sup>.

İdame tedavisi olarak kalsinörin inhibitörü olarak önceleri daha sık kullanılan *siklosporin* yerine günümüzde *takrolimus* tercih edilmektedir. Antimetabolit olarak mikofenolat mofetil (MMF) ve glukokortikoid (çoğunlukla *prednizolon*) tedavinin diğer bileşenleridir. En sık kullanılan immünosupresif tedavi rejimi takrolimus ve MMF kombinasyonudur. Son zamanlarda glukokortikoid kullanımının sonuçları değiştirmediği yönünde veriler olması nedeniyle birçok merkez tarafından ya hiç kullanılmamakta veya erken ya da geç dönemde steroid kesilmektedir. Glukokortikoidlerin insülin rezistansı gibi yan etkileri ve iyi bilinen toksisiteleri doku reddi önlenmesinde bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır. Son yıllarda SPK hastalarının yaklaşık %25'inin ya hiç glukokortikoid kullanmadığı ya da kullananların da hızla kesildiği bildirilmektedir<sup>25,26</sup>.

Günümüzde immünosupresif olarak '*mammalian target of rapamycin*'; m-TOR bazlı idame tedavisi stratejileri de yaygınlaşmaya başlamıştır<sup>24</sup>. Bu amaçla takrolimusla birlikte MMF yerine *sirolimus* kombinasyonları yapılmakta ve bu kombinasyonun daha iyi tolere edildiği ve daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir<sup>27</sup>. Ancak bu yeni kombinasyonların pankreas nakillerinde kullanımının başka araştırmalarla doğrulanması gereklidir.

Böbrek naklinden sonra pankreas transplantasyonu grubunda genç donörlerin pankreaslarının daha uzun fonksiyon gördüğü bildirilmiştir. Prezervasyon zamanı ve indüksiyon tedavisinin graft sağ kalımına etkisi bulunmamış, idame tedavisinde takrolimus, MMF ve sirolimus ile daha iyi sonuçlar alınmıştır. Yine glukokortikoid kullanımının etkisi bulunmamıştır. Pankreas transplantasyonu olmuş ve bir nedenden dolayı pankreas graft fonksiyonunu yitirmiş kişilere tekrar pankreas transplantasyonu yapılabilir. Bu şekildeki

nakillerin sayıları yıllar içinde artmıştır. En fazla PAK hastaları için retransplantasyon yapılmaktadır<sup>10</sup>.

Pankreas transplantasyonu genellikle alıcının sağ ilyak damarlarının kullanıldığı heterotopik transplantasyon türüdür. Transplantasyon sırasında verici ilyak arter Y grafitı, graft pankreasın superior mezenterik ve splenik arteri arasına interpoze edilerek alıcının eksternal veya ortak ilyak arterine; graft pankreasın portal veni ise alıcının eksternal ilyak venine anastomoz edilmektedir. Pankreasın venöz drenajının alıcının superior mezenterik venine yani portal sisteme (portal venöz drenaj) yapıldığı farklı cerrahi yöntemler de vardır. Bu yöntem sistemik venöz drenaj yapılarına göre belirgin farklı sonuçlara yol açmadığından ve vasküler tromboz gibi komplikasyonları (alıcı portal sisteminde tromboz olursa mortal olabilir) nedeniyle daha az kullanılmaktadır. Pankreas transplantasyonu planlanan veya ileride yapılabilecek olan hastalara böbrek transplantasyonu söz konusu olduğunda böbreğin sol tarafa takılması gereklidir. Çünkü pankreas grafitı için sağ ilyak fossa daha uygundur. Pankreasın sağ ilyak fossaya, böbreğin sol ilyak fossaya konması vasküler anastomozların uygunluğu yanında, daha az peripankreatik sıvı toplanması ve daha az yara ile ilgili komplikasyonlara yol açmaktadır. Aksi durum, yani böbreğin sağa, pankreasın sola takılması cerrahi açıdan zorluklar içermekte, postoperatif tromboz gibi sorunlara neden olmakta ve bu nedenle çoğu kez böbreği sağda olan kişinin pankreas transplantasyonu için seçilmemesine neden olmaktadır. Hastanın kendi (nativ) pankreas ve böbrekleri yerinde bırakılmaktadır.

Pankreas naklinden sonra pankreasın endokrin salgısı orijinal durumda olduğu gibi portal ven aracılığı ile karaciğere değil, öncelikle periferik venlere verilmektedir. Periferik hiperinsülinizasyona neden olan ve çoğu kez soruna yol açmayan bu durum, bazı hastalarda kontrolü zor hipoglisemilere neden olabilmektedir.

Pankreasın 800-1000 cc civarında günlük sekresyonu vardır ve bunun nereye drene edileceği de bir sorundur. Önceleri duktus pankreatikus bir kısım duodenum ile beraber mesaneye ağızlaştırılmış ve bu yolla enzim, bikarbonat ve sıvıdan oluşan salgı mesaneye drene edilmiştir. Ancak bu yöntem sıvı kaybı, pankreas enzimleri nedeniyle hematüri ve sistit, bikarbonat kaybına bağlı asidoz gibi sorunlara yol açması nedeniyle son zamanlarda daha az kullanılır olmuştur. Mesane drenajı olan kişilerin bikarbonat kaybı nedeniyle bikarbonat düzeyinin 22-25 mEq/L arasında tutulabilmesi için devamlı olarak alkali desteği (Sholl solüsyonu, bikarbonat vb.) almaları gerekmektedir. Son zamanlarda daha fizyolojik ve daha az komplikasyona yol açabilen graft duodenumun, alıcının intestinal sistemine (treitz ligamanına en yakın ince bağırsak) drene edilmesi çoğu merkezde artık rutin hale gelmiştir. Mesane drenajı bulunanlarda ürolojik sorunlar ve asidoz medikal olarak çözülemezse enterik drenaja dönüşüm yapılmaktadır.

Enterik drenajın da komplikasyonları olabilir. Duodenojejunostomi kaçağına bağlı intraabdominal infeksiyon ve sepsis en önemli sorundur<sup>5</sup>. Ayrıca intestinal obstrüksiyon ve reflü pankreatiti diğer komplikasyonlardır. Bu yöntemde gastrointestinal kanama olasılığı daha fazladır.

Pankreas transplantasyonu sonrası antimikrobiyal profilaksi de geniş spektrumlu antibiyotikler (3. kuşak sefalosporin) ve flukanazol 400 mg/gün en az bir hafta boyunca verilmelidir. Çünkü derin ve yüzeysel kesiyeri infeksiyonlarında üretilen patojenler içinde 'candida' türleri önem arz etmektedir. Kombine cerrahi alan infeksiyonları organ nakilleri sonrası yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bu nedenle yeterli süre ve dozda antibakteriyel ve antifungal profilaksi uygulanması, donör seçimine özen gösterilmesi, cerrahi alan infeksiyonunu önlemek için uygun cerrahi tekniklerin kullanılması gerekmektedir<sup>28,29</sup>.

## 71.1 PANKREAS TRANSPLANTASYONUNA ADAY KİŞİLER

Tip 1 diyabetli olup son dönem böbrek yetersizliği nedeniyle böbrek transplantasyonu gereken hastalara eş zamanlı (SPK) veya önceden böbrek transplantasyonu yapılmış hastalara pankreas (PAK) transplantasyonu yapılabilir. Ayrıca sık hipoglisemi veya ketoasidoz atakları geçirenler, hızlı ilerleyici kronik komplikasyonları olan ve intensif insülin tedavisine cevap vermeyenlerde transplantasyon açısından değerlendirilebilir<sup>30</sup>.

En uygun adaylar SPK transplantasyon düşünülen, kardiyak risk faktörleri olmayan, genç (45 yaş altı), tip 1 diyabetli hastalardır. Gençlere göre karşılaştırıldığında, 45 yaş üstü alıcılarda mortalite, çoğu teknik sebeplerle olmak üzere, graft kaybı iki kat ve mortalite üç kat artmıştır. Genellikle insülin kullanan, ileri dönem diyabetik nefropati (kreatinin klirensi <15 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> veya zaten diyaliz yapılan ya da kısa zamanda diyaliz düşünülen), diğer diyabet komplikasyonları da gelişmiş, cerrahi ve immüsupresyonu kaldırabilecek, tıbbi önerilere ve tedavilere geçmişte uyum göstermiş ve potansiyel morbidite ve mortaliteyi anlamış hastalar SPK için uygun bireylerdir<sup>31</sup>.

## 71.2 PANKREAS TRANSPLANTASYONU İÇİN ADAYIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tip 1 diyabetli olup pankreas transplantasyonu için uygun olduğu düşünülen hastaların organ naklini engelleyecek veya zora sokacak bir durumunun olup olmadığı ayrıntılı muayene ve testlerle önceden araştırılmalı; diyabet regülasyonu ve diyabete ait komplikasyonlar değerlendirilmelidir. Kronik infeksiyon (örneğin iyileşmemiş diyabetik ayak),



malignite veya ruhsal bir hastalığının olup olmadığı kontrol edilmelidir.

Transplantasyon sonrası kardiyovasküler mortalite riski artışı nedeniyle (kısmen kullanılan ilaçlara bağlı) önceden iyi bir kardiyak değerlendirme yapılmalıdır. Geçirilmiş miyokard infarktüsü, koroner bypass veya perkütan koroner anjiyoplasti öyküsü, yaştan bağımsız olarak, SPK ve PAK alıcılarında bir yıllık mortalitenin %20 olduğu anlamına gelmektedir. Kardiyak değerlendirmede EKG, efor testi, dipiridamol talyum testi ve egzersiz izotop ventrikülogram + ekokardiyografi yapılabilir. Bazı merkezlerde kardiyak kateterizasyon işlemleri de rutin olarak yapılmaktadır. Bazı merkezler ise yalnızca noninvazif testlerde anormallik saptanan ve pretransplant revaskülarizasyon işlemlerini kabul eden hastalarına invazif testleri önermektedir. Pankreasın vasküler anastomozları için alıcının iliyak arter ve ven değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu amaçla femoral arter palpasyonu ve arter duvar kalsifikasyonlarını değerlendirmek için doppler USG yapılmalıdır. Bu kriterlere göre transplantasyon için uygun olduğu düşünülen hastalar listeye alınır ve 6 ayda bir kontrole gelerek kayıtlarını güncel tutmaları istenir. Kendilerine ulaşılabilecek telefon numarası alınır ve telefonlarını devamlı açık tutmaları istenir.

Kadavra organ bağıışı yapıldığı zaman donörün uygun olduğuna karar verildiğinde kan grubu uyumuna göre daha önceden transplantasyon için değerlendirilip uygun olduğuna karar verilmiş ve listeye alınmış hastalardan ikisi pankreas transplantasyonu adayı olarak çağırılır. Bunlar arasından etik ve tıbbi olarak en uygun olana transplantasyon yapılmalıdır.

Alicıda körlük, hipertansiyon, periferik arter hastalığı (amputasyon, periferik by-pass) veya serebrovasküler komplikasyonlar olmasının ve diyabet süresinin hasta ve graft sağ kalımı üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur. Ancak pankreas için hasta tercihinde yine de bazı kriterler dikkate alınmalıdır:

Kırk-beş yaşından genç, kardiyovasküler hastalığı olmayan, kardiyovasküler risk faktörleri daha az olan, kardiyak değerlendirmesi yeterli ölçüde yapılmış, bekleme listesine daha önce girmiş, ileri dönem diyabetik retinopati veya görme kaybı olmayan ya da göz komplikasyonları daha az olan, diyabetik nöropatisi olmayan ya da nöropati komplikasyonu daha hafif olan, üretken, meslek sahibi, ruhsal açıdan iyi, motive, ilk kez pankreas transplantasyonu yapılacak olan (önceden yapılmış ve kaybedilmiş pankreası olana göre), yakın mesafeden gelen, obez olmayan, sağ iliyak fossaya önceden böbrek takılmış olmayan, kan glukoz regülasyonu daha bozuk olan, böbrek transplantasyonu yakın zamanda yapılmış olan (PAK adayı olarak değerlendirmesi yeni yapıldığı için), sağ iliyak arterde daralma, duvar kalsifikasyonu olmayan ve aspirin ya da antikoagülan kullanmayan (kanama riski nedeniyle) hastaya öncelik verilebilir.

Hastanın transplantasyon merkezine en kısa zamanda ulaşması için gerekli planlamalar ve uyarılar yapılır.

Transplantasyon merkezine ulaşan hastanın anamnezi alınır, ayrıntılı muayenesi yapılır ve diyabetle ilişkili komplikasyonlar, kullandığı ilaçlar ve insülin rejimi gözden geçirilir. Aktif infeksiyon olup olmadığı kontrol edilir. Oral alımı kesilir ve kan glukoz düzeyine göre insülin gereksinimi İ.V. insülin ve glukoz infüzyonu ile sağlanır.

Pankreas transplantasyonu sonrası glisemik kontrol genellikle hemen elde edilmektedir. Birçok hastada ameliyat sırasında bile insülin gereksinimi ortadan kalkmaktadır. Erken postoperatif dönemde immünosupresif tedavinin bir parçası olarak yüksek doz (pulse) glukokortikoid kullanılması durumunda veya kullanılan diğer immünosupresif ilaçların diyabetojenik etkisiyle bir miktar hiperglisemi olabilir. Bu durumda yine İ.V. veya oral alıma geçince subkütan insülin verilerek regülasyon sağlanır.

### 71.3 PANKREAS TRANSPLANTASYONUNUN YARARLARI

Başarılı bir pankreas transplantasyonu sonrası kan glukoz düzeyi açlık ve toklukta normal seviyelerde seyrederek ve HbA1c düzeyi yıllarca normal kalır. Bir seride 15 yıl süreyle izlem sonunda HbA1c düzeyinin ilk ve son yılda hemen hemen aynı kaldığı bildirilmiştir (sırasıyla %4.68 ve %4.76). Ancak her vakada böyle mükemmel regülasyon sağlanamamakta, bazen kısmi insülin gereksinimi olmaktadır. Kan glukoz düzeyi regüle olan hastalarda da OGTT ile kısmen yetersiz bir insülin cevabı elde edilebilir. Bu durum kullanılan ilaçların beta hücreleri üzerine toksik etkisi nedeniyle olabilir<sup>32</sup>.

Pankreas naklinin SPK hastalarında insülin tedavisine göre sağ kalımı artırdığı bilinmektedir. PAK için sağ kalım yararı bu kadar net değildir. PAK'de hasta sağ kalımı bekleme listesinde olup konvansiyonel tedavi alanlar lehine veya benzerdir<sup>10,33,34</sup>. Bu nedenle PAK yapılması 2005 yılından beri ivme kaybetmiştir. Ancak sadece PAK yapılan hastalar değil, PTA ve SPK sayılarında daha az oranda da olsa azalma vardır. PTA'da da hasta sağ kalımı konvansiyonel tedavide (bekleme listesi) daha fazla görülmekte iken, son yıllarda bekleme listesinden daha iyi olduğuna dair sonuçlar mevcuttur<sup>10,35</sup>. Tip 1 diyabetli olup bekleme listesindekilerde 100.000 hasta yılında ölüm oranı 812 iken, PTA yapılanlarda 100.000 hasta yılında 312 ölüm bildirilmiştir<sup>36</sup>. Bu durum PTA için uygun hastaların pankreas naklinden fayda görebileceğini gösterir. Örneğin tekrarlayıcı ciddi hipoglisemik ataklar geçiren, hipoglisemiyi fark edemeyen tip 1 diyabetli hastalar için işe yarayacağı aşıkardır<sup>37</sup>. Bunun yanında tip 1 diyabetli olup sadece insülin kullanmasın diye pankreas transplantasyonu yapılması uygun değildir. Kullanacağı immünosupresiflerin yan etkisi insülininden çok daha fazladır. Pankreas naklinin nonüremik kişilerde sadece seçilmiş hastalar için uygun olduğu akıldan çıkarılmamalı, hastalara gereksiz umut verilmemelidir. PTA yapılanlarda graft sağ kalımı SPK'daki

oranların altında bildirilmektedir. Bu kısmen beraberinde böbrek transplantasyonu olmaması nedeniyle rejeksiyonun erken bir göstergesi olan kreatinin yükselmesinden yararlanılamayacağı için rejeksiyonun geç fark edilmesinden kaynaklanmaktadır. Ancak son zamanlarda graft sağ kalım oranları SPK ile kıyaslanabilir rakamlara gelmiştir (1 yılda %94 ve 3 yılda %84)<sup>38</sup>.

## 71.4 PANKREAS TRANSPLANTASYONUNUN DİYABET KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Pankreas organ transplantasyonu ile elde edilen öglisemi veya iyi kan glukoz kontrolünün -en azından teorik olarak diyabet komplikasyonlarının ilerlemesinin durmasına veya gerilemesine neden olması beklenir.

### 71.4.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar

Pankreas transplantasyonunun diyabetik retinopati üzerine etkilerinin incelendiği ilk raporlarda erken dönemde belirgin olumlu etkinin olmadığı, hatta diyabetik retinopatide kötüleşme gözlemlendiği bildirilmiştir<sup>39</sup>. Bu durum çalışmalarda hasta gruplarında ileri dönem retinopati hastalarının varlığı ile açıklanabilir<sup>40</sup>. Sonraki çalışmalarda son dönem göz hastalığı olanlar çıkarıldığında retinopatide çoğu hastada stabilizasyon ve bir kısmında düzelme bildirilmiştir<sup>41</sup>. Transplantasyon sonrası diyabetik retinopati ile ilişkili lezyonlarda gerileme genellikle 3 yıldan sonra görülmektedir<sup>39</sup>. Pankreas transplantasyonu körlüğü geri döndürmez.

Pankreas naklinin diyabetik nefropati üzerine etkisini araştıran bir çalışmada PTA yapılan tip 1 diyabetli hastalarda başlangıçta ve nakilden 5 yıl sonra böbrek biyopsisi yapılmış ve lezyonlarda gerileme olmasa da stabilizasyon sağlanmıştır. Aynı serinin 10 yıldan fazla öglisemi sonrası yapılan biyopsilerinde glomerüller, interstisyel ve tubuler lezyonlarda gerileme olduğu bildirilmiştir<sup>42,43</sup>.

Pankreas transplantasyonu ile motor ve duyuşal nöropatide de belirgin düzelme olmaktadır<sup>44,45</sup>. Transplantasyon sonrası daha önceden hipoglisemi semptomlarının farkına varamayan hastaların transplantasyondan sonra bu belirtileri tekrar fark edebildikleri görülmüştür<sup>35,46</sup>.

### 71.4.2 Makrovasküler Komplikasyonlar

Pankreas transplantasyonu kardiyovasküler sistemde olumlu etkiler yaratmaktadır. Transplantasyonun yerleşmiş aterosklerozu geri çevirmesi beklenemese de progresyonunu yavaşlatabilir. Kullanılan ilaçların da makrovasküler hastalık üzerine olumsuz etkileri olabilir. Nitekim transplantasyon sonrası 5. yılda serebrovasküler hastalık %33, koroner

arter hastalığı %41, periferik arter hastalığı %41 oranında görülmekte olup on yıl sonra bu oranlar sırasıyla %41, %50, %50 olarak bildirilmektedir<sup>47,48</sup>.

Pankreas transplantasyonu ile beraber sistolik kan basıncı, lipid metabolizması, ejeksiyon fraksiyonunda düzelme ve periferik arter hastalığında azalma bildirilmiştir<sup>35,47,48</sup>. SPK yapılan hastalarda tek başına böbrek transplantasyonu (KTA) yapılanlara göre 5 yılda kardiovasküler olaylarda anlamlı azalma yokken, 10 yılda miyokard infarktüsü, ampütasyon ve inme belirgin olarak daha düşük bulunmuştur<sup>48</sup>.

Bunların yanında hastaların transplantasyon sonrası özgüvenlerinin arttığı, kendilerini daha iyi hissettikleri, işlerine geri dönebildikleri, hatta sağlıklı çocuk doğurabildikleri görülmektedir. Hastalar hipo- ve hiperglisemiler yaşamamakta, insülin kullanmak zorunda kalmamakta, diyet kısıtlamalarından kurtulmakta ve sık kan glukoz düzeyi ölçümü yapmak zorunda kalmamaktadır<sup>49</sup>. Özellikle çok küçük yaşlardan beri insülin kullanan hastalarda transplantasyon sonrası insülin kullanmamak hastalar için yeni ve alışılması gereken bir durum olmaktadır.

## 71.5 TRANSPLANTASYON SONRASI PANKREAS KAYBININ NEDENLERİ

Ne yazık ki bazen transplante edilen pankreas erken ya da geç dönemde kaybedilmektedir. Gelişen cerrahi uygulamalarla transplantasyon sonrası teknik nedenli pankreas kaybı giderek azalmıştır (%8-9). Graft ven veya arterinde tromboz, infeksiyon, pankreatit, pankreas salgısı sızıntısı ve kanama en önemli graft kaybı nedenleri arasındadır<sup>10</sup>. Transplantasyon sonrası erken dönemde her gün doppler ile vasküler bağlantıların açık olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir. Bu sayede olası bir tromboz erkenden saptanarak müdahale edilebilir. Pankreas nakillerinde genel olarak venöz tromboz, arteriyel tromboza göre daha sık görülmektedir<sup>5</sup>.

İmmünolojik nedenli graft kaybı da sorun olmaya devam etmektedir. İmmünolojik nedenli doku reddi (rejeksiyon) nedeniyle pankreas kaybı son yıllarda belirgin olarak azalmıştır (1 yılda PTA için %6, PAK için %3.7 ve sPK için %1.8)<sup>10</sup>. Rejeksiyon öncelikle pankreas asiner hücrelerinde lenfosit infiltrasyonu ve ekzokrin fonksiyonlarda bozulma ile başlar, Langerhans adacıkları daha sonra etkilenir. Bu nedenle endojen insülin azalması ve kan glukoz yükselmesi rejeksiyonun oldukça ileri bir dönemini göstermektedir. Transplantasyon sonrası erken dönemde hastada ateş ve ağrı gibi klinik semptomların bulunması ve özellikle böbrek fonksiyonunda bozulma olması pankreas rejeksiyonu göstergesi olabilir<sup>50</sup>. SPK ve PAK'de serum kreatinin düzeyinin yükselmesi rejeksiyon için oldukça iyi bir göstergedir. Rejeksiyon genellikle her iki organda da görülmekte olup tek başına pankreas rejeksiyonu oldukça az görülmektedir. Mesane drenajı

yapılanlarda idrarda çok yüksek değerlerde olan amilaz ve lipaz düzeylerinde en az %50 düşme olmasının da rejeksiyonun erken göstergesi olabileceği kabul edilmekte ve böylece immunsupresif tedavinin gecikmeden başlanabileceği düşünülmektedir<sup>51</sup>. Mesaneye verilen ekzokrin salgının yarattığı sorunlar nedeniyle artık mesane drenajından çok enterik drenaj yapıldığı için avantajlı gibi görünen bu durumdan yararlanılamamaktadır. Enterik drenajda sıvı ve bikarbonat kaybı olmamakta, enzimlerin etkisiyle bağırsakta olumsuz bir durum gelişmemektedir. Aslında pankreas duktusunun nereye bağlanacağı erken teknik nedenli kayıplar dışında hasta ve pankreas graft sağ kalımı üzerine fazla etkili değildir<sup>10</sup>. Enterik drenajda serum amilaz ve lipaz düzeylerinde yükselme saptanması, iyi bir rejeksiyon göstergesi olabilir, ancak biyopsi yapılmış hastalarda rejeksiyon olmasına rağmen serum değerlerinde yükselme olmayabilir<sup>52</sup>.

Transplantasyon yapılmış graft pankreasa deneyimli ellerde açık veya perkütan biyopsi yapılması rejeksiyon hakkında bilgi sağlayabilir. Ancak bu işlem az sayıda merkezde yapılmaktadır<sup>53</sup>. Biyopsinin pankreas yerine yine kavadradan alınan ve mesaneye ağızlaştırılmış duodenumdan yapılmasının da rejeksiyonu tespit etmede oldukça değerli olduğu bildirilmektedir<sup>50</sup>.

Rejeksiyonun tespitinde pankreas salgısının sitolojisi, USG'de grafitin gri skala görüntüleri, doppler vasküler rezistif indeks hesaplanması, bilgisayarlı tomografi (BT) ve kontrastlı MR gibi yöntemler de kullanılmaktadır<sup>50</sup>. Pankreas rejeksiyonu varsa önce yüksek doz pulse glukokortikoid kullanılır, dirençli ataklarda ikinci kür ATG verilir. Ne yazık ki rejeksiyonların %82-100'ü glukokortikoide dirençli tiptedir. Şayet hümoral rejeksiyon düşünülüyorsa plazmaferez yapılabilir<sup>5</sup>.

Pankreas transplantasyonu sonrası pankreas ekzokrin salgısının batına sızması veya deriye fistüle olması zaman zaman karşılaşılan ve zor baş edilen durumlardandır. Bu salgının azaltılmasında veya tamamen kesilmesi için somatostatin veya analoglarından yararlanılabilmektedir.

Pankreas transplantasyonu sonrası enfeksiyon sıklığında artış görülmektedir. Enfeksiyon erken dönemde cerrahi, geç dönemde immünsupresyonla ilişkilidir. Mantar ve sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonları sık görülmektedir. Postoperatif dönemde akciğerde bakteriyel enfeksiyonlar, peripankreatik abse ve sepsis görülebilir. Bu gibi durumlarda yeniden laparotomiye ihtiyaç olabilmektedir<sup>5</sup>. Akciğer lezyonları progresif özellikte ise mantar ve tüberküloz akla gelmelidir. Mesane drenajlı olanlarda üriner enfeksiyona sık rastlanır.

Pankreas organ transplantasyonu sayılarında 2003-2004 tarihinden itibaren tüm dünyada azalma görülmektedir. Bu durum kısmen PAK sonuçlarının konvansiyonel tedaviden daha iyi olmadığı düşünülmesi sonrası, PAK sayılarının düşmesi ile açıklanabilir. A.B.D.'de 2010 yılında en az 1 pankreas transplantasyonu yapmış 130 merkez bulunmaktadır.

Yalnızca bir merkez 50'den fazla transplantasyon yapmış, 83 merkez ise 10'dan az transplantasyon yaptığını bildirmiştir<sup>9</sup>. Türkiye'de ise üniversite, devlet hastanesi ve özel hastane olmak üzere toplam 4 kurumda pankreas transplantasyonu yapılmaktadır. Düzenli transplantasyon yapılan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Transplantasyonu Merkezi'nde 2004 yılından beri 74 transplantasyon yapılmıştır. Bunlar arasında ülkemizdeki organ dağıtım kuralları ve canlı böbrek vericisinin daha kolay bulunabilmesi nedeniyle PAK sayısı (47), SPK sayısından (27) daha fazladır. Beş yıllık hasta ve pankreas sağ kalımı SPK için sırasıyla %94 ve %61; PAK için %97 ve %44 dır<sup>54</sup>. Bu oranlar PAK için bildirilen önceki olumsuz oranlardan daha yüksektir. Dinçkan ve ark., PAK'ın SPK ile karşılaştırılabilir sonuçlara sahip olduğunu ve hala birçok hasta için uygun tercih olduğunu ifade etmektedir<sup>54</sup>. Tüm Türkiye'de 2011 yılında 26, 2012'de 6, 2013'de 4 ve 2014'de 6, 2015 (ekime kadar) 3 pankreas transplantasyonu yapılmıştır. Giderek azalan pankreas transplantasyon sayıları düşündürücüdür. Bu durumdan sorumlu faktörler arasında yeterli donör olmaması, cerrahi problemler ve komplikasyonların fazla olması sebebiyle pankreas cerrahisi yapmak isteyen cerrah sayısının az olması gibi nedenler sayılabilir.

Sonuç olarak, tip 1 diyabetli hastaların sayısı giderek artmakta olan dünyada ve ülkemizdeki pankreas donör sayısı ihtiyacın çok altındadır<sup>55</sup>. Bu nedenle bağışlanan pankreasların en uygun alıcıya takılması büyük önem taşımaktadır. Gelecekte de pankreas transplantasyonu pankreas beta hücresi yerine geçebilecek alternatifler geliştirilinceye kadar az sayıdaki hasta için yüz güldürücü olmaya devam edecektir. Bu aşamada uygun hasta seçimi, takibi ve cerrahi sırasında deneyimin önemi nedeniyle pankreas transplantasyonu ile uğraşan endokrinolog ve cerrahların sayısının artması, bu konu ile uğraşan merkezlere hastaların ve pankreasın (böbrek ile beraber) yönlendirilmesi gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329(14): 977-86, 1993.
2. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*, 22(1): 99-111, 1999.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131): 837-53, 1998.
4. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, et al. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*, 61(6): 827-7, 1967.
5. Dinçkan A, Koçak H, Altunbaş, H. Pankreas ve Adacık Hücre Transplantasyonu. *Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi Transplantasyon Özel Sayısı*, 6(1): 112-7, 2013.
6. Park JB, Kim YH, Song KB, et al. Single-center experience with pancreas transplantation. *Transplant Proc*, 44(4): 925-8, 2012.
7. Sener A, Cooper M, Bartlett ST. Is there a role for pancreas transplantation in type 2 diabetes mellitus? *Transplantation*, 90(2): 121-3, 2010.
8. Gruessner AC, Gruessner RW. Pancreas transplant outcomes for

- United States and non United States cases as reported to the United Network for Organ Sharing and the International Pancreas Transplant Registry as of December 2011. *Clin Transpl*, 23-40, 2012.
9. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Study*, 8(1): 6-16, 2011.
  10. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, et al. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA*, 290(21): 2817-23, 2003.
  11. Sutherland DE, Radosevich D, Gruessner R, et al. Pushing the envelope: living donor pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 17(1): 106-15, 2012.
  12. Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol*, 9(9): 555-62, 2013.
  13. Fridell JA, Rogers J, Stratta RJ. The pancreas allograft donor: current status, controversies, and challenges for the future. *Clin Transplant*, 24(4): 433-49, 2010.
  14. Vinkers MT, Rahmel AO, Slot MC, et al. How to recognize a suitable pancreas donor: a Eurotransplant study of procurement factors. *Transplant Proc*, 40(5): 1275-8, 2008.
  15. Axelrod DA, Sung RS, Meyer KH, et al. Systematic evaluation of pancreas allograft quality, outcomes and geographic variation in utilization. *Am J Transplant*, 10(4): 837-45, 2010.
  16. Salvalaggio PR, Schnitzler MA, Abbott KC, et al. Patient and graft survival implications of simultaneous pancreas kidney transplantation from old donors. *Am J Transplant*, 7(6): 1561-71, 2007.
  17. Fridell JA, Mangus RS, Taber TE, et al. Growth of a nation part I: impact of organ donor obesity on whole-organ pancreas transplantation. *Clin Transplant*, 25(3): E225-32, 2011.
  18. Fridell JA, Mangus RS, Taber TE, et al. Growth of a nation part II: impact of recipient obesity on whole-organ pancreas transplantation. *Clin Transplant*, 25(4): E366-74, 2011.
  19. Qureshi MS, Callaghan CJ, Bradley JA, et al. Outcomes of simultaneous pancreas-kidney transplantation from brain-dead and controlled circulatory death donors. *Br J Surg*, 99(6): 831-8, 2012.
  20. Sammartino C, Pham T, Panaro F, et al. Successful simultaneous pancreas kidney transplantation from living-related donor against positive cross-match. *Am J Transplant*, 4(1): 140-3, 2004.
  21. Maglione M, Ploeg RJ, Friend PJ. Donor risk factors, retrieval technique, preservation and ischemia/reperfusion injury in pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 18(1): 83-8, 2013.
  22. Fridell JA, Mangus RS, Powelson JA. Organ preservation solutions for whole organ pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 16(1): 116-22, 2011.
  23. Patel SR, Hakim N. Prevention and management of graft thrombosis in pancreatic transplant. *Exp Clin Transplant*, 10(3): 282-9, 2012.
  24. Kimelman M, Brandacher G. Trends in immunosuppression after pancreas transplantation: what is in the pipeline? *Curr Opin Organ Transplant*, 18(1): 76-82, 2013.
  25. Cantarovich D, Vistoli F. Minimization protocols in pancreas transplantation. *Transplant Int*, 22: 61-8, 2009.
  26. Mineo D, Sageshima J, Burke GW, et al. Minimization and withdrawal of steroids in pancreas and islet transplantation. *Transplant Int*, 22: 2037, 2009.
  27. Ciancio G, Sageshima J, Chen L, et al. Advantage of Rapamycin Over Mycophenolate Mofetil When Used With Tacrolimus for Simultaneous Pancreas Kidney Transplants: Randomized, Single-Center Trial at 10 Years. *Am J Transplant*, 12(12): 3363-76, 2012.
  28. Boggi U, Vistoli F, Signori S, et al. A technique for retroperitoneal pancreas transplantation with portal-enteric drainage. *Transplantation*, 79(9): 1137-42, 2005.
  29. Everett JE, Wahoff DC, Statz C, et al. Characterization and impact of wound infection after pancreas transplantation. *Arch Surg*, 129(12): 1310-6, 1994.
  30. Robertson RP, Davis C, Larsen J, et al; American Diabetes Association. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 29(4): 935, 2006.
  31. Jiang A, Rowe N, Sener A, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: The role in the treatment of type 1 diabetes and end-stage renal disease. *Can Urol Assoc J*, 8(3-4): 135-8, 2014.
  32. Mora M, Ricart MJ, Casamitjana R, et al. Pancreas and kidney transplantation: long-term endocrine function. *Clin Transplant*, 24(6): E236-40, 2010.
  33. van Dellen D, Worthington J, Mitu-Pretorian OM, et al. Mortality in diabetes: pancreas transplantation is associated with significant survival benefit. *Nephrol Dial Transplant*, 28(5): 1315-22, 2013.
  34. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant*, 4(12): 2018-26, 2004.
  35. Dean PG, Kudva YC, Stegall MD. Long-term benefits of pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 13(1): 85-90, 2008.
  36. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, et al. All-cause mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes: the Allegheny County type 1 diabetes registry. *Diabetes Care*, 33(12): 2573-9, 2010.
  37. Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB, et al. Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes*, 39(7): 802-6, 1990.
  38. Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW. Pancreas transplantation in the United States: a review. *Curr Opin Organ Transplant*, 15(1): 93-101, 2010.
  39. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE, et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 318(4): 208-14, 1988.
  40. Bandello F, Vigano C, Secchi A, et al. Effect of pancreas transplantation on diabetic retinopathy: a 20-case report. *Diabetologia*, Suppl 1: S92-4, 1991.
  41. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M, et al. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. *Transpl Int*, 18(5): 619-22, 2005.
  42. Fioretto P, Mauer SM, Bilous RW, et al. Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet*, 342(8881): 1193-6, 1993.
  43. Mauer M, Fioretto P. Pancreas transplantation and reversal of diabetic nephropathy lesions. *Med Clin North Am*, 97(1): 109-14, 2013.
  44. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, et al. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med*, 322(15): 1031-7, 1990.
  45. Spadella CT, Lucchesi AN, Alberti S, et al. Early pancreas transplant improves motor nerve conduction in alloxan-induced diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 120(10): 567-72, 2012.
  46. Kendall DM, Rooney DP, Smets YF, et al. Pancreas Transplantation Restores Epinephrine Response and Symptom Recognition During Hypoglycemia in Patients With Long-Standing Type 1 Diabetes and Autonomic Neuropathy. *Diabetes*, 46: 249-57, 1997.
  47. Fiorina P, La Rocca E, Venturini M, et al. Effects of Kidney-Pancreas Transplantation on Atherosclerotic Risk Factors and Endothelial Function in Patients With Uremia and Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 50: 496-501, 2001.
  48. Biesenbach G, Königsrainer A, Gross C, et al. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl Int*, 18(9): 1054-60, 2005.
  49. Isla Pera P, Moncho Vasallo J, Torras Rabasa A, et al. Quality of life in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Clin Transplant*, 23(5): 600-5, 2009.
  50. Margreiter C, Pratschke J, Margreiter R. Immunological monitoring after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 18(1): 71-5, 2013.
  51. Nankivell BJ, Allen RD, Bell B, et al. Urinary amylase measurement for detection of bladder-drained pancreas allograft rejection. *Transplant Proc*, 22(5): 2158, 1990.
  52. Troxell ML, Koslin DB, Norman D, et al. Pancreas allograft rejection: analysis of concurrent renal allograft biopsies and posttherapy follow-up biopsies. *Transplantation*, 90(1): 75-84, 2010.
  53. Allen PD, Wilson TG, Grierson JM, et al. Percutaneous pancreas transplant fine needle aspiration and needle core biopsies are useful and safe. *Transplant Proc*, 22(2): 663-4, 1990.
  54. Dincan A, Aliosmanoglu I, Kocak H, et al. Pancreas survival in simultaneous pancreas-kidney and pancreas-after-kidney transplantations: a five-year follow-up report. *Ann Transplant*, 17(3): 14-9, 2012.
  55. Lawrence JM, Imperatore G, Dabelea D, et al. for the SEARCH For Diabetes In Youth Study Group. Trends in Incidence of Type 1 Diabetes Among non-Hispanic White Youth in the United States, 2002-2009. *Diabetes*, 1939, 2014.

# DİYABET TEDAVİSİNDE PANKREAS ADACIK TRANSPLANTASYONU VE ÜLKEMİZDEKİ DURUM

Uz. Dr. Müyesser SAYKI ARSLAN<sup>1</sup>, Uz. Dr. Nujen ÇOLAK BOZKURT<sup>1</sup>, Prof. Dr. Hasan ALTUNBAŞ<sup>2</sup>, Prof. Dr. Tuncay DELİBAŞI<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ANKARA

<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, ANTALYA

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi, Kastamonu Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Diyabet tedavisinde özellikle de tip 1 diyabet tedavisinde mevcut insülin uygulamaları kullanarak yaşam beklentisini azaltan ciddi komplikasyonlarla her zaman baş edememekteyiz. Bunların başında sık hipoglisemi atakları ve hipoglisemiyi hissedememe gelmektedir. Bazen de sıkı tedaviye rağmen diyabetik retinopati gibi organ kaybına neden olabilen komplikasyonlar ilerleyebilmektedir. Mevcut yoğun insülin uygulamalarının çaresiz kaldığı bu durumlarda hücresele tedavi yaklaşımları, özellikle de adacık hücre nakli, her geçen gün edinilen yeni tecrübelerle başarısı artarak uygulama alanı bulmuştur. Henüz araştırma tedavisi statüsünde de olsa son yıllarda bu alanda kayda değer başarılı sonuçlar bildirilmeye başlanmıştır. En sevindirici olanı beş yıllık insülin bağımsızlık oranı bazı hasta gruplarında %50'nin üzerine çıkarılabilmektedir. Kök hücre alanında hızla devam eden ilerlemelerinde yardımıyla diyabette adacık hücre nakli bazı hasta grupları için rutin tedavi seçeneklerinden birisi olma potansiyeli taşımaktadır.

Tip 1 diabetes mellitus hastalarında, kan şekeri kontrolünün, diyabetin kronik komplikasyonlarını azalttığı DCCT, EDIC çalışmaları ile bilinmektedir<sup>1,2</sup>. İnsülinin diyabet tedavisinde kullanıma girdiği tarihten itibaren neredeyse yüz yıl geçmiş, insülin çeşitliliği yıllar içinde artmış, uygulama şekilleri gelişmiştir. Hayvan kaynaklı insülinlerden rekombinant insan insülinine geçilmiş, insülin saflığı artmış, insüline bağlı yan etkiler azalmıştır. Önceleri yaygın olarak kullanılan kristalize ve NPH insülinler günümüzde yerini daha çabuk kana geçen çok kısa etkili ve uzun etkili analog insülinlere bırakmıştır. Hasta konforu açısından insülin kalemleri insülin enjektörlerinin yerini almıştır. Aralıklı sık insülin enjeksiyonları tip 1 diyabetikler yanında, giderek daha fazla sayıda tip 2 diyabetiklerin tedavi rejimi olmuştur. Devamlı insülin infüzyonu sağlayan insülin pompasının kullanımı da yaygınlaşmakta, teknolojik gelişmeler sayesinde daha fizyolojik insülin salgısının sağlanmasına doğru gidilmektedir. Fizyolojik insülin salınımını taklit etmeyi amaçlayan tüm bu yoğun insülin uygulama şekillerine rağmen tip 1 diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonu hala mükemmel bir şekilde kontrol altında değildir. Günlük pratikte kan şekeri regülasyonu için hastaların sık kan şekeri ölçümleri ve düzenli kontrollerinin yapılması gerekmekte, gerektiğinde dinamik şekilde insülin dozları ile ayarlama yapılması

zorunlu olmaktadır. Bu tedavi şekilleri ile yine de hastaların %10'unda bariz glisemi oynamaları ve hayatı tehdit eden ciddi hipoglisemi atakları görülmektedir<sup>3</sup>.

## 72.1 ALLOJENİK ADACIK TRANSPLANTASYONU

İnsülin replasmanına bir diğer alternatif, insülini üreten beta hücrelerinin replasmanıdır. Bu amaçla tüm pankreasın veya sadece beta hücrelerini içeren adacıkların transplantasyonu yapılmaktadır. Bu sayede kendi insülinini kendi yapan, kesintisiz insülin salgılayan, glukoz sensörü sayesinde zamanında ve yeterli insülin verebilen, gerektiğinde insülin sekresyonunu durduran ve hipoglisemiye yol açmayan bir sistem oluşturulmaktadır. Teorik olarak ideal bir alternatif gibi duran bu seçeneklerin pratikte kolay olmadığı bilinmektedir. Kısıtlı olan pankreas donör sayısı işlemin yaygınlaşmasına en büyük engel olarak durmaktadır. Ayrıca pankreas ve adacık dokusu alıcı kişi için yabancı dokuların ve reddedilmemeleri için devamlı immünespresif ilaçların kullanılması gereklidir. Bu da hastaları enfeksiyon, malignite ve organ yetmezliği gibi immünespresiflerin yan etkilerine maruz bırakmaktadır.

Pankreas adacık transplantasyonu işlemi; tüm pankreasın %1'ini oluşturan adacıkların pankreas dokusundan ayrıştırılması, saflaştırılması, steril olarak alıcıya verilmesini içeren oldukça zor ve zaman alan bir süreçtir. Bu süreç adacıkların ekzokrin dokudan mekanik ve enzimatikyolla ayrılması, dansite gradyentine göre pürifiye edilmesi, kültür ortamında bekletilmesi ve transplantasyon aşamalarından oluşur. Bunlar *Good Manufacturing Practice* (GMP) koşullarına göre hazırlanmış, mikrop barındırmayan özel bir alanda, steril koşullar altında gerçekleştirilir.

Adacıkların elde edildiği pankreasın kaynağı çoğunlukla kadavradır. Bu amaçla soğuk iskemi süresi uzun olmayan, yaş, beden kütle indeksi ve adacık nakil başarısını etkileyen diğer faktörler açısından uygun özelliklere sahip kadavralar tercih edilmektedir<sup>4</sup>. Ancak pankreas organ naklinin başarısı, adacık elde etmek için gerekli kadavra seçeneğini kısıtlamaktadır. Zaten kısıtlı olan pankreas daha çok organ nakli için tercih edilmektedir. Belirli merkezlerde çok daha az olarak canlı vericiden hemipankreatektomi yoluyla elde edilen pankreas da kullanılmaktadır. Bu işlemin verici için morbid olabilmesi bu konunun önündeki en önemli engeldir, dolayısıyla nadiren uygulanmıştır.

Transplantasyona verilecek adacıklar şu şekilde elde edilmektedir: Bir bütün olarak çıkarılan pankreas cerrahi olarak ek yapılarından ayrıldıktan sonra parçalara kesilerek mekanik ve enzimatik sindirim gerçekleştirilerek Ricordi tarafından tarif edilen Ricordi çemberine (Şekil 72.1) konur<sup>5</sup>. Burada uygun ısı koşullarında sallayarak (elle ya da cihaz ile) mekanik olarak ve enzimatik olarak adacıkların pankreasın eksokrin dokusundan ayrılması sağlanır. Sindirimde enzim

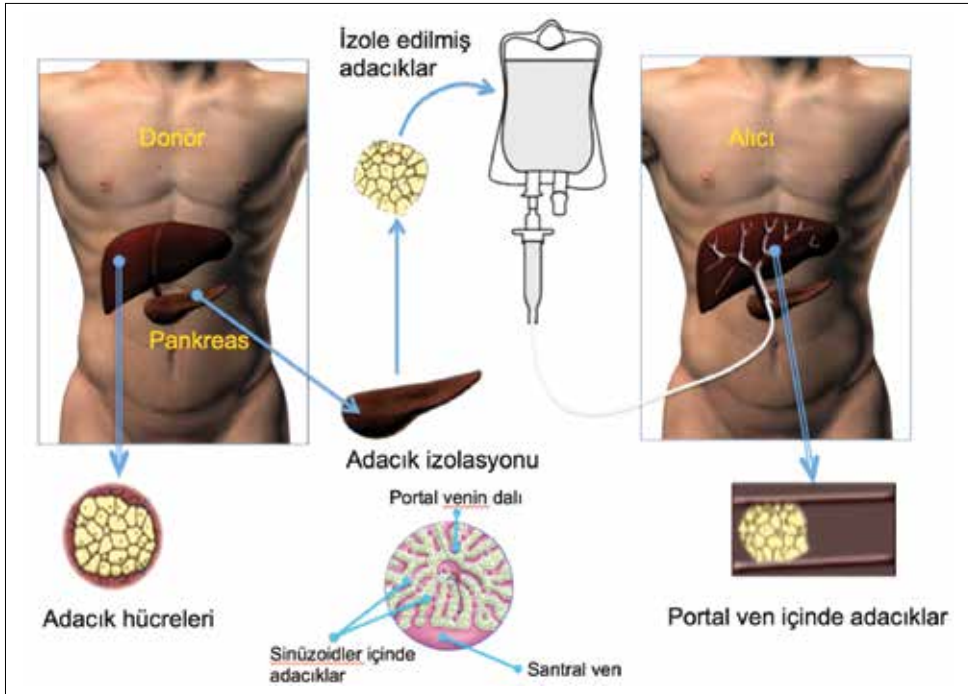


Şekil 72.1. Ricordi çemberi.



Şekil 72.2. Cobe hücre separatörü.

olarak kollajenaz, liberaz gibi enzimler kullanılır<sup>6</sup>. Dansite gradyentine (Ficoll) göre ayırma işlemi Cobe cihazında (Şekil 72.2) santrifüj ile yapılır ve asiner hücreler ile adacıklar ayrıştırılır. Ayrıştırılan adacıkların kantite ve kalite testleri yapılır. Kültür ortamında bekletilir. Bir pankreastan elde edilen total adacık volümü 1-2 ml'yi geçmez. Adacıkların boyutları farklı olduğu için adacık sayısı kg başına adacık ekivalanı (IE) olarak düzeltme yapılarak ifade edilir. Saflığı ve canlılığı kontrol edilen ve yeterli görülen adacıkların önceden hazırlanmış uygun alıcıya verilmesi işlemine geçilir. Başarılı bir transplantasyon için ideal olarak >900.000 adacık ekivalanının nakledilmesi gerektiği ifade edilmektedir<sup>7</sup>. Bu kadar adacık bir pankreasdan elde edilememekte, başarılı bir nakil için iki veya daha fazla pankreas gerekmektedir (Şekil 72.3).



Şekil 72.3. Adacık izolasyon ve nakil basamakları.

Bir kadavra pankreasından elde edilen ve bir enjektöre alınan adacıklar (perkütan kanül aracılığı ile ya da laparoskopi ile) portal vene yavaşça infüze edilir. Bu adacıklar hepatik sinüzoidlere takılır ve çoğu burada beslenmesini sürdürebilmektedir. Haftalar içinde vaskülarizasyon gelişir<sup>8,9</sup>. Adacıklar için doğal ortamı olmayan bu çevre bazı dezavantajlar içerir; örneğin, adacıkların immünsupresif ilaçlar ve çevresel toksinlere doğrudan maruziyeti nakledilen adacıkların ölümü ve fonksiyon kaybı için büyük risktir. Ayrıca '*Instant Blood Mediated Inflammatory Reaction*' (IBMIR) olarak ifade edilen ani inflamatuvar cevap da adacık kaybını arttırmaktadır. Ayrıca vücut için yabancı olan adacıkların tahribatı için immün sistemin saldırıları devam etmektedir. Tip diyabette görülen otoimmün aktivasyon diğer bir nedendir. Adacık transplantasyonu için hayvan ve insanlarda omentum poşu, pankreas, böbrek kapsülü altı, kemik iliği, kas içi, deri altı, gastrik submukoza gibi değişik hedef organlar kullanılmış, ancak hiç biri karaciğer portal sistemine verilen adacıklar kadar başarılı olmamıştır<sup>10-12</sup>. Karaciğere verilen adacıkların glukagon salgısının yeterli olmaması hipoglisemi sırasında glikojenoliz nedeniyle glukozu maruziyet nedeniyle olabilir. Bu nedenle karaciğer dışı bir dokunun daha uygun olacağına dair öneriler de vardır<sup>13,14</sup>. İnsanda adacık transplantasyonunun endikasyonları Tablo 72.1'de sunulmuştur.

1999 yılına kadar kayıtlı 447 adacık transplantasyonu bildirilmiştir. Bu hastaların yeterli sayıda adacık verilmesine rağmen bir yılda %8'inin insüliniz kalabildiği görülmüştür. Bu sürede C-peptid pozitifliği %28 oranındadır. Sonuçları çok başarılı olmayan bu çalışmalar bu konuda çalışanların şevkini kırarken, 2000 yılında Shapiro ve arkadaşlarının uyguladığı transplantasyon şekli ile tekrar umutlar yeşermiştir. Shapiro'nun kullandığı yöntemde immünsupresif tedavide glukokortikoid kullanılmamış, takrolimus, sirolimus, daklizumabdan oluşan kombinasyon kullanılmıştır. Bu rejim Edmonton protokolü olarak da bilinmektedir. İki ila dört donörden elde edilen 800.000 civarı adacık ile transplantasyon yapılan hastaların 1 yılda tamamı insüliniz kalabilmiş,

**Tablo 72.1. Adacık transplantasyonunun endikasyonları.\***

Tip1 DM
• 5 yıldan daha fazla diyabet süresi
• Bazal C-peptid <0.1 ng/ml yada stimüle C-peptid <0.3 ng/ml (karışık yemek ile)
• Yoğun insülin yada pompa uygulamasına rağmen tedavide başarısızlık
• Sık ve ciddi hipoglisemi atakları (Clarke skoru ve HYPO skoru ile değerlendirilir)
• Brittle (oynak diyabet) (Labilité indeksi ile değerlendirilir)
• Hipoglisemiyi hissetmeme
Böbrek transplantasyonu olan diyabetik hastalar
Pankreatektomi geçiren hastalar (kronik pankreatit, travmavd) (ototransplantasyon)

\* Adacık transplantasyonu halen 18-65 yaş aralığında uygulanmaktadır. Çocuklara uzun dönem immünsupresyon gerektirmesi nedeniyle önerilmemektedir.

kan şekeri öglisemik seviyelerde, dolayısıyla HbA1c'leri normal seyretmiştir<sup>15</sup>. Bu başarılı çalışmadan sonra tüm dünyada bu konuya olan ilgi yoğunlaşmış, bu konuda çalışan merkezlerin sayısı çoğunluğu Amerika Birleşik Devletleri'nde olmak üzere artmıştır. Ancak birinci yıldaki bu başarıya rağmen sonraki dönemde adacık kayıplarının artmasıyla ile çoğu hastanın kan şekeri yükselmiş ve insülin tedavisine kısmen veya tamamen geri dönmüşlerdir. Başlangıçta insülin bağımsızlığı median 15 ay sürmüş, 5 ve sonraki yıllarda %10-15'leri geçmeyen oranlarda insüliniz yaşam bildirilmiştir<sup>16</sup>.

Yine Shapiro ve arkadaşlarının dahil olduğu ve Edmonton protokolü kullanılan 9 ayrı merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre birinci yılda 36 hastanın 16'sında, üçüncü yılda sadece 1 hastada insüliniz yaşam bildirilmiştir. Tüm bunlara rağmen adacık transplantasyonu yapılan bu hastaların insüline kısmen veya yoğun tedavi şeklinde tamamen geçtikten sonra bile transplantasyondan önceki dönemlerine göre daha iyi kan şekeri kontrolü sağladıkları görülmüştür<sup>17</sup>. Dünyada bu konuda çalışan merkezlerin Edmonton ekibi ile aynı başarıyı gösterememesi adacık izolasyon ve transplantasyon teknikleri konusunda merkezin deneyiminin önemini göstermektedir.

Bir pankreasın etkin sayıda adacık eldesi için yetersiz olması yüzünden insülin bağımsızlığı için multipl (2-4) donör gerekliliği, daha başarılı sonuçları olan pankreas organ nakli gibi seçeneğin olması (insülin bağımsızlığı birinci yılda %81'e karşılık %70; ikinci yılda %55'e karşılık %55; üçüncü yılda %51'e karşılık %35 organ nakli lehine), alloimmünizasyon sorunu gibi nedenlerle bazı araştırmacılar bu konuya olan ilgilerini kaybetmişlerdir<sup>18</sup>. 2005 yılından sonra pankreas adacık izolasyon ve transplantasyonu ile uğraşan merkezlerin sayısı azalmaya başlamıştır. Bu konuya büyük emeği geçen Shapiro, çalışmaların devamının gerektiğini, başarı için insüliniz yaşam hedefi konmaması gerektiğini, hipogliseminin önlenmesinin bile önemli olduğunu bildirmiştir<sup>19</sup>. Transplantasyon sonrası dönemde, hastalarda kan şekeri kontrolünün daha iyi olması, hipogliseminin daha az görülmesi de önemli kazanımlardır. Tamamen insüline geçen hastalarda bile C-peptid varlığının devam etmesi insülin üreten hücrelerin hala var olduğunu göstermektedir. Bu hücrelerin kan şekeri kontrolünü sağlamada yeterli olmasa da glisemik oynaklık ve hipoglisemiyi önlemede (>% 70 hastada) oldukça etkili olduğu görülmektedir<sup>20</sup>.

2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avustralya ve Avrupa'da adacık hücre nakli yapılan merkezlerin verilerinin bir arada toplanmasını sağlamak amacıyla (*Collaborative Islet Transplant Registry-CITR*) ortak kayıt sistemi oluşturulmuştur. CITR kayıtları esas alınarak 1999-2012 yılları arasındaki adacık transplantasyon başarısını değerlendiren raporda 37 farklı transplantasyon merkezinden 686'sı sadece adacık, 178'i böbrek transplantasyonu sonrası veya eş zamanlı adacık transplantasyonu olmak üzere toplam 864 hastaya adacık transplantasyonu yapıldığı bildirilmiştir. Graft sürvisini iyi yönde etkilediği bildirilen

**Tablo 72.2. Graft sağ kalımını iyi yönde etkileyen faktörler.**

Alıcı
<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaşının 35'in üzerinde olması</li> <li>Panel reaktif antikor negatifliği</li> <li>HbA1c düzeyinin %8.5 altında olması</li> <li>Başlangıç trigliserid düzeyinin düşük olması</li> <li>LDL düzeyinin &lt;70 mg/dl</li> <li>Anti-adacık antikor negatifliği</li> <li>Transplan. önce kullanılan insülin dozunun düşük olması (&lt;43U/gün)</li> </ul>
Donör
<ul style="list-style-type: none"> <li>BMI'nin yüksek olması</li> <li>Yaşının düşük olması</li> </ul>
İzolasyon işlemi
<ul style="list-style-type: none"> <li>6 saatten fazla kültür yapılması</li> <li>Total adacık &gt;5.000 IEQ/kg</li> <li>UW, HTK, pulmozyme, termolizin kullanılması</li> <li>Sindirim için Serva/NB1 kollajenaz enzimi kullanılması</li> </ul>
İmmün tedavi
<ul style="list-style-type: none"> <li>IL-2 reseptör inh. ile indüksiyon</li> <li>T hücre depleasyonu yapanlar + TNF alfa inhibitörleri</li> <li>mTOR inh. ile remisyon tedavisi</li> <li>Kalsinörin inhibitörü + IMP dehidrojenaz inhibitörü</li> </ul>
Diğer
<ul style="list-style-type: none"> <li>Soğuk iskemi süresinin kısa olması</li> <li>Adacık canlılığının &gt;%88</li> </ul>

faktörler Tablo 72.2'de sıralanmıştır. Bu faktörlerden 4'ünün içeren (hasta yaşının 35'in üzerinde olması, günlük insülin ihtiyacının 43 ünitenin altına olması, immünsupresif olarak T-hücre depleasyonu yapıcı ya da TNF-alfa inhibitörü kullanan hastalar) 96 hastalık bir subgrup çalışmaya alındığında 5 yıllık insülden bağımsızlık oranı %55 olarak bulunmuştur. Graft sürvisini iyi yönde etkileyen faktörlerin (Tablo 72.2) hiçbirinin bulunmaması durumunda 5 yıllık insülden bağımsızlık oranı %25 olarak bildirilmiştir. İnsülin bağımsızlık süresinin uzaması yanında, HbA1c'de düşme, C-peptid düzeylerinde iyileşme gözlenmiştir ve ağır hipoglisemi sıklığında azalma olmuştur. Bu sonuçlar adacık izolasyon yöntemlerindeki gelişmelere ve daha başarılı immünsupresyon yöntemlerine bağlanmıştır<sup>21</sup>. Beş yıllık insülden bağımsızlık oranı %50'nin üzerinde olan merkezler Tablo 72.3'de sunulmuştur. 7 yılda %70 oranında insülden bağımsızlık başarısı elde eden merkezlerde vardır.

Adacık transplantasyonunda başarı göstergeleri ise Tablo 72.4'de sunulmuştur.

Pankreas adacık nakli pankreas organ nakline göre daha az invaziv bir prosedür olmasına rağmen komplikasyonsuz bir işlem değildir. Vena porta kataterizasyonu ve infüzyon sırasında cerrahi gerektiren kanama vb görülebilir. Portal hipertansiyon gelişebilir. Kullanılan immünsupresif ilaçlara bağlı nötropeni, enfeksiyonlara yatkınlık, karaciğer enzimlerinde ve kreatininde yükselme olabilir<sup>17</sup>. Multipl donörlerden elde edilen adacıkların nakli sonraki nakiller için (böbrek, pankreas organ nakli dahil) HLA sensitizasyonu ihtimalini

**Tablo 72.3. >4 yıl üzerinde insülin bağımsızlığı sağlayan merkezler.**

Sorumlu	Merkez	Yaklaşım	Yıl	Oran
Hering B	Minnesota	CD3,Thymo, Etanercept	2011	%70 (7 yıl)
Belin M	Minnesota	CD3,Thymo, Etanercept	2012	%50 (5 yıl)
Shapiro J	Edmonton	Alemtuzumab,Tac+MMF+ Etanercept+(Anakinra)		%58 (7 yıl)
Szot G	USCF	Thymo+Efalizumab or Beta + SRL or MMF	2012	%80 (4 yıl)
OI M	UIC	EP Tac/SRL or MMF + Exenatide + Etanercept	2012	%60 (5 yıl)
Pattou F	Lille	EP	2011	%50 (5 yıl)
Bemey F	Geneva		2011	%50 (5 yıl)

**Tablo 72.4. Başarılı transplantasyonun göstergeleri.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>İnsülden bağımsızlık</li> <li>Hipogliseminin düzelmesi</li> <li>C-peptid düzeyinde artma</li> <li>Hayat kalitesinde düzelmeye</li> <li>Kronik komplikasyonların ilerlememesi ve gerilemesi</li> </ul>
--

arttırmaktadır<sup>22</sup>. Bu durum sonraki nakiller için risk oluşturup, uygun graft bulunmasını zorlaştırabilir. Bu nedenle mümkün olduğunca az sayıda nakil yapılmasının önemi vardır. Son yıllarda tek donörle pankreas adacık transplantasyon çalışmaları konusunda yayınlar artmaktadır<sup>23,24</sup>.

Pankreas adacık naklinin sık hipoglisemiye giren, kronik komplikasyonları hızla gelişen, düşük hayat kalitesinde yaşayan hastalarda ve ayrıca renal transplantasyon yapılmış tip 1 diyabetik hastalarda zaten immünsupresif kullanıldığı için ve transplante böbreğin hiperglisemiye maruz kalması engellemek amacıyla tercih edilmesi mantıklı görülmektedir.

## 72.2 ADACIK TRANSPLANTASYONUNDA ÇÖZÜLMESİ GEREKEN SORUNLAR

Transplantasyon için gereken insan kadavra pankreası yeterli değildir. Ülkemizde her yıl 200-250 pankreas bağıışı yapıldığı göz önüne alındığında ve her hasta için 2 pankreas izolasyonundan elde edilen adacıkların nakli düşünüldüğünde, yılda en fazla 100 civarında diyabetik hastaya nakil mümkün gözükmemektedir. Nakil edilen adacıkların akut ve kronik immün rejeksiyondan korunması henüz yeterince mümkün olamamaktadır. Ayrıca tip 1 diyabetin otoimmünitesi de nakil edilen adacıklar için bir diğer risk faktörüdür. Kullanılan immünsupresif ajanların yan etkileri halen çözülmesi gereken problemlerden birisidir. Ayrıca bu ajanların nakil edilen



adacıklara da zarar vermesi söz konusudur. Klinik nakillerde engrafman yeri olarak halen kullanılan karaciğerin ideal bir nakil yeri olmaması diğer bir sorundur.

## 72.3 ADACIK TRANSPLANTASYONUNDA SORUNLARIN ÇÖZÜMÜNE YÖNELİK YAKLAŞIMLAR

Uygun donörlerden daha fazla adacık elde edilmesi, engrafmanın daha iyi olmasının sağlanması, immünsupresif ilaçların olumsuz etkilerinin azaltılması ve sonuçta pankreas organ naklinin başarısının yakalanması durumunda bir kadavradan elde edilen pankreas, organ nakli yerine adacık transplantasyonu için tercih edilebilir. Günümüzde adacık için seçilen donörler organ nakli için kullanılması düşünülmeyen marjinal pankreas donörleridir. Pankreas için uygun bir donör olarak önceden diyabeti olmayan; kilolu olan (daha fazla adacık bulunur), yağlı pankreasa sahip, kalp dolaşımı yeterli iken pankreasi çıkarılan, serebrovasküler olay dışı nedenle ölenlerin seçilmesi önerilmektedir<sup>25,26</sup>.

Adacık eldesinde daha standart sonuçlar alınan Liberase H1 (Roche), Liberase MTF, Collagenase NB1 (Serva), C1 collagenese (VitaCyte/Czyme/collagenese HA enzyme) gibi enzimlerin kullanılması<sup>27</sup>; soğuk iskemi zamanının kısa olması (8 saatten az olması); oksijenizasyonunun devamı için perflurokemikal ve UW solüsyonları içeren iki-tabakalı (two layer) metodla pankreasın transportunun yapılması<sup>28,29</sup>; adacık purifikasyonunda sukrozun sentetik polimeri olan Ficoll yerine Biocoll, Iodixanol gibi ayrıştırıcıların kullanılması<sup>30</sup>; adacıkların kültürde 4°C'de bekletilmesi, transplantasyonda adacıklar yanında pankreasın adacık dışı hücrelerinin de nakledilmesi<sup>31</sup> gibi öneriler mevcuttur.

Tek donörden elde edilen adacıklarla ilgili yapılan nakiller etkinlikleri hakkında şüpheler devam etse de umut vermektedir. ATG, daklizumab ve TNF- $\alpha$  inhibitörü olan etanercept ile tek donörlü insülin bağımsızlığı bildirilmiştir<sup>24</sup>. Etanercept bir çok önemli merkezin immünsupresyon protokolüne dahil edilmiştir<sup>32</sup>. AntiCD52 antikoru alemtuzumab ile oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir<sup>33</sup>.

Pankreasdan elde edilen adacıkların çoğunluğu, kültür, nakil sonrası hipoksi, beslenme bozukluğu, immünojenik saldırı vb nedenlerle kaybedilmektedir<sup>34</sup>. Bazı proangiogenik büyüme faktörleri (VEGF, HGF gibi) ile adacık vaskülarizasyonunda artma ve survisinde uzama elde edilmiştir<sup>35</sup>. IBMIR aracılığı ile doku faktörünün daha fazla ekspres edilmesi ve trombosit agregasyonu, kompleman aktivasyonu ve sonuçta adacık hasarı gelişmektedir<sup>36</sup>. Buna karşı dekstran sülfat veya heparinle anti-IBMIR stratejileri ile tek donörde %10'dan %40'a çıkan başarılar bildirilmektedir<sup>37,38</sup>. Transplante edilen adacıkların GLP-1 analogu verilmesinin daha iyi beta hücre fonksiyonuna neden olduğu

bildirilmiştir<sup>39</sup>. Viral vektörlerle XIAP (*X-linked inhibitor of apoptosis protein*)'in hedeflenmesi adacık ömrünün uzamasına yol açmıştır<sup>40</sup>. Son zamanlarda adacık hücrelerinin başka hücre grupları ile (endotel hücreleri, kemik iliği kök hücreleri, adipoz doku kök hücreleri ve sertoli hücreleri gibi) beraber kültüre edilip beraber transplantasyonun daha iyi anjiogeneze sebep olduğu, immün saldırıdan korunduğu, adacık kaybının az olması nedeniyle daha az adacık gereksinimine neden olduğu bildirilmiştir<sup>41</sup>. Bu alan umut vaat etmektedir.

Nakledilen adacıkların canlılıklarını ve fonksiyonlarını ne kadar süreyle sürdürdüklerini anlamak pek mümkün değildir. Oysa rejeksiyon gibi bir nedenle adacıkların çoğu kaybedildikten sonra kan şekeri yükselecektir. Bu ise oldukça geç bir safhadır. Bu dönemde yapılan immünsupresif müdahalelerin çoğu kez işe yaramamaktadır. Bu nedenle nakledildikleri yerde adacıkların canlılık ve fonksiyonunu takip edilecek metodlar gereklidir. Bu konuda araştırmalar devam etmektedir<sup>42</sup>.

Adacıkları immün saldırıdan korumanın bir diğer yolu da adacıkların çevresini oksijen ve besin maddelerinin içeri, insülinin dışarı geçmesine izin veren, ancak hücrel ve antikor aracılı immün saldırının elemanlarının geçmesine izin vermeyen aljinat gibi bir semipermeabl bir madde ile kaplanmasıdır (Enkapsülasyon). Özel metodlarla adacıklar tek tek alginatla kaplanmakta ve sonrasında bu adacıkların transplantasyonu yapılabilmektedir. Bu çalışmalar daha çok hayvan çalışmaları şeklindedir. Oksijenizasyonun yeterli olmaması, sitokinlerin membranı geçip adacık hasarına yol açması, enflamatuvar cevabın uzun dönemde galip gelmesi gibi sorunlar başıyıcı engellemektedir<sup>43</sup>.

Adacık kaynağının kısıtlı olması nedeniyle hayvanların adacıklarının transplante edilmesi gündeme gelmiştir (Xenotransplantasyon). Bunlar yoğun IBMIR, zoonoz problemi, daha yoğun immünsupresif gerekmesi gibi sorunlar nedeniyle hayvan çalışmaları düzeyinde kalmıştır<sup>44</sup>.

Alternatif transplantasyon alanlarının denenmesi diğer bir araştırma alanıdır. 2009 yılında diyabetik domuzlarda ilk başarılı gastrik submukoza adacık naklinin yapılmasından sonra 2015 yılı ilk çeyreğinde Dr. Shapiro kendisinin 500 üncü insan adacık grafitını gastrik submukozaya nakil yapmıştır. Bu naklin sonuçları bu alandaki ilerlemelere yol gösterecektir<sup>45,46</sup>. Gastrik submukozaya naklin avantajları; bu alanın fizyolojik drenaj olan portal vene boşalması, gastroskopi ile kolay nakil yapılabilmesi, lokal bir nakil olması nedeniyle lokal görüntüleme ve grafit biyopsisi mümkün olabilmesidir.

Yine Dr. Shapiro farelerde subkutan alana yuvarlak naylon bir katater implante ederek lokal bir neovasküler alan oluşturmuş daha sonra bu katateri uzaklaştırarak bu alana fare ve insan adacık nakli yaparak kalıcı bir enkapsülasyon cihazına gerek kalmadan farelerde diyabet tedavisinde başarılı sonuç almıştır<sup>47</sup>. Henüz insanlarda denenmemiştir.

## 72.4 ADACIK OTOTRANSPANTASYONU

Kronik pankreatit nedeniyle total pankreatektomi yapılacak hastalarda çıkarılan pankreasın adacıklarının benzer bir şekilde ayrıştırılması ve hastaya verilmesi diyabet gelişmesini önlemek için kullanılmıştır<sup>48</sup>. Bu yöntemde normoglisemi yıllarca sağlanabilmiş ve allograft adacık transplantasyonuna göre daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılığın nedenleri adacıkların kadavra pankreasından elde edilene göre daha kısa sürede hazırlanması, tip 1 diyabetiklerde olduğu gibi beta hücrelerine karşı otoimmün saldırının ve immünespresif kullanma gereğinin olmaması ile açıklanabilir<sup>49</sup>.

## 72.5 ÜLKEMİZDEKİ DURUM

Ülkemizde bu güne kadar (Kasım 2015) insanda pankreas adacık transplantasyonu yapılmamıştır. Bu konuda Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Prof. Dr. Tuncay Delibaşı başkanlığında kurulan ünite (ADACELL: Hücre Tedavisi, Rejeneratif Tıp ve Genomik Araştırma ve Uygulama Merkezi) alt yapı ve yetiştirilmiş personeli ile insan pankreas adacık hücre izolasyon, saflaştırma, kültür, mikroenkapsülasyon çalışmalarında büyük deneyim kazanmış ve klinik transplantasyona en yakın kurum olarak görülmektedir. Prof. Dr. Temel Yılmaz ve ekibinin başkanlığını yürüttüğü İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi (DİYAM: Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi)'nde adacık izolasyon ve saflaştırılmasında deneyim kazanma çalışmaları devam etmektedir. Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gen ve Tedavi Merkezi bünyesinde Prof. Dr. Salih Şanlıoğlu başkanlığında özellikle hayvan adacık izolasyon, saflaştırma ve viral vektörler ve inkretin hormonlar aracılığı ile adacıkların sürvilerinin artırılması çalışmaları yapılmaktadır.

Sonuç olarak; pankreas adacık nakli, seçilmiş gruplarda 5 yılda %55 oranında insülin bağımsızlığı ve %92 oranında C-peptid pozitifliği elde edilmesi ile hayatı tehdit eden diyabeti olan bir grup hastada önemli bir tedavi alternatifini olarak gelişmeye devam etmekte, özellikle tek pankreastan yeterli adacık eldesi, yeni nakil yerleri bulunarak nakli sonrası uygun ortam oluşturulma çabaları ve kök hücre araştırmalarının katkısı ile yeni adacık kaynaklarının gündeme gelmesi ile hala umut veren bir konu olmaya devam etmektedir.

### KAYNAKLAR

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329(14):977-86, 1993.
2. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*, 22(1):99-111, 1999.
3. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev*, 20(6):479-86, 2004.

4. Ichii H, Ricordi C. Current status of islet cell transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 16(2):101-12, 2009.
5. Ricordi C, Lacy PE, Scharp DW. Automated islet isolation from human pancreas. *Diabetes*, 38;Suppl 1:140-2, 1989.
6. McCall M, Shapiro AM. Update on islet transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(7), 2012.
7. Ryan EA, Lakey JR, Rajotte R, et al. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes*, 50(4):710-9, 2001.
8. Robertson RP. Update on transplanting beta cells for reversing type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 39(3):655-67, 2010.
9. Robertson RP. Islet transplantation a decade later and strategies for filling a half-full glass. *Diabetes*, 59(6):1285-91, 2010.
10. Wszola M, Berman A, Fabisiak M, et al. Trans Endoscopic Gastric Submucosa Islet Transplantation (eGSM-ITx) in pigs with streptozotocine induced diabetes - technical aspects of the procedure -preliminary report. *Ann Transplant*, 14(2):45-50, 2009.
11. Cantarelli E, Melzi R, Mercalli A, et al. Bone marrow as an alternative site for islet transplantation. *Blood*, 114(20):4566-74, 2009.
12. FFF-Christoffersson G, Henriksnäs J, Johansson L, et al. Clinical and experimental pancreatic islet transplantation to striated muscle: establishment of a vascular system similar to that in native islets. *Diabetes*, 59(10):2569-78, 2010.
13. Zhou H, Zhang T, Bogdani M, et al. Intrahepatic glucose flux as a mechanism for defective intrahepatic islet alpha-cell response to hypoglycemia. *Diabetes*, 57(6), 2008.
14. Merani S, Toso C, Emamaullee J, Shapiro AM. Optimal implantation site for pancreatic islet transplantation. *Br J Surg*, 95(12):1449-61, 2008.
15. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*, 343(4):230-8, 2000.
16. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes*, 54(7):2060-9, 2005.
17. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med*, 355(13):1318-30, 2006.
18. Ruggenenti P, Remuzzi A, Remuzzi G. Decision time for pancreatic islet-cell transplantation. *Lancet*, 371(9616):883-4, 2008.
19. Shapiro AM. Islet transplantation--the imperative need for continued clinical trials. *Nat Clin Pract Nephrol*, 4(12):662-3, 2008.
20. Lakey JR, Mirbolooki M, Shapiro AM. Current status of clinical islet cell transplantation. *Methods Mol Biol*, 333:47-104, 2006.
21. Collaborative Islet Transplant Registry. 2012 Annual Report. <http://www.citregistry.com>
22. Campbell PM, Senior PA, Salam A, et al. High risk of sensitization after failed islet transplantation. *Am J Transplant*, 7(10):2311-7, 2007.
23. Markmann JF, Deng S, Huang X, et al. Insulin independence following isolated islet transplantation and single islet infusions. *Ann Surg*, 237(6):741-9, 2003.
24. Hering BJ, Kandaswamy R, Ansit JD, et al. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA*, 293(7):830-5, 2005.
25. Saito Y, Goto M, Maya K, et al. The influence of brain death on tissue factor expression in the pancreatic tissues and isolated islets in rats. *Transplant Proc*, 41(1):307-10, 2009.
26. Ridgway D, Manas D, Shaw J, White S. Preservation of the donor pancreas for whole pancreas and islet transplantation. *Clin Transplant*, 24(1):1-19, 2010.
27. Shapiro AM. Islet transplantation in type 1 diabetes: ongoing challenges, refined procedures, and long-term outcome. *Rev Diabet Stud*, 9(4):385-406, 2012.
28. Kühtreiber WM, Ho LT, Kamireddy A, et al. Islet isolation from human pancreas with extended cold ischemia time. *Transplant Proc*, 42(6):2027-31, 2010.
29. Scott WE 3rd, O'Brien TD, Ferrer-Fabrega J, et al. Persufflation improves pancreas preservation when compared with the two-layer method. *Transplant Proc*, 42(6):2016-9, 2010.
30. Matsumoto S, Takita M, Chaussabel D, et al. Improving efficacy of clinical islet transplantation with iodixanol-based islet purification, thymoglobulin induction, and blockage of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . *Cell Transplant*, 20(10):1641-7, 2011.

31. Webb MA, Dennison AR, James RF. The potential benefit of non-purified islets preparations for islet transplantation. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 28:101-14. R, 2012.
32. Takita M, Matsumoto S, Shimoda M, et al. Safety and tolerability of the T-cell depletion protocol coupled with anakinra and etanercept for clinical islet cell transplantation. *Clin Transplant*, 26(5):E471-84, 2012.
33. Froud T, Baidal DA, Faradji R, et al. Islet transplantation with alemtuzumab induction and calcineurin-free maintenance immunosuppression results in improved short- and long-term outcomes. *Transplantation*, 86(12):1695-701, 2008.
34. Korsgren O, Lundgren T, Felldin M, et al. Optimising islet engraftment is critical for successful clinical islet transplantation. *Diabetologia*, 51(2):227-32, 2008.
35. Golocheikine A, Tiriveedhi V, Angaswamy N, et al. Cooperative signaling for angiogenesis and neovascularization by VEGF and HGF following islet transplantation. *Transplantation*, 90(7):725-31, 2010.
36. Koh A, Senior P, Salam A, et al. Insulin-heparin infusions peritransplant substantially improve single-donor clinical islet transplant success. *Transplantation*, 89(4):465-71, 2010.
37. Cabric S, Sanchez J, Lundgren T, et al. Islet surface heparinization prevents the instant blood-mediated inflammatory reaction in islet transplantation. *Diabetes*, 56(8):2008-15, 2007.
38. Schmidt P, Magnusson C, Lundgren T, et al. Low molecular weight dextran sulfate is well tolerated in humans and increases endogenous expression of islet protective hepatocyte growth factor. *Transplantation*, 86(11):1523-30, 2008.
39. Padmasekar M, Lingwal N, Samikannu B, et al. Exendin-4 protects hypoxic islets from oxidative stress and improves islet transplantation outcome. *Endocrinology*, 154(4):1424-33, 2013.
40. Emamaullee JA, Rajotte RV, Liston P, et al. XIAP overexpression in human islets prevents early posttransplant apoptosis and reduces the islet mass needed to treat diabetes. *Diabetes*, 54(9):2541-8, 2005.
41. Deters NA, Stokes RA, Gunton JE. Islet transplantation: factors in short-term islet survival. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 59(6):421-9, 2011.
42. Campbell PM, Salam A, Ryan EA, et al. Pretransplant HLA antibodies are associated with reduced graft survival after clinical islet transplantation. *Am J Transplant*, 7(5):1242-8, 2007.
43. O'Sullivan ES, Vegas A, Anderson DG, Weir GC. Islets transplanted in immunoisolation devices: a review of the progress and the challenges that remain. *Endocr Rev*, 32(6):827-44, 2011.
44. van der Windt DJ, Bottino R, et al. Clinical islet xenotransplantation: how close are we? *Diabetes*, 61(12):3046-55, 2012.
45. Echeverri GJ, McGrath K, Bottino R et al. Endoscopic gastric submucosal transplantation of islets (ENDO-STI): technique and initial results in diabetic pigs. *Am J Transplant*, 9(11):2485-96, 2009.
46. Shapiro JMA. Islet transplantation Update. ADA Kongresi, 2015, Boston.
47. Pepper AR, Gala-Lopez B, Pawlick R, et al. A prevascularized subcutaneous device-less site for islet and cellular transplantation. *Nat Biotechnol*, 33(5):518-23, 2015.
48. Najarian JS, Sutherland DE, Baumgartner D, et al. Total or near total pancreatectomy and islet autotransplantation for treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg*, 192(4):526-42, 1980.
49. Robertson RP, Lanz KJ, Sutherland DE, Kendall DM. Prevention of diabetes for up to 13 years by autoislet transplantation after pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Diabetes*, 50(1):47-50, 2001.



Prof. Dr. Salih ŞANLIOĞLU

Akdeniz Üniversitesi Gen ve Hücre Tedavi Merkezi, ANTALYA

### ÖZET

Glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1), pankreas beta hücrelerinden glukoz indüklü insülin sekresyonunu tetikleyerek insülinotropik etki gösteren bir inkretin hormonudur. Pankreas delta hücrelerinden somatostatin salınımını tetikleyerek alfa hücrelerinden glukagon salınımını baskılar. Ayrıca iştah kaybı, gıda alımının azalması ve gastrik boşalmanın yavaşlamasıyla oluşan kilo kaybının dışında, miyokard performansının artması, infarktüs alanının daralması ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarında endotelial fonksiyonların düzenlenmesi gibi yararlı etkiler sergiler. Bunların haricinde beta hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını tetiklemek, beta hücre apoptozunu engellemek gibi fonksiyonları da vardır.

İnkretin yanıtının yetersizliği (%60 oranında bir düşüş) T2DM hastalarında görülen en temel bozukluklardan biri olduğundan, GLP-1 gen nakli yoluyla bu yetersizliğin giderilmesi cazip bir deneysel gen tedavi metodu olarak karşımıza çıkar. Başlangıçta pankreasa doğrudan etkin bir biçimde gen transferi yapılması konusunda karşılaşılan teknik zorluklar, GLP-1 aracılı *in vivo* gen transferi çalışmalarının başarısını oldukça sınırlamıştır. Son zamanlarda gen aktarımı için farklı tekniklerden ve çeşitli gen transfer vektörlerinden faydalanmaya yönelik kaydedilen yeni gelişmeler sayesinde, T2DM deneysel hayvan modellerinde, GLP-1 gen naklinin terapötik etkinliğinin daha etkin olarak değerlendirilmesi sağlanmıştır.

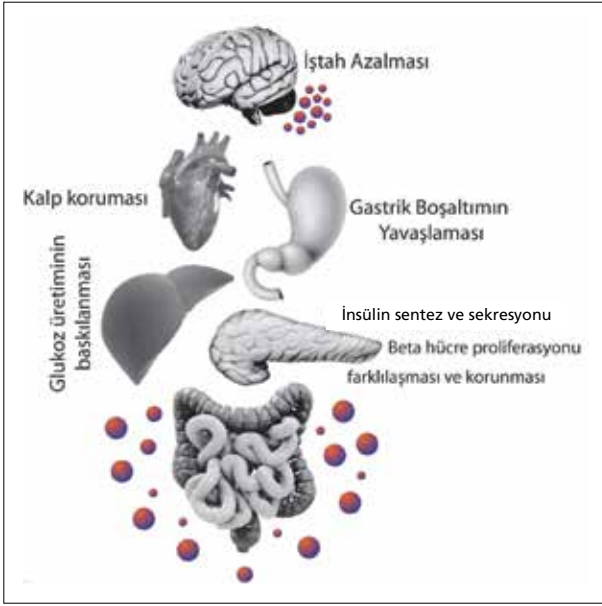
Sonuç olarak, yeni yapılan gen terapi çalışmaları ile GLP-1 peptid ve analoglarının glukoz toleransının gelişmesi, hipergliseminin düzeltilmesi, iştahın baskılanması ve gıda alımının azalmasına bağlı olarak ağırlık kaybına sebep olması gibi birçok klinik yararı deneysel hayvan modellerinde de tekrarlanabilmiştir. Bunun yanında, GLP-1 odaklı gen terapisi insülin duyarlılığının dışında, uygulama yapılan deneklerde adipokin profillerinde bariz değişimlere yol açarak obezite ile indüklenmiş T2DM ile ilişkili abdominal ve hepatik yağlanmayı da azaltmayı başarmıştır.

### 73.1 GİRİŞ

İnkretin etkisi, oral yolla alınan karbonhidratların, intravenöz yolla verilen glukozla oranla intestinal hormon aracılı insülin sekresyonunu daha fazla artırması olarak tanımlanır<sup>1</sup>. Bu hormonlar, pankreas beta hücrelerinden glukoz ile indüklenmiş insülin sekresyonunu (insülinotropik etki) tetiklemek üzere intestinal mukozadan salınır. Dolayısıyla, inkretin hormonlar periferik dokulara glukoz transferine yardımcı olarak postprandiyal glukoz seviyelerinin belirli düzeylerde tutulmasında önemli rol oynar<sup>2</sup>. Gastrik inhibitör polipeptid/glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve GLP-1, insanlarda postprandiyal glukoz-bağımlı insülin sekresyonunun %70'inden sorumlu olan insülinotropik etkili inkretin hormonlardır<sup>3</sup>. İnsülinotropik aktivitenin kalanı ise

kısmen, vazoaktif intestinal peptid (VIP) ve pitüiter adenilat siklaz-aktifleştirici peptid (PACAP) gibi nörotransmitterlere dayandırılabilir<sup>4,5</sup>.

Glukagon-benzeri peptid-1, glukoz homeostazının düzenlenmesinde görev alan iki önemli bağırsak-kökenli inkretin hormondan birisidir (Şekil 73.1). GLP-1'in insülinotropik aktivitesi, prelinik ve klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır<sup>6,7</sup>. Öğünlerden sonra, GLP-1 kan dolaşımına salınarak G protein kenetli reseptör (GLP-1R) aracılığıyla, glukoz-bağımlı insülin salınımını ve pankreas beta hücrelerinde insülin biyosentezini stimüle eder<sup>8</sup>. GLP-1 sekresyonuna neden olan etkili ajanlar karbonhidratlardır, ancak proteinler ve yağlar da GLP-1 sekresyonuna katkı sağlar<sup>9,10</sup>. İnsülinotropik faaliyetin dışında, GLP-1 glukagon salınımını baskılar ve yaşa bağlı gelişen glukoz intoleransında iyileştirici etki gösterir<sup>11</sup>.

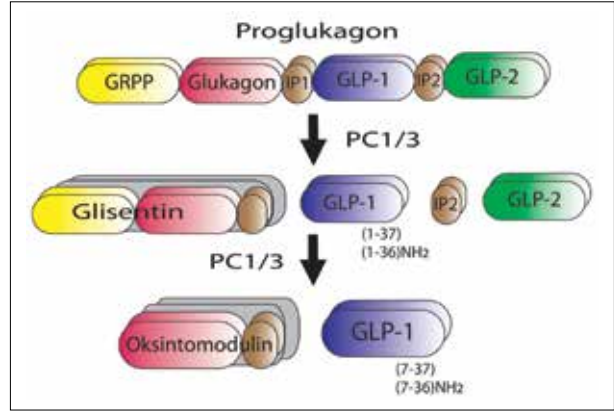


Şekil 73.1. GLP-1 peptidinin majör antidiyabetik özellikleri<sup>113</sup>. GLP-1 (resimdeki sferik moleküller), hem kalın bağırsakta (ileum) yerleşmiş intestinal L hücrelerinden salgınır, ve hem de arka beyinde primer olarak soliter traktın nükleusunda üretilir. GLP-1'in ana hedef organları, pankreas, karaciğer, mide, kas, adipoz doku ve beyindir. GLP-1 ayrıca, pankreasta delta hücrelerinden somatostatin sekresyonunu uyarırken alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar. Bunun dışında, GLP-1 gastrik asit sekresyonunu azaltır. Adipoz ve kas dokusunda GLP-1'in etkisi görsellik açısından yığılma yaratmaması için şekile dahil edilmemiştir.

Buna ek olarak, GLP-1 hücre farklılaşmasına<sup>12</sup> ve beta hücre kütlelerinde artışa<sup>13</sup> yol açan mitojenik etkilere sahiptir. Gastrointestinal hareketliliğin azalması ve merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinden etki göstererek iştah ve gıda alımının azalmasına bağlı olarak kilo kaybına sebebiyet verir<sup>14</sup>. Son olarak, miyokard iskemisi ve kalp yetersizliği hastalarında GLP-1'in yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir<sup>15</sup>.

Tip 2 diyabet hastalarında yapılan izoglisemik glukoz tolerans testleri açıkça göstermektedir ki, sağlıklı kontrol bireylere göre T2DM hastalarında inkretin etkisi %50 oranında azalmıştır<sup>16</sup>. Dolayısıyla, inkretinler postprandiyal glukoz dolaşımının ana modülatörleri olduğundan, inkretin yanıtının kaybı, T2DM hastalarında kesin olarak glukoz intoleransına yol açmaktadır. İlginç bir şekilde, T2DM hastalarında, postprandiyal GIP sekresyonu değişmezken, öğün sonrası oluşan GLP-1 yanıtı, oldukça azalmıştır<sup>17</sup>. Ek olarak, T2DM hastalarında GIP uygulaması ile inkretin yanıtı alınmazken GLP-1'in insülinotropik etkisi muhafaza edilmiştir<sup>18</sup>. T2DM hastalarında, azalmış beta hücre yanıtı, GLP-1 infüzyonu ile geri kazanılabildiğinden<sup>19</sup>, GLP-1, T2DM tedavisi için terapötik bir ajan olarak değerlendirilmektedir.

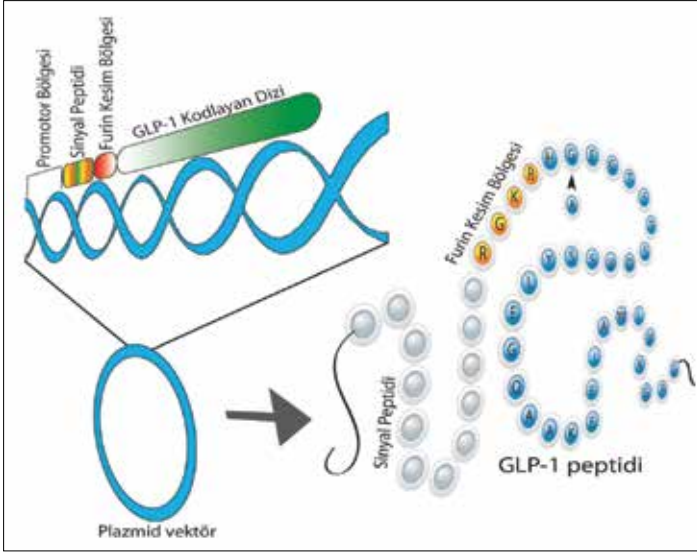
Glukagon-benzeri peptid-1, 180 amino asitten oluşan bir prohormon olan proglukagonun bir parçası olarak sentezlenmektedir<sup>20</sup>. GLP-1 ile birlikte, proglukagon



Şekil 73.2. Bağırsak L hücrelerinde proglukagon işleme süreci<sup>108</sup>. Bağırsakta prohormon konvertaz 1/3 (PC1/3) aktivitesi ile işlem sürecine giren proglukagon; glisentin, GLP-1<sub>1-37</sub> ve/veya GLP-1<sub>1-36</sub> amide, Ara Peptid 2 (IP-2) ve GLP-2 üretilir. Daha sonra yine PC1/3 enzim aktivitesiyle glisentin ve GLP-1'den oksintomodulin ve GLP-1<sub>7-37</sub> ve/veya GLP-1<sub>7-36</sub> amide oluşturulur.

fragmanından glukagon, GLP-2, glisentin ve oksintomodulin gibi farklı küçük peptidler de kodlanmaktadır (Şekil 73.2). Preglukagonun, farklı posttranslasyonel işlem sürecine girmesiyle, bağırsak ve pankreasta sırasıyla, GLP-1 ve glukagon üretilir<sup>21</sup>. Post-translasyonel süreç, iki farklı dokuda spesifik olarak eksprese edilen iki prohormon konvertaz aracılığıyla gerçekleşir. Bu prohormon konvertazlar, pankreasta PC2<sup>22</sup> ve bağırsak L hücrelerinde PC3'tür<sup>23</sup>. Ek olarak, GLP-1, arka beyinde, primer olarak soliter traktın nükleusunda üretilir ve gıda alım mekanizmasını düzenler<sup>24,25</sup>. Gıda alımının azalması, öğün sıklığı, yeme isteği gibi, GLP-1'in gıda alımı ile ilişkili faydalarından sorumlu olan üretim, esas olarak beyinsapı nöronlarında gerçekleşen GLP-1 üretimidir<sup>25-28</sup>.

Glukagon-benzeri peptid-1, hipoglisemiye neden olmaksızın, etkin bir şekilde glukoz ile indüklenmiş insülin salınımını uyarır<sup>29</sup>. Ancak, GLP-1 yaygın bir serin proteaz olan DPP-4 ile hızla kesime uğradığından, biyolojik yarı ömrü oldukça kısadır (2-3 dakika). Bu özellik, sık sık injeksiyon gerektirmesi veya daha fazla miktarlarda kullanılması gerekliliğinden dolayı GLP-1'in terapötik kullanımını sınırlandırmaktadır<sup>3</sup>. Biyolojik ömrü kısa olan GLP-1'in bu özelliğini telafi etmek amacıyla biyolojik olarak aktif GLP-1 üretiminin ve sekresyonunun sağlanması için viral ve viral olmayan gen aktarım teknolojileri geliştirilmiştir<sup>30</sup>. Preproglukagon transgeninin öngörülemez bir glukagon üretimi veya fonksiyonu tam olarak bilinmeyen diğer peptidlerin üretimine yol açabilme potansiyeli dolayısıyla, gen transfer deneylerinde tüm preproglukagon cDNA'sının aktarımı yerine, sadece GLP-1 kodlayan sekans, GLP-1<sub>7-37</sub>'nin aktarımı tercih edilmektedir (Şekil 73.3). Ayrıca, GLP-1 reseptörünün bağlanması için GLP'in ilk 2 aminoasidi oldukça önemli olduğundan, metiyonin başlangıç kodunu içeren, GLP-1<sub>7-37</sub> kodlayan yapıların, bir DNA sentezleyici yardımıyla sentezlenmesi gerekmektedir. Peptidin salınımından önce aktif formunun üretilebilmesi



Şekil 73.3. GLP-1'i kodlayan gen terapi vektör tasarımı<sup>113</sup>. Transgen ekspresyonunu hedef organa sınırlamak için hücre spesifik promotor kullanılır (örn. insülin promotörü). Psödodipleme yoluyla epitop hedefleme ve viral vektörlerin alternatif serotiplerini kullanma dokuya özgün gen sentezi için gereklidir. GLP-1'in sekretuar yollara yönlendirilmesi için farklı sinyal peptitleri tercih edilebilir. Furin kesim bölgesi, GLP-1'in sinyal peptidinden ayrılması için gereklidir. Alanin (Ala) aminoasidinin Glisin (Gli) ile yer değiştirilmesi ile, DPP-4 kesimine dirençli GLP-1 elde edilir.

için, GLP-1 kodlayan yapının başındaki aminoasitlerin, furin endopeptidazları tarafından uzaklaştırılabilmesi amacıyla, GLP-1 cDNA'sına, başlangıç kodonunu takiben bir furin tanıma bölgesi (RGRR) yerleştirilir. Son olarak, GLP-1 peptidinin endokrin-dışı dokularda üretiminin ve salınımının gerçekleşmesi için GLP-1'in sekretuar yollara yönlendirilmesi ve post-translasyonel işleme sürecinin bir sinyal peptidaz aracılığıyla gerçekleşmesi gerekmektedir. Bu amaçla oluşturulacak yapıya bir sekretuar sinyal peptidinin dahil edilmesi gerekmektedir. Tüm bunların ışığında bu yazıda, diyabet tedavisi amacıyla GLP-1 cDNA'sının aktarımını konu alan gen terapi-sindeki son gelişmeler vurgulanmaktadır.

## 73.2 VİRAL OLMAYAN GEN TRANSFERİ YAKLAŞIMLARI

**Plazmidler:** Diyabetik hayvanlarda *in vivo* GLP-1 gen aktarımının sonuçlarını değerlendirmek amacıyla, plazmid tabanlı bir gen aktarım metodu geliştirilmiş<sup>31</sup> ve bu amaçla başlangıç kodonu ile GLP-1'i kodlayan bölge arasına bir furin ayrılma/tanıma bölgesi yerleştirilerek modifiye bir GLP-1<sub>7-37</sub> cDNA'sı oluşturulmuştur. Zucker diyabetik sıçanlara (ZDF) polietilenimin/pGLP1 kompleksinin intravenöz tek doz injeksiyonu sonucunda, glukoz ile indüklenmiş insülin salınımında artış ve iki hafta süreyle kan glukoz seviyelerinde düşüş gözlenmiştir. GLP-1 ekspresyonunda artış sağlamak amacıyla, furin tanıma bölgesi içeren GLP-1<sub>7-37</sub> cDNA'sı taşıyan plazmid, NF-κB bağlama bölgeleri içeren bir SV40 promotor bölgesi ile birleştirilmiştir<sup>32</sup>. Polietilenimin/pGLP1 kompleksinin, diyet ile indüklenmiş obez (DIO) farelere, sistemik tek doz injeksiyon ile uygulanması sonucunda insülin sekresyonunda artış, ve iki haftadan daha uzun süreyle kan glukoz seviyelerinde düşüş gözlenmiştir.

Glukagon-benzeri peptid-1'in kısa ömrü ve aktarımının bağırsak dışı yollardan yapıma zorunluluğu dolayısıyla, GLP-1'in terapötik etkisini uzatmak ve arttırmak için, aktif insan GLP-1'i ve fare IgG1 ağır zincir sabit bölgeleriyle (GLP1/Fc) bir füzyon proteini oluşturulmuştur<sup>33</sup>. IgG-Fc homodimerizasyonu, doğal GLP-1'e kıyasla daha uzun yarı ömre sahip, bivalent GLP-1 peptid ligandlarının formasyonuna yol açmıştır. Oluşan bu büyük moleküler ağırlığa sahip homodimerler, renal klirensi yavaşlatıp konjuge peptidinde degradasyonunu azaltmıştır. GLP-1/Fc füzyon proteinin aktarımından üç ay sonra *db/db* farelerde, açlık kan glukoz seviyelerinin normalizasyonu ile birlikte, glukoz ile indüklenmiş insülin sekresyonunun arttığı ve glukagon salınımının azaldığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar, GLP-1/Fc plazmid injeksiyonunun anti-diyabetik etkilerinin gözlenmesinin zaman aldığını göstermektedir. Bununla birlikte, GLP-1/Fc füzyon proteini kan-beyin bariyerini geçemediğinden, bu uygulama vücut ağırlığı ve periferik insülin duyarlılığı üzerine herhangi bir etki göstermemiştir.

Plazmid DNA ile yoğun elektrostatik etkileşimlere girerek plazmid DNA'sının nükleazların saldırısından korunmasını sağlayan katyonik polimerlerin bu özelliklerinden yararlanmak amacıyla kitosan tabanlı bir gen aktarım sistemi geliştirilmiştir<sup>34</sup>. Ek olarak, kitosan bazlı nanopartiküller, sıkı intraselüler bağlantı bölgelerinden geçebilecek kadar küçük olduklarından, hücre içerisine girerek GLP-1 kodlayan plazmid DNA'sının aktarımını sağlayabilir<sup>35</sup>. Furin tanıma bölgesi ve cytomegalovirus (CMV) promotor bölgesi içeren ve GLP-1'i kodlayan bir plazmid DNA'sı ile oluşturulmuş kitosan bazlı nano-kompleksler 12 haftalık, ZDF-diyabetik sıçanlara uygulanmış ve bu nano-komplekslerin terapötik etkinlikleri değerlendirilmiştir<sup>36</sup>. Kitosan-GLP-1 nanopartikülleriyle yapılan 5 injeksiyonun ardından 49 gün sonra plazma GLP-1 miktarlarında belirgin bir artış gözlenmiştir. Uygulama yapılmış sıçanların glukoz toleransında gelişme görülmesine ve ağırlık kazanımlarında azalma olmasına

rağmen dolaşımdaki insülin artışının geçici olduğu ve son injeksiyondan sonra sadece 14 gün sürdüğü belirlenmiştir. İlginç bir şekilde, nano-komplekslerin subkütan (s.c.) injeksiyonu, intramüsküler (i.m.) gen aktarımına göre daha etkili olmuştur. Bu durum, injeksiyon bölgesinde oluşan bir inflamatuvar reaksiyonun vektör yayılımını engelleyici bir etki göstermiş olmasından kaynaklanmış olabilir. Son zamanlarda yapılan bir *in vitro* çalışmada, spesifik kitosan formülasyonları aracılığıyla doğal GLP-1, s-4 dirençli GLP-1 analogları ve DPP-4 mRNA hedefli siRNA moleküllerinin aktarımı araştırılmıştır<sup>37</sup>. Kitosan formülasyonları aracılığıyla etkin bir şekilde nükleik asit aktarımı yapılan hücre hatlarında, doğal GLP-1'e kıyasla, DPP-4 dirençli GLP-1 analoglarında 5 kat daha fazla artış gözlenmiştir. Ek olarak, kitosan formülasyonları kullanılarak gerçekleştirilmesi amaçlanan DPP-4 gen susturma yaklaşımı başarılı olmuş ve ticari olarak kullanılan lipoplex DharmaFECT molekülüne göre bu yaklaşımla daha düşük toksisite gözlenmiştir.

Eksendin-4 (Eksenatid), daha uzun yarı ömürlü ve etkin bir GLP-1R agonistidir (doğal GLP-1 ile %50 sekans homolojisi vardır). Bu sebeple, iki farklı plazmid kullanılarak gerçekleştirilecek iki basamaklı bir transkripsiyon amplifikasyon metodu ile eksendin-4 ekspresyon sistemi tasarlanmıştır. Bu sistemde, bir plazmidde etkili bir transkripsiyon faktörü kodlayan sekans, ikinci plazmidde ise eksendin-4'ü kodlayan sekansın promotörü bulunmaktadır<sup>38</sup>. Gen transfer aracı olarak düşük toksisite ve yüksek transfeksiyon etkinliği göstermesi dolayısıyla *Arjinin-sistaminbisakrilamid-siaminohekzan polimer grafiti (ABP)* seçilmiş ve yüksek yağlı yemle beslenmiş C57BL/6J farelerde artan glukoz ile indüklenmiş insülin salınımı ile birlikte, düşük kan glukoz seviyeleri gözlenmiştir.

### 73.3 VİRAL GEN TRANSFER YAKLAŞIMLARI

**Adenovirus:** Gen transfer etkinliğinin artırılması amacıyla, GLP-1<sub>7-37</sub>'yi kodlayan adenoviral ekspresyon vektörleri tasarlanarak, *db/db* farelere ve ZDF diyabetik sıçanlara bu vektörlerin sistemik injeksiyonu gerçekleştirilmiştir<sup>39</sup>. Modifiye edilmiş GLP-1 kodlayan bölgeye (peptidin DPP4-dirençli hale gelmesi için Alanin-glisin yer değişimi), bir lider sekans ve bir furin tanıma bölgesi bağlanarak dolaşımda sürekli olarak yüksek seviyelerde aktif GLP-1<sub>7-37</sub> ekspresyonu sağlanmış ve bu sayede hiperglisemi düşürülmüştür. Adenovirus-GLP-1 vektörünün sistemik injeksiyonu, ZDF-diyabetik sıçanlarda gıda alımını azaltarak ağırlık kaybına ve glukoz tolerans gelişimine yol açmıştır.

Farklı bir yaklaşımda DPP-4 dirençli GLP-1<sub>7-37</sub>, bir furin kesim bölgesi ile birlikte fare büyüme hormonunun (mGH) sekretuar sekansına bağlanmış ve farelerin çene altı bezlerinde GLP-1 ekspresyonu sağlamak amacıyla adenovirus vektörlerine klonlanmıştır<sup>40</sup>. Ad-GLP-1 aktarımı ile kontrol vektör injeksiyonu yapılmış farelere göre üç kat daha yüksek serum GLP-1 seviyelerine ulaşılmıştır. Buna bağlı olarak kan

glukozunun daha hızlı temizlenmesi ve alloksan ile indüklenmiş hipergliseminin düşürülmesi sağlanmıştır. Tükürük bezlerindeki ekzokrin hücrelerden salınan GLP-1, dolaşım sisteminde kan glukoz seviyelerini etkilemek amacıyla kullanılabilmektedir. Ancak, adenovirus aracılı GLP-1 gen aktarımının tükürük bezlerine retrodükta infüzyonu, viral omurga kaynaklı bir inflamatuvar reaksiyon oluşmasına ve GLP-1'in terapötik etkinliğinin sınırlanmasına yol açabilir.

Kesintisiz GLP-1 ekspresyonunun beta hücre rejenerasyonuna etkisinin değerlendirilmesi amacıyla, CMV promotör ve albümin lider sekansı içeren GLP-1 cDNA'sı (rAd-GLP-1) taşıyan bir adenoviral vektör oluşturulmuş ve farelerde *in vivo* olarak test edilmiştir<sup>41</sup>. Streptozotosin (STZ) ile indüklenmiş diyabetik fareler ve immün yetersizlikli nonobez diyabetik (NOD) farelerin birleşimi olan NOD/SCID farelere yapılan tek doz intravenöz rAd-GLP-1 injeksiyonu, 10 gün içinde farelerin diyabetik durumlarında düzelmeye yol açmış ve 20. günde normoglisemiye ulaşılmasını sağlamıştır. Ayrıca, rAd-GLP-1 uygulaması almış farelerde, kontrol adenovirus vektörü verilen STZ ile indüklenmiş diyabetik farelere oranla, pankreasta insülin pozitif hücre sayısında artış ve dolayısıyla yüksek seviyelerde insülin sekresyonu gözlenmiştir. Bu doğrultuda, insülin üreten pankreas beta hücrelerinin rejenerasyonu, GLP-1 aracılı gen terapisinin diyabet tedavisinde potansiyel bir terapötik strateji olabileceğini göstermiştir. CMV promotör ve insülin lider sekansı ile oluşturulan GLP-1<sub>7-37</sub>'i kodlayan yeni bir rekombinant adenovirus (Ad-ILGLP-1), 12 haftalık T2DM ZDF sıçanlara intrevenöz yolla injekte edilmiş<sup>42</sup> ve dolaşımda yüksek seviyelerde GLP-1 miktarı ile birlikte, bu sıçanlarda glukoz toleransı gelişmiş ve 3 hafta süreyle normoglisemi gözlenmiştir. Ancak hem pre-diyabetik hem de diyabetik ZDF sıçanlarda benzer şekilde, adenovirus aracılı GLP-1 gen aktarımında koruma, adenovirus vektörleri ile indüklenen gen ekspresyonunun geçici olması dolayısıyla, sadece 21 gün sürmüştür.

Obezite ve insülin direnci, düşük dereceli kronik inflamasyonla bağlantılıdır<sup>43</sup>. Adipoz dokunun, insülin direnci oluşumuna katkı sağlayan bir inflamasyon kaynağı olması dolayısıyla, GLP-1'in adipoz doku üzerindeki anti-inflamatuvar etkisinin değerlendirilmesi amacıyla GLP-1 üreten bir rekombinant adenovirus (rAd-GLP-1) üretilmiş ve *ob/ob* farelere uygulanmıştır<sup>44</sup>. rAd-GLP-1 uygulaması almış *ob/ob* farelerin yağ kütlesi, adiposit boyutları ve lipojenik mRNA ekspresyon seviyelerinde, uygulama almayan farelere oranla belirgin bir azalma gözlenmiştir. Subkütan yağlarda bir değişiklik olmazken abdominal yağlanmanın azalması, daha önceki gözlemleri destekleyici nitelikte olup abdominal yağ birikiminin insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>45</sup>. Adipositlerde (makrofajlarla birlikte) inflamatuvar yolakların doğrudan inhibisyonu, GLP-1'in insülin duyarlılığını geliştirdiğini ortaya koymaktadır.

Yüksek yağlı diyet ile indüklenmiş obez fare modelinde, artmış Eksendin-4 ekspresyonunun uzun dönemde *in vivo* etkilerini incelemek amacıyla, bir yardımcı-bağımlı adenoviral



vektör (HDAd) üretilmiştir<sup>46</sup>. Obez hastalarda meydana gelen metabolik değişimleri daha iyi taklit edeceği düşünüldüğünden, genetik olarak değiştirilmiş aşırı obez kemirgen modeller yerine bu hayvan modeli kullanılmıştır. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelere tek doz HDAd-Ex4 injeksiyonu sonrasında, glukoz homeostazında gelişme ve glikojenik enzim aktivitesinde azalma görülmüştür. Bu etkilere rağmen, uygulama sonrasında dolaşımdaki insülin seviyelerinde herhangi bir artış gözlenmezken, uygulama almış hayvanlarda hepatik yağların azaldığı ve adipokin profilinin geliştiği belirlenmiştir. Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde gözlenen ağırlık kazanımındaki düşüş, enerji tüketiminde artışa bağlı olup gıda alımında değişim ile ilgili değildir.

**Adeno Assosiyé Virus (AAV):** Fare insülin II promotor (MIP) kontrolünde, yeşil florasan proteini kodlayan çift iplikli AAV serotip 8 vektörü, pankreas beta hücrelerinde doku-spesifik transdüksiyon sağlar<sup>47</sup>. Bu veriler göz önünde bulundurularak eGFP yerine GLP-1'i kodlayan DsAAV8-MIP oluşturulmuş ve çoklu düşük doz STZ uygulaması ile beta hücre hasarı yaratılmış diyabetik farelere intraperitoneal injeksiyon yoluyla uygulanmak suretiyle GLP-1'in terapötik etkinliği değerlendirilmiştir<sup>48</sup>. Hiperglisemiden korunma sağlanmış olmasına rağmen, beta hücrelerinde, dsAAV'nin yetersiz transdüksiyonuna bağlı olarak (%27), dolaşımdaki GLP-1 seviyesinde artış oluşturabilecek kadar yüksek bir GLP-1 ekspresyonu sağlanamamıştır. Bununla birlikte, adacık içinde lokalize GLP-1 üretimi gerçekleşmiş ve adacık foksion ve sağkalımında gelişme gözlenmiştir.

Hepatosit büyüme faktörü (HGF)'nin adenoviral aktarımı, pankreas beta hücre ölümünü engelleyici ve transplantasyon açısından önemli olan adacık hücre kütesini minimize edici özelliği<sup>49</sup> dolayısıyla, diyabet tedavisinde terapötik bir ajan olarak değerlendirilmektedir<sup>50</sup>. GLP-1 ve HGF'nin ortak uygulaması ile, obez hastalarda insülin duyarlılığında gelişim ve vücut ağırlığında azalma gözlenmiştir<sup>3</sup>. Bu durumdan yola çıkılarak beta hücre büyüme faktörleri, GLP-1 ve HGF'nin diyabet tedavisindeki etkinliklerinin gen terapisi yaklaşımıyla test edilmesi amacıyla dsAAV vektörleri oluşturulmuştur. AAV vektörlerinin transgen aktarım kapasitelerinin kısıtlı olması dolayısıyla (~2.5 kb), HGF reseptörünün sadece kısmi aktivasyon potensiyeline sahip N ve K1 bölgeleri (HGF/NK1) dsAAV vektörüne klonlanmıştır<sup>51</sup>. GLP-1 ve HGF/NK1 fragmanlarının dsAAV vektör aracılı aktarımı, pankreas adacık hücre proliferasyonunu indükleyerek *db/db* farelerde diyabet başlangıcının daha geç dönemde gerçekleşmesini sağlamıştır. AAV vektörlerinin kısıtlı transgen aktarım kapasiteleri dolayısıyla HGF fragmanının (NK1) bir kısmı aktarılabilirdiğinden, daha önceden tahmin edildiği gibi, *db/db* farelerde insülin direnci ve ağırlık kazancında bir etki görülemediği.

Obez *db/db* farelerde GLP-1 gen transferinin uzun dönemdeki antidiyabetojenik etkilerinin incelenmesi amacıyla, fare Igk zinciri lider sekansı ve furin kesim bölgesi içeren ve

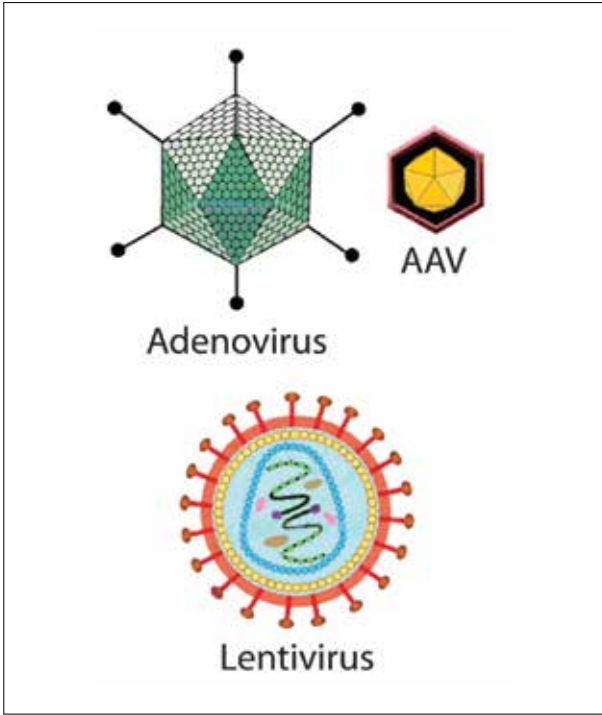
GLP-1<sub>7-37</sub>'i kodlayan bir dsAAV vektörü oluşturulmuştur<sup>52</sup>. Karaciğerde stabil transdüksiyon sağlamak amacıyla CMV enhansör/tavuk  $\beta$ -aktin promotörü kullanılmıştır. dsAAV GLP-1 vektörünün tek doz injeksiyonu sonucunda, dolaşımdaki GLP-1 miktarında 4-10 kat artış sağlanmış ve buna bağlı olarak dört ay süreyle kan glukoz seviyelerinde düşüş gözlenmiştir. Onsekiz hafta boyunca devamlı GLP-1 ekspresyonu sağlanmış olmasına rağmen, vücut ağırlığında herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Yüksek düzeylerde protein üretimi ve kan dolaşımına protein sekresyonu yapan tükürük bezleri, bu özellikleri dolayısıyla gen terapisi stratejilerinde uygun bir hedef organ olarak değerlendirilmektedir<sup>53</sup>. AAV serotip 5 (AAV5) ile kemirgen tükürük bezlerine etkin gen transferi sağlanabildiğinden<sup>54</sup>, AAV5 aracılı eksendin-4 gen aktarımı, iki farklı T2DM deneysel hayvan modelinde [Zucker fa/fa ve Yüksek Yağlı Diyet (HFD) ile beslenen sıçanlar] test edilmiştir<sup>55</sup>. Eksendin-4'ü kodlayan sekans, sinir büyüme faktörünün (NGF) sekretuar sinyal peptidine bağlanmış ve ayrıca bir furin kesim bölgesi eklenmiştir. Tükürük bezlerine perkütan yolla yapılan AAV5 injeksiyonunu takiben, diyabetik hayvanların kanında ve tükürük bezlerinde, farmakolojik seviyelerde artmış eksendin-4 ekspresyonu gözlenmiş ve buna bağlı olarak glisemik kontrolün ve insüline duyarlılığın geliştiği ve ağırlık kaybının gerçekleştiği gözlenmiştir.

## 73.4 GLP-1 ARACILI GEN TERAPİ YAKLAŞIMLARINDA STRATEJİK NOKTALAR

**Vektör seçimi:** Polietilenimin plazmid DNA kompleksleri kullanılarak yapılan ilk plazmid tabanlı gen aktarım tekniklerinde, insülin sekresyonu ve kan glukoz seviyelerinde sadece geçici etkiler gösterilmiştir. Bu durum, esas olarak plazmid tabanlı gen aktarım metodlarının doğasında var olan kısa dönemli gen ekspresyonu sağlayabilme özelliklerine bağlı olmakla birlikte, GLP-1'i kodlayan sekansın bir sekretuar sinyal içermemesi ile de ilişkilidir<sup>31,32</sup>. Benzer olarak, kitosan aracılı gen transfer stratejilerinde, geçici GLP-1 gen ekspresyonu sağlandığından, insülinotropik aktivitenin kalıcılığı açısından kitosan-DNA komplekslerinin tekrarlayan uygulamalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm bunlarla birlikte, spesifik kitosan formülasyonlarının DPP-4 hedefli siRNA stratejileri ile birlikte kullanımı, çok daha etkin sonuçlara ulaşabilmektedir<sup>37</sup>. Son olarak GLP-1/Fc füzyon proteini kodlayan plazmidler kullanılarak yürütülen deneyler, oluşan bu bivalan GLP-1 ligandının, ileri çalışmalarda değerlendirilmesi gereken yapısal stabiliteye sahip güçlü bir GLP-1 analogu olduğunu göstermiştir<sup>33</sup>.

Glukagon-benzeri peptid-1 gen aktarımı için birçok viral olmayan gen aktarım sistemi test edilmiş olsa da, şu an için gen transferi yöntemlerinde en iyi seçim viral vektörlerdir (Şekil 73.4). Test edilen viral vektörler arasında, adenoviral



Şekil 73.4. GLP-1 gen naklinde kullanılan viral vektörler. Adenoviruslar; üzerlerinde kılıfı olmayan (zarfsız) 90-100 nm çapında orta büyüklükte ikosaedraal nükleokapsid içerisinde çift zincirli DNA genomu olan virustur. Adeno asosiyasyon virus ise 20 nm çapında oldukça küçük, zarfsız ve genomları tek zincirli DNA'dan oluşan vektörlerdir. Diğer taraftan lentiviruslar; 80-100 nm çapında üzerlerinde kılıfı olan (zarflı), genom olarak her nükleokapsid içinde iki tane pozitif zincirli RNA taşıyan gen nakil araçlarıdır.

vektörler, çok sayıda farklı dokuda etkin transdüksiyon sağlama ve hem bölünen hem de bölünmeyen hücreleri infekte edebilmesi açısından oldukça etkili vektörler olup yüksek titrede üretim verimi ve büyük transgen aktarımı sağlayabilmektedir<sup>56</sup>. Bununla birlikte, adenovirus ile transdükte edilmiş hücreler, adenoviruslar tarafından kodlanan viral peptidlerin antijenitesi dolayısıyla immün sistem tarafından hızla temizlenmekte ve dolayısıyla bu özellik uzun süreli transgen ekspresyonunu ciddi bir şekilde sınırlandırmaktadır<sup>57</sup>. Ek olarak, adenovirus vektörlerinin yüksek dozlarda sistemik transferi, ciddi olumsuz sonuçlara yol açabilmekte<sup>58</sup>, ve nötralize edici antikörlerin varlığı sebebiyle tekrarlayan vektör uygulaması verimli olmamaktadır. Birinci nesil adenovirus vektörlerin aksine, yardımcı-bağımlı (gutless) adenoviral (HDAd) vektörler, ITR'ler haricinde neredeyse tüm viral genlerin silinmiş olması dolayısıyla viral proteinleri kodlamadıklarından<sup>59</sup>, gözardı edilebilecek seviyede düşük bir toksisiteye sahip<sup>60</sup> olup uzun süreli (hatta yaşam boyu) transgen ekspresyonu sağlamaktadırlar<sup>61</sup>. Dolayısıyla, DIO farelere HDAd aracılı eksendin-4 gen aktarımı, ağırlık kazanımında azalma gibi bazı metabolik değişimlerin araştırmacılar tarafından uzun süreli takibine olanak sağlamıştır, ki bu durum, birinci nesil adenovirus vektörler ile olası değildir<sup>46</sup>.

Bununla birlikte, diyabet hayvan modellerinde HDAd-aracılı GLP-1 gen aktarımının terapötik etkinliği ile ilgili çalışmalar halen sürdürülmektedir.

Adenovirus vektörlerine benzer şekilde, AAV-tabanlı vektörler hem bölünen hem bölünmeyen hücreleri infekte edebilmektedir. AAV genomu tek iplikli DNA (ssDNA)'dan oluştuğundan, transdükte edilmiş hücrelerde çift iplikli DNA'ya (dsDNA) dönüşüm, rAAV aracılı gen aktarımında hız kısıtlayıcı bir aşama olarak görülmektedir<sup>62,63</sup>. Transdüksiyon etkinliğini arttırmak amacıyla, ITR'larda oluşturulan mutasyonlar yardımıyla geliştirilen dsAAV vektörleri ile çift iplikli, hairpin benzeri DNA dimerlerinin, AAV kapsitlerine öncelikli paketlenmesi sağlanmıştır<sup>64</sup>. Klasik tek iplikli DNA vektör genomlarından oluşan AAV vektörlerinin pankreas içi enjeksiyonları, sınırlı sayıda adacık hücrelerinin transdüksiyonu ile sonuçlanmıştır<sup>65</sup>. Bu nedenle *in vivo* pankreas gen transferinde geniş çaplı, dayanıklı ve stabil transgen ekspresyonu sağlamak amacıyla farklı gen aktarım yöntemleri ve farklı AAV vektör serotipleri keşfedilmiştir<sup>47</sup>. Sonuç olarak, dsAAV vektör serotip 8 (dsAAV8) C57BL/6 ve BALB/c farelerde, uzun süreli, stabil gen transferi ve ekspresyonu sağlamıştır. Bu bilgilere rağmen, AAV vektörleri oldukça sınırlı transgen kapasitesi, düşük transdüksiyon etkinliği ve düşük titrede üretim kapasitesine sahiptirler<sup>66</sup>. Bunlara ek olarak, yabani tip AAV, insan genomunda 19. kromozomun spesifik bir bölgesine (AAVS1) entegre olduğundan (AAVS1), rekombinant AAV (rAAV) konakçı kromozomuna entegrasyon için gerekli rep proteininden yoksundur<sup>67</sup>. AAV vektörleri, yavaş bölünen hücrelerde epizomal olarak kalırlar ve adenovirus vektörlerine kıyasla immünojeniteleri düşüktür<sup>68,69</sup>, bu şekilde pankreas beta hücrelerinde uzun süreli stabil gen ekspresyonu sağlayabilmektedirler.

Adenoviruslar da adeno-assosiyasyon virusları da seçici olarak pankreası infekte etmezler. Bu gen transfer vektörlerinin her ikisi de, sistemik aktarımı takiben primer hedef dokusu karaciğer olmak üzere, yaygın doku tropizmi göstermektedir<sup>65</sup>. Dolayısıyla, pankreasta hedef alınan hücre tipine aktarım yapılabilmesi için, pankreasa<sup>65</sup> veya çölyak arterine<sup>70</sup> doğrudan enjeksiyon gerekmektedir. Sistemik enjeksiyonla beta hücre spesifik gen ekspresyonunu sağlamak amacıyla, insülin promotörleri de kullanılabilir<sup>48</sup>. Pankreas dışındaki hücrelerin transdüksiyonu, olumsuz etki yaratacak potansiyele sahip olduğundan<sup>71,72</sup>, bu problemlerin çözümü amacıyla doğal pankreatotropik viruslar kullanılabilir. Örneğin, B grubu koksakivirüsler (CVB'ler), pankreas adacık ve ekzokrin dokularında oldukça güçlü bir tropizm gösterirler<sup>73</sup>. CVB'ler ayrıca kalp ve karaciğer dokularını da hedeflediklerinden, zayıflatılmış CVB aşısından (vCVB(dm)) elde edilmiş iki orjinal mutasyon eklenerek CVB'nin pankreasa hedeflenmesini sağlayan özgün bir pankreatotropik suş geliştirilmiştir<sup>74</sup>. GLP-1 ekspresyon eden vCVB(dm) (vCVB(dm)GLP-1) enjeksiyonu, diyabetik Balb/c farelerde pankreas insülin miktarını arttırmak ve beta hücre neogenezini stimüle etmek suretiyle hiperglisemiye düşürmüştür<sup>75</sup>. Bununla birlikte; düşük transdüksiyon etkinliği, inflamatuvar yanıt oluşturma ve

konakçı genomuna entegre olamama özellikleri dolayısıyla, vCVB(dm)GLP-1 sadece 4-7 gün süren geçici bir transgen ekspresyonu sağlayabilmektedir. Geçmişte T1DM ile ilişkili olması dolayısıyla bu tür vektörlerin klinik kullanımı tavsiye edilmemektedir.

*In vivo* olarak uzun süreli gen ekspresyonu sağlanabilmesi için, viral vektörlerin genoma entegrasyonu gereklidir. Entegrasyon yeteneği olan vektörler arasında, bölünen ve bölünmeyen hücreleri infekte edebilme yeteneği, yok denebilecek kadar az immünojenik özellikleri ve zararlı mutasyonlara yol açmamaları dolayısıyla, lentiviral vektörler doğru seçim gibi görünmektedir<sup>76,77</sup>. Lentiviral vektörler, yabancıl tip HIV-1 ile infekte olsa dahi genomdan çıkmadıklarından klinik uygulamalar için güvenli olarak kabul edilmektedirler. Lentiviral vektörlerin veziküler stomatit virus-G protein (VSV-G) ile psödodotiplendirilmesi de, yaygın doku tropizmi ile birlikte yüksek verimde titre sağlamak açısından önemlidir<sup>78,79</sup>. Henüz lentiviral vektörlerle ilgili herhangi bir doz sınırlandırıcı toksisite bildirilmemiş olup, çoklu enjeksiyonlar sonrasında dahi toksisite oluşma kaygısı minimal düzeydedir. Sonuç olarak, psödodotipleme yöntemiyle veya dokuya spesifik promotörlerin kullanımıyla pankreas adacıklarının hedeflendiği lentivirus-aracılı GLP-1 gen aktarımı, GLP-1 aracılı gen tedavi yaklaşımlarının güvenilirlik ve terapötik etkinlik açısından geliştirilmesi açısından önemli olabilir.

**Promotor seçimi:** Viral vektörler kullanılarak GLP-1 gen aktarımının yapıldığı bazı çalışmalarda ilk olarak kullanılan belirleyici promotörler CMV, tavuk  $\beta$ -aktin veya ubikitin gibi güçlü ancak kontrolsüz GLP-1<sub>7-37</sub> ekspresyonu sağlayan promotörlerdir. Bu çalışmalar, insülin duyarlılığının gelişimi ile birlikte kan glukozunun azalmasına yol açan plazma GLP-1 seviyelerindeki artışı açıkça göstermiş olsa da transgen ekspresyonunun gerçekleştiği bölge ile ilgili net bir bilgi açıklamamıştır. Ek olarak, GLP-1 ekspresyonunun sürekliliğinin hangi noktada GLP-1 reseptörünü duyarısızlaştırarak GLP-1 dirençli bir durum yaratacağı veya ne tür yan etkilere sebep olacağı konusu da bilinmemektedir. Bu bağlamda, gen aktarımının güvenilirliği ve toksisitesi ile ilgili sorunların çözümünde doku spesifik promotörler kullanılabilir. Bu bağlamda, promotor seçimi, transgen ekspresyonu gerçekleştirecek olan hedef dokuya göre yapılmaktadır. Örneğin, LPK promotörü kullanılarak, karaciğer spesifik GLP-1 gen ekspresyonu, başarıyla gerçekleştirilmiştir<sup>80</sup>.

Glukoregülatör aktiviteleri olan insülin promotörü, pankreas beta hücrelerine özgü transgen ekspresyonu sağlaması açısından, oldukça etkili bir promotördür<sup>47</sup>. DsAAV8-MIP-GLP-1'in intraperitoneal aktarımı, pankreas beta hücrelerine lokalize GLP-1 ekspresyonu sağlarken, aynı zamanda farelerde STZ ile indüklenmiş diyabet gelişimine karşı koruyucu etki oluşturmaktadır. Buna rağmen, pankreas beta hücrelerinde lokalize GLP-1 ekspresyonu, plazma GLP-1 seviyelerini arttıracak kadar yeterli olmadıgından, GLP-1'in insülin duyarlılığına, gıda alımına ve ağırlık kaybına etkisi gibi kapsamlı terapötik etkinlikleri sınırlı kalmaktadır. Dolayısıyla,

lokalize gen ekspresyonu dolaşımdaki GLP-1 miktarını arttırmada yetersizdir. Bu sebeple, insülin duyarlılığı ve ağırlık kaybının oluşmasında etkili olan adipositler, kas ve karaciğer gibi glukoregülatör dokular ile GLP-1'in karşılıklı etkileşimi sınırlanmaktadır. GLP-1 intestinal endokrin L hücrelerinden salınır. Bağırsaklarda lokalize etki gösteren GLP-1, gastrik boşalmayı ve gastrik asit salınımını inhibe ederek MSS üzerinden gıda alımının azalmasına ve ağırlık kaybına yol açar. Dolayısıyla GLP-1 ekspresyonunun pankreas beta hücreleri ile sınırlandırılması, GLP-1'in yararlı gastrointestinal etkilerinin kesintiye uğramasına yol açabilir<sup>48</sup>.

**Bölgeye özgü entegrasyon:** Retrovirus vektörlerin onkojenik potansiyelleri göz önünde bulundurulduğunda<sup>81</sup>, insersiyonel mutagenез riskinden kaçınmak amacıyla gen terapi vektörlerinin bölgeye özgü entegrasyonunun önemi ortaya çıkmaktadır. İnsan parvovirus AAV, tercihli olarak insanda 19. kromozoma entegre olmaktadır<sup>82</sup>. AAV genomu rep ve cap kodlayan, her iki tarafında ters çevrilmiş terminal tekrarlar (ITR) barındıran, başlıca iki açık okuma çerçevesi içerir. Rep, 19. kromozom üzerinde bulunan AAV hedef sekansına (AAVS1) bölgeye özgü entegrasyon için gereklidir. AAVS1'e Rep-bağımlı entegrasyon için 16 bp uzunluğunda bir Rep-bağlama elementi (RBE) olması yeterlidir. Bu sebeple, transgenik farelerde AAVS1 bölgelerine terapötik genlerin *in vivo* aktarımını sağlamak amacıyla, RBE sekansları taşıyan plazmidler geliştirilmiştir<sup>83</sup>. 16 bp RBE ve bir Rep proteini ile birlikte insan kan pıhtılaşma faktörü IX (hFIX)'u kodlayan bir plazmidin hidrodinamik enjeksiyonu, AAVS1 lokusuna hFIX'in başarılı bir şekilde aktarılmasını sağlamıştır. Benzer şekilde, iki plazmidin intramüsküler enjeksiyonu ile viral olmayan bir GLP-1/Fc gen terapi stratejisi test edilmiştir. Bu plazmidlerden biri, 16 bp RBE-ITR ile bağlı GLP1/Fc (RBE/ GLP-1/Fc) fragmanı taşıırken, diğer plazmid, GLP-1 kodlayan sekansın AAVS1 lokusuna entegrasyonunu sağlamak amacıyla AAV Rep (Rep78) kopyası taşımaktadır<sup>84</sup>. RBE/ GLP-1/ Fc'nin AAVS1 bölgesine bölgeye özgü entegrasyonu ile kalıcı GLP-1/Fc protein ekspresyonu sağlanmış ve bunun sonucunda yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde herhangi bir zararlı etki görülmeden, ağırlık kazanımında azalma ve insülin duyarlılığında iyileşme gözlenmiştir. Tüm bu sonuçlar, gen terapi vektörlerinin deneysel aktarımında, insersiyonel mutagenез riski olmadan, AAV vektörlerinin bölgeye özgü entegrasyonunun uygulanabilir bir yaklaşım olduğunu göstermiştir.

**Gen aktarım yöntemleri:** Son zamanlarda diyabette gen terapi yaklaşımları genel olarak transplantasyon için pankreas adacıklarının *ex vivo* modifikasyonuna yönelmektedir<sup>85,86</sup>. Beta hücre farklılaşmasını veya insülin gen ekspresyonunu indüklemek amacıyla, ilgilenilen terapötik genin ekspresyonu için karaciğer ve kas dokusu gibi pankreas kaynaklı olmayan dokular, hedef organ olarak seçilmektedir<sup>86</sup>. Pankreas beta hücrelerine gen transferinde uygulanabilir birkaç strateji vardır. Lipofeksiyon ve elektroporasyon gibi viral olmayan vektör aktarım sistemlerinde, pankreas adacıklarında düşük seviyede transdüksiyon gözlenirken,<sup>87</sup> viral

vektörler adacıkları oldukça etkin şekilde transdükte etmektedir<sup>85</sup>. Adenoviral vektörler, yüksek titrelerde üretilebilir, yüksek transdüksiyon etkinliğine sahiptirler ve görece olarak vektör inşası daha kolaydır. Ancak adacıklardaki endokrin hücrelerin kümelenmiş yapısı dolayısıyla, pankreas adacıklarına adenovirus aracılı gen aktarımı işleminin uygulanabilirliği daha zordur<sup>88</sup>. Pankreas adacıklarına kolodok kanalından<sup>89,90</sup> veya pankreasın distal kanalından<sup>91</sup> uygulanan adenovirus vektör aracılı *in vivo* gen transferi işlemleri ile etkin gen aktarımı sağlanamamıştır. Ayrıca, adenovirus vektörlerine karşı konakçının immün yanıtı sonucu oluşan pankreatit dolayısıyla kalıcı gen ekspresyonu sağlanamamıştır. Sadece hepatik arter, portal ven ve dalak arterinin ligasyonu sonrasında çölyak artere injeksiyon, pankreas adacıklarının yüksek düzeyde ve etkin biçimde transdüksiyonunu sağlar<sup>70</sup>.

Pankreasa ssAAV'nin direkt injeksiyonu ile, terapötik etki gösterecek kadar yeterli pankreas adacık transdüksiyonu gerçekleştirilememiştir<sup>65</sup>. Diğer yandan, dsAAV vektörleri, ssAAV vektörlerine kıyasla daha yüksek transdüksiyon etkinliğine sahiptir. C57BL10 farelerin pankreas adacıklarında, uzun süreli ve güçlü bir gen ekspresyonu sağlamak amacıyla, dsAAV vektörleri kullanılarak üç farklı aktarım yolu (intraperitoneal, intraduktal ve intravenöz) karşılaştırılmıştır<sup>47</sup>. İntravenöz olarak aktarılan dsAAV vektörlerinin birçoğu karaciğer tarafından süzüldüğünden, bu aktarım yönteminde intraperitoneal injeksiyonla yapılan aktarıma göre 5-10 kat daha az pankreas transdüksiyon etkinliği gözlenmiştir. Buna rağmen, viral partiküllerin adacık içerisine difüzyon kısıtları dolayısıyla, intraperitoneal injeksiyon ile yapılan aktarımda, merkezdeki hücrelere kıyasla adacığın periferisindeki hücreler primer olarak transdüksiyona uğramıştır. İlginç bir şekilde, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi olarak bilinen klinik tekniğe benzer bir yöntem olan retrograd pankreas intraduktal aktarım stratejisi ile, intraperitoneal ve intravenöz aktarıma kıyasla daha yüksek transdüksiyon sağlanmıştır. Bu tekniğin fareler gibi küçük hayvanlarda uygulanması oldukça zor olduğundan, retrograd pankreas intraduktal gen aktarım yönteminin intraperitoneal injeksiyona kıyasla, klinik uyumluluk ve fizibilite açısından değerlendirilebilmesi için deneysel testlerde sıçanların kullanılması daha iyi bir seçenek olabilir. Gen aktarımı için hangi yöntemin seçileceği bir kenara bırakılırsa, insülin üreten pankreas beta hücrelerine spesifik yüksek transgen ekspresyonu sağlamak ve özellikle pankreasın asiner hücrelerine transgen ekspresyonunu engellemek için insülin promotörünün kullanımı gereklidir. Son olarak, pankreas adacıklarına, karaciğer dolaşımının geçici blokajı sağlanarak, intravenöz dsAAV vektör gen aktarımının etkinliği, C57BL10 farelerde test edilmiştir<sup>47</sup>. dsAAV vektörler kullanılarak pankreas adacıklarına yapılan intravenöz gen aktarımının etkinliği saptanamamış olsa da, karaciğer blokajı yaklaşımı, pankreas adacıklarına yapılan gen transferini 15 kat arttırmış ve çoğu adacıkta eşdağılımlı transgen ekspresyonu sağlanmıştır. Bu çalışmada, ayrıca farklı AAV vektör serotipleri test edilmiş ve dsAAV

serotipine bağlı olarak pankreasta çeşitli seviyelerde doku transdüksiyonu gözlenmiştir.

**Depo dokular:** Hastalık gelişiminde pankreas beta hücrelerinin yıkımı sırasında, pankreasın dışında ektojik GLP-1 ekspresyonu ile farklı bir tedavi seçeneği söz konusudur. Ekspresyon için potansiyel bölgelerin arasında, erişim kolaylığı, yüksek transdüksiyon oranları ve dolaşıma yüksek miktarda terapötik protein salgılaması açısından, ilk olarak karaciğer GLP-1 gen aktarımı için en iyi hedef organ olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, glukoz duyarlılığı ve yanıtından sorumlu enzimler, Glukoz taşıyıcı protein 2 (GLUT2) ve glukokinaz, esas olarak karaciğerde sentezlendiğinden, karaciğere dolaşımda bulunan glukoz seviyelerini algılama yeteneği kazandırmaktadır<sup>92</sup>. Bu karakteristik özellik, ayrıca adacık hücre transplantasyonunda da karaciğerin hedef organ olarak tercih edilmesinin nedenlerindedir<sup>93</sup>. Bununla birlikte, intestinal L hücreleri gibi endokrin dokularda var olan kontrollü sekretuar sistemin karaciğerde bulunmaması, GLP-1'in başarılı bir şekilde karaciğerde sentezlenip salınması açısından GLP-1'in daha detaylı modifikasyonlarını gerektirmektedir. Posttranslasyonel modifikasyonlar sonrasında GLP-1'in sekretuar yollara yönlendirilmesini sağlayan bir sinyal peptidin dahil edilmesiyle, karaciğerde GLP-1 sentezi ile ilgili problemlerden biri çözülmüştür. Karaciğer ayrıca, furin endopeptidazların sentezlendiği iki organdan biridir, dolayısıyla sekretuar sinyal peptidinden sonra eklenen furin tanıma sekansı ile GLP-1'in serbest kalması, karaciğerden GLP-1 üretimini arttırmıştır<sup>94</sup>. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada, yukarıda bahsedilen özelliklerin birkaçını veya hepsini bir arada bulunduran vektörlerle deneysel gen terapisi çalışmaları yürütülse de (Şekil 73.3), GLP-1 sekresyonu için etkili insan sekretuar sinyal peptidlerinin tasarlanması için Markov modelinin kullanımı faydalı olabilir<sup>95</sup>.

Glukagon benzeri peptid-1 sentezi için hedef depo organı olarak, tükürük bezleri de, yüksek miktarlarda protein sentez kapasitesi ve kan dolaşımına sekresyon yapabilme özellikleri dolayısıyla sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Tükürük bezlerinin bir kapsülle çevrili olması dolayısıyla, yapılacak uygulama sonrasında vektör yayılımının bu organla sınırlı kalması sağlanabilir. Dolayısıyla, hedef organ olarak tükürük bezlerinin kullanımı, oluşabilecek potansiyel yan etkilerin minimize edilebilmesi açısından fayda sağlayabilir. Eğer gen aktarımı sonrasında herhangi bir ters etki oluşursa, tükürük bezlerinin alınması hem yaşamsal önem taşımadığından hem de kolay bir prosedür olması açısından güvenlidir. Bu karakteristik özellikleri dolayısıyla, tükürük bezleri birçok kalıtsal monogenetik endokrin bozuklukların düzeltilmesi için kullanılacak gen terapi uygulamalarında endokrin bez yerine geçecek bir organ olarak değerlendirilmektedir<sup>53</sup>. Tüm hücre tiplerinde, ana sekretuar yolak (CSP) bulunurken, endokrin, nöroendokrin ve ekzokrin hücrelerde peptid hormonların stimülasyon sonrası salınımının gerçekleştiği kontrollü sekretuar yolak (RSP) bulunmaktadır<sup>96</sup>. Bu bakımdan tükürük bezleri her iki sekretuar yolağı da barındıran

bir ekzokrin bezdir. Salınan proteinlerin sekresyonu, genel olarak kan dolaşımında CSP aracılığıyla gerçekleşirken (endokrin); RSP, proteinlerin tükürük içine salınımını gerçekleştirir (ekzokrin). Bununla birlikte, CSP bulunduran fakat prohormon konvertazlar gibi işleme sürecinde görevli uygun enzimlere sahip olmayan hücrelerde gerçekleşecek prohormon (proglukagon) sentezi, sürekli olarak biyolojik aktiviteden yoksun işlenmemiş prohormon sekresyonuna yol açar<sup>97</sup>. Dolayısıyla, terapötik etkinlik gösterecek biyoaktif peptid (GLP-1<sub>7-37</sub>) sekresyonunun CSP tarafından gerçekleştirilebilmesi için proteaz kesim bölgesini içeren sekretuar bir sinyale gereksinim vardır. Fare büyüme hormonunun sinyal sekansının ardından bir furin kesim bölgesi yerleştirilmiş, adenoviral GLP-1 vektörünün aktarımı ile, diyabetik hayvanlarda alloksan ile indüklenmiş hipergliseminin düşürülmesi sağlanmıştır<sup>40</sup>. Bu yaklaşımla gerçekleştirilen vektör transferi, tükürük bezlerine lokalize olmasına rağmen, kontrol vektör ile transdükte edilmiş farelere kıyasla dolaşımdaki GLP-1 miktarında üç kat artış gözlenmiştir.

### 73.4.1 Pankreas Hedefli GLP-1 Gen Terapisiyle Oluşan Moleküler Değişimler

Streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik farelerden izole edilen pankreas adacıklarında global gen ekspresyon profili yöntemleri ile GLP-1 aracılı adacık hücre koruma mekanizması araştırılmıştır<sup>98</sup>. Kısa dönemli, düşük dozlu STZ uygulaması sonucunda, p53'e yanıt veren genlerin güçlü indüksiyonu ve geniş çaplı diyabet ilişkili genlerin supresyonu gözlenmiştir. GLP-1 gibi REG3 ailesi proteinleri, adacık neogenezi aracılığıyla, STZ ile indüklenmiş hiperglisemiyi iyileştirme potansiyeline sahip beta hücre besleyici faktörler gibi davranmaktadır<sup>99</sup>. Diyabetik farelerde maksimum beta hücre besleyici etkiyi oluşturmak amacıyla, REG3B-GLP-1 füzyon protein ekspresyonu sağlayan AAV9 tabanlı beta hücre hedefli gen transfer sistemi tasarlanmıştır. REG3B-GLP-1'in yüksek ekspresyonu beta hücre kütlelerini koruyucu etki göstermiş ve farelerde STZ ile indüklenmiş diyabete karşı koruma sağlamıştır<sup>98</sup>. REG3B-GLP-1 gen terapisi, global gen ekspresyon profillerinde tanımlandığı üzere, adacıklarda STZ ile indüklenmiş değişimlerde şiddetli bir farklılık yaratmamıştır. Ancak, REG3B-GLP-1 gen terapisi, beta hücre sağkalımıyla ilişkili genlerin ekspresyonunu arttırarak, adacık hücre apoptozunun baskılanmasında etkili olmuştur.

### 73.4.2 Deneysel Hayvan Modelleri

Glukagon benzeri peptid-1, gen aktarımı ile ilgili deneysel gen terapisi çalışmalarının çoğu, *ob/ob*, *db/db* ve Zucker diyabetik sıçanlar gibi, genetik olarak modifiye edilmiş kemirgen obezite modellerinde gerçekleştirilmiştir<sup>31,33,39,100</sup>. Bu modeller, iştahı (leptin (*ob/ob*) veya leptin reseptörleri (*db/db*, Zucker diyabetik *fa/fa* sıçanlar) etkileyen genlerde mutasyonlar taşıdığından, genetik olarak modifiye edilmiş

diyabet hayvan modellerinin kullanımı, metabolik değişimler ile ilgili uzun dönemli çalışmalar için ideal olmayabilir<sup>101</sup>. İnsan hastalıkları için en uygun deneysel hayvan modeli, ilgilenilen insan hastalığının fizyopatolojisini en iyi şekilde taklit edebilecek olan modeldir. Ek olarak, model standardizasyonu, sürekliliği, maliyeti, klinik faydaları ve geniş çapta araştırmacıların erişimi gibi faktörler, karar aşamasını etkileyen faktörlerdir. İnsanlarda T2DM, genler ve çevre ile etkileşim sonucu ortaya çıkan bir hastalık olduğundan, DIO ile birlikte düşük doz STZ injeksiyonu uygulaması (beta hücre kaybını ve hiperglisemiyi indüklemek için) ile oluşturulan model, hastalığın gerçek sürecini en iyi taklit eden model gibi görünmektedir. Dolayısıyla, GLP-1 aracılı gen terapisi yaklaşımlarının gerçek antidiyabetik potansiyellerinin, üçüncü nesil HIV-tabanlı lentiviral vektörler kullanılarak; yüksek yağlı diyet, düşük doz STZ indüklü diyabet modellerine GLP-1 aktarımı ile test edilmesi ve tedavi etkinliğinin belirlenmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, obez farelerde artmış vücut ağırlığının kompanse edilebilmesi için, hedef dokuları transdükte etmek amacıyla ek virus dozlarına ihtiyaç duyulabilir<sup>51</sup>.

## 73.5 SONUÇ

Leber'in konjenital amarozi, X'e bağlı şiddetli bağışıklık yetmezliği (SCID), ADA-SCID, adrenolökodistrofi, kronik lenfositik lösemi, akut lenfositik lösemi, çoklu miyelom, hemofili, Parkinson ve talasemi gibi genetik hastalıklara karşı başarılı klinik gen terapi uygulamaları geliştirilmiştir<sup>102</sup>. Bunlar arasında ailesel lipoprotein lipaz yetmezliğine karşı geliştirilmiş Alipogene tiparvovec (Glybera), Avrupa onaylı ilk gen tedavi ilacı olarak tarihe geçmiştir<sup>103,104</sup>. İşin ilginç diyabet komplikasyonları (diyabetik nöropati-NCT01002235-NCT00056290) ve diyabetik yara iyileşmesi (NCT00065663) konularında diyabetle ilgili ancak sınırlı sayıda klinik gen terapi denemeleri yapılmıştır.

İlk olarak 1992 yılında T2DM tedavisinde kullanılabilecekleri önerilen inkretinlerin ticari olarak kullanımlarının onaylanması (Eksenatid) Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (US FDA) tarafından ancak 2005 yılında gerçekleştirilmiştir<sup>105,106</sup>. Akabinde inkretin etki arttırıcıları olarak da bilinen DPP-4 inhibitörleri, Sitagliptin (2006), Vildagliptin (European Medicines Agency; EMA onaylı-2007) ve Saksagliptin (2009) geliştirilmiştir. İlk uzun etkili GLP-1 analogu olan Liraglutid de US FDA tarafından 2010 yılında onaylanarak piyasaya sürülmüştür<sup>107</sup>. 2010 yılından bu yana inkretin bazı tedavi stratejileri üzerine yoğun çalışmalar yapılmış, bu bağlamda birçok GLP-1 agonisti (Bydureon-2012, Liksisenatid-EMA onaylı-2013, Albiglutid) ve inkretin etki çoğaltıcıları geliştirilerek (Linagliptin-2011, Alogliptin-2013) piyasaya sürülmüş, diğerlerinin de (Taspoglutid, Anagliptin-Japonya onaylı, Gemigliptin-Kore onaylı, Teneligliptin-Japonya onaylı) yakın bir gelecekte piyasaya sürülmesi beklenmektedir. Her yeni geliştirilen ilaç grubunda olduğu gibi inkretin tabanlı

tedavi ajanlarının da yararlarının yanında bir takım yan etkileri mevcuttur<sup>108</sup>. Örneğin, Eksenatid ve Liraglutid'in T2DM hastalarında gastrointestinal yakınmalara sebebiyet vermelerinin yanında, pankreatit ve pankreas kanseri gelişimi üzerindeki muhtemel etkileriyle ilgili çalışmalar halen sürdürülmektedir<sup>109-111</sup>. FDA ve EMA, inkretin tabanlı ilaçlar üzerindeki yan etkilerle ilgili uyarıların güncel bilgileri yansıttığı kanısında olsa da, inkretin tabanlı ilaçların uzun sürede kardiyovasküler etkilerini açığa çıkarmaya yönelik yapılan ve şu anda devam eden klinik çalışmalardan elde edilecek verilerle yapılacak meta-analizler, pankreatit ve pankreas kanseri riskini değerlendirmede daha yararlı olacaktır<sup>112</sup>. Bunların dışında Eksenatid (günde iki kez) ve Liraglutid'in (günde bir kez) terapötik etki göstermesi için hastalara günlük enjeksiyon yapılması gereklidir. Bu sebeple diyabet tedavisinde etkili olabilecek sürekli inkretin sentezi ve salınımı yapabilecek gen terapisi gibi yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Gen nakliyle uzun süreli GLP-1 sentezi ve sekresyonu sağlanabilmiş olsa da, en etkin GLP-1 gen transfer tekniği halen geliştirilme aşamasındadır. Bu bağlamda çift zincirli adeno asosiyasyon vektörleri (dsAAV) ile bazı başarılarla imza atılmış olmakla birlikte, pankreası hedefleyen glukoz kontrollü gen sentezi sağlayan lentiviral vektörlerle daha etkili sonuçların alınabileceği kanısındayız<sup>113</sup>. Ancak bu şekilde GLP-1'in uzun süreli sinirleri ve kalbi koruyucu etkilerinin ortaya çıkartılması mümkün olabilir. GLP-1 gen naklinin hem prediyabetik hem de diyabetik hayvanlarda terapötik etki göstermesi, bu yöntemin GLP-1 peptid infüzyonu veya günlük enjeksiyonlara alternatif bir yöntem olabileceğini göstermektedir. Durum böyle iken, başarılı GLP-1 gen nakli çalışmalarının henüz küçük deney hayvanlarında (sıçan, fare) gerçekleştirildiğini, klinik çalışmalara geçişi hızlandırmak için bu yöntemin diyabetik büyük hayvan modellerinde (kediler, köpekler, domuzlar ve primatlar) denenmesi gerektiğini vurgulamak isteriz.

## Teşekkür

*Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komisyonu ve Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK-1125114)'nun yardımlarıyla desteklenmiştir. M. Hale Taşyürek'e bu yazının hazırlanması sırasında katkılarından dolayı özel teşekkür sunulur.*

## KAYNAKLAR

1. Vilsboll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 47: 357-66, 2004.
2. Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*, 35: 159-72, 2013.
3. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev*, 20: 876-913, 1999.
4. Roberge JN, Brubaker PL. Regulation of intestinal proglucagon-derived peptide secretion by glucose-dependent insulinotropic peptide in a novel enteroendocrine loop. *Endocrinology*, 133: 233-40, 1993.
5. Sanlioglu AD, Karacay B, Balci MK, Griffith TS, Sanlioglu S. Therapeutic potential of VIP vs PACAP in diabetes. *J Mol Endocrinol*, 49: R157-R167, 2012.

6. Drucker DJ, Philippe J, Mojsov S, et al. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 84: 3434-8, 1987.
7. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, et al. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet*, 2: 1300-4, 1987.
8. Thorens B, Porret A, Buhler L, et al. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. *Diabetes*, 42: 1678-82, 1993.
9. Gribble FM. The gut endocrine system as a coordinator of postprandial nutrient homeostasis. *Proc Nutr Soc*, 71: 456-62, 2012.
10. Tolhurst G, Reimann F, Gribble FM. Intestinal sensing of nutrients. *Handb Exp Pharmacol*, 209: 309-35, 2012.
11. Wang Y, Perfetti R, Greig NH, et al. Glucagon-like peptide-1 can reverse the age-related decline in glucose tolerance in rats. *J Clin Invest*, 99: 2883-9, 1997.
12. Abraham EJ, Leech CA, Lin JC, et al. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 differentiation of human pancreatic islet-derived progenitor cells into insulin-producing cells. *Endocrinology*, 143: 3152-61, 2002.
13. Tourrel C, Bailbe D, Lacorne M, et al. Persistent improvement of type 2 diabetes in the Goto-Kakizaki rat model by expansion of the beta-cell mass during the prediabetic period with glucagon-like peptide-1 or exendin-4. *Diabetes*, 51: 1443-52, 2002.
14. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci*, 38: 665-73, 1993.
15. Zhao TC. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and protective effects in cardiovascular disease: a new therapeutic approach for myocardial protection. *Cardiovasc Diabetol*, 12: 90, 2013.
16. Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes*, 56: 1951-9, 2007.
17. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 3717-23, 2001.
18. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 91: 301-7, 1993.
19. Kjemis LL, Holst JJ, Volund A, et al. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes*, 52: 380-6, 2003.
20. Bell GI, Santerre RF, Mullenbach GT. Hamster proglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides. *Nature*, 302: 716-8, 1983.
21. Novak U, Wilks A, Buell G, et al. Identical mRNA for proglucagon in pancreas and gut. *Eur J Biochem*, 164: 553-8, 1987.
22. Holst JJ, Bersani M, Johnsen AH, et al. Proglucagon processing in porcine and human pancreas. *J Biol Chem*, 269: 18827-33, 1994.
23. Ugleholdt R, Zhu X, Deacon CF, et al. Impaired intestinal proglucagon processing in mice lacking prohormone convertase 1. *Endocrinology*, 145: 1349-55, 2004.
24. Alhadeff AL, Rupprecht LE, Hayes MR. GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control for food intake. *Endocrinology*, 153: 647-58, 2012.
25. Skibicka KP. The central GLP-1: implications for food and drug reward. *Front Neurosci*, 7: 181, 2013.
26. Zhao S, Kanoski SE, Yan J, et al. Hindbrain leptin and glucagon-like-peptide-1 receptor signaling interact to suppress food intake in an additive manner. *Int J Obes (Lond)*, 36: 1522-8, 2012.
27. Hayes MR, Bradley L, Grill HJ. Endogenous hindbrain glucagon-like peptide-1 receptor activation contributes to the control of food intake by mediating gastric satiation signaling. *Endocrinology*, 150: 2654-9, 2009.
28. Huo L, Maeng L, Bjorbaek C, et al. Leptin and the control of food intake: neurons in the nucleus of the solitary tract are activated by both gastric distension and leptin. *Endocrinology*, 148: 2189-97, 2007.
29. Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S, et al. No reactive hypoglycaemia in Type 2 diabetic patients after subcutaneous administration of GLP-1 and intravenous glucose. *Diabet Med*, 18: 144-9, 2001.

30. Rowzee AM, Cawley NX, Chiorini JA, et al. Glucagon-like peptide-1 gene therapy. *Exp Diabetes Res*, 2011: 601047, 2011.
31. Oh S, Lee M, Ko KS, et al. GLP-1 gene delivery for the treatment of type 2 diabetes. *Mol Ther*, 7: 478-83, 2003.
32. Choi S, Oh S, Lee M, et al. Glucagon-like peptide-1 plasmid construction and delivery for the treatment of type 2 diabetes. *Mol Ther*, 12: 885-91, 2005.
33. Kumar M, Hunag Y, Glinka Y, et al. Gene therapy of diabetes using a novel GLP-1/IgG1-Fc fusion construct normalizes glucose levels in db/db mice. *Gene Ther*, 14: 162-72, 2007.
34. Dash PR, Read ML, Barrett LB, et al. Factors affecting blood clearance and in vivo distribution of polyelectrolyte complexes for gene delivery. *Gene Ther*, 6: 643-50, 1999.
35. Thibault M, Nimesh S, Lavertu M, et al. Intracellular trafficking and decondensation kinetics of chitosan-pDNA polyplexes. *Mol Ther*, 18: 1787-95, 2010.
36. Jean M, Alameh M, Buschmann MD, et al. Effective and safe gene-based delivery of GLP-1 using chitosan/plasmid-DNA therapeutic nanocomplexes in an animal model of type 2 diabetes. *Gene Ther*, 18: 807-16, 2011.
37. Jean M, Alameh M, De Jesus D, et al. Chitosan-based therapeutic nanoparticles for combination gene therapy and gene silencing of in vitro cell lines relevant to type 2 diabetes. *Eur J Pharm Sci*, 45: 138-49, 2012.
38. Kim PH, Lee M, Kim SW. Delivery of two-step transcription amplification exendin-4 plasmid system with arginine-grafted bioreducible polymer in type 2 diabetes animal model. *J Control Release*, 162: 9-18, 2012.
39. Parsons GB, Souza DW, Wu H, et al. Ectopic expression of glucagon-like peptide 1 for gene therapy of type II diabetes. *Gene Ther*, 14: 38-48, 2007.
40. Voutetakis A, Cotrim AP, Rowzee A, et al. Systemic delivery of bioactive glucagon-like peptide 1 after adenoviral-mediated gene transfer in the murine salivary gland. *Endocrinology*, 151: 4566-72, 2010.
41. Liu MJ, Shin S, Li N, et al. Prolonged remission of diabetes by regeneration of beta cells in diabetic mice treated with recombinant adenoviral vector expressing glucagon-like peptide-1. *Mol Ther*, 15: 86-93, 2007.
42. Lee Y, Kwon MK, Kang ES, et al. Adenoviral vector-mediated glucagon-like peptide 1 gene therapy improves glucose homeostasis in Zucker diabetic fatty rats. *J Gene Med*, 10: 260-8, 2008.
43. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*, 17: 4-12, 2006.
44. Lee YS, Park MS, Choung JS, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes. *Diabetologia*, 55: 2456-68, 2012.
45. Usui C, Asaka M, Kawano H, et al. Visceral fat is a strong predictor of insulin resistance regardless of cardiorespiratory fitness in non-diabetic people. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 56: 109-16, 2010.
46. Samson SL, Gonzalez EV, Yechoor V, et al. Gene therapy for diabetes: metabolic effects of helper-dependent adenoviral exendin 4 expression in a diet-induced obesity mouse model. *Mol Ther*, 16: 1805-12, 2008.
47. Wang Z, Zhu T, Rehman KK, et al. Widespread and stable pancreatic gene transfer by adeno-associated virus vectors via different routes. *Diabetes*, 55: 875-84, 2006.
48. Riedel MJ, Gaddy DF, Asadi A, et al. DsAAV8-mediated expression of glucagon-like peptide-1 in pancreatic beta-cells ameliorates streptozotocin-induced diabetes. *Gene Ther*, 17: 171-80, 2010.
49. Lopez-Talavera JC, Garcia-Ocana A, Sipula I, et al. Hepatocyte growth factor gene therapy for pancreatic islets in diabetes: reducing the minimal islet transplant mass required in a glucocorticoid-free rat model of allogeneic portal vein islet transplantation. *Endocrinology*, 145: 467-74, 2004.
50. Gaddy DF, Riedel MJ, Bertera S, et al. dsAAV8-mediated gene transfer and beta-cell expression of IL-4 and beta-cell growth factors are capable of reversing early-onset diabetes in NOD mice. *Gene Ther*, 19: 791-9, 2012.
51. Gaddy DF, Riedel MJ, Pejawar-Gaddy S, et al. In vivo expression of HGF/NK1 and GLP-1 From dsAAV vectors enhances pancreatic  $\beta$ -cell proliferation and improves pathology in the db/db mouse model of diabetes. *Diabetes*, 59: 3108-16, 2010.
52. Choi SH, Lee HC. Long-term, antidiabetogenic effects of GLP-1 gene therapy using a double-stranded, adeno-associated viral vector. *Gene Ther*, 18: 155-63, 2011.
53. Voutetakis A, Bossis I, Kok MR, et al. Salivary glands as a potential gene transfer target for gene therapeutics of some monogenetic endocrine disorders. *J Endocrinol*, 185: 363-72, 2005.
54. Katano H, Kok MR, Cotrim AP, et al. Enhanced transduction of mouse salivary glands with AAV5-based vectors. *Gene Ther*, 13: 594-601, 2006.
55. Di Pasquale G, Dicembrini I, Raimondi L, et al. Sustained exendin-4 secretion through gene therapy targeting salivary glands in two different rodent models of obesity/type 2 diabetes. *PLoS One*, 7: e40074, 2012.
56. Sanlioglu AD, Altunbas HA, Balci MK, et al. Insulin gene therapy from design to beta cell generation. *Expert Rev Mol Med*, 14: e18, 2012.
57. Doerschug K, Sanlioglu S, Flaherty DM, et al. First-generation adenovirus vectors shorten survival time in a murine model of sepsis. *J Immunol*, 169: 6539-45, 2002.
58. Raper SE, Chirmule N, Lee FS, et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab*, 80: 148-58, 2003.
59. Vetrini F, Ng P. Gene therapy with helper-dependent adenoviral vectors: current advances and future perspectives. *Viruses*, 2: 1886-917, 2010.
60. Muhammad AK, Xiong W, Puntel M, et al. Safety profile of gutless adenovirus vectors delivered into the normal brain parenchyma: implications for a glioma phase 1 clinical trial. *Hum Gene Ther Methods*, 23: 271-84, 2012.
61. Vetrini F, Ng P. Liver-directed gene therapy with helper-dependent adenoviral vectors: current state of the art and future challenges. *Curr Pharm Des*, 17: 2488-99, 2011.
62. Sanlioglu S, Monick MM, Luleci G, et al. Rate limiting steps of AAV transduction and implications for human gene therapy. *Curr Gene Ther*, 1: 137-47, 2001.
63. Sanlioglu S, Duan D, Engelhardt JF. Two independent molecular pathways for recombinant adeno-associated virus genome conversion occur after UV-C and E4orf6 augmentation of transduction. *Hum Gene Ther*, 10: 591-602, 1999.
64. Wang Z, Ma HI, Li J, et al. Rapid and highly efficient transduction by double-stranded adeno-associated virus vectors in vitro and in vivo. *Gene Ther*, 10: 2105-11, 2003.
65. Wang AY, Peng PD, Ehrhardt A, et al. Comparison of adenoviral and adeno-associated viral vectors for pancreatic gene delivery in vivo. *Hum Gene Ther*, 15: 405-13, 2004.
66. Sanlioglu S, Engelhardt JF. Cellular redox state alters recombinant adeno-associated virus transduction through tyrosine phosphatase pathways. *Gene Ther*, 6: 1427-37, 1999.
67. Sanlioglu AD, Karacay B, Benson PK, et al. Novel approaches to augment adeno-associated virus type-2 endocytosis and transduction. *Virus Res*, 104: 51-59, 2004.
68. Sanlioglu S, Benson PK, Yang J, et al. Endocytosis and nuclear trafficking of adeno-associated virus type 2 are controlled by rac1 and phosphatidylinositol-3 kinase activation. *J Virol*, 74: 9184-96, 2000.
69. Sanlioglu S, Benson P, Engelhardt JF. Loss of ATM function enhances recombinant adeno-associated virus transduction and integration through pathways similar to UV irradiation. *Virology*, 268: 68-78, 2000.
70. Mukai E, Fujimoto S, Sakurai F, et al. Efficient gene transfer into murine pancreatic islets using adenovirus vectors. *J Control Release*, 119: 136-41, 2007.
71. Rosas LE, Grieves JL, Zaraspe K, et al. Patterns of scAAV vector insertion associated with oncogenic events in a mouse model for genotoxicity. *Mol Ther*, 20: 2098-110, 2012.
72. Russell DW. AAV vectors, insertional mutagenesis, and cancer. *Mol Ther*, 15: 1740-3, 2007.
73. Yap IS, Giddings G, Pocock E, et al. Lack of islet neogenesis plays a key role in beta-cell depletion in mice infected with a diabetogenic variant of coxsackievirus B4. *J Gen Virol*, 84: 3051-68, 2003.
74. Dan M, Chantler JK. A genetically engineered attenuated coxsackievirus B3 strain protects mice against lethal infection. *J Virol*, 79: 9285-95, 2005.

75. Dan M, Chantler JK. A novel pancreatropic coxsackievirus vector expressing glucagon-like peptide 1 reduces hyperglycemia in streptozotocin-treated mice. *J Virol*, 85: 12759-68, 2011.
76. Di Nunzio F, Felix T, Arhel NJ, et al. HIV-derived vectors for therapy and vaccination against HIV. *Vaccine*, 30: 2499-509, 2012.
77. Durand S, Cimarelli A. The inside out of lentiviral vectors. *Viruses*, 3: 132-59, 2011.
78. Naldini L, Verma IM. Lentiviral vectors. *Adv Virus Res*, 55: 599-609, 2000.
79. Copreni E, Palmieri L, Castellani S, et al. A VSV-G Pseudotyped last generation lentiviral vector mediates high level and persistent gene transfer in models of airway epithelium in vitro and in vivo. *Viruses*, 2: 1577-88, 2010.
80. Riedel MJ, Lee CW, Kieffer TJ. Engineered glucagon-like peptide-1-producing hepatocytes lower plasma glucose levels in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296: E936-E944, 2009.
81. McCormack MP, Rabbitts TH. Activation of the T-cell oncogene LMO2 after gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*, 350: 913-22, 2004.
82. Kotin RM, Linden RM, Berns KI. Characterization of a preferred site on human chromosome 19q for integration of adeno-associated virus DNA by non-homologous recombination. *EMBO J*, 11: 5071-8, 1992.
83. Xu ZX, Chen JZ, Yue YB, et al. A 16-bp RBE element mediated Rependent site-specific integration in AAVS1 transgenic mice for expression of hFIX. *Gene Ther*, 16: 589-95, 2009.
84. Liu R, Li Y, Hu R, et al. A site-specific genomic integration strategy for sustained expression of glucagon-like peptide-1 in mouse muscle for controlling energy homeostasis. *Biochem Biophys Res Commun*, 403: 172-7, 2010.
85. Sanlioglu AD, Griffith TS, Omer A, et al. Molecular mechanisms of death ligand-mediated immune modulation: a gene therapy model to prolong islet survival in type 1 diabetes. *J Cell Biochem*, 104: 710-20, 2008.
86. Dirice E, Sanlioglu AD, Kahraman S, et al. Adenovirus-mediated TRAIL gene (Ad5hTRAIL) delivery into pancreatic islets prolongs normoglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Hum Gene Ther*, 20: 1177-89, 2009.
87. Mahato RI, Henry J, Narang AS, et al. Cationic lipid and polymer-based gene delivery to human pancreatic islets. *Mol Ther*, 7: 89-100, 2003.
88. Leibowitz G, Beattie GM, Kafri T, et al. Gene transfer to human pancreatic endocrine cells using viral vectors. *Diabetes*, 48: 745-53, 1999.
89. Raper SE, DeMatteo RP. Adenovirus-mediated in vivo gene transfer and expression in normal rat pancreas. *Pancreas*, 12: 401-10, 1996.
90. Taniguchi H, Yamato E, Tashiro F, et al. beta-cell neogenesis induced by adenovirus-mediated gene delivery of transcription factor pdx-1 into mouse pancreas. *Gene Ther*, 10: 15-23, 2003.
91. Ayuso E, Chillon M, Agudo J, et al. In vivo gene transfer to pancreatic beta cells by systemic delivery of adenoviral vectors. *Hum Gene Ther*, 15: 805-12, 2004.
92. Gould GW, Holman GD. The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific expression. *Biochem J*, 295: 329-41, 1993.
93. Shapiro AM, Lakey JR, Paty BW, et al. Strategic opportunities in clinical islet transplantation. *Transplantation*, 79: 1304-7, 2005.
94. Auricchio A, Gao GP, Yu QC, et al. Constitutive and regulated expression of processed insulin following in vivo hepatic gene transfer. *Gene Ther*, 9: 963-71, 2002.
95. Barash S, Wang W, Shi Y. Human secretory signal peptide description by hidden Markov model and generation of a strong artificial signal peptide for secreted protein expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 294: 835-42, 2002.
96. Burgess TL, Kelly RB. Constitutive and regulated secretion of proteins. *Annu Rev Cell Biol*, 3: 243-93, 1987.
97. Sanlioglu AD, Altunbas HA, Balci MK, et al. Clinical utility of insulin and insulin analogs. *Islets*, 5: 67-78, 2013.
98. Tonne JM, Sakuma T, Deeds MC, et al. Global gene expression profiling of pancreatic islets in mice during streptozotocin-induced beta-cell damage and pancreatic Glp-1 gene therapy. *Dis Model Mech*, 6: 1236-45, 2013.
99. Rosenberg L, Lipsett M, Yoon JW, et al. A pentadecapeptide fragment of islet neogenesis-associated protein increases beta-cell mass and reverses diabetes in C57BL/6J mice. *Ann Surg*, 240: 875-84, 2004.
100. Lee YS, Shin S, Shigihara T, et al. Glucagon-like peptide-1 gene therapy in obese diabetic mice results in long-term cure of diabetes by improving insulin sensitivity and reducing hepatic gluconeogenesis. *Diabetes*, 56: 1671-9, 2007.
101. Williams DL, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin regulation of the anorexic response to glucagon-like peptide-1 receptor stimulation. *Diabetes*, 55: 3387-93, 2006.
102. Wirth T, Parker N, Yla-Herttuala S. History of gene therapy. *Gene*, 525: 162-9, 2013.
103. Salmon F, Grosios K, Petry H. Safety profile of recombinant adeno-associated viral vectors: focus on alipogene tiparvec (Glybera→). *Expert Rev Clin Pharmacol*, 7: 53-65, 2014.
104. Yla-Herttuala S. Endgame: glybera finally recommended for approval as the first gene therapy drug in the European union. *Mol Ther*, 20: 1831-2, 2012.
105. Garber AJ. Novel incretin-based agents and practical regimens to meet needs and treatment goals of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Osteopath Assoc*, 111: S20-S30, 2011.
106. Derosa G, Maffioli P. GLP-1 agonists exenatide and liraglutide: a review about their safety and efficacy. *Curr Clin Pharmacol*, 7: 214-28, 2012.
107. Edwards KL, Stapleton M, Weis J, et al. An update in incretin-based therapy: a focus on glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Technol Ther*, 14: 951-67, 2012.
108. Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, et al. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, doi:10.1002/dmrr.2501, 2014.
109. Heine RJ, Fu H, Kendall DM, et al. Comment on: Butler et al. 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; 62:2595-2604. *Diabetes*, 62: e16-e17, 2013.
110. Engel SS, Golm GT, Luring B. Comment on: Butler et al. 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;62:2595-2604. *Diabetes*, 62: e18, 2013.
111. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*, 141: 150-6, 2011.
112. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*, 370: 794-7, 2014.
113. Tasyurek MH, Altunbas HA, Canatan H, et al. GLP-1-mediated gene therapy approaches for diabetes treatment. *Expert Rev Mol Med*, 16: e7, 2014.



## DİYABETTE KÖK HÜCRE ESASLI TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Prof. Dr. Erdal KARAÖZ<sup>1</sup>, Uz. Biol. İrem YILMAZ<sup>1</sup>, Doç. Dr. Evrim ÇAKIR<sup>2</sup>, Prof. Dr. Tuncay DELİBAŞI<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Liv Hospital Rejeneratif Tıp Kök Hücre Üretim ve Araştırma Merkezi, İSTANBUL

<sup>2</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ANKARA

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi, Kastamonu Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

### ÖZET

Günümüzde tip 1 diyabetin tedavisine yönelik birçok çalışma sürdürülmektedir. Temelde iki strateji geliştirilmiştir: Pankreas ve adacık nakli. Adacık nakli pankreas nakline göre daha güvenli olmasına rağmen uzun dönem başarısının henüz istenen düzeyde olmaması, birden fazla vericiye ihtiyaç duyulması ve kronik immün sistemi baskılayıcı tedavinin potansiyel risklerinin dışlanamaması gibi nedenlerden dolayı alternatif bir kaynak olarak kök hücreler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu amaçla, dünyanın farklı laboratuvarlarında çeşitli kök hücre kaynaklarından (embriyonik, erişkin ve fetal) adacık ya da beta hücrelerini laboratuvar koşullarında üretilen tip 1 diyabetin tedavisinde kullanmaya yönelik çabalar devam etmektedir. Eş zamanlı olarak, diyabetin radikal tedavisinde sadece adacık hücre replasman tedavisinin yeterli olmayacağına inanan bilim insanları da otoimmün atakların durdurulmasında kök hücre tabanlı olası tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi üzerinde çalışmalarını sürdürmektedir. Bu bölümde, gelecekte diyabetin tedavisinde kullanılması düşünülen/öngörülen hücre/kök hücre esaslı temel tedavi stratejileri kısaca özetlenecektir.

### 74.1 GİRİŞ

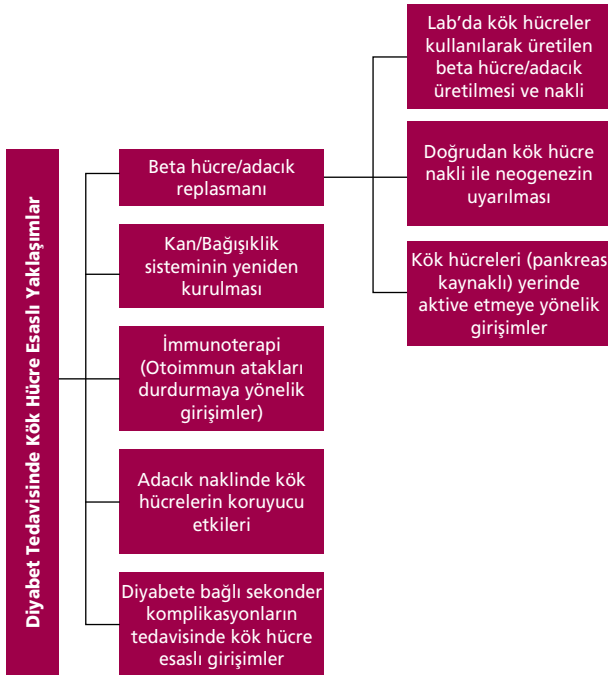
Tip 1 diyabetin kesin tedavisi için, *Uluslararası Juvenil Diyabet Araştırma Vakfı (JDRF)*'nin da belirttiği gibi iki önemli husus vardır; bunlardan birincisi, harabiyete uğramış adacık hücrelerinin yerine konması (replasmanı) ve bu amaçla alternatif kaynakların bulunmasıdır. İkincisi ise, bu nakil işleminden sonra yaşam boyunca immün sistemi baskılayan (immünsüpresif) ilaçlar kullanılmaksızın tedavinin sağlanmasıdır. Yani, kalıcı replasmanın sağlanması gerekmektedir. Yakın zamana kadar, beta hücrelerinin yerine konulmasını amaçlayan iki temel strateji geliştirilmiştir; pankreas ve adacık nakli. Pankreas nakli deneylerinin yoğun bir şekilde ilerlemesi 1950'li yıllarda olmaktadır<sup>1,2</sup>. Ancak, ilk çalışmalarda greftin canlılığı uzun sürmemiştir. Sonraki yıllarda bağışıklık baskılayıcı tedavinin geliştirilmesi, yeni cerrahi teknikler ve hasta seçimi ile nakil sonuçlarında iyileşme gözlenmiştir<sup>3</sup>. İlk çalışmalarda fetal pankreasın bir bölümü vücudun göz, subkutan doku, testis gibi çeşitli organlarına nakledilmiştir. Hipergliseminin azaldığını bildiren birkaç çalışma dışında

ekzokrin pankreasın nakledilen dokuyu otosindirime uğratması ya da alıcı hücrelerine zarar vermesi nedeniyle diyabette tam anlamıyla bir iyileşme gözlenmemiştir<sup>4,5</sup>. Gelişen tekniklerle adacık hücrelerinin ekzokrin pankreastan ayrılması ile başarılı adacık nakilleri yapılmaya başlanmıştır<sup>6</sup>.

Adacık nakli pankreas nakline göre daha güvenli, daha az invazif ve ekonomik açıdan daha az külfetli bir süreci içermektedir<sup>7</sup>. 2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avustralya ve Avrupa'da adacık hücre nakli yapılan merkezlerin verilerinin bir arada toplanmasını sağlamak amacıyla oluşturulan *Collaborative Islet Transplant Registry (CITR)* kayıtları esas alınarak 1999-2010 yılları arasındaki adacık transplantasyon başarısını değerlendiren çalışmada 1999-2002, 2003-2006, 2007-2010 dönemlerinde analiz edilmiş ve her dönemin üçüncü yılı sonunda insülin bağımsızlık oranları sırasıyla %27, %37 ve %44 saptanmıştır. İnsülin bağımsızlık süresinin uzaması yanında, HbA1c'de düşme ve C-peptid düzeylerinde iyileşme gözlenmiştir; ayrıca ağır hipoglisemi sıklığında azalma olmuştur. Bu sonuçlar adacık izolasyon yöntemlerindeki gelişmelere ve adacık

canlılığının artmasına bağlanmıştır<sup>8</sup>. Adacık naklinin uzun dönem başarısının henüz istenen düzeyde olmaması, bazen birden fazla vericiye ihtiyaç duyulması ve kronik immün sistemi baskılayıcı tedavinin potansiyel risklerinin dışlanması beta hücre replasmanı için araştırmacıları beta hücre serisi, kök hücre ve ksenogreft gibi alternatif kaynak çalışmalarına yönlendirmiştir<sup>9</sup>. Allogreft ya da ksenogreft uygulamalarında nakledilen materyalin yetersiz olması, yüksek maliyet ve endojen retrovirüslerin neden olduğu artmış enfeksiyon riski nedeniyle beklenen sonuçlar alınamamış; bu nedenle yüksek proliferasyon hızına sahip tümöral nitelikte beta hücre serileri kullanımı gündeme gelmiştir<sup>10</sup>. Ancak, seri pasajlamalarda hücrelerin proliferasyon yeteneklerinin azaldığı izlenmiş ve bu nedenle beta hücre serilerinin proliferasyonunu kontrol eden protokoller geliştirilmiştir<sup>11,12</sup>. Bununla birlikte, immün rejeksiyon dışlanamamıştır. Zaman içinde adacık hücre öncüllerinden beta hücre rejenerasyonu sağlanmaya çalışılmış ancak bu yönde neogenezi sağlayacak faktörler de net olarak aydınlatılamamış ve diğer kök hücre kaynaklarına yönelinmiştir.

Bu amaçla dünyanın farklı laboratuvarlarında çeşitli kök hücre kaynaklarından (embriyonik, erişkin ve fetal) adacık ya da beta hücrelerini laboratuvar koşullarında üretilen tip 1 diyabetin tedavisinde kullanmaya yönelik çabalar devam etmektedir. Eş zamanlı olarak, diyabetin radikal tedavisinde sadece adacık hücre replasman tedavisinin yeterli olmayacağına inanan bilim insanları da otoimmün atakların durdurulmasında kök hücre tabanlı olası tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi üzerinde çalışmalarını sürdürmektedir.



Şekil 74.1. Diyabet tedavisinde kök hücre esaslı tedavi yaklaşımlarını gösteren şematik çizim.

Bu bölümde, gelecekte diyabetin tedavisinde kullanılması düşünülen/öngörülen temel tedavi stratejileri 5 ana başlık altında özetlenecektir (Şekil 74.1):

1. Beta Hücre/Adacık Replasmanı
  - 1.1.Laboratuvarda Kök Hücreler Kullanılarak Üretilen Beta Hücre/Adacık Üretilmesi ve Nakli
  - 1.2.Doğrudan Kök Hücre Nakli ile Neogenезin Uyarılması
  - 1.3.Kök Hücreleri (Pankreas Kaynaklı) Yerinde Aktive Etmeye Yönelik Girişimler
2. Kan/Bağışıklık Sisteminin Yeniden Kurulması
3. İmmünoterapi (Otoimmün Atakları Durdurmaya Yönelik Girişimler)
4. Adacık Naklinde Kök Hücrelerin Koruyucu Etkileri
5. Diyabete Bağlı Sekonder Komplikasyonların Tedavisinde Kök Hücre Esaslı Yaklaşımlar

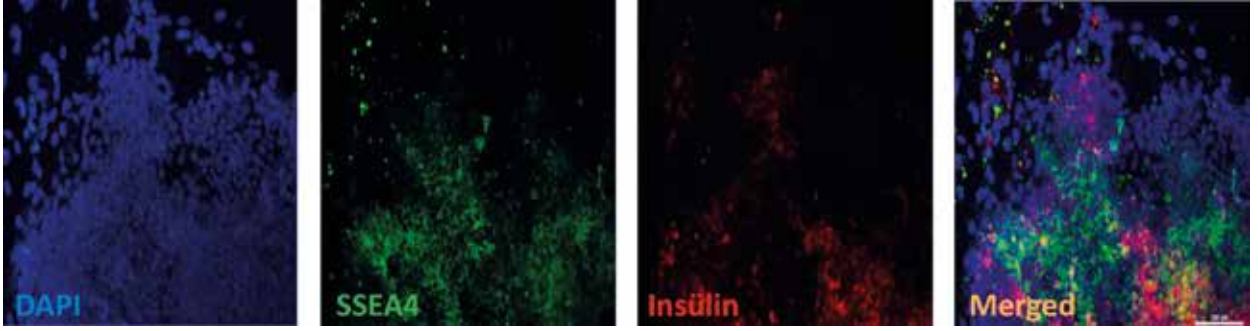
## 74.2 BETA HÜCRE/ADACIK REPLASMANI

### 74.2.1 Laboratuvarda Kök Hücreler Kullanılarak Üretilen Beta Hücre/ Adacık Üretilmesi ve Nakli

#### 74.2.1.1 Embriyonik kök hücreler

Teorik olarak, sınırsız sayıda çoğalabilen ve uygun şartlarda istenilen hücre tipine dönüştürülebilir embriyonik kök hücre (EKH)'lerden elde edilecek yeni beta hücre serileri ya da adacık hücreleri nakil (replasman) tedavisinde kolaylıkla kullanılabilirler. Ayrıca, genetik mühendisliği bilim disiplindeki gelişmelere koşut olarak, herhangi bir kaynaktan elde edilmiş EKH serisinin immünojenotipik yapısı, nakle ihtiyacı olan kişinin gereksinimlerini karşılayacak şekilde değiştirilebilir. Böylece, bu hücrelerin olası bağışık red reaksiyonlarından korunması sağlanmış olacaktır. İnsanlara nakledilebilecek insülin üreten hücrelerin sürekli olarak sağlandığı bir sistem için henüz çok erken olmasına rağmen, uzmanlar yaptıkları araştırmalarla önemli ilerlemeler sağlamışlardır.

EKH'ler kullanılarak işlevsel insülin üreten hücrelerin laboratuvar koşullarında üretilerek kimyasal yöntemlerle (Streptozotosin veya Alloxan) diyabet oluşturulmuş kemiricilerde kısa süreli hiperglisemiye normalleştirdiğine ilişkin ilk çalışmalar 2000'li yılların başlarından itibaren yayımlanmaya başlanmıştır<sup>13-15</sup>. İlk zamanlar laboratuvarlarda EKH'lerden üretilen adacık benzeri yapılar, tüm pankreas adacık endokrin hücre belirteçleri için pozitif reaksiyon verirken, ekzokrin pankreas için negatif reaksiyon vermiştir. Ayrıca, histolojik olarak incelendiklerinde, normal adacık yapısının birçok özelliğine sahip oldukları, ancak, normal adacıklardan 50 kat daha az insülin ekspresyonu ettikleri görülmüştür. EKH'lerden üretilen bu yapıların *in vivo* fonksiyonlarını test



Şekil 74.2. Adacık mikroçevresinde kültüre edilen fare EKH'lerinden insülin üreten hücrelerin elde edilmesi. Embriyoid cisimden çıkan hücrelerin insülin için pozitif (kırmızı) reaksiyon verdikleri izlemekle birlikte bir EKH belirteci olan SSEA4 için pozitif veren hücrelerin (yeşil) varlığı devam etmektedir (Mavi: DAPI çekirdek).

etmek amacıyla farklılaşan hücreler diyabetik farelere verildiğinde farelerin genel sağlık durumlarında bazı iyileşmeler gözlenmesine rağmen diyabetin belirtilerinde bir düzelme gözlenmemiştir. Çünkü nakil yapılan hayvanlardaki hücrelerin insülin salgılayma düzeyleri oldukça düşüktür (yaklaşık %2 oranında). Sonrasında, daha bol ve işlevsel adacık ya da beta hücresi elde etmek amacıyla kültür koşullarına farklı fizyolojik sinyal molekülleri eklenmiş, fakat, %0.1-0.5 kadar farklılaşmış hücre elde edilebilmiştir<sup>16,17</sup>. Hücre replasman tedavisi için ise, çok daha fazla sayıda insülin üreten hücreye gereksinim vardır. Bunun üzerine, bir grup araştırmacı EKH'leri (kültürün değişik evrelerinde) beta hücrelerinin gelişmesi ve farklılaşmasında önemli rol oynayan Pax4, Pdx1 ve Nkx6.1 gibi transkripsiyon faktörleriyle ekzojen olarak infekte etmiştir<sup>18-20</sup>. Bu sistemlerin kullanılmasındaki amaç, erken evrede bu genlerin yüksek oranda ekspresyonunu sağlayarak farklılaşmakta olan EKH'lerinin daha fazla oranda endokrin pankreas ya da beta hücrelerine doğru yönlendirilmelerini uyarmaktır. Sonuçta, bu yöntem ile elde edilen hücrelerin oranı yaklaşık olarak %20 düzeyine ulaştığı saptanmıştır. Bu hücrelerin streptozotosin-diyabetik farelere nakli sonrasında kan glukoz düzeylerinin normalleştiği gözlenmiştir<sup>20</sup>.

Deneysel *in vivo* hayvan çalışmalarında, birçok doku ve organda kök hücrelerin akıbetini yönlendirmede rol oynayan mikroçevre elemanlarının tanımlanmasıyla farklı hücre tiplerini aynı kültür ortamına alarak aralarındaki etkileşimlerle farklılaştırma çalışmaları geliştirilmiştir. Ko-kültür adı verilen bu teknikle farklılaşmaya alınan hücrelerde, hücre farklılaşmaları daha iyi sonuçlanmaktadır. *Kocaeli Üniversitesi Kök Hücre Araştırmaları ve Uygulama Merkezi (KOU-KÖGEM)* ekibinin gerçekleştirdiği bir çalışmada EKH'lerin adacıklar ile indirekt ko-kültüründe hücreleri insülin üreten hücrelere farklılaştırdığı ve bu hücrelerin farklı glukoz konsantrasyonlarına cevap verdiği tespit edilmiştir (Şekil 74.2).

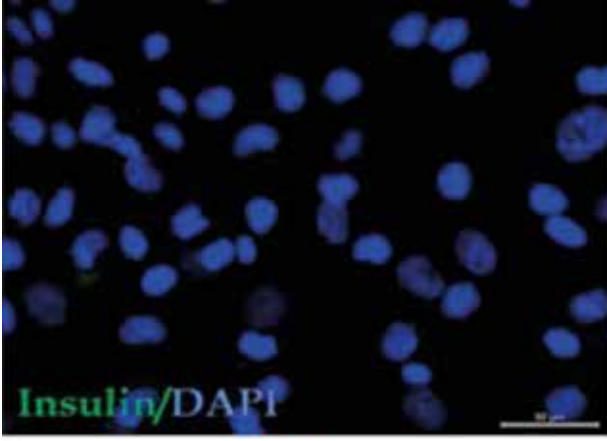
Görülüyor ki, tüm çalışmalar kültürde EKH'lerden daha homojen ve %100'e yaklaşan oranda adacık benzeri hücre kültürleri elde etmek yönünde yoğunlaşmaktadır. EKH'lerin blastokist kökenli olması nedeniyle oluşan etik kaygılar ve

teratom oluşturma riskleri nedeniyle klinik uygulanması konusundaki tartışmalar devam etmektedir<sup>21,22</sup>. Gelecekteki çalışmalar, EKH'den daha seçici beta hücreleri elde edilmesinin yanı sıra teratom benzeri yapıların oluşmasının önlenmesine yönelik olacaktır. Elde edilen bütün bu sonuçlar bir araya getirildiğinde, işlev gören insülin üreten adacıklara farklılaşmaları yönünde uyarılabilen insan EKH sistemlerinin geliştirilmesinin yakın bir gelecekte mümkün olabileceğine işaret etmektedir.

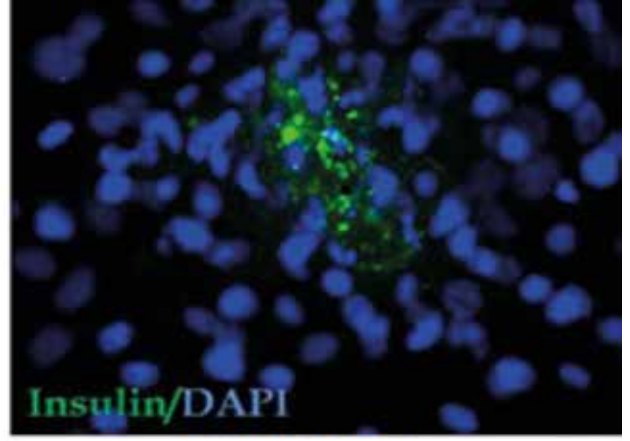
#### 74.2.1.2 Erişkin kök hücreler

Hücre tabanlı tedavilerde EKH'lerin kullanılmasına ilişkin özellikle etik konulardaki tartışmalar sürerken, bazı araştırma grupları embriyonik dönemden sonraki fetal ve doğum sonrası dönemlerde de vücudumuzdaki çeşitli organ ve dokularda bulunan kök hücreler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu amaçla yapılan tüm çalışmaları '*embriyonik olmayan kök hücreler*' veya '*erişkin kök hücreler*' başlığı altında toplamak mümkündür.

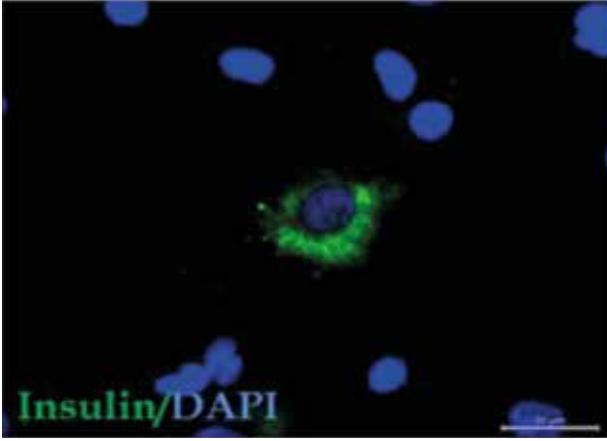
Diyabetin kök hücre esaslı beta hücre veya adacık replasman tedavisinde kullanılması düşünülen en önemli erişkin kök hücre çeşidi mezankimal kök hücre (MKH)'lerdir. MKH'ler, 1960'lı yılların sonlarında ilk kez fetal buzağı serumu içeren kemik iliğinin ortama yayılması sonrasında, kemik hücrelerine ve adipositlere farklılaşan ve fibroblastlara benzeyen yapışkan hücre kolonilerinin geliştiğini gösteren Fridenshtein tarafından tanımlanmıştır. Sonraki *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, MKH'leri her üç germ yaprağından köken alan hücre ve/veya dokuları oluşturan bir multipotent kök hücre kaynağı olarak göstermiştir. Önceleri yalnızca kemik iliğinden elde edilebilen MKH'ler, günümüzde vücut sıvılarının da dahil olduğu birçok doku ve organdan izole edilebilmektedir. Bu dokuların başlıcaları kas, kemik, kıkırdak ve yağ dokuları, diş pulpası ve periodontal ligament, karaciğer, timus, paratiroid, tonsilla palatina, akciğer, dalak gibi solit organlar; endometriyum, yumurtalık ve testis gibi üremeyle ilişkili organlar; amniyon sıvısı, plasenta, kordon kanı ve matriksi gibi fetal dokulardır.



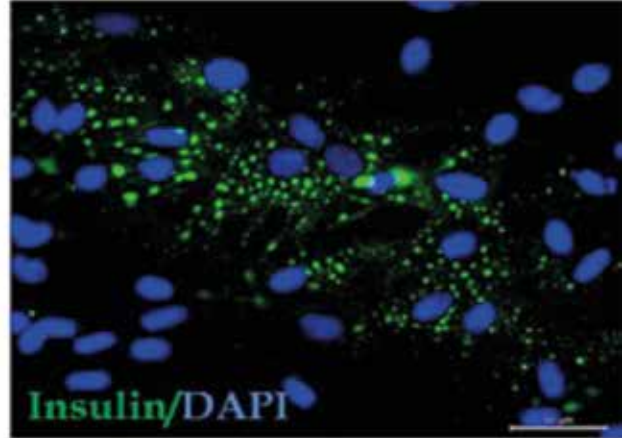
MKH



MKH-Pax4



MKH-Pax4+Ngn



MKH-Pax4+Ngn-MafA

Şekil 74.3. MKH'lerde gen aktarımından önce ve sonra hücrelerde IF insülin (yeşil) boyaması (DAPI: Mavi).

MKH'leri kullanarak laboratuarda beta hücre ya da adacık elde etmeye yönelik girişimlerde EKH çalışmalarına benzer stratejiler kullanılmıştır. Bir grup araştırmacı kültür koşullarına bazı büyüme faktörü ve sitokinler gibi kimyasal sinyal molekülleri ekleyerek işlevsel beta hücreleri elde etmeyi denerken; KOÜ-KÖGEM grubunun da dâhil olduğu bir grup araştırmacı gen transfeksiyonları ve adacık mikroçevresinde ortak kültür yöntemlerini denemektedir (Şekil 74.3)<sup>23,24</sup>. Ancak, EKH çalışmalarında karşılaşılan teknik sorunlar erişkin kök hücreleri için de devam etmektedir.

#### 74.2.2 Doğrudan Kök Hücre Nakli ile Neogenезin Uyarılması

Kök hücre tabanlı beta hücre ya da adacık replasmanını amaçlayan bir başka yaklaşım, farklılaşmamış evredeki kök hücre nakillerine dayanmaktadır. EKH'lerin teratom oluşturma potansiyeli nedeniyle erişkin kök hücreler aktif olarak denenmektedir.

Kemik iliği kaynaklı MKH (Kİ-MKH) nakillerinin deneysel diyabet modellerinde etkili bir onarım stratejisi olduğu gösterilmiştir<sup>25</sup>. Deneysel modellemelerin dışında bu konu ile ilgili klinik çalışmalar da sürdürülmektedir. Tip 1 ve tip 2 diyabet ile ilgili kayıtlı 7 adet faz 1/2 klinik çalışmaları '<http://www.clinicaltrial.gov>' adresinde yayınlanmıştır<sup>26</sup>. Gerçekleştirilen bu klinik çalışmaların sonuçlarına göre, MKH'ler diyabetik hastalarda heyecan verici düzeyde tedavi edici etkiler sergilemiştir<sup>27</sup>. Ancak, bu tedavi edici etkilerin altında yatan mekanizmalar tam olarak tanımlanamasa da Kİ-MKH'lerinin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF)'nin de içinde bulunduğu birçok sitokini salgıladığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir<sup>28</sup>. Tüm bu verilerin ışığında, MKH naklinin diyabetik adacıkları iyileştirdiği ve endojen adacık progenitörlerinin çoğalmasını desteklediği söylenebilmektedir<sup>29-31</sup>.

### 74.2.3 Kök Hücreleri (Pankreas Kaynaklı) Yerinde Aktive Etmeye Yönelik Girişimler

Son yıllarda diyabetin, beta hücre yıkımı ile yapımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanabileceği görüşü üzerinde odaklanıldı. Bu görüşü savunanlar, adacıklarda beta hücrelerinin rejeneratif potansiyelinin artırılmasıyla, otoimmün beta hücre hasarının karşılanabileceğini ve sonuçta tip 1 diyabetin tedavisi için alternatif bir model olabileceğini düşünmektedirler<sup>32-34</sup>. Bu amaçla, deneysel diyabetik hayvan modellerinde birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Farklı stratejiler izleseler de tüm bu çalışmaların ortak 3 amacı vardır;

- Diyabetik hayvan modellerinde pankreasta ya da adacıklarda kök veya öncül hücrelerin varlığının devam ettiğini göstermek,
- Bu öncül veya kök hücrelerin değişen koşullara yanıt olarak pankreasta yeni beta hücre üretimi sağlayıp sağlayamadıklarını test etmek,
- Beta hücrelerinin bu şekilde üretilmesiyle diyabet tablosuna olası etkilerini saptamak.

Gerçekleştirilen birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışmanın sonucunda yerleşim, morfolojik özellikler, immünofenotipik ve gen ekspresyon belirteçlerine göre bu öncül veya kök hücreleri şu şekilde sınıflayabiliriz:

- Pankreatik kanal/kök hücreleri,
- Asinar hücreler,
- Pankreatik yıldız (stellat) hücreler (fibroblast benzeri hücreler),
- Nestin pozitif adacık kökenli öncül hücreler.

#### I. Pankreatik kanal hücreleri (pankreas kanal-kökenli kök/öncül hücreler)

Kanal epitelyal köken almış adacık rejenerasyonu ilk kez 1993 yılında gösterilmiştir<sup>35</sup>. 1995 yılında, Peck ve ark., pankreas kanallarından izole ettikleri adacık üreten kök hücrelerinin uzun süreli kültürlerinde fonksiyonel adacıkların geliştiğini yayımlamışlardır<sup>36-38</sup>. Bonner-Weir ve ark., insanlardan elde ettikleri kanal hücrelerini kültüre ettiklerinde, epitelyal hücreler, 50-150 mikrometre çapında üç boyutlu kanal kist yapıları oluşturduğunu ve bunlardan pankreas endokrin hücrelerinden oluşan adacık benzeri hücre kümeleri tomurcuklandığını rapor etmişler<sup>39</sup>. Dr. Susan Bonner-Weir daha sonra bu kanal hücrelerinin adacık ve asinar dokularının her ikisi için de bir öncül hücre havuzu olarak görev yaptığını ve böylece kanal epitelyal kök hücreleri olarak düşünülebileceğini önermiştir<sup>40</sup>.

Tüm bu çalışmalar, pankreas kanal kökenli hücrelerinin arasında hem ekzokrin hem de endokrin hücreleri oluşturulabilme kapasitesine sahip öncül ya da kök hücrelerin var olduğunu göstermektedir. Aslında, pankreasın moleküler ve yapısal gelişim sürecine göz atıldığında görüleceği üzere, tüm endokrin, asinar ve kanal hücreleri embriyonik

dönemde ön bağırsaktan (duodenal bölgeden) köken alan endodermal epitelyal yapıdan gelişmektedir ve erişkin kanal hücreleri embriyonik ilkel kanallar ile bazı ortak özellikleri paylaşmaktadır. Sonuç olarak bu kanal hücreleri erişkin dönemde endokrin hücrelerin üretilmesine katkı sağlayabilir.

#### II. Asinar hücreler

Pankreatik ekzokrin yada asinar hücrelerinin pankreasın diğer hücre tiplerine (kanal ve endokrin hücrelere) farklılaşabileceği, pankreasın üç önemli hücresel bileşenin (ekzokrin ve endokrin pankreas ile kanal hücrelerinin) moleküler belirteçlerini eksprese ettiği, pankreas rejenerasyonunda ve adacık neogenezinde destekleyici rolleri olduğunu gösteren birçok rapor yayımlanmıştır<sup>41-47</sup>.

#### III. Pankreatik yıldız hücreler

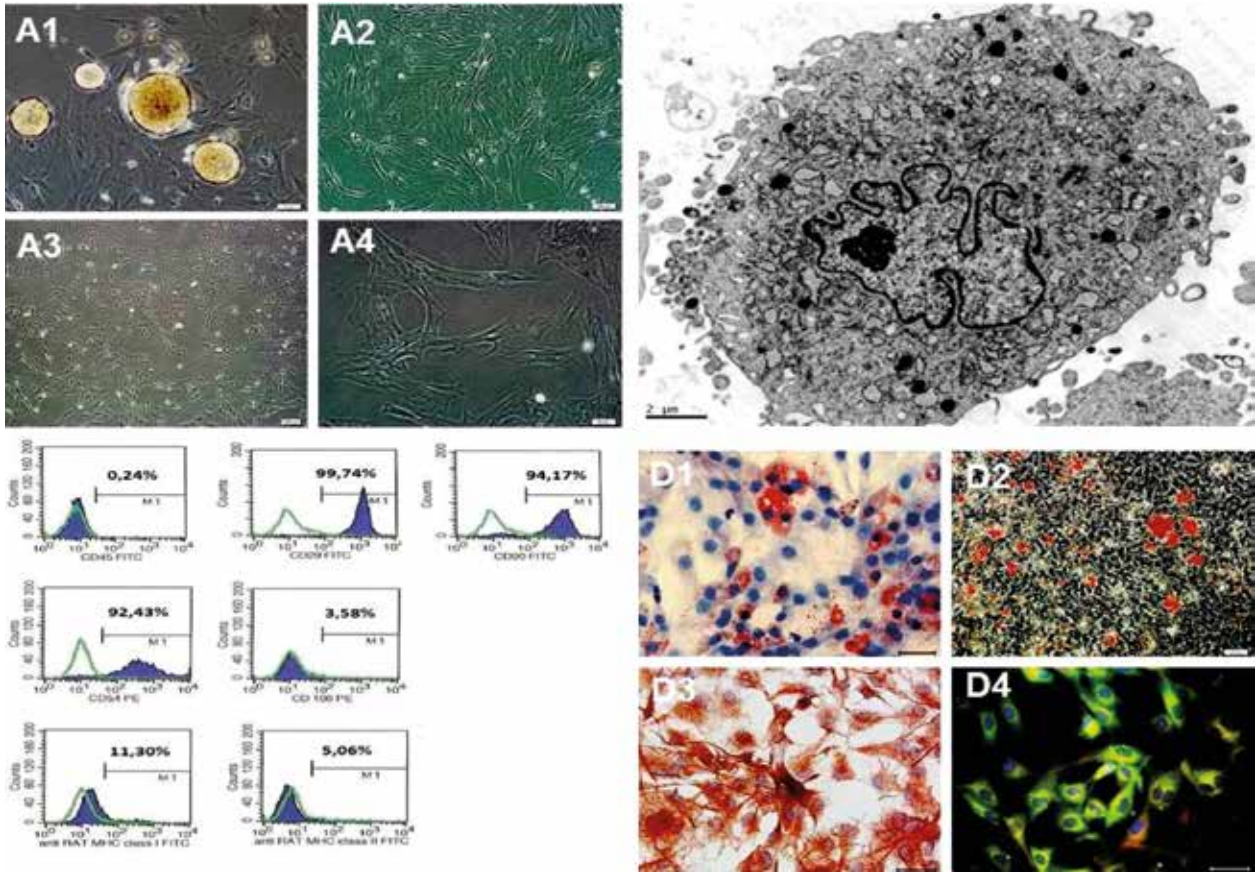
Son zamanlarda morfolojik ve işlevsel olarak karaciğerdeki İto ya da yıldız (stellat) hücrelere çok benzeyen hücrelerin pankreasta da var olduğu ve bu hücrelerin kök hücre benzeri özelliklere sahip olduğunu bildiren raporlar yayımlanmaya başlanmıştır<sup>48</sup>.

#### IV. Nestin pozitif adacık kökenli öncül hücreler

2001 yılında Dr. Zulewski ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışma öncesine kadar, pankreasta adacık hücre öncülerinin yalnızca pankreatik kanallarda yerleşik olduğuna inanılmaktaydı. Çalışmalar daha çok bu alana odaklanmıştı. Zulewski ve ark., nöral kök hücre belirteci olarak bilinen, bir ara (intermediate) filaman proteini olan 'nestin'i eksprese eden hücreleri insan ve sıçan adacıklarından izole etmiş ve kültür koşullarında çoğaltmışlardır<sup>49</sup>. Bu hücreler, nestin-pozitif adacık-kökenli öncül hücreler olarak isimlendirilmiş ve farklılaşmak üzere kültür koşullarında uyarıldıklarında adacık hücrelerine dönüşmüştür.

Sonraki yıllarda adacıklarda öncül ya da kök hücrelerin varlığını test eden birçok rapor yayımlanmıştır. Bu çalışmaların ortak özelliği, farklı kültür koşulları kullanılarak erişkin deney hayvanlarının pankreaslarından köken almış ve kültürün gidişatı süresince adacık-benzeri hücre kümeleri oluşturabilen ve insülin üreten beta hücre benzeri hücreleri üretme kapasitesine sahip öncül ya da kök hücrelerin varlığını göstermekti. Bu hücreler '*intra-adacık öncül hücreler*', '*pankreatik kök hücre*', '*küçük hücreler*', '*adacık kökenli öncül hücre*', '*multipotent kök hücre*' ve '*beta kök hücreleri*' gibi farklı isimlerle adlandırılmıştır<sup>32,34,50-57</sup>.

Son yıllarda KOÜ-KÖGEM'de gerçekleştirilen çalışmalarda, kemirici pankreas adacıklarından bu hücreler izole edilmiş ve ayrıntılı karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir<sup>23,57</sup> (Şekil 74.4). Adacık kaynaklı bu hücrelerin MKH'ler ile oldukça benzer immünofenotipik ve immünojenotipik özellikler taşıdığı tespit edilmiştir. Çoklu farklılaşma yeteneği (adiposit, kondrosit, osteosit vb) yanında adacık endokrin hücrelerine de farklılaşabilme yeteneği



Şekil 74.4. Pankreas adacık kaynaklı kök hücrelerin kültürü ve karakterizasyonuna ilişkin veriler. Adacık eksplant kültürünün 14. gününde (A1) adacıklardan kaynaklanan kök hücreler (Pasaj: P: 0-14. gün) kültür kabının yüzeyini doldurmaya başlamaktadır. İlerleyen günlerde fibroblast-benzeri karakteristik yapılarıyla MKH benzeri morfoloji gösteren adacık kaynaklı kök hücreler izlenmektedir (A2: P1, 4. gün; A3: P2, 2. gün; A4: P2, 2. gün). B'de ökromatik çekirdeği ve dilate olmuş endoplazmik retikulum ince yapı özellikleriyle MKH'lere benzeyen bir adacık kaynaklı kök hücrenin elektron mikroskopik görüntüsü izlenmektedir. C'de pankreas adacık kaynaklı kök hücrelerin immunofenotipik özelliklerini gösteren akım sitometri aygıtında elde edilmiş veriler izlenmektedir. Adacık kaynaklı kök hücrelerin adipojenik (D1, oil red O-Hematoksilen), osteojenik (D2, Alizarin red O) ve nörojenik (D3, GFAP; D4, beta 3 tubulin: kırmızı; beta tubulin: yeşil) çoklu farklılaşma özellikleri görülmektedir.

olan bu hücrelerin ayrıca immün baskılayıcı ve düzenleyici etkileri olduğuna ilişkin verilere de ulaşılmıştır<sup>58</sup>. Uyarılmış sıçan dalak kaynaklı T-hücrelerinin çoğalmasını baskılamanın yanında, apoptozuna neden olduğu saptanan adacık kaynaklı kök hücrelerinin, tip 1 diyabetin patogeneğinde rolü olabileceği düşünülmektedir.

### Beta hücre replikasyonu

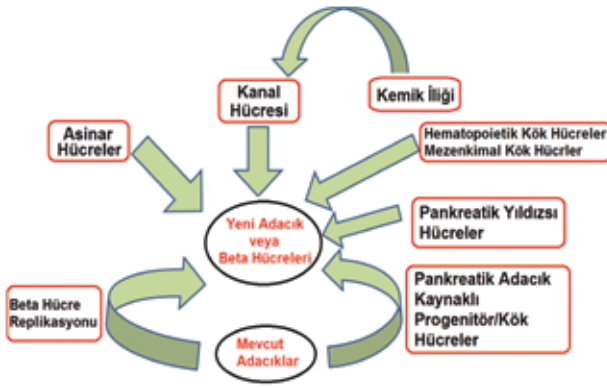
Çok yakın bir geçmişe kadar biyolojinin önemli dogmalarından biri de pankreas beta hücrelerinin replikasyon yeteneklerinin olmadığı ya da çok kısıtlı olduğu doğrultusundaydı. Ancak, Harvard Üniversitesi'nden bir grup araştırmacı 2004 yılında Nature dergisinde yayımladıkları bir raporla bu dogmanın da değişmesine neden olmuşlardır. Dr. Douglas Melton başkanlığındaki araştırmacılar, kısmi pankreatektomi sonrası ve fizyolojik gelişme süresince farelerde 'genetik nesil (soy) izleme' (*genetic lineage tracing*) adı verilen ve DNA'nın bazı yöntemlerle işaretlenmesi esasına dayanan bir teknikle beta hücrelerinin kendilerini yenileme (*self-renewal*) ve rejenerasyon yeteneklerini gözlemlemişlerdir<sup>59-61</sup>. Sonraki

birkaç çalışmada da beta hücrelerinin *in vivo* ve *in vitro* koşullarda replike olabildikleri gösterilmiştir<sup>62,63</sup>.

Tüm bu sonuçlar, erişkin pankreas adacıklarında yeni adacık ya da beta hücrelerinin normal ve patolojik süreçlerde oluştuğunu göstermektedir (Şekil 74.5). Erişkin dönemde beta hücrelerinin rejenerere olabildiğinin gösterilmesi, gelecekte tip 1 diyabetin radikal tedavisi için umutların devam etmesine neden olmaktadır. Örneğin, 'sadece otoreaktif hücrelerin insülin üreten hücrelere saldırılarının durdurulması sonrası pankreasın bu rejenerasyon yeteneğinin kullanılmasıyla tip 1 diyabet tedavi edilebilir mi?' sorusunun yanıtları birçok bilim insanınca aranmaktadır.

### 74.3 KAN/BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN YENİDEN KURULMASI

Hematolojik malignitelerin tedavisi için oturmuş bir tedavi olan 'otolog hematopoietik kök hücre (HKH)' nakli, son zamanlarda birçok kronik otoimmün hastalık tedavisinde



Şekil 74.5. Yeni adacık veya beta hücrelerinin olası kaynaklarını gösteren şematik çizim.

de kullanılmaya başlanmıştır<sup>64</sup>. Bunlardan biri de yeni tanı almış tip 1 diyabetlidir<sup>65</sup>. Bu yöntemdeki amaç, otoreaktif T-hücrelerini elemine ederek yeni immün sistemin tekrardan kurulmasını sağlamaktır. Böylelikle, yeni tanı almış olan bu hastalarda HKH naklinden önce birçok beta hücre tahrip olmuşsa da, otoimmün saldırının engellenmesiyle kalan beta hücrelerinin devamlılığı sağlanabilir<sup>66</sup>.

Bu amaçla, önceleri allojenik nakiller denenmiştir. Bu deneylerdeki başlıca amaç, sağlıklı immün sistemin (ki kendi hücre elemanlarına ya da proteinlerine saldıran immün sistem) imha edilip doku uyumlu başka bir kişinin (allojenik) Kİ-HKH'leriyle immün sistemi yeniden inşa etmektir. Ancak, deneysel ve klinik çalışmalar bu amaçla allojenik nakillerin kullanılmasında bazı sorunların olduğunu göstermiştir. Öncelikle, allojenik HKH nakilleri kronik immünoşüpresyon tedavisi gerektirdiğinden ve şayet nakil doku uyumlu bir kardeşten yapılmıyorsa otolog nakillerle karşılaştırıldığında daha yüksek oranda mortalite gösterdiğinden dolayı tercih edilmemiştir. Buna ek olarak, allojenik nakillerde sıklıkla gözlenen yaşamı tehdit eden viral enfeksiyon geçiş riskleri de söz konusudur.

Allojenik nakillerde bazı sorunların ortaya çıkmasıyla, otolog HKH naklinin otoimmün hastalıklar için mantıksal tedavi edici bir yaklaşım olup olamayacağı sorgulanmıştır. Sonuçta, otolog HKH nakliyle yeni immün sistemin gelişimi süresince oluşacak immünolojik tolerans (*self tolerans*) sağlıklı bir şekilde gelişebilir. Çünkü, yeni immün sistem tesis olurken önceki immün sistemin gelişimi sırasında var olan dış faktörler artık yok olacak ve dolayısıyla immünolojik tolerans şimdi sağlıklı bir şekilde gerçekleşebilecektir. Gerçekleştirilen deneysel çalışmalar otolog HKH naklinin, immünolojik toleransı yeniden yapılandırabileceğini göstermiştir<sup>67</sup>. Bu hipoteze göre nakledilen kök hücrelerden kaynaklanan lenfoid öncül hücreler, immün sistemin ontojenitesine (erken dönemdeki gelişim sürecine) benzer şekilde olgunlaşacak; yeni gelişen immün sistem hücreleri (T-hücreleri) timus ya da periferide immün yeteneklerini kazanırken, sağlıklı dokulardan kaynaklanan antijenik uyarıya maruz kalacak, dolayısıyla, bu

hücrelerde tolerans gelişecektir. Bundan başka Kİ veya HKH naklinin 2 yıldan daha uzun bir süre, azalmış CD4<sup>+</sup> hücreleri nedeniyle etkin bir immünoşüpresyona neden olduğu bilinmemektedir. Kök hücre nakillerinde uygulanan miyeloablative tedavi neticesinde tip 1 diyabetin patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülen otoreaktif T-hücre klonlarının ortadan kalkması da, otolog HKH naklinin anti-inflamatuvar etkisinin kısa süreli yararı olarak açıklanabilir. Böylece, otolog HKH nakli yalnızca immünoşüpresif olarak etki göstermeyecek keza immüno-modülatör tedavide de etkin olabilecektir<sup>68,69</sup>.

Otolog miyeloablative olmayan HKH nakli çalışmaları da, özellikle yeni tanı almış (ilk altı hafta) tip 1 diyabetli hastalarda ilk kez Northwestern Üniversitesi (Şikago, ABD)'nden Dr. Richard Burt, Sao Paulo Üniversitesi (Ribeirão Preto, Brezilya)'nden Dr. Julio Voltarelli ve ekibiyle birlikte 2003 yılında başlamıştır. Aynı grup, 2008 yılına kadar 19 nakil hastasının 18'nin 4 yıl sonrasında hala insülin kullanmaksızın yaşamlarına devam ettirdiklerini rapor etmişlerdir. Ancak, bu sonuçların balayı dönemiyle ilişkisi hala açıklanamamıştır<sup>70</sup>.

#### 74.4 İMMÜNÖTERAPİ (OTOİMMÜN ATAKLARI DURDURMAYA YÖNELİK GİRİŞİMLER)

Kaynaklandıkları germ yaprağının (mezoderm) dışında farklı germ yapraklarının (ektoderm ve endoderm) doku/organlarının hücrelerine farklılaşma potansiyelinin yanında, son zamanlarda özellikle kemik iliği kökenli olmak üzere çeşitli kaynaklardan elde edilmiş MKH'lerin hayvanlarda ve insanlarda lenfositlerin proliferasyonunu engelleyerek immün yanıtları düzenleyici etkileri olduğu bildirilmiştir<sup>71,72</sup>. Bu özelliklerinden dolayı kemik iliği nakilleri sonrası alloreaktif T-hücrelerini baskıladığına ilişkin önemli kanıtlar sunulmuştur<sup>71-73</sup>. İnsan MKH'leri immün hücreler ile ko-kültüre edildiklerinde, anti-inflamatuvar etki veya toleran fenotipi teşvik etmek için dendritik hücreler, efektör T-hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücrelerinin sitokin salgılama profillerini değiştirdikleri bildirilmiştir<sup>73</sup>. Bunun yanında, MKH kültür besiyerinden elde edilen örneklerde (kondisyonlanmış besiyeri) gerçekleştirilmiş benzer deneylerde, MKH kaynaklı PGE2 ve TGF-beta gibi eriyebilir faktörlerin immünoşüpresif etkileri olduğu rapor edilmiştir<sup>73,74</sup>. MKH'lerin B-lenfositler üzerinde de etkin olduğu gösterilmiştir. *In vitro* koşullarda MKH'lerin uyarılmış B-hücre çoğalmasını baskıladığı ve eriyebilir faktörlerin bu işlevde rol oynadığı gösterilmiştir<sup>75</sup>.

Deneysel hayvan çalışmalarına koşut olarak insanlarda da MKH'ler HLA özdeş (identik) HKH'lerle birlikte nakledildiklerinde akut ve kronik greft vs. host hastalığı (GVHD)'nin azaldığı gözlenmiştir<sup>76</sup>. Ball ve ark., HLA uyumsuz periferik kan HKH nakli yapılan 14 çocuğa beraberinde verici kaynaklı MKH infüzyonu gerçekleştirmiş ve sonuçta önceki 47 naklin %15'inde gözlenen greft başarısızlığı bu grupta

gözlenmemiştir<sup>77</sup>. Diğer bir çalışmada ise, ilginç olarak GVHD tedavisi için adipoz doku kökenli MKH'ler kullanılmış ve HLA-uyumsuz Kİ-HKH nakli yapılan iki çocukta başarılı sonuçlar elde edilmiştir<sup>78</sup>.

MKH'lerin alloreaktif bağışıklık yanıtını baskılayıcı ya da düzenleyici etkilerinin, GVHD'nin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlamasından sonra otoreaktif immün hücreler üzerinde de baskılayıcı etkilerinin olabileceği gündeme gelmiştir. Bu amaçla gerçekleştirilen deneysel hayvan çalışmalarından [diyabet, deneysel otoimmün ensefalo miyelit, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit] sonra klinik denemelere başlanmıştır.

İlk denemeler multiple skleroz, Crohn hastalığı, SLE, ve sistemik skleroz hastalarında gerçekleştirilmiştir<sup>79</sup>. Tip 1 diyabette rapor edilmiş bir yayın olmamakla birlikte *National Institutes of Health* (NIH)'e kayıtlı birçok Faz1/2 çalışması devam etmektedir.

#### 74.5 ADACIK NAKLİNDE KÖK HÜCRELERİN KORUYUCU ETKİLERİ

Adacık nakli tip 1 diyabetin tedavisinde denenmeye başladıktan sonra yayımlanan raporlar nakledilen adacıkların sadece küçük bir bölümünün başarılı şekilde engrafman olabildiğini göstermiştir. Deneysel çalışmaların sonuçlarına göre, nakledilen adacıkların yaklaşık %50-70'i nakil sonrasında kaybedilmektedir<sup>80</sup>.

Tip 1 diyabette adacık nakli sonrası uzun süreli insülin bağımsızlığında zor olan nokta, gizli hipoksi, inflamasyon ve immün nedenlerle greft kaybının olmasıdır. Başlangıçta damar oluşumunun olmamasından kaynaklanan oksijensizlik, diyabetik alıcılarda hiperglisemik durumda özellikle stresli bir aşamadır. Aslında, pankreasta doğal olarak bulunan adacıklar, zengin glomerüler benzeri vasküler sisteme sahiptir<sup>80</sup>. Bu mikrovasküler sistem, pankreas adacıklarında oksijen ve nutrientlerin adacık hücrelerine taşınmasını ve aynı zamanda pankreas hormonlarının dolaşıma hızlı bir şekilde dağılmasını sağlar. Ancak, adacık izolasyonundan sonra bu vaskülarizasyon sistemi kaybolur. Bu nedenden dolayı, nakil sonrası, adacıkların canlılıklarını devam ettirmesi ve fonksiyonunu koruyabilmesi, greftlerde yeni damar sisteminin kurularak dolaşım sistemindeki kanın, adacıklara iletilmesiyle sağlanabilir. Diğer taraftan bakıldığında adacık nakli sonucunda adacık revaskülarizasyonunun doğal adacıklara göre daha düşük olduğu da çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bu bağlamda, adacık nakli sürecinde ve sonrasında adacıkların nakil alanında uzun süreli işlevlerini sürdürebilmeleri için revaskülarizasyonları önemli bir süreçtir<sup>80</sup>. Bu süreçte, MKH'ler ile birlikte nakil işlemi son yıllarda gündeme gelmiştir. Çünkü MKH'ler ile gerçekleştirilen klinik öncesi *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların sonuçları, parakrin mekanizmalarla bazı anjiyojenik faktörlerin (VEGF-alfa, IGF-1, PDGF-BB, ve Ang-1) MKH'lerce salgılandığını göstermiştir<sup>81,82</sup>.

Bu faktörlerin, erken dönemde var olan damarlardan yeni damar oluşumunu uyardıkları bilinmektedir. Bunun yanında, MKH'lerin doğrudan damar endotel hücrelerine dönüşerek yeni damar oluşumuna katkı sağladığına ilişkin raporlar yayımlanmıştır<sup>83</sup>.

Pankreas adacık nakillerinde kök hücrelerin yeni damar oluşturma potansiyellerinin yanında anti-apoptotik, bağışık baskılayıcı ve anti-inflamatuvar özelliklerinden yararlanılarak da greftin ömrünün uzatılması konusunda *in vivo* çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda, ya adacıklar MKH'ler ile önceden ko-kültüre edildikten sonra nakledilmiş ya da doğrudan birlikte nakledilmişlerdir. Sonuçta, MKH'lerin nakledilen adacıkların canlılığı ve uzun süreli yaşamaları üzerinde koruyucu etkileri olduğu birçok çalışma ile rapor edilmiştir<sup>84</sup>.

#### 74.6 DİYABETE BAĞLI SEKONDER KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİNDE KÖK HÜCRE ESASLI YAKLAŞIMLAR

Kök hücrelerinin yenileyici ve tamir edici tıp alanında tedavi edici bir unsur olarak kullanılmasına ilişkin pre-klinik ve klinik çalışmaların bir başka boyutu da diyabetik kardiyomyopati, nefropati, polinöropati, retinopati ve yara iyileşmesini içermesidir<sup>85</sup>. Bu amaçla, özellikle MKH'ler sahip oldukları anti-inflamatuvar, anti-apoptotik, anti-fibrotik ve yeni damar oluşturabilme etkinlikleri nedeniyle günümüzde birçok klinik deneme ya da araştırmada yaygın olarak kullanılmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Browning H, Resnik P. Homologous and heterologous transplantation of pancreatic tissue in normal and diabetic mice. *Yale J Biol Med*, 24: 140-52, 1951.
2. House EL, Burton C, Cooper H, Anderson E. The implantation of neonatal pancreas into the cheek pouch of the alloxan diabetic hamster. *Endocrinology*, 63: 389-91, 1958.
3. Brooks JR. *Endocrine Tissue Transplantation*. Kugel-mass, IN, Ed. Springfield, Ill., Charles C Thomas 3-103, 1962.
4. DuBois AM, Gonet A. Effets delagreffede pancreas foetal sur la glycermia et la regeneration des ilots de Langerhans derats alloxanises ou pancreatomises. *Acta Anat (Basel)*, 41, 1960.
5. House EL, Jacobs MS, Pansky B. Effects of pancreatic homografts on the blood of normal and diabetic hamsters. *Anat Rec*, 44: 259-63, 1962.
6. Matas AJ, Sutherland DE, Najarian JS. Current status of islet and pancreas transplantation in diabetes. *Diabetes*, 25: 785-95, 1976.
7. Robertson RP. Islet transplantation as a treatment for diabetes - a work in progress. *N Engl J Med*, 350: 694-705, 2004.
8. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care*, 35(7): 1436-45, 2012.
9. Niclauss N, Morel P, Volonte F, et al. Pancreas and islets of Langerhans transplantation: current status in 2009 and perspectives. *Rev Med Suisse*, 5: 1266-70, 72, 2009.
10. Lanza RP, Chick WL. Transplantation of pancreatic islets. *Ann N Y Acad Sci*, 831: 323-31, 1997.
11. Efrat S, Fusco-DeMane D, Lemberg H, et al. Conditional transformation of a pancreatic beta-cell line derived from transgenic mice expressing a tetracycline-regulated oncogene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 3576-80, 1995.



12. Roche E, Assimacopoulos-Jeannet F, Witters LA, et al. Induction by glucose of genes coding for glycolytic enzymes in a pancreatic beta-cell line (INS-1). *J Biol Chem*, 272: 3091-98, 1997.
13. Soria B, Roche E, Berna G, et al. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes*, 49: 157-62, 2000.
14. Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, et al. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science*, 292: 1389-94, 2001.
15. D'Amour KA, Bang AG, Eliazar S, et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*, 24: 1392-401, 2006.
16. Hori Y, Rulifson IC, Tsai BC, et al. Growth inhibitors promote differentiation of insulin-producing tissue from embryonic stem cells. *PNAS*, 99(25): 16105-10, 2002.
17. Vaca P, Berna G, Martin F, et al. Nicotinamide induces both proliferation and differentiation of embryonic stem cells into insulin-producing cells. *Transplantation Proceedings*, 35: 2021-2023, 2003.
18. Blyszczuk P, Czyz J, Kania G, et al. Expression of Pax4 in embryonic stem cells promotes differentiation of nestin-positive progenitor and insulin-producing cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(3): 998-1003, 2003.
19. Miyazaki S, Yamato E, Miyazaki J. Regulated expression of Pdx-1 promotes in vitro differentiation of insulin-producing cells from embryonic stem cells. *Diabetes*, 53(4): 1030-37, 2004.
20. Leon-Quinto T, Jones J, Skoudy A, et al. In vitro directed differentiation of mouse embryonic stem cells into insulin-producing cells. *Diabetologia*, 47(8): 1442-51, 2004.
21. Mundra V, Gerling IC, Mahato RI. Mesenchymal stem cell-based therapy. *Mol Pharm*, 10: 77-89, 2013.
22. Bhonde RR, Sheshadri P, Sharma S, et al. Making surrogate beta-cells from mesenchymal stromal cells: perspectives and future endeavors. *Int J Biochem Cell Biol* 46: 90-102, 2014.
23. Karaoz E, Okcu A, Unal ZS, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells efficiently differentiate into insulin-producing cells in pancreatic islet microenvironment both in vitro and in vivo. *Cytotherapy*, 15: 557-70, 2013.
24. Karaoz E, Ayhan S, Okcu A, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells co-cultured with pancreatic islets display beta cell plasticity. *J Tissue Eng Regen Med*, 5(6): 491-500, 2011.
25. Lee RH, Seo MJ, Reger R, et al. Multipotent stromal cells from human marrow homotopically and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103: 17438-43, 2006.
26. Si YL, Zhao YL, Hao HJ, et al. MSCs: Biological characteristics, clinical applications and their outstanding concerns. *Ageing Res Rev*, 10: 93-103, 2011.
27. Jiang R, Han Z, Zhuo G, et al. Transplantation of placenta-derived, mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: a pilot study. *Front Med* 5: 94-100, 2011.
28. Madec AM, Mallone R, Afonso G, et al. Mesenchymal stem cells protect NOD mice from diabetes by inducing regulatory T cells. *Diabetologia*, 52: 1391-99, 2009.
29. Si Y, Zhao Y, Hao H, et al. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats: identification of a novel role in improving insulin sensitivity. *Diabetes*, 61: 1616-25, 2012.
30. Park KS, Kim YS, Kim JH, et al. Trophic molecules derived from human mesenchymal stem cells enhance survival, function, and angiogenesis of isolated islets after transplantation. *Transplantation*, 89: 509-17, 2010.
31. Gao X, Song L, Shen K, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells promote the repair of islets from diabetic mice through paracrine actions. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 5: 388(1-2):41-50, 2014.
32. Guz Y, Nasir I, Teitelman G. Regeneration of pancreatic beta cells from intra-islet precursor cells in an experimental model of diabetes. *Endocrinology*, 142(11): 4956-68, 2001.
33. Lechner A, Leech CA, Abraham EJ, et al. Nestin-positive progenitor cells derived from adult human pancreatic islets of Langerhans contain side population (SP) cells defined by expression of the ABCG2 (BCRP1) ATP-binding cassette transporter. *Biochem Biophys Res Commun*, 293(2): 670-74, 2002.
34. Banerjee M, Bhonde RR. Islet generation from intra islet precursor cells of diabetic pancreas: in vitro studies depicting in vivo differentiation. *JOP*, 4(4): 137-45, 2003.
35. Bonner-Weir S, Baxter LA, Schuppert GT, et al. A second pathway for regeneration of adult exocrine and endocrine pancreas. A possible recapitulation of embryonic development. *Diabetes*, 42(12): 1715-20, 1993.
36. Peck AB, Ramiya V. In vitro-generation of surrogate islets from adult stem cells. *Transpl Immunol*, 12(3-4): 259-72, 2004.
37. Peck AB, Cornelius JG. In vitro growth of mature pancreatic islets of Langerhans from single, pluripotent stem cells isolated from pre-diabetic adult pancreas. *Diabetes*, 44: 10A, 1995.
38. Cornelius JG, Tchenev V, Kao KJ, et al. In vitro generation of islets in long-term cultures of pluripotent stem cells from adult mouse pancreas. *Horm Metab Res*, 29(6): 271-77, 1997.
39. Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, et al. In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97(14): 7999-8004, 2000.
40. Bonner-Weir S, Toschi E, Inada A, et al. The pancreatic ductal epithelium serves as a potential pool of progenitor cells. *Pediatr Diabetes*, 5(Suppl 2): 16-22, 2004.
41. Gu D, Lee MS, Krahl T, Sarvetnick N. Transitional cells in the regenerating pancreas. *Development*, 120(7): 1873-81, 1994.
42. Gu D, Arnush M, Sarvetnick N. Endocrine/exocrine intermediate cells in streptozotocin-treated Ins-IFN-gamma transgenic mice. *Pancreas*, 15(3): 246-50, 1997.
43. Gmyr V, Kerr-Conte J, Belaich S, et al. Adult human cytochrome 19-positive cells reexpress insulin promoter factor 1 in vitro: further evidence for pluripotent pancreatic stem cells in humans. *Diabetes*, 49(10): 1671-80, 2000.
44. De Haro-Hernandez R, Cabrera-Munoz L, Mendez JD. Regeneration of beta-cells and neogenesis from small ducts or acinar cells promote recovery of endocrine pancreatic function in alloxan-treated rats. *Arch Med Res*, 35(2): 114-20, 2004.
45. Holland AM, Gonez LJ, Harrison LC. Progenitor cells in the adult pancreas. *Diabetes Metab Res Rev*, 20(1): 13-27, 2004.
46. Sphyris N, Logsdon CD, Harrison DJ. Improved retention of zymogen granules in cultured murine pancreatic acinar cells and induction of acinar-ductal transdifferentiation in vitro. *Pancreas*, 30(2): 148-57, 2005.
47. Lipsett M, Finegood DT.  $\beta$ -cell neogenesis during prolonged hyperglycemia in rats. *Diabetes*, 51(6): 1834-41, 2002.
48. Kruse C, Birth M, Rohwedel J, et al. Pluripotency of adult stem cells derived from human and rat pancreas. *Appl Phys A*, 79: 1617-24, 2004.
49. Zulewski H, Abraham EJ, Gerlach MJ, et al. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. *Diabetes*, 50(3): 521-33, 2001.
50. Schmedt BM, Ulrich A, Matsuzaki H, et al. Transdifferentiation of human islet cells in a long-term culture. *Pancreas*, 23(2): 157-71, 2001.
51. Suzuki A, Nakauchi H, Taniguchi H. Prospective isolation of multipotent pancreatic progenitors using flow-cytometric cell sorting. *Diabetes*, 53(8): 2143-52, 2004.
52. Petropavlovskaja M, Rosenberg L. Identification and characterization of small cells in the adult pancreas: potential progenitor cells? *Cell Tissue Res*, 310(1): 51-58, 2002.
53. Wang J, Song LJ, Gerber DA, Fair JH, et al. A model utilizing adult murine stem cells for creation of personalized islets for transplantation. *Transplant Proc*, 36(4): 1188-90, 2004.
54. Linning KD, Tai MH, Madhukar BV, et al. Redox-mediated enrichment of self-renewing adult human pancreatic cells that possess endocrine differentiation potential. *Pancreas*, 29(3): e64-76, 2004.
55. von Mach MA, Hengstler JG, Brulport M, et al. In vitro cultured islet-derived progenitor cells of human origin express human albumin in severe combined immunodeficiency mouse liver in vivo. *Stem Cells*, 22(7): 1134-41, 2004.
56. Choi Y, Ta M, Atouf F, Lumelsky N. Adult pancreas generates multipotent stem cells and pancreatic and nonpancreatic progeny. *Stem Cells*, 22(6): 1070-84, 2004.

57. Duvillie B, Attali M, Aiello V, et al. Label-retaining cells in the rat pancreas: location and differentiation potential in vitro. *Diabetes*, 52(8): 2035-42, 2003.
58. Sariboyaci AE, Demircan PC, Gacar G, et al. Immunomodulatory properties of pancreatic islet-derived stem cells co-cultured with T cells: Does it contribute to the pathogenesis of type 1 diabetes? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 122(3):179-89, 2014.
59. Dor Y, Brown J, Martinez OI, et al. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature*, 429(6987): 41-6, 2004.
60. Dor Y, Melton DA. How important are adult stem cells for tissue maintenance? *Cell Cycle*, 3(9): 1104-46, 2004.
61. Nir T, Dor Y. How to make pancreatic beta cells prospects for cell therapy in diabetes. *Curr Opin Biotechnol*, 16(5): 524-9, 2005.
62. Georgia S, Bhushan A. Beta cell replication is the primary mechanism for maintaining postnatal beta cell mass. *J Clin Invest*, 114(7): 963-8, 2004.
63. Meier JJ, Ritzel RA, Maedler K, et al. Increased vulnerability of newly forming beta cells to cytokine-induced cell death. *Diabetologia*, 49(1): 83-89, 2006.
64. Burt RK, Loh Y, Pearce W, et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases. *JAMA*, 299: 925-36, 2008.
65. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*, 297: 1568-76, 2007.
66. De Santis GC, de Pina Almeida Prado B Jr, de Lima Prata K, et al. Mobilization and harvesting of PBPC in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Bone Marrow Transplant*, 47(7): 993-94, 2012.
67. Karussis D, Vourka-Karoussis U, Mizrachi-Koll R, et al. Acute/relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis: induction of long lasting, antigen-specific tolerance by syngeneic bone marrow transplantation. *Mult Scler*, 5: 17-21, 1999.
68. Fassas A, Kimiskidis VK. Autologous hemopoietic stem cell transplantation in the treatment of multiple sclerosis: rationale and clinical experience. *J Neurol Sci*, 223(1): 53-8, 2004.
69. Blanco Y, Saiz A, Carreras E, Graus F. Autologous haematopoietic-stem-cell transplantation for multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 4: 54-63, 2005.
70. Voltarelli JC, Couri CEB, Stracieri ABPL, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 1150:220-9, 2008.
71. Kim M, Choi YS, Yang SH, et al. Muscle regeneration by adipose tissue-derived adult stem cells attached to injectable PLGA spheres. *Biochem Biophys Res Commun*, 348(2): 386-92, 2006.
72. Zappia E, Casazza S, Pedemonte E, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood*, 106(5): 1755-61, 2005.
73. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*, 105(4): 1815-22, 2005.
74. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood*, 99(10): 3838-43, 2002.
75. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*, 107(1): 367-72, 2006.
76. Tyndall A, Walker UA, Cope A, et al. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells: a review based on an interdisciplinary meeting held at the Kennedy Institute of Rheumatology Division, London, UK, 31 October 2005. *Arthritis Res Ther*, 9(1): 301, 2007.
77. Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H, et al. Cotransplantation of ex vivo expanded mesenchymal stem cells accelerates lymphocyte recovery and may reduce the risk of graft failure in haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood*, 110(7): 2764-67, 2007.
78. Fang B, Song Y, Lin Q, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells as salvage therapy for treatment of severe refractory acute graft-vs.-host disease in two children. *Pediatr Transplant*, 11(7): 814-7, 2007.
79. Tyndall A. Successes and failures of stem cell transplantation in autoimmune diseases. Hematopoietic stem cell transplantation 1: transplantation in benign hematology. *ASH Education Book*, 2011(1): 280-4, 2011.
80. Langlois A, Bietiger W, Seyfritz E, et al. Improvement of rat islet viability during transplantation: validation of pharmacological approach to induce VEGF overexpression. *Cell Transplant*, 20(9): 1333-42, 2011.
81. Chen L, Tredget EE, Wu PY, et al. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. *PLoSOne*, 3(4): 1886, 2008.
82. Hematti P, Kim J, Stein AP, et al. Potential role of mesenchymal stromal cells in pancreatic islet transplantation. *Transplant Rev*, 27(1): 21-9, 2013.
83. Kerby A, Jones E, Jones PM, et al. Co-transplantation of islets with mesenchymal stem cells in microcapsules demonstrates graft outcome can be improved in an isolated-graft model of islet transplantation in mice. *Cytotherapy*, 15(2): 192-200, 2012.
84. Rackham CL, Dhadda PK, Chagastelles PC, et al. Pre-culturing islets with mesenchymal stem cells using a direct contact configuration is beneficial for transplantation outcome in diabetic mice. *Cytotherapy*, 15(4): 449-59, 2013.
85. Volarevic V, Arsenijevic N, Lukic ML, et al. Concise Review: Mesenchymal stem cell treatment of the complications of diabetes mellitus. *Stem Cells*, 29(1): 5-10, 2011.

**TIP 1 DİYABET ÖNLEME ÇALIŞMALARI****Prof. Dr. Bekir ÇAKIR<sup>1,2</sup>, Doç. Dr. Didem ÖZDEMİR<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı;<sup>2</sup>Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA**ÖZET**

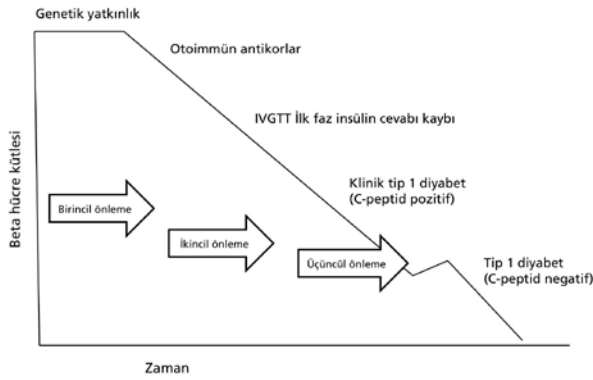
Tip 1 diyabet, pankreas beta hücrelerinde hasara yol açan organ spesifik otoimmün bir hastalıktır. Günümüzde adacık antikorlarının ölçümü ile önceden öngörülebilecek olan bu hastalığın insidansı gittikçe artmaktadır. Tip 1 diyabette altta yatan otoimmün hasarı durdurmak için güvenli ve etkin girişimlere ihtiyaç duyulmaktadır. 1980'lerden itibaren bu amaca yönelik olarak birçok girişim denenmiş ve denenmektedir. Genetik olarak riskli bireylerde, otoimmünite ve tip 1 diyabet gelişimini engellemeye yönelik çalışmalar birincil önleme çalışmaları olarak adlandırılır. Bu çalışmalarda güvenlilik ön planda tutulduğundan diyete yönelik girişimler ağırlık kazanmıştır. Otoimmünite gelişmiş, fakat henüz klinik olarak diyabet gelişmemiş bireylerde hastalığın klinik olarak aşık hale gelmesini engellemeye yönelik çalışmalar ikincil önleme çalışmalarıdır. Bu amaçla nikotinamid ve antijen-spesifik tedaviler kullanılmış, ancak istenilen sonuçlara ulaşılamamıştır. Yeni tanı almış tip 1 diyabetli bireylerde otoimmün hasarı durdurmaya ve kalan beta hücrelerini korumaya yönelik çalışmalar ise üçüncül önleme çalışmaları olarak sınıflandırılabilir. Üçüncül önleme çalışmalarında siklosporin gibi immünesupresif ajanların bir miktar etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte uzun dönem yan etkileri kabul edilebilir değildir. Hayvan çalışmaları umut vaat edici olsa da, monoklonal anti-CD3 antikor gibi immünmodülatör ilaçlar ve GAD65 gibi antijen-spesifik ajanlar ile yapılan faz III çalışmalarında ise beklenen olumlu sonuçlar elde edilememiştir. Bu durum yetersiz doz, verilme yolunda uygunsuzluk veya çalışma protokol ve sonlanım noktalarının doğru seçilmemiş olması gibi farklı nedenlere bağlanabilir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda istenilen sonuçlar alınmasa da, uygun doz seçimi, ajanların kombine kullanımı ve varolan tedavilerin geliştirilmesi ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

**75.1 GİRİŞ**

Tip 1 diyabet, pankreas beta hücrelerinde fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak mutlak insülin yetersizliğine yol açan ve yaşamı sürdürmek ve hipergliseminin komplikasyonlarından korunmak için insülin replasman tedavisi gerektiren bir hastalıktır. Patogenezinde genetik olarak yatkınlığı olan hastalarda pankreas beta hücrelerinin, esas olarak T hücreleri tarafından yönetilen otoimmün hasarı yer almaktadır. Ciddi komplikasyonları olması ve bireylerin yaşam kalitesini genç yaşlardan itibaren olumsuz etkileme potansiyeli nedeniyle tip 1 diyabetin ortaya çıkmadan önlenmesi veya erken dönemde geriye döndürülmesi konusunda yapılan

çalışmalar önem kazanmıştır. Tip 1 diyabeti önleme çalışmaları birincil, ikincil ve üçüncül önleme çalışmaları olarak gruplandırılır.

Birincil önleme çalışmaları herhangi bir otoimmünite saptanmadan, ikincil önleme çalışmaları ise adacık hücrelerine karşı otoantikorlar serumda saptanır hale geldikten sonra riskli bireylerde yapılan önleme çalışmalarını kapsamaktadır. Her iki durumda da amaç tip 1 diyabet klinik olarak aşık hale gelmeden immün sürece müdahale etmek ve klinik hastalığı önlemek veya geciktirmektir. Üçüncül önleme çalışmaları ise yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastaları hedef almakta ve halen işlev gören beta hücrelerini korumak veya fonksiyonlarını yitirmiş beta hücrelerinin tekrar görev



Şekil 75.1. Tip 1 diyabet önlenmesinde hedeflenen süreçler

yapmasını sağlamak için yapılmaktadır. Üçüncül önleme çalışmalarının çoğunluğunda immünmodülatör veya immün-supresif yaklaşımlar kullanılmaktadır (Şekil 75.1).

## 75.2 BİRİNCİL ÖNLEME ÇALIŞMALARI

Birincil önleme, genetik riski yüksek fakat herhangi bir otoimmünite göstergesi veya metabolik bozukluğu olmayan bireyleri kapsamaktadır. Beta hücrelerine karşı gelişen otoimmünitenin yaşamın erken dönemlerinde geliştiğinin gösterilmesi sürecin başlamasına neden olabilecek ekzojen faktörlerin de bu dönemde etkili olabileceğini düşündürmüştür<sup>1</sup>. Her ne kadar günümüze kadar yapılan çalışmalarda herhangi bir spesifik diyetel faktörün veya besinin tip 1 diyabet gelişimine doğrudan etkili olduğu gösterilmemişse de, bazı diyet bileşenlerinin tip 1 diyabet için risk faktörü olabileceği veya hastalığa karşı koruyucu olabileceğine dair veriler mevcuttur<sup>2</sup>. Birincil önleme, henüz hastalığın gelişip gelişmeyeceğinin bile belli olmadığı bir dönemi hedef aldığından, bu konudaki çalışmalar güvenli ve yan etki oluşturmayacak çalışmalar olmalıdır. Bu nedenle de çoğunluğu beslenme alışkanlıklarına yönelik çalışmalardır.

### 75.2.1 İnek Sütü

İnek sütüne erken dönemde başlamanın hem diyabetle ilişkili otoantikor gelişimi hem de klinik olarak tip 1 diyabet gelişimi için bir tetikleyici faktör olabileceğinin ortaya konması riskli bebeklerde inek sütünden kaçınmanın koruyucu etkileri olabileceğini düşündürmüştür<sup>3-5</sup>. 1995 yılında Finlandiya'da yapılan bir çalışmada HLA antijenlerine göre genetik yatkınlığı olan ve en az bir tip 1 diyabetli aile bireyi olan 230 bebeğe, ilk 6-8 ay anne sütüne ek olarak hidrolize kazein bazlı formül (protein fragmanları oldukça azaltılmış) veya konvansiyonel inek sütü bazlı formül verilmiştir<sup>6</sup>. Daha sonra 10 yaşına kadar izlenen bu çocuklardan hidrolize kazein bazlı formülle beslenen grupta bir veya daha fazla tip 1 diyabetle ilişkili otoantikor gelişme riski, inek sütü

bazlı formülle beslenenlere oranla daha düşük bulunmuştur. Buna göre yaşamın ilk yılındaki beslenme alışkanlıklarının, beta hücre otoimmünite belirteçleri üzerinde uzun dönemde etkili olduğu öne sürülmüştür. Aynı araştırmacılar, bu gözleme dayanarak çok merkezli uluslararası çift-kör kontrollü bir çalışma olan 'The Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk' (TRIGR) çalışmasını planlanmıştır<sup>7</sup>. Bu çalışma 15 ülkeden 77 merkezde yapılmaktadır. Çalışmaya, yüksek riskli HLA genotipi olan ve en az bir akrabasında tip 1 diyabet bulunan 2160 yenidoğan alınmıştır. Hidrolize kazein bazlı ve inek sütü bazlı formüllerin karşılaştırıldığı bu çalışmanın tüm bireylerin 10 yaşına geldiği 2017 yılında sonlandırılması planlanmaktadır.

### 75.2.2 Sığır İnsülini

Vaarala ve ark., yaşamın ilk 12 haftasında anne sütü ile birlikte inek sütü alan 100 bebek ile ilk 12 haftada sadece anne sütü alan 100 bebeği karşılaştırmış ve inek sütüne erken dönemde maruz kalan grupta insan insülinine çapraz reaksiyon veren sığır insülin IgG antikorları gelişiminin daha yüksek olduğunu göstermiştir<sup>8</sup>. Bu çalışmanın sonucunda inek sütü ile beslenme ile riskli bireylerde tip 1 diyabet gelişimi arasındaki ilişkinin inek sütünün içerisindeki sığır insülini dolayısıyla olabileceği gündeme gelmiştir. Bu düşünceden yola çıkılarak Finlandiya'da randomize çift-kör pilot bir çalışma başlatılmış ve sığır insülini içermeyen inek sütünün genetik riskli çocuklarda tip 1 diyabetle ilişkili otoimmüniteyi azaltıp azaltmayacağı araştırılmıştır<sup>9</sup>. 'Finnish Dietary Intervention Trial for the Prevention of Type 1 Diabetes' (FINDIA) olarak isimlendirilen bu çalışmada genetik riskli olan 1104 bebek randomize edilmiştir. İlk 6 ayda anne sütüne ilave ek gıda olarak bir gruba inek sütü bazlı formül, bir gruba whey-bazlı formül, bir gruba da sığır insülini içermeyen whey-bazlı formül verilmiştir. Bu bebekler 3 yaşına kadar izlenmiş ve en az bir tip 1 diyabet ilişkili otoantikor pozitifliği inek sütü bazlı formül alanlarda %6.3, whey-bazlı formül alanlarda %4.9 ve sığır insülini içermeyen whey-bazlı formül alanlarda %2.6 oranında saptanmıştır (whey protein, sütte bulunan iki proteinden biridir. İnek sütü protein içeriğinin %80'i kazein, %20'si whey proteinidir).

### 75.2.3 Gluten

Genetik olarak yatkın bebeklerde gluten içeren gıdalara başlama zamanının, beta hücrelerine karşı otoimmünite gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>10,11</sup>. Ayrıca tip 1 diyabetli hastalarda çölyak hastalığı ile ilişkili otoimmünite prevalansının artmış olması, glutenin sadece çölyak hastalığı değil, tip 1 diyabet ve beta hücre immünitesi gelişiminde de rol oynadığını düşündürmüştür. Bu bilgilere dayanarak planlanan BABYDIET çalışmasında genetik olarak yüksek riskli olan ve en az bir akrabasında tip 1 diyabet bulunan yenidoğanlarda diyetle glutenin geç başlanması ile beta hücre otoimmünitesi gelişiminin önlenip önlenmeyeceği

araştırılmıştır<sup>12</sup>. 150 bebeğin alındığı bu çalışmada bir gruba 6. aydan sonra bir gruba da 12. aydan sonra gluten içerikli besinler başlanmış ve bebekler 3 yaşına kadar izlenmiştir. Her iki grupta da otoantikör gelişimi ve tip 1 diyabet gelişimi benzer bulunmuştur. Bu sonuca göre bebeklerde gluten maruziyetini 12. aya kadar geciktirmek otoimmüniteyi engellemiştir. Gözlemsel çalışmalara ters düşen bu durum nedeniyle daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

#### 75.2.4 D Vitamini

Hayvan çalışmalarında D vitamininin, insülitis ve tip 1 diyabet gelişimini önlediği gösterilmiştir<sup>13</sup>. D vitamininin, genetik-yatkın kişilerde erken çevresel faktörlerin tetiklediği immün süreci önleyerek veya durdurarak etki gösterebileceği düşünülmektedir. Avrupa'da 7 merkezde yürütülen ve *EURODIAB* çalışmasının bir altgrup analizini içeren bir çalışmada 820 hasta ve 2335 kontrol grubu değerlendirilmiş ve D vitamini verilmesinin tip 1 diyabet riskinde azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür<sup>14</sup>. Bir çalışmada ise doğumdan itibaren izlenen 10366 çocuktan 81'inde diyabet gelişmiş ve D vitamini tedavisinin, tip 1 diyabet sıklığında azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>15</sup>. Bu çalışmada yazarlar bebeklerde uygun D vitamini replasmanının, tip 1 diyabet insidansındaki artma eğilimini azaltabileceğini öne sürmüştür. 2008 yılında yayımlanan 5 gözlemsel çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde D vitamini verilen bebeklerde, verilmeyenlere oranla tip 1 diyabet riskinin anlamlı şekilde düşük olduğu rapor edilmiştir<sup>16</sup>. Bu sonuçlara göre erken çocukluk döneminde D vitamini verilmesi tip 1 diyabete karşı koruyucu olabilir.

Bununla birlikte Amerika'da yürütülen *'The Diabetes Autoimmunity Study in the Young' (DAISY)* çalışmasında otoantikör pozitif çocuklarda D vitamini alımı veya D vitamini serum düzeyi, beta hücre otoimmünitesi ve tip 1 diyabet gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır<sup>17</sup>. Bir başka çalışmada ise 8694 çocuktan 1 yaşında, 7766 çocuktan 2.5 yaşında glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve adacıkla ilişkili antijen-2 (islet antigen-2: IA-2) otoantijenlerine karşı antikör ölçülmüştür<sup>18</sup>. Ailelerin D vitamini kullanımının anket yoluyla değerlendirildiği bu çalışmada, bebeklikte D vitamini kullanımı ve diyabetle ilişkili antikör gelişimi arasında ilişki görülmemiştir.

Yeni tanı tip 1 diyabetli hastalarda D vitamini verilmesinin kalan beta hücreleri üzerinde olumlu etkisi bulunmadığını gösteren çalışmalar da vardır<sup>19</sup>. Fakat bu çalışmalar yeni tanı almış diyabetiklerde yapıldığından birincil önleme çalışmaları olarak kabul edilemez. D vitamininin otoimmünite ve tip 1 diyabet gelişimi üzerine birincil önleyici etkisi olup olmadığını değerlendirilmesi konusunda henüz otoantikör gelişmemiş, fakat genetik olarak riskli bebeklerde yapılacak çalışmalar daha doğru sonuç verecektir.

Yukarıda bahsi geçen DAISY çalışmasının çok yakın zamanda yayımlanan bir diğer sonucuna göre genetik riskli çocuklarda katı gıdalara başlama yaşı ile otoimmünite gelişimi arasında ilişki görülmüştür<sup>20</sup>. Bu çalışmada izlenen 1835 çocuktan 53'ünde tip 1 diyabet gelişmiş ve hem erken (4 aydan önce) hem de geç (6 aydan sonra) katı gıdalara başlamanın, 4.-5. aylarda başlamaya oranla tip 1 diyabet gelişimi için risk olduğu gösterilmiştir<sup>20</sup>. Özel olarak meyvelere erken, pirinç ve yulafa geç başlamak tip 1 diyabeti arttırmıştır. Ayrıca bu çalışmada yeni besinlere geçildiğinde aynı zamanda anne sütü verilmesi ile riskin azaldığı gösterilmiştir.

Bunların dışında, henüz daha adacık hücre antikörleri gelişmeden genetik olarak tip 1 diyabet geliştirmeye yatkın çocuklarda oral veya nazal insülinin otoimmüniteyi ve tip 1 diyabeti önleyip önleyemeyeceğini ve bu tedavilerin optimal zamanını, dozunu ve süresini araştırmak üzere tasarlanan *'Primary Oral/Intranasal Insulin Trial' (pre-POINT)* çalışması devam etmektedir<sup>21</sup>.

### 75.3 İKİNCİL ÖNLEME ÇALIŞMALARI

İkincil önleme çalışmaları, beta hücre otoantikör pozitifliği olan bireyleri hedef alan çalışmalardır. Bu konuda nikotinamid, parenteral, oral veya nazal insülin ve proinsülin peptidlerin intradermal verilmesi gibi antijen-spesifik tedaviler araştırılmış veya halen araştırılmaktadır.

#### 75.3.1 Nikotinamid

Nikotinamid, nikotik asitten üretilmiş suda çözünen bir vitamindir. Hayvan modellerinde, nikotinamidin insülin sentezini arttırdığı ve klinik diyabet gelişmeden verilirse diyabeti önlediğinin gösterilmesi<sup>22,23</sup>, 1990'lı yılların başından itibaren klinik çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. 1991'de Elliot ve ark. tarafından yapılan çalışmada adacık hücre antikörü pozitif, ilk faz insülin salınımı %5'in altında olan 22 çocuk incelenmiştir<sup>24</sup>. Bu çalışmada nikotinamid verilen 14 çocuktan sadece birinde tip 1 diyabet gelişirken, tedavi almayan 8 çocuktan hepsinde diyabet gelişmiştir. Bunun üzerine aynı yazar tarafından yapılan popülasyon-bazlı çalışmada 5-8 yaş arası adacık hücre antikörü pozitif olan 173 çocuğa nikotinamid verilmiştir<sup>25</sup>. Sonuçta antikör bakılmayan ve tedavi verilmeyen çocuklarda tip 1 diyabet gelişme riski yılda 16.07/10<sup>5</sup> iken, tedavi alan grupta yılda 7.14/10<sup>5</sup> bulunmuştur.

Adacık hücre antikörü pozitif, birinci derece akrabasında tip 1 diyabet bulunan ve glukoz toleransı ve ilk faz insülin yanıtı normal olan 24 vakanın incelendiği bir çalışmada, 12 vakaya 1200 mg/m<sup>2</sup>/gün oral nikotinamid, 12 vakaya plasebo verilmiştir<sup>26</sup>. Beş yıl sonunda nikotinamid grubunda ilk faz insülin yanıtı korunurken, kontrol grubunda korunmadığı ve diyabet gelişme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Bununla birlikte daha geniş hasta sayısı içeren çalışmalarda nikotinamidin bu olumlu etkisi saptanmamıştır. Çok merkezli, plasebo-kontrollü ve geniş ölçekli çalışmalardan biri olan 'The Deutsche Nicotinamide Intervention Study' (DENIS) çalışmasında ebeveynlerinden birinde tip 1 diyabet bulunan ve 3 yıl içinde diyabet gelişme ihtimali yüksek olan 3-12 yaş arası 55 çocuk plasebo ve nikotinamid grubuna ayrılmıştır<sup>27</sup>. İzlem süresinde her iki grupta da diyabet gelişme oranı benzer saptanmıştır. Bu çalışma, 3 yılda kümülatif diyabet insidansının istenilen düzeyde düşmediğinin görülmesi üzerine sonlandırılmıştır. Yazarlar, çok yüksek riskli ve hastalığın hızlı ilerleyeceği tahmin edilen bireylerde nikotinamidin, diyabet gelişiminde belirgin bir azalma sağlamadığı veya geciktirmediği sonucuna varmıştır.

Bu konuda yapılan en büyük çalışmalardan birisi de 2004'de yayımlanan prospektif, plasebo-kontrollü ve çift kör bir çalışma olan 'European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial' (ENDIT) çalışmasıdır<sup>28</sup>. Çalışmaya adacık hücre antikoru yüksek titrede pozitif ve birinci derece yakınında tip 1 diyabet bulunan 552 (5-40 yaş arası) yüksek riskli birey alınmıştır. Beş yıl boyunca bir gruba plasebo, diğer gruba ise oral nikotinamid verilmiştir. Sonuçta nikotinamid grubunda 82, plasebo grubunda ise 77 hastada tip 1 diyabet gelişmiş ve diyabet gelişimi açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Günümüze kadar yapılan bu çalışmalara dayanarak nikotinamidin riskli bireylerde tip 1 diyabeti önlediğini veya geciktirdiğini söylemek mümkün değildir.

### 75.3.2 Antijen-spesifik Tedaviler

Antijen-spesifik tedavilerde asıl hedef patojen ootoreaktif T hücrelerini güvenli bir şekilde inaktive etmek ve bunu yaparken de immün sistemin diğer bileşenlerine zarar vermemektir. Bir çeşit 'aşılama' olarak adlandırılabilir bu yöntemle diyabetojen otoantijenler verilerek immün sistemin hasar verici bir süreçten, koruyucu bir sürece yönlendirilmesi ve toleransın geliştirilmesi amaçlanmaktadır. İkincil veya üçüncül önleme çalışmalarında kullanılan bu ajanlardan en sık araştırılanlar farklı yollardan verilen insülin, GAD65, ısı şoku protein (heat shock protein: hsp) ve proinsülin peptid olarak sayılabilir

### 75.3.3 İnsülin ve Proinsülin

İnsülin ve proinsülin molekülleri tip 1 diyabetin otoimmün sürecinin başlamasında en belirgin role sahip antijenlerdir. İnsülinin immün sistemi etkileyerek beta hücrelerini destrüktif immün süreçten koruyabileceği düşünülmüştür.

Tip 1 diyabet açısından riskli (bir veya daha fazla adacık hücre antikoru pozitif) 38 bireyin alındığı çift-kör 'Intranasal Insulin Trial -I' (INIT-I) çalışmasında, intranasal insülinin ilk faz insülin yanıtı ve otoantikör gelişimi üzerindeki etkileri incelenmiştir<sup>29</sup>. Intranasal insülinin herhangi bir lokal veya

sistemik yan etkisi görülmemiş, beta hücre fonksiyon kaybında artma saptanmamış, ayrıca antikörlerde artma ve mukozal toleransla uyumlu bir şekilde T hücre yanıtlarında azalma gözlenmiştir. Bu çalışmanın ikinci basamağı niteliğindeki INIT-II çalışması, 1.6 mg ve 16 mg nazal insülin ile halen devam etmektedir. Intranasal insülinin etkinliğinin araştırıldığı bir diğer çalışma olan 'The type 1 Diabetes Prediction and Prevention' (DIPP) ise Finlandiya'da 224 genetik riskli çocukta yapılmıştır<sup>30</sup>. Bu çalışmada otoantikörlerin saptanmasından kısa süre sonra başlanan nazal insülin tedavisinin, diyabet gelişimini engellemediği veya geciktirmediği ortaya konmuştur.

Daha sonra yapılan 'Diabetes Prevention Trial' (DPT-1) çalışmasında ise genetik, immünolojik ve metabolik olarak tip 1 diyabet gelişme riski yüksek 388 hastada oral insülinin etkinliği araştırılmıştır<sup>31</sup>. Ortalama takip süresinin 4.3 yıl olduğu bu çalışmada hastalar OGTT ile takip edilmiş ve oral insülin alanlar ile plasebo grubu arasında diyabet gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşın insülin otoantikörleri çok yüksek olan grupta oral insülinin diyabet gelişimini azaltma yönünde potansiyel etkisi olabileceği öne sürülmüştür.

DPT-1 çalışmasının bir diğer kolunda riskli bireylerde parenteral insülinin tip 1 diyabet gelişimi üzerine etkileri incelenmiştir. Genetik olarak yüksek riskli 339 birey iki gruba ayrılmıştır. Bir grup yakın izleme alınırken, diğer gruba günde 2 kez 0.25 IU/kg/gün dozunda ultralente insülin ve yılda bir kez 96 saat sürekli insülin infüzyonu yapılmıştır<sup>32</sup>. Ancak her iki grupta da diyabet gelişme riski benzer bulunmuştur.

Proinsülin peptidler, tip 1 diyabet gelişiminin önlenmesinde bir diğer alternatif antijen-bazlı tedavi olarak incelenmiştir. İntradermal proinsülin peptid kullanılan bir çalışmada herhangi bir yan etki veya alerjik reaksiyon olmadığı ve peptide spesifik T hücrelerinin oluşumunu sağlayarak immünsupresif bir sitokin olan IL-10 salınımına neden olduğu görülmüştür<sup>33</sup>.

### 75.3.4 İmmünmodülasyon

İmmünmodülatör ilaçlar, tip 1 diyabetin daha ziyade üçüncül önlenmesinde kullanılmakla birlikte, az sayıda çalışmada yüksek riskli bireylerde tip 1 diyabet gelişmesi üzerine etkileri incelenmiştir. Adacık hücre antikoru pozitif, tip 1 diyabetli yakını olan ve birinci faz insülin yanıtı bozuk bulunan toplam 15 bireyin alındığı bir çalışmada 6 birey tedavi grubuna alınmıştır<sup>34</sup>. Tedavi grubuna 7.5 mg/kg/gün dozunda siklosporin başlanmış ve 1 yıl bu dozda devam edildikten sonra doz azaltılarak devam edilmiştir. Tedavi almayan 9 hastanın tamamında 12. ay sonunda tip 1 diyabet geliştiği gözlenirken, siklosporin alanların 4'ünde sırasıyla 5., 24., 24., ve 47. ayda diyabet gelişmiş, diğer ikisinde 47. ve 57. haftada olmalarına karşın diyabet gelişmemiştir. Bu çalışma az sayıda hasta içermesine karşın immünmodülasyonun tip 1 diyabet gelişimine karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

## 75.4 ÜÇÜNCÜL ÖNLEME ÇALIŞMALARI

Tip 1 diyabet sürecinde hem humoral hem de hücrel immün mekanizmalar devrede olsa da CD4<sup>+</sup> T hücreler patolojide kritik rol oynamaktadır. Otoimmün yanıtın düzenlenmesine yönelik tedavilerin çoğu geniş kapsamlı immün düzenleyici stratejilere dayanmaktadır. Bunlar lenfosit altgruplarının inhibisyonu/delesyonu veya düzenleyici T hücrelerinin aktivasyonu ile immüntoleransın yeniden düzenlenmesidir. Tip 1 diyabetli hastalarda klinik olarak tanı konduğunda az miktarda rezidü insülin salınımı olduğu bilinmektedir. Ayrıca, tanıdan ve insülin tedavisi başladıktan haftalar veya aylar sonra beta hücre fonksiyonlarında iyileşme ile birlikte insülin ihtiyacında azalma, serum C-peptid düzeyinde artma görülebilir. Haftalar veya aylar sürebilen bu 'balayı' dönemi, insülin tedavisi ve glisemik kontrol ile beta hücrelerinin insülin salınım kapasitelerini bir süreliğine tekrar kazanmalarına bağlanmıştır. Üçüncül önleme çalışmalarında asıl amaç, kalan beta hücrelerin korunması ve kısmi remisyon süresinin uzatılmasıdır.

Yeni tanı almış hastalarda hastalığın ilerlemesini geciktirmek veya süreci tersine çevirmek için yapılan immüniteye yönelik girişimlerden ilki plazmaferezdir<sup>35</sup>. Yeni tanı almış 10 çocuğun alındığı bir çalışmada plazmaferez yapılan çocuklarda 1 ay sonunda C-peptid düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu ve 18 ay boyunca yüksek kaldığı gözlenmiştir.

### 75.4.1 Antijen-spesifik Tedaviler

#### 75.4.1.1 Glutamik asit dekarboksilaz

Hayvan çalışmalarında intravenöz veya intratimik GAD injeksiyonunun anti-GAD T hücre yanıtını baskıladığı ve insülit gelişimini engellediği gösterilmiştir<sup>36</sup>. Bir tür aşılama olarak kabul edilen bu yöntemle beta hücrelerine karşı immüntoleransın oluşturulması amaçlanmıştır. Agadh ve ark. tarafından 2005'de yayımlanan bir çalışmada, 'erişkinlerde görülen latent otoimmün diyabet' (latent autoimmune diabetes of adults: LADA) tanısı alan hastalarda ayda bir 20 mcg hrGAD65 subkütan verilmesi ile açlık ve stimüle C-peptid değerlerinde yükselme olduğu görülmüştür<sup>37</sup>. Daha sonra yapılan bir çalışmada da yeni tanı tip 1 diyabetli çocuklarda 20 mcg GAD65 ile C-peptid düzeylerindeki azalmanın yavaşladığı belirtilmiştir<sup>38</sup>. Bu çalışmalara karşın, yakın zamanda yayımlanan ve 300'den fazla hastanın alındığı bir çalışmada, GAD65'in yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastalarda 15 ay sonunda C-peptid rezervi açısından koruma sağlamadığı, HbA1c'yi düşürmediği ve insülin ihtiyacını azaltmadığı gösterilmiştir<sup>39</sup>. Amerika ve Kanada'da yapılan ve 145 hastanın alındığı bir başka çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır<sup>40</sup>. Ancak GAD65'in daha erken dönemde verilmesi ile olumlu sonuçlar alınabileceği düşünülmektedir.

#### 75.4.1.2 İnsülin

Yeni tanı tip 1 diyabetlilerde, insülinin üçüncül önleme üzerine etkilerini inceleyen çalışmalardan biri olan *IMDIAB* çalışmasında 82 hasta 5 mg/gün oral insülin ve plasebo grubuna ayrılmıştır<sup>41</sup>. Birinci yıl sonunda serum C-peptid düzeyi, insülin ihtiyacı ve insülin antikorları açısından gruplar arasında önemli bir fark olmadığı rapor edilmiştir. Chaillous ve ark. tarafından 2 hafta içinde tanı almış 131 tip 1 diyabetli hastanın alındığı bir çalışmada da 2.5 mg, 7.5 mg oral insülin veya plasebo alan gruplarda bir yıl sonunda beta hücrelerindeki hasarın benzer olduğu saptanmıştır<sup>42</sup>.

### 75.4.2 Sistemik İmmünmodülatörler

#### 75.4.2.1 Siklosporin

Tip 1 diyabette immün sistemi düzenlemeye yönelik çalışmaların siklosporin ile başladığı söylenebilir. 1980'li yıllarda yapılan randomize çift-kör plasebo-kontrollü bir çalışmada yeni insülin tedavisi başlanan 188 hastada siklosporin tedavisinin metabolik kontrol üzerinde olumlu etkisi görülmemiştir<sup>43</sup>. Bir başka çalışmada siklosporin alan 40 hastanın 27'sinde tedaviden 48 gün sonra insülin tedavisine ihtiyaç kalmamış, bunların da %75'i birinci yıl sonunda insülinizasyon izlenmiştir<sup>44</sup>. Buna karşın yan etkileri, siklosporinin kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca, ilaç kesildiğinde etkinliğin kaybolduğu ve ilaç devam edilse bile 3 yıl sonunda hastaların insüline bağımlı olduğu görülmüştür<sup>45</sup>.

Siklosporinin bu amaçla kullanımı bir dönüm noktası olmuş ve bu konuda birçok farklı immünmodülatör ilacın (immüno-globulinler, azatiyoprin, linomid, prednizolon, anti-timosit globulin, anti-oksidanlar) kullanımı gündeme gelmiştir. Bu ajanların bazıları ile olumlu sonuçlar alınsa da birçoğunda ya ciddi yan etkiler görülmüş ya da belirgin bir etkinlik saptanmamıştır.

#### 75.4.2.2 Monoklonal anti-CD3 antikor

Antijenlerin T hücrelerine sunumunda önemli rol alan CD3 reseptörüne karşı geliştirilen antikorların immün süreci bloke edebileceği düşüncesinden yola çıkılarak monoklonal anti-CD3 antikorlar, tip 1 diyabetin önlenmesinde kullanılmıştır. Yeni tanı tip 1 diyabetli 80 hastanın alındığı bir çalışmada 6 gün anti-CD3 (oteliksizumab) verildikten sonra 6., 12., ve 18. aylarda kalan beta hücre fonksiyonlarının daha iyi korunduğu ve insülin ihtiyacının az olduğu rapor edilmiştir<sup>46</sup>. Bir başka çalışmada erken tanı döneminde verilen tek doz anti-CD3 antikorunun, 1 yıl sonra C-peptid rezervini koruduğu, HbA1c'yi düşürdüğü ve insülin ihtiyacını azalttığı görülmüştür<sup>47</sup>. Yine bir anti-CD3 monoklonal antikor olan teplizumab'ın kullanıldığı çok merkezli bir çalışmada 414 hastaya farklı dozlarda teplizumab, 99 hastaya ise plasebo verilmiştir<sup>48</sup>. Bu çalışmada birincil sonlanım noktaları insülin dozunun 0.5 IU/kg/gün'den az olduğu ve HbA1c'nin %6.5'in altında olduğu hasta oranı olarak belirlenmiş ve gruplar

arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşın teplizumab alan hastaların %5'inde 1 yıl sonunda insülin ihtiyacı olmazken, plasebo grubunda insülin almayan hasta saptanmamıştır. Teplizumab'ın yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastalarda insülin salgılama kapasitesindeki kaybı engelleyip engellemediğini araştırmayı amaçlayan devam eden çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda genel olarak anti-CD3 antikorların iyi tolere edildiği, plaseboyla karşılaştırıldığında yan etkileri açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Buna karşın bu tür ilaçlar ile 'sitokin salınımı sendromu'na bağlı bulantı, ateş, kas ağrısı, trombositopeni, anemi, infeksiyonlara eğilim gibi yan etkiler olabileceği bilinmelidir. Ayrıca, bu ajanlar özellikle Epstein Barr virüs (EBV) infeksiyonunda reaktivasyona neden olmaktadır.

#### 75.4.2.3 Heat shock protein

Bir diğer immünomodülatör yaklaşım, endojen hsp60'ın sentetik peptid sekansı olan Diapep 277'in kullanılmasıdır. Bu peptidin hayvanlarda beta hücre hasarını durdurduğu ve insülin yapımını sağladığı gösterilmiştir. Yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada 0., 1. ve 6. aylarda subkütan olarak verilen 1 mg Diapep277 tedavisi ile serum C-peptid düzeyindeki düşmenin engellendiği, insülin ihtiyacının azaldığı ve herhangi bir yan etki görülmediği saptanmıştır<sup>49</sup>. Diapep277'nin tip 1 diyabet progresyonu üzerindeki olumlu etkilerini gösteren çalışmalara karşın<sup>50,51</sup>, bu peptidin etkin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur<sup>52,53</sup>. Çalışmalarda fayda gören grubun daha çok başlangıçta beta hücre rezervi daha iyi olan hastalar olduğu ve ilacın yan etki açısından oldukça güvenilir olduğu konusunda görüş birliği bulunmaktadır. Umud vaat eden bir tedavi şekli olan bu yöntemin, çok merkezli bir faz III çalışması devam etmektedir<sup>54</sup>.

#### 75.4.2.4 Rituksimab

Tip 1 diyabetin immünopatogenezinde temel olarak T-lenfosit otoimmünitesi bulunmakla birlikte, birçok T lenfosit ilişkili hastalıkta B lenfositlerin de rol oynayabileceği bilinmektedir. Bir anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksimab ile B lenfositlerin selektif olarak hasara uğratılması mümkündür. Tip 1 diyabette de bu düşünceden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada 87 yeni tanı almış hastaya 1., 8., 15. ve 22. günlerde rituksimab veya plasebo verilmiş ve bir yıl sonunda rituksimab grubunda C-peptid düzeylerinin belirgin yüksek, HbA1c ve insülin ihtiyacının da düşük olduğu gözlenmiştir<sup>55</sup>.

#### 75.4.2.5 Anti-CTLA-4 immünglobulin

T hücre aktivasyonunu önleyen ve 'sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 karşı gelişen bir immünglobulin (anti-CTLA-4 Ig)'lerden biri olan abatacept, çok merkezli bir çalışmada yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastalarda plasebo ile karşılaştırılmıştır<sup>56</sup>. Sonuçta 10 mg/kg dozunda 1., 14., 28. günlerde ve daha sonra aylık verilen abatacept ise 2 yıllık tedavide C-peptid rezervinin daha iyi korunduğu, fakat 6. aydan sonra serum C-peptid düzeylerindeki azalmanın plasebo ile

benzer olduğu saptanmıştır. Bu durum T hücre aktivasyonunun zamanla azaldığını düşündürmüş ve ilaç infüzyonu kesildikten sonra etkinin devam edip etmeyeceğinin belirlenmesi için ek çalışmalar yapılması gerektiği belirtilmiştir.

#### 75.4.2.6 Sitokin ve sitokin reseptörlerini hedef alan tedaviler

Pankreas beta hücrelerine doğrudan sitotoksik etkileri olduğu gösterilen ilk sitokinler TNF-alfa, IL-1 ve IFN-gamma'dır. Diğer otoimmün hastalıklarda etkin olduğu gösterilmiş bu ajanların, tip 1 diyabetin önlenmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada insan monoklonal anti-IL-1 antikor olan canakinumab, yeni tanı tip 1 diyabetli hastalarda kullanılmıştır<sup>57</sup>. Benzer şekilde IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra'nın da bu amaçla kullanılabileceği düşünülmüştür<sup>58</sup>. Fakat her iki ajanın da güvenli olmasına karşın, C-peptid yanıtı açısından plaseboya oranla üstünlük sağlamadıkları bildirilmiştir. Az sayıda hasta ile yapılan çift-kör, randomize-kontrollü bir çalışmada, bir anti-TNF ajan olan etanercept yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastalarda 24 hafta boyunca haftada 2 gün subkütan uygulanmıştır<sup>59</sup>. Etanercept grubunda plaseboya oranla HbA1c'de ve insülin ihtiyacında belirgin düşüklük ve serum C-peptid düzeyinde artma saptanmıştır.

#### 75.4.2.7 Otolog hematopoietik kök hücre nakli

Yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastalarda otolog hematopoietik kök hücre nakli ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Bu konuda ilk çalışmalardan biri olan Voltarelli ve ark.'nın yaptığı çalışmada 15 hastanın 7'sinin 21 ay sonunda insülin tedavisi olmadan izlendiği rapor edilmiştir<sup>60</sup>. Daha sonra yapılan çalışmalarda da bu yöntem ile oldukça olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir<sup>61,62</sup>. Ancak mortaliteye kadar gidebilecek ciddi yan etkilerinin olması ve 5 yıl sonunda otoimmünitenin tekrar ortaya çıkması, bu tedavi şeklinin uygulamaya girebilmesi için çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Bu tedavilerin yanında henüz klinik çalışmaları yapılmamış olan granulosit koloni stimulan faktör (G-CSF), alfa-1-antitripsin, bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib ile hayvan çalışmaları olumlu sonuçlar alındığı rapor edilmiştir<sup>63</sup>.

## 75.5 SONUÇ

Tip 1 diyabetli hastalarda henüz klinik hastalık gelişmeden veya geliştikten sonra rezidüel insülin salınımının korunması oldukça önemlidir. İnsülin rezervi ne kadar iyi korunursa tip 1 diyabet tedavisi, metabolik kontrol ve hayat kalitesi o kadar iyi olacak, diyabetin akut ve kronik komplikasyonları da o denli az gelişecektir. Hastalığın patogenezi ve süreci göz önüne alındığında, erken dönemde müdahale edilmesinin



başarıyı arttıracığı açıktır. Bu nedenle son zamanlarda özellikle birincil ve ikincil korunmaya yönelik çalışmalar önem kazanmıştır. İmmüniteye yönelik girişimler beta hücrelerini otoimmün hasardan koruyabilir. GAD65 ile aşılama ve anti-CD3 antikor tedavileri, yüksek riskli ve yeni tanı almış hastalarda umut vaat edici görünmektedir. Bu tür immünomodülatör tedavilerin geliştirilmesi ve birlikte kullanımları daha iyi sonuçlar alınmasını sağlayabilir. Fakat henüz günümüzde tip 1 diyabet açısından riskli kişilerde veya klinik olarak tip 1 diyabetli hastalarda hastalık gelişimi veya ilerlemesini önleyecek kanıta dayalı ve yeterince güvenilir bir koruma ya da tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, et al. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes*, 48(3): 460-8, 1999.
2. Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 91(5): 1506S-1513S, 2010.
3. Akerblom HK, Savilahti E, Saukkonen TT, et al. The case for elimination of cow's milk in early infancy in the prevention of type 1 diabetes: the Finnish experience. *Diabetes Metab Rev*, 9(4): 269-78, 1993.
4. Gerstein HC, VanderMeulen J. The relationship between cow's milk exposure and type 1 diabetes. *Diabet Med*, 15(9): 730-88, 1998.
5. Virtanen SM, Hyppönen E, Läärä E, et al. Cow's milk consumption, disease-associated autoantibodies and type 1 diabetes mellitus: a follow-up study in siblings of diabetic children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med*, 15(9): 730-38, 1998.
6. Knip M, Virtanen SM, Seppä K, et al. Finnish TRIGR Study Group. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N Engl J Med*, 363(20): 1900-18, 2010.
7. TRIGR Study Group. Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR). *Pediatr Diabetes*, 8(3): 117-37, 2007.
8. Vaarala O, Knip M, Paronen J, et al. Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes*, 48(7): 1389-94, 1999.
9. Vaarala O, Ilonen J, Ruohtula T, et al. Removal of bovine insulin from cow's milk formula and early initiation of beta-cell autoimmunity in the FINDIA pilot study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 166(7): 608-14, 2012.
10. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*, 290(13): 1713-20, 2003.
11. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*, 290: 1721-28, 2003.
12. Hummel S, Ziegler AG. Early determinants of type 1 diabetes: experience from the BABYDIAB and BABYDIET studies. *Am J Clin Nutr*, 94(6 Suppl): 1821S-1823S, 2011.
13. Mathieu C, Waer M, Laureys J, et al. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia*, 37(6): 552-58, 1994.
14. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 42(1): 51-4, 1999.
15. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 358(9292): 1500-3, 2001.
16. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*, 93(6): 512-7, 2008.
17. Simpson M, Brady H, Yin X, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia*, 54(11): 2779-88, 2011.
18. Brekke HK, Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. *J Pediatr Diabetes*, 8(1): 11-4, 2007.
19. Bizzarri C, Pitocco D, Napoli N, et al; IMDIAB Group. No protective effect of calcitriol on beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: the IMDIAB XIII trial. *Diabetes Care*, 33(9): 1962-3, 2010.
20. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, et al. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr*, 167(9): 808-15, 2013.
21. Achenbach P, Barker J, Bonifacio E. Pre-POINT Study Group. Modulating the natural history of type 1 diabetes in children at high genetic risk by mucosal insulin immunization. *Curr Diab Rep*, 8(2): 87-93, 2008.
22. O'Brien BA, Harmon BV, Cameron DP, et al. Nicotinamide prevents the development of diabetes in the cyclophosphamide-induced NOD mouse model by reducing beta-cell apoptosis. *J Pathol*, 191(1): 86-92, 2000.
23. Hu Y, Wang Y, Wang L, Zhang H, et al. Effects of nicotinamide on prevention and treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Chin Med J (Engl)*, 109(11): 1919-22, 1996.
24. Elliott RB, Chase HP. Prevention or delay of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in children using nicotinamide. *Diabetologia*, 34(5): 362-5, 1991.
25. Elliott RB, Pilcher CC, Fergusson DM, et al. A population based strategy to prevent insulin-dependent diabetes using nicotinamide. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 9(5): 501-509, 1996.
26. Olmos PR, Hodgson MI, Maiz A, Manrique M, et al. Nicotinamide protected first-phase insulin response (FPIR) and prevented clinical disease in first-degree relatives of type-1 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*, 71(3): 320-33, 2006.
27. Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA, et al. The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. DENIS Group. *Diabetes*, 47(6): 980-4, 1998.
28. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, et al; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet*, 363(9413): 925-31, 2004.
29. Harrison LC, Honeyman MC, Steele CE, et al. Pancreatic beta-cell function and immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to humans at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 27(10): 2348-55, 2004.
30. Näntö-Salonen K, Kupila A, Simell S, et al. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 372(9651): 1746-55, 2008.
31. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial—Type 1. *Diabetes Care*, 28(5): 1068-76, 2005.
32. Diabetes Prevention Trial—Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 346(22): 1685-91, 2002.
33. Thrower SL, James L, Hall W, et al. Proinsulin peptide immunotherapy in type 1 diabetes: report of a first-in-man Phase I safety study. *Clin Exp Immunol*, 155(2): 156-65, 2009.
34. Carel JC, Boitard C, Eisenbarth G, et al. Cyclosporine delays but does not prevent clinical onset in glucose intolerant pre-type 1 diabetic children. *J Autoimmun*, 9(6): 739-45, 1996.
35. Ludvigsson J, Heding L, Liedén G, et al. Plasmapheresis in the initial treatment of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 286(6360): 176-8, 1983.
36. Tisch R, Yang XD, Singer SM, et al. Immune response to glutamic acid decarboxylase correlates with insulinitis in non-obese diabetic mice. *Nature*, 366(6450): 72-5, 1993.
37. Agardh C-D, Lynch K, Palmer M, et al. GAD65 vaccination significantly reduces insulin dependence at five years follow-up in a dose escalating study in adult-onset autoimmune diabetes patients. *Diabetologia*, 51 (suppl 1): S230, 2008.
38. Ludvigsson J, Faresjö M, Hjorth M, et al. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. *N Eng J Med*, 359(18): 1909-20, 2008.
39. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, et al. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 366(5): 433-42, 2012.

40. Wherrett DK, Bundy B, Becker DJ, et al; Type 1 Diabetes TrialNet GAD Study Group. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial. *Lancet*, 378(9788): 319-27, 2011.
41. Pozzilli P, Pitocco D, Visalli N, et al. No effect of oral insulin on residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes (the IMDIAB VII). *IMDIAB Group. Diabetologia*, 43(8): 1000-4, 2000.
42. Chaillous L, Lefèvre H, Thivolet C, et al. Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial. *Diabète Insuline Orale group. Lancet*, 356(9229): 545-49, 2000.
43. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention. Association of 1 yr of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion. *Diabetes*, 37(11): 1574-82, 1988.
44. Bougneres PF, Carel JC, Castano L, et al. Factors associated with early remission of type 1 diabetes in children treated with cyclosporine. *N Engl J Med*, 318(11): 663-70, 1988.
45. Bougnères PF, Landais P, Boisson C, et al. Limited duration of remission of insulin dependency in children with recent overt type 1 diabetes treated with low-dose cyclosporin. *Diabetes*, 39(10): 1264-72, 1990.
46. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, et al. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Eng J Med*, 352(25): 2598-608, 2005.
47. Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, et al. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3gamma1(Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes*, 54(6): 1763-9, 2005.
48. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al; Protégé Trial Investigators. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 378(9790): 487-97, 2011.
49. Raz I, Elias D, Avron A, et al. Beta-cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*, 358(9295): 1749-53, 2001.
50. Buzzetti R, Cernea S, Petrone A, et al. C-peptide response and HLA genotypes in subjects with recent-onset type 1 diabetes after immunotherapy with DiaPep277: an exploratory study. *Diabetes*, 60(11): 3067-72, 2011.
51. Huurman VA, Decochez K, Mathieu C, et al. Therapy with the hsp60 peptide DiaPep277 in C-peptide positive type 1 diabetes patients. *Diabetes Metab Res Rev*, 23(4): 269-75, 2007.
52. Lazar L, Ofan R, Weintrob N, et al. Heat-shock protein peptide DiaPep277 treatment in children with newly diagnosed type 1 diabetes: a randomised, double-blind phase II study. *Diabetes Metab Res Rev*, 23(4): 286-91, 2007.
53. Schloot NC, Meierhoff G, Lengyel C, et al. Effect of heat shock protein peptide DiaPep277 on beta-cell function in paediatric and adult patients with recent-onset diabetes mellitus type 1: two prospective, randomized, double-blind phase II trials. *Diabetes Metab Res Rev*, 23(4): 276-85, 2007.
54. NCT01103284. Efficacy and safety study of DiaPep277 in newly diagnosed type 1 diabetes adults. Available at <http://www.ClinicalTrials.gov>
55. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al; Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med*, 361(22): 2143-52, 2009.
56. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al; Type 1 Diabetes TrialNet Abatacept Study Group. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 378(9789): 412-9, 2011.
57. Moran A, Bundy B, Becker DJ, et al; AIDA Study Group. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet*, 381(9881): 1905-15, 2013.
58. Mandrup-Poulsen T, Pickersgill L, Donath MY. Blockade of interleukin 1 in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 6(3): 158-66, 2010.
59. Mastrandrea L, Yu J, Behrens T, et al. Etanercept treatment in children with new-onset type 1 diabetes: pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Care*, 32(7): 1244-9, 2009.
60. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*, 297(14): 1568-76, 2007.
61. Snarski E, Milczarczyk A, Torosian T, et al. Independence of exogenous insulin following immunoablation and stem cell reconstitution in newly diagnosed diabetes type I. *Bone Marrow Transplant*, 46(4): 562-6, 2011.
62. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*, 301(15): 1573-9, 2009.
63. Staeva TP, Chatenoud L, Insel R, et al. Recent lessons learned from prevention and recent-onset type 1 diabetes immunotherapy trials. *Diabetes*, 62(1): 9-17, 2013.

2. saat plazma glukoz (2.st-PG) 36  
 5-anhidroglusitol (5-AG) 243, 244  
 11-Beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz (HSD) Tip 1  
 İnhibitörleri 583  
 99mTc sülfür kolloid 430

**A**

abatacept 630  
 ACCORD 384  
 ACCORD çalışması 390, 516  
 açlık ketozu 336  
 açlık plazma glukoz (APG) 36  
 adacık 89, 90, 91, 92  
 adacık hücresi antikoları 18, 20  
 Addison Hastalığı 103, 104, 105, 107, 108, 109, 110, 112, 114  
 Adeno Assosiyasyon Virüsü (AAV) 607  
 adenovirus 606, 608, 610  
 adiponektin 76, 79, 82  
 adiponektin reseptör antagonistleri 579  
 adiposit 79, 82, 83  
 ADVANCE 384  
 AGİ 281, 283, 284, 285, 287  
 ağızda yanma sendromu 477, 478  
 agouti ilişkili protein (Agrp) 80  
 AIM-HIGH çalışması 390  
 AIRE gen mutasyonu 106, 109  
 akantozis nigrikans 19, 21, 437, 439, 440  
 akarboz 309, 487  
 akromegali 163, 164, 166  
 AKT 73  
 akut böbrek yetersizliği 531  
 albiglutid 304  
 albümin/kreatinin oranı 353  
 alfa-glukozidaz inhibitörleri 574  
 alfa-subünit 69  
 alkolik ketoasidoz 336  
 allogreft 616  
 ALMS1 geni 171  
 Alström Sendromu 171, 172  
 Alzheimer hastalığı 463, 464, 465  
 American Gastroenterological Association (AGA) 430  
 Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 37  
 amfizematöz kolesistit 469, 470, 474  
 amfizematöz piyelonefrit 470, 471, 472  
 amilaz 335  
 amilin 57, 62, 128, 129, 301, 304  
 amilin analogları 575  
 amiyotrofi 443, 454  
 AMP-activated protein kinaz 80  
 AMPK 486, 487  
 AMP-kinaz 308  
 AMP tarafından aktive edilen protein kinaz aktivatör 579  
 amputasyon 415, 416, 418  
 anakinra 630  
 analog insülinler 265, 266, 267, 268, 270, 271  
 anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri 252  
 anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) 252  
 anksiyete 238  
 anoreksiya nervoza 326, 523

anti-CD3 antikor 625, 629, 630, 631  
 anti-CD20 antikor 572  
 antihipertansif 157, 159  
 antijen 625, 628, 629  
 antijen-spesifik tedaviler 627  
 antipsikotik 157, 158, 159  
 antiviral 157, 158, 159  
 anyon açığı 332, 333, 335, 336, 339, 341  
 Apne-Hipopne İndeksi 491  
 Apo-B100 387  
 apoptozis 394, 395, 396, 397  
 arousal 491  
 asemptomatik bakteriyüri 471  
 asetoasetat 335  
 aseton 333, 335  
 aşılama 259, 260, 261, 262  
 aspirin 256, 257, 258  
 ateroskleroz 385  
 ayak bileği-kol indeksi (ankle brachial index: ABI) 405, 407  
 ayırıcılık 240

**B**

bağ dokusu 448, 449  
 baklofen 101  
 balayı dönemi 193  
 Banting ve Best 11, 12  
 Bardet-Biedl Sendromu 171, 172, 173  
 bariyatrik cerrahi 317, 318, 319, 320  
 bazal insülin 267, 269, 270, 271, 272  
 beden kitle indeksi (BKİ) 39, 79, 81, 98, 317  
 bel çevresi 79, 81  
 benzodiazepin 101  
 beta blokerler 253, 254, 257  
 beta-hidroksibütirat 333, 335, 340  
 beta hücre apoptozu 99  
 beta hücresi 92, 149, 151, 153, 154  
 beta-subünit 69  
 betatrophin 579, 581  
 biguanid 281, 285  
 bilyopankreatik diversiyon (BPD) 318  
 bilyopankreatik diversiyon/duodenal switch (BPD/DS) 318  
 bireysel eğitim 207, 209, 210, 212  
 Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (United Kingdom  
 Prospective Diabetes Study-UKPDS) 323  
 bolüs insülin 265, 272  
 bozulmuş açlık glukozu (BAG) 17, 21, 36, 47, 49, 50, 186,  
 193, 201  
 bozulmuş glukoz toleransı (BGT) 17, 21, 36, 47, 49, 50, 185,  
 193, 201, 491, 492  
 bulimiya nervoza (BN) 523  
 büyüme hormonu 129, 131

**C**

canakinumab 630  
 carbicarb 342  
 CARDS 384  
 Carpenter sendromu 110  
 CCR2 antagonistleri 579, 583

çevresel faktörler 89, 92  
 Charcot ayağı 416, 417  
 Charcot osteoartropati 443, 450, 451, 452  
 cilt altı insülin tedavisi 269  
 cilt bozuklukları 440  
 Cobe cihazı 596  
 collip 11, 12, 13  
 Colloborative Islet Transplant Registry 597  
 compound 2 579, 582  
 C-reaktif protein (CRP) 385  
 CTLA4 96  
 CTLA4-Ig 572, 573  
 Cushing sendromu 163, 164, 165, 166

**D**

dahili yoğun bakım 313  
 DCCT 202, 244  
 DCCT/EDIC 384  
 DECODE çalışması 516  
 demans sendromu 463  
 demethylasterriquinone (DMAQ) B1 579  
 DEND sendromu 99  
 depresyon 522, 523, 524  
 diabetes mellitus 3, 4, 282, 284, 363, 364, 371, 401, 403, 443, 444, 455, 456, 457, 459, 460, 463, 464, 469 478, 480, 587, 588  
 diabet simposiumu 6  
 DiaPep277 572, 630  
 dikloroasetat 342  
 dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) 301  
 dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4 i) 282  
 dislipidemi 384, 385, 387, 383, 388, 389, 402, 403  
 distal simetrik sensorimotor polinöropati 363, 365  
 diş taşı 477  
 diyabet 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 185, 186, 187, 237, 238, 239, 240, 259, 260, 261, 262, 387, 388, 389, 390, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 437, 438, 439, 440, 441, 442  
 diyabet eğitimi 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213  
 diyabet eğitiminde koçluk yaklaşımları 210  
 diyabet günleri 6, 7  
 diyabetik ayak 363, 369, 415, 416, 417, 418, 419, 420 469, 470, 473, 474  
 diyabetik dermopati 437, 441  
 diyabetik diyare 371, 377  
 diyabetik kardiyomiyopati 393, 394, 395, 396, 397, 398  
 diyabetik ketoasidoz (DKA) 18, 97, 277, 331, 501, 538  
 diyabetik makülopati 346, 348  
 diyabetik nefropati 351, 352, 353, 354, 355, 356  
 diyabetik periferik nöropati 363, 366, 367, 369  
 diyabetik retinopati 345, 346, 347, 348, 349  
 diyabetik sistopati 371, 378  
 diyabet komplikasyonları 371  
 Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonlar Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial-DCTT) 323  
 diyabet merkezi 563  
 diyabetojen ilaçlar 157  
 diyabet sohbetleri eğitimi 210  
 Diyabet Tanı ve Sınıflamasında Uluslararası Uzmanlar Komitesi 97, 98  
 diyabet taramaları 5, 7  
 diyabet tedavisi 281, 282, 285, 309  
 diyabet yönetimi 237, 238  
 diyastolik disfonksiyon 394, 395, 397  
 DNA 59, 60, 61

donuk omuz 443, 444, 445, 446  
 dopamin-2 reseptör agonistleri 579, 582  
 Down sendromu 171, 172  
 DPP4-i 309, 310, 311  
 dual PPAR agonistleri 579, 584  
 double diyabet (DD) 195, 197  
 Dünya Sağlık Örgütü 37  
 Dupuytren kontraktürü 443, 444, 445, 446, 447  
 düzeltilmiş potasyum 335, 336  
 düzeltilmiş sodyum 336  
 D Vitamini 627

**E**

Edmonton protokolü 597  
 efektif ozmolarite 336  
 eğitim standartları 209  
 eğitim stratejileri 207, 209  
 eğitim teknikleri 209  
 eğitim yöntemleri 207, 210  
 egzersiz 233, 234, 235, 236  
 ekstenatid 302, 303, 310, 311  
 ekstenatid-LAR 302  
 eksendin-4 606, 607, 608  
 ekzokrin pankreas hastalıkları 179, 180  
 elastin 394, 395  
 elektrogastrografi (EGG) 431  
 embriyonik kök hücre 616  
 endoplazmik retikulum (ER) 60  
 endoplazmik retikulum (ER) stresi 99, 394  
 endotel disfonksiyonu 385, 406  
 enkapsülasyon 599  
 enteropati 110, 429, 432  
 epidemi 35, 36, 37, 43  
 epidemiyoloji 35, 36, 39, 40, 47, 48  
 epidemiyolojik 35, 37, 43  
 epigenetik 37  
 epinefrin 131  
 erektil disfonksiyon 371, 378, 421, 422, 423, 424  
 erüptif ksantom 440  
 etanercept 630  
 EURODIAB Çalışması 324  
 evde kan glukoz takibi 246

**F**

fentermin 84  
 feokromositoma 163, 164, 166  
 fetal komplikasyonlar 547, 548, 552  
 fibrokalküloz pankreatopati 20, 179  
 fibronektin 395  
 fibrozis 394, 395, 397  
 FIELD 385  
 fiziksel aktivite 80, 84, 233, 234, 235  
 flatbush diyabet 195  
 fleksör tenosinovit 443, 445, 448, 449  
 fosforilasyon 62  
 fosfotidil inozitol-3 kinaz (PI3K) 395  
 fractalkine 579, 581  
 Framingham çalışması 36  
 frataksin geni 172  
 Friedreich ataksisi 171, 172  
 fruktozamin 243, 244, 245

**G**

GAD65 571, 572, 625, 628, 629, 631  
 gastrik band 318

gastrik inhibitör polipeptid/glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) 603

gastrin 57

gastroözafagiyal reflü hastalığı (GÖRH) 429

gastroparezi 375, 376, 371, 377, 429, 430, 431, 432

gebelik 543, 547, 548, 549, 550, 551, 552

geçiş dönemi 508, 509

geçiş rehberleri 509

genetik 117, 118, 120, 121, 122

genetik faktörler 91

gen terapi 603, 605, 606, 607, 609, 610, 611, 612

geri ödeme 212, 213

gestasyonel diabetes mellitus (GDM) 17, 20, 547

gestasyonel diyabet 555, 556, 557, 558

ghrelin 57, 58, 64, 80

GİK çözültisi 314

gingivitis 477, 479, 480

glikojenik hepatopati 429

glikojenoliz 126, 127

glikojen sentaz-3 (GSK3) 73

glikoliz 125, 130

glikozilasyon son ürünleri (advanced glycosylated endproducts: AGE) 432

glikozile albumin 245

glisemik kontrol 244, 245, 246, 248, 547, 548, 549, 550, 551, 552

GLP-1 488

GLP-1 mimetik 311

GLP-1RA 310

GLP-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1RA) 302

glukagon 57, 58, 63, 64, 65, 66, 323, 324, 325, 326, 329

glukagon benzeri peptid 1 318

glukagon benzeri peptid-1 agonistleri 575

glukagon-benzeri peptid-1 (GLP-1) 603

glukagon benzeri peptid-1 (glucagon like peptide-1: GLP-1) 301

glukagon reseptör antagonistleri 579, 582

glukokinaz 18, 19, 70, 74

glukokinaz aktivatörleri 579

glukokinaz aktivatörleri 581

glukokinaz/PPAR (peroksizom proliferatörü aktive eden reseptör)-gamma aktivatörleri 579

glukokinaz ve PPAR-gamma aktivatörleri 584

glukokortikoid 529

glukoneogenez 125, 126, 129, 130, 131

glukotoksisite 98

glukoz 537, 540, 541, 542, 543

glukoz kontrregülasyonu 325

glukozüri 152

glutamik asid dekarboksilaz 65 antikoru 18

gluten 626, 627

görme kaybı 173

GPR40 579, 580

GPR119 579, 581

GPR120 579, 580, 581

grup eğitimi 207, 208, 209, 210

**H**

hafif kognitif bozukluk 466

hastalık ile baş edememe 240

hastalık yükü 522

hastaneye yatış 313

HATS 384

Hayvan insülinleri 265

HbA1c 20, 21, 36, 37, 38, 44, 237, 238, 239, 243, 244, 245,

246, 248

HbA1c hedefi 516

HDL-kolesterol 387, 388, 389, 390

heat shock protein 628, 630

hemokromatoz 179, 180, 182, 183, 433, 434

hepatit B aşısı 261, 262

hepatit C 434

hepatit C virüs (HCV) 186

hepatitis C 474

hiperamilazemi 335

hiperbilirubinemi 555

hiperemesis gravidarum 548

hiperglisemi 401, 402, 403, 404, 538, 539, 541, 542, 587, 588, 591, 592

hiperlipidemi 251

Hiperozmolar nonketotik durum (HHD) 501

hiperparatiroidi 163, 164, 167

hipertansiyon 251-258, 384, 385, 383, 384, 401, 402, 403

hipertiroidi 163, 164, 167

hipertrigliseridemi 388, 389

hipoglisemi 234, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 537, 538, 540, 541, 542, 587, 588, 590, 591

hipoglisemi ile ilişkili otonom yetersizlik 323, 325

hipoglisemiyi algılayamama (hypoglycaemia unawareness) 323, 325

hipokalsemi 555

hipolipidemik 157

hipomagnezemi 555

HOMA-B 42

Homeostasis model of the assessment insulin resistance: HOMA-IR 42

hormon sensitif lipaz 129, 130

human lökosit antiijen (HLA) 95

human plasental laktojen 555

Huzursuz bacak sendromu 494

## I-İ

IBMIR 597

IGF-1 484, 487

IGF bağlayıcı protein (IGFBP) 76

ikinci faz insülin salınımı 71

ileri glikasyon son ürünleri 345, 394, 396

ileri glikozillenmenin son ürünleri 352

ilk faz insülin salınımı 71

immünmodülatör ilaçlar 625

immün rejeksiyon 616

immünsupresif 157, 158

immünsupresif ilaçlar 186, 187

immünsupresyon 590, 593

inek sütü 626

infeksiyon 469, 470, 471, 472, 473

infeksiyon riski 261

inflamasyon 394, 395

influenza aşısı 259, 260

inhibitör kappa B kinaz-beta 579, 582

inkretin 488, 604, 611

inme 384, 401, 402, 383, 403, 404

insan insülinleri 265, 270, 274

insan insülinleri 266

insidans 35, 36, 39, 43, 45

insülin 57, 58, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 80, 81, 82, 84, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 274, 307, 308, 309, 310, 311, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 330, 351, 352, 356, 357, 358, 359, 439, 440, 441, 442, 483, 484, 485, 486, 487, 537, 538, 540, 541, 542,

543, 547, 549, 550, 551, 552, 587, 589, 590, 591, 592, 625, 626, 627, 628, 629, 630  
 insülin direnci 79, 81, 82, 83  
 İnsülin Duyarlılık Faktörü (İDF) 279  
 insülinin keşfi 4, 13, 14  
 insülin otoantikoru (IAA) 48  
 insülin pompası 540, 542  
 insülin reseptör substrat 1 555  
 İnsülin reseptörü 71, 72, 73  
 insülin rezistansı 135  
 insülin tedavisi 98, 99  
 insülitis 89, 90, 91  
 interlökin-1 (IL-1) 385  
 interlökin-6 (IL-6) 385  
 intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) 346  
 intravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT) 48  
 IPEX 110  
 irisin 579, 581  
 işitme kaybı 171, 173  
 iskemik ayak 416, 417  
 iyatrojenik hipoglisemi 323, 325  
 izlem 363, 367

**K**

kablosuz motilite kapsülü (wireless motility capsule) 431  
 Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi (FSFI) 426  
 kadın seksüel ilgi/uyarılma bozukluğu 421, 425  
 kalıcı neonatal diyabet 71  
 Kalsinörin inhibitörleri 186  
 kalsiyum kanal blokerleri 253, 257  
 kamp eğitimi 211  
 kanser 74, 76, 483, 484, 485, 486, 487, 488  
 karbonhidrat 234, 235, 236  
 karbonhidrat/insülin oranı 276, 279  
 karbonhidrat sayımı 224, 277, 229, 230  
 kardiyak denervasyon sendromu 372, 373  
 kardiyak hipertrofi 394, 395, 397  
 kardiyak otonom nöropati 373, 374  
 kardiyovasküler 159, 160, 161  
 kardiyovasküler hastalık 383, 384, 402, 403  
 kardiyovasküler mortalite 387, 389  
 karpal tunel sendromu 445, 448  
 kas atrofisi 455  
 katı el 443, 448  
 KATP kanalı 99  
 kemik mineral yoğunluğu 443, 457  
 keton 234  
 ketoza eğilimli diabetes mellitus 195  
 ketoza yatkın diyabet 97, 98  
 kir6.2 119, 122  
 kistik fibroz 179, 181  
 kırıklar 443, 450, 456, 457, 458, 459, 460  
 kıstlanmış eklem hareketliliği sendromu 443, 444  
 Klinefelter sendromu 174, 175  
 klinik 363, 365, 366, 367, 369  
 kognitif alan 463, 464  
 kognitif (bilişsel) bozukluk 463  
 kök hücre 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622  
 kolelitiaz 434  
 kollajen 394, 395, 397  
 kolonoskopi 532  
 kombine glukoz tolerans bozukluğu 41  
 konjenital malformasyon 555, 557  
 kontrast madde 527, 531  
 koroner arter hastalığı 383, 384

kortikosteroid 157, 158  
 kortizol 129, 131  
 kritik ekstremitte iskemisi 407, 410  
 kronik böbrek yetersizliği 527, 527, 528, 531  
 ksenograft 616  
 kserostomi 477, 478  
 Kumamoto çalışması 202  
 Kussmaul solunumu 334, 335, 339  
 KVH 388, 389, 390

**L**

LADA 37  
 laktik asidoz (LA) 100, 331  
 laminin 395  
 Langerhans adacığı 69  
 latent otoimmün diabetes of adults (LADA) 194  
 lazer destekli uvuloplasti (LAUP) 494  
 LDL-kolesterol 387, 388, 389  
 lentivirus 608, 609  
 Leprechaunism (Donohue Sendromu) 171, 175  
 Leprechaunizm 19  
 leptin 79, 80, 82  
 levy cisimcikli demans 464  
 liksisenatid 302, 303  
 lipoatrofik diyabet 18, 20  
 lipoprotein lipaz (LPL) 75, 387  
 liraglutid 302, 303, 310, 311  
 lorcaserin 84

**M**

majör cerrahi girişim 315  
 majör depresyon 238  
 majör histokompatibilite kompleksi (MHC) 95  
 makrovasküler komplikasyon 587, 592  
 makrozomi 555, 556  
 maksimal kalp hızı 235  
 malign otitis eksterna 469, 471  
 maliyet etkinliği 221, 225, 226  
 maternal komplikasyonlar 547, 551  
 matriks metalloproteazlar (MMP) 385  
 Mauriac sendromu 503  
 meglitinid 281, 283, 291, 292, 294  
 MELAS 19  
 melatonin 579, 584  
 metabolik sendrom 79, 80, 82, 385  
 metformin 100, 281, 283, 285, 286, 287, 288, 291, 296, 297, 307, 308, 309, 310, 486, 487, 574  
 mezankimal kök hücre 617  
 MGA 283, 284, 292, 294, 295  
 mikroalbüminüri 351, 353, 354, 355, 356  
 mikrovasküler Komplikasyon 592  
 minör cerrahi girişim 315  
 mitojeni aktive eden protein kinazlar (MAPK) 395  
 mitokondriyal disfonksiyon 394, 396  
 mitokondriyal diyabet 19, 97  
 miyokard infarktüsü 383  
 miyotonik distrofi (Steinert sendromu) 171  
 MODY 18, 19, 37, 149  
 MODY1 71  
 MODY2 18, 19, 70  
 MODY3 18, 19, 71  
 MODY5 71  
 MODY sınıflandırması 150  
 monogenik bebeklik çağı diyabeti 97  
 monogenik diyabet 499, 504

monozigot ikiz 95  
 morbidite 313  
 mortalite 313, 314  
 mRNA 59, 60  
 mukormikozis 470, 471

**N**

Na+/K+ATPaz 371  
 National Diabetes Data Group: NDDG 37  
 National Health and Nutrition Examination Survey 37  
 Nekrobiyozis lipoidika diabetikorum 437, 438  
 nekrotizan fasiit 469, 472  
 neonatal diyabet 505, 506  
 neonatal hipoglisemi 555, 556  
 neovaskülerizasyon 346  
 neurog3 (Ngn3) 57  
 NHANES 37, 38, 42, 44  
 nikotinamid 625, 627, 628  
 non-alkolik steatohepatit (NASH) 429  
 non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) 433  
 non-ketotik hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) 331  
 nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) 346, 348  
 norepinefrin 131  
 nöro-endokrin tümör (NET) 163  
 nöropatik ayak 416, 417, 418  
 nöropeptid Y (NPY) 80  
 nükleer faktör kappa-B (NF-κB) 395

**O-Ö**

OAD 538, 543  
 obezite 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 251, 252, 257, 317, 318, 383, 385  
 obezite komplikasyonları 135, 136, 137  
 obezite patogenezi 135, 137  
 obezite tedavisi 135, 142, 143  
 obstrüktif uyku apne sendromu 491, 492  
 OGTT 36, 37, 38, 41  
 oksidatif stres 394, 395, 396, 397, 398  
 optik atrofi 173  
 optik koherens tomografi 346, 347  
 oral antidiyabetik 442, 516  
 oral antidiyabetik ilaç 310  
 oral glukoz tolerans testi (OGTT) 17, 20, 36  
 oral kandidiyazis 477, 478  
 oral kontraseptif 157, 158  
 orlistat 84, 85  
 ortostatik hipotansiyon 371, 372, 373, 374, 375  
 oruç 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543  
 osteoporoz 443, 456, 457  
 otoantijen 90, 91, 92  
 otoantikör 89, 90, 91  
 otoimmünite 89, 91, 92, 625, 626, 627, 630  
 otoimmün poliglandüler sendrom-1 (OPS-1) 103  
 otoimmün poliglandüler sendrom-2 (OPS-2) 103, 109  
 otolog hematopoietik kök hücre nakli 630  
 otonom nöropati 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378  
 önleme 625, 626, 627, 628, 629  
 öz bakım 237, 238

**P**

PAK 590  
 pancreas transplantasyon alone 587, 588  
 pancrein 14  
 pankreas 179, 180, 181, 182  
 pankreas kanseri 179, 182

pankreas transplantasyonu 591, 587, 588, 589, 590, 592, 593  
 pankreatektomi 179, 180, 181, 182  
 pankreatit 179, 180  
 patogenezi 363, 364, 368, 369  
 Paulescu 13, 14  
 PCV13 261  
 Pdx1 57  
 periferik arter hastalığı 415, 416  
 periferik nöropati 415, 416  
 periferik vasküler hastalık 405, 406, 407  
 perinatal mortalite 555, 557  
 periodontitis 477, 479, 480, 481  
 persistan hiperinsülinemik hipoglisemi sendromu 71  
 PET 532, 533  
 pioglitazon 309, 311, 574  
 pitüiter adenilat siklaz-aktifleştiren peptid (PACAP) 603  
 plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) 76  
 pnömoni 469, 474, 475  
 podolog 418  
 poliendokrinopati 110  
 polikistik over sendromu (PKOS) 21, 163  
 polimeraz 59  
 polisitemi 555  
 porfiya kutanea tarda 171  
 PPR-α 395  
 PPSV23 261  
 Prader-Willi sendromu 171, 174  
 pramlintid 301, 304  
 prandiyal insülin 269, 270, 271, 272, 274  
 prediyabet 21, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 47, 48, 49, 50, 51, 52  
 preeklampsi 548, 556  
 Pregestasyonel Diabetes Mellitus (PGDM) 547  
 preproglukagon 57, 62, 63  
 preprohormon 59, 60  
 preproinsülin 60, 62  
 prevalans 35, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 45  
 primer hiperaldosteronizm 163, 165, 166  
 profibrotik gen aktivasyonu 394  
 progenitor 57, 59  
 prohormon 59, 60  
 proinsülin 60, 61  
 proliferatif diyabetik retinopati 345, 346  
 protein kinase C (PKC) 395  
 protein kinaz A 60  
 protein kinaz C 60  
 protein tirozin fosfat 1B inhibitör 579  
 proteinüri 351, 354, 355, 356  
 proteoliz 131  
 psikiyatrik hastalık 522, 523  
 psikopatoloji 522  
 psikososyal müdahale 521  
 psödohiponatremi 336  
 psödonormoglisemi 336  
 PTEN 582, 583

**R**

Rabson-Mendenhall sendromu 19, 171, 176  
 radyokontrast 531  
 ramazan 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543  
 rapamisin 573  
 rapamisin-IL-2 kombinasyonu 573  
 reaktif oksijen substratları (ROS) 385  
 reaktif oksijen türleri (ROS) 131  
 rejeksiyon 587, 588, 589, 591, 592  
 renal glukoz eşığı 152

renal transplantasyon 185, 186  
 renal transplant sonrası diyabet 185, 186, 187  
 respiratuvar distres sendromu 555  
 retinol bağlayıcı protein 4 (RBP-4) 82  
 revaskülarizasyon 409, 410, 411  
 rezistin 79, 82  
 ribozom 59, 60  
 Ricordi çemberi 596  
 risk faktörleri 186  
 rituximab 572, 573, 630  
 RNA 59, 60, 63  
 Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) 318  
 ruboxistaurin 579, 582

**S**

salsalate 583  
 Schmidt sendromu 109  
 scleredema 439  
 seillozis 478  
 sekonder diyabet 163, 164, 165, 167, 179, 180, 181  
 seksüel disfonksiyon 421, 423, 424, 425, 427  
 self tolerans 96  
 semaglutid 302, 304  
 Semmes-Weinstein monofilament 418  
 serbest yağ asitleri (SYA) 385  
 serebrovasküler hastalık 401  
 serotonin 57  
 sessiz miyokard iskemisi 373  
 siklosporin 625, 628, 629  
 sinyal peptid 59, 60  
 siroz 434  
 sistatin-C 354  
 sistolik disfonksiyon 394, 396  
 sitomegalovirus (CMV) 186  
 sınıflama 17, 18, 21  
 skin tags 440  
 SLC16A11 gen polimorfizmi 117  
 sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitör (SGLT2 İ) 281, 282, 283, 297  
 somatostatin 57, 58, 64  
 somatostatin analogları (SSA) 163, 164  
 somogyi fenomeni 502  
 son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) 351  
 sosyal yaşam 237, 238  
 SPK 590  
 statin 251, 255, 258, 387, 389, 390  
 steatohepatit 429, 433  
 steroid diyabeti 529, 530, 531  
 stiff-man sendromu 18, 20, 97, 100  
 streptozotosin (STZ) 395  
 Sülfonilüre (SU) 281, 283, 284, 285, 286, 288, 289, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 307, 308, 309, 310, 487  
 subklinik inflamasyon 385  
 SUR1 119, 122  
 SUR1/Kir6.2 71  
 SUR2A/Kir6.2 71  
 SUR2B/Kir6.2 71  
 sürekli glukoz izlemi 243  
 sürekli pozitif hava yolu basıncı 491, 494

**T**

T2DM 282, 284, 285, 287, 289, 295, 296, 297  
 tad - terleme sendromu 429  
 tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 517

tanı 17, 18, 19, 20, 21, 22, 363, 365, 366, 367, 368, 369  
 tarihçe 3, 7  
 tauroursodeoksikolik asid (TUDCA) 579, 583  
 TCF7L2 119, 120  
 tedavi 185, 186, 187, 363, 366, 367, 368, 369, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622  
 tedaviye uyum 237, 238, 240, 521, 522, 524  
 THAM 342  
 thrifty fenotip 37  
 Tiazolidindion (TZD) 281, 283, 284, 285, 287, 288, 289, 290, 291, 295, 297, 487  
 tip 1 diabetes mellitus 95, 96, 103, 125, 127, 139, 191, 537  
 tip 1 diyabet 17, 18, 19, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 89, 90, 91, 92, 275, 276, 393, 394, 547, 550, 551, 615, 616, 619, 620, 621, 622, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631  
 tip 2 diabetes 538  
 tip 2 diabetes mellitus 128, 135, 136, 138, 144, 491, 538  
 tip 2 diabetes mellitus (T2DM) 603  
 tip 2 diyabet 17, 18, 19, 21, 20, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 79, 81, 82, 85, 117, 118, 119, 120, 122, 317, 318, 319, 320, 393, 394, 397, 463, 464, 465, 466, 503, 547, 550, 553  
 tip A insülin rezistansı 19  
 tip B insülin rezistansı 20  
 tiyazid 253  
 tıbbi beslenme tedavisi (TBT) 221  
 tıkınırcasına yeme bozukluğu (TYB) 523, 524  
 T-lenfosit 89, 91  
 TLK16998 579  
 TMEM27/BACE2 579, 581  
 TNF-alfa 83  
 transteorik model 524  
 trizomi 21 172  
 tRNA 59  
 trombotik süreç 385  
 tüberküloz 474, 475  
 tümör nekroz faktör alfa 385  
 TURDEP-I 405  
 TURDEP-I çalışması 39, 43  
 TURDEP-II çalışması 40, 41, 405  
 Türk Diabet Cemiyeti 4, 5, 6, 7  
 Türkiye 4, 6, 7  
 Türkiye Diyabet Vakfı 7  
 Turner sendromu 171, 174

**U**

UKPDS 202, 203, 383, 384  
 UKPDS çalışması 406, 409  
 ulusal diyabet kongresi 7  
 Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 35, 37  
 Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF) 422  
 United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 307  
 uvulopalatofaringoplasti (UPPP) 494  
 uygulama aşamaları 221, 222, 224  
 uzun etkili sülfonilüreler 330

**V**

VADT 384  
 vaka yönetimi 210, 212  
 vardiyalı çalışma 527, 533, 534  
 vasküler demans 464, 465  
 vasküler depresyon hipotezi 466  
 vasküler endotelial büyüme faktörü 346  
 vazoaktif intestinal peptid (VIP) 603



vertikal sleeve gastektomi (VSG) 318  
visfatin 79, 82

**W**

Wagner sınıflaması 417, 418  
WMC) 431  
Wolfram (DIDMOAD) sendromu 18, 20, 97, 120, 171, 173

**X**

X'e bağlı geçiş) sendromu 110  
Xenotransplantasyon 599  
XIAP (X-linked inhibitör of apoptosis protein) 599

**Y**

yaşam kalitesi 237, 239, 241  
yaşam tarzı değişikliği (YTD) 201, 202, 203, 388, 524  
yaşlı hasta 515, 516, 517, 518, 519  
yeme bozuklukları 523, 524  
yenidoğan diyabeti 505, 506  
yüksek risk grubu 36, 37

**Z**

ZnT8 119







TÜRKİYE  
ENDOKRİNOLOJİ VE  
METABOLİZMA  
DERNEĞİ

ISBN 978-605-4011-24-7



9 786054 011247