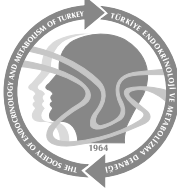




14. Basım

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU 2020



TEM DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2020

TEM Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu tarafından hazırlanmıştır.

Haziran 2020 - ANKARA

ISBN: 978-605-4011-40-7

DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2019

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2020

Bu materyal Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) tarafından yayınlanmış ve dağıtılmıştır. Kılavuzun tamamı veya bir kısmı izinsiz çoğaltılamaz veya ticari amaçla kullanılamaz.



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>

ISBN: 978-605-4011-40-7

14. Baskı (Çevrimiçi Yayın): 25 Haziran 2020 (Güncellenmiş Baskı)

Önceki Baskılar

13. Baskı: Kasım 2019, TEMĐ Yayınları, Ankara, ISBN: 978-605-4011-38-4
12. Baskı (İngilizce çevirisi): Ekim 2019, TEMĐ Yayınları, Ankara, ISBN: 978-605-4011-39-1
12. Baskı: Ağustos 2019, TEMĐ Yayınları, Ankara, ISBN: 978-605-4011-38-4
11. Baskı: Ekim 2018, TEMĐ Yayınları, Ankara, ISBN: 978-605-4011-32-2
10. Baskı: Mayıs 2018, TEMĐ Yayınları, Ankara, ISBN: 978-605-4011-32-2
9. Baskı, Nisan 2017, TEMĐ Yayınları, Ankara, ISBN: 978-605-4011-26-1
8. Baskı, Mayıs 2016, TEMĐ Yayınları, Ankara, ISBN: 978-605-66410-0-8
7. Baskı, Mayıs 2015, TEMĐ Yayınları, Ankara, ISBN: 978-605-4011-22-3
6. Baskı, Mayıs 2013, TEMĐ Yayınları, Ankara, ISBN: 978-605-4011-16-2
5. Baskı, Aralık 2011, TEMĐ Yayınları, Ankara, ISBN: 978-605-4011-10-0
4. Baskı, Ekim 2009, TEMĐ Yayınları, Ankara, ISBN: 978-605-4011-09-4
3. Baskı, Eylül 2008, Muka Matbaası, İstanbul, ISBN: 978-605-0000-00-9
2. Baskı, Haziran 2007, Akal Ofset, İstanbul, ISBN: 978-605-0000-00-9
1. Baskı, Eylül 2006, TEMĐ Yayınları, Ankara



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

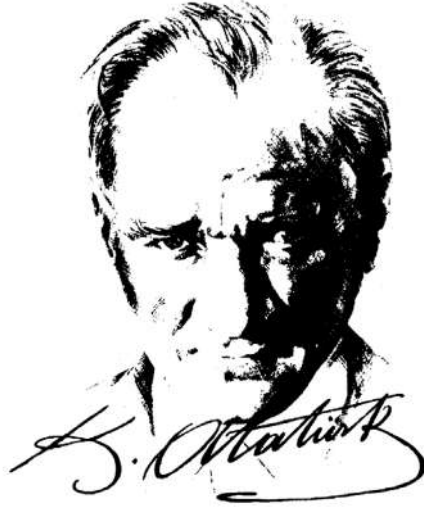
Ziya Gökalp Cad. 30/31

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 431 3062

Faks (0312) 431 3602

www.bayt.com.tr



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

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

OKUYUCULARIMIZIN DİKKATİNE

TEMd diyabet kılavuzu her yıl güncellenmektedir. Kılavuzla ilgili yorum ve önerilerinizi president@temd.org.tr adresine göndermeniz rica olunur.

Saygılarımızla

Yazım Komitesi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	8
SUNARKEN	9
YAZIM KOMİTESİ	10
KANITA DAYALI TIP BİLGİLERİNİN SINIFLANDIRILMASI	14
1. GLİSEMİK BOZUKLUKLARDA TANI, SINIFLAMA VE TARAMA	15
1.1. TANIM	15
1.2. TANI KRİTERLERİ, SEMPTOMLAR VE SINIFLAMA	15
1.3. TİP 1 DİABETES MELLİTUS	22
1.4. TİP 2 DİABETES MELLİTUS	23
1.5. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS	25
1.6. SPESİFİK DİYABET TİPLERİ	26
1.7. TARAMA ENDİKASYONLARI VE TANI TESTLERİ	27
2. DİYABETLİ HASTALARDA STANDART BAKIM İLKELERİ	35
2.1. ANAMNEZ	36
2.2. FİZİK MUAYENE	36
2.3. KONSÜLTASYONLAR	37
2.4. LABORATUVAR İNCELEMELERİ VE RUTİN İZLEM	37
2.5. KOMPLİKASYONLAR	40
2.6. EĞİTİM	42
2.7. DİYABETİN TANI VE TAKİBİNDE RUTİN PARAMETRELER	43
3. DİYABETLİ HASTALARIN HASTANEYE YATIRILMA İLKELERİ	45
3.1. AKUT METABOLİK KOMPLİKASYONLAR	45
3.2. KONTROLSÜZ DİYABET	45
4. DİYABETLİ HASTALARDA GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ	47
4.1. GLİSEMİK HEDEFLER	47
4.2. EVDE GLUKOZ TAKİBİ (SELF MONITORING OF BLOOD GLUCOSE)	52
5. DİYABETTE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ	55
5.1. TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNDE GENEL İLKELER	55
5.2. KARBONHİDRAT SAYIMI TEKNİĞİ	67
6. DİYABETTE EGZERSİZ VE FİZİK AKTİVİTE	73
6.1. GENEL İLKELER	73
6.2. EGZERSİZ İLE İLİŞKİLİ SORUNLAR	77
7. İNSÜLİN DIŞI ANTİHİPERGLİSEMİK (ORAL ANTİDİYABETİK VE İNSÜLİNİMİMETİK) İLAÇLARIN KULLANIM İLKELERİ	81
7.1. BİGUANİD GRUBU İLAÇLAR	81
7.2. İNSÜLİN SALGILATICI (SEKRETOGOG) İLAÇLAR	83
7.3. TİAZOLİDİNDİON (GLİTAZON) GRUBU İLAÇLAR	84
7.4. ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRÜ GRUBU İLAÇLAR	85
7.5. İNKRETİN BAZLI İLAÇLAR	86
7.6. SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ (GLUKORETİKLER; GLİFLOZİNLER)	89

7.7.		KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE ANTİDİYABETİK İLAÇLARIN KULLANIMI	90
7.8.		MONOTERAPİDE KULLANILAN ANTİHİPERGLİSEMİK İLAÇLARA YANIT	92
7.9.		HAZIR ANTİHİPERGLİSEMİK İLAÇ KOMBİNASYONLARI	92
8.		İNSÜLİN TEDAVİSİ İLKELERİ	95
8.1.		GENEL İLKELER	95
8.2.		İNSÜLİN TEDAVİ YÖNETİMİ	99
9.		DİYABET TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIM	105
9.1.		TİP 1 DİYABETTE GÜNCEL TEDAVİ	105
9.2.		TİP 2 DİYABETTE GÜNCEL TEDAVİ	107
10.		DİYABET TEKNOLOJİSİ	129
10.1.		SÜREKLİ CİLT ALTI İNSÜLİN İNFÜZYONU (İNSÜLİN POMPASI) İLKELERİ	129
10.2.		SÜREKLİ CİLT ALTI GLUKOZ İZLEM SİSTEMLERİ	134
10.3.		YENİ TEKNOLOJİLER	137
11.		PANKREAS VE ADACIK TRANSPLANTASYONU	141
11.1.		PANKREAS VE ADACIK TRANSPLANTASYONU	141
11.2.		TİP 1 DİYABETTE KÖK HÜCRE VE GEN TEDAVİSİ	144
12.		DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI	147
12.1.		DİYABETİK KETOASİDOZ (DKA)	148
12.2.		HİPEROZMOLAR HİPERGLİSEMİK DURUM (HHD)	154
12.3.		LAKTİK ASİDOZ (LA)	157
12.4.		HİPOGLİSEMİ	159
13.		DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI	163
13.1.		MAKROVASKÜLER HASTALIK	163
13.2.		MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR	172
14.		DİYABETİK AYAK SORUNLARI	187
14.1.		DİYABETİK AYAK ÜLSERİNDE ETİYOPATOGENEZ	187
14.2.		SINIFLAMA	189
14.3.		KLİNİK DEĞERLENDİRME	190
14.4.		TEDAVİ	194
14.5.		NÜKSTEN KORUMA	196
15.		DİYABET VE GEBELİK	199
15.1.		PREGESTASYONEL DİABETES MELLİTUS	199
15.2.		GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS	206
16.		DİYABETTE HİPERTANSİYON VE TEDAVİSİ	213
16.1.		DİYABETTE HİPERTANSİYONUN NEDENLERİ	213
16.2.		HİPERTANSİF DİYABETLİ HASTANIN KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ	214
16.3.		KAN BASINCI HEDEFLERİ	215
16.4.		TEDAVİ	216
17.		DİYABETTE DİSLİPİDEMİ VE TEDAVİSİ	223
17.1.		DİYABETİK DİSLİPİDEMİNİN TANIMI	223
17.2.		LİPİD HEDEFLERİ	223
17.3.		DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİ	224

18. DİYABET VE ÖZEL DURUMLAR	229
18.1. DİYABET VE CERRAHİ	229
18.2. ENDOSKOPİK İŞLEM UYGULANAN HASTALAR	234
18.3. PET/BT ÇEKİMİ UYGULANAN HASTALAR	235
18.4. TOTAL PARENTERAL VE ENTENAL NUTRİSYON TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALAR	237
18.5. HASTANEDE VE YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE YATAN HASTALARDA HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ	239
18.6. KORTİKOSTEROİD KULLANAN HASTALARDA HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ	242
18.7. YAŞLILARDA DİYABET	243
18.8. DİYABET VE YOLCULUK	245
18.9. DİYABETLİLERDE AŞI UYGULAMALARI	246
18.10. DİYABET VE DOĞAL AFET DURUMLARI	248
18.11. DİYABET VE DİNİ GÖREVLER	248
18.12. ÖZEL KOŞULLARDA YAŞAYAN KİŞİLERDE DİYABET BAKIMI	251
19. DİYABET VE KANSER İLİŞKİSİ	255
19.1. EPİDEMİYOLOJİK VERİLER	255
19.2. KANSERLİ HASTADA DİYABET TEDAVİSİ	256
20. DİYABETİ ÖNLEME	259
20.1. TİP 1 DİYABETİ ÖNLEME	259
20.2. TİP 2 DİYABETİ ÖNLEME	260
21. DİYABET VE COVID-19 PANDEMİSİ	265
21.1. DİYABETLİ HASTALARDA COVID-19 ENFEKSİYON RİSKİ VE SEYRİ	265
21.2. COVID-19 ENFEKSİYONU VE DİYABET GELİŞİMİ	266
21.3. COVID-19 PANDEMİSİ VE DİYABET YÖNETİMİ	267
21.4. COVID-19 ENFEKSİYONU TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR VE GLUKOZ METABOLİZMASI	270
21.5. COVID-19 SÜRECİNDE DİYABET HASTALARINDA İNFLUENZA VE PNÖMOKOK AŞILARI	271
21.6. OBEZİTESİ OLAN DİYABETLİ BİREYLER VE COVID-19	271
21.7. GESTASYONEL DİYABET VE COVID-19	271
KISALTMALAR	273
YARARLANILAN KAYNAKLAR	277
EK 1: TÜRKİYE’DE DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR	293
EK 2: LABORATUVAR TESTLERİNİN REFERANS ARALIKLARI	297

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

Dünyada olduğu gibi ülkemizdeki ölümlerin de ana nedeni olan bulaşıcı olmayan hastalıklar sıralamasında, diabetes mellitus ilk dörtte yer alır. TURDEP-II çalışması verilerine göre ülkemizde erişkin nüfusun %42'si diyabetik ya da prediyabetiktir. Bu nedenle, sağlık alanında yer alan tüm disiplinler bu hastalar ile sık karşılaşır. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları uzmanları başta olmak üzere, aile hekimleri, dahili ve cerrahi bilimlerde çalışan hekimler, diş hekimleri, hemşireler, diyet uzmanları, güncel, ülkemiz koşulları gözetilerek hazırlanmış rehberlere ihtiyaç duymaktadırlar. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu tarafından, her yıl olduğu gibi 2020'de de güncellenen, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzunu, sizlere, 14. kez sunuyor olmaktan büyük onur duyuyoruz.

Bu yıla damgasını vuran COVID-19 pandemisinin diyabetik hastalar ve tedavileri üzerindeki etkisinin ele alındığı bölüm, yeni kılavuzu öncekilerden farklı kılan başlıca konudur. COVID-19 nedeni ile kaybedilen hastalar arasında diyabetlilerin ilk sıralarda gelmesi bu konuyu daha da dikkat çekici kılmaktadır.

Prof. Dr. Serpil Salman başkanlığında, büyük emek vererek çalışan TEMD Diyabet Kılavuzu yazım komitesine şükranlarımızı sunarız. Bu rehberin sizler için faydalı olacağına inanıyor, çalışmalarınızda başarılar diliyoruz.

Saygılarımızla,

Yönetim Kurulu Adına

Prof. Dr. Füsun SAYGILI

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı

Saygıdeğer Meslektaşlarımız,

Tüm Dünya’da ve ülkemizde COVID-19 pandemisinin günlük hayatı aksattığı, rutin uygulamaların ertelendiği bir süreçte ‘Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2020’ ile size ulaşabilmekten ötürü mutluyuz.

Kılavuzumuzun her yıl Nisan ayında güncellenip basılarak Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi’nde (TEMHK) dağıtılması geleneği bu yıl pandemi nedeni ile iki ay aksadı. Ancak, gecikmeli de olsa bu sorumluluğu yerine getirmek gerekiyordu. Bunu iki ana nedenle açıklayabiliriz;

Öncelikle, bu kılavuz sadece endokrinologlar değil, diyabetle ilgili genel yaklaşımları bilmek isteyen birçok meslektaşımız tarafından dikkate alınmakta ve takip edilmektedir. Ülkemize ait veriler ve uluslararası kılavuzları inceleyip, Türkiye gerçeklerini dikkate alarak, bilgi ve deneyimi harmanlayarak ortaya konulan bu rehberi hekimlerimiz sahiplenmiş, benimsemiştir. Bu durum sadece diyabet kılavuzu değil, TEMĐ Çalışma Gruplarının tüm kılavuzları için geçerlidir. 2019 diyabet kılavuzunun 1500 adet basılıp tükenmiş olması ve talebin devam etmesi, web ortamında TEMĐ kılavuz sayfasının 2019 yılı boyunca 144.740 defa görüntülenmiş olması bu ilginin göstergeleridir. Bu durum bize TEMĐ’in diyabete bakış açısını uluslararası mecrada ifade etmek üzere, 2019 kılavuzunun İngilizcesini de yayınlama cesaretini vermiştir.

Bu güncellenmenin zamanında yapılması konusundaki bir diğer sorumluluğumuz ise 2005-2006 yılı yönetim kurulu kararı ile çalışma gruplarının oluşturulmasının ardından süreci başlatan ve halen desteklerini esirgemeyen hocalarımıza karşıdır. Onbeş yıla yaklaşan bu dönemde kılavuz yazımı Prof. Dr. İlhan Satman’ın başkanlığında, Prof. Dr. Candeğer Yılmaz, Prof. Dr. Sema Akalın, Prof. Dr. Şazi İmamoğlu ve diğer kıdemli hocalarımız tarafından yürütülen Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu aktivitelerinin en önemlilerinden biri olmuştur. 2006 yılından beri, her yıl, hatta son 2 yıldır 6 ayda bir ara güncelleme yapılarak bu süreç dinamik tutulmuş ve artık kılavuz yazımı gelenekselleşmiştir. Dolayısı ile, kalitesinden ödün vermeden, aksatmadan bu işi sürdürmek ve daha sonraki kuşaklara bu geleneği aktarmak, görev addedilmelidir.

Kılavuzumuzun güncellenmiş 14. baskısında tüm bölümler hassasiyetle gözden geçirilmiş, gerekli değişiklik ve düzeltmeler yapılmış, ayrıca COVID-19 pandemisine ilişkin bölüm eklenmiştir. Tabii ki bu kılavuzun -her kılavuz gibi- eksikleri olacaktır. İlk sayfalarda da belirttiğimiz üzere, okuyucuların “president@temd.org.tr” adresine ulaştırılacakları öneri ve talepler bu bağlamda fayda sağlayacaktır. Burada unutulmaması gereken bir başka husus kılavuzların genel bilgi aktarma amaçlı olduğudur. Başarılı bir tedavide esas olan, temel bilgiden uzaklaşmadan, hekimin dikkati, ilgisi ve deneyimini ortaya koyarak, hastayı bireysel bazda değerlendirilmesidir.

Çalışma grubumuz adına, kılavuzumuzun meslektaşlarımızın günlük pratiklerine fayda, kolaylık getirmesini diler, güncelleme için hassasiyetle çalışan hocalarımıza içtenlikle teşekkür ederim.

Saygılarımla

Çalışma Grubu Adına

Prof. Dr. Serpil SALMAN

Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu Başkanı

‘TEMĐ DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2020’ YAZIM KOMİTESİ

Prof. Dr. Serpil SALMAN
Prof. Dr. Candeğer YILMAZ
Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU
Prof. Dr. Esen AKBAY
Prof. Dr. Hasan A. ALTINBAŞ
Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ
Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
Prof. Dr. Mustafa CESUR
Prof. Dr. Bekir ÇAKIR
Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN
Prof. Dr. Nevin DİNÇÇAĞ
Prof. Dr. Hatice Sebila DÖKMETAS
Prof. Dr. Reyhan ERSOY
Prof. Dr. Mustafa Sait GÖNEN
Doç. Dr. Mine ADAŞ
Doç. Dr. Ethem Turgay CERİT
Doç. Dr. Evrim ÇAKIR
Doç. Dr. İlkey ÇAKIR
Doç. Dr. Selda GEDİK ÇELİK
Doç. Dr. Nurdan GÜL
Uz. Dr. Arzu OR KOCA
Dyt. Dr. Cemile İDİZ

Prof. Dr. İlhan SATMAN
Prof. Dr. Sema AKALIN
Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ
Prof. Dr. Neşe Ersöz GÜLÇELİK
Prof. Dr. Serdar GÜLER
Prof. Dr. Hasan İLKÖVA
Prof. Dr. Kubilay KARŞIDAĞ
Prof. Dr. Mustafa KUTLU
Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR
Prof. Dr. Emel ÖZER
Prof. Dr. Y. Alper SÖNMEZ
Prof. Dr. Tamer TETİKER
Prof. Dr. İlhan YETKİN

Doç. Dr. Sinem KIIYICI
Doç. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM
Doç. Dr. Ferit Kerim KÜÇÜKLER
Doç. Dr. Meral MERT
Doç. Dr. Özlem SOYLUK SELÇUKBİRİCİK

Diab. Hem. Elif BAĞDEMİR

YAZARLARIN ÇIKAR ÇATIŞMASI

‘TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020’ Yazım Komitesi’ndeki yazarlar, bu kılavuzun hazırlanması, yazılması ve basılması sırasında herhangi bir firma veya grup ile herhangi bir ticari çıkar çatışması içinde bulunmamışlardır.

DAHA ÖNCEKİ BASKILARIN HAZIRLANMASINDA KATKIDA BULUNAN MESLEKTAŞLARIMIZ*

Doç. Dr. Fettah ACIBUCU

Prof. Dr. Güngör AKÇAY

Prof. Dr. Şamil AKTAŞ

Prof. Dr. Yalçın ARAL

Prof. Dr. Mustafa ARAZ

Prof. Dr. Metin ARSLAN

Doç. Dr. Mehmet AŞIK

Uz. Dr. Hayati AYAKTA

Doç. Dr. Yusuf AYDIN

Prof. Dr. Gökşun AYVAZ

Prof. Dr. Ömer AZAL

Prof. Dr. Selim BADUR

Prof. Dr. Nazif BAĞRIAÇIK

Prof. Dr. Mitat BAHÇECİ

Prof. Dr. Selçuk BAKTIROĞLU

Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI

Prof. Dr. Füsun BALOŞ TÖRÜNER

Prof. Dr. Neslihan BAŞÇIL
TÜTÜNCÜ

Prof. Dr. Nilgün BAŞKAL

Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR

Prof. Dr. Fahri BAYRAM

Prof. Dr. Dilek BERKER

Prof. Dr. Erol BOLU

Dr. Öğr. Ü. Bülent CAN

Prof. Dr. Selçuk CAN

Prof. Dr. Zeynep CANTÜRK

Prof. Dr. Erman ÇAKAL

Prof. Dr. Nuri ÇAKIR

Uz. Dr. Ramazan ÇAKMAK

Dr. Öğr. Ü. Fulya ÇALIKOĞLU

Uz. Dr. Ayşe Merve ÇELİK

Prof. Dr. Şevki ÇETİNKALP

Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ DOĞANŞEN

Prof. Dr. Ramis ÇOLAK

Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI

Prof. Dr. Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ

Doç. Dr. Cavit ÇULHA

Prof. Dr. Selçuk DAĞDELEN

Prof. Dr. Taner DAMCI

Uz. Dr. Fikret DEMİR

Doç. Dr. Ferhat DENİZ

Prof. Dr. Belgin EFE

Doç. Dr. Gülşah ELBÜKEN

Prof. Dr. Tomris ERBAŞ

Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN

Prof. Dr. Cihangir EREM

Prof. Dr. Canan ERSOY

Prof. Dr. Halil Önder ERSÖZ

Doç. Dr. Sibel ERTEK

Prof. Dr. Melek Eda ERTÖRER

Prof. Dr. Erdiç ERTÜRK

Prof. Dr. Olcay GEDİK

Prof. Dr. Cumali GÖKÇE

Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

Prof. Dr. Sadi GÜNDOĞDU

Prof. Dr. Engin GÜNEY

Uz. Dr. Kağan GÜNGÖR

Prof. Dr. Alper GÜRLEK

Uz. Dr. Hülya
HACİŞAHİNOĞULLARI

Uz. Dr. Leyla IRAK

Doç. Dr. Serhat IŞIK

Doç. Dr. Ayşe Nur İZOL TORUN

Prof. Dr. Taylan KABALAK

Prof. Dr. Hakkı KAHRAMAN

Doç. Dr. Züleyha Cihan KARACA

Prof. Dr. Ayhan KARAKOÇ

Uz. Dr. Hatice KARAKÖSE DOĞAN

Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR

Uz. Dr. Bekir KESKİNKILIÇ

Doç. Dr. Fatih KILIÇLI

Prof. Dr. Önder KILIÇOĞLU

Doç. Dr. Sinem KIYICI

Uz. Dr. Mehmet Sait KOÇ

Prof. Dr. Faruk KUTLUTÜRK

Doç. Dr. Türkan METE

Dr. Öğr. Ü. Bengüsu MİRASOĞLU

Uz. Dr. Ümmü MUTLU

Doç. Dr. Mesut MUTLUOĞLU

Prof. Dr. Aslı NAR

Prof. Dr. Mustafa Oral ÖNCÜL

Prof. Dr. Zeynep OŞAR SİVA

Doç. Dr. Gökhan ÖZİŞİK

Prof. Dr. Mesut ÖZKAYA

Dr. Öğr. Ü. Mine ÖZTÜRK

Doç. Dr. Ufuk ÖZÜĞÜZ

Prof. Dr. Mücahit ÖZYAZAR

Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU

Prof. Dr. Fulden SARAÇ

Uz. Dr. Göktaş SARIBEYLİLER

Prof. Dr. Füsün SAYGILI

Dr. Öğr. Ü. Hadi SELİMOĞLU

Prof. Dr. Murat SERT

Prof. Dr. Tümay SÖZEN

Prof. Dr. Numan TAMER

Prof. Dr. Refik TANAKOL

Uz. Dr. Seher TANRIKULU

Prof. Dr. İlhan TARKUN

Uz. Dr. Sakin TEKİN

Doç. Dr. Melek TEZCAN

Prof. Dr. Akın Savaş TOKLU

Prof. Dr. Armağan TUĞRUL

Prof. Dr. Ercan TUNCEL

Doç. Dr. Yasemin TÜTÜNCÜ

Uz. Dr. Mehmet Ali UÇAR

Prof. Dr. Kubilay ÜKİNCİ

Doç. Dr. Alper USLUOĞULLARI

Prof. Dr. Ali Rıza UYSAL

Doç. Dr. Günalp UZUN

Doç. Dr. Gökhan ÜÇKAYA

Prof. Dr. Dilek YAZICI

Doç. Dr. Gülşah YENİDÜNYA YALIN

Prof. Dr. Murat YILMAZ

Prof. Dr. Volkan YUMUK

*Soyadı sırasına göre alfabetik dizin yapılmıştır.

Not: Bu kılavuzda yer alan 'Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi' bölümü Prof. Dr. Emel ÖZER'in koordinatörlüğünde, 'Diyabet Diyetisyenliği Derneği' tarafından hazırlanmıştır.

TEMĐ DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2020'Dİ YAPILAN DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ

Her yıl olduğu gibi bu yıl da, başta TEMĐ üyeleri ve TEMĐ Diyabet Çalışma ve Eğitim Grubu üyeleri olmak üzere meslektaşlarımızdan ulaştırılan öneriler, ülkemizde elde edilen bilimsel veriler ve dünyadaki yeni gelişmeler doğrultusunda 'TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2020' da gerekli güncellemeler yapıldı. Bölüm 3, 4, 19 ve 20'de yapılan değişiklikler ağırlıklı olarak redaksiyon amaçlı idi. Diğer bölümlerde yapılan değişiklikler aşağıda özetlenmiştir:

- **Bölüm 1:** Venöz kanda glukoz ölçüm yöntemi olarak otoanalizörlerde sadece glukoz oksidaz değil, hekzokinaz yönteminin de kullanıldığı belirtildi. Tip 2 diyabet fizyopatolojisine inkretin hormonlarla ilgili mekanizmalara ait bilgiler eklendi. 'Kistik fibroz ile ilişkili diyabet' (1.6.2) kısmının başlığı 'Pankreas hastalıklarına sekonder diyabet' olarak değiştirilip içerik genişletildi. 'Diğer tanı testleri' (1.7.5) başlığında C-peptid ile ilgili açıklamalar detaylandırıldı.
- **Bölüm 2:** Şekil 2.1 Sadece Tip 1 değil, tüm diyabetli erişkinlerde diyabet bakımını kapsayacak şekilde adapte edildi.
- **Bölüm 5:** 'Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi' bölümü güncellendi.
- **Bölüm 6:** 'Diyabette Egzersiz ve Fizik Aktivite' bölümü güncellendi.
- **Bölüm 7:** 'İnsülin-dışı Antihiperglisemik İlaçların Kullanım İlkeleri' bölümüne başta GLP-1A ve SGLT2-İ grubu olmak üzere antidiyabetik ilaçlarla ilgili yeni bilgiler eklendi.
- **Bölüm 8:** 'İnsülin Tedavisi İlkeleri' bölümünde başta Tablo 8.1 olmak üzere tüm metin yeniden düzenlendi ve güncellendi.
- **Bölüm 9:** 'Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşım' bölümü literatürdeki yeni bilgiler doğrultusunda güncellendi. Şekil 9.1: TEMĐ Tip 2 diyabette tedavi algoritması yerine Şekil 9.1: YENİ TANI Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Algoritması ve Şekil 9.2: TAKİP ALTINDAKİ Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Algoritması hazırlandı. 'Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan yeni antihiperglisemik ilaçların kardiyovasküler ve renal sonuçları' tablosuna (Tablo 9.2) konu ile ilgili son literatür (CREDENCE ve REWIND çalışmaları) eklendi. 'Obez tip 2 diyabetli hastanın cerrahi tedavi' konusu iptal edilip bölüm sonuna '9.2.4 Diyabette Obezite ve Tedavisi' başlıklı kısım eklendi.
- **Bölüm 10:** Bölüm başlığı 'Diyabet Teknolojisi' olarak değiştirildi. 'Sürekli Cilt Altı İnsülin İnfüzyon Tedavisi İlkeleri' bölümü güncellendi, 'Sürekli Cilt Altı Glukoz İzlem Sistemleri' başlığı genişletilerek tekrar yazıldı.
- **Bölüm 11:** 'Pankreas ve Adacık Transplantasyonu' bölümü güncellendi, sonuna 'Tip 1 Diyabette Kök Hücre ve Gen Tedavisi' eklendi.
- **Bölüm 12:** Başlık 'Diyabetin Akut Komplikasyonları' olarak değiştirildi.

- **Bölüm 13:** ‘Diyabetin Kronik Komplikasyonları’ bölümünde ‘Makrovasküler Hastalık Risk Faktörleri’ güncellendi, ‘Periferik Arter Hastalığı’ kısmı eklendi. Kardiyovasküler güvenlikle ilgili bölüm (13.1.6) son zamanlarda yayınlanan çalışmalar doğrultusunda güncellendi. Mikrovasküler komplikasyonlara ilişkin bilgiler yenilendi, tüm tablolar gözden geçirilip düzenlendi, nefropati bölümüne ‘GFR ve albuminüri kategorilerine göre KBH prognozu (KDIGO-2012)’ tablosu (Tablo 13.2) eklendi, nöropati bölümü daha anlaşılır hale getirilmek amacı ile yeniden düzenlendi.
- **Bölüm 14:** ‘Diyabetik Ayak Sorunları’ bölümü, International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) 2019 kılavuzları ve literatürdeki yeni bilgiler dikkate alınarak güncellendi.
- **Bölüm 15:** ‘Diyabet ve Gebelik’ konusu revize edildi.
- **Bölüm 16:** ‘Diyabette Hipertansiyon ve Tedavisi’ bölümünde Türk Hipertansiyon Uzmanları Raporu 2019 doğrultusunda hipertansiyon sınıflaması güncellendi, nonfarmakolojik tedavi ön planda olmak üzere metinde düzenlemeler yapıldı. Hipertansiyonu olan diyabetli gebelerde kan basıncı hedefi olarak sistolik 110-140, diyastolik 80-85 mmHg aralığı önerildi.
- **Bölüm 17:** ‘Diyabette Dislipidemi ve Tedavisi’ bölümü revize edildi. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) risk faktörleri tanımlandı. Tedaviye ilişkin öneriler, günümüzde genel olarak tüm Dünya’da benimsenen ‘risk değerlendirmesine göre lipid tedavi yönetimi’ bakış açısına göre düzenlendi. Bu nedenle, 2013 ACC/AHA kılavuzundan yararlanılarak oluşturulmuş olan Şekil 17.1 iptal edildi.
- **Bölüm 18:** ‘Diyabet ve Özel Durumlar’ bölümünde, başta ‘Diyabet ve Cerrahi’ ve ‘Diyabet ve Dini Görevler’ kısımları olmak üzere tüm metin gözden geçirildi ve güncellendi.
- Ayrıca, **Bölüm 21:** ‘Diyabet ve COVID-19 Pandemisi’ eklendi.

KANITA DAYALI TIP BİLGİLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

TABLO 1: Bu kılavuzda kullanılan kanıt sistemi

Kanıt Derecesi	Çalışma ve Kanıt Tanımı
A	☐ Yeterli güçte tasarlanmış, iyi yürütülmüş ve sonuçları genele uyarlanabilir aşağıdaki randomize-kontrollü çalışmalardan elde edilen kesin kanıtlar: • Çok merkezli çalışmalar • Kalite değerlendirmesi yapılmış meta-analizler ☐ Oxford Üniversitesi Kanıta Dayalı Tıp Merkezi tarafından geliştirilmiş “hepsi ya da hiçbiri” kuralı gibi deneysel olmayan çalışmalardan elde edilen vazgeçilemez kanıtlar ☐ Yeterli güçte tasarlanmış ve iyi yürütülmüş aşağıdaki randomize-kontrollü çalışmalardan elde edilen destekleyici kanıtlar: • Bir veya daha fazla kurumda gerçekleştirilmiş çalışmalar • Kalite değerlendirmesi yapılmış meta-analizler
B	☐ İyi yürütülmüş, aşağıdaki kohort çalışmalarından elde edilen destekleyici kanıtlar: • Prospektif kohort ya da kayıt çalışmaları • Kohort çalışmalarının meta-analizleri ☐ İyi yürütülmüş, vaka-kontrol çalışmalardan elde edilmiş destekleyici kanıtlar
C	☐ Yeteri kadar kontrol edilmemiş veya kontrolsüz çalışmalardan elde edilen destekleyici kanıtlar • Sonuçların doğrulanmasını etkileyebilecek bir ya da daha fazla sayıda majör veya üç ya da daha fazla sayıda minör kusurları olan randomize klinik araştırmalar • Bias olasılığı yüksek (örneğin vaka serisi ile tarihsel kontrol vakalarının karşılaştırılması gibi) gözlemsel çalışmalar • Vaka serileri veya vaka raporları ☐ Öneriyi destekleyen kanıtların ağırlığı ile çelişkili kanıtlar
D	☐ Uzman görüşü ya da klinik deneyimlere dayanan kanıtlar

01

GLİSEMİK BOZUKLUKLARDA TANI, SINIFLAMA VE TARAMA

1.1. | TANIM

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Hastalığın, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönem kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) ve tedavi maliyetini artıran komplikasyonlarından korunmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır.

Bu kılavuzda sunulan öneriler, kanıta dayalı bilgiler ve mevcut uluslararası konsensuslar ışığında, diyabetli hastaların sağlık sorunlarını azaltmayı hedeflemektedir.

1.2. | TANI KRİTERLERİ, SEMPTOMLAR VE SINIFLAMA

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında önemli değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayımlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir.

Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. Buna karşılık WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılında yayımlanan raporda 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir.

1.2.1. | TANI KRİTERLERİ

A. Diabetes mellitus

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 1.1'de görülmektedir.

TABLO 1.1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG [≥8 st açlıkta]	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥6.5 [≥48 mmol/mol]	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2. st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glisozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

Şüpheli ya da diyabete ilişkin semptom varlığında APG, rastgele PG ve/veya A1C tetkiki yapılarak tanı konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır. Rastgele PG ölçümü günün herhangi bir zamanında öğünü dikkate almadan yapılan kan şekeri ölçümüdür. Rastgele yapılan ölçümde 200 mg/dl ve üzerindeki değerler, diyabet semptomlarının eşlik ediyorsa diabetes mellitus teşhisine götürür.

Diğer yöntemler kullanıldığı halde aşikar diyabet tanısı konulmamış, ancak glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen açlık plazma glukoz (APG) düzeyine dayalı tanı yöntemine göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG 'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Bununla beraber, OGTT 'nin hem diyabet tanısında hem de diyabet ve prediyabet taramasında önemli bir rolü vardır. OGTT açlık plazma glukoz düzeylerinden daha az tekrarlanabilir olsa da prediyabet veya diyabetin tespiti için daha duyarlıdır.

Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle, tip 1 diyabet tanısı için çok nadir durumlar dışında OGTT yapılması gerekmez.

Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Klinikte veya hastaların evde glisemi takibinde kullandıkları tam kan, kapiller kan ve serum glisemi değerleri, aşağıdaki formüllerde gösterildiği gibi biraz daha düşüktür*. Bu formüllere dayanarak, son yıllarda kapiller tam kanda glukoz düzeyini ölçen cihazların plazma glukoz (PG) düzeylerine göre kalibre edilerek kullanılması benimsenmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü 'ne göre açlıkta kapiller tam kanın glukoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir, ancak toklukta kapiller kanda glukoz düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak %11 daha düşük kabul edilmektedir. Hematokrite (Hct) bağlı olarak bu fark değişir, Hct %55 olan bir kişide fark %15 'e yükselir, buna karşılık Hct %30 olan bir kişide fark %8 'e iner.

Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerde açlık ve 2.st glukoz normal ya da BAG veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) aralıklarında bulunmasına rağmen 2. saatten önceki herhangi bir zaman noktasında PG düzeyinin 200 mg/dl 'nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bazı otörler tarafından 'Disglisemi ' olarak adlandırılan bu tablodaki vakaların, tıpkı aşikar diyabet gibi takip edilmesi oldukça yaygın kabul gören bir yaklaşımdır.

Tanı testi olarak hemoglobin A1c (HbA1c: A1C)

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle, glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c: A1C) 'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Son yıllarda tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik

*Plazma glukoz (mg/dl) = 0.558 + [20.254 X tam kan glukoz (mg/dl)/18]
Plazma glukoz (mg/dl) = 0.102 + [19.295 X kapiller kan glukoz (mg/dl)/18]
Plazma glukoz (mg/dl) = -0.137 + [18.951 X serum glukoz (mg/dl)/18]

Buna göre venöz plazmada 126 mg/dl olarak ölçülen glukoz düzeyi tam kanda ~%11 (112 mg/dl), kapiller kanda ~%7 (118 mg/dl), serumda ise ~%5 (120 mg/dl) daha düşük ölçülür.

önemine dair kanıtların artması sonucunda, A1C'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılması kabul edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm laboratuvarların kullandıkları A1C ölçüm yöntemlerinin 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır.

Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), ADA, Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (European Association for the Study of Diabetes: EASD) ve IDF'in oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, diyabet tanısı için A1C kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir.

Dünya Sağlık Örgütü, 2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile, A1C'nin tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir.

Bazı A1C ölçüm yöntemlerinde hemoglobin varyantları (hemoglobinopatiler) nedeniyle A1C ile PG sonuçları arasında diskordans görülebilir. Bu durumda diyabet tanısı için interferens yapmayan bir A1C ölçüm yöntemi kullanılmalı ya da APG tanı kriteri dikkate alınmalıdır. Ayrıca eritrosit yaşam döngüsünü hızlandıran orak hücreli anemi, gebelik (özellikle II. ve III. trimesterler), hemodiyaliz, yakın zamanda kanama geçirilmesi veya kan transfüzyonu yapılması ya da eritropoetin tedavisi gibi durumlar söz konusu ise yalnızca PG sonuçlarına göre diyabet tanısı konulmalıdır.

Ulusal (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması: TURDEP-II) ve uluslararası toplumsal temelli çalışmalar, A1C'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, APG veya OGTT ile tanı alan kişilere göre, metabolik açıdan [kilo, bel çevresi, lipid ve kan basıncı (KB) yönünden] daha olumsuz durumda olduklarını göstermektedir. TURDEP-II çalışmasında, A1C'ye göre 'Yüksek Risk Grubu' (YRG: %5.7-6.4; 39-47 mmol/mol) kategorisinde tanımlanmış grubun metabolik risk profili, 'Kombine Glukoz İntoleransı (KGİ = BAG + BGT)' saptanmış grubun risk profiline yakın ölçüde bozulmuş bulunmuştur. Bu durum göz önüne alındığında, testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır.

B. Gestasyonel diyabet

Gestasyonel diyabet (GDM) yani, gebelikte ortaya çıkan diyabetin araştırılması amacıyla gebeliğin 24-28. haftaları arasında tarama ve tanı testi yapılmaktadır. Geleneksel olarak iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Alternatif olarak 'tek aşamalı' tanı yaklaşımı da uygulanabilir.

Gebelikte tanı amaçlı OGTT yapılması gestasyonel diyabetin erken tanısı için mutlaka gereklidir. Böylece, annede oluşan plazma glukoz yüksekliği zamanında tespit edilir ve hipergliseminin fetus üzerindeki zararlı etkilerini engellemek için önlem alınabilir.

Aşağıda detayları verilen tanı testlerinin yorumlanması Tablo 1.2'de özetlenmiştir:

TABLO 1.2: Gestasyonel diyabet tanı kriterleri*

		APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 g glukozlu test	-	≥140	-	-
İkinci aşama	100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek aşamalı test					
IADPSG kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz ile 'mg/dl' olarak ölçülür.

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, 1.st PG, 2.st PG, 3.st PG: 1., 2., 3.st plazma glukozu.

a. İki aşamalı tanı yaklaşımı

1) 50 g glukozlu tarama testi: Gün içinde rastgele bir zamanda 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi ≥140 mg/dl ise diyabet açısından kuşkuludur, daha ileri bir test olan OGTT yapılması gerekir. Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten sonraki 1.st PG kesim noktası 140 mg/dl alınırsa GDM'li kadınların %80'ine, buna karşılık kesim noktası olarak 1.st PG 130 mg/dl kabul edilirse GDM'li kadınların %90'ına tanı konulabilir.

Genel olarak, 50 g glukozdan 1 saat sonraki PG >180 mg/dl ise OGTT yapılması gerekli görülmemekte, bu vakaların GDM gibi izlenmesi ve tedavi edilmesi önerilmektedir.

2) 75 veya 100 g glukozlu OGTT: 50 g glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde tanıyı kesinleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. Alternatif olarak, tanı amaçlı OGTT'nin, 75 g glukoz ile 2 saatlik olarak da yapılabileceği ileri sürülmüşse de bu görüş çok taraftar bulmamıştır. Her iki testte de en az iki değer normal sınırı aşması GDM tanısı koydurur.

b. Tek aşamalı tanı yaklaşımı

75 g glukozlu OGTT: Bu testte sabah aç karnına bazal değer için kan alınıp 75 g glukoz içirildikten sonra 1 ve 2. saat kan şekeri değerlerine bakılır. Tek değer yüksekliği durumunda GDM tanısı konulur.

Sonuçları 2008 yılında açıklanan çok merkezli ve prospektif HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study) çalışması, annedeki hiperglisemi ile bebekte makrozomi, hiperinsülinemi, neonatal hipoglisemi ve seksiyo arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Derneği (IADPSG: The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups), buna dayanarak gebeliğin 24-28. haftalarında 75 g glukozlu tek aşamalı OGTT ile GDM taraması yapılmasını önermiştir.

Günümüzde gebelik diyabeti tanısında iki aşamalı test yerine, tek aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, IADPSG kriterleri ile GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları beraberinde getireceğine işaret ederek iki aşamalı (50 g glukozlu ön tarama testi ve ardından gerekiyorsa 100 g glukozlu OGTT) tanı yaklaşımına devam edilmesini benimsemektedirler. Bu sebeple, TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu olarak, jinekoloji camiası tarafından da benimsenen iki aşamalı tanı yaklaşımının sürdürülmesini önermekle birlikte, kolay uygulanması, GDM tanısına standardizasyon getirmesi ve glukoz kesim noktalarının doğrudan fetusun komplikasyonlarına dayanarak belirlenmiş olması gibi nedenlerle alternatif olarak, 75 g glukozlu OGTT'nin de GDM tanısında kullanılabileceğini önermekteyiz.

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Diyabet tanısında, dört farklı tanı yöntemi (APG, OGTT 2.st PG, A1C, diyabet semptomları ile birlikte rastgele PG) eşit değerde kullanılabilir (D).
2. Tanı için A1C yöntemi kullanılacak ise, testin uluslararası kalite-kontrol kurumlarından alınmış, güncel bir yeterlilik belgesi olan laboratuvarlarda, standart bir yöntemle ölçülmüş olması gereklidir (B).
3. Hemoglobino-pati veya eritrosit yaşam döngüsünü hızlandıran (gebelik, yakın dönemde kanama veya kan transfüzyonu, hemodiyaliz, eritropoetin tedavisi vb.) durumlarda tanı testi olarak A1C kullanılmamalıdır (B).
4. GDM tanısı için, iki aşamalı (50 g glukozlu ön tarama testini takiben 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT) ya da tek aşamalı (75 g glukozlu OGTT) tanı yöntemlerinden birisi kullanılabilir (A).

KAYNAKLAR

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
2. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002.
3. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327-34.
4. Vandenborgh JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH Consensus State Sci Statements 2013;29:1-31.
5. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.

C. Predi-yabet

Plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler, '*Predi-yabet*' olarak adlandırılır. Buna göre, daha önce '*Sınırdaki Diyabet*' ya da '*Latent Diyabet*' diye anılan BGT ve BAG, artık '*Predi-yabet*' olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir.

Tablo 1.1'den görüleceği üzere, '*İzole BAG*' için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık '*İzole BGT*' için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. '*BAG + BGT*' olarak bilinen durumda ise hem APG 100-125 mg/dl, hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasındadır. Bu kategori, glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder.

Dünya Sağlık Örgütü ve IDF'nin 2006 yılı uzlaşısı raporunda, normal APG için üst sınırı 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve BAG tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, A1C %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Çeşitli toplumlarda ve bu arada Türk toplumunda yapılan çalışmalar (TURDEP-II çalışması), aslında A1C ile YRG kategorisinde olduğu belirlenen bireylerde, glukoz metabolizması bozukluğunun, izole BAG ve izole BGT'den daha ileri ve KGİ (BAG + BGT)'ye yakın ciddiyette olduğunu ortaya koymuştur. Standart bir yöntemle yapılmış A1C testi ile YRG kategorisinde belirlenen kişiler, aşikar diyabet gelişmesine daha yatkındır ve bu sebeple diyabet önleme çalışmalarına öncelikli olarak dahil edilmelidir.

Predi-yabet ve diyabet açısından riskli bireylerin, pratik ve düşük maliyetli bir şekilde belirlenmesi amacıyla topluma göre valide edilmiş risk anketlerinden biri (Ör: FINDRISK

ya da ADA Risk Anketi) kullanılabilir. Diyabetin tüm dünyada giderek yaygınlaşan bir sağlık sorunu olması nedeni ile halkın sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri konusunda bilinçlendirilmesi için teknolojiye de faydalanarak çaba sarfedilmesi önerilmektedir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Prediyabet tanısı için APG (BAG: APG 100-125 mg/dl), 75 g glukozlu OGTT (BGT: 2.st PG 140-199 mg/dl) ve A1C [standardize bir yöntem kullanılması koşulu ile; YRG: A1C %5.7-6.4; 39-47 mmol/mol) testlerinden birisi kullanılabilir (B).
2. Özellikle YRG (A1C %5.7-6.4; 39-47 mmol/mol) 'nda olan veya KGİ (BAG+BGT) saptanan bireyler, diyabet ve KVH açısından daha yüksek risklidir. Bu sebeple diyabet önleme programlarına öncelikli olarak dahil edilmeli ve daha yakından takip edilmelidir (A).

KAYNAKLAR

1. ADA. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S13-S27.
2. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160-7.
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013;28:169-80.

1.2.2. | DİYABET SEMPTOMLARI

Klasik semptomlar

- Poliüri
- Polidipsi
- Polifaji veya iştahsızlık
- Halsizlik, çabuk yorulma
- Ağız kuruluğu
- Noktüri

Daha az görülen semptomlar

- Bulanık görme
- Açıklanamayan kilo kaybı
- İnatçı infeksiyonlar
- Tekrarlayan mantar infeksiyonları
- Kaşıntı

1.2.3. | SINIFLAMA

Tablo 1.3'te özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

Tip 1 ve tip 2 diyabet, klinik başlangıç şekilleri ve ilerleme süreçleri itibarıyla heterojen hastalıklardır. Geleneksel olarak tip 1 diyabetin, çocuk ve gençlerde akut hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başladığı, buna karşılık tip 2 diyabetin erişkinlerde hafif ve nispeten yavaş seyirli olarak başladığı kabul edilse de tanı sırasında bazı olgular bu ayırıma uymaz, bu yüzden kesin tipten ayrılması başlangıçta zordur. Bu belirsizliği tartışmak üzere Ekim 2015'te, ADA, Juvenil Diyabet Araştırmaları Vakfı (Juvenile Diabetes Research Foundation: JDRF), EASD ve Amerikan Klinik Endokrinologları Derneği (American Association of Clinical Endocrinologists: AACE) 'nden uzmanların katılımı ile

TABLO 1.3: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) • 3. Kromozom, APL1 (MODY14) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α -İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları • Stiff-man sendromu • Diğerleri G. Diyabette ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α , HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virüsü, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

düzenlenen sempozyumda fizyopatoloji, doğal seyir ve prognoz özelliklerine dayanarak diyabet vakalarının ayırımı üzerinde durulmuştur. Sempozyumda tip 1 ve tip 2 diyabet riski ve ilerlemesinin genetik ve çevresel belirleyicileri ve hastalığın fizyopatolojisi ve evresine göre diyabet riski ve progresyonunun belirlenmesi ve bireye özgü tedavi yaklaşımı için araştırma eksiklikleri tartışılmıştır. Uzmanlara göre, hem tip 1 hem de tip 2 diyabette çeşitli genetik ve çevresel faktörler, β -hücre kütlesi ve fonksiyonunu azaltır. Tip 1 diyabetin fizyopatolojisi, tip 2 diyabete göre daha iyi araştırılmıştır. Tip 1 diyabetlilerin birinci derece akrabalarının prospektif olarak izlendiği çalışmalarda iki veya daha fazla adacık otoantikorunun sürekli pozitif çıkmasının, klinik hiperglisemi ve diyabet gelişimini öngördüğü bilinmektedir. Klinik diyabete ilerleme hızı, otoantikorların sayısı, antikorun kanda ilk saptandığı yaş, antikorun özgüllüğü ve titresine bağlıdır. Glukoz ve A1C, DKA gelişmesinden çok önce yükselir. Otoimmün tip 1 diyabet gelişim sürecinin üç evrede tamamlandığı belirlenmiştir (Tablo 1.4).

1.3. | TİP 1 DİABETES MELLİTUS

1.3.1. | FİZYOPATOLOJİ / ETİYOLOJİ

Tip 1 diyabette mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün, %10 kadarında ise non- otoimmün β -hücre yıkımı söz konusudur. Daha önce kullanılan tip 1A (otoimmün) ve tip 1B (immün olmayan) diyabet terminolojisi klinik olarak yardımcı olmaması nedeni ile artık pek kullanılmamaktadır.

Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Otoimmünitenin başladığı evre 1 ve evre 2 genellikle asemptomatikken, evre 3'de hiperglisemi ve klinik semptomlar belirginleşir. Evre 3 başlangıcında kanda adacık otoantikorları pozitif bulunur. Bu antikorlar kısa süre pozitif kalır ve birinci yıldan sonra kaybolmaya başlar. Otoimmün tip 1 diyabetin klinik evreleri Tablo 1.4'de özetlenmiştir.

TABLO 1.4: Tip 1 diyabetin evreleri

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Fenotipik özellikler	Otoimmünite	Otoimmünite	Yeni başlamış hiperglisemi
	Normoglisemi	Disglisemi	Semptomatik
	Preseptomatik	Preseptomatik	
Tanı kriterleri	Çoklu otoantikorlar	Çoklu otoantikorlar	Klinik semptomlar
	Normal glukoz toleransı	Disglisemi: (BAG / BGT / YRG / $\geq$ %10 A1C artışı)	Standart kriterlerle tanı almış diyabet

BAG: APG 100-125 mg/dL, BGT: OGTT 2.st PG 140-199 mg/dL, YRG: A1C %5.7-6.4, [BAG: Bozulmuş açlık glukoz, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu].

Tip 1 diyabet klinik olarak akut başladığı için, tanı esnasında A1C yüksek olmayabilir. Bu sebeple tip 1 diyabet tanısında A1C'den ziyade APG yüksekliği dikkate alınmalıdır.

1.3.2. | ÖZELLİKLERİ

- Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen '*Latent otoimmün diyabet*' (LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Bazı otörler hastalığın asıl özelliği olan yavaş seyrine vurgu yapmaması, gizli diyabet ifadesinin yanıltıcı olması gerekçesi ile LADA terminolojisinin kullanılmamasını önermektedirler.
- Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar.
- Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve '*Duble diyabet*', '*Hibrid diyabet*', '*Dual diyabet*' veya '*Tip 3 diyabet*' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. '*Duble diyabet*' genellikle Tip 2 Diyabet için genetik yatkınlığı olan Tip 1 diyabetli bireylerde, özellikle insülin tedavisi sonrasında kontrolsüz kilo alımı olunca kendisini belli eder.
- Tip 1 diyabetli bireyler diyabetik ketoasidoza daha yatkındır.

1.3.3. | TEDAVİSİ

- İnsülin enjeksiyonları (injektör, kalem veya pompa ile uygulanabilir) (Bknz. Bölüm 8 ve 10)
- Tıbbi beslenme tedavisi (TBT) (Bknz. Bölüm 5)
- Fizik aktivite (Bknz. Bölüm 6)
- Eğitim (Bknz. Bölüm 2)
- Evde kendi kendine kan glukoz (self monitoring of blood glucose: SMBG) ve keton izlemi (Bknz. Bölüm 4). Sürekli glukoz izlemi (Continuous glucose monitoring: CGM; Bknz. Bölüm 10)

1.4. | TİP 2 DİABETES MELLİTUS

1.4.1. | FİZYOPAATOLOJİ / ETİYOLOJİ

A. İnsülin direnci

Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır!). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersiz olduğundan glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır.

B. İnsülin sekresyonunda azalma

Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insülin sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur.

Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir.

C. İnkretin hormon yetersizliği

İnkretinler gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlardır. İnkretin etkisi gıda alımından sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık %60'ından sorumludur. İnkretin hormon yetersizliğinin tip 2 diyabet etyopatogenezinde nedensel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Bunların dışında; pankreas adacık hücrelerinden glukagon salınımının artması, lipolizin artması, glukoz geri emiliminin artması ve nörotransmitter disfonksiyonu da patofizyolojide rol oynar. Ek olarak son yıllarda pek çok çalışma bağırsak mikrobiyomunu tip 2 diyabet ve obezite gibi yaygın hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirmiştir.

1.4.2. | ÖZELLİKLERİ

- Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır.
- Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar.
- Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur [beden kitle indeksi (BKİ) >25 kg/m²].
- Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur.
- Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir.
- Başlangıçta DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β -hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir.
- Son yıllarda genç-erişkin yaşta DKA ile başlayan tip 2 diyabet vakaları da artmıştır ve bu durum 'ketoza eğilimli diyabet (ketosis-prone diabetes; KPD)' olarak adlandırılır.

Ketoza Eğilimli Diyabet

- Çoğunlukla klinik insülin direnci bulgularına sahip, fazla kilolu ya da obez erkeklerde görülür ve bu atipik diyabet formu oldukça heterojendir.
- Bu vakalarda tedaviye yanıtı ve prognozu belirlemek için A/b sınıflandırma sisteminin kullanılması önerilmektedir. Pratik olarak C-peptid ölçümü ile belirlenen β -hücre rezervi (β) ve adacık otoantikorları ile belirlenen adacık otoimmünitesi (A) bulgularına dayanan bu sınıflamaya göre; KPD'nin dört farklı varyantı tanımlanmıştır:
 - Tip 1A (A+/ β -) formunda adacık otoimmünitesi belirteçleri ile birlikte kalıcı β -hücre yetersizliği vardır. Yaşam boyu insülin tedavisi gerektirir.
 - Tip 2A (A+/ β +) formunda tanı sırasında β -hücre fonksiyonu korunmuştur ancak adacık otoimmünitesinin belirteçleri vardır. Bu vakalarda klinik olarak β -hücre fonksiyonu yeniden kazanılarak ekzojen insülin kesilebilir veya progresif β -hücre kaybı gelişip ömür boyu insülin tedavisi gerektirebilir.
 - Tip 1B (A-/ β -) formunda da kalıcı beta hücre yetersizliği mevcuttur ancak adacık otoimmünitesi yoktur. Yaşam boyu insülin tedavisi gerektirir.

- Tip 2B (A-/β+) formunda ise beta hücre rezervi korunmuş olup adacık otoimmünitesi yoktur. KPD'nin bu alt tipi, normoglisemiye yakın remisyon sağlanması ve insülin tedavisinin kesilme şansı en yüksek olan formudur.

1.4.3. | TEDAVİSİ

- TBT (diyet) ve kilo kontrolü (Bknz. Bölüm 5)
- Eğitim (Bknz. Bölüm 2)
- Fiziksel aktivite (Bknz. Bölüm 6)
- Oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar ve gereğinde insülin (Bknz. Bölüm 7 ve 8)
- Hasta tarafından yapılacak SMBG (Bknz. Bölüm 4)
- Eşlik eden hastalıkların [hipertansiyon (HT), dislipidemi vb.] tedavisi (Bknz. Bölüm 16 ve 17)

1.5. | GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

1.5.1. | FİZYOPATOLOJİ / ETİYOLOJİ

- Gebeliğe bağlı insülin direnci
- Genetik yatkınlık

1.5.2. | ÖZELLİKLERİ

- Riskli kadınlarda ilk prenatal vizitte GDM veya gestasyonel glukoz intoleransı araştırılmalıdır.
- Genellikle asemptomatik bir durumdur.
- Doğumla birlikte sıklıkla düzelir, ancak daha sonraki gebeliklerde tekrarlar.
- Tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörüdür.

1.5.3. | TEDAVİSİ

- TBT (diyet) ve egzersiz programı ile glisemik kontrolün sağlanamadığı vakalarda insülin tedavisine başlanmalı ve tedavi hasta tarafından yapılacak SMBG ve keton takibine göre düzenlenmelidir (Bknz. Bölüm 15.3).

KAYNAKLAR

1. Cesur M, Cesur A. Double diabetes: possible but unpublished complication of insulin pump therapy. J Diabetes Complications. 2008;22(2):147-9.
2. Çolak R. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde inkretinler. J Exp Clin Med. 2012; 29:30-38.
3. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2013; 36(Suppl. 2):127-38.
4. Emral R. Tip 2 diabetes mellitus patofizyolojisinde insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu dışında kalan sorunlar. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2015;8:15-20.
5. Hadden D. When and how to start insulin treatment in gestational diabetes: a UK perspective. Diabet Med 2001;18:960e4.
6. Langer O. Management of gestational diabetes. Clin Obstet Gynecol 1999;93:978e82.
7. Munoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. Endocrinol Nutr. 2016;63:560-568.
8. World Health Organization: Classification of Diabetes Mellitus. Geneva; 2019.

1.6. | SPESİFİK DİYABET TİPLERİ

Bu bölümde spesifik nedenlerle ortaya çıkan başlıca diyabet formları hakkında kısa bilgi verilmiştir.

1.6.1. | GENÇLERDE GÖRÜLEN ERİŞKİN TİP DİYABET (MODY)

Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden monogenik diyabet (maturity onset diabetes of the young; MODY) şüphesi olan hastalar genellikle genç (diyabet başlangıç yaşı <25) ve ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli), normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Asıl defekt, insülin sekresyon mekanizmasındadır. Bu hastalarda otoantikörler negatif bulunur. Kan glukoz regülasyonu için insülin tedavisi gerekmez veya düşük doz insülinle regülasyon sağlanır.

MODY vakaları, adolesan çağından sonra ortaya çıkan tip 1 diyabet ya da genç yaşta başlayan tip 2 diyabet vakaları ile karışabilir. Tip 1 diyabet şüphesi varsa C-peptid düzeyi ve otoantikörlere bakılarak ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Genç yaşta başlamış, insülin direnci saptanmayan, sulfonilüre (SU) grubu ilaçlara aşırı yanıtı olan hastalarda MODY akla gelmelidir.

MODY şüphesi olan ailelerde genetik tarama testlerinin yapılması mümkündür. Ancak, bu pahalı testlerin yapılabilirdiği merkez sayısı kısıtlıdır. Sık rastlanan MODY tiplerinden, HNF-1 α mutasyonuna bağlı MODY3'te yüksek duyarlılıklı C-reaktif (hsCRP) düzeyi, tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve diğer MODY tiplerinden daha düşük (<0.3 mg/L) bulunur. Genetik testlere erişimin güç olduğu merkezlerde MODY3 düşünülen vakalarda hsCRP ölçümünden yararlanılabilir.

MODY düşünülen hastalarda genetik tarama olanakları mevcut ise, diğer formlara göre nispeten daha sık görülen MODY3, MODY2 ve MODY1'in araştırılması uygundur. Tarama için MODY3 ve MODY1 daha önceliklidir. Hafif açlık hiperglisemisi ile kendisini belli eden ve diyetle kontrol altına alınabilen ailevi diyabet veya BGT ya da GDM varsa MODY2 düşünülebilir. Bu durumda şartlar uygun değilse genetik test yapılmayabilir.

1.6.2. | PANKREAS HASTALIKLARINA SEKONDER DİYABET

Diyabet ekzokrin pankreas hastalıkları da dahil olmak üzere diğer hastalıkların doğrudan bir sonucu olarak gelişebilir. Ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı diyabet pankreatojenik veya pankreatojen diabetes mellitus olarak tanımlanmakta iken son zamanlarda tip 3c diyabet olarak da adlandırılmaktadır. Tip 3c diyabetin tek bir durum olmadığını belirtmek önemlidir; değişen hiperglisemi mekanizmalarına sahip çeşitli ekzokrin pankreas hastalıkları nedeniyle oluşur. Tip 3c diyabetin en sık nedenleri kronik pankreatit, pankreatik duktal adenokarsinom, hemokromatoz, kistik fibroz ve önceki pankreas cerrahisidir.

En sık görülen neden olan kronik pankreatit ve ikinci en yaygın neden olan pankreas kanseri vakaların en büyük bölümünü oluşturur. Tanıda fekal elastaz en duyarlı ve spesifik indirekt pankreas fonksiyon testidir. Fekal elastaz 1 düzeyi <200 mcg/g ise anormal olarak kabul edilir. 200-250 mcg/g arasındaki bir fekal elastaz-1 seviyesi borderline olarak kabul edilir ve testi tekrarlamak düşünülmelidir.

Ülkemizde çok sık görülmesine de kistik fibroz da pankreasın ekzokrin hastalığına bağlı diyabet sebeplerindendir. Kistik fibroz tanısı almış çocuklarda endikasyon varsa veya 12 yaşından itibaren APG veya OGTT ile diyabet taraması yapılmalıdır. Kistik fibrozlu hastalarda ortaya çıkan diyabetin, hastaya özgü glisemik kontrol hedeflerine göre insülin ile tedavi edilmesi önerilmektedir.

Kistik fibroz ile ilişkili diyabet tanısı almış hastalarda diyabete bağlı komplikasyon riski yüksektir. Bu hastalarda tanıdan itibaren 5. yılda komplikasyon taramalarına başlanmalıdır.

1.6.3. | TRANSPLANTASYONLA İLİŞKİLİ DİYABET

Solid organ (böbrek, karaciğer) nakli sonrası çeşitli nedenlerle (immunosupresifler, vb. risk faktörleri) diyabet ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple organ nakli yapılan hastalarda stabil immunosupresif tedaviye geçildiği ve akut infeksiyonun olmadığı durumda hiperglisemi taraması yapılmalıdır. Bu hastalarda tanı testi olarak OGTT tercih edilmelidir. İmmunosupresif seçiminde, diyabet riskinden öte, ön planda hastanın yararlanımı dikkate alınmalıdır.

1.7. | TARAMA ENDİKASYONLARI VE TANI TESTLERİ

Bu kısımda farklı diyabet sınıfları için tarama endikasyonlarının neler olduğu özetlenmiş, yukarıdaki kısımlarda yazılan tarama testleri ve sınıflamaya ilişkin bilgilerin nasıl yorumlanacağı anlatılmıştır.

1.7.1. | TİP 1 DİYABET TARAMASI

- Rutin tarama için endikasyon yoktur. Ancak çeşitli topluluklarda araştırma amaçlı genel toplum veya aile taramaları (tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılmaktadır.
- Klasik diyabet semptom ve bulguları (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme vb.) mevcut ise tanı amaçlı kan glukoz ölçümü yapılmalıdır.
- Diyabeti akut veya kilo kaybı ile başlayan, zayıf, ailesinde tip 1 diyabet olan kişiler erişkin yaşta da olsalar tip 1 diyabet bakımından araştırılmalıdır.
- Tip 1 diyabetli birinci derece akrabası olan nondiyabetik bir kişide ≥ 2 otoantikörün sebat etmesi, klinik tip 1 diyabet riskinin yüksek olduğunu yansıtır. Bu kişiler, eğer mevcut ise, tip 1 diyabeti önleme amaçlı olarak tasarlanan klinik çalışmalara gönüllülük esasına göre katılmak için davet edilebilir.

1.7.2. | TİP 2 DİYABET TARAMASI

Tüm yetişkinler -demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak- tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Diyabet riski yüksek bireyler aşağıda verilmiştir:

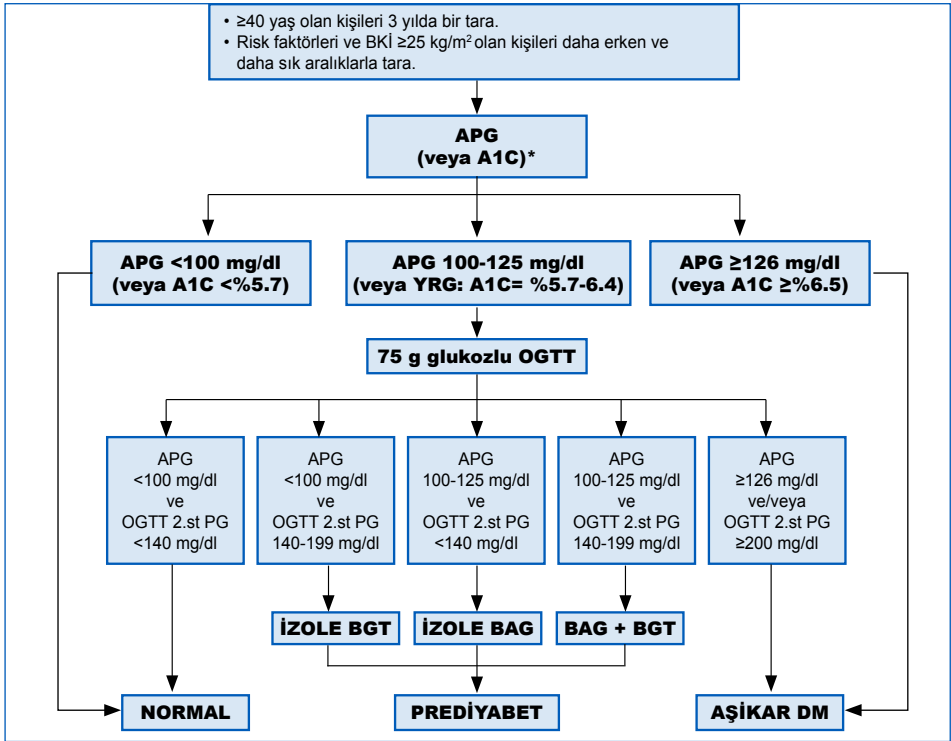
Diyabet riski yüksek bireyler

1. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10 'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.
2. BKİ ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.
 - Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
 - Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
 - Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
 - Hipertansif bireyler (KB $\geq 140/90$ mmHg)
 - Dislipidemikler (HDL-kolesterol <35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl)
 - Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
 - İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
 - Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
 - Düşük doğum tartılı doğan kişiler
 - Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
 - Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
 - Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
 - Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar
 - Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar
3. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.
4. Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

APG: Açlık plazma glukoz, BKİ: Beden kitle indeksi, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, KB: Kan basıncı, HDL-kolesterol: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, PKOS: Polikistik over sendromu, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (APG: 100-125 mg/dl), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (OGTT 2.st PG: 140-199 mg/dl), YRG: Yüksek risk grubu (A1C: %5.7-6.4; 39-47 mmol/mol).

Tip 2 diyabet riski yüksek (özellikle obez veya kilolu ve ilave risk faktörleri olan) çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren iki yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama şeması Şekil 1.1 'de görülmektedir.



ŞEKİL 1.1: Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama

*A1C tayinleri uluslararası standartlara uygun bir yöntemle yapılmalıdır.

BKİ: Beden kitle indeksi, APG: Açlık plazma glukozu, A1C: Glikozillenmiş HbA1c, YRG: Yüksek risk grubu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, 2.st PG: OGTT'de 2.saat plazma glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, DM: Diabetes mellitus.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Tüm yetişkinler -demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak- tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (D).
2. 40 yaşından itibaren tüm bireylerde (A) ve BKİ ≥ 25 kg/m² olup diyabet risk faktörleri bulunan bireylerde APG düzeyi ölçülmelidir (D).
3. İlave risk faktörleri olan kişiler daha erken yaşta ve daha sık aralıklarda APG veya daha önce prediyabet tanısı almış ya da GDM öyküsü olan bireyler OGTT ile değerlendirilmelidir (D).
4. APG 100-125 mg/dl olan bireylere 75 g glukozlu standart OGTT uygulanmalı ve 2.st PG düzeyine göre değerlendirilmelidir (D).
5. Tip 1 diyabetli birinci derece akrabası olan nondiyabetik bir kişide ≥ 2 otoantikorun sebat etmesi, klinik tip 1 diyabet riskinin yüksek olduğunu yansıtır. Bu kişiler, eğer mevcut ise, tip 1 diyabeti önleme amaçlı klinik çalışmalara gönüllülük esasına göre katılmak için davet edilebilir (B).

KAYNAKLAR

1. ADA. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S13-S27.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl.1):S1-S94.
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 1997;20:1183-97.
4. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1:226-37.
5. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013;28:169-80.
6. Şenates E, Çolak Y. Ekzokrin pankreas yetmezliği. Türkiye Klinikleri J Intern Med. 2017;2:133-8
7. Türk Toraks Derneği. Kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. Türk Toraks Der. 2011; 12,(Suppl.1):13-27
8. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.

1.7.3. | GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TARAMASI

Daha önceden bilinen diyabeti olmayan tüm asemptomatik gebelerde, ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. APG ≥ 126 mg/dl olan gebelerde daha sonraki gün APG tekrarlanmalı ya da A1C veya OGTT ile tanı doğrulanmalıdır. Eğer APG veya OGTT 2.st PG ya da A1C ile tanı doğrulanırsa daha önceden mevcut ancak tanı almamış diyabet (pregestasyonel DM) olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir.

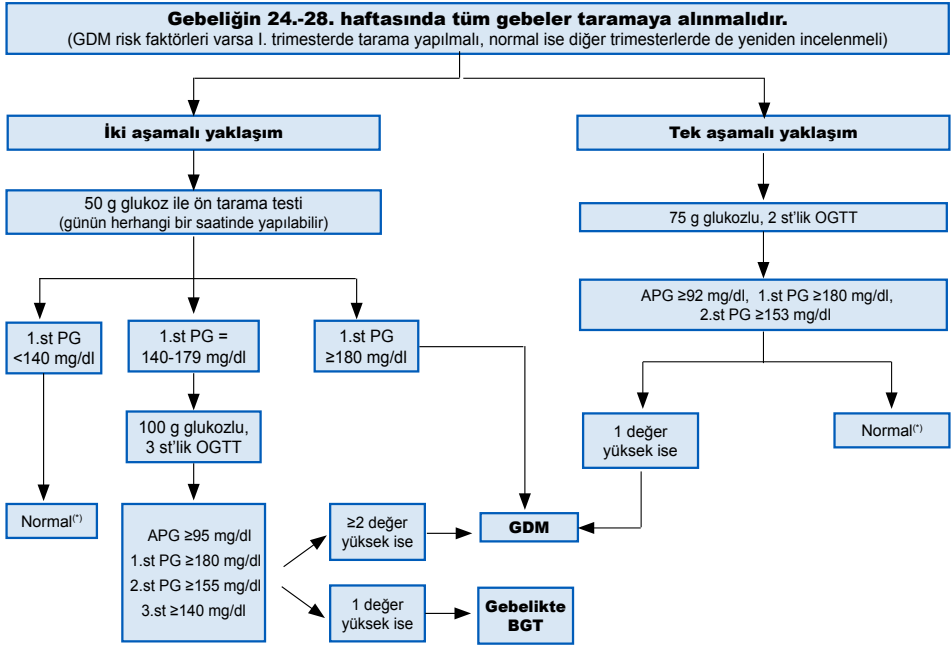
Gebeliğin başlangıcında APG prediyabetik sınırlarda (APG 100-125 mg/dl) bulunduğunda, tercihen OGTT (veya A1C) yapılarak gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalıdır. Bu durumda OGTT 2.st PG ≥ 200 mg/dl (veya A1C ≥ 6.5) ise 'pregestasyonel diyabet' tanısı konulur. Buna karşılık OGTT 2.st PG 140-199 mg/dl (veya A1C %5.7-6.4) ise pregestasyonel prediyabet kabul edilmeli ve diyabetli gebeler gibi izlenmelidir. Eğer OGTT veya A1C testi normal glukoz metabolizmasını gösteriyor ise daha sonraki trimesterde standart GDM tarama testi protokolü uygulanmalıdır.

GDM risk faktörleri

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü
- Anne yaşının 40'tan büyük olması
- Glukozüri
- Daha önce tespit edilmiş glukoz yüksekliği (prediyabet) öyküsü
- Birinci derece akrabalarda diyabet
- Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğurmak
- PKOS
- Kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanmak

Gebeliğin başlangıcında diyabet düşündüren ozmotik (poliüri, polidipsi vb.) semptomları olan gebelerde günün herhangi bir saatinde ölçülen kan glukozu ≥ 200 mg/dl ise pregestasyonel diyabet olarak kabul edilmeli ve tedaviye başlanmalıdır.

Fetüste makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda -riski olsun olmasın- tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır. Detayları yukarıda 'Tanı kriterleri' (Bölüm 1.2.1) bölümünde anlatılan TEMD'in GDM tarama ve tanı kriterleri Şekil 1.2'de özetlenmiştir. Şekilde görüldüğü gibi GDM araştırması iki aşamalı ya da tek aşamalı olarak yapılabilir.



ŞEKİL 1.2: TEMD iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı

⁽¹⁾GDM risk faktörleri varsa 3. trimesterde yeniden incelenmeli. GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, PG: Plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı.

TEMD görüşü gebelikte OGTT'in mutlaka yapılması şeklindedir. Bu test sırasında bebeğe ihmal edilebilir seviyede glukoz geçişi olur ve tıbbi açıdan olumsuz bir sonuç doğurmaz. Anneye verilen glukozun fetus için çok yüksek bir miktar olduğu ve toksik etki yapacağı iddiası doğru değildir. Tersine, anneye verilen glukozu yanıt olarak fetusta oluşan şeker düzeyinin benzer veya %20-30 daha düşük olduğu saptanmıştır. Kan şekeri 100 mg/dl olan 80 kg ağırlığındaki bir kadında 5 lt, 6 aylık fetusta ise 160 ml kan volümü vardır. Böyle bir kadında kanda toplam glukoz 5 gr civarındadır ve OGTT yapıldığında çok düşük bir ihtimal olan 300 mg/dl civarına yükselme olsa bile, annedeki total 15 gr glukozdan fetusa yansıyan glukoz miktarı 0.384 gr civarında olacaktır. Bu da kısa süreli ve ihmal edilebilir bir miktardır.

Gebelik sonrası tarama: GDM tanısı almış kadınlarda, doğumdan sonra 4-12. haftalarda standart 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmalı ve standart kriterlere göre yorumlanmalıdır. GDM öyküsü bulunan kadınlarda, yaşam boyu 3 yılda bir diyabet taraması yapılması gereklidir.

GDM öyküsü bulunan kadınlarda kalıcı tip 2 diyabet riski çok yüksektir. Bu kadınlarda ömür boyu sağlıklı yaşam tarzı girişimleri uygulanmalı ve gerekiyorsa metformin verilmelidir.

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Bilinen diyabeti olmayan tüm gebelerde ilk başvuruda diyabet taraması yapılmalı ve gebe olmayanlar gibi yorumlanmalıdır [B].
2. Fetüs morbiditesini azaltmak ve annede ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansını öngörebilmek (C) amacı ile Türk toplumunda -riski olsun olmasın- tüm gebelerde GDM taraması, gebeliğin 24-28. haftalarında, OGTT ile yapılmalıdır [D].
3. Günümüzde GDM tanısı için OGTT dışında, kanıtlanmış başka bir tanı yöntemi bulunmamaktadır [A].
4. GDM ön taraması için iki aşamalı ve tek aşamalı olmak üzere iki farklı yöntem kullanılabilir [D].
5. İki aşamalı yöntemde ön tarama testi, günün herhangi bir saatinde 50 g glukoz içirildikten 1 st sonra PG ölçülmesi ile yapılır [D]. 1.st PG 140-179 mg/dl bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 100 g glukozlu OGTT yapılır. OGTT’de açlık, 1.st, 2.st ve 3.st PG düzeylerinden en az 2’inde normal sınır aşılmışsa GDM tanısı konur [A].
6. 50 g glukozdan sonra 1.st PG ≥ 180 mg/dl ise OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar GDM gibi yakından takip edilmelidir [A].
7. Tek aşamalı yöntemde ise doğrudan 75 g glukozlu OGTT yapılır [D]. Açlık, 1.st ve 2.st PG düzeylerinden en az birinde normal sınır aşılmışsa GDM tanısı konur [A].
8. GDM öyküsü olan kadınlarda doğumdan sonra 4-12. haftalarda OGTT ile, daha sonra 3 yılda bir herhangi bir yöntemle diyabet taraması yapılmalıdır [D].

KAYNAKLAR

1. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. Diabetes Metab 2006;32:140-6.
2. Feige A, Künzel W, Mitzkat HJ. Fetal and maternal blood glucose, insulin and acid base observations following maternal glucose infusion. J Perinat Med. 1977;5(2):84-92.
3. glucose tolerance test on fetal acid-base balance. Prenat Diagn. 2003;23(4):281-3.
4. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. Diabet Med. 2000;17:26-32.
5. Rey E, Hudon L, Michon N, et al. Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes and cost effectiveness. Clin Biochem 2004;37:780-4.
6. Weissman A, Lowenstein L, Dragan A, et al. Effect of the 100-g oral

1.7.4. | ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİNE HAZIRLIK VE TESTİN YAPILMASI

OGTT sırasında dikkate alınması gerekli bazı kurallar aşağıda belirtilmiştir:

- Testten önce, en az 3 gün yeterli miktarda KH (≥ 150 g/gün) alınmalı ve mutad fizik aktivite sürdürülmelidir.
- Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah uygulanır.
- Testten önceki akşam 30-50 g KH içeren bir öğün tüketilmesi önerilir.
- Test öncesinde ve sırasında su içilebilir, ancak çay/kahve gibi içecekler veya sigara içilmesine müsaade edilmez.
- Test sırasında kişinin istirahat halinde olması gerekir.
- KH toleransını bozan ilaçların kullanılması, inaktivite ve akut/kronik infeksiyon gibi durumlarda OGTT yapılmamalıdır.
- Açlık kan örneği alındıktan sonra standart olarak 75 g anhidroz glukoz veya 82.5 g glukoz monohidrat 250-300 ml su içinde eritilip 5 dakika içinde içirilir.
- Glukozlu sıvının içilmeye başladığı an, testin başlangıcı kabul edilir. Bu noktadan 2 saat sonraki kan örneği alınır.

- Çocuklarda verilecek glukoz miktarı 1.75 g/kg (maksimum 75 g)'dır.

Glukoz konsantrasyonu hemen ölçülemeyecekse, kan örneğinin sodyum florürlü (1 ml tam kan örneği için 6 mg) tüplere alınması, hemen santrifüj edilerek plazmanın ayrılması ve glukoz ölçümü yapıncaya kadar dondurulması gerekir.

1.7.5. | DİĞER TANI TESTLERİ

C-peptid düzeyi

Pankreas beta hücre (endojen insülin) rezervini yansıtır. Ancak, aşırı hiperglisemi durumunda glukoz toksisitesinin pankreas beta hücrelerine etkisi nedeniyle, C-peptid düzeyi gerçek endojen insülin rezervini yansıtmayabilir. Böyle bir şüphe varsa glukoz toksisitesi (örneğin DKA) düzeltildikten en az 2 hafta sonra C-peptid ölçümü tekrarlanmalıdır. İnsülin veya sülfonilüre kullananlarda ölçümün son dozdan 24 saat sonra yapılması daha iyi fikir verebilir.

Tip 1 diyabette rutin olarak C-peptid ölçülmesine gerek yoktur. LADA gibi otoimmün diyabet formlarının tip 2 diyabetten ayrılmasında ve insülin tedavisine geçilecek tip 2 diyabet olgularının belirlenmesinde açlık ve uyarılmış C-peptid düzeyleri ölçülebilir. C-peptid düzeyinin <0.6 ng/ml olması mutlak insülin ihtiyacı olduğunu düşündürür.

Adacık otoantikoları

Anti-glutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD), adacık hücresi sitoplazmik antikoru (islet cell antibody: ICA), insülin otoantikoru (insulin autoantibody: IAA) ile anti-tirozin fosfataz, anti-fogrin antikoları (IA2 ve IA2-β) ve çinko transporter-8 antikoru (anti-ZnT8)'dur. Tip 1 diyabette rutin olarak otoantikoların ölçülmesine gerek yoktur. Ancak MODY şüphesinde veya LADA gibi otoimmün diyabet formlarının belirlenmesinde yararlanılabilir. Klinikte en sık Anti-GAD kullanılır ve tanıdan 10 yıl sonra bile pozitif bulunabilir. En uzun süre kalıcı olan antikordur. ICA yeni tanı konulan tip 1 diyabette %80-90 gibi oldukça yüksek oranda bulunur ancak genelde 2 yıldan sonra dolaşımdan kaybolur.

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Diyabet semptomları açısından kuşkulu durumlar ve yüksek riskli kişiler dışında, çocuklar ve gebe olmayan erişkinlerde diyabet taraması ve tanısı için APG tercih edilmelidir (D).
2. Kuşkulu durumlarda ve yüksek riskli kişilerde APG normal sınırlarda olsa bile, tanı için OGTT yapılmalıdır (D).
3. Güvenilir ve standardize bir yöntemle yapılan A1C testi de diyabet taraması ve tanısı için kullanılabilir (D).

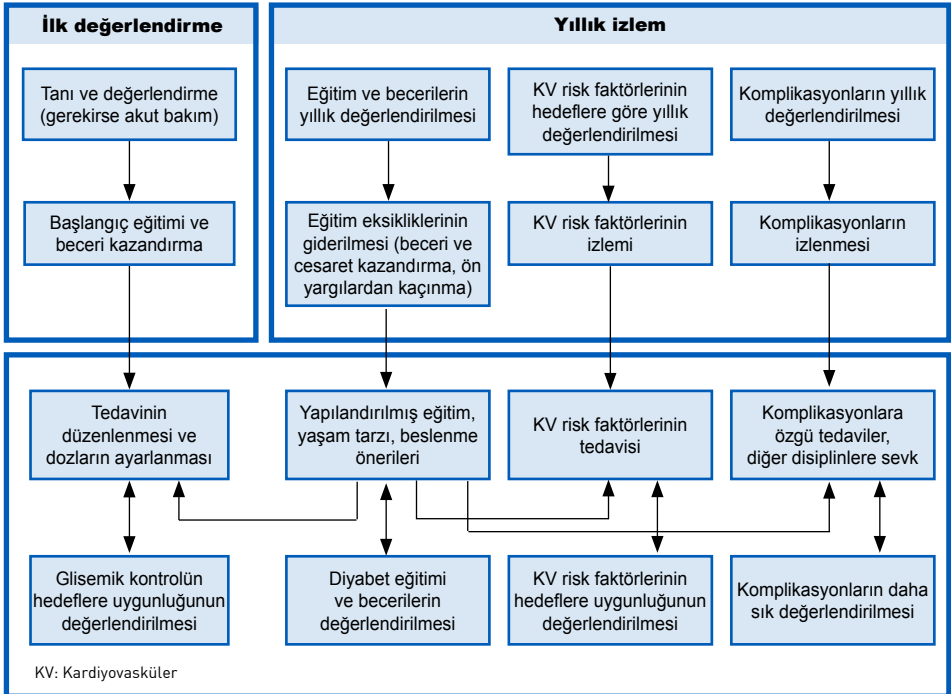
KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl.1):S1-S94.
2. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
3. Leighton E, Sainsbury CAR, Jones GC. A practical review of c-peptide testing in diabetes. Diabetes Ther. 2017;8(2):475-87
4. Salman S, Satman İ. Diyabete özgü antikolar ve klinik pratikte kullanımları. Türk Jem 2011;15: 8-12.
5. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes 2017;66(2):241-55.
6. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: Abbreviated report of a WHO Consultation. World Health Organization 2011, WHO/NMH/CHP/CPM/11.1.

DİYABETLİ HASTALARDA STANDART BAKIM İLKELERİ

Bu bölümde diyabetlilerin standart bakım ilkeleri özetlenecektir. Anamnezde sorulması önemli olan konular tek tek belirtilmiştir. Fizik muayenede dikkate alınacak ayrıntılardan söz edilmiş, laboratuvar testleri ve bunların hangi sıklıkta tekrarlanması gerektiği özetle anlatılmıştır. Tedavi konusunda özellikle HT ve lipid bozukluklarının tedavisinde öncelikle tercih edilecek ilaç grupları, kanıta dayalı tıp bilgilerine dayanarak verilmiştir. ‘Komplikasyonlar’ bölümünde ateroskleroz özellikle ele alınmış, önleme, sigarayı bırakmanın önemi, izleme bilgileri ve eğitimin önemi üzerinde durulmuştur.

Şekil 2.1’de diyabetli erişkinlerde standart diyabet bakımı algoritması görülmektedir.



ŞEKİL 2.1: Diyabetli erişkinlerde diyabet bakımı

2.1. | ANAMNEZ

- Diyabet tanısı ile ilgili semptomlar, laboratuvar sonuçları ve muayene bulguları
- Daha önceki A1C
- Yeme alışkanlıkları, beslenme durumu, kilo öyküsü, çocuk ve adolesanda büyüme ve gelişme
- Daha önceki tedavi programlarının detayları [beslenme, evde kan glukoz izlemi (SMBG), alışkanlık ve sağlığa ilişkin inançları]
- Almakta olduğu diyabet tedavisi (ilaçlar, öğün planı, SMBG sonuçları)
- Glukoz düzeyini etkileyebilecek diğer ilaçlar
- Egzersiz detayları
- Akut komplikasyon (DKA, hipoglisemi) sıklığı, derecesi ve nedenleri
- Daha önceki veya şimdiki infeksiyonlar (cilt, ayak, diş, genitoüriner)
- Kronik komplikasyonlarla (göz, böbrek, sinir, genitoüriner, gastrointestinal, kalp, vasküler hastalık, diyabetik ayak, serebrovasküler olay) ilişkili belirtiler ve tedavi detayları
- Ateroskleroz risk faktörleri (sigara, HT, obezite, dislipidemi, aile öyküsü)
- Endokrin ve yeme davranışları ile ilgili diğer hastalıklar
- Diyabet takip ve tedavisini etkileyebilecek (yaşam tarzı, kültürel, psikososyal, eğitim ve ekonomik) faktörler
- Sigara ve alkol alışkanlığı, madde bağımlılığı
- Kontrasepsiyon, reproduktif yaşam, seksüel anamnez
- Ailede diyabet ve diğer hastalıklar (kronik hastalıklar, endokrinopatiler ve otoimmün hastalıklar) sorgulanmalıdır.

2.2. | FİZİK MUAYENE

- Boy, kilo ölçümleri (çocuk ve adolesanda büyüme eğrileri ile mukayese)
- Bel çevresi ölçümü (tüm yetişkin diyabetlilerde)
- Puberte evresi, seksüel gelişim düzeyi
- Kan basıncı (gerekirse ortostatik ölçüm, yaşa göre normal değerler ile karşılaştırma)
- Göz dibi muayenesi
- Ağız içi muayene
- Tiroid muayenesi
- Kardiyak muayene
- Abdominal muayene (karaciğer palpasyonu)
- Nabız muayenesi (palpasyon ve oskültasyon)
- El/parmak muayenesi (sklerodaktili ve Dupuytren kontraktürü yönünden)
- Ayak muayenesi (diyabetik ayak riski yönünden)
- Cilt muayenesi (akantozis nigrikans, insülin enjeksiyon yerleri)
- Nörolojik muayene
- Sekonder diyabet nedeni olabilecek hastalık/durumlara ilişkin bulgular (hemokromatoz, pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, genetik sendromlar)

2.3. | KONSÜLTASYONLAR

- Tıbbi beslenme tedavisi için beslenme uzmanına gönderilmeli
- Diyabet eğitmeni (diyabet eğitmeni yoksa, eğitimi hekim üstlenmeli)
- Göz dibi muayenesi
- Reprodüktif yaştaki kadınlar için aile planlaması
- Psikiyatrist, psikolog (davranış terapisi gerekiyorsa)
- Ayak muayenesi (ülkemizde ayak bakım uzmanı (podiyatrist) çok az sayıda bulunduğu için gerekirse diyabet hemşiresi, dermatolog veya fizyoterapistten destek alınmalı)
- Gerektiğinde diğer uzmanlık alanlarından (göz hastalıkları, nöroloji, nefroloji, kardiyoloji, jinekoloji ve diş hekimliği vb.) konsültasyon istenmeli.

2.4. | LABORATUVAR İNCELEMELERİ VE RUTİN İZLEM

Diyabetik hastalardan istenmesi gerekli rutin laboratuvar testleri ve izlenme sıklıkları aşağıda görülmektedir:

- A1C: 3-6 ayda bir ölçülmelidir.
- Açlık lipid profili (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid): Normal ise yılda bir
- Albuminüri (albumin/kreatinin oranı (AKO) veya üriner albumin atılımı; urinary albumin excretion: UAE): Tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya pubertede, tip 2 diyabette tanıda ve daha sonra her yıl bakılmalıdır. Sabah ilk (veya spot) idrarda AKO tercih edilmelidir. UAE, Tablo 2.1'deki esaslara göre yorumlanmakla beraber, son yıllarda mikroalbuminüri ya da makroalbuminüriye ilerlemekten öte, UAE'nin zaman içindeki değişimi dikkate alınmaktadır.
- Serum kreatinin ve eGFR: Erişkinde (çocukta proteinüri varsa) yılda bir kreatinin ölçülmeli ve tahmini glomerular filtrasyon hızı (eGFR) hesaplanmalıdır.
- Karaciğer enzimleri yılda bir ölçülmelidir.
- TSH (tip 1 diyabetli hastaların tümünde ve gerekirse tip 2 diyabet hastalarında bakılmalıdır): TSH normal değilse, serbest-T4 bakılmalıdır. Tip 1 diyabette ilk tanıda otoimmün tiroidit yönünden anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (Anti-Tg) antikorları taranmalı, ayrıca metabolik kontrol sağlandıktan sonra TSH kontrolü yapılmalı, test normal ise 1-2 yılda bir ya da tiroid hastalığına ilişkin semptom oluştuğunda TSH tekrarlanmalıdır.
- Erişkinde EKG: Her yıl çekilmelidir.
- İdrar incelemesi (keton, protein, sediment): Her vizitte yapılmalıdır.
- Tip 1 diyabetli çocuk ve gençlerde gluten enteropatisine ilişkin antikorlar (serum IgA düzeyi normal olması koşulu ile doku transglutaminazına karşı antikorlar ile anti-endomisyum-IgA) araştırılmalı, antikor pozitif veya semptomatik olgular kesin tanı için endoskopi yapılmak üzere gastroenteroloğa sevk edilmelidir.

- Özellikle metformin kullanan erişkinlerde ve pernisiyöz anemi kuşkusu olan bireylerde gerektiğinde vitamin B12 düzeyi ölçülmelidir.
- Serum potasyum düzeyi: Özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-İ), anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) veya diüretik kullanan hastalarda yılda bir bakılmalıdır.

TABLO 2.1: Albuminürinin değerlendirilmesi

	Sabah ilk idrarda	24 saatlik idrarda	
	AKO (mg/g)	UAE (mg/gün)	UAE hızı (µg/dk)
Normoalbuminüri	<30	<30	<20
Mikroalbuminüri⁽¹⁾	30-300	30-300	20-200
Makroalbuminüri (Klinik albuminüri)	>300	>300	>200

⁽¹⁾Son 3-6 ayda yapılan 3 ölçümden en az 2'si normalden yüksek ise mikroalbuminüri kabul edilir. Son 24 saatte yoğun egzersiz yapılmışsa veya infeksiyon, yüksek ateş, konjestif kalp yetersizliği, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon varsa UAE yüksek çıkabilir.

UAE: Üriner albumin ekskresyonu (üriner albumin atılımı), AKO: Albumin/kreatinin oranı

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)

Kreatinin klirensi ile ölçülür. Klinik böbrek yetersizliği yoksa yaygın olarak kullanılan aşağıdaki formüllerden birisi ile tahmini GFR (estimated GFR; eGFR) hesaplanabilir.

Cockcroft-Gault formülü*

$$eGFR = [(140 - \text{Yaş}) \times \text{Ağırlık (kg)}] / [\text{Serum Kreatinin (mg/dl)} \times 88.4]$$

⁽¹⁾Kadınlarda 0.85 ile çarpılır.

Cockcroft formülü'nü bazı kaynaklar "GFR = [(140 - Yaş) x Ağırlık (kg)] / [Serum Kreatinin (mg/dl) x 72]" olarak önermektedir.

MDRD formülü

Alternatif olarak 'Diyetin Değiştirilmesi ve Böbrek Hastalığı (Modification of Diet and Renal Disease: MDRD) Çalışması'ndan çıkarılan MDRD formülü yardımı ile eGFR hesaplanabilir. Özellikle yaşlı diyabetlilerde Cockcroft formülüne göre daha doğru sonuç verdiği ileri sürülmüştür.

Kısıtlanmış MDRD denklemi ile tahmini GFR hesaplanması:

$$eGFR = 186 \times (\text{Serum Kreatinin} / 88.4)^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} \times (\text{Kadın ise } 0.742)$$

CKD-EPI formülü**

$$eGFR = 141 - \text{Min}[\text{Serum Kreatinin}/\kappa, 1]^{\alpha} \times \text{Maks}[\text{Kreatinin}/\kappa, 1]^{1.209} \times 0.993^{\text{Yaş}} \quad [\text{Kadın ise } \times 1.018]$$

**Serum kreatinin (mg/dl) için κ = kadın: 0.7, erkek: 0.9, α = kadın: -0.329, erkek: -0.411. Min: Minimum, Maks: Maksimum.

Bu üç formülde birisi ile eGFR'yi hesaplamak için aşağıdaki web adresinden yararlanılabilir:

[www.kidney.org/professionals/KDOQ/gfr_calculator - Calculators for Health Care Professionals - National Kidney Foundation]

2.4.1. | GLİSEMİK KONTROL

Evde kan glukoz takibi (SMBG)

- Evde kendi kendine glukoz ölçüm sıklığı hastaya göre belirlenmeli (bazal-bolus insülin tedavisi altındaki tip 1 diyabetliler, gebeler, insülin pompası kullanan diyabetliler ve kontrolsüz tip 2 diyabetlilerde her gün 3-4 kez; diğer tip 2 diyabetlilerde haftada 3-4 kez)
- Tokluk (postprandiyal) glisemi (PPG): Açlık ve öğün öncesi glukoz düzeyleri kontrol altında olduğu halde, A1C hedefine ulaşamayan diyabetlilerde, tokluk glisemisini düzenlemeye yönelik beslenme ve ilaç tedavisi uygulayan diyabetlilerde ölçülmelidir. Genel olarak PPG, bir ana öğünün başlangıcından (ilk lokmanın alınmasından) 2 saat sonra ölçülür. Gebelerde ise 1. st PPG ölçülmelidir.
- SMBG sonuçlarına göre TBT ve insülin/ilaç doz ayarlamaları öğretilmelidir.
- SMBG tekniği düzenli olarak gözden geçirilmeli, hastalara glukoz test striplerini usulüne uygun olarak kapalı kutuda ve serin bir ortamda muhafaza etmeleri gerektiği hatırlatılmalıdır.

Sürekli glukoz ölçüm sistemi (glukoz sensörleri)

Son yıllarda kullanımları giderek artan bu sistemlerin, özellikle tip 1 diyabetli hastalarda ve pregestasyonel diyabetlilerde, hastaların eğitimini kolaylaştırdığı, böylece daha iyi glisemik kontrol sağladığı gösterilmiştir (Bknz. Bölüm 10).

Uzun dönem glukoz kontrolü (A1C)

- A1C, tip 1 diyabetli ve insülin kullanan ya da glisemi kontrolü sağlanamamış olan tip 2 diyabetli hastalarda 3 ayda bir, kontrol altındaki tip 2 diyabetli hastalarda ise 6 ayda bir ölçülmelidir.
- A1C sonucu SMBG ile birlikte değerlendirilmelidir.

Bu konu ayrıntılı olarak Bölüm 4.1 ve 4.2’de açıklanmıştır.

2.4.2. | KAN BASINCI KONTROLÜ

Hedef KB

- Genel hedef $\leq 140/90$ mmHg olmalıdır. Koşulları uygun hastalarda evde KB izlemi önerilmelidir.
- KB ile birlikte kardiyovasküler (KV) risk faktörleri de dikkate alınmalıdır. Ciddi hipotansiyon riski bulunmayan, genç vakalarda kişinin tolere edebileceği daha düşük KB hedeflerine ($\leq 130/80$ mmHg) ulaşılmaya çalışılmalıdır.

Bu konu ayrıntı olarak Bölüm 16’da açıklanmıştır.

2.4.3. | LİPİD PROFİLİ

Son yıllarda açıklanan uluslararası lipid rehberlerinde, lipid düzeyleri yanında aterosklerotik KV hastalık (ASKVH) risk değerlendirmesi yapılması önerilmektedir.

Ölçüm sıklığı

- Yılda bir (hastaya göre değişebilir)
- Bu konu ayrıntılı olarak Bölüm 17’de açıklanmıştır.

2.5. | KOMPLİKASYONLAR

2.5.1. | KORONER ARTER HASTALIĞINI ÖNLEME

Diyabetli hastalarda, tip 2 diyabetlilerde daha belirgin olmak üzere KAH riski ve mortalitesi artmış, KAH prognozu kötüleşmiştir. Aşağıda KAH’yi önlemek için izlenecek yollar özetlenmiştir:

Anti-trombosit (anti-agregan) tedavi

- Diyabet ve makrovasküler hastalığı bulunan tüm erişkinlerde sekonder koruyucu olarak aspirin (75-150 mg/gün) kullanılmalıdır.
- 10 yıllık KV riski yüksek ($>10\%$) olan diyabetli bireylerde primer koruma olarak aspirin 75-150 mg/dl kullanılmalıdır. En az bir ek risk faktörü (ailesinde KVH öyküsü ya da kendisinde HT, dislipidemi veya mikroalbuminüri, sigara kullanımı) olan >50 yaş bireyler KV riski yüksek kişilerdir (Bknz. Bölüm 13.1).
- 21 yaşın altındaki diyabetlilere aspirin verilmemelidir (Reye sendromu riski!).
- 30 yaşın altındaki kişilerde aspirinin koruyucu rolü araştırılmamıştır.

Sigarayı bırakma

- Epidemiyolojik olgu-kontrol çalışmaları, sigara kullanımı ile sağlık riskleri arasında neden-sonuç ilişkisi olduğunu net bir şekilde ortaya koymuştur. Gelişmiş ülkelerde istatistikler, her 5 ölümden 1’inin sigara içilmesinden kaynaklandığını göstermektedir.
- Sigara en önemli, değiştirilebilir KV risk faktörüdür.
- Diyabetli hastalarda sigara, KVH morbiditesi ve erken mortalite riskini genel topluma oranla çok daha belirgin olarak artırmaktadır.
- Sigara ayrıca, makrovasküler komplikasyonların daha erken dönemde gelişmesi ve ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur.
- Bazı ileriye dönük çalışmalarda, sigaranın tip 2 diyabet gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Öte yandan, sigarayı bırakanlarda sigaranın kazandırdığı dudak alışkanlığını yenmek için abur-cubur gıdaların kontrolsüzce tüketilmesi kilo alımına ve diyabete yol açabilmektedir. Bu nedenle, sigara bırakma programlarında fiziksel aktivitenin artırılması ve sağlıklı beslenme gerekliliği üzerinde durulmalı ve hastalara diyetisyen desteği sağlanmalıdır.

- Diyabet ekibinin tüm üyeleri (hekim, hemşire, diyetisyen ve psikolog), diyabetli hastalara her fırsatta ve ısrarla sigarayı bırakmalarını tavsiye etmeli,
- Kullanılan sigara miktarı ve ne zamandır kullandığı sorgulanmalı,
- Sigaraya tekrar başlama riski olan hastalara bu durumu önlemek için destek verilmeli,
- Rutin diyabet bakımı/eğitimi programlarında etkisi kanıtlanmış sigarayı bırakma yöntemlerine de yer verilmelidir.
- Sağlık riskleri azaltılmış tütün ürünleri de (elektronik sigara, ısıtılmış tütün ürünleri, nikotin bantları vb.) zararlı oldukları için önerilmemektedir.

Sonuç olarak, sigaranın bırakılması yukarıda bahsedilen risklerin azaltılmasında etkili ve maliyet-etkin bir yaklaşımdır.

Tarama

1. KVH riski yüksek ve semptomatik olan hastalarda egzersiz stres test yapılmalıdır.
2. Hastalar gerektiğinde kardiyoloğa sevk edilmelidir.

Bu konu Bölüm 13.1 'de ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

2.5.2. | DİYABETİK RETİNOPATİ

Genel öneri

- Optimal glisemi ve KB kontrolü sağlanmalıdır.

Tarama ve izlem

- Tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya puberteden itibaren, tip 2 diyabette tanıdan itibaren yılda bir göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Muayene bulguları normalse 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir.
- Persistan mikroalbuminüri saptanan hastalarda retinopati riski yüksektir, bu sebeple mikroalbuminürlü hastalarda göz dibi incelemesi daha sık aralıklarda yapılmalıdır.
- Gebelik planlayan diyabetli kadında gebelikten önce göz dibi ve gerekirse diğer muayeneler, ilk trimesterde ve sonra gerektiği sıklıkta yapılmalıdır.

Bu konu ayrıntı olarak Bölüm 13.2.1 'de açıklanmıştır.

2.5.3. | DİYABETİK NEFROPATİ

Genel öneri

- Glisemi ve KB kontrolü sağlanmalıdır.

Tarama

1. Albuminüri (AKO veya UAE):
 - Diyabet süresi ≥ 5 yıl olan tip 1 diyabetlilerde,
 - Tüm tip 2 diyabetlilerde yılda bir ölçülmelidir.

2. Serum kreatinin yılda bir ölçülerek eGFR hesaplanmalıdır.

Bu konu ayrıntı olarak Bölüm 13.2.2’de açıklanmıştır.

2.5.4. | DİYABETİK AYAK SORUNLARI

Genel öneri

- Multidisipliner yaklaşım esastır. Ayakların detaylı muayenesi ve vasküler değerlendirme yapılmalı, hastalar ayak bakımı ve diyabetik ayaktan korunma konusunda eğitilmelidir.

Amputasyon riski yüksek kişiler

- Periferik duyuşal nöropatisi olan,
- Ayak biyomekaniği bozulmuş,
- Basınç artışı bulguları (kallus altında eritem, kanama) olan,
- Kemik deformitesi bulunan,
- Periferik arter hastalığı (ayak nabızlarının zayıf alınması ve kaybolması) olan,
- Ülser veya amputasyon öyküsü olan,
- Ağır tırnak patolojisi bulunan hastalardır.

Bu konu ayrıntılı olarak Bölüm 14’de açıklanmıştır.

2.6. | EĞİTİM

Eğitim hem tip 1 hem de tip 2 diyabet tedavisinin bel kemiğini oluşturur. Diyabet tanısını takiben hastalar bir diyabet merkezine sevk edilmeli ve glisemi kontrolü sağlandıktan sonra hekim, hemşire ve beslenme uzmanının vereceği eğitim programlarına dahil edilmelidir. Eğitim düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Eğitim ile diyabetli bireye aşağıdaki beceriler kazandırılmalıdır.

Tip 1 diyabetli hasta

- Neyi ne zaman yiyeceğini,
- Egzersiz esnasında ve sonrasında ne yapacağını,
- Günde 4-8 defa SMBG yapmayı,
- Günde 2-5 kez insülin enjeksiyonu yapmayı,
- Hipoglisemi belirtileri ve tedavisini,
- Gereğinde glukagon enjeksiyonu yapmayı,
- Hipoglisemi veya hiperglisemi korkusuna bağlı anksiyete ile baş etmeyi,
- Mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinden kaynaklanan anksiyete ile mücadele etmeyi,
- Mikrovasküler komplikasyonlardan korunmayı,
- Ayak bakımını,
- Araya giren hastalıklar ve özel durumlarda diyabetini nasıl regüle edebileceğini, ne zaman sağlık ekibi ile iletişim kurması gerektiğini,

- Reprodüktif yaşlardaki kadın diyabetliler kontrasepsiyon yöntemlerini uygulamayı ve gebelikte glisemik kontrolün önemini bilmek zorundadır.

Tip 2 diyabetli hasta

- Kilo kaybı sağlamaya yönelik sağlıklı ve dengeli beslenmenin önemini,
- Fiziksel aktivitesini nasıl artıracacağını,
- Tedaviye uygun sayıda ve zamanda SMBG uygulamayı,
- Kullandığı antidiyabetik ilaçların ne zaman alınacağını,
- Hastalığın doğal seyri gereği, süreç içinde insülin gereksiniminin olabileceğini,
- Eşlik eden diğer sorunlarının diyabetini etkileyebileceğini,
- Gereğinde insülin injeksiyonu yapmayı,
- Hipoglisemi belirtileri ve tedavisini,
- Mikro ve makrovasküler komplikasyonlardan korunmayı,
- Ayak bakımını,
- Araya giren hastalıklar ve özel durumlarda diyabetini nasıl regüle edebileceğini, ne zaman sağlık ekibi ile iletişim kurması gerektiğini,
- Reprodüktif yaşlardaki kadın diyabetliler kontrasepsiyon yöntemlerini uygulamayı ve gebelikte glisemik kontrolün önemini bilmek zorundadır.

Tip 1 ve tip 2 diyabetli tüm hastalara diş ve diş eti hastalıkları hakkında bilgi verilmeli ve yılda bir diş hekimi kontrolü önerilmelidir. Ayrıca tüm diyabetli hastalara aşı uygulamaları ve zamanlaması konusunda bilgi verilmelidir (Bknz. Bölüm 15.8).

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Diyabetlilere ve aile bireylerine diyabet öz-yönetiminde bilgi ve becerilerini artırmak üzere uygun zamanlamada diyabet eğitimi verilmelidir (A).
2. Tüm diyabetlilere ve aile bireylerine evde PG ölçümü (SMBG) yapmaları öğretilmeli ve PG sonuçlarına uygun tedavi değişikliklerini yapabilmeleri için eğitim verilmelidir (A).

KAYNAKLAR

1. Ellis S, Speroff T, Dittus R, et al. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. Patient Educ Couns 2004;52:97-105.
2. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KMV. Effectiveness of self management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care 2001;24:561-7.

2.7. | DİYABETİN TANI VE TAKİBİNDE RUTİN PARAMETRELER

Tablo 2.2’de diyabet tanısı konulduğunda ve takip esnasında rutin olarak, anamnez alınırken hangi sorgulamaların yapılacağı; Tablo 2.3’de ise başlangıçta ve takip sürecinde hangi fizik muayene ve konsültasyonların yapılacağı ve laboratuvarından hangi testlerin ne sıklıkta isteneceği özetlenmiştir.

TABLO 2.2. Diyabetli hastalarda tanı sırasında ve izlem sürecinde sorgulanması gereken parametreler*

	Tanıda	Her kontrolde (3-6 ayda bir)	Yılda bir
YAŞAM TARZI VE ALIŞKANLIKLAR			
Fiziksel aktivite	✓	✓	✓
Beslenme alışkanlıkları	✓	✓	✓
Uyku	✓		✓
Tütün kullanımı	✓		✓
Alkol kullanımı	✓		✓
ÖZ GEÇMİŞ			
Diyabet başlangıç şekli	✓		
Daha önceki diyabet tedavileri	✓	✓	✓
Diyabete bağlı hastane yatışları	✓	✓	✓
Mikro/makrovasküler kompl.	✓	✓	✓
Ciddi hipoglisemi	✓	✓	✓
Otoimmün hastalık	✓	✓	✓
Depresyon	✓		✓
Eşlik eden diğer hastalıklar	✓	✓	✓
Ameliyatlar	✓		✓
Kadınlarda reproduktif yaşam**	✓		✓
AŞILAMA ÖYKÜSÜ			
Mevsimsel grip	✓		✓
Pnömoni	✓		
Hepatit B	✓		
Diğer	✓		
SOY GEÇMİŞ			
Ailede diyabet	✓		✓
Ailede hipertansiyon	✓		✓
Ailede erken ASKVH	✓		✓
Ailede otoimmün hastalık	✓		✓

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık. *Açıklamalar için ilgili bölümlere bakınız.

**Reproduktif yaşam: menstrüel siklus, menapoz, polikistik over sendromu, gestasyonel diyabet, obstetrik öykü vb.

TABLO 2.3. Diyabetli hastalarda tanı sırasında ve izlem sürecinde değerlendirilmesi gereken muayene, konsültasyon ve laboratuvar parametreleri*

	Tanıda	Her kontrolde (3-6 ayda bir)	Yılda bir
FİZİK MUAYENE VE KONSÜLTASYONLAR			
Boy/kilo/BKİ	✓	✓	
Bel çevresi	✓		✓
Kan basıncı	✓	✓	
Sistemik muayene	✓	✓	
Göz dibi muayenesi	✓		✓
Ayak/nabız muayenesi	✓	✓	
Sinir sistemi muayenesi	✓		✓
Tiroid muayenesi	✓		✓
Diş muayenesi	✓		✓
Diyetisyen muayenesi	✓	✓	
LABORATUVAR MUAYENESİ			
APG/random glukoz	✓	✓	
SMBG	✓	✓	
A1C	✓	✓	
Serum kreatinin/eGFR	✓	✓	
Lipid paneli	✓		✓
ALT	✓		✓
K	✓		✓
Tam idrar tahlili	✓	✓	
Albuminüri (spot AKO)	✓		✓
TSH	✓		✓
Anti-TPO	✓		
B12-vitamiini	✓		✓
25OHD-vitamiini	✓		
EKG	✓		

BKİ: Beden kütlesi indeksi, APG: Açlık plazma glukoz, SMBG: Evde glukoz takibi (self monitoring of blood glucose), A1C: Glükosillenmiş HbA1c, eGFR: Tahmini glomerular filtrasyon hızı, ALT: Alanin amino transferaz, K: Potasyum, AKO: İdrarda albumin kreatinin oranı, TSH: Tiroid uyarıcı hormon (tirotropin), Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz antikor. *Açıklamalar için ilgili bölümlere bakınız.

03

DİYABETLİ HASTALARIN HASTANEYE YATIRILMA İLKELERİ

3.1. | AKUT METABOLİK KOMPLİKASYONLAR

Aşağıdaki durumlarda hasta, mutlaka hastaneye yatırılarak izlenmelidir.

Diyabetik ketoasidoz (DKA)

- Plazma glukoz >250 mg/dl, arteriyel pH <7.30 , serum bikarbonat <15 mEq/l ve orta/ağır derecede ketonüri ve ketonemi vardır.

Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)

- Mental durum bozukluğu vardır, ağır hiperglisemi (PG >600 mg/dl) ve serum ozmolalitesi artmıştır (>320 mOsm/kg).

Ciddi hipoglisemi ve nöroglükopeni

- PG <50 mg/dl iken, hipoglisemi tedavisine rağmen bilinç bozukluğunun hızlı bir şekilde düzelmemesi, hipoglisemiye veya hipoglisemi şüphesine bağlı koma, konvülsiyon, davranış bozukluğu (dezoryantasyon, ataksi, motor koordinasyon kaybı, konuşma bozukluğu vb.) saptanması ciddi hipoglisemi ve nöroglükopeni olarak yorumlanmalıdır.

3.2. | KONTROLSÜZ DİYABET

Diyabetli hastalarda aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birinin varlığında, sebepleri araştırmak ve tedaviyi sağlamak için hospitalizasyon düşünülmelidir.

- Sıvı kaybına eşlik eden hiperglisemi
- Metabolik bozulma ile ilişkili sürekli ve dirençli hiperglisemi
- Ayaktan tedaviye dirençli, tekrarlayan açlık hiperglisemisi (>300 mg/dl) veya A1C'nin 'normal üst sınır'ın iki katından yüksek (A1C >11) olması
- Tedaviye rağmen tekrarlayan, ağır hipoglisemi (<50 mg/dl) atakları
- Sık tekrarlayan hipoglisemi (<50 mg/dl) ve açlık hiperglisemisi (>300 mg/dl) atakları gibi metabolik dengesizlik durumu
- İnfeksiyon ya da travma gibi presipitan bir neden olmaksızın tekrarlayan DKA atakları
- Metabolik kontrolü bozan ve ayaktan kontrol edilemeyen ciddi psikososyal sorunlara bağlı olarak okul ya da iş yaşamının aksaması

Ayrıca aşağıda sıralanan bazı durumlarda da hospitalizasyon gerekebilir.

- Diyabete bağı retinal, renal, nörolojik ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili akut olaylarda, ya da bu sorunlarla ilişkili tetkik ve tedavinin yatırılarak yapılması gereken durumlarda
- Diyabetin mevcut diğler sağılık sorunlarını artırdığı durumlarda
- Gebelik gibi hızlı metabolik kontrol sağılamanın gerektiğı durumlarda
- Diğler sağılık sorunlarına veya onların tedavilerinde kullanılan ilaçlara (örn. yüksek doz glukokortikoid gibi) bağı olarak metabolik kontrolün bozulduğı durumlarda.

04

DİYABETLİ HASTALARDA GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

4.1. | GLİSEMİK HEDEFLER

Halen geniş çapta kabul gören önerilere göre erişkin ve gebe diyabetliler için glisemik kontrol hedefleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonları veya eşlik eden diğer hastalıklar var ise ya da diyabet kontrolü uzun süredir kötü ise daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir. Bu durumda A1C hedefi %8.5’a kadar (69 mmol/mol) olabilir.

TABLO 4.1: Glisemik kontrol hedefleri

	Hedef*	Gebelikte
A1C	≤%7 (53 mmol/mol)	%6-6.5 (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	<95 mg/dl
1.st PPG**	-	<140 mg/dl*** (tercihen <120 mg/dl)
2.st PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

*Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşam beklentisi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları, renal fonksiyonlarda azalma ve eşlik eden diğer hastalıklarına göre belirlenmeli, gerekirse daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.

**PPG ölçümü için öğüne başladıktan sonraki süre dikkate alınır (öğünü bitirdikten sonraki değil)

***Gebelerde öğün sonrası 1.st PG takip edilmelidir.

[A1C: HbA1c, APG: Açlık plazma glukoz, 1.st PPG ve 2.st PPG: 1.st ve 2.st postprandiyal plazma glukoz]

4.1.1. | ÖZEL GRUPLARDA GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

Çocuk ve adolesanlar

- Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda A1C hedefi <%7 (53 mmol/mol) olmalıdır. Glisemik hedefler hasta ve ailesinin gereksinimleri ve durumuna göre bireyselleştirilmelidir.
- Hipoglisemi semptomlarını ifade edemeyen veya sık hipoglisemiye giren hastalar için daha az sıkı HbA1c hedefleri [örneğin, <%7.5 (58 mmol / mol)] uygun olabilir.

Yaşlılar veya yaşam beklentisi kısa olan hastalar

- İleri yaştaki kişilerde, 10 yıllık yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, hipoglisemi riski yüksek, uzun süredir kontrolsüz diyabeti olan, diyabete bağlı ilerlemiş komplikasyonları olan ve eşlik eden hastalıkları bulunan diyabetlilerde sıkı metabolik kontrol önerilmez. Sonuçları 2007 ve 2008 yıllarında açıklanan ACCORD ve VADT çalışmalarında, yaşlı ve diyabet süresi 10 yılın üzerinde olan gruplarda sıkı metabolik kontrolün KV olay riskini artırdığı ve risk artışının hipoglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesinde hastanın kronolojik yaşının ötesinde yaşam beklentisi de dikkate alınmalıdır:
 - Yaşam beklentisi >15 yıl ve majör komorbidite yok ise $A1C < 7\%$ (53 mmol/mol)
 - Yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta derecede komorbidite var ise $A1C < 7.5-8.0\%$ (58-64 mmol/mol)
 - Yaşam beklentisi <5 yıl ve majör komorbidite var ise $A1C < 8.0-8.5\%$ (64-69 mmol/mol) olarak hedeflenebilir.
- Yaşlı diyabetli hastalarda, komplikasyonlar ve komorbid hastalıklar diğer riskler de dikkate alındığında, hipoglisemi riski düşük dinç hastalarda $A1C$ hedefinin $< 7.0-7.5\%$ (53-58 mmol/mol) olması; buna karşılık hipoglisemi ve diğer riskleri yüksek, bakıma ihtiyaç duyan hastalarda $A1C$ 'nin $< 8.0-8.5\%$ (64-69 mmol/mol) hedeflenmesi önerilmektedir.

Gebelik planlayan diyabetli kadınlar

- Hedef $A1C$, pre-konsepsiyon döneminde non-diyabetik normal üst sınırın maksimum 2 standart sapma üstünü aşmamalı, tercihen $< 6.0\%$ (42 mmol/mol) hedeflenmeli, bu hedefe ulaşılıyorsa $< 6.5\%$ (48 mmol/mol) düzeyi mümkün olduğunca sağlanmalıdır.

4.1.2. | **A1C ÖLÇÜMÜ VE DEĞERLENDİRME**

Ölçümden önceki ortalama 3 aylık dönemdeki ortalama plazma glukoz düzeyini yansıtır. $A1C$ testi için hastanın aç olması gerekmez, günün herhangi bir saatinde yapılabilir.

DCCT çalışmasında kullanılan 'yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC)' yöntemine göre normal sınırlar $\%4.0-6.0$ (20-42 mmol/mol) arasındadır. DCCT çalışmasına göre standardize edilmiş olan bu yöntemde $A1C$ 'nin non-diyabetik üst sınırı (ortalama $\%5.9 + 2$ standart sapma) $\%6.0$ (42 mmol/mol) 'yı aşmamalıdır.

Bu çalışmaya dayanarak normal bir kişide ortalama kan glukoz düzeyinin 100 mg/dl olduğu ve bu değer ortalama $\%5$ (31 mmol/mol) civarında $A1C$ 'ye karşılık geldiği varsayılmış ve $\%5$ 'in üzerindeki her $\%1$ 'lık $A1C$ artışının ortalama glukozu 35 mg/dl (yaklaşık 2 mol/l) yükselteceği hesaplanmıştır. Buna göre $A1C$ $\%10$ (86 mmol/mol) olan bir hastanın son 3 aylık ortalama glukoz düzeyi tahmini olarak $100 + (5 \times 35) = 275 \text{ mg/dl}$ olmalıdır. DCCT çalışmasının ortalama glukozu, olması gerektiğinden biraz daha yüksek yansıttığı sanılmaktadır. Son 3 aylık glukoz ortalamalarını gerçeğe daha yakın olarak belirlemek için 'A1C' den Türetilen Ortalama Glukoz' (ADAG) çalışması yapılmıştır. 2008 yılında sonuçları açıklanan bu çalışmaya göre standardize edilmiş ölçümlerde $A1C$ 'ye karşılık gelen tahmini ortalama glukoz düzeyleri, aşağıdaki regresyon formülü ile hesaplanabilmektedir.

$$\text{'ADAG ortalama glukoz} = 28.7 \times A1C - 46.7'$$

Ortalama glukoz düzeyleri, ilgili web sitesinden otomatik olarak da hesaplanabilir (<http://professional.diabetes.org/eAG>).

Öte yandan IFCC uzmanları, dünya genelinde A1C'nin halen NGSP (%) birimi yerine, 'mmol/mol' birimi ile ifade edilmesine geçilmesini önermektedir. İngiltere ve ilişkili olduğu diğer ülkelerde bu uygulamaya geçilmiştir. Bazı ülkelerde ise, laboratuvarların sonuç raporlarında her iki birimin birlikte verilmesine başlanmış ve önümüzdeki birkaç yıl içinde yalnızca 'mmol/mol' biriminin kullanılmasına karar verilmiştir. Ülkemizde de bir çok laboratuvar da her iki birim rapor edilmektedir.

A1C'nin '%' biriminden 'mmol/mol' birimine dönüştürülmesi için geliştirilen regresyon formülü aşağıda verilmiştir:

$$'IFCC-A1C (mmol/mol) = [DCCT-A1C (\%) - 2.15] \times 10.929'$$

A1C'yi 'mmol/mol' birimine otomatik olarak dönüştürmek için aşağıdaki web sitesinden yararlanılabilir:

<https://www.diabetes.co.uk/hba1c-units-converter.html>

Buna göre A1C için hedef olarak kabul edilen %7'nin karşılığı 53 mmol/mol ve non-diyabetik referans sınır olan %4-6'nın IFCC birimi ile karşılığı ise 20-42 mmol/mol'dür.

TABLO 4.2: A1C ile ortalama glisemi ilişkisi ve A1C'nin NGSP ve IFCC birim karşılıkları

NGSP - A1C (%)	DCCT ortalama glukoz (mg/dl)	ADAG* ortalama glukoz (mg/dl)	IFCC - A1C** (mmol/mol)
5	100	97	31
6	135	126	42
7	170	154	53
8	205	183	64
9	240	212	75
10	275	240	86
11	310	269	97
12	345	298	108

NGSP: National Glucose Standardization Program, A1C: HbA1c, DCCT: Diabetes Control and Complications Trial, ADAG: A1C-derived average glucose, IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

*ADAG ortalama glukoz = $28.7 \times A1C - 46.7$

**A1C (mmol/mol) = $[A1C (\%) - 2.15] \times 10.929$

Kaynaklar: Hoelzel W, et al. Clin Chem 2004;50:166-74
Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Diabetes Care 2008;31:1473-8.

Tablo 4.2'de DCCT ve ADAG çalışmalarında A1C'ye karşılık gelen tahmini ortalama 3 aylık glukoz düzeyleri ve NGSP'nin '%' birimi ile ifade edilen A1C'nin IFCC'ya göre 'mmol/mol' birimi ile karşılıkları görülmektedir.

- A1C'nin %50'si son bir ayda, %30'u ölçümden önceki ikinci ayda ve geri kalan %20'si ölçümden önceki üçüncü ayda oluşan glisemik değişiklikleri yansıtır.
- A1C arttıkça açlık gliseminin katkısı daha çok artar. Buna karşılık A1C normale yakınsa tokluk gliseminin katkısı daha ön plandadır.
- A1C glisemik değişkenlik (varyabilite) ve hipoglisemileri yansıtmaz.
- Tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde yapılan çalışmalar, özellikle mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin glisemik kontrol derecesi ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Tablo 4.3). A1C normale ne kadar yakın ise komplikasyon riski o derece düşüktür.

- Glisemik kontrol hedeflerine ulaşıncaya kadar 3 ayda bir, stabil hastalarda ise 6 ayda bir A1C ölçülmelidir.
- A1C ölçümünde, eritrosit ömrünü etkileyen hemolitik ve diğer anemiler, glukoz-6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, yeni yapılan kan transfüzyonu, eritropoezi etkileyen ilaç kullanımı, son dönem böbrek yetersizliği ve gebelik gibi durumlarda hastanın gerçek glukoz ortalaması ile A1C arasında uyumsuzluk olabilir.

Tablo 4.3: A1C'yi %1 düşürmenin komplikasyon ve ölüm risklerini azaltma oranları

Tip 1 diyabet (DCCT)	Tip 2 diyabet (UKPDS)
Retinopati riski %35	Diyabete bağlı ölüm %25
Nefropati riski %24-44	Tüm nedenlere bağlı mortalite %7
Nöropati riski %30	Miyokard infarktüsü riski %18
-	Mikrovasküler kompl. riski %35

Kaynaklar: DCCT Research Group. NEJM 1993;329:977.
UKPDS Group. Lancet 1998;352:837.

4.1.3. | FRUKTOZAMİN

Plazmadaki glikozillenmiş proteinleri (%90 glikozillenmiş albumin) gösterir. Ölçümden önceki 1-3 haftalık glukoz kontrolünü yansıtır.

A1C ölçümünün güvenli sonuç vermediği bazı hemoglobinopatilerde tercih edilebilir. Kısa süreli glukoz kontrolünü değerlendirmek amacı ile gebelikte tercih edilmesi önerilmişse de, standardizasyonunun yeterli olmaması nedeni ile diyabet takibinde genel olarak kullanımı kısıtlı bir testtir.

4.1.4. | KETONÜRİ VE KETONEMİ TESTLERİ

Keton cisimleri

- β -hidroksi bütirik asit, asetoasetik asit ve aseton
- Yağ metabolizmasının yan ürünleridir. Keton cisimlerinin varlığı insülin eksikliği nedeniyle gıdaların iyi metabolize edilemediğini veya yetersiz KH alımını düşündürür (açlıkta hafif keton görülebilir).
- İdrar/kanda fazla keton bulunması DKA'yı düşündürür veya DKA'nın habercisi olabilir.
- Tip 1 diyabet, pregestasyonel diyabet ve GDM'de izlenmelidir.

Yöntem

- Test striplerini (çubuklarını) idrara batırma ile aseton, çubuk üzerine kan damlatma yöntemi ile β -hidroksi bütirik asit kalitatif olarak ölçülebilir.
- İdrar stripleri ile yapılan test, -/+ 'dan ++++ 'e dek derecelendirilmiş sonuç verir. Uzun açlıkta veya çok düşük miktarda karbonhidratla beslenme durumunda idrarda -/+ veya + keton saptanabileceği dikkate alınmalı, hafif keton pozitifliğinin hiperglisemiye bağlı metabolik dekompanseasyon olmayabileceği bilinmelidir.
- Keton ürünlerinin daha erken dönemde gösterilmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından kanda keton seviyesi ölçümü daha yararlıdır. İdrar ketonu geç negatifleştiği için, idrar stribi ile ketoasidoz takibi yanıltıcı olabilir.

Ne zaman ölçülmeli?

- PG >300 mg/dl (gebelikte PG >200 mg/dl) olduğunda
- SGLT-2İ kullanan hastalarda kan şekeri normal sınırlarda olsa bile şüpheli durumlarda
- Organizmada stres yaratan akut hastalık, travma ve operasyonlarda
- Hiperglisemi semptomlarına bulantı, kusma, karın ağrısı ve ateş eşlik ettiğinde; ayrıca solukta aseton kokusu hissedildiğinde ketona bakılmalıdır.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Tip 1 diyabetli veya kontrolsüz tip 2 diyabetli bireylerde ya da tedavi değişikliği yapıldığında A1C düzeyi 3 ayda bir ölçülmelidir (D). A1C gereğinde (örn. gebelikte) daha sık bakılabilir (D).
2. Glisemik kontrolü yeterli, yaşam tarzı stabil ve tedavisi uygun olan erişkin hastalarda A1C ölçüm sıklığı 6 ayda bir olabilir (D).
3. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda uzun-dönem komplikasyonların azaltılması için glisemik hedefler hastanın özelliklerine ve klinik durumuna uygun olarak bireysel bazda belirlenmelidir (D).
4. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda, hipoglisemi riskini artıran özel bir durum yoksa, yaşam beklentisi yeteri kadar uzun ise, mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için A1C hedefinin $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) olarak belirlenmesi tercih edilmelidir (A). Hipoglisemi riski düşük olan genç hastalarda, gebelik planlayan veya gebe olan uygun hastalarda A1C hedefi $\leq 6.5\%$ (48 mmol/mol) olabilir (C).
5. Tip 1 diyabetlilerde makrovasküler komplikasyonların azaltılması için A1C'nin düşürülmesi hedeflenmelidir (C).
6. KVH riski yüksek hastalarda, A1C'nin düşük tutulması ile sağlanacak yarar, hipoglisemi ve mortalite risklerini artırmamalıdır [Hipoglisemi için: (A); KV riski yüksek hastalarda mortalite için: (A)].
7. Diyabetli bireylerde A1C $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) hedefini sağlamak için:
 - APG ve öğün öncesi PG düzeyleri 80-130 mg/dl [tip 1 diyabet için: (B); tip 2 diyabet için: (B)].
 - 2.st PG düzeyleri <160 mg/dl civarında tutulmalıdır [tip 1 diyabet için: (D); tip 2 diyabet için: (D)].
8. Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda A1C hedefi $< 7\%$ (53 mmol/mol) olmalıdır. Hasta ve ailesinin gereksinimleri ve durumuna göre glisemik hedefleri bireyselleştirilmelidir (B).
9. Diyabet dışı herhangi bir sağlık sorunu olmayan, fonksiyonel kapasitesi normal yaşlılarda A1C hedefi $< 7.5\%$ (53-58 mmol/mol) olmalıdır. Eşlik eden hastalıkları, nörobilişsel fonksiyonu bozulmuş ya da fonksiyonel kapasitesi sınırlı bakım hastalarında A1C hedefi $< 8.0-8.5\%$ (64-69 mmol/mol) olmalıdır (C).
10. Tip 1 diyabetlilerde akut hastalık durumlarında PG >300 mg/dl olduğunda ve gebelerde PG >200 mg/dl olduğu zaman kanda veya idrarda keton testi yapılmalıdır (D).
11. Keton cisimlerinin daha erken gösterilmesinde ve tedavi yanıtının takibinde, şartlar uygun ise kanda keton ölçümü tercih edilmelidir (B).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1):163-182.
2. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020;43(Suppl 1):66-76.
3. Bektaş F, Eray O, Sari R, et al. Point of care blood ketone testing of diabetic patients in the emergency department. Endocr Res 2004;30:395-402.
4. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003;26:881-5.
5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Eng J Med 2005;353:2643-53.
6. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28:103-17.
7. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. New Engl J Med 2008;358:2560-72.
8. 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 1993;329:977-86.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
10. Woerle HHJ, Neumann C, Zschau S, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. Diab Res Clin Pract 2007;77:280-5.

4.2. | EVDE GLUKOZ TAKİBİ (SELF MONITORING OF BLOOD GLUCOSE)

- Tip 1 diyabette evde glukoz takibi (SMBG), tedavinin bütünleyici bir parçası olarak uygulanmalıdır.
- Çoklu doz insülin tedavisinde günde 3-4 kez SMBG yapılmalıdır.
- İnsülin pompası kullanan kişiler tercihen her öğün öncesinde ve sonrasında, gece yatmadan önce, egzersiz öncesinde, gerektiğinde postprandiyal dönemde ve sabaha karşı SMBG yapılmalıdır.
- Özellikle insülin kullananlar başta olmak üzere, tüm diyabetlilerde hipoglisemi kuşkusu varsa kan glukoz düzeyi ölçülmeli ve öncelikle hipoglisemi tedavisini takiben güvenli normoglisemik değerlere ulaşıldığından emin oluncaya kadar kan glukoz düzeyi izlenmelidir.
- Major tedavi değişikliklerinde ve araya giren hastalık durumlarında SMBG sıklığı artırılmalıdır.
- Gebelik planlayan veya halen gebe olan diyabetlilerde SMBG sıklığı artırılmalıdır. Gebelerde açlık ve öğünlerden 1 saat sonraki postprandiyal glisemi izlenmelidir.
- Günde 1-2 doz insülin veya OAD kullanan ya da TBT (diyet) ile izlenen diyabetlilerde glisemik hedeflere ulaşmakta SMBG yararlıdır. Tip 2 diyabetlilerde SMBG sıklığı ve zamanlaması konusunda görüş birliği yoktur, hastanın ihtiyacına göre belirlenmelidir.
- Postprandiyal glisemik hedeflere ulaşmak için SMBG'den yararlanılabilir.
- Hastaya SMBG eğitimi verilmeli ve SMBG tekniği ve ölçüm sonuçlarını tedaviye yansıtabilme kabiliyeti rutin olarak gözden geçirilmelidir.
- **Sürekli cilt altı glukoz izlem sensörleri (CGM: continuous glucose monitoring):** İnsülin pompası kullanan genç ve teknolojiye yatkın kişilerde SMBG'ye ilave yarar sağlayabilir. SMBG ve CGM sonuçlarının diyabet yönetimine entegre edilmesi, tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktiviteyi yönlendirmek, hipoglisemiyi önlemek ve ilaçları dozlarının uyarı için yararlı olabilir. Özellikle hipoglisemik semptomların farkına varamayan (hypoglycemia unawareness), tekrarlayan ciddi veya gece hipoglisemik atakları olan vakalarda CGM kullanılması, hipoglisemilerin azaltılmasında faydalı olabilir.

- CGM, SMBG'ye ek olarak kullanıldığında; diyabet ve gebelikte HbA1c hedeflerine ulaşılmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, T1D'le komplike olan gebelikte makrozomi ve neonatal hipoglisemiyi azaltabilir.
- Görsel ipuçları içeren, standartlaştırılmış, tek sayfalık glikoz raporları "Ambulatuvar Glikoz Profili (AGP)" gibi tüm CGM cihazları için standart bir çıktı olarak düşünülmelidir. Böylelikle CGM ölçümlerinin klinik yorumlanmasında kolaylık sağlanacaktır.
- Bu konu Bölüm 10'da daha ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. İnsülin kullanan diyabetli bireylerde SMBG diyabet öz-yönetiminin esas bileşenlerinden biridir [tip 1 diyabetliler için: (A); tip 2 diyabetliler için (C)].
2. Uluslararası otoriteler (örneğin IFCC veya NGSP) tarafından onaylanmış ve PG düzeylerine göre kalibre edilmiş glukoz ölçüm cihazları kullanılmalı, cihazın doğru ölçüm yaptığından emin olmak için en azından yılda bir kez ve ayrıca kuşku durumlarında açlık venöz plazma ile eş zamanlı ölçüm yapılmalıdır (D).
3. Tip 1 diyabetliler, gebe (GDM veya pregestasyonel) diyabetliler ve bazal-bolus insülin tedavisi kullanan tip 2 diyabetli hastalarda günde 3-4 kez öğün öncesi kişiye göre gerektiğinde öğün sonrasında, ayrıca haftada bir gün gece, yatarken ve ayda bir gün sabaha karşı st 02-04 arasında ölçüm yapılmalıdır [tip 1 diyabetliler için: (A); tip 2 diyabetliler için (C); gebe diyabetliler için: (D)].
4. Yalnızca bazal insülin ile birlikte OAD kullanan tip 2 diyabetli hastalarda, en azından günde 1 kez ve değişik zamanlarda SMBG yapılmalıdır (D).
5. TBT ve OAD ile izlenen tip 2 diyabetlilerde, glisemik kontrol düzeyi, tedavi şekli ve kişisel özelliklere göre haftada 3-4 kez SMBG önerilmelidir (D).
6. Gebelerde, açlık ve 1.st tokluk PG ölçümleri tercih edilmelidir.
7. Tedavi değişikliği yapılan dönemlerde, akut hastalık ve özel durumlarda, ve ayrıca insülin pompası kullananlarda daha sık aralıklar ile SMBG yapılmalıdır (D).
8. CGM, tekrarlayan ciddi hipoglisemileri olan, insülin pompası kullanan kişilerde ve pregestasyonel diyabetli kadınlarda yararlı olabilir (D).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43(Suppl 1):183-192.
2. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. Am J Med 1991;90:450-9.
3. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Am J Med 2001;111:1-9.
4. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, et al; Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). Diabetes Care 2003;26:1759-63.
5. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2002;25:275-8.
6. Sheppard P, Bending JJ, Huber JW. Pre- and post-prandial capillary glucose self-monitoring achieves better glycaemic control than pre-prandial only monitoring. A study in insulin treated diabetic patients. Practical Diabetes Int 2005;22:15-22.

05

DİYABETTE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

5.1. | TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNDE GENEL İLKELER

Beslenme tedavisi, prediyabetin, diyabetin ve diyabetle ilişkili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde, tedavinin vazgeçilmez bileşenidir. Amerikan Diyetisyenler Derneği ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA), tip 1 ve tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde, GDM olgularının ise tanıyı izleyen ilk hafta içinde bir diyetisyene (mümkünse diyabet ekibinde bulunan bir diyetisyene) sevk edilmesini önermektedir. Tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ile beslenme öz yönetim eğitimi tanıyı izleyen ilk 6 ay içinde tamamlanan, her biri 45-90 dakika süren 3-6 viziti kapsar ve yaşam tarzı değişikliklerinin desteklenmesi ve tedavinin değerlendirilmesi için yıllık en az bir görüşme ile devam eder. Bireysel değerlendirmede saptanan gereksinimlere dayalı olarak ek görüşmeler gerekebilir.

TBT, dört temel uygulama basamağından oluşmaktadır:

1. Genel değerlendirme

Diyabetli bireye verilecek öneriler için ilk planda diyabet tipi, komplikasyon varlığı, kan glukoz kontrolünü sağlama durumu, antropometrik ölçümler, laboratuvar bulguları, verilen tıbbi tedavi, 24 saatlik veya üç günlük besin tüketimi, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi, diğer hastalıkların varlığı ve tedavisi, beslenme davranışında yapması gerekecek muhtemel değişikliklere hazır olma durumu, motivasyonu vb. parametreler bireysel olarak değerlendirilir ve kayıt edilir.

2. Beslenme tanısı koyma ve hedef saptama

Değerlendirme aşaması sonucunda beslenme tanısı belirlenir, beslenme davranışı ile ilişkili mevcut sorunlar saptanır. Beslenme tanısı gereksinime uygun olmayan karbonhidrat (KH) alımı, yağ alımının gereksinim düzeylerinden fazla olması, öğünden öğüne değişen KH alımı, glisemik indeksi yüksek besinlerin tüketim sıklığının fazlalığı vb. şeklinde belirlenir.

Tedavi hedefi bireyden bireye değişir. Bazı bireyler için hedef kan glukoz kontrolünü sağlamak iken bir başkası için kan lipid profili kontrolünü sağlamak, bir diğeri için ise vücut ağırlığının kontrolünü sağlamak olabilir. Beslenme tanısına ve bireysel tedavi hedeflerine yönelik ulaşılabilir ve uygulanabilir hedefler ve spesifik davranışlar diyetisyen ve diyabetli birey tarafından birlikte belirlenir.

3. Beslenme müdahalesi, beslenme öz yönetim eğitimi

Tedavinin en önemli bölümünü oluşturan beslenme müdahalesi bireyin beslenme davranışını değiştirmesine odaklıdır. Bireye uygun öğün planlama yöntemi (beslenme

piramidi, tabak modeli, değişim listeleri, KH sayımı) belirlenir. Sunulan öneriler prediyabetli veya diyabetlinin, bireysel gereksinimlerine, beslenme alışkanlıklarına, yaşam tarzına, gerekli değişiklikleri yapabilme yeteneğine ve değişime istekli olmasına uygun olmalıdır.

Beslenme öz yönetim eğitimi, saptanan hedefe ulaşmayı kolaylaştıracak, öğün planlama yönteminin uygulanmasını destekleyecek, diyabet ve beslenme tedavisi konusunda bilgi ve uygulama becerisi kazandıracak içerikte olmalıdır.

Beslenme eğitimine diyabetli bireyle birlikte özellikle mutfak alışverişini yapan, yemeği hazırlayıp pişiren ve yemek servisini yapan aile bireyinin katılımının sağlanması diyabetli bireyin beslenme alışkanlıklarını değiştirmesine katkı sağlar.

4. Tedavinin değerlendirilmesi

Uygulamaların ve klinik sonuçların değerlendirilmesi, mevcut sorunların saptanması ve çözümüne odaklanılması gereklidir. Besin tüketimi ile açlık ve tokluk kan glukozu izlem sonuçları bu aşamada birlikte değerlendirilir. Tıbbi tedavide mevcut değişikliklere göre gerekirse öğün zamanı ve öğün içeriği yeniden planlanır.

Uygulamaların değerlendirilmesinde beslenme tanısı ve tanıya yönelik tedavi hedefi değişebilir. Tanı ve tedavi hedefine uygun beslenme müdahalesi içeriğine karar verilerek gerekli öneriler ile birlikte beslenme öz yönetim eğitimi verilir ve hedefe ulaşım izlenir. Optimal çıktılar sağlanamadığında diyabetli bireyin davranışlarını 'uyumsuzluk' veya bireyi 'tedaviye uyumsuz' olarak tanımlayıp yargılamamalıdır. Bu yargılar, tedavi önerilerinin verilen emirler olarak kabul edilmesi gerektiğini ve diyabetli bireyin pasif, itaatkar bir tutumla bu emirleri takip etmekle yükümlü olduğunu ifade etmektedir. Diyabetli bireyle yargısal olmayan bir iletişim kurmak, bireyin öz yönetimi ile ilgili sorunlarını bildirme direncini en aza indirmekte yardımcı olabilir.

Tablo 5.1'de TBT için değerlendirme kriterleri ve değerlendirilmenin yapılacağı zaman görölmektedir.

TABLO 5.1: Tıbbi beslenme tedavisi için değerlendirme kriterleri

Kriter	Zamanlama
Öğün zamanlamasına uyumun kontrolü	Her kontrolde
Evde glukoz izlemi ve besin tüketimi kayıtlarının birlikte değerlendirilmesi	Her kontrolde
Davranış değişikliğinin kontrolü	Her kontrolde
Egzersiz uyumunun kontrolü	Her kontrolde
Kilo ve boy ölçümü	Kilo her kontrolde, boy yılda bir
APG ve PPG kayıtlarının 3 günlük besin tüketimi ile birlikte değerlendirilmesi	Her kontrolde
A1C tetkiki	3-6 ayda bir
Açlık lipid profili (LDL-kol., HDL-kol. ve TG) tetkiki	İlk hafta içinde, eğer yüksek ise 3-6 ay sonra; daha sonra yılda bir

TBT: Tıbbi beslenme tedavisi, APG: Açlık plazma glukoz, PPG: Postprandiyal plazma glukoz, A1C: Glükozillenmiş hemoglobin A1c, LDL-kol.: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-kol.: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid.

5.1.1. | **DİYABETİN ÖNLENMESİNDE VE TEDAVİSİNDE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNİN AMAÇLARI**

1. Genel olarak sağlıklı geliştirecek beslenme alışkanlıklarının oluşmasını sağlayarak ve uygulamaları destekleyerek;
 - Kan glukoz düzeylerinde,
 - Kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azaltacak lipid profilinde,
 - Kan basıncında (KB),
 - Vücut ağırlığında bireyselleştirilmiş hedefleri sağlamak ve korumak.
2. Besin ögesi alımını yaşam tarzına uygun şekilde modifiye ederek diyabetin kronik komplikasyonlarını önlemek veya komplikasyonların gelişme oranını azaltmak,
3. Bireyin kişisel ve kültürel tercihlerini, sağlık okur yazarlığını, sayısal okur yazarlığını, sağlıklı besine ulaşma imkanını, davranış değişikliği yapabilme yeterliliğini ve değişime istekliliğini dikkate alarak beslenme gereksinimlerini belirlemek.
4. Besin seçiminde bilimsel kanıtlarla desteklenmiş sınırlamaları yaparken yargılayıcı olmayan mesajlar vererek yemek yemenin zevkini sağlamak.
5. Makro veya mikro besin ögesi oranlarına ya da tek bir gıdaya odaklanan beslenme önerilerinden ziyade sağlıklı beslenme alışkanlıklarını geliştirecek öneriler vermek.
6. Tip 1 diyabetli gençler, tip 2 diyabetli gençler, diyabetli gebe veya emziren kadınlar ve yetişkinler için yaşamın değişik dönemlerinde gerekli besin gereksinimlerini karşılamak.
7. İnsülin veya insülin salgılatıcı ilaç kullananlarda akut hastalıklar sırasında diyabet tedavisi, hipogliseminin tedavisi ve önlenmesi ile birlikte egzersiz konusunda kendi kendini yönetme eğitimini sağlamaktır.

5.1.2. | **TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

- Prediyabetli veya diyabetli hastalara bireyselleştirilmiş TBT uygulanmalıdır. Bu tedavi, en iyi biçimde diplomalı bir diyetisyen tarafından verilebilir.
- Beslenme eğitimi prediyabetli veya diyabetli kişinin bireysel ihtiyaçlarına, gerekli değişiklikleri yapabilirlik durumuna, değişime istekliliğine duyarlı olmalıdır.

TBT için toplamda 3-11 görüşmenin 2-16 saat içinde gerçekleştirilmesi vasıtası ile, tedavide kullanılan bir çok ilaca benzer şekilde, ilk 6 ayda A1C düzeylerinde belirgin iyileşme sağlanabilir. A1C'deki bu azalma Tip 1 diyabetli bireylerde %1-1.9, tip 2 diyabetli bireylerde %0.3-2 olarak bildirilmiştir. TBT ile hiperlipidemisi olan bireylerde yağ alımı %5-8, doymuş yağ alımı %2-4 ve enerji alımı 232-710 kkal azalmakta ayrıca trigliserid düzeyleri %11-31, LDL- kolesterol düzeyleri %7-22, ve total kolesterol düzeyleri %7-21 oranında azalmaktadır. Prediyabetli bireylerde, TBT ile 12 hafta sonunda ılımlı ağırlık kaybı ile birlikte diyabet risk puanı ve A1C düzeylerinde azalma sağlandığı gösterilmiştir.

Metabolik etkinliğinin yanı sıra TBT maliyet etkinliği olan bir tedavidir. Sağlık kurumlarına müracaat ve hekim ziyaretlerine gidiş sıklığının TBT alan bireylerde %9.5-23.5 oranında azaldığı bildirilmiştir. TBT alan diyabetli bireylerin kullandıkları ilaçların çeşitliliğinde, miktarında ve insülin dozunda azalma sağlanabilmektedir.

5.1.3. | **KANITA DAYALI TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ ÖNERİLERİ**

Kanıt dayalı TBT önerileri, Amerikan Diyetisyenler Derneği, ADA, İngiliz Diyabet Derneği ve Kanada Diyabet Derneği tarafından yayımlanmıştır. Mevcut kanıtlar ve rehberler ışığında,

Diyabet Diyetisyenliği Derneği'nin hazırlamış olduğu kanıta dayalı TBT önerileri aşağıda özetlenmiştir.

A. Enerji dengesi, kilo fazlalığı ve obezite için öneriler

- Kilolu ve insüline dirençli obez bireylerde vücut ağırlığında %5 civarındaki azalma bile insülin direncini azaltır. Bu nedenle, diyabet riski olan kilolu veya obez bireylere vücut ağırlığında azalma sağlanması önerilir.
- Enerjinin %30'undan azının yağlardan karşılanması, düzenli fiziksel aktivite ve düzenli izlemi içeren yaşam tarzı değişikliğine odaklı, yapılandırılmış programlar ile hastanın başlangıçtaki vücut ağırlığı %5-7 oranında azalabilir. Günlük enerji alımından 500-750 kkal azaltmak vücut ağırlığında ayda 2-3 kg azalma sağlar.
- Fazla kilolu veya obez bireylerde dinlenme metabolik hızının (DMH) hesaplanmasında, mevcut ağırlığı baz alan 'Mifflin-St. Jeor Denklemi' kullanılmalıdır.
DMH (Erkek): $10 \times \text{Ağırlık (kg)} + 6.25 \times \text{Boy (cm)} - 5 \times \text{Yaş} + 5$
DMH (Kadın): $10 \times \text{Ağırlık (kg)} + 6.25 \times \text{Boy (cm)} - 5 \times \text{Yaş} - 161$
- Enerji Gerekсинimi = DMH x Fiziksel Aktivite Faktörü (FAF) formülü ile belirlenir. FAF, sedanter bireylerde 1-1.4, düşük aktivitesi olanlarda 1.4-1.6, aktif bireylerde 1.6-1.9, çok aktif olanlarda 1.9-2.5'dir. Formülle saptanan enerji gerekсинimi mevcut ağırlığı korur. Vücut ağırlığında azalma sağlamak için saptanan enerji gerekсинiminden 500-750 kkal azaltma yapmak gereklidir.
- Günlük KH alımını 130 g'ın altında tutan düşük KH içeren diyetler önerilmez. Düşük KH'li diyetler, düşük yağlı diyetlerle benzer ağırlık kaybı sağlar, ancak LDL-kolesterol düzeylerini yükseltir. Düşük KH'li diyetlerin kısa süreli olan olumlu etkileri uzun vadede korunamamaktadır.
- Düşük KH'li, düşük yağlı, enerji alımı kısıtlanmış diyetler ile lipid profili, böbrek fonksiyonları ve protein alımı (özellikle nefropatili bireylerde) izlenmeli, hipoglisemi riski değerlendirilmelidir.
- Çok düşük kalorili diyetlerle (<800 kkal/gün), kısa süre (3 ay) içinde >%5 ağırlık kaybı sağlanması hedeflenen bireyler özenle belirlenmeli ve uygulamalar yakın klinik izlem altında olmalıdır.
- Akdeniz diyeti, Hipertansiyonu Durduran DiyetSEL Yaklaşım (Dietary Approach Stop Hypertension-DASH) ve bitkisel bazlı diyetler sağlıklı beslenme modellerine örnektir; araştırmalarda olumlu sonuçları saptanmıştır fakat bireyselleştirilmiş beslenme planı, belirli beslenme modellerinin uygulanmasından ziyade kişisel tercihler, ihtiyaç ve hedefler üzerine odaklanmalıdır.
- Vücut ağırlığını azaltmaya yönelik girişimlerde, geriatric popülasyonda sarkopeninin önemli bir sağlık sorunu olduğu unutulmamalıdır. Kas kütleindeki azalmanın 50'li yaşlarda başladığı göz önüne alınarak 65 yaş üstündeki fazla kilolu veya obez diyabetli bireylerde protein ve enerji gerekсинimini yeterli düzeyde sağlayacak önerilerde bulunulmalıdır.
- Posa alımı her 1000 kkal enerji alımı için >14 g/gün olmalıdır.
- Fiziksel aktivite ve davranış değişikliği, ağırlık kaybı programlarının önemli birleşenleridir. Vücut ağırlığının kontrolünün sağlanmasına da yardımcıdır.
- Vücut ağırlığının azaltılmasında ilaç tedavisi, yaşam tarzı değişikliği ile fiziksel aktivite kombine edildiğinde %5-10 oranında ağırlık kaybı sağlanabilir.

Bariyatrik cerrahi: BKİ >35 kg/m² olan tip 2 diyabetli bireylerde cerrahi müdahale

düşünülebilir. Prediyabetli ve diyabetli bireylerde bariyatrik cerrahi riski ve uzun dönemli faydaları üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Bariyatrik cerrahi deneyimli hekimin bulunduğu, donanımlı merkezlerde yapılmalıdır. Bu kişilerin, cerrahi öncesinde; daha önceki diyet girişimleri, obeziteye ilişkin sekonder nedenler ve obezite ile ilişkili riskler yönünden multidisipliner, ayrıntılı bir incelemeden geçirilmesi ve perioperatuar dönemden başlayarak metabolik ve spesifik nutrisyonel gereksinimleri açısından ömür boyu takipleri gereklidir. Bu konu bölüm 9.2.4’te ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

B. Diyabetin önlenmesi için öneriler

- Tip 2 diyabet yönünden yüksek riskli bireylerde, vücut ağırlığında 6 ay içinde %7-10 azalma sağlayacak, vücut ağırlığında sağlanan azalmayı koruyacak, haftada en az 150 dk düzenli fiziksel aktivite ile birlikte yağ ve enerji alımını azaltacak şekilde yaşam tarzı değişikliklerini oluşturmayı hedefleyen yapısallaştırılmış programlarla diyabet gelişme riski azaltılabilir.
- Tam taneli tahıllar, kuru baklagiller, yağlı tohumlar, meyveler, sebzeler, az miktarda rafine ve işlenmiş besinlerin tüketimine vurgu yapılarak genel olarak tüketilen besin kalitesinin Sağlıklı Beslenme İndeksi, Alternatif Sağlıklı Beslenme İndeksi, DASH skoru ile değerlendirilmesi önemlidir.
- Tip 2 diyabet yönünden yüksek riskli bireyler, her 1000 kkal için 14 g diyet lifi tüketimi sağlamaları ve tahıl alımının yarısını tam taneli tahıllardan karşılamaları konusunda desteklenmelidir.
- Tip 2 diyabet yönünden yüksek riskli bireylere, şeker ile tatlandırılmış içecek tüketimini sınırlandırmaları için gerekli eğitim verilmelidir.
- Prediyabetli bireylerde Akdeniz tipi beslenme modeli, düşük kalorili, düşük yağlı yeme planı faydalı olabilir. Düşük KH’li (özellikle <%35 KH içeren) beslenme modelinin önerilebilmesi için kanıtlar yetersizdir.
- Düşük glisemik yüklü diyetlerin diyabet riskini azalttığına dair yeterli veri yoktur. Ancak, liften ve diğer önemli besin öğelerinden zengin düşük glisemik indeksli besinlerin tüketimi önerilebilir.
- Yağlı tohumlar, çilek gibi yumuşak meyveler, yoğurt, kahve ve çay tüketimi diyabet riskinin azalması, kırmızı et ve şekerle tatlandırılmış içecekler risk artışı ile ilişkilidir.
- Bazı gözlemsel çalışmalar, az miktardaki alkol alımının tip 2 diyabet riskini azaltabileceğini bildirir de klinik veriler, diyabet riski olan bireylere alkol tüketiminin önerilmesini desteklememektedir.
- Tip 1 diyabetin önlenmesi ile ilişkili herhangi bir beslenme önerisi yoktur. Kohort çalışmalarında anne sütü ile beslenen çocuklarda tip 1 diyabet insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir.
- Gençlerde tip 2 diyabetin önlenmesi ile ilişkili spesifik öneri olmamakla birlikte, normal büyüme ve gelişmeyi sağlayacak ve koruyacak beslenme önerileri ile yetişkinler için etkili olduğu gösterilen yaklaşımlar uygulanabilir.

C. Diyabetin tedavisi için öneriler

Diyabet tedavisinde makro besin öğeleri

- Enerjinin KH, protein ve yağdan sağlanacak oranları, diyabetli bireyin mevcut beslenme alışkanlıklarına, metabolik hedeflere ve diyabetli bireyin tercihlerine göre değişebilir. Standart bir dağılıma göre öneriler yapmak doğru değildir. Enerji gereksiniminin %45-

60'ı KH'lerden, %10-20'si proteinlerden, %20-35'i yağlardan karşılanabilir. Enerjinin <%30'unun yağlardan, <%7'sinin doymuş yağlardan sağlanması ve trans yağ alımının <%1 olması kalp damar hastalıklarının önlenmesinde etkilidir.

- Çok düşük KH'li diyetler, vitamin, mineral, posa ve enerji kaynağı olan çok fazla sayıda besinin tüketimini sınırlandırdığı için önerilmez.
- Glisemik kontrol hedeflerine ulaşmamış veya kullandığı antihiperglisemik ilaçların azaltılması gereken tip 2 diyabetlilerde düşük veya çok düşük KH'li diyetlerin bir seçenek olduğu bildirilmekle birlikte bu tür diyetler uzun vadede sürdürülebilir olmadığı için besin tüketimini düzenli olarak yeniden değerlendirmek ve bireysel beslenme modelini oluşturmak gerekir.

Karbonhidratlar

- Sağlıklı olmak için gerekli beslenme modeli, tam taneli tahıllar, meyveler, sebzeler ve düşük yağlı süt gibi KH'li besinleri içermelidir.
- Diyabet tedavisinde, günlük KH alımını 130 g'ın altında tutan düşük KH'li diyetler önerilmez. KH alımı gebelerde minimum 175 g/gün, emziklielerde ise 210 g/gün olmalıdır.
- Sadece TBT alan veya TBT ile birlikte OAD veya karışım insülin kullanan bireylerde glisemik kontrolü sağlamak ve hipoglisemi riskini azaltmak için öğün ve ara öğünlerin zamanı ve tüketilmesi önerilen KH miktarı belirlenmeli, KH alımı günden güne abartılı ölçülerde değişmemeli ve olabildiğince benzer miktarlarda tüketilmelidir.
- KH sayımı, değişim listeleri veya deneyime dayalı hesaplama yolu ile KH alımının izlenmesi glisemik kontrolün sağlanmasında kilit noktadır.
- Öğün zamanı insülin dozunu kendisi ayarlayan veya insülin pompası kullanan tip 1 ve tip 2 diyabetliler, insülin doz ayarını KH alımına (karbonhidrat/insülin: KH/İ oranı) göre yapmalıdır. Bunun için, bireye KH sayımı ve KH/İ oranının ve insülin duyarlılık faktör (İDF)'nin hesaplanması için ayrıntılı beslenme eğitimi verilmeli, uygulamalar sıklıkla kontrol edilmeli, bireye özgü kan glukoz ölçüm sonuçları ve besin tüketim kayıtları ilişkilendirilerek KH'lerin kan glukozu üzerine etkisi açıklanmalıdır. Diyabetli bireye, KH sayımı yönteminin kendisine KH içeren besinleri, istediği miktarlarda tüketme özgürlüğü vermediği önemle vurgulanmalıdır. KH dışında öğünün protein ve yağ içeriğinin de öğün öncesi insülin dozunu ve insülin uygulama zamanını etkileyebileceği dikkate alınmalıdır.
- Öğün planlama yöntemi olarak KH sayımı uygulayan bireylere, enerji alımındaki artışın ağırlık artışına neden olacağı, KH dışında protein ve yağ tüketiminin tedavide verilen miktarları aşmaması gerektiği vurgulanmalıdır.
- Alınan günlük toplam KH miktarı yanında, KH'lerin glisemik indeks ve glisemik yükünün dikkate alınması glisemik kontrolde ek yarar sağlayabilir.
- Tüketilmemesi önerilmekle birlikte, sukroz alımı günlük enerji alımının %10'unu aşmamalıdır. Sukroz içeren besinler, öğün planı içinde KH miktarı denk bir besinin yerine kullanılabilir. Diyabetli veya diyabet riski olan bireylere glisemi ve vücut ağırlığının kontrolü, karaciğer yağlanması ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin azaltılması için şekerle tatlandırılmış içecekler yerine su içmeleri önerilmeli, şeker ilaveli besinler sınırlandırılmalı, daha sağlıklı, besin ögesi içeriği zengin besin tüketimi teşvik edilmeli; aşırı enerji alımından sakınılması gerektiği de unutulmamalıdır.
- Meyvelerde doğal olarak bulunan fruktoz, eşdeğer enerji veren sukroz veya nişasta tüketimine kıyasla postprandiyal glukoz (PPG) düzeylerini nispeten daha yavaş yükseltmektedir. Fruktoz tüketiminin, günlük enerjinin %12'sini aşmadığı sürece,

trigliserid düzeyleri üzerine olumsuz bir etkisi yoktur. Meyve suyu tüketiminden kaçınılmalı, yerine günde 200 g kadar meyve tüketilmesi tercih edilmelidir.

- Posa tüketimi desteklenmelidir, ancak diyabetli bireylere genel popülasyona önerilen miktarlardan (14 g/1000 kkal/gün, 7-13 g çözünür posa) daha fazla miktarlarda posa tüketimi önermek gerekmez.

Diyabet tedavisinde yağ ve kolesterol

- Doymuş yağ alımı günlük enerjinin %7-8'i olacak şekilde sınırlandırılmalıdır.
- LDL-kolesterol düzeyini artırıcı ve HDL-kolesterol düzeyini azaltıcı etkisi nedeni ile 'trans yağ' alımı çok azaltılmalıdır (günlük enerji alımının < %1'i).
- Diyabetli bireylerde kolesterol alımı günde 300 mg'ın altında olmalıdır. Her ne kadar ADA'nın son yayımlanan 'Diyabetli Bireylerde Beslenme Tedavisi Önerileri'nde diyabetlilerde günlük kolesterol alımının non-diyabetik toplum gibi olması önerilse de Türk toplumunun beslenme alışkanlıkları ve diyabetli hastaların yüksek KVH riski göz önüne alındığında, günlük kolesterol alımının sınırlandırılması mantıklı görünmektedir.
- Haftada iki veya daha fazla porsiyon balık, omega-3 (n-3) çoklu doymamış yağ asitleri sağlar ve bu miktarda tüketim önerilmektedir. Yağlı balıklar ve yağlı tohumlar gibi uzun zincirli n-3 yağ asitleri açısından zengin besinlerin tüketilmesi, KVH'yı önlemek veya tedavi etmek için önerilir; bununla birlikte, kanıtlar n-3 diyet takviyelerinin rutin kullanımının yararlı bir rolü olduğunu desteklememektedir.

Diyabet tedavisinde protein

- Genel toplumda günlük enerjinin %15-20'sinin (0.8-1 g/kg/gün) proteinlerden karşılanması önerilmektedir. Renal fonksiyonlar normal ise diyabetli bireylerde bu öneriyi modifiye etmeye gerek yoktur.
- Tip 2 diyabetli bireylerde proteinlerin sindirimi, kan glukoz konsantrasyonunu artırmaksızın insülin yanıtını artırabilir. Bu nedenle, proteinler, akut hipoglisemide veya gece hipoglisemilerinin tedavisinde kullanılmamalıdır.
- Ağırlık kaybı sağlamak için yüksek proteinli diyetler önerilmez. Enerjinin %20'sinden fazla protein alımının diyabet tedavisi ve komplikasyonları üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu tip diyetler kısa dönemde vücut ağırlığında azalma sağlayabilir ve glisemiye iyileştirebilir. Ancak, bu faydaların uzun dönemde de devam ettiği saptanmamıştır. Ayrıca, protein alımındaki artış doymuş yağ alımını da artırmaktadır.

Diyabet tedavisinde mikro besin öğeleri

- Diyetisyen, öğün planı ile diyetle alınması önerilen vitamin ve minerallerin düzeylerinin karşılanmasını sağlamalıdır.
- Yetersizlik belirtileri olmadığı sürece, genel popülasyonda olduğu gibi diyabetli bireylere vitamin ve mineral takviyesi veya herhangi bir bitki ya da baharat önerilmesini gerektiren açık kanıtlar yoktur.
- Uzun dönemli kullanımının güvenirliliği ve etkinliği ile ilişkili kanıtlar yetersiz olduğundan vitamin E, C ve karoten gibi antioksidanların rutin takviyesi önerilmez.
- Diyabetli bireylerde veya obezlerde krom takviyesinin faydaları açıkça kanıtlanmamıştır, bu nedenle de önerilmemektedir.
- Tarçın ve diğer bitkisel desteklerin diyabet tedavisinde kullanılmasını destekleyen kanıtlar yetersizdir.

Diyabet tedavisinde yapay tatlandırıcılar

1. Besleyici değeri olan tatlandırıcılar: Sorbitol, mannitol, ksilitol, eritritol, D-tagatoz, izomalt, laktitol, maltitol ve hidrojenize nişasta hidrolizatları enerji değerleri 0.2-3.0 kkal/g arasında değişen tatlandırıcılardır.
2. Besleyici değeri olmayan tatlandırıcılar: Sakarin, aspartam, asesulfam K, neotam, Luo Han Guo, stevia ve sukraloz enerji içermeyen (besleyici değeri olmayan) ve FDA tarafından onaylanmış olan tatlandırıcılardır. Bu grup tatlandırıcılar için kabul edilebilir günlük alım miktarları Tablo 5.2’de verilmiştir.

TABLO 5.2: Enerji içermeyen tatlandırıcıların kabul edilebilir günlük alım miktarları

	Sakarin/ Siklamat	Aspartam	Asesulfam-K	Neotam	Stevia	Sukraloz
Kabul edilebilir günlük alım miktarı (mg/kg)	15	50	15	0,3	4	5

Yapay tatlandırıcı kullanımı için öneriler

- Kalorisiz azaltılmış tatlandırıcıları içeren gıdaların ürün etiketlerinde kalori değerlerinin görünür şekilde yazılması sağlanmalı ve hastalara ürün bilgilerini okuma alışkanlığı kazandırılmalıdır.
- Kalorisiz azaltılmış veya kalori içermeyen tatlandırıcıların obez ve kilolu kişilerde kilo kaybı sağlamak veya diyabeti önlemek amacıyla kullanım endikasyonları bulunmamaktadır.
- Fruktoz içeren tatlandırıcılar fazla miktarda kullanıldığında hipertrigliseridemiye neden olabilir.
- Mannitol ve sorbitol gibi tatlandırıcılar özellikle çocuklarda diyareye neden olabilir.
- Aspartam türevleri fenilketonüriye sahip çocuklarda hastalığı alevlendirebilir.
- Şeker alkolü ve besin değeri olmayan tatlandırıcıların, FDA tarafından kullanımları onaylanmış sınırlar içinde tüketilmeleri emniyetlidir.

Diyabet ve alkol

- Diyabetli bireylerin alkol kullanması tercih edilmez. Alkol alımı glikemik kontrolü kötü, hipoglisemi riski yüksek veya kontrolsüz hiperlipidemi olan diyabetli hastalarda çeşitli (ağır hipoglisemi, ketoz, akut KV olaylar, pankreatit, karaciğer yağlanması vb. gibi) sağlık sorunlarına yol açabilir.
- Yukarıda bahsedilen riskleri olmayan diyabetli bir yetişkin alkol kullanmayı tercih ediyor ise, haftada 2 günü geçmemesi koşulu ile, önerilen günlük alım miktarı kadınlar için 1 birim, erkekler için 2 birimdir.
- İnsülin veya insülin sekreterogoglarını kullanan bireylerde nokturnal hipoglisemi riskinin azaltılması için alkol, besinler ile birlikte alınmalıdır.
- Diyabetli bireylerde az miktardaki alkol tüketiminin glukoz ve insülin konsantrasyonları üzerine tek başına etkisi yoktur. Ancak KH içeren alkollü içkiler kan glukozunu yükseltebilir.

D. Diyabet tedavisinde beslenme modelleri

- Tip 2 diyabetin ve prediabetin yönetiminde çeşitli beslenme modellerinin (Akdeniz beslenme modeli, düşük ve çok düşük yağlı beslenme modeli, düşük ve çok düşük KH’li beslenme modeli, yüksek proteinli beslenme modeli, aralıklı açlık diyeti, DASH beslenme modeli, ilk çağ beslenme modeli, vegan veya bitkisel bazlı beslenme modeli)

etkinliğini karşılaştıran araştırmalar ve meta analizler literatürde yer almaktadır. Beslenme modellerinden her hangi birisinin diğerine göre üstünlüğü saptanmamıştır.

- Akdeniz beslenme modelinin ve DASH beslenme modelinin sağlıklı beslenme alışkanlıkları kazandıran, sürdürülebilir ve metabolik etkinliğe sahip beslenme modelleri olduğu bildirilmiştir. Düşük ve çok düşük KH'li diyetlerin, düşük yağlı veya yüksek proteinli diyet modellerinin, aralıklı açlık diyetlerinin kısa vadede vücut ağırlığında azalma sağladığı ve bu etkisine dayalı olarak glisemik kontrol üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmekle birlikte uzun dönemli etkilerini gösteren çalışmalar yetersizdir ve ayrıca çeşitli diyet modellerinin olumlu etkisinin makro besin ögesi kompozisyonundan ziyade enerji alımının kısıtlanmasından kaynaklandığı da vurgulanmıştır. Bu diyet modellerine uygun beslenme alışkanlığı olmayan diyabetli bireylerde, diyet modelleri ile ilişkili yeme davranışının sürdürülebilir olmadığı, beslenme alışkanlıklarında sağlıklı ve kalıcı bir iyileşme sağlanamayacağı belirtilmiştir.
- İki veya daha fazla beslenme modelini karşılaştıran çalışmalarda araştırmacıların beslenme modelinin özelliklerini tanımlaması ve katılımcıların beslenme modeline uyumlarını değerlendirmedeki etkinlikleri ile değerlendirmenin doğruluğu, katılımcıların özellikleri, araştırma süreleri farklılık gösterebilmektedir. Henüz kanıta dayalı beslenme önerileri arasında Akdeniz ve DASH beslenme modelinden başka bir beslenme modeli bulunmamaktadır.
- Kanıta dayalı beslenme tedavisi önerilerine göre beslenme tedavisi bireye özgüdür. Bireyin beslenme alışkanlıklarına, tercihlerine, beslenme alışkanlıklarında yapabileceği değişikliklere, sağlıklı besine ulaşma durumu gibi bireye ait birçok parametreye dayalı olarak planlanmalı ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazandırılmasını sağlamalıdır.

E. Spesifik popülasyonlar için beslenme

Tip 1 diyabetlilerde beslenme

- Tip 1 diyabetlilerde insülin tedavisi bireyin beslenme ve fiziksel aktivite tarzına entegre edilmelidir.
- İnjesiyon veya insülin pompası ile hızlı etkili (analog) insülin kullanan bireyler öğün ve ara öğünde yapacağı insülin dozunu öğün ve ara öğünün KH içeriğine göre ayarlamalıdır.
- Karışım insülin kullanan bireylerin günler arasında KH alımı, zaman ve miktar yönünden uyumlu olmalıdır.
- Yoğun insülin tedavisi alanlarda insülin dozu ile diyetle alınan KH miktarının eşleştirilmesi KH alımına ve öğün zamanlamasına esneklik getirmenin yanı sıra, öğün zamanlarının düzenlenmesi ve belirli bir öğün planına uygun glisemik yanıtların sağlanması için önemlidir.
- Öğünün protein ve yağ içeriği postprandial glisemiye etkileyebilir. Protein ve yağ alımı yüksek olan öğünlerde gecikmiş postprandial hiperglisemiye önlemek için diyabetli bireyin öğün zamanı dozunda veya insülin uygulama zamanlarında değişiklik yapması gerekebilir.
- Çoklu doz insülin injesiyonu yapan veya insülin pompası kullananlar, insülin uygulamasını öğüne başlamadan önce yapmalıdır. İnsülin injesiyonundan sonraki ilk iki saat içinde egzersiz planlanmış ise insülin dozunun azaltılması hipoglisemi riskini azaltır.
- Karışım insülin tedavisi alanlar, insülin injesiyon zamanı ve öğün zamanı günden güne değişmemeli, mümkünse aynı olmalıdır. Hipoglisemiye önlemek için öğün atlanması tavsiye edilmez. Egzersiz nedeni ile gelişebilecek hipoglisemi riskini azaltmak için hasta, yanında KH içeren besin (kesme şeker, lif içermeyen meyve suyu) bulundurulmalıdır.

- Diyetisyen dışındaki diyabet ekibinin tüm üyeleri de besin, beslenme ve öğün zamanı davranışlarına yönelik uyumlu ve açık mesajlar vermelidir.

Tip 2 diyabetlilerde beslenme

- Tip 2 diyabetli bireylerin, glisemi, dislipidemi ve KB değerlerinde iyileşme sağlaması için yaşam tarzlarında enerji, doymuş ve trans yağlar, kolesterol ve sodyum alımını azaltmalarını ve fiziksel aktivitelerini artırmalarını hedefleyen uygulamalar desteklenmelidir.
- Plazma glukoz monitorizasyonu, yiyeceklerde ve öğünlerde yapılan ayarlamaların hedef kan glukoz düzeylerini sağlamada yeterli olup olmadığını veya ilaç tedavisinin TBT ile kombine edilmesine ihtiyaç olduğunu belirlemede kullanılabilir.
- Karışım insülin kullanan bireylerde, hipoglisemi riskini azaltmak ve glisemik kontrolü iyileştirmek için KH alım zamanı ve miktarı günler arasında birbiri ile uyumlu olmalıdır.
- Ağırlık artışı, KV risk ve alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması riskinin artışı azaltmak için şekerle (sukroz, glukoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu; YFMS) tatlandırılmış içecek tüketimi sınırlandırılmalı veya önerilmemelidir.
- İnsülin sekretogogları kullananlar, öğün ve ara öğünlerde KH alımını değiştirmemeli, hipoglisemi riskini azaltmak için öğünlerde mutlaka KH içeren besin tüketmeli, öğün atlammamalı, egzersiz nedeni ile gelişebilecek hipoglisemi riskini azaltmak için yanında KH içeren besin (kesme şeker, lif içermeyen meyve suyu) bulundurulmalıdır.

Diyabetli gebe (pregestasyonel/gestasyonel) ve emziren annelerde beslenme

- Gebelerde uygun ağırlık artışı gebelik öncesi BKİ değerlerine göre belirlenmektedir. Gebelik öncesi BKİ: 18.6-24.9 kg/m² ise gebelik boyunca 11.5-16 kg ağırlık artışı, BKİ 25-29.9 kg/m² ise 7-11.5 kg ağırlık artışı, BKİ ≥30 kg/m² ise 5.5-10 kg artış ağırlığı önerilmektedir.
- Gebelikte 2. trimesterde 340 kkal/gün, emzilikte 450 kkal/gün ek enerji alımı önerilir. Beslenme planı, fetal/neonatal ve anne sağlığını geliştirmek, glisemik hedeflere ulaşmak ve gebelik için uygun vücut ağırlığı artışı teşvik etmek için yeterli enerji alımı sağlanmalıdır.
- Gebelikte uygun ağırlık artışı sağlayacak yeterli enerji alımı olmalıdır. Gebelerde zayıflama diyetleri ve düşük KH'li diyetler önerilmez, ancak fazla kilolu veya obez GDM'li kadınlar için hafif- orta derecede enerji ve KH kısıtlaması uygun olabilir.
- Karbonhidrat alımı gebelikte >175 g/gün, emzilikte >210 g/gün olmalıdır.
- Sabah glukoz tolerans azalmış olduğundan kahvaltıda ≤45 g KH önerilir.
- DKA nedeniyle oluşan ketonemi veya açlık ketozundan sakınmak gerekir.
- GDM'lilerde TBT, vücut ağırlığında gebeliğe uygun artış, normoglisemi ve idrarda ketonların bulunmamasına yönelik besin seçimi üzerine odaklıdır.
- GDM, ilerleyen yaşlarda gelişebilecek tip 2 diyabetin risk faktörü olduğu için, doğumdan sonra, kilo kaybını ve fiziksel aktivitenin artırılmasını hedefleyen yaşam tarzı değişiklikleri önerilir.

Diyabetli yaşlılarda beslenme

- Yaşlı diyabetli bireyler, hafif enerji kısıtlaması ve fiziksel aktivite artışından yararlanabilirler. Yaşlılarda enerji gereksinimi, aynı ağırlıktaki daha genç bireylerden az olabilir.
- Özellikle enerji alımı az olan yaşlı diyabetlilere günlük multivitamin takviyesi uygun olabilir.

- Diyabeti olmayanlara kıyasla diyabetli yaşlılarda kas dokusu kaybı daha hızlıdır. Vücut ağırlığını azaltmaya yönelik girişimlerde, geriatrik popülasyonda sarkopeninin önemli bir sağlık sorunu olduğu unutulmamalıdır. Kas kütleesindeki azalmanın 50'li yaşlarda başladığı göz önüne alınarak 65 yaş üstündeki fazla kilolu veya obez diyabetli bireylerde protein ve enerji gereksinimini yeterli düzeyde sağlayacak öneriler verilmelidir.

F. Diyabet komplikasyonlarının tedavisi ve kontrolü için beslenme önerileri

Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabet ve kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinde protein alımı 0.8-1.0 g/kg vücut ağırlığı olacak şekilde azaltılır. Kronik böbrek yetersizliğinin geç dönemlerinde 0.8 g/kg protein alınması renal fonksiyonları (UAE ve GFR 'yi) iyileştirebilir.
- Diyalize girmeyen diyabetik böbrek hastalarında protein alımı yaklaşık 0.8 g/kg/gün olarak önerilir. Diyalize giren hastalarda kas kütlelerini ve fonksiyonunu korumak için diyaliz türüne bağlı olarak protein alımı artırılır.
- KVH risk faktörlerine olumlu etkisi olan TBT' nin retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara da olumlu etkisi olabilir.
- Kronik böbrek hastalığının 3-5. evrelerde hipoalbuminemi ve enerji alımı izlenmeli, muhtemel malnutrisyon riski önlenmelidir.

Kardiyovasküler hastalık riskinin tedavisi ve yönetimi

- Önemli bir hipoglisemiye neden olmamak koşulu ile, A1C değerlerinin mümkün olduğunca normale yakın düzeylerde olması hedeflenmelidir.
- Diyabetli bireylerde sebze ve meyveler, tam taneli tahıllar ve kabuklu yemişlerden zengin diyet KVH riskini azaltabilir.
- Diyabet ve semptomatik kalp yetersizliği olan bireylerde sodyum alımının günde 2000 mg' dan az olması semptomları azaltabilir.
- Normotansif ve hipertansif bireylerde, meyve, sebze ve düşük yağlı süt ürünlerinden zengin bir diyetle sodyum alımını azaltmak (<2300 mg/gün) KB değerlerini düşürür.
- Çoğu kişide, az miktarda ağırlık kaybı sağlanması KB değerlerinin düşmesinde faydalıdır.
- Dislipidemisi olan diyabetli bireylerde kan lipid düzeylerini iyileştirmek için gereğinde vücut ağırlığında azalma sağlayacak; doymuş yağ, kolesterol ve trans yağ alımını düşürecek; sebze ve meyve tüketimini (≥5 porsiyon/ gün); ayrıca n-3 yağ asitleri, çözünür posa ve bitkisel stanol/sterol alımını ve fiziksel aktivite düzeyini artıracak yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.
- LDL-kolesterolün azaltılması için önerilecek makrobesin ögesi alımı ~2 g/gün bitkisel stanol veya sterol ile birlikte 10-25 g/gün çözünür posa içermelidir.

Hipoglisemi

- Hipoglisemi anında 15-20 g glukoz alımı tercih edilen tedavi olmakla birlikte, aynı miktarda glukoz içeren meyve suyu (lif içermeyen), sofra şekeri (toz şeker, kesme şeker), limonata gibi bir KH kaynağı da kullanılabilir.
- 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.

- Hipoglisemi atağından sonra tekrar gelişebilecek hipoglisemi riskini azaltmak için hipogliseminin tedavi edildiği zaman ile bir sonraki öğün zamanı arasındaki süre dikkate alınmalıdır. Bir sonraki öğüne 30 dakika veya daha fazla bir zaman varsa 15-20 g KH içeren bir ara öğün alınması gerekebilir. Bir sonraki öğüne 30 dakikadan az zaman varsa öğün öne çekilebilir.

G. Akut hastalıklar ve sağlık bakımı uygulamaları

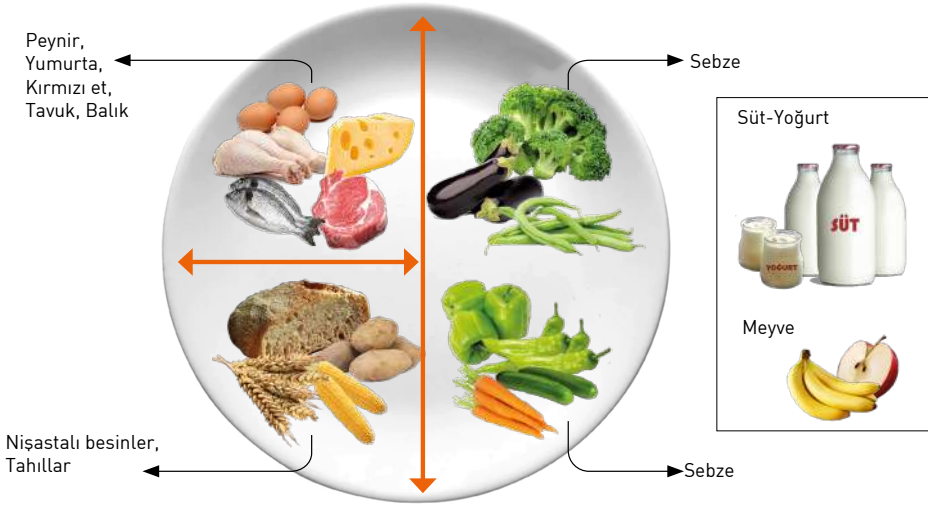
- Akut hastalıklar esnasında kullanılmakta olan insülin veya oral antidiyabetik tedavi ihmal edilmemeli, gerekiyorsa oral antidiyabetik tedaviden insüline geçilmelidir.
- Akut hastalık sırasında, kan glukoz ve keton testlerinin yapılması, yeterli miktarda sıvı içilmesi ve KH tüketilmesi gerekli ve önemlidir.
- İnterdisipliner bir ekibin sağlanması, TBT'nin uygulanması, hospitalizasyon esnasında ve sonrasında diyabete spesifik eğitim planlaması yapılması, diyabetli bireyin bakımını iyileştirir.
- Hastanelerde yatan diyabetli hastalar için öğünlerde uygun KH içeriği sağlayacak bir diyabet öğün planlama sistemi uygulanmalıdır.

H. Uzun dönemli sağlık bakımı uygulamaları

- Diyabetli bireylere KH miktarı ve zamanlaması uygun, düzenli bir menü hazırlanmalı ve servis edilmelidir.
- Diyabetli bireylerde TBT'yi tıbbi tedavi ile bütünleştirmek için interdisipliner bir ekip yaklaşımı gereklidir.
- Diyabetlilerin konsantre şeker yememesi, yemeklerine şeker katılmaması gibi önerileri içeren diyet reçetelerini destekleyen kanıtlar yoktur.
- İyatrojenik malnutrisyon riski göz ardı edilmemelidir. Glukoz, lipid ve KB kontrolü için, aşırı besin kısıtlaması yapmak yerine gerekli durumlarda ilaç tedavisi değiştirilmelidir.

5.1.4. | ÖĞÜN PLANLAMASINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

- Diyabetli bireylere, beslenme eğitiminde öğün planlamasının nasıl yapılacağı öğretilir. Bunun için diyetisyen, bireyin yaşam tarzını, eğitim düzeyini, uygulama becerilerini göz önüne alarak tabak modeli, değişim listeleri, beslenme piramidi, KH sayımının 1. düzeyi gibi farklı öğün planlama yöntemlerini ve eğitim araçlarını kullanabilir.
- Öğün planlamasında belirlenecek öğün sayısı diyabetin tipine, alınan medikal tedaviye (insülin tipine), fiziksel aktivite düzeyine, o andaki kan glukoz düzeyine ve her şeyden önemlisi yaşam tarzına bağlı olarak değişir.
- Tabak yöntemi, sağlıklı beslenme prensiplerinin anlatılmasında, KH alımının sınırlandırılmasında görsel olarak kullanılan ve kısa sürede bilgi vermeyi sağlayan bir yöntemdir. Ev dışında yemek yeme sıklığı fazla olan, diğer yöntemleri uygulamada zorluk yaşayan, eğitim düzeyi düşük olan, besin tüketiminde protein ve KH alımının fazla olduğu saptanan veya yeni tanı alan diyabetli bireylerde tabak modelinin kullanılması tercih edilebilir (Şekil 5.1).
- Beslenme piramidi ise besin gruplarının tanıtılmasını sağlayan görsel bir araçtır.



ŞEKİL 5.1: Diyabet beslenmesinde tabak modeli

Besin değişim grupları

- Değişim listelerinde besinler ekmek (un ve unlu besinler), kuru baklagiller, süt, et, sebze, meyve, yağ ve şeker olmak üzere 8 ana grupta toplanmıştır. Her bir grupta enerji ve makrobesin ögesi değerleri, yaklaşık olarak aynı olan, birbirinin yerine yenebilecek besinlerin adı, pratik ölçüsü ve gram olarak miktarları belirlenmiştir.
- Örneğin; ekmek değişiminde yer alan 1 ince dilim (25 g) ekmek yerine yine aynı grupta yer alan 3 yemek kaşığı pilav (40-45 g) veya 1 kepçe çorba (150 g) tüketilebilir. Bu grupta yer alan her bir besin 15 g KH, 2 g protein ve 68 kkal enerji alımı sağlar.
- Et değişiminde (30 g et, 30 g peynir, 1 yumurta gibi 6 g protein, 5 g yağ ve 69 kkal enerji sağlayan besin miktarları yer alır).
- Meyve değişiminde yer alan meyveler 15 g KH, 60 kkal enerji sağlar.

Değişim listeleri, diyabetli bireylere seçenekler sunarak, enerji ve makrobesin ögesi alımı aynı kalmak koşulu ile, kendi seçimlerine göre menü planlaması yapmalarına olanak sağlar. Değişim, aynı grup içinde bir başka besin ile yapılır.

5.2. | KARBONHİDRAT SAYIMI TEKNİĞİ

Karbonhidrat sayımı, 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.

KH sayımını kullanmak, diyabetli bireyin tükettiği besinler, yapmış olduğu aktiviteler ve glukoz ölçüm sonuçları arasındaki ilişkiyi öğrenmesini sağlar, böylece diyabet tedavisinde uygun ayarlamaları yapmasına olanak tanır.

- Basit, orta ve ileri olmak üzere üç düzeye ayrılan KH sayımı yönteminin her bir düzeyinin öğretilmesi için diyetisyen (tercihen diyabet diyetisyeni), diyabetli birey ile 1-3 kez görüşmelidir. 1. düzey 1-4 hafta aralıkla 30-90 dakikalık, 2. ve 3. düzeylerin her biri, 1-2 hafta aralıkla 30-60 dakikalık bir sürede verilebilir.
- KH sayımını, tip 1 ve tip 2 diyabetliler, GDM tanısı almış kadınlar, diyabet riski olanlar ve hatta reaktif hipoglisemili bireyler kullanabilir.
- KH sayımı öğün planlama yöntemini kullanacak diyabetli bireyin okur yazar olması, sık aralıklı kontrollere gelmesi, evde mutfak tartısı ile besin miktarlarına yönelik pratik yapması, besin tüketim listesi yazması, belirlenen zamanlarda kan glukoz ölçümü yapması, ölçüm sonuçlarını kaydetmesi, besin etiketlerini okuması, yöntem için gerekli matematik işlemlerini yapması gerektiğinden, yöntemin önerileceği birey özenle belirlenmelidir.
- KH sayımının 1. düzeyinde diyabetli bireyin KH gereksinimi belirlenir. Bireyin yaşam koşullarına, tercihlerine ve medikal tedaviye bağlı olarak belirlenen öğün ve ara öğün sayısına göre saptanan KH miktarının dağılımı yapılır. Diyabetli bireye KH alımını nasıl sağlayacağı anlatılır. 15 g KH içeren besinler ile günlük yaşamında tükettiği besinlerin porsiyon ölçülerine/miktarlarına göre içerdikleri KH miktarı öğretilir. Bu düzeyin eğitimini alan diyabetli bireyin yöntemi öğrenmeye istekli olması son derece önemlidir. Aşağıdaki tabloda 15 g KH içeren bazı besinlerin servis ölçüsü verilmiştir (Tablo 5.3).
- 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 ise ileri düzey KH sayımı eğitimi önerilmemektedir.
- İleri düzey KH sayımı 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/İ oranının hesaplanması öğretilir ve kullanılması gereken durumlar açıklanır. Yöntem, diyabetli bireyde "istediğim miktarda KH içeren besin tüketebilirim ve buna bağlı olarak insülin dozunu ayarlarım" algısını oluşturmamalıdır. Uygulamalar KH miktarı hesaplanmış besin tüketim kayıtları, kan glukoz ölçüm sonuçları, hipoglisemi sıklığı, vücut ağırlığı değişimi yönünden sık aralıklı kontrollerde değerlendirilmelidir.
- KH/İ oranı saptanmış olan diyabetli bireyin uygulamalarının doğruluğu onaylandıktan sonra "İnsülin Duyarlılık Faktörü" (İDF) 'nü hesaplanması ve kullanılması öğretilmelidir.
- Hastanın deneyimli bir diyetisyenden eğitim almasının mümkün olmadığı durumlarda 15 g KH 'a eşdeğer gelen gıdalar (örneğin 25 g 'lık 1 dilim ekmek, 3 kaşık pilav, 3 kaşık makarna, 300 ml yoğurt, 300 ml süt, 1 adet orta boy meyve vb.) üzerinden KH sayımı hakkında basitçe bilgi verilebilir.
- KH sayımı öğretilen diyabetli bireye, protein ve yağ tüketiminin de önemli olduğu mutlaka anlatılmalıdır. Aksi takdirde, sadece KH tüketimine bağlı bir beslenme alışkanlığı oluşabilir.

TABLO 5.3: 15 gram karbonhidrat içeren çeşitli besinlerin/içeceklerin servis ölçüsü ve miktarı

Besin	1 servis ölçüsü	Miktar (g)
Beyaz ekmek	1 dilim	25
Çavdar ekmeği	1 dilim	25
Hamburger ekmeği	1/2 adet	25
Kepekli ekmek	1 dilim	25
Galeta	2-3 adet	20
Bulgur pilavı	1/3 su bardağı	40-50
Domates çorbası	1 çorba kasesi	130-150
Mercimek çorbası	1 çorba kasesi	150
Makarna (spagetti, pişmiş)	1/2 su bardağı	45
Pirinç pilavı	1/3 su bardağı	40-50
Poğaç (sade)	1/2 adet	30
Barbunya (haşlanmış)	1/2 su bardağı	100
Nohut (çiğ)	1/4 su bardağı	25-30
Müsli	1 çay fincanı	25
Mısır gevreği (corn flakes)	3/4 çay fincanı	25
Patates (haşlanmış, kabuksuz)	1 orta boy	90
Elma (kabuklu)	1 küçük boy	100
Karpuz (kabuksuz)	1 dilim (1/10 orta boy)	200
Kayısı	4 adet-çekirdekli	160
Mandalina	2 küçük boy	140
Şeftali	1 küçük boy	130
Üzüm	1 su bardağı/17 adet	75
Süt	1 orta boy su bardağı	240
Yoğurt	1 orta boy su bardağı	240
Portakal suyu (taze sıkılmış)	1.5 adet portakaldan	120
Kola	1/2 su bardağı	130
Bal	2.5 silme tatlı kaşığı	19
Kesme şeker (beyaz)	5-6 adet	15
Kesme şeker (esmer)	5-6 adet	15

5.2.1. | **KARBONHİDRAT/İNSÜLİN ORANI (KH/İ)**

- ***KH/İ = Öğünde tüketilen KH (g) miktarı veya KH porsiyon sayısı / kısa veya hızlı etkili insülin dozu (IU)*** veya klasik olarak ***KH/İ = 500/TİD*** formüllerinden biri ile hesaplanır (TİD: günlük toplam insülin dozu).
- KH/İ'nin 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 hesaplanmamalıdır.
- KH/İ oranının beslenmeye dayalı olarak henüz belirlenemediği hastalarda KH/İ oranı klasik anlamda kabaca ***KH/İ = 500/TİD*** formülü ile hesaplanması önerilmektedir. Ancak, bu formül her diyabetli için geçerli olmayabilir. Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği ve Amerikan Endokrinologları Derneği (AACE/ACE) tarafından 2014 yılında güncellenen 'İnsülin Pompası Uygulama Rehberi'nde, KH/İ oranının, obez veya insülin direnci olan

hastalarda ' $KH/I = 300/TID$ ' ve zayıf veya insüline duyarlı hastalarda ise ' $KH/I = 450/TID$ ' formülü ile hesaplanması önerilmiştir. KH/I oranı alternatif olarak ' $KH/I = 5.7 \times \text{Ağırlık (kg)}/TID$ ' formülünden de hesaplanabilir. İnsülin pompası kullanan tip 1 diyabetli bireylerde ise ' $KH/I = 300-400/TID$ ' formülü'nün daha geçerli olduğu bildirilmektedir.

5.2.2. | İNSÜLİN DUYARLILIK FAKTÖRÜ

İnsülin Duyarlılık Faktörü (İDF), 1 IU hızlı veya kısa etkili insülinin azalttığı kan glukoz (mg/dl) miktarı olarak tanımlanır. İDF, '*düzeltilme faktörü*', '*düzeltilme bolusu*' veya '*ekleme faktörü*' olarak da isimlendirilir. KH sayımının bu aşaması, KH/I oranını saptamanın dışında, kan glukoz düzeyini hedeflenen sınırlara getirecek insülin miktarının hesaplanmasını da sağlar.

- ***IDF = 1500/TID*** veya ***1800/TID*** formülü ile hesaplanır. Kısa etkili insan insülini kullanan veya insüline dirençli bireyler için 1500, hızlı etkili insülin analogu kullanan veya insüline duyarlı bireyler için 1800 kuralından yararlanılması önerilir. AACE/ACE'nin 2014 yılı 'İnsülin Pompası Uygulama Rehberi'nde ise '***IDF = 1700/TID***' formülünün kullanılması önerilmiştir.
- Alternatif olarak ' $KH/I = IDF/3$ ' ve ***IDF = 4.44 x KH/I*** formüllerinden yararlanılabilir.

KH/I ile birlikte İDF'nin hesaplanması sonucunda;

- Öğün öncesi kan glukoz düzeylerine bağlı olarak insülin dozu veya öğünde tüketilecek KH miktarı artırılır veya azaltılır.
- Öğünde tüketilmesi planlanan KH miktarına göre insülin dozu ayarlanır.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Diyabetli bireylere A1C'nin düşürülmesi için TBT verilmelidir. Beslenme tedavisi diyabet beslenmesinde deneyimli, uzman bir diyetisyen tarafından verilmelidir; [tip 1 diyabetliler için: (A); tip 2 diyabetliler için (A) , gestasyonel diyabetliler için (A)].
2. Fazla kilolu veya obez diyabetli bireyler, sağlıklı vücut ağırlığına ulaşmak ve bu ağırlığı sürdürmek için, günlük enerji alımını azaltmalı ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarını kazanmalıdır (A).
3. Tip 1 diyabetli bireylere KH sayısı ve KH/I oranının nasıl hesaplanacağı konusunda eğitim verilmeli (B) veya bu mümkün değilse, öğünlerde sabit miktarlarda KH almaları önerilmelidir (B). Hastanın deneyimli bir diyetisyenden eğitim almasının mümkün olmadığı durumlarda 15 g KH'a eşdeğer gelen besinler üzerinden KH sayımının 1. düzeyi hakkında basitçe bilgi verilmelidir (B).
4. Optimal glisemik kontrolün sağlanabilmesi için tip 2 diyabetli bireylere öğün zamanlamasına uygun, düzenli yemek yemeleri önerilmelidir (B).
5. Glisemik kontrolü yeterli olmayan tip 1 ve tip 2 diyabetli bireylere, düşük glisemik indeksli gıdaları, yüksek olanlara tercih etmeleri önerilmelidir (D).
6. Glisemik kontrolü yeterli olan diyabetli bireylerde günlük toplam enerjinin %10'unu aşmayacak şekilde sukroz veya sukroz içeren besin tüketilmesi glukoz ve lipid kontrolünü bozmaz (B).
7. Erişkin diyabetli hastaların doymuş yağ alımları günlük toplam enerji ihtiyacının %7'sini aşmamalı (C); ayrıca trans yağ asitleri alımı kısıtlanmalıdır (D).
8. Tip 1 diyabetli bireyler, alkol aldıklarında geç hipoglisemi riskinin artacağı konusunda bilgilendirilmelidir (C). Alkol alımına bağlı hipoglisemi riskini azaltmak için alkol alımının sınırlandırılması, ilave KH alımı, insülin dozunun düşürülmesi ve daha sık SMBG gibi tedbirler alınmalıdır (D).

KAYNAKLAR

1. Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the academy of nutrition and dietetics: interventions for the treatment of overweight and obesity in adults. *J Acad Nutr Diet* 2016;116:129-47.
2. American Diabetes Association. Facilitating behavior change and well-being to Improve health outcomes: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl. 1):S48-S65.
3. American Diabetes Association. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl.1):S46-S60.4.
4. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42 (Suppl. 1):S81-S89.
5. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S32-S36.
6. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, et al. Nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2018;42:S54-S63.
7. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015;351:3978
8. Diabetes UK Nutrition Working Group. Evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes March 2018. Erişim: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/position-statements-reports/food-nutrition-lifestyle/evidence-based-nutrition-guidelines-for-the-prevention-and-management-of-diabetes>.
9. Diyabet Diyetisyenleri Derneği. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Önerileri-2019. İstanbul.
10. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. *Diabetes Care* 2019;42:731-75.
11. 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* 1995;95:1009-17.
12. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2018 executive summary. *Endocr Pract* 2018;24:91-120.
13. Gillespie SJ, Kulkarni K, Daly A. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc* 1998;98:897-905.
14. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;[6]:CD011737.
15. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, et al. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 1990;51:241-47.
16. Özer E. Diyabetle Yaşamı Kolaylaştırma Kılavuzu. Hayy Kitap, İstanbul, 2007.
17. Özer E. Karbonhidrat Sayımı. Türkiye Diyabet Vakfı, Gri Tasarım, İstanbul, 2003.
18. Scavone G, Manto A, Pitocco D, et al. Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in type 1 diabetic subjects: A pilot study. *Diabet Med* 2010;27:477-79.
19. Sievenpiper JL, Chan JB, Dworatzek PD, et al. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2018. Clinical practice guidelines. Nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2018;42:S64-S79.
20. Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, et al. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:291-304.
21. The Look Ahead Research Group, Wing RR. Long term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: Four year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-75.

DİYABETTE EGZERSİZ VE FİZİK AKTİVİTE

6.1. | GENEL İLKELER

İskelet kaslarının kasılması ile oluşan ve enerji harcanmasına neden olan vücut hareketleri fiziksel aktivite olarak adlandırılmaktadır. Egzersiz ise fiziksel zindeliği sağlamak veya idame ettirmek amacı ile planlı, yapılandırılmış ve tekrarlayıcı fiziksel aktivitedir. Diyabet tedavi planının önemli bir parçasını oluşturan fiziksel aktivite ve egzersiz, hastanın özelliklerine ve mevcut komplikasyonlarına göre adapte edilerek planlanmış şekilde tüm diyabetli hastalara önerilmektedir.

6.1.1. | EGZERSİZİN HEDEFLERİ

- Düzenli fiziksel aktivite doku düzeyinde insülin duyarlılığını artırarak yüksek riskli kişilerde tip 2 diyabet gelişimini önler.
- Diyabette düzenli fiziksel aktivite ve egzersizin kan glukoz regülasyonu, kan basıncı kontrolü, dislipidemi ve ağırlık kaybı üzerine olumlu etkileri vardır. Egzersiz kaybedilen ağırlığın korunmasına, kronik komplikasyon gelişiminin önlenmesine ve insülin kullanan hastalarda günlük insülin ihtiyacının azalmasına yardımcı olur. Yaşam kalitesini artırırken kardiyovasküler hastalık riski ve genel mortaliteyi de azaltır.
- Diyabet, erişkinde kas kaybı açısından güçlü bir risk faktörüdür. Diyabetli bireylerde rezistans (direnç) egzersizleri hem kas hem de kemik gücünün artması açısından yararlıdır.

Egzersizin risklerini azaltmak için egzersiz öncesi dönemden başlayarak egzersiz sırasında ve sonrasında emniyet ilkelerine dikkat edilmelidir. Özellikle sedanter yaşayan bireylerde ani başlatılan yüksek şiddetli egzersiz programlarının akut koroner sendromları tetikleyebileceği bilinmektedir.

6.1.2. | EGZERSİZ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Düzenli bir egzersiz programına başlamayı planlayan hastalarda egzersiz öncesi değerlendirmenin nasıl yapılandırılacağını belirleyen ana kriterler; hastanın mevcut fiziksel aktivite seviyesi, planlanan egzersizin şiddeti ve kardiyovasküler, metabolik veya böbrek hastalığı varlığı ya da bu hastalıkların semptom ve/veya bulgularının olmasıdır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) önerisine göre son kılavuzlara uygun şekilde takip ve tedavisi yapılan asemptomatik diyabetli hastalarda, hafif tempolu yürüyüşü aşmayan düşük-orta şiddetli egzersiz öncesi ek değerlendirme yapılmasına gerek yoktur. Mevcut egzersiz şiddetini artırmayı planlayan, kardiyovasküler hastalık açısından şüpheli semptomları

olan veya belirli yüksek risk kriterlerini taşıyan hastalarda ise egzersiz programı öncesi değerlendirme yapılması önerilmektedir. Egzersiz öncesi değerlendirme kapsamında yapılacak incelemeler aşağıda özetlenmiştir:

- Glisemik kontrol düzeyi ve A1C gözden geçirilir.
- KV sistem muayenesi yapılır ve istirahat EKG'si çekilir. Kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörleri (hipertansiyon, dislipidemi, sigara, aile öyküsü) ve semptomlar değerlendirilir. Aşağıdaki gruplara dahil diyabetlilerde efor testi yapılmalıdır:
 - Koroner arter hastalığı risk faktörleri bulunan diyabetlilerde
 - Koroner arter hastalığı için şüphe uyandıran semptomları olan hastalarda
 - Anormal istirahat EKG'si olanlarda
 - Periferik damar hastalığı, mikrovasküler hastalığı, otonom nöropatisi veya çok sayıda diyabet komplikasyonu olan kişilerde
 - Egzersiz şiddetini rutin uygulamakta olduğu egzersiz şiddetine kıyasla artırmayı planlayan diyabetlilerde
- Nörolojik muayene ve kas-iskelet sistemi muayenesi, ayak muayenesi yapılmalıdır.
- Fundus incelemesi yapılmalıdır.

6.1.3. | **EGZERSİZ PROGRAMININ YAPILANDIRILMASI**

Diyabetlilerde, daha ziyade aerobik egzersizler (tempolu yürüme, koşma, yüzme) ve kas gücünü artırmak için direnç egzersizleri önerilir. Aerobik egzersizler vücuda oksijen alımını, vücutta oksijen dağıtımını ve kullanımını artırır. Aerobik egzersizler büyük kas gruplarını içeren, tekrarlı ve uzun süreli egzersizlerdir. Bir yüke karşı ya da tanımlanmış ağırlıkla yapılan kas kuvvetlendirme hareketleri ise direnç egzersizleridir. Yüksek şiddetli aralıklı antrenmanlar uygun hastalarda devamlı aerobik egzersize bir alternatiftir. Bu tür egzersizler tip 2 diyabette glisemik kontrolü iyileştirir, tip 1 diyabette ise glisemik kontrol üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Direnç ve aerobik egzersizlerin kombine edilmesinin insülin duyarlılığı üzerine olan olumlu etkisi bu egzersizlerin tek başına yapılmasına göre daha fazladır.

Egzersizin akut etkileri açısından bakıldığında; yürüyüş, koşu, bisiklet sürme gibi egzersizler çoğunlukla aerobik özellikte egzersizler olup genellikle kan glukozunu düşürücü etkileri vardır. Basketbol, tenis, dans, yüzme, yoga gibi spor türleri ise hem aerobik hem anaerobik özellikler içeren egzersiz türleridir ve kan glukozunu düşürebilir veya yükseltebilirler. Ağırlık kaldırma, kısa mesafe hızlı koşu, futbol, güreş, dalış, tırmanma gibi sporlar ise çoğunlukla anaerobiktir ve kısa dönemde kan glukozunu genellikle yükseltici etkileri vardır. Çok yüksek şiddette yapılan egzersizler süresine göre kan glukozunu yükseltir veya sabit tutabilirler. Türü hangisi olursa olsun yarışmalı sporlar stres nedeni ile kan glukozunu genellikle yükseltirler.

Egzersizin şiddeti; o egzersizi gerçekleştirmek için gereken enerjiye göre ifade edilir ve MET (metabolik eşdeğer), kilokalori, joule, oksijen tüketim yüzdesi, maksimum kalp hızı yüzdesi gibi parametrelerle ölçülebilir. Maksimum kalp hızı yüzdesi (Tablo 6.1), bu parametreler içerisinde pratik açıdan daha kolay olması nedeni ile daha sık kullanılmaktadır. Maksimum kalp hızı "220-yaş" formülü ile belirlenebiliyor olsa da hastaların özelliklerine göre öncesinde egzersiz stres testi ile maksimum kalp hızının belirlenmiş olması gerekebilir.

TABLO 6.1: Maksimum kalp hızı (220-yaş) yüzdesine göre egzersiz şiddeti

Hafif	%30-49
Orta	%50-69
Yüksek	%70-89
Çok yüksek	%90-99

Genel olarak diyabetik hastalara haftada en az 150 dakika ve 48 saatten fazla ara vermeden orta-yüksek şiddetli aerobik egzersiz yapmaları ve kontrendikasyon yok ise ek olarak haftada 2-3 seans ardışık olmayan günlerde direnç egzersizi yapmaları önerilmektedir. Egzersize uyumu artırmak için hastanın yapmaktan hoşlanacağı bir egzersiz türünün belirlenmesine yardımcı olunmalı ve her fırsatta düzenli egzersiz konusunda hasta teşvik edilmelidir. Egzersiz türü ve şiddeti seçilirken hastalığın seviyesi ve hastanın sağlık durumuna göre bireysel olarak karar verilmelidir. Orta şiddette bir egzersiz temposuna ulaşana dek egzersiz yoğunluğu ve süresi hastanın toleransına göre yavaşça artırılmalıdır. Direnç egzersizleri için de büyük kas gruplarını içeren ve 10-15 tekrar içeren setlerden 1-3 defa olmak üzere 8-10 egzersiz hareketi yapılması önerilmektedir.

Özellikle tip 1 diyabet hastalarında derin suya dalış, dağa tırmanış gibi spor türleri önerilmemektedir.

Oral hipoglisemik ajan kullanan tip 2 diyabetlilerde egzersiz, son öğünün zamanlamasına göre kan şekeri düşürme eğilimindedir. Tip 1 diyabette egzersize kan glukoz yanıtı çok değişkendir. Bu durum aktivitenin tipi, zamanı ve süresi gibi faktörlerin de etkisiyle oldukça bireyseldir. Ayrıca egzersiz sırasındaki mevcut plazma insülin konsantrasyonu ve son yapılan insülin enjeksiyon yeri ve zamanı ile de ilişkilidir. Yeterli serum insülin konsantrasyonu olan iyi kontrollü tip 1 diyabetiklerde egzersiz ile kan şekeri nondiyabetiklere göre daha çok düşer. Çünkü dolaşımda bulunan ekzojen insülin baskılanamaz ve kas dokusu tarafından glukoz alımını sağlarken karaciğerden de glukoz çıkışını inhibe eder. Egzersiz ile artan vücut sıcaklığı ve kan akımı subkütan depodan insülin emilimini artırarak serum insülin seviyelerinin artmasına neden olur. Özellikle de insülin enjeksiyonu yeni yapılmış veya egzersiz sırasında kullanılan kol veya bacak gibi bir bölgeye veya yanlışlıkla kas içine yapılmış ise bu etki çok daha belirgindir. Kötü kontrollü (PG>250 mg/dL), hipoinsülinemik ve ketonürisi olan diyabetiklerde ise egzersiz paradoks olarak kan şekeri düzeylerinde yükselmeye neden olur. Burada insülin eksikliğine bağlı olarak kas tarafından glukoz alımı azalırken karaciğerden glukoz çıkışı artar. Ayrıca kontrregülatuar hormonların da salınması ile hiperglisemi ve keton oluşumunda daha çok artış olur.

Tip 1 diyabette direnç egzersizlerinin egzersize bağlı hipoglisemi riskini azaltabileceği ve aerobik ile direnç egzersizinin kombine yapıldığı bir seansta önce direnç sonra aerobik egzersiz yapılmasının da glisemik dengeyi sağlamada daha etkili olacağı bildirilmektedir. Buna göre kan glukoz seviyelerine göre aktivitelerin sırasını değiştirmek hipoglisemi riskini en aza indirmeyi sağlayabilir.

Özellikle yaşlı diyabetlilerde olmak üzere haftada 2-3 seans germe ve denge egzersizlerinin yapılması hem eklem hareket açıklığı ve yürüyüşlerin iyileştirilmesi hem de düşmelerin engellenmesi açısından faydalıdır. Yoga ve Tai chi egzersizlerinin glisemik kontrol üzerine de olumlu etkileri bildirilmiştir.

Ayrıca gün içinde sedanter olarak geçirilen zamanın azaltılması adına her 30 dakikada bir 1-3 dakika süren hafif aktiviteler yapılması glisemi kontrolünü sağlamaya yardımcıdır.

Sonuçta fiziksel aktivitenin neden olduğu değişken glisemik yanıtlar nedeni ile tek bir öneri şeması oluşturmak çok zordur. Genellikle uzun süreli aerobik aktivitelerde sık kan glukozu takibi ile hastaların karbonhidrat alımını artırması ve/veya dolaşımdaki insülin seviyelerini azaltmaları gerekebilmektedir.

TABLO 6.2: Erişkinlerde 150 kkal 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 karnına veya yemekten hemen sonra yapılması sakıncalıdır. Günün hangi saatinde yapılacak egzersizin daha uygun olacağı konusunda bir görüş birliği yoktur ancak sabah saatlerinde yapılan egzersizlerin o saatlerde kortizol düzeyinin daha yüksek olmasına bağlı olarak öğleden sonra yapılan egzersizlere göre hipoglisemi açısından daha az riskli olacağı bildirilmektedir. Öte yandan, hipertansiyon, geçmişte serebrovasküler olay ya da koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler riski olan gruplarda sabah erken saatte (stres hormonlarının yüksek olduğu koşullarda) yapılan fizik aktivitenin, anjina, miyokard infarktüsü (Mİ), serebrovasküler olay, hipertansif kriz vb. ile sonuçlanabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Bu konuda hastanın koşulları belirleyici olmakla beraber, ideal olarak ana öğünden 1-3 saat sonra yapılması önerilebilir. Egzersiz öncesi ve sırasında yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır.

Tablo 6.2’de 70 kg ağırlığında yetişkin bir kişinin 150 kkal enerji harcaması için yapması gerekli aktivite örnekleri verilmiştir.

6.1.4. | **DIYABETLİ BİREYLER İÇİN EGZERSİZ ÖNERİLERİ**

- Erişkin diyabetlilerin, 48 saatten fazla ara verilmeyecek biçimde, en azından haftada 3 gün ve toplam 150 dakika olacak şekilde, orta şiddette (maksimum kalp hızının %60-75’i, yaşlılarda %50-70’i kadar) egzersiz yapmaları sağlanmalıdır.
- Egzersize hafif şiddette başlanmalı, orta şiddete doğru yavaş yavaş artırılmalıdır.
- Herhangi bir kontrendikasyon yoksa, diyabetli hastaların haftada 2-3 gün direnç egzersizleri yapmaları sağlanmalıdır.
- Esneklik ve denge egzersizleri ileri yaştaki hastalar başta olmak üzere diyabetli hastalarda eklem mobilitesini artırır. Bu egzersizlerin esneklik, kuvvet ve dengenin artırılması için (aerobik ve direnç egzersizlerini aksatmama koşulu ile) haftada 2-3 gün yapılması önerilir.
- Diyabeti veya prediyabeti olan bireyler gün içinde 30 dakikadan fazla hareketsiz oturmamalı, kısa süreli de olsa ayağa kalkmalı veya dolaşmalıdır.

6.2. | EGZERSİZ İLE İLİŞKİLİ SORUNLAR

- Egzersiz yapacak hastanın üzerinde, diyabetli olduğunu belirtir bir takı (bilezik, kolye vb.) kullanması veya kimlik kartı taşıması ve bunları görünür kılmayı sağlamalıdır.
- Egzersiz ile glisemi değişimini görmek için sık glukoz takibi (SMBG) yapılmalıdır. İnsülin veya insülin salgılatıcı ilaç kullanan diyabetlilerde egzersiz öncesinde, sırasında ve sonrasında kan glukozu ölçümü sonraki egzersiz seanslarında olası kan glukozu değişikliklerini öngörebilmeyi ve hipoglisemiden kaçınmak için gerekli önlemlerin alınmasını sağlar.
- Yaşlı, otonom nöropatisi, kardiyovasküler hastalığı veya pulmoner hastalığı olan diyabetli hastaların çok sıcak veya nemli havalarda dışarıda egzersiz yapmaları önerilmez.
- Aşırı yorgunluk veya aşağıdaki bulgular varsa egzersiz hemen bırakılmalıdır:
 - Baş dönmesi ve sendeleme
 - Göğüs sıkıntı, dolgunluk, ağırlık hissi, rahatsızlık veya ağrı
 - Beklenmedik ve ciddi nefes darlığı
 - Bulantı

6.2.1. | EGZERSİZDE OLASI RİSKLER ve KOMPLİKASYONLAR

Hipoglisemi

- Egzersiz sırasında kaslarda insülin duyarlılığında ve glukoz kullanımında artış olur. Bu durum özellikle insülin veya insülin salgılatıcı ilaç kullanan hastalarda tedavi dozu veya karbonhidrat tüketimi değiştirilmemiş ise hipoglisemiye yol açabilir. İnsülin veya sekretagog kullanmayanlarda hipoglisemi riski düşüktür ve bu hastalarda hipoglisemi için genellikle özel bir önlem alınması gerekmez.
- Vücut aktivitesi ve sıcaklığının artması insülin etkisini hızlandırır.
- Egzersiz yapan diyabetik hastalarda artmış insülin duyarlılığı ve tükenen glikojenin yeniden depolanmasına bağlı geç (6-15 saat sonra) veya noktürnal hipoglisemi (özellikle öğleden sonra veya akşam yapılan egzersizlerde) görülebilir. Egzersiz ile oluşan hipoglisemi riski 48 saate kadar uzayabilir. Bunun için geceyi kapsayan bazal insülin dozlarında yaklaşık %20 azaltma, sık aralıklı insülin kullananlarda son prandiyal bolus insülin dozunda azaltma, hemen egzersiz sonrası glisemik indeksi düşük karbonhidrat tüketme, gece ara öğünü alma, sürekli glukoz takip (CGM: Continuous glucose monitoring) sistemi kullanmak gibi önlemler alınabilir.
- Orta şiddetli aerobik egzersiz programına yüksek şiddetli egzersizin aralıklı olarak dahil edilmesi veya aerobik egzersiz öncesi direnç egzersizi yapılması hipoglisemi olasılığını azaltabilir.
- İnsülin kullanan hastalarda son bolus insülin dozundan sonraki 2-3 saat içinde aerobik egzersiz yapılması durumunda egzersiz şiddetine göre bolus insülin dozunun %25-75 oranında azaltılması uygun olabilir.
- Egzersiz öncesi son bolus insülin dozu egzersiz sırasında kullanılacak kaslardan uzak bir bölgeye yapılmalıdır (Ör; Bisiklet sürme için kol, tenis için karın uygun olabilir).
- Egzersiz öncesi kan glukoz düzeyleri ideal olarak 90-250 mg/dl aralığında olmalıdır. Eğer kan glukozu < 90 mg/dl ise egzersizden önce egzersiz süresi ve şiddetine göre 15-30 g hızlı emilen KH (örn. meyve, meyve suyu, glukoz tablet) alınması gerekir. Egzersiz sırasında da kan glukozu takibine göre her 30-60 dakikada bir tekrar 15-30 gr KH alınması gerekebilir (Orta şiddette egzersiz için 0.5 gr/kg/saat, yüksek şiddetli egzersiz için 1 gr/kg/saat KH).

- Hastanın yanında kan glukoz düzeyini hızla yükseltebilecek KH kaynakları (glukoz tablet, glukoz jel, kesme şeker, meyve suyu) bulunmadıkça, özellikle insülinin pik etkisinin olduğu zamanlarda egzersizden kaçınmak gerekir.
- Egzersiz sırasında hipoglisemi semptomları gelişirse, mümkünse hemen kapiller kan glukoz ölçümü yapılmalı ve KH içeren sıvı ya da besin alınmalıdır.
- Bütün bu önlemlere rağmen hipoglisemi ihtimalinin olabileceği akılda tutulmalı ve bu konuda hastalar uyarılmalıdır. Hipoglisemi riskine karşı diyabetli bireylerin, yalnız egzersiz yapmamaları; egzersiz öncesi, sırası ve sonrasında kan glukoz düzeylerini ölçmeleri, gerekirse egzersiz öncesi ve sonrası insülin dozlarını azaltmaları önerilmelidir.

Hiperglisemi

- Hipoglisemi korkusu ile egzersiz öncesi insülin dozunda agresif azaltma veya aşırı karbonhidrat alımı egzersiz sırası veya sonrasında hiperglisemiye yol açabilir
- Çok yoğun egzersiz sırasında özellikle de egzersiz öncesi plazma glukoz seviyesi yüksek ise kan glukoz seviyesi daha da yükselebilir.
- Kan glukozu >250 mg/dl ve keton (+) ise keton kayboluncaya kadar egzersiz yapılmamalıdır.
- Kan glukozu >250 mg/dl ve keton (-) ise, hasta kendini iyi hissediyor ve yeterli hidrasyonu sağlanmışsa ek KH almaksızın hafif şiddette egzersiz yapılabilir.
- Egzersiz sonrası gelişen hiperglisemi için az miktarda insülin düzeltme dozu veya soğuma amaçlı ek aerobik egzersiz yapılabilir.
- Egzersiz öncesi, sırası ve sonrasında bol sıvı tüketilmelidir.

Kardiyovasküler riskler

- Egzersizle birlikte artan koroner perfüzyon ihtiyacı, KAH varlığında iskemiye artırabilir.
- Diyabetli hastalarda egzersiz öncesi eşlik edebilecek KV risk faktörleri değerlendirilmelidir.

Retinopati

- Ciddi non-proliferatif retinopati veya proliferatif diyabetik retinopatide vitre kanaması ve retina dekolmanı riskleri nedeniyle intraoküler basıncı artıran zorlu aktivitelerden, yüksek şiddetli aerobik veya direnç egzersizlerinden kaçınılmalıdır. Vitre kanaması varsa egzersiz yapılmamalıdır. Bu nedenle yoğun bir egzersiz programına başlamayı planlayan hastalara öncesinde bir oftalmoloji konsültasyonu yapılması önerilmelidir.

Diyabetik böbrek hastalığı

- Egzersizin akut dönemde proteinüri artışına neden olabileceği bilinse de diyabetik böbrek hastalığında ilerlemeye neden olduğuna dair bir kanıt yoktur.
- Albuminüri KVH riskini artırabileceğinden bu hastalarda kardiyak değerlendirme daha dikkatli yapılmalıdır.

Periferik nöropati

- Ekstremitelerde ağrı hissinin azalmış olması, bazı egzersiz formları ile deri bütünlüğünde bozulma, infeksiyon ve Charcot eklemine destrüksiyonla sonuçlanabilir.
- Periferik nöropatili hastalarda egzersiz öncesi ayakların travma, infeksiyon ve ülser yönünden kontrol edilmesi önerilir.

- Hafif ve orta şiddetli periferik nöropatide ayak bakımına özen gösterilerek, koruyucu ve rahat ayakkabı ile egzersiz yapılabilir. Orta şiddetli yürüyüşlerin uygun ayakkabı kullanan periferik nöropatili hastalarda ayak ülseri oluşum riskini artırmadığı bildirilmiştir. Tai Chi gibi egzersiz türleri nöropati semptomlarını hafifletebilir.
- Ağır derecede periferik nöropatisi, iyileşmemiş ayak ülseri veya ayak deformitesi olan hastalarda (uzun süreli yürüme, hafif koşma ve step egzersizleri gibi) egzersizlerden kaçınılmalıdır. Bunun yerine ayaklara yük bindirmeyen diğer egzersizler (yüzme, bisiklet ve kol egzersizleri) önerilir.

Otonom nöropati

- Kardiyak otonom nöropatili hastalarda taşikardi, ortostatik hipotansiyon, egzersize hipertansif veya hipotansif yanıt riski gibi nedenlerle egzersiz öncesi kardiyak değerlendirme mutlaka yapılmalıdır.
- Otonom nöropatiye bağlı bozulmuş termoregülasyon, bozulmuş gece görüşü, hipoglisemi eğiliminde artış egzersiz ilişkili istenmeyen yan etki riskini artırabilir.
- Ortostatik hipotansiyon varlığında ani postür ve yön değişiklikleri içeren egzersizlerden kaçınılmalıdır.

Diğer riskler ve sorunlar

- Devamlı subkütan insülin infüzyon (sürekli cilt altı insülin infüzyonu: SCİİ) tedavisi ya da çoklu insülin enjeksiyonu yapan olgularda aerobik egzersiz subkütan dokudan bazal insülin emilimini hızlandırabilir. Ayrıca cilt irritasyonu, pompanın estetik kaygısı gibi sorunlar da olabilir.
- CGM sistemi kullanan olgularda egzersiz sırasında ölçüm hatası, kalibrasyon sorunu, sensör filamentinin kırılması veya sensör performans farkı olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle sensör ölçümlerinin parmak ucu kapiller glukoz ölçümleri ile desteklenmesi önerilmektedir.

6.2.2. | EGZERSİZİN KONTRENDİKASYONLARI

Aşağıdaki durumlarda egzersiz yapılması sakıncalı olabilir:

- Kan glukoz düzeylerinin ayarsız olması
- Kontrolsüz hipertansiyon
- Duyu kaybına yol açan ağır nöropati
- Aktif kardiyovasküler hastalık
- Proliferatif retinopati
- Vitre kanaması
- Son 24 saat içinde ağır hipoglisemi atağı
- Hipoglisemiden habersizlik (hypoglycemia unawareness)
- Kan glukozu >250 mg/dL ve keton (+) bulunması

TEMD ÖNERİLERİ

1. Diyabetli bireyin fiziksel aktivitesini artırması, PG ve lipid düzeyleri ile KB kontrolünün sağlanmasını kolaylaştırır (D).
2. Fiziksel aktiviteyi artırmayı hedefleyen bir egzersiz programına başlamadan önce, diyabetli bireyin, egzersizin olası yan etkileri ve kontrendikasyonları yönünden dikkatli bir şekilde araştırılması gereklidir. KVH riski yüksek ve sedanter yaşam süren hastalarda egzersize başlamadan önce eforlu EKG yapılmalıdır (D).
3. Egzersiz, kişisel gereksinimler, sınırlamalar ve kişisel performansa göre bireyselleştirilmelidir (D).
4. Prediyabetli ve diyabetli (özellikle tip 2) bireylerin, kilo vermeye yönelik olarak planlanan kalori kısıtlaması ile birlikte haftada toplam en az 150 dakika orta şiddette aerobik fiziksel aktivite (ör. tempolu yürüme) programı uygulamaları gereklidir (A).
5. Egzersiz programı haftada en az 3 gün olmalı ve egzersizler arasında 2 günden fazla boşluk olmamalıdır (Tip 1 diyabetliler için: C; tip 2 diyabetliler için: B).
6. Diyabetli bireylerin, ayrıca bir kontrendikasyon durumu yoksa, haftada 2 gün hafif direnç egzersizleri de yapmaları önerilmektedir (B).
7. Egzersiz programı mümkünse bir egzersiz uzmanı tarafından, bireye uygun olarak düzenlenmeli ve başlangıçta uzman gözetimi altında yapılmalıdır (D).
8. Egzersiz sırasında hastanın kendi kalp hızını izlemesi ve maksimum kalp hızının (Maksimum kalp hızı = 220 - yaş) %50-75'i civarında olacak şekilde egzersiz şiddetini ayarlaması önerilir. İstirahat kalp hızına göre egzersiz kalp hızı bireysel olarak ayarlanabilir (D).
9. Egzersiz öncesinde ve sonrasında ısınma ve soğuma egzersizleri ihmal edilmemelidir (D).
10. Egzersiz öncesi, sırası ve sonrasında kan glukoz takibi yapılmalı, özellikle insülin ve insülin salgılatıcı ilaç kullananlarda hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır (A).

KAYNAKLAR

1. Berger M, Berchtold P, Cuppers HJ, et al. Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. *Diabetologia* 1977; 13:355.
2. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335-41.
3. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:2253.
4. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065-2079.
5. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. American College of Sports Medicine, American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and The American Diabetes Association: Joint Position Statement Executive Summary. *Diabetes Care* 2010; 33:2692-96.
6. Colberg SR. Key points from the Updated Guidelines on Exercise and Diabetes. *Frontiers in Endocrinology* 2017; 8: 33.
7. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729-36.
8. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes- 2020 Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S48-S65.
9. Galassetti P, Riddell MC. Exercise and type 1 diabetes (T1DM). *Compr Physiol*. 2013 Jul;3(3):1309-36.
10. Lu X, Zhao C. Exercise and Type 1 Diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1228:107-121.
11. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol* 1993;137:74-81.
12. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 May;5(5):377-390.
13. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic exercise training, resistance exercise, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-69.
14. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518-27.
15. Wasfy MM, Baggish AL. Exercise Dose in Clinical Practice. *Circulation*. 2016 Jun 7;133(23):2297-313.

İNSÜLİN DIŞI ANTİHİPERGLİSEMİK (ORAL ANTİDİYABETİK VE İNSÜLİNİMİMETİK) İLAÇLARIN KULLANIM İLKELERİ

Ülkemizde bulunan insülin dışı antihiperglisemik ilaç grupları; biguanidler, insülin salgılatıcılar (sekretogoglar), tiazolidindionlar, insülinmimetikler (inkretin-bazlı ilaçlar), alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (glukoretikler; gliflozinler) 'dir.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan insülinmimetik etkili bir amilin analoğu olan pramlintid, dopamin-2 agonisti olan hızlı etkili bromokriptin ve safra asidi sekestranı olan kolesevelam ise hafif-orta derecede etkin glukoz düşürücü ilaçlar olup ülkemizde diyabet tedavisi için onaylı değildir.

Oral antidiyabetikler (OAD) ve insülin-dışı enjeksiyon formunda kullanılan ilaçlar gebelikte kullanılmaz (çoğunun gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur ya da kontrendikedir). Metformin ve bazı sulfonilüre (SU) grubu ilaçların gebelikte kullanımlarına dair çalışmalar varsa da halihazırda FDA, Avrupa İlaç Kurumu (EMA) ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından gebelikte kullanımı onaylanmış -bazı insülinler dışında-, herhangi bir antidiyabetik ilaç bulunmamaktadır.

7.1. | BİGUANİD GRUBU İLAÇLAR

Bu grupta sentetik guanidin türeği olan metformin ve fenformin yer almaktadır. Fenformin laktik asidoza yol açması nedeniyle 1970'lerde kullanımdan kaldırılmıştır. Biguanid grubundaki tek ilaç olan metformin, 60 yılı aşkın bir süredir tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılmasına rağmen, etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Metformin, hücresel düzeyde 5'-adenozin monofosfat-aktif protein kinaz (AMPK) enzimini dolaylı yoldan aktive etmek ve kısmen de mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz (mGDP) enzimini inhibe etmek suretiyle etki gösterir. Tip 2 diyabette, karaciğerde artmış olan glukoneogenezi inhibe eder, mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I (mitochondrial respiratory chain complex I) 'in geçici inhibisyonu yoluyla lipid ve kolesterol biyosentezi üzerine de baskılayıcı etkisi vardır. Buna karşılık kas glukoz uptake 'ini ve yağ asidi oksidasyonunu bir miktar artırdığı, dolayısı ile insülin direncini azalttığı yönündeki klasik bilgiler tartışmalıdır. Metformin, ayrıca barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır ve iştahı (muhtemelen sindirim üzerine olan yan etkileri ve belki de GLP-1 'i artırıcı etkileri nedeniyle) kısmen baskılar. Son yıllarda mikrobiyota üzerine de olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Uzun süredir kullanımda bulunması ve düşük maliyetli olması nedeniyle, metformin ile geniş bir klinik deneyim mevcuttur. Hipoglisemi riskinin düşük olması ve kilo açısından nötr olması ya da hafif kilo kaybı etkisinin olması ile avantaj sağlar. Kardiyovasküler (KV) olay riskini azalttığı da gösterilmiştir (UKPDS).

Metforminin klinik kullanımı ile ilgili bilgiler Tablo 7.1 'de gösterilmiştir.

TABLO 7.1: Biguanidlerin (metforminin) özellikleri

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Biguanidler			
Metformin	500, 850, 1000 mg tb	500-2500 mg	Günde 2-3 kez, aç karnına, yemekte veya tok karnına (günde bir kez 500 mg' dan başlanıp doz tedricen artırılır)*
Metformin uzun salımlı	500, 1000 mg tb	500-2000 mg	Günde 1-2 kez, aç karnına, yemekte veya tok, tercihen akşam*

*Metformin aç karnına alındığında biyoyararlanımı daha yüksektir, ancak yemekle birlikte veya yemekten sonra alındığında gastrointestinal yan etkileri daha hafiftir.

7.1.1. | **METFORMİNİN YAN ETKİLERİ**

- Gastrointestinal irritasyon (gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle geçicidir)
- Abdominal kramp
- Diyare
- Ağızda metalik tad
- B-12 vitamin eksikliği (vakaların %16'sında görülür). Periyodik olarak B-12 vitamin düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Düzeyin düşük olduğu, özellikle nöropati gelişmiş vakalarda B-12 vitamin replasmanı gerekir.
- Laktik asidoz (insidans <10/100.000 hasta yılı)
- Uyarı !; Çok miktarda iyotlu kontrast madde kullanılarak anjiyografik inceleme yapılacak diyabet hastalarında, metformin, işlemiden 24 saat önce kesilmeli, hasta hidrate edilmeli ve 24 saat sonra serum kreatinin düzeyinin ölçülmesini takiben, sorun yok ise tekrar başlanmalıdır.

7.1.2. | **METFORMİNİN KONTRENDİKASYONLARI**

- İleri derecede renal fonksiyon bozukluğu varsa (eGFR <30 ml/dk ise) metformin kontrendikedir. eGFR 30-45 ml/dk ise metformin başlanmamalı, metformin kullanmakta olan hastalarda ise eGFR bu aralığa düşmüşse metformin dozu (örn. yarı yarıya) azaltılmalıdır.
- Karaciğer yetersizliği
- Laktik asidoz öyküsü
- Ağır hipoksi, dehidratasyon
- Kronik alkolizm
- KV kollaps, akut miyokard infarktüsü (Mi)
- Ketonemi ve ketonüri
- Tedaviye dirençli (sınıf 4) konjestif kalp yetersizliği
- Kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
- Periferik damar hastalığı
- Major cerrahi girişim
- Gebelik ve emzirme dönemi (gebelikte metformin kullanımına ilişkin çalışmaların sayısı artmakla birlikte, metformin plasentadan geçmekte ve metformin kullanan annelerin çocuklarında uzun döneme ait yeterli veri bulunmamaktadır. Laktasyon döneminde metformin alımından sonra 3-4 saat süre ile bebeğin emzirilmemesi önerilmektedir)
- İleri yaş (özellikle >80 yaş)

7.2. | İNSÜLİN SALGILATICI (SEKRETOGOG) İLAÇLAR

Bu grupta, pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını artıran SU ve etki mekanizması benzer ancak etki süresi daha kısa olan glinid (GLN; meglitinid) alt grupları yer alır (Tablo 7.2).

TABLO 7.2: İnsülin salgılatıcı (sekretoog) grubu ilaçların özellikleri

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Sulfonilüre grubu (II. kuşak SU grubu ilaçlar)			
Glipizid	5 mg tb	2.5-10 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınlı form	2.5, 5, 10 mg tb	5-10 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Gliklazid	80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınlı form	30, 60 mg tb	30-120 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	2.5, 3.5, 5 mg tb	2.5-10 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretooglar)			
Repaglinid	0.5, 1, 2 mg tb	1.5-6 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	60, 120, 180 mg tb	180-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

Her ikisi de β -hücreyi plazma membranı üzerindeki K_{ATP} kanallarını, glukozdan bağımsız şekilde, sırası ile uzun ve kısa süreli kapatarak insülin sekresyonunu artırmaktadır.

Uzun süredir kullanımda bulunmaları ve ucuz olmaları nedeniyle, SU ile geniş bir klinik deneyim bulunmaktadır. SU grubu ilaçların mikrovasküler komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (UKPDS ve ADVANCE çalışmaları). Öte yandan miyokard hücrelerinin iskemiyeye hazırlanma (myocardial ischemic preconditioning) mekanizmasını bozdukları ileri sürülmekte ise de, özellikle gliklazid ile yapılan çalışmalarda bu kaygıların kliniğe yansımaları gösterilememiştir. Güncel kullanımdaki SU grubu ilaçların etkileri, ilk üretilenlere kıyasla daha kısa süreli ve daha stabildir. Bununla beraber etkinlikleri çok uzun süreli değildir.

GLN grubu ilaçların etki süreleri kısadır. APG üzerindeki etkileri zayıf olup PPG'yi düşürmekte daha etkindir. Her ana öğün öncesi alındıklarından doz esnekliği sunmaları ve maliyetlerinin yüksek olmaması, bu gruba avantaj sağlar.

7.2.1. | İNSÜLİN SALGILATICI İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ

- Hipoglisemi
- Kilo artışı
- Alerji
- Deri döküntüleri
- Alkol flushing (özellikle uzun etki süresi nedeniyle, günümüzde artık pek kullanılmayan klorpropamid ile görülmektedir)
- Hepatotoksisite
- Hematolojik toksisite (agranülositoz, kemik iliği aplazisi)

7.2.2. | İNSÜLİN SALGILATICI İLAÇLARIN KONTRENDİKASYONLARI

- Tip 1 diabetes mellitus (özellikle LADA ile ayırıcı tanının iyi yapılması gerekir)
- Sekonder diyabet (pankreas hastalıkları vb. nedenler)
- Hiperglisemik acil durumlar (DKA, HHD)
- Gebelik
- Travma, stres, cerrahi müdahale
- Ağır infeksiyon
- SU grubu ilaçlara alerji
- Ağır hipoglisemiye yatkınlık
- Dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek yetersizliği

7.2.3. | SULFONİLÜRELER İLE ETKİLEŞEN İLAÇLAR

Diyabetli hastalarda kullanılan pek çok ilaç, çeşitli mekanizmalar ile SU'nin etkisini değiştirebilir. Tablo 7.3'de görülen bu ilaçlar kullanılacağı zaman SU dozunun ayarlanması gerekebilir.

TABLO 7.3: Sulfonilüreler ile diğer ilaçların etkileşimleri

Hipoglisemi yapanlar	Hiperglisemi yapanlar
<i>Albumine bağlananlar:</i> Aspirin, Fibrat, Trimetoprim	<i>SU metabolizmasını artıranlar:</i> Barbitürat, Rifampin
<i>Kompetitif metabolik inhibitörler:</i> Alkol, H-2 reseptör blokerleri, Antikoagülanlar	<i>SU etkisini antagonize edenler:</i> β-blokerler
<i>Böbrek atılımını inhibe edenler:</i> Probenesid, Allopurinol	<i>İnsülin sekresyon/etkisini bloke edenler:</i> Diüretikler, β-blokerler, Kortikosteroidler, Östrojen, Fenitoin
<i>Kontrregülatuar antagonistler:</i> β-blokerler, Sempatolitikler	-

7.3. | TIAZOLİDİNDİON (GLİTAZON) GRUBU İLAÇLAR

Bu grup ilaçlar, insülin etkisini artırmak suretiyle periferik dokularda glukoz outputunu artırır, hepatik glukoz üretimini ise bir miktar düşürürler. Bu etkilerini, hücresel düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ)'yı aktive etmek suretiyle gösterirler (PPAR-γ agonisti). Böylece periferik dokularda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülin direncini azaltır, kısmen insüline duyarlılığı artırır. Yağ dokusunda adiposit diferansiyasyonunu artırmak suretiyle etki ederler. A1C'yi düşürücü etkileri yüksektir. Ayrıca bazı çalışmalarda birkaç mmHg'lık KB azalması sağladıkları gösterilmiştir. Uzun süreli etkinlikleri kanıtlanmıştır (ADOPT çalışması).

Bu gruptan, ülkemiz piyasasında yalnızca pioglitazon (PiO) mevcuttur. Hipoglisemi yapmaması, HDL-kolesterolü yükseltmesi ve trigliserid düzeylerini düşürmesi ile avantaj sağlar; ancak, aşağıda belirtilen yan etki risklerine karşı dikkatli olunmalıdır. PiO'nun sekonder KV olay ve inme riskini azalttığı gösterilmiştir (PROactive çalışması).

Tiazolidindion grubu ilaçların klinik kullanımı ile ilişkili bilgiler Tablo 7.4'de verilmiştir.

TABLO 7.4: Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçların özellikleri

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Pioglitazon	15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Rosiglitazon*	4, 8 mg tb	2-8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

*Ülkemizde kullanımdan kaldırılmıştır.

7.3.1. | **TİAZOLİDİNDİONLARIN YAN ETKİLERİ**

- Ödem
- Anemi
- Konjestif kalp yetersizliği (özellikle yoğun insülin tedavisi ile birlikte kullanıldığında)
- Sıvı retansiyonu
- Kilo artışı
- LDL-kolesterol artışı (rosiglitazonda daha fazla)
- Transaminazlarda yükselme
- KV olay (fatal ve nonfatal Mİ) riskinde artış yönünden bu grup ilaçlar halen sorgulanmaktadır. Rosiglitazon'un bazı meta-analizlerde Mİ riskini artırdığı belirlenmiştir. Bu kuşkuvar nedeniyle rosiglitazon, Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde 2010 yılında kullanımdan kaldırılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri ve diğer bazı ülkelerde ise, seçilmiş vakalarda rosiglitazon kullanımına kontrollü olarak devam edilmektedir.
- Graves oftalmopatisi olan hastalarda, TZD grubu ilaçlar oftalmopatiyi alevlendirebilir.
- Postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artışa ve kemik kitlesinde azalmaya yol açtıkları bildirilmiştir.
- Gözlemsel çalışmalarda, PİÖ'nün erkeklerde mesane kanseri riskinde minimal bir artışa neden olduğu ileri sürülmüşse de daha sonra açıklanan çalışmalar bu kaygıları büyük ölçüde gidermiştir. Ancak yine de, aktif mesane kanseri bulunan hastalarda PİÖ kullanılmaması; mesane kanseri öyküsü bulunan veya kronik hematurisi olan hastalarda ise PİÖ kullanımına, risk-yarar oranına bakılarak karar verilmesi, mümkünse kullanımından kaçınılması tavsiye edilmektedir.

7.3.2. | **TİAZOLİDİNDİONLARIN KONTRENDİKASYONLARI**

- Alanin amino transferaz yüksekliği (ALT >2.5 x normal üst sınır) olan vakalar
- New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre konjestif kalp yetersizliği açısından sınıf I-IV'te olan vakalar
- Kronik ileri böbrek yetersizliğinde kontrendike değildir fakat ödem riski nedeniyle tercih edilmemelidir.
- Gebelik
- Tip 1 diyabetliler
- Maküla ödemi riski bulunan kişiler
- Adolesanlar ve çocuklar
- Mesane kanseri

7.4. | **ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRÜ GRUBU İLAÇLAR**

Alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ), intestinal α -glukozidazı kompetitif olarak inhibe etmek suretiyle polisakkaridlerin enzimatik degradasyonunu azaltarak karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirir. Başlıca avantajları; tokluk kan glukozunu düşürmesi,

hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo açısından nötr olması ve sistemik etkilerinin bulunmamasıdır. AGİ grubunda yer alan ilaçlardan, ülkemiz piyasasında yalnızca akarboz bulunmaktadır. Akarboz'un KV olay riskini azalttığı gösterilmiştir (STOP-NIDDM Çalışması). Akarboz'un sistemik etkilerinin olmaması bir avantajdır; ancak günde üç kez ana öğünlerden önce almayı gerektirmesi, glisemiye düşürmede orta etkinlikte olması ve gastrointestinal yan etkileri dolayısıyla hasta uyumunun düşük olması gibi nedenlerle uzun süreli kullanımı zordur (Tablo 7.5).

TABLO 7.5: Alfa glukozidaz inhibitörlerinin özellikleri

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Akarboz	50, 100 mg tb	150-300 mg	Günde 3 kez, yemeklerde ilk lokma ile birlikte
Miglitol	25, 50, 100 mg tb	150-300 mg	Günde 3 kez, yemeğin başlangıcında

7.4.1. | **ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ**

- Şişkinlik, hazımsızlık, diyare
- Karaciğer enzimlerinde reversibl artış
- Nadiren, demir eksikliği anemisi

7.4.2. | **ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİNİN KONTRENDİKASYONLARI**

- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Kronik ülserasyon
- Malabsorpsiyon
- Parsiyel barsak obstrüksiyonu
- Siroz
- Gebelik
- Laktasyon
- 18 yaş altı diyabetliler

7.5. | **İNKRETİN BAZLI İLAÇLAR**

Tip 2 diyabette önemli defektlerden birisi de inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. Bu grupta yer alan, inkretinmimetik glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A: Glucagon like peptid-1 receptor agonists) inkretin hormonları taklit ederek, inkretin etkisini artıran dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-I) ise inkretinlerin degradasyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Bu etki, glukoz-bağımlı olduğu için, monoterapide hipoglisemiye yol açmazlar. Bununla beraber, sekretogoglara (SU/GLN) veya insüline ilave olarak kullanıldıklarında hipoglisemi görülebilir. Bu sebeple, kombinasyon tedavisinde ilk ilacın dozu azaltılmalıdır. Bu grup ilaçlara ilişkin klinik kullanım özellikleri Tablo 7.6'da gösterilmiştir.

7.5.1. | **GLUKAGON BENZERİ PEPTİD-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİ (GLP-1RA, GLP-1 ANALOGLARI; GLP-1A)**

Bu grup ilaçlar, GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas β -hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır, α -hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır. İnsülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırdıkları için hipoglisemi riski düşüktür. Ek olarak bu ilaçlar, sistolik KB'yi birkaç mm Hg düşürmesi ve aynı zamanda bir miktar kilo kaybı (ortalama 2-4 kg) da sağlamaları nedeniyle injektabl

olmalarına rağmen, kullanım alanı bulmaktadır; s.c. injekte edilirler. Eksenatid kısa etkili olup PPG üzerine daha etkilidir, günde iki kez, öğün öncesi kullanılır. Liksisenatid de kısa etkili GLP-1A olmakla birlikte günde bir kez, herhangi bir öğünden önce kullanılır. Günde bir kez (liraglutid) veya haftada bir kez uygulanan ilaçlar (eksenatid XR, dulaglutid, semaglutid) etkinlik bakımından daha güçlüdürler, enjeksiyon zamanı öğünle ilişkili değildir. Özellikle obez (BKİ ≥ 30 kg/m²) olan tip 2 diyabetli hastalarda 2. ve 3. basamak tedavide tercih edilirler. GLP-1 agonistleri ile kanıtlanmış aterosklerotik KVH olan ya da yüksek riskli (Yaş ≥ 55 , >50 koroner, karotis veya alt ekstremité arter stenozu, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği veya kr böbrek yetersizliği olan) hastalarda olumlu sonuçlar vardır, bu grup hastalarda önceliklendirilebilir. Pediatrik popülasyonda obezite endikasyonu için liraglutidin FDA onayı bulunmakla birlikte ülkemizde tüm GLP-1A ilaçların kullanılabileceği yaş grubu >18 olarak belirlenmiştir. Obez hastalarda eksenatid, liraglutid ve liksisenatidin bazal insülin ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda sonuçlar, hem daha düşük insülin dozlarında glisemik kontrol sağlandığını hem de insüline bağlı kilo artışının olmadığını ya da minimal olduğunu göstermektedir. Maliyetlerinin yüksek olması dezavantajları olup sadece eksenatidin ilaç bedeli belirli koşullarda sosyal güvenlik kurumu ödeme kapsamındadır.

a) GLP-1A grubu ilaçların yan etkileri

- Bulantı, kusma (genellikle zamanla hafifler)
- Diyare
- Daha az sıklıkta; konstipasyon, karın ağrısı
- Kalp hızında minimal artış
- Pankreatit, pankreas malignitesi ve safra taşı oluşumu: Bu ilaçların kullanımı sırasında pankreatit ve pankreas neoplazi vakaları, ayrıca liraglutid ile akut komplikasyonlu safra taşı hastalığı bildirilmiştir. Esasen bu hastalıkların, diyabetli hastalarda zaten artmış olması nedeni ile, konu kesinlik kazanmamış olsa da GLP-1A grubu ilaçlar pankreatit yönünden ek izlemeye tabidir. Şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular doğrultusunda akut pankreatit kuşkusu varsa ilaç derhal kesilmelidir.
- Liraglutid ile yapılan deneysel çalışmalarda tiroid bezinde C-hücre hiperplazisi tespit edilmiştir. Her ne kadar bu durumun, kemirgenlere özgü olduğuna dair veriler varsa da GLP-1A grubu ilaçlar medüller tiroid kanseri bakımından ek izleme kapsamına alınmıştır. Şüpheli hastalarda kalsitonin bakılması ve gereğinde ileri tetkik yapılması önerilmektedir.
- Semaglutid ile diyabetik retinopatide kötüleşme bildirilmiştir.

b) GLP-1A grubu ilaçların kontrendikasyonları

- Pankreatit öyküsü
- Aşık gastrointestinal hastalık (gastroparezi, yakın zamanda kolelitiaz ya da safra yolları hastalığı veya ileri derecede gastroözefagiyal reflü hastalığı vb.)
- Ailede veya kendisinde medüller tiroid kanseri veya tip 2 multipl endokrin neoplazi (MEN tip 2) sendromu
- Ailede pankreas kanseri
- Gebelik ve laktasyon

7.5.2. | DİPEPTİDİL PEPTİDAZ 4 İNHİBİTÖRLERİ (DPP4-İ, GLİPTİNLERİ)

İnkretin artırıcı ilaçlar, endojen inkretinlerin yemek sonrası yıkımını, DPP-4'ü inhibe etmek suretiyle geciktirerek endojen GLP-1 ve GİP düzeylerini yükseltir, insülin sekresyonunu glukozaya

bağımlı olarak artırır, alındıktan sonraki postprandiyal glukoz düzeyini ılımlı miktarda düşürür ve glukagon sekresyonunu baskırlar. Bu grupta yer alan DPP4-İ (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir. Genellikle günde bir kez (vildagliptin iki kez) kullanılırlar; kilo açısından nötr etkili olmaları ve hipoglisemi yapmamaları en önemli avantajlarıdır. Klasik OAD'lere (SU, metformin) göre daha maliyetli ilaçlardır.

a) DPP-4 inhibitörlerinin yan etkileri

- Üst solunum yolu infeksiyonu benzeri yakınmalar, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı
- Eklem ağrıları
- Baş ağrısı
- Saksagliptin ile kalp yetersizliği nedeni hastaneye yatış riskinde artış
- Nadiren pankreatit, büllöz pemfigoid, kutanöz vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı, artrit
- Şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular doğrultusunda akut pankreatit düşündüren bulgular saptandığı takdirde ilaç hemen kesilmelidir.

b) DPP-4 inhibitörlerinin kontrendikasyonları

- Karaciğer yetersizliği
- Ağır böbrek yetersizliği
- Gebelik ve laktasyon
- Kalp yetersizliği (özellikle saksagliptin ve alogliptin için)
- Pankreatit öyküsü olan kişilerde tercihen kullanılmamalıdır.

TABLO 7.6: İnkretin bazlı (GLP1A ve DPP-4 inhibitörü) ilaçların özellikleri

İlaç grubu	Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma şekli
İnkretin mimetik (GLP-1A)	Eksenatid	5, 10 µg kartuş	Başlangıç dozu: 10 µg İdame: 20 µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. injeksiyon
	Eksenatid XR*	2 mg flakon, kartuş	2 mg	Haftada 1 kez, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Liraglutid	6 mg/ml kartuş	Başlangıç dozu: 0.6 mg İdame: 1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. injeksiyon
	Liksisenatid	150 µg/3 ml hazır kalem	10-20 µg	Günde 1 kez, sabah veya akşam yemekten 1 st önce s.c. injeksiyon
	Albiglutid	30-50 mg kartuş	30-50 mg	Haftada 1 kez, herhangi bir zamanda, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Dulaglutid	0.75 mg/0.5 ml, 1.5 mg/0.5 ml tek doz hazır kalem	0.75-1.5 mg	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon
	Semaglutid**	(1.34 mg/ml) 0.25-0.5 mg ve 1 mg dozlu kalem	Başlangıç dozu: 0.25 mg İdame: 0.5-1 mg	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon
İnkretin artırıcı (DPP4-İ)	Sitagliptin	25, 50, 100 mg tb	100 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Vildagliptin	50 mg tb	100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
	Saksagliptin	2.5, 5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Linagliptin	5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Alogliptin**	6.25, 12.5, 25 mg tb	25 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

*Ülkemizde ruhsatlı değildir. **Ülkemizde bazı formları mevcut değildir.

GLP-1A: Glukagona benzer peptid-1 agonistleri, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, Eksenatid XR: Uzun salınımlı (etkili) eksanatid.

7.6. | SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ (GLUKORETİKLER; GLİFLOZİNLER)

‘Glukoretikler’ veya ‘gliflozinler’ diye de adlandırılan sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), renal proksimal tubulusda SGLT2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz atılımını artırır. İnsülin bağımsız olarak etki gösterdiklerinden metforminden sonra diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler. SGLT2-İ grubu ilaçların kullanım özellikleri Tablo 7.7’de görülmektedir.

Başlıca avantajları; bir miktar kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlaması, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmesidir. Klasik OAD’lere göre daha pahalıdır.

Bu grup ilaçlardan canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozinin A1C’yi düşürmekteki etkinlikleri birbirlerine yakındır. Kontrendikasyon yoksa, SGLT2-İ’nin kanıtlanmış aterosklerotik KVKH olan ya da yüksek riskli (Yaş ≥ 55 olan, $>50\%$ koroner, karotis veya alt ekstremiter arter stenozu, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği veya kr böbrek yetersizliği olan) hastalarda kullanımı tercih edilir (Bknz Bölüm 9).

7.6.1. | SGLT2 İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ

- Poliüri
- Sıvı kaybı
- Hipotansiyon
- Öglisemik ketoasidoz: Sıvı kaybına bağlı olarak atipik (öglisemik veya hafif-orta derecede hiperglisemik) DKA gelişebileceği bilinmektedir. İnsülin kullanan hastalarda, tedaviye SGLT2-İ eklendiğinde, kan glukoz düzeyleri normale yaklaşıp bile insülin tamamen kesilmemeli ve kuşku vakalarında ketoasidoz araştırılmalıdır.
- Loop diüretikleri kullananlarda ve yaşlı hastalarda dehidratasyon yönünden dikkatli olunmalıdır.
- Baş dönmesi
- LDL-kolesterol ve serum kreatinin düzeylerinde bir miktar (başlangıçta geçici olarak) artış
- Canagliflozin ile kırık ve alt ekstremiter amputasyonu vakaları bildirilmiştir.
- Genitoüriner infeksiyonlar: Özellikle kadınlarda genital infeksiyonlar, riskli vakalarda ürosepsis ve piyelonefrit bakımından dikkatli olunmalıdır.
- Fournier gangreni vakaları bildirilmiştir.
- Major cerrahi, ciddi hastalık veya infeksiyon durumlarında bu ilaçların kesilmesi önerilmektedir.

7.6.2. | SGLT2 İNHİBİTÖRLERİNİN KONTRENDİKASYONLARI

- Empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozin’in eGFR <45 ml/dk (Türkiye’de dapagliflozin eGFR <60 ml/dk) olan tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaması önerilmektedir.
- Tip 1 diyabet (çalışmalar sürmekle birlikte henüz endikasyon yoktur).
- Gebelik ve laktasyon.

TABLO 7.7 Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ)

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Canagliflozin*	100-300 mg tb	100-300 mg	Günde 1 kez, tercihen kahvaltıdan önce
Dapagliflozin	10 mg tb	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
Empagliflozin	10-25 mg tb	10-25 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız

*Ülkemizde ruhsatlı değildir.

7.7. | KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE ANTİDİYABETİK İLAÇLARIN KULLANIMI

Antihiperglisemik ilaçlar böbrek yetersizliğinde dikkatle kullanılmalıdır. Bazı ilaçların dozunun azaltılması, bazılarının ise kullanılmaması gerekir. Yakın dönemlerde sonuçları açıklanan uzun süreli KV güvenlik çalışmalarının sonuçları; KV güvenliliği kanıtlanmış bazı ilaçların renal korumayı da sağladıklarını ortaya koymuştur. Bu sebeple kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda (GFR'nin uygun olması koşulu ile) SGLT2-İ grubu (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) veya GLP-1A grubu (liraglutid, semaglutid, dulaglutid) ilaçların kullanılması gündemdedir. TEMD ise son dönem böbrek yetersizliği hastalarında, diyaliz hastalarında tercihen insülin kullanılmasını önermektedir. Çalışmalara göre antihiperglisemik ilaçların hangi GFR aralığında kullanılabilecekleri aşağıda özetlenmiştir (Önerilen eGFR değerleri ml/dk/1.73 m² vücut yüzey alanı için verilmiştir):

Sulfonilüreler;

- *Gliklazid/Glipizid*: eGFR <30 ml/dk ise tercihen kullanılmamalıdır. eGFR 30-60 ml/dk aralığında doz %50 oranında azaltılmalıdır.
- *Glimepirid*: eGFR <30 ml/dk ise kullanılmamalıdır.
- *Glibenklamid*: eGFR <30 ml/dk ise kontrendike, eGFR 30-60 ml/dk aralığında ise mümkünse kullanılmamalı, kullanılması gerekiyorsa doz %50 oranında azaltılmalıdır.

Glinidler;

- *Repaglinid*: eGFR <30 ml/dk ise tercihen kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalara göre doz ayarlamasına gerek olmadığı bildirilmiştir.
- *Nateglinid*: eGFR <15 ml/dk ise kontrendike, eGFR 15-30 ml/dk aralığında doz, tercihen %50 oranında azaltılmalıdır. Klinik çalışmalara göre eGFR 15-30 ml/dk ise doz ayarlamasına gerek olmadığı bildirilmiştir.

Metformin;

- FDA ve EMA'ya göre eGFR <30 ml/dk ise kontrendikedir, eGFR 30-45 ml/dk aralığında olan hastalarda mümkünse metformin başlanmamalı, halen ilacı kullananlarda ise doz %50 oranında azaltılmalıdır. Metformin kullanırken eGFR 45-60 ml/dk aralığında olan vakalarda dikkatli olunmalıdır.

Pioglitazon;

- eGFR <30 ml/dk ise sıvı retansiyonuna neden olabileceği için dikkatle ve gereğinde doz azaltılarak kullanılması tavsiye edilmektedir. Klinik çalışmalara göre doz azaltılmasına gerek olmadığı bildirilmektedir.

Akarboz;

- eGFR<25 ml/dk ise kontrendikedir.

DPP-4 inhibitörleri;

- *Sitagliptin*: eGFR <30 ml/dk ise mümkünse kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalara göre eGFR <30 ml/dk olduğunda doz, %75 oranında azaltılarak (25 mg/gün) verilebilir, eGFR 30-50 ml/dk aralığında ise doz %50 oranında azaltılmalıdır (50 mg/gün).
- *Vildagliptin*: eGFR <15 ml/dk ise tercihen kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalara göre eGFR <30 ml/dk olduğunda doz, %50 oranında azaltılarak (50 mg/gün) verilebilir.
- *Saksagliptin*: eGFR <15 ml/dk ise kontrendike, eGFR 15-50 ml/dk aralığında ise doz %50 oranında azaltılmalıdır (2.5 mg/gün).
- *Linagliptin*: Çalışmalara göre diyaliz uygulanan hastalar dahil olmak üzere doz ayarlamasına gerek olmadan tüm hastalarda kullanılabilir.
- *Alogliptin*: eGFR 30-60 ml/dk ise doz %50 azaltarak (12.5 mg/gün), eGFR 15-30 ml/dk ise %75 azaltılarak (6.25 mg/gün) verilebilir. eGFR <15 ml/dk olan vakalarda alogliptin kullanılmamalıdır.

GLP-1 Analogları;

- *Eksanatid*: eGFR <30 ml/dk ise kontrendikedir, eGFR 30-50 ml/dk aralığında 5 µcg 'dan 10 µcg dozuna çıkılırken dikkatli olunması önerilmektedir.
- *Liksisenatid*: eGFR <30 ml/dk ise kontrendikedir.
- *Liraglutid*: eGFR <15 ml/dk ise kontrendikedir.
- *Dulaglutid*: eGFR <15 ml/dk ise mümkünse kullanılmamalı, gerektiğinde doz azaltılmalıdır.
- *Albiglutid*: Hafif veya orta derecede böbrek yetersizliğinde doz ayarlaması önerilmemektedir. eGFR <15 ml/dk ise kullanılmamalıdır.

SGLT2 inhibitörleri;

- *Dapagliflozin*: eGFR <45 ml/dk olan vakalarda kullanılmaması önerilmektedir. Ülkemizdeki KÜB 'ne göre eGFR <60 ml/dk ise dapagliflozin başlanmamalıdır..
- *Canagliflozin*: eGFR <45 ml/dk ise glisemik kontrol üzerine etkili olmayacağından kullanılması önerilmemektedir. eGFR 45-60 ml/dk aralığında renal koruma için doz azaltılarak (100 mg/gün) dikkatle kullanılabilir.
- *Empagliflozin*: eGFR <45 ml/dk ise glisemik kontrol üzerine etkili olmayacağından kullanılması önerilmemektedir. Buna karşılık KV veya renal koruma amacı ile eGFR 45-60 ml/dk aralığında doz azaltılmadan dikkatle kullanılabilir.

İnsülin;

- eGFR <30 ml/dk ise hipoglisemi riski artacağından, insülin dozunun azaltılması gerekir.

TEMD ÖNERİLERİ

- TEMD, ileri derecede böbrek yetersizliği (eGFR <30 ml/dk) olan veya diyalize giren vakalarda insülin dışında, herhangi bir antihiperglisemik ilaç kullanımını önermemektedir (D).
- KV olay öyküsü olan hastalarda KV güvenliliği kanıtlanmış SGLT2-İ grubu ilaçlar (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) veya GLP-1A grubu ilaçlar (liraglutid, semaglutid, dulaglutid) kullanılması tercih edilmelidir (A).
- Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda (GFR'nin uygun olması koşulu ile) SGLT2-İ grubu (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) ilaçlar (A) veya GLP-1A grubu (liraglutid, semaglutid, dulaglutid) ilaçlar (B) kullanılması renal fonksiyonlarda kötüleşmeyi yavaşlatır.
- SGLT2-İ grubu (empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozin) ilaçlar kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltır (A).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S73-S85.
2. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Lipscombe L, Booth G, Butalia S, et al. 2018 Clinical Practice Guidelines: Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. Can J Diabetes 2018;42:S88-S103.
3. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm- 2018 executive summary. Endocr Pract 2018;24:91-120.
4. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-44.
5. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-22.
6. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-57.
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. New Engl J Med 2019;380:347-57.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.

7.8. | MONOTERAPİDE KULLANILAN ANTİHİPERGLİSEMİK İLAÇLARA YANIT

Tip 2 diyabetlilerde tek başlarına kullanıldıklarında, çeşitli tedavi seçeneklerinin glisemi ve A1C üzerindeki etkileri Tablo 7.8 'de görülmektedir. Başlangıçta alınan iyi yanıtlar, diyabet süresi ilerledikçe azalır ve kombinasyonlar gündeme gelir. TZD grubu ilaçlara yanıt 10-12 günde başlar ve ilaç kesildikten sonra da 2-3 hafta daha devam eder.

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların, metabolik etkileri, maliyet, etkililik; ileri yaş, kontrolsüz diyabet, KV sorunlar, nonalkolik karaciğer yağlanması, kronik böbrek yetersizliği, konjestif kalp yetersizliği gibi sorunlarda kullanımları; gastrointestinal şikayetler, kırık riski ve ödem gibi yan etkiler yönünden özellikleri ise 9. Bölüm 'de Tablo 9.1 'de özetlenmiştir.

TABLO 7.8: Monoterapide anti-hiperglisemik ilaçlara yanıt

	APG'de azalma	A1C'de azalma
Yaşam tarzı değişimi	40-60 mg/dl	%1.0-2.0
Metformin	50 mg/dl	%1.0-1.5
İnsülinler	50-80 mg/dl	%1.5-3.5
Sülfonilüreler	40-60 mg/dl	%1.0-2.0
Glinidler	30 mg/dl	%0.5-1.5
Tiazolidindionlar	25-55 mg/dl	%0.5-1.4
Alfa glukozidaz inhibitörleri	20-30 mg/dl	%0.5-0.8
GLP-1 agonistleri	20-30 mg/dl	%1.0-1.5
DPP-4 inhibitörleri	20-30 mg/dl	%0.5-1.0
SGLT-2 inhibitörleri	20-30 mg/dl	%0.5-1.0

OAD: oral antidiyabetik, APG: Açlık plazma glukoz, A1C: Hemoglobin A_{1c}, GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1, DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4, SGLT2: Sodyum glukoz kotransporter 2

Kaynaklar: 1. Feld S. Endocr Pract. 2002;8(Suppl. 1):41-82; 2. Monami M. Diabetes Obes Metab 2014;16:457-66. 3. Nathan DM, et al. Diabetes Care. 2009;32(1):193-203.

7.9. | HAZIR ANTİHİPERGLİSEMİK İLAÇ KOMBİNASYONLARI

Tip 2 diyabette, doğal sürecin sonucu olarak, monoterapiler zamanla yerlerini kombinasyon tedavilerine bırakır. Hastalığın fizyopatolojik temeline uygun olarak, insülin duyarlılaştırıcı ve insülin salgılatıcı ilaçlar kombine edilir. Maliyet ve deneyim süresi göz önüne alındığında en çok metforminli kombinasyonlar tercih edilmelidir. Hastanın özelliklerine göre, metformin genellikle SU, GLN, DPP4-İ, PİO veya SGLT2 ile kombine edilebilir. Benzer şekilde, GLP-1A grubundan ilaçların bazal insülinlerle hazır kombinasyonları mevcuttur. Hastanın tedaviye uyumunu artırmak amacı ile, farklı antihyperglisemik gruplardan ilaçların hazır kombinasyonları üretilmiştir (Tablo 7.9).

TABLO 7.9: Hazır antihiperglisemik kombinasyon preparatları

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Oral kombinasyonlar			
Glibenklamid/Metformin*	1.25/250, 2.5/400, 2.5/500, 5/500 mg tb	2.5/500 - 10/2000 mg	Günde 1-2 kez, yemekte
Glipizid/Metformin**	2.5/250, 5/250, 5/500 mg tb	2.5/250 - 10/2000 mg	Günde 1-2 kez, yemekte
Pioglitazon/Metformin	15/500 mg, 15/850, 15/1000, 30/500, 30/1000 mg tb; 15/1000 mg XR tb	15/500 - 30/2000 mg	Günde 1-2 kez, yemekte
Pioglitazon/ Glimepirid	30/2, 30/4 mg tb	15/2 - 30/4 mg	Günde 1 kez, yemekte
Repaglinid/Metformin	1/500, 2/500, 1/1000, 2/1000 mg tb	2/1000 - 6/2000 mg	Günde 2-3 kez, yemekten önce veya yemekte
Sitagliptin/Metformin	50/500, 50/850, 50/1000 mg tb	100/1000 - 100/2000 mg	Günde 2 kez, yemekte
Vildagliptin/Metformin*	50/500, 50/850, 50/1000 mg tb	100/1000 - 100/2000 mg	Günde 2 kez, yemekte veya yemekten hemen sonra
Saksagliptin/Metformin*	2.5/500, 2.5/850, 2.5/1000 mg tb; 2.5/1000, 5/500, 5/1000 mg XR tb	2.5/1000 - 5/2000 mg	Günde 2 kez, yemekten bağımsız (metformin XR formu ise günde 1 kez)
Linagliptin/Metformin*	2.5/500, 2.5/850, 2.5/1000 mg tb; 2.5/1000, 5/1000 mg XR tb	5/1000 - 5/2000 mg	Günde 2 kez, yemekten bağımsız (metformin XR formu ise günde 1 kez)
Dapagliflozin/Metformin*	5/850, 5/1000, 10/1000 mg tb; 5/500, 10/500, 2.5/1000, 5/1000, 10/1000 mg XR tb	5/1000 - 10/2000 mg	Günde 2 kez, yemekte (metformin XR formu ise günde 1 kez)
Empagliflozin/Metformin*	5/500, 5/1000, 12.5/500, 12.5/1000 mg tb; 5/1000, 10/1000, 12.5/1000, 25/1000 mg XR tb	10/1000 - 25/2000 mg	Günde 2 kez, yemekte (metformin XR formu ise günde 1 kez)
Empagliflozin/Linagliptin**	10/5, 25/5 mg tb	10/5 - 25/5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
İnjektabl kombinasyonlar			
İnsülin glarjin/liksisenatid	100 U/mL + 33 mcg/mL / 100 U/mL + 55 mcg/mL	Hastanın ihtiyacına göre değişken	Günde 1 kez, yemekten önceki 1 saat içinde, s.c.
İnsülin degludec/liraglutid*	100 U/mL + 3.6 mg/mL	Hastanın ihtiyacına göre değişken	Günde 1 kez, s.c.

*Bazı formlar ülkemizde bulunmamaktadır. **Ülkemizde ruhsatlı değildir.

KAYNAKLAR

1. Feld S. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: The AACE System of Intensive Diabetes Self-Management - 2002 Update. Endocrine Practice: January 2002;8,Suppl. 1:40-82.
2. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2014;16(5):457-66.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. 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. 2009;32(1):193-203.

08

İNSÜLİN TEDAVİSİ İLKELERİ

8.1. | GENEL İLKELER

İnsülinin 1921 yılında keşfi ve hemen arkasından Ocak 1922’de tedavide kullanılmaya başlanması, tip 1 diyabetliler başta olmak üzere diyabetlilerin sürvisini ve yaşam kalitesini büyük ölçüde yükseltmiştir.

İnsülin tedavisi, insülinin keşfinden bu yana büyük bir Ar-Ge alanı olarak önemini korumakta ve her geçen gün fizyolojik insülin sekresyon dinamiğine daha fazla yaklaştıracak farklı insülin tiplerinin keşfedilmesine ve yeni insülin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Bu bölümde insülin endikasyonları, insülinlerin klinik farmakolojik özellikleri ve genel olarak tedavi modelleri gibi konular hakkında bilgi verilecektir.

8.1.1. | İNSÜLİN TEDAVİSİNİN AMAÇLARI

İnsülin tedavisine başlarken iki amaç gözetilmektedir; İnsülin eksikliğini replase etmek veya insülin desteği sağlamak.

İnsülin replasmanı; tip 1 diyabetlilerde veya insülin rezervi azalmış tip 2 diyabet hastalarında uygulanır. Vücudun normal insülin sekresyonunu taklit etmek amacı ile genellikle bazal-bolus uygulama şeklinde tasarlanır.

İnsülin desteği; birçok hastada insülin rezervi tükenmiş değildir, hatta normal düzeyde insülin üretimi vardır. Ancak, insülin direnci, eşlik eden sorunlar gibi nedenlerle insülin desteğine ihtiyaç gelişmiştir. Genellikle bazal insülin desteği ile tedaviye başlanır, gerektiğinde günde 2 dozla tedaviye geçilir. Bu hastalarda zamanla çoklu dozla tedavinin yoğunlaştırılmasına (insülin replasmanı) ihtiyaç duyulabilir.

8.1.2. | İNSÜLİN ENDİKASYONLARI

- Klasik tip 1 diabetes mellitus ve yetişkinde ortaya çıkan, başlangıçta yavaş seyirli otoimmün diyabet (latent autoimmune diabetes in adult; LADA) olguları
- Aşağıdaki bazı durumlarda tip 2 diabetes mellitus tanısı olan hastalarda insülin tedavisine geçilmesi önerilir:
 - İnsülin dışı anti-hiperglisemik ilaçlarla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması [örn. $A1C \geq \%10$ (86 mmol/mol) ve/veya glisemi ≥ 300 mg/dl olan kişiler]
 - İnsülin eksikliği düşündüren bulgular (aşırı kilo kaybı, aşikar hipertrigliseridemi ve ketozis)
 - Ağır hiperglisemik semptomlar (poliüri, polidipsi)
 - Hiperglisemik aciller (diyabetik ketoasidoz; DKA, ve hiperozmolar hiperglisemik durum; HHD)
 - Akut miyokard infarktüsü (MI)
 - Akut, ateşli ve sistemik hastalıklar

- Major cerrahi operasyonlar
- Gebelik ve laktasyon
- Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği
- Pankreas yetersizliği (Pankreatektomi, kronik pankreatit vb)
- İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlara alerji ve ağır yan etkiler
- Klinik olarak ciddi insülin rezistansı
- Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı
- Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM

8.1.3. | İNSÜLİNİN ETKİ MEKANİZMASI

Tip 1 diyabette insülin replasman tedavisi olarak kullanılan insülin, tip 2 diyabette ise bozulmuş insülin sekresyonunun düzeltilmesi, gluko-lipotoksitenin ortadan kaldırılması ve optimal glukoz kontrolü sağlanması için gereklidir. Mutlak yada göreceli insülinopeni olan hastalara yapılan insülin uygulaması sadece hiperglisemiye düzeltmez, insülinopeninin yol açtığı hipertrigliseridemi ve ketoasidoz gibi metabolik bozukluklar ve katabolik etkileri de önler ya da tedavi eder. İnsülinin başlıca etki mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir:

- Glukozun hücre içine girişini sağlar.
- Glikojen depolanmasını artırır.
- Hepatik glukoz çıkışını baskılar.
- Periferik ve hepatik insülin duyarlılığını artırır.
- Yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder.

8.1.4. | İNSÜLİN KAYNAKLARI

- Recombinant DNA tekniği (insan insülini, insülin analogları)
- Sığır ve domuz insülini ile domuzdan elde edilen semisentetik insülin (ülkemizde kullanılmamaktadır)

8.1.5. | İNSÜLİNİN ABSORPSİYONU

İnsülinler genel olarak cilt altı (s.c.) enjeksiyon yolu ile kullanılır. Aşağıda sıralanan nedenlerle insülin absorpsiyonu hastadan hastaya değişebilir:

- **İnsülin kaynağı:** İnsan insülini, hayvansal kaynaklı insülinlere göre daha kısa etkilidir.
- **Ortam ısısı:** Sıcakta insülin absorpsiyonu daha çabuk, soğukta daha yavaştır.
- **İnjesiyon yeri:** En hızlı emilimden yavaş emilime doğru sıralama şu şekildedir; abdomen, kol, uyluk ve kalça.
- Lipohipertrofi ve atrofi emilimi etkiler.
- Üretimden kaynaklanan farklılıklar vardır.
- Egzersiz, sistemik ateş veya enjeksiyon bölgesine masaj uygulanması insülinin emilim hızını artırır.

8.1.6. | İNSÜLİN PREPARATLARI

İnsülinin etki gücü

Dünyada genel olarak U-100 (1 ml’de 100 IU bulunan) insülinler kullanılmaktadır. Ayrıca insülin gereksinimi yüksek olan insülin dirençli hastalar için bazı insülinlerin konsantrasyon formları (U-200, U-300 ve U-500) geliştirilmiştir.

İnsülinin tipi ve etki profili

İnsülinler etki profillerine göre kısa/hızlı/çok hızlı etkili veya inhaler, orta etkili ve uzun/çok uzun etkili olmak üzere başlıca üç gruba ayrılır. İnsülin tedavisi prandiyal ve/veya bazal insülin gereksinimini karşılamak üzere planlanır. Kısa/hızlı/çok hızlı etkili veya inhaler insülinle prandiyal, orta/uzun/çok uzun etkili insülinle ise bazal ihtiyaç karşılanmaktadır. Yalnızca bazal insülin ile kontrol edilemeyen fakat bazal-bolus insülin tedavisini uygulamanın da zor olduğu -özellikle tip 2- diyabetlilerde, insülin tedavisini kolaylaştırmak amacıyla kısa/hızlı etkili insülinler ile orta/uzun etkili insülinlerin çeşitli kombinasyonları geliştirilmiştir. Halen kullanılmakta olan insülin preparatları ve s.c. etki profilleri Tablo 8.1’de görülmektedir. İnsülinler plasentadan geçmemekle beraber insan insülinleri ve bazı analog insülinler (lispro, aspart ve detemir insülin) dışında, yeni insülinlerin gebelikte kullanımına dair yeterli veri mevcut değildir. Son yıllarda patent süresi biten analog insülinlerin biyobenzerleri üretilmiştir. Biyobenzer analog insülinler, orijinal insüline benzer etki profiline sahiptir.

TABLO 8.1: İnsülin tipleri ve etki profilleri*

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi	Görünüm
HIZLI ETKİLİ				
Lispro U100 & U200	<15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Biyobenzer İnsülin Lispro U100**	<15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Glulisin	15 - 30 dk	30 - 60 dk	4 st	Berrak
Aspart	<15 dk	1 - 3 st	3 - 5 st	Berrak
Çok Hızlı Etkili Aspart**	4 dk	30 - 90 dk	3 - 5 st	Berrak
Regüler İnhaler İnsülin**	<5 dk	20 - 40 dk	3 st	Toz
KISA ETKİLİ				
Regüler U100	30 - 60 dk	2 - 4 st	5 - 8 st	Berrak
ORTA ETKİLİ				
Regüler U500**	30 dk	2 - 4 st	<24 st	Berrak
NPH	1 - 2 st	4 - 10 st	>14 st	Bulanık
UZUN ETKİLİ				
Detemir	3 - 4 st	6 - 8 st (≈Piksiz)	20 - 24 st	Berrak
Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st	Berrak
Biyobenzer İnsülin Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 st	Berrak
Glargin U300	90 dk	Piksiz	<36 st	Berrak
Degludec U100 & U200**	30 - 60 dk	Piksiz	<42 st	Berrak
KARIŞIM				
NPH/Reg 70/30	30 dk	2 - 4 st	14 - 24 st	Bulanık
NPA/Asp 70/30	6 - 12 dk	1 - 4 st	18 - 24 st	Bulanık
NPL/Lis 75/25	15 - 30 dk	30 - 150 dk	14 - 24 st	Bulanık
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15 - 30 dk	30 - 180 dk	14 - 24 st	Bulanık
NPA/Asp 30/70**	10 - 20 dk	1.6 - 3.2 st	14 - 24 st	Bulanık
Deg/Asp 70/30***	14 - 72 dk	2 - 3 st	>24 st	Berrak

*Etki başlangıcı, pik etki ve etki süresi hastaya özgü nedenlerle değişim gösterebilir. Pik etki ve etki süresi bağımlı olup yüksek dozlarda etki süresi uzar. **Ülkemizde ruhsatlı değildir veya satışa sunulmamaktadır. ***Diğerlerinden farklı olarak etki süresi daha uzundur (uzun etkili karışım) ve kısa/hızlı etkili insülin ile bu insülinin protaminle etkisinin uzatılmış halinin karışımını değil, iki ayrı insülin preparatının karışımını içermektedir (Ko-formülasyon).

NPH: Nötral protamin Hagedorn, Reg: Regüler, NPA: Nötral protamin aspart, Asp: Aspart, NPL: Nötral protamin lispro, Lis: Lispro, Deg: Degludec.

8.1.7. | İNSÜLİN KULLANIM YOLLARI

- Genel kullanımda insülinler cilt altına enjekte edilir. İnhalasyon yolu ile kullanılan inhaler insülin de geliştirilmiştir.
- Hızlı/kısa etkili insülinler, intramüsküler ve intravenöz infüzyon şeklinde de verilebilir. Orta/uzun etkili insülinlerin i.v. kullanımı kontrendikedir.

8.1.8. | İNSÜLİN TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

- **Hipoglisemi:** İnsülin tedavisinin en önemli ve en sık görülen komplikasyonudur. Sıkı glisemik kontrol ve uzun diyabet süresi ile ilişkilidir. Bazal-bolus insülin tedavisi uygulanan tip 1 diyabetlilerde daha sık görülür. DCCT çalışmasında yoğun insülin tedavisi grubunda hipoglisemi sıklığı, konvansiyonel tedavi grubuna göre 3 kat daha fazla görülmüştür. İnsülin analogları ile hipoglisemi riski, insan insülinlerine göre biraz daha düşüktür.
- **Kilo artışı:** İnsülin tedavisinin başlangıcında kaybedilmiş yağ ve kas dokusunun yeniden kazanılması, su ve tuz tutulumu olması ve glukozürinin azalmasına bağlı olarak birkaç kg kadar artış beklenir. Daha sonra hipoglisemi korkusu ve dengesiz beslenme kilo artışının sürmesine neden olabilir.
- **Masif hepatomegali:** Glikojen depolarının dolmasına bağlıdır; günümüzde nadir görülmektedir.
- **Ödem:** Ozmotik diürezin azalması ve Na⁺ tutulumuna bağlı olarak başlangıçta ödem görülebilir.
- **İmmünojenisite:** Günümüzde insan insülinleri ve analog insülin kullanımı ile insülin antikortarı gelişimi ve alerji gibi immünojenisite sorunları artık nadiren görülmektedir.
- **Lipohipertrofi-atrofi:** Sürekli aynı bölgeye enjeksiyon yapılması ve doğru rotasyon yönteminin uygulanmaması sonucu sıklıkla lipohipertrofi şeklinde görülmektedir. Lipohipertrofi içine yapılan enjeksiyonda insülin emilimi düzensizdir, emilim hızı öngörülemez ve glisemik dalgalanmalara yol açabilir. Enjeksiyon bölgesini değiştirmekle (rotasyon) ve insülin iğne uçlarının birden fazla kullanılmaması ile lipohipertrofi gelişimi önlenebilir.
- **Kanama, sızma ve ağrı:** İnjeksiyonun kapiller damarlanmanın görünmediği bir bölgeye yapılması ile kanama önlenir. İnjeksiyon bittikten sonra iğnenin 5-10 saniye kadar cilt altında bekletilmesi veya uzun iğne kullanılması ile insülinin sızması azaltılabilir. Özellikle asit insülinler (örneğin glargin) ile enjeksiyon sırasında hafif ağrı hissedilebilir, önemsizdir.
- **Hiperinsülinemi ile ateroskleroz ve kanser riski:** Deneyisel çalışmalar hiperinsülinemi - ateroskleroz ilişkisine işaret etse de bu konudaki klinik kanıtlar yeterli değildir. Glargin insülin kullanımı ile malignite riskinde artış bildirilmiş ancak kanıtlanmamıştır.

İnsülin anabolizan bir hormondur. İnsülin reseptörleri yapısal olarak insülin benzeri büyüme hormonlarına (örneğin IGF-1) benzer. İnsülinin etki gücü, reseptöre olan affinitesi ile paraleldir. Bazı güçlü insülinlerin insülin ve IGF-1 reseptörlerine affinitesi yüksektir. Bu nedenle uzun yıllar insülin kullanımı ile kanser riski arasında ilişki olabileceği ileri sürülmüştür. Çoğu kesitsel veya kısıtlı süreli çalışmalara dayalı çelişen veriler nedeniyle, konu hakkındaki tartışmalar sürmektedir. Bununla beraber, bu konuda yapılmış çok uzun süreli (>5 yıl) kullanıma dayalı klinik randomize çalışma bulunmamaktadır.

8.2. | İNSÜLİN TEDAVİ YÖNETİMİ

8.2.1. | İNSÜLİN TEDAVİ PROTOKOLLERİ

İnsülin destek tedavisi

Bu tedavi şeklinde bazal veya bifazik insülinler kullanılır.

Bazal insülin desteği

Günde 1 veya 2 doz orta veya uzun etkili bazal insülin desteği olarak tip 2 diyabetlilerde ve bazı GDM olgularında kullanılmaktadır.

Bifazik karışım insülin tedavisi

Günde 2 doz orta/uzun etkili + hızlı/kısa etkili karışım insülin: Hazır karışım insülin preparatları kullanılabilir. Alternatif olarak, hastaya iki ayrı insülin injekte edilebilir. Bazal insülin desteğinin yeterli olmadığı tip 2 diyabetlilerde, bazal-bolus insülin ihtiyacı olduğu halde bunu uygulayamayacak durumda olan (örn. ileri yaştaki) tip 1 diyabetliler ile diyetle kontrol altına alınamayan hafif GDM vakalarında kullanılabilir.

Bazal İnsülin ve GLP-1 Analoğu Hazır Kombinasyonu

Bazal insüline ek olarak GLP-1 analoğu kullanımı planlanan hastalarda hazır kalem şeklindeki sabit oran kombinasyonu tedavisi seçilebilir (Bknz. Tablo 7.9). Tip 2 diyabetli hastalarda, günde bir kez uygulanabilecek bir tedavi şeklidir. Doz titrasyonu açlık kan şekeri değerlerine göre bazal insülin dozu üzerinden yapılmalıdır.

İnsülin replasman tedavisi

Tip 1 diyabetlilerde, diyet ile kontrol altına alınamayan gebelik diyabetinde ve endojen insülin rezervi azalmış tip 2 diyabetlilerde uygulanmalıdır. Aşağıdaki şekillerde uygulanabilir:

Multipl (çoklu) doz insülin enjeksiyonları (Bazal-bolus tedavi)

- Günde 3 kez öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde 1 kez orta/uzun etkili (bazal) insülin
- Günde 3 kez öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde 2 kez orta/uzun etkili (bazal) insülin
- Bazal-bolus insülin tedavisini farklı insülin preparatları ile uygulamakta zorluk çeken bazı diyabetlilerde (özellikle tip 2 diyabetli), günde 3 doz analog karışım insülin seçeneği düşünülebilir. İnsülin degludec/aspart kombinasyonunun günde 3 kez kullanımı uygun değildir.
- Bazal insülin tedavisinin yeterli olmadığı tip 2 diyabetli hastalarda bazal-bolus insülin tedavisine kademeli olarak da geçilebilir. Bu durumda günde bir kez (en büyük öğün öncesinde) bolus insülin dozu eklenmesi ile başlanarak (bazal+plus) bu yetmediğinde, sırası ile 2. ve 3. bolus insülin dozları (bazal + 2 plus, bazal + 3 plus) eklenebilir (Bknz. Bölüm 9, Şekil 9.3).

Sürekli cilt altı insülin infüzyonu tedavisi

- Sürekli ciltaltı insülin infüzyonu (SCİİ) tedavisi insülin pompası ile yapılır. İnsülin pompası ile bazal, bolus ve düzeltme dozlarının nasıl hesaplanacağı Bölüm 10'da anlatılmıştır.

8.2.2. | İNSÜLİN DOZUNUN HESAPLANMASI VE AYARLANMASI

Günlük insülin gereksinimi, başlangıçta vücut ağırlığına göre kg başına hesaplanır. Ayrıca, diyabetli bireyin fenotipi ve fiziksel aktivite durumu, diyabet komplikasyonları ve daha önce insülin kullanıp kullanmadığı da göz önüne alınmalıdır. İnsülin dozunun hesaplanması için örnekler Tablo 8.2’de verilmiştir. Genel olarak tip 1 ve tip 2 diyabetli bireyler için idame insülin dozları aşağıdaki gibidir:

- Tip 1 diyabette 0.4-1.0 IU/kg/gün
- Tip 2 diyabette 0.3-1.2 IU/kg/gün
- Bazal-bolus insülin rejimlerinde, günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, geri kalan yarısı (%40-60) ise bolus olarak hesaplanır.
- Daha önce insülin kullanmamış hastalarda, bazal insülin desteği 0.1-0.2 IU/kg/gün dozunda başlanabilir.

İnsülin injeksiyon zamanı

İnsülinin tipine göre injeksiyon zamanı değişir.

- Hızlı etkili insülinler yemekten 5-15 dakika önce, kısa etkili ise yemekten 30 dakika önce uygulanmalıdır. Yakın dönemde kullanıma sunulan çok hızlı etkili insülin ise yemeğin başlangıcında veya yemekte kullanılmak üzere geliştirilmiştir.
- Kan glukoz düzeylerine göre de insülin injeksiyon zamanı değiştirilebilir. Örneğin öğün öncesi glukoz düzeyi hedeflenen değerden yüksek ise yemek zamanı biraz geciktirilebilir.
- Mide boşalma zamanı aşırı uzamış diyabetli bireylerde, hipoglisemiden kaçınmak için insülin injeksiyonu yemekten sonraya geciktirilebilir.

TABLO 8.2: İnsülin dozunun hesaplanması

Fenotip	İnsülin dozu (IU/kg/gün)*
Normal kilolu	
Fizik aktivitesi yoğun	0.3
Fizik aktivitesi orta derecede	0.4
Fizik aktivitesi hafif	0.4
Obez	
Fizik aktivitesi yoğun	0.5
Fizik aktivitesi orta derecede	0.6
Fizik aktivitesi hafif	0.8
Böbrek yetersizliği	- 0.2
Hipoglisemi riskini artıran durumlar	- 0.2
Fazla yemek yiyenler	+ 0.1
Yeni başlayan tip 1 diyabet (<30 yaş)	0.3

*rakamın önünde - veya + olan durumlarda diğer kriterlere göre doz hesaplandıktan sonra belirtilen miktarda düzeltme yapılır (örn. hipoglisemi riskini artıran durum varsa 0.2 IU/kg daha az doz uygulanır)

8.2.3. | İNSÜLİN UYGULAMA YÖNTEMLERİ

Kalem

Pratik, güvenli ve doğru insülin uygulama olanağı sağlar, bu nedenle daha çok tercih edilmektedir. Orta etkili ve karışım insülinler iyice karıştırılıp homojen bulanık sağlamadan

yapılmamalıdır. Genellikle 100 IU/ml konsantrasyonda 3 ml hacimli insülin içeren, kartuşu değişebilen veya dispoza olarak kullanılabilen insülin kalemleri kullanılmaktadır. Konsantre insülinler olan glargin U300, 300 IU/ml konsantrasyonda ve 1.5 ml hacimli kullanıma hazır kalem veya kartuşlar halinde, lispro U200 ise 200 IU/ml konsantrasyonda ve 3 ml hacimli kullanıma hazır kalem halinde satılmaktadır. Kalemler 1 IU'lık aralıklara göre ayarlanmıştır, çocuklar için 0.5 IU'lık kalemler mevcuttur. İnsülin kalem iğneleri 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm veya 12.7 mm'lidir. İnsülin enjeksiyonu subkutan yağ dokuya yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda obez hastalarda 4-5 mm'lik iğnelerin 8 mm'lik iğnelerle benzer performansa sahip oldukları, zayıf ya da normal kilodaki (BKİ <25 kg/m²) hastalarda 8 mm veya daha uzun olan iğnelerin, özellikle dik olarak kullanıldığında, intramüsküler enjeksiyon riskinin olduğu, bu sebeple hipoglisemiye neden olabilecekleri gösterilmiştir. Genel kullanımda 4-6 mm'lik iğneler tercih edilir. İleri derecede obez hastalarda 8 mm'lik iğnelerin kullanılması gerekebilir.

İnjektör

Bu yöntem, ülkemizde giderek daha az kullanılmaktadır. İnjektörler genel olarak 1 IU taksimatlıdır; 0.3, 0.5 ve 1 ml'lik injektörler de mevcuttur. Çocuklar ve insüline duyarlı bireyler için 0.5 IU'ye ayarlanmış injektörler tercih edilebilir. Genel olarak 8 mm'lik iğneli injektörler kullanılmaktadır, ayrıca 4, 5, 6 ve 12 mm'lik iğneli injektörler de bulunmaktadır. İnjektörler için 10 ml'lik (1000 IU insülin içeren) flakonlar kullanılmaktadır.

Pompa

Sürekli cilt altı insülin infüzyon pompaları kullanılmaktadır. Bu konu Bölüm 10'da anlatılmıştır.

İnhaler insülin

İnhaler insülin, özellikle tip 1 diyabetlilerde prandiyal insülin ihtiyacını karşılamak için geliştirilmiş olup henüz kullanımı sınırlıdır ve ülkemizde bulunmamaktadır. Hızlı etkili insülinlere göre daha az hipoglisemiye neden olur, ancak biyoyararlanımının düşük olması sebebiyle daha az etkilidir. Mevcut kartuş formları ile doz esnekliği sağlanamamakta ve uzun dönemli (özellikle akciğerler üzerindeki) etkileri bilinmemektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (astım, bronşit), sigara kullanan ve yakın zamanda sigarayı bırakmış hastalarda inhaler insülin kontrendikedir. İnhaler insülin kullanımı öncesinde tüm hastalarda spirometri testi (FEV1 ölçümü) önerilmektedir.

8.2.4. | İNSÜLİNİN SAKLAMA KOŞULLARI

- Açılmamış insülin flakon ve kartuşları son kullanım tarihine kadar buzdolabında 2-8°C'de saklanabilir.
- Açılmış kartuş ve flakonlar, aşırı sıcak olmamak koşulu ile oda ısısında 30 güne kadar kullanılabilir. Ancak, ülkemizdeki hava şartları, daha önce soğuk zincire tam olarak uyulmamış olabileceği ve hastaların eğitim düzeyi de göz önüne alınarak, +4°C'de saklanmaları daha güvenlidir.
- Orta/uzun etkili veya karışım insülin preparatları, açıldıktan 15 gün sonra biyolojik aktivitelerini hafifçe yitirmeye başlar. Hasta ve hastalıktan kaynaklanan şartlar değişmediği halde glisemik kontrol bozulmaya başlarsa, bu faktör göz önünde bulundurulmalıdır.

8.2.5. | İNSÜLİN PREPARATLARININ KARIŞTIRILMASI

Günümüzde insülin karışımı hazırlamaya nadiren başvurulmakta, hem kısa hem de orta/uzun etkili insüline ihtiyaç varsa genellikle hazır kalemle ayrı ayrı enjeksiyon yapılmakta veya hazır karışım kalemler kullanılmaktadır.

- Kısa etkili ve NPH insülinler karıştırıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.
- Glargin ve detemir insülinler diğer insülinler ile karıştırılmamalıdır.
- Konsantre insülinler (Lispro U200 gibi) U100 insülinlerle karıştırılmamalıdır.

8.2.6. | İNSÜLİN ETKİSİNİ DEĞİŞTİREBİLEN İLAÇLAR

Tablo 8.3'te görülen bazı ilaçlar insülin etkisini artırarak hipoglisemiye, diğer bazı ilaçlar ise insülin etkisini azaltarak (bazıları insülin direnci yaratarak) hiperglisemiye yol açabileceğinden, insülin dozlarının ayarlanmasını gerektirir.

TABLO 8.3: İnsülinin etkisini değiştiren ilaçlar

A. Hipoglisemik etkiyi artıran ve glisemiye düşüren ilaçlar	B. Hipoglisemik etkiyi azaltan ve glisemiye yükselten ilaçlar
ACE-İ Alkol Anabolik steroidler β -blokerler* Disopramid Fenil butazon Floksetin Guanitidin Kalsiyum Klofibrat Klonidin Klorokin Lityum karbonat Monoamin oksidaz inhibitörleri Mebendazol OAD Pentamidin** Piridoksin Propoksifen Salisilat Somatostatin analogları (Octreotide) Sulfinpirazon Sulfonamidler Tetrasiklin	Asetazolamid Bazı antiviraller Albuterol Asparaginaz Danazol Dekstrotiroksin Diazoksit Diltiazem Diüretikler (özellikle Tiyazid grubu) Dobutamin Epinefrin Etakrinik asit Fenitoin İzoniazid Kalsitonin Kortikosteroidler Lityum karbonat Morfin sülfat Niasin Nikotin Oral kontraseptifler Östrojenler Siklofosfamid Somatropin Terbutalin Tiroid hormonları

*Hipogliseminin düzelmesini geciktirebilir.

**Bazen hipoglisemiyi takiben hiperglisemi olur.

TEMD YAKLAŞIMI ve ÖNERİLERİ

1. Tip 1 diyabetlilerde ve β hücre rezervi tükenmiş, mevcut tedaviyle gluko-lipotoksitesi düzeltilmemiş tip 2 diyabetlilerde glisemik kontrolü sağlamak için bazal-bolus (yoğun) insülin tedavisi tercih edilmelidir (tip 1 diyabetliler için: A, tip 2 diyabetliler için: D).
2. İnsülin analoglarının A1C'yi düşürme açısından, insan insülinlerine üstünlüğü yoktur (A). Bununla birlikte, hipoglisemi riskini azaltmak ve PPG kontrolünü sağlamak için, hızlı etkili insülin analogları (aspart, glulisin, lispro) tercih edilir (B).
3. Bazal insülin desteği için, NPH insüline alternatif olarak, uzun etkili insülin analogları (glargin ve detemir) kullanılabilir (B). Bazal insülin analogları ile ciddi hipoglisemi ve gece hipoglisemi risklerinin, NPH insüline kıyasla biraz daha düşük olduğu gösterilmiştir (B).
4. İnsülin kullanan tüm bireyler hipoglisemi riski açısından değerlendirilmeli, insüline bağlı hipoglisemiden korunmak için bilgilendirilmeli ve ağır hipoglisemiye sebep olabilecek risk faktörleri belirlenerek tedavi edilmelidir (D).
5. İnsülin korkusu olan hastaların endişelerinin giderilmesi için yeterli zaman ayrılmalı ve ihtiyacı olan hastalar insülin kullanımı için ikna edilmelidir (D).
6. Enjeksiyon hataları gözden kaçırılmamalı, eğitim tekrarı sağlanmalıdır (D).
7. İnsülin kullanan hastalarda tedavi zaman zaman gözden geçirilmeli, tip 2 diyabetli hastalarda yoğunlaştırılmış tedaviye ihtiyaç kalmamışsa bazal insülin veya bifazik insülin tedavisine geçilmesi ve hatta insülinin kesilmesi dikkate alınmalıdır (D).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Diabetes Care 2020;43(Suppl 1):S.107.
2. Bergenstal RM, Strock ES, Peremislav D, et al. Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4 mm pen needle in obese patients with diabetes. Mayo Clin Proc 2015;90:329-338.
3. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. Drugs 2004;64:2577-95.
4. Kumar A, Awata T, Bain SC, et al. Clinical use of the co-formulation of insülin degludec and insülin aspart. Int J Clin Pract. 2016;70(8):657-67.
5. Lingenfelser T, Buettner U, Martin J, et al. Improvement of impaired counterregulatory hormone response and symptom perception by short-term avoidance of hypoglycemia in IDDM. Diabetes Care 1995;18:321-25.
6. Liu D, McManus RM, Ryan EA. Improved counter-regulatory hormonal and symptomatic responses to hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus after 3 months of less strict glycaemic control. Clin Invest Med 1996;19:71-82.
7. Monnier L, Owens DR, Bolli GB. The new long-acting insulin glargine U300 achieves an early steady state with low risk of accumulation. Diabetes & Metabolism 2016;42:77-79.
8. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2007;29:1607-19.
9. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005;165:1337-44.
10. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD003287.
11. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ 2009;180:385-97.
12. 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 1993;329:977-86.
13. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, et al. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. Health Technol Assess 2004;8:1-57.

09

DİYABET TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIM

9.1. | TİP 1 DİYABETTE GÜNCEL TEDAVİ

Tip 1 diyabette otoimmün β -hücre yıkımı nedeniyle başlangıçta endojen insülin yapımı azalır ve kısa sürede neredeyse tamamen yapılamaz hale gelir. Bu vakalar ekzojen insülin enjeksiyonları ile tedavi edilemedikleri takdirde hastalığın doğası gereği, önce ağır hiperglisemi (poliüri, polidipsi, kilo kaybı vb.) ortaya çıkar; arkasından kilo kaybı, hipertrigliseridemi, ketozis ve asidoz gelişerek yaşamları tehlikeye girer.

Tip 1 diyabet tedavisinin ana hatları aşağıda özetlenmiştir:

Glisemik kontrol hedefleri: Tip 1 diyabetli yetişkinlerde A1C hedefi $\leq 7\%$ (58 mmol/mol), açlık ve öğün öncesi PG 80-130 mg/dl ve öğün sonrası 2.st PG ise <160 mg/dl olmalıdır. Diyabet süresi kısa, komplikasyonları olmayan, genç veya gebelik planlayan ya da halen gebe olan tip 1 diyabetlilerde glisemik hedefler daha sıkı (örn. A1C $<6-6.5\%$; 42-48 mmol/mol); buna karşılık ileri yaşta, hipoglisemi riski yüksek, komplikasyonları ve eşlik eden sağlık sorunları bulunan hastalarda glisemik hedefler daha esnek (örn. A1C $<7.5-8.5\%$; 58-69 mmol/mol) tutulmalıdır. Tip 1 diyabetli hastalarda 3 ayda bir A1C bakılmalıdır.

Tedavi şekli: Tip 1 diyabette hem ilk faz hem de ikinci faz insülin salınımı olmadığı için bazal ve bolus (prandiyal) insülin enjeksiyonları ile normal fizyolojik insülin salınımı taklit edilmeye çalışılır.

Çoğu hastada bazal-bolus (çoklu doz) insülin enjeksiyonları veya sürekli cilt altı insülin infüzyonu (SCİİ; insülin pompası) ile yoğun insülin tedavisi uygulanması gerekir (Bknz. Bölüm 8 ve Bölüm 10).

Meta-analizler, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi ile ciltaltı insülin infüzyonu ile yapılan insülin pompa tedavisi arasında glisemik kontrol ve ciddi hipoglisemiler açısından, pompa lehine minimal bir fark olduğunu göstermektedir. Son yıllarda geliştirilen sensör destekli ve düşük glisemi eşiğinde durma özelliği olan insülin pompalarının uygulamaya girmesi ile tip 1 diyabetli hastalarda A1C artışı olmaksızın, noktörsel hipoglisemi sıklığının azaldığı gösterilmiştir.

Bazı yavaş seyirli tip 1 diyabet ya da latent otoimmün diyabet (LADA) formu ile başlayan yetişkin vakalarda, başlangıçta bir miktar insülin rezervi olduğu için günde iki ya da üç doz bifazik insülin tedavisi ile glisemik kontrol sağlanabilir.

İnsülin dozu: Genel olarak tip 1 diyabette insülin ihtiyacı 0.4-1.0 IU/kg/gün arasında değişir. Ortalama doz 0.5 IU/kg/gün civarındadır.

Bazal insülin: Günden güne emilim değişkenlikleri NPH insüline göre daha az olduğu ve pik yapmadıkları için bazal insülin olarak uzun etkili insülin analogları tercih edilmelidir. Bu insülinler ile yapılan randomize-kontrollü çalışmalarda, glisemik kontrolde (A1C düzeylerinde) büyük bir fark olmasa bile noktörsel hipoglisemilerin azaldığı bildirilmiştir.

Daha uzun ve piksiz bazal insülin etkisi sağlamak üzere geliştirilen degludec ve glargin U300 insülinler ile yapılmış randomize-kontrollü çalışmalarda diğer analoglara göre semptomatik ve noktörsel hipoglisemilerin daha az görüldüğü bildirilmiştir.

Bolus (prandiyal) insülin: Uygun şekilde eğitilen ve özellikle karbonhidrat (KH) sayımı eğitimi almış olan tip 1 diyabetli hastalarda hızlı etkili analog insülinlerin bir miktar daha az hipoglisemi yaptıkları gösterilmiştir.

Karbonhidrat sayımı ve insülin düzeltme faktörü: Bolus insülin dozları öğünün içerdiği KH miktarına ve fiziksel aktivite durumuna göre ayarlanmalıdır. İnsülin tedavisinin bolus komponentinin düzenlenmesinde, bolus uygulaması sırasındaki kan glukoz düzeyi de dikkate alınmalı, insülin düzeltme faktörü (IDF) hesaplanarak doz ayarlanmalıdır. KH sayımı ve IDF ile ilgili bilgiler 'Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi' bölümünde anlatılmıştır (Bknz. Bölüm 5).

Son yıllarda öğünün kapsadığı yağ ve protein miktarlarının da bolus dozlarının hesaplanmasında dikkate alınması tavsiye edilmektedir. Uygun hastalara yağ ve protein sayımı da öğretilmelidir.

Eğitim: Tip 1 diyabetli tüm hastalara evde glukoz izlemi (self monitoring of blood glucose; SMBG) ve şartları uygun olan vakalara sürekli glukoz izlemi (continuous glucose monitoring; CGM) konusunda eğitim verilmeli (Bknz. Bölüm 10); hastalara insülin tedavisinin nasıl uygulanacağı ve nasıl takip edileceği öğretilmelidir.

Tip 1 diyabetli hastalar ve yakınları hipoglisemi belirtileri ve tedavisi konusunda eğitilmeli ve glukagon injeksiyonu yapmaları öğretilmelidir.

Tip 1 diyabetli tüm hastalara ideal olarak KH sayımı eğitimi verilmeli; ayrıca IDF'in nasıl hesaplanacağı anlatılmalıdır.

Tip 1 diyabetli tüm hastalara diyabet kimlik kartı verilmeli ve bunu her zaman üzerlerinde taşımaları tavsiye edilmelidir.

İnsülin dışı tedaviler: Tip 1 diyabette insülin ihtiyacını azaltmak ve glisemik kontrolü iyileştirmek amacı ile metformin, akarboz, pramlintid, glukagon benzeri peptid 1 reseptör analogu (GLP-1A), dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü (DPP4-i), pioglitazon (PIO) veya sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörü (SGLT2-i) gibi antihiperglisemik ilaçların, insüline ek olarak kullanılabilmesi yönünde çalışmalar sürmektedir.

Bu ilaçlardan akarboz dışındakilerin, ülkemizde tip 1 diyabetli vakalarda kullanım onayı yoktur.

Tip 1 diyabetlilerde endikasyon dışı kullanımlarda ve randomize-kontrollü çalışmalarda SGLT2-i kullanımı ile DKA vakaları bildirilmiştir. Bu vakalarda hipergliseminin çok ağır olmayabileceği unutulmamalıdır.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Tip 1 diyabetli tüm hastalarda bazal-bolus insülin tedavisi uygulanmalıdır (A).
2. Analog insülinler, insan insülinlerine göre, daha az hipoglisemiye sebep oldukları için tercih edilmelidir (B).
3. Tip 1 diyabetli tüm hastalara KH sayımı eğitimi verilmelidir (B).
4. Deneyimli merkezler tarafından takip edilmesi koşulu ile, tip 1 diyabetli seçilmiş hastalarda sensör destekli insülin pompası (SCİİ) tedavisi, daha az hipoglisemi ve günlük yaşamda esneklik sağlar (B).
5. Özellikle nokturnal hipoglisemileri olan hastalarda sensör destekli ve düşük glukoz düzeylerinde insülin infüzyonunu durdurma özelliği olan pompaların kullanılması gece hipoglisemilerini azaltabilir (B).

KAYNAKLAR

1. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224–32.
2. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: Meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011;343:d3805.
3. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385–97.
4. 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 insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
5. Yeh H-C, 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* 2012;157:336–47.

9.2. | TİP 2 DİYABETTE GÜNCEL TEDAVİ

Son yıllarda tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde yaklaşım biçimi, büyük ölçüde değişmiştir. Bu konuda uluslararası otoriteler, birbiri ardına güncel tedavi algoritmaları yayımlamaktadır.

Algoritmalarda, randomize-kontrollü (bazen de gözlemsel) çalışmaların sonuçlarına dayanan öneriler sunulmakta ise de; aslında uzmanlar, çoğu kez belirli özelliklere sahip hastaların dahil edildiği bu çalışmaların sonuçlarından yola çıkarak geniş hasta gruplarına yönelik genelleştirme yapmak zorunda kalmaktadır. Daha önceki yıllarda algoritmalarda glisemik kontrol hedeflerinin daha aşağı çekilmesi vurgulanmakta iken, güncel algoritmalarda glisemik kontrol hedeflerinin hastanın özelliklerine uygun olarak bireyselleştirilmesi ve hasta merkezli tedavi yaklaşımı (tedavi seçiminde hastanın özelliklerinin dikkate alınması) benimsenmektedir. Genel olarak bu şekildeki yaklaşımda, geleneksel basamaklı tedavinin yerine birbirini tamamlayan kombinasyon tedavilerine daha erken başlanması önerilmektedir.

Günümüzde Amerikan Diyabet Derneği/Avrupa Diyabet Çalışma Derneği (ADA/EASD), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), Amerikan Endokrin Uzmanları Derneği/Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE/ACE), İskoçya Akademik Rehberler Ağı Komitesi (Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN), Joslin Diyabet Merkezi, Kanada Diyabet Derneği, Amerikan Hekimler Derneği, Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE), Uluslararası Diyabet Merkezi, Almanya Diyabet Derneği, Finlandiya Diyabet Derneği, İtalya Diyabet Federasyonu ve Avustralya Diyabet Derneği tarafından yayımlanan tüm kılavuzlarda diyabet tedavisinin, hastanın (yaşam tarzı, alışkanlıkları, aterosklerotik kalp hastalığı (ASKVH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH), hatta alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (nonalkolik steatohepatit: NASH ve fibrozis) başta olmak üzere eşlik eden sorunları, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonlarının varlığı, tedavi maliyeti, diyabet süresi ve daha önceki glisemik kontrol derecesi gibi) özelliklerine uygun şekilde ve hastanın da tercihi dikkate alınarak planlanması önerilmektedir.

Bu bölümde tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş yeni ilaç gruplarının faz 3 ve faz 4 çalışmaları ile özellikle KV güvenlilik açısından yapılan ve sonuçları açıklanan randomize-kontrollü klinik çalışmalar ve meta-analizler ışığında, uluslararası geniş çapta kabul gören güncel yaklaşımlar ve ülkemizin gerçekleri de dikkate alınarak ‘TEMĐ Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu’ tarafından hazırlanan ‘Tip 2 Diyabette Tedavi Yaklaşımı’ ana hatları ile anlatılmıştır.

Bu bölümde, özellikle makro ve mikrovasküler komplikasyonları gelişmiş tip 2 diyabetli hastaların 2. ve 3. basamak tedavisinde ilaçların rasyonel kullanımını önerebilmek için yeni ilaçların KV sonlanım çalışmaları gözden geçirilmiş; ayrıca günümüzde en azından bir kısım

aşırı obez tip 2 diyabetli hasta için bir seçenek haline gelmiş olan obezitenin cerrahi tedavisi de ana hatları ile anlatılmıştır.

Tedavi seçiminde, Tablo 9.1’de özetlenen ilaçların özel hasta gruplarında ve eşlik eden sağlık sorunlarında tercih edilme durumları göz önünde bulundurulmalıdır. ‘TMD-2020 Tip 2 Diyabet Tedavi Algoritması’ Şekil 9.1 ve 9.2’de özetlenmiştir.

9.2.1. | GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

- Tip 2 diyabetli hastalarda glisemik hedefler, hastanın özelliklerine ve klinik durumuna uygun olarak bireysel bazda belirlenmelidir.
- Genel olarak tip 2 diyabetli hastalarda, hipoglisemi riskini artıran özel bir durum yoksa ve yaşam beklentisi yeteri kadar uzun ise, mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için A1C hedefinin ≤ 7 (53 mmol/mol) olarak belirlenmesi tercih edilmelidir. Bununla beraber, hipoglisemik atak yaşanmaması koşulu ile, bilinçli hastalarda ve bazı özel durumlarda (örn. gebelikte, mikrovasküler komplikasyonları bulunmayan tip 1 diyabetli genç hastalarda) A1C hedefi < 6.5 (42-48 mmol/mol) olarak belirlenebilir.
- A1C hedefinin düşük tutulması ile sağlanacak yarar, özellikle KVH riski yüksek olan hastalarda hipoglisemi ve mortalite risklerini artırmamalıdır. Hastanın yaşam beklentisi düşük ve hipoglisemi riski yüksek ise glisemik kontrol hedefleri daha esnek tutulmalıdır. Yaş ≥ 65 olan diyabetlilerde A1C hedefi, hastanın diyabet ile ilişkili durumu, ek sağlık sorunları ve fonksiyonel kapasitesine göre %7.5-8.5 (58-69 mmol/mol) arasında olabilir.
- Tedavi seçiminde, -konu hakkında yeterince bilgilendirilmiş olması koşulu ile- hastanın tercihleri de dikkate alınmalıdır. Ayrıca, daha önceki kötü glisemik kontrolün süresi de önemlidir. Örneğin 10 yıldan uzun süredir kontrolsüz diyabeti olan bir hastada, agresif tedavi ile A1C’nin kısa zamanda düşürülmesi hastada ağır hipoglisemilere ve KV yönden ek risklere yol açabilir.
- Genel olarak A1C > 7 ise veya hastaya özgü (bireysel) glisemik hedefler sağlanamıyorsa, öncelikle yaşam tarzı sorgulanmalıdır. Yaşam tarzı düzenlemelerine rağmen A1C > 7 ise, tedavide yeni düzenlemeler yapılması gereklidir.
- A1C, hedef değere ulaşılan dek 3 ayda bir, hedefe ulaşıldıktan sonra ise 6 ayda bir ölçülmelidir.
- Normale olabildiğince yakın glisemik hedeflere ulaşılmalı ve bu değerler sürdürülmelidir.
- Glisemik kontrolün sağlanmasında öncelikle açlık ve öğün öncesi PG yükselmelerinin düzeltilmesi hedeflenmeli, öğün öncesi ve APG 80-130 mg/dl olmalıdır.
- Açlık ve öğün öncesi PG değerleri korunamıyorsa veya hedeflere ulaşıldığı halde A1C > 7 (53 mmol/mol) ise tokluk PG kontrolü gereklidir. Tokluk PG, öğünün başlangıcından 2 saat (gebelerde 1 saat), sonra ölçülmelidir. Yemekten 2 saat sonraki tokluk PG hedefi < 160 mg/dl olmalıdır. KH sayımı uygulayan ve insülin pompası kullanan hastalarda, tokluk PG ölçümü için farklı zamanlama gerekebilir.
- Tip 2 diyabetli hastalar ayrıca, hastalıkları konusunda multidisipliner bir yaklaşım ile eğitilmelidir. Eğitimde hastanın, diyabetin öz yönetimi konusunda bilgilendirilmesi ve cesaretlendirilmesi, ek olarak hastaya glukoz izlemi (SMBG, CGM) becerilerinin kazandırılması ve diyabet ekibindeki sağlık personeli ile sorumluluk paylaşımının sağlanması amaçlanmalıdır.

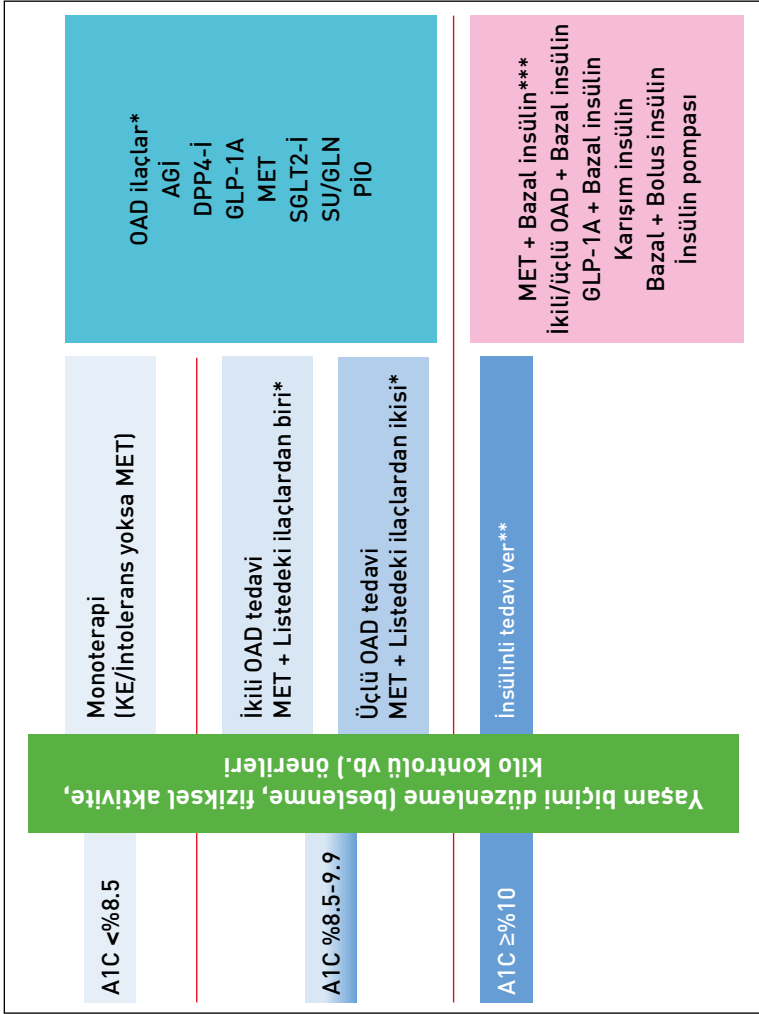
TABLO 9.1 Antihiperglisemik ilaçların klinik özellikleri ve özel hasta gruplarında tercih edilme durumları

ÖZELLİKLER	MET	SU/GLN	PIO	DPP4-i	GLP-1A	SGLT2-i	AGI	INS
Glisemiyi düşürme gücü	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑	↑	↑↑↑
Maliyet	↑	↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑-↑↑↑
Kilo değişimi	↓↔	↑↑	↑↑	↔	↓↓	↓	↔	↑↑↑
Hipoglisemik riski	↔↔↑	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑↑
Ödem riski	↔	↔	↑↑	↔	↔	↔	↔	↑
Kırık riski	↔	↔ 1..	↑↑	↔	↔	↔↑	↔	↔ 1..
ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TERCİH EDİLME DURUMU	Diyabet süresi >15 yıl	1..	✓✓	✓	✓✓	✓	✓	✓✓
	Uzun süreli hiperglisemi	✓	✓✓	✓	✓✓	✓	✓	✓✓
	İleri yaş (>75 yaş)	✓ GLN	✓ 1..	✓✓	✓ 1..	✓ 1.. / X	✓	✓ Bazal
	KVH/yüksek KV risk	✓	✓ 1..	✓	✓✓	✓✓	✓	✓
	Kalp yetersizliği	✓ 1..	X	✓ 1.. / X	✓	✓✓	✓	✓✓
	Hiper/dislipidemi	✓✓	✓ 1..	✓	✓	✓ 1..	✓	✓✓
	İleri DM komplikasyonları	✓	✓ 1..	✓	✓ 1..	✓	✓ 1..	✓✓
	Yağlı karaciğer hast.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓✓
	Kronik böbrek hast.	✓ 1.. / X	✓ 1.. / X	✓ 1.. / X	✓ 1.. / X	✓✓	✓ 1.. / X	✓✓
	Nöroognitif disfonksiyon	✓	✓ 1.. / X	✓ 1.. / ?	✓ 1.. / ?	?	?	✓✓
Yaşam beklentisi <5 yıl	✓	✓ 1.. / X	✓ 1.. / X	✓✓	✓	✓ 1..	✓ 1..	✓✓
Akut hast./Eşlik eden ciddi sistemik hast.	✓ 1.. / X	✓ 1.. / X	✓ 1.. / X	✓ 1..	✓ 1..	X	✓ 1..	✓✓

MET: Meformin, SU: Sulfonilüre grubu ilaçlar, GLN: Glinid grubu ilaçlar, PIO: Pioglitazon, DPP4-i: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid-1 analogları, SGLT2-i: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, AGI: Alfa glukozidaz inhibitörleri, INS: İnsülinler, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KV: Kardiyovasküler, DM: Diabetes mellitus, ↑: Arttır, ↓: Azaltır, ↔: Nötral, ✓: Tercih edilebilir, 1..: Dikkate kullanılmı, X: Kontrendike, ? : Bilinmiyor , 1.. / X: Genelde kontrendike olmakla birlikte, bazı durumlarda dikkate kullanılabilir; vaka bazında karar verilmelidir.

Bu tabloda kullanılan renkler trafik ışıklarına uygun olarak düzenlenmiştir. Yeşil tonları ilacın kullanılabileceği, sarı ve turuncu dikkate kullanılabileceği, kırmızı kullanılmaması gerektiği anlamına gelmektedir.

Şekil 9.1: YENİ TANI Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Algoritması



Takip:
3 ay sonra A1C kontrol
(Bknz Şekil 9, 2)

	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
Etkinlik	İnsülin, SU, MET, GLP-1A, PIO	AGİ, GLN, DPP-4i, SGLT2-i
Hipoglisemi riski	AGİ, DPP4-i, GLP-1A, SGLT2-i, PIO, MET	İnsülin, SU, GLN
Kilo değişimi	GLP-1A, SGLT2-i	İnsülin, SU, GLN, PIO
Maliyet	MET, SU, AGİ	GLP-1A
Yağlı KC hast	PIO	
KKY	SGLT2-i	PIO, Saksagliptin
Kardiyore-nal koruma	GLP-1A, SGLT2-i	

*İlaçlar harf sırasına göre dizilmiştir. Avantaj/dezavantajları dikkate alınarak uygun kombinasyon yapılabilir. Kombinasyonu uygun olmayan ilaçlar: SU ile GLN, GLP-1A ile DPP4-i, SU ile hızlı/ksa etkili insülin içeren protokollerdir. Üç OAD' den fazlasının kombinasyonu önerilmez. KVK, KKY veya KBH olan hastalarda (renal fonksiyonlar dikkate alınarak) kanıt olan GLP-1A veya SGLT2-i grubu ilaçlar öncelikli seçilebilir.

**Hastada insülin endikasyonu varsa (Bknz. Bölüm 8) A1C kaç olursa olsun tedaviye insülin eklenir veya tamamen insülin tedavisi ile başlanır.

***Yüksek A1C nedeni ile insülin başlanan hastalarda genellikle tek başına insülin veya MET + insülin (Bazal, karışım veya bazal bolus) başlanıp zaman içinde tedavi düzenlenir.

KE: Kontrindikasyon, OAD: Oral antidiyabetik, MET: Metformin, SU: Sulfonilüre grubu ilaçlar, GLN: Glinid grubu ilaçlar, PIO: Pioglitazon, DPP4-i: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid-1 analogları, SGLT2-i: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, KVK: Alfa glukozidaz inhibitörleri, KKH: Kardiyovasküler hastalık, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, KBH: Kronik böbrek hastalığı.

9.2.2. | TEDAVİ SEÇİMİ

Yaşam tarzı düzenlemeleri (sağlıklı beslenme, uygun fiziksel aktivite, fazla kiloların verilmesi, sigara içilmemesi, alkolün azaltılması, stresten uzak durulması ve yeterli uyku vb.), tip 2 diyabet tedavisinin mihenk taşıdır ve hastalığın her aşamasında uygulanmalıdır (Bknz. Bölüm 5 ve Bölüm 6).

Antihiperglisemik tedavi seçiminde tercih edilecek ilacın, 7. ve 8. Bölümlerde anlatılan glukoz düşürücü özelliklerinin (Tablo 7.8 ve Tablo 8.1) yanısıra, Tablo 9.1’de özetlenen, yan etki profili, özel hasta gruplarında kullanım tercihi, güvenlik, tolerabilite ve maliyet özellikleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastaya özgü olarak belirlenen A1C hedefine 3-6 ay içinde ulaşılması için uygun zamanda gerekli tedavi değişiklikleri ve doz düzenlemelerinin yapılması ihmal edilmemelidir.

Çoğu kez tedavinin yoğunlaştırılmasını (doz artırılması veya yeni ilaç eklenmesi) sağlayan değişiklikler yapılması gerekirken, kimi zaman da tedavinin hafifletilmesi söz konusu olabilmektedir. Örneğin başlangıçta ağır hiperglisemik tabloda başvuran bir hastada bazal-bolus insülin tedavisi ile glukoz toksisitesi kırıldıktan sonra tedavinin değiştirilmemesi, hastanın sık hipoglisemiler yaşamasına ve aşırı kilo almasına yol açabilmektedir.

a) Yeni tanı alan ve herhangi bir aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı veya kronik böbrek hastalığı olmayan tip 2 diyabetli hastada tedavi

- Yeni tip 2 diyabet tanısı alan ve başlangıçtaki **A1C < %8.5**; (<69 mmol/mol) olan hastalarda yaşam tarzı düzenlemeleri ile eş zamanlı olarak (herhangi bir kontrendikasyon veya ciddi intolerans durumu söz konusu değilse; uzun süredir kullanımda olan, etkisi kanıtlanmış hipoglisemi riski minimal, kilo açısından nötr ve maliyeti düşük bir ilaç olan) metformin başlanmalıdır.
- Metformine 2x500 mg veya gastrointestinal hassasiyeti olan hastalarda 1x500 mg olarak başlanmalı ve 1-2 haftada bir 500 mg artırılarak 1-2 ay içinde etkili doz olan 2x1000 mg’a çıkılmalıdır. Metformin, öğünün ilk 10 dakikası içinde alındığında biyoyararlanımı, tok karına alınmasına göre, daha yüksek olmaktadır.
- Metformini tolere edemeyen veya metforminin kontrendike olduğu durumlarda, zayıf diyabetlilerde veya özellikle hızlı yanıt istenen durumlarda, diğer antihiperglisemik ilaç gruplarından herhangi biri ile tedaviye başlanabilir. Metformin yerine insülin sekretagog verilecekse, glibenklamid gibi görece uzun etki süreli bir sulfonilüre (SU) verilmemeli; yerine uzatılmış salınımlı glükazid ya da glimepid gibi bir SU veya kısa etki süreli repaglinid veya nateglinid gibi bir glinid (GLN) tercih edilmelidir.
- Başlangıçta haftada 3 gün APG ölçülmeli, daha sonra da seçilen ilaçların gerektirdiği şekilde kapiller kan glukoz izlemi (SMBG) uygulanmalıdır. Tedavi değişikliği yapıldığında, insüline başlandığında ve doz titrasyonu sırasında SMBG sıklığı artırılmalıdır.
- Fazla kilolu ya da obez hastalarda ağırlık kaybı sağlamaya yönelik beslenme ve fiziksel aktivite önerileri uygulanmalıdır, ancak bu girişimler uzun dönemde yetersiz kalmaktadır. Ayrıca kilolu veya obez tip 2 diyabet hastalarında hiperglisemi veya eşlik eden hastalıklar için ilaç seçiminde, ilacın kilo üzerindeki etkileri de dikkate alınmalıdır.
- Obez hastalarda diyabete eşlik eden KV sorunlar, HT ve dislipidemiye olumlu etki için (en az 4 kg veya ağırlığın %5’i kadar) kilo kaybı sağlanması gereklidir.
- Diyabet başlangıcında **A1C %8.5-10** (69-86 mmol/mol) olan hastalarda tedaviye metformin ile birlikte ikinci bir insülin dışı antihiperglisemik ilaç ya da bazal insülin kombinasyonu ile başlanması önerilmektedir. Metformin ile birlikte verilecek ikinci ilacın seçiminde hastaya ve hastalığa özgü faktörler dikkate alınmalıdır. Ciddi

hiperglisemik semptomları bulunmayan hastalarda kilo üzerine etkisi nötr olan ve hipoglisemi riski düşük olan DPP4-İ grubundan veya yine hipoglisemi riski düşük ve 2-3 kg kadar ağırlık kaybı da sağlayan SGLT2-İ grubundan bir ilaç seçilebilir. Aşıkâr insülin direnci olan hastalarda hipoglisemi riski düşük olan PİO ya da kilolu/obez hastalarda hipoglisemi riski düşük ve kilo verdirici özelliği olan GLP-1A grubundan bir ilaç tercih edilebilir. Ancak bu avantajlarının yanında her birinin daha önce 7. Bölümde ayrıntılı olarak anlatılan ve Tablo 9.1’de özetlenmiş olan dezavantajlarının da göz önünde bulundurulması gerekir. Özellikle insülinli kombinasyon ya da metformin ile birlikte sekretogog (SU/GLN) verilen durumlarda hasta, yakın takip edilmeli ve glukoz düzeyleri düştüğünde dozlar azaltılmalıdır. Böylece, hastanın hipoglisemilere maruz kalması ve aşırı kilo alması önenebilir.

- Başlangıçtaki **A1C ≥ 10** (86 mmol/mol), APG >250 mg/dl veya random PG >300 mg/dl olan ya da poliüri, polidipsi ve noktüri gibi hiperglisemik semptomları bulunan; kilo kaybı olan veya klinik tablosu katastrofik (hipertrigliseridemi, DKA, HHD) olan hastalarda, tedaviye insülin ile başlanmalıdır. Bu durumdaki bazı hastaların aslında daha önce fark edilmemiş tip 1 diyabetli vakalar olması muhtemeldir. Bazıları ise ciddi insülin eksikliği olan tip 2 diyabetli olgulardır. Bu hastalarda insülin tedavisi tercihen bazal-bolus (veya karışım) insülin ile yapılmalı ve beraberinde mümkünse metformin de verilmelidir. Katastrofik durumlar dışında, aslında insülin tedavi şemasını belirleyecek olan hastanın özellikleri ve hekimin tecrübesidir.

b) A1C hedefine ulaşılamayan ve herhangi bir aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı veya kronik böbrek hastalığı olmayan, takipteki tip 2 diyabetli hastada tedavi

Daha önceden tanı konulmuş tip 2 diyabetli hastada, A1C hedefine ulaşılamazsa veya glisemik hedefler sürdürülemiyorsa kısa sürede (3 ayda) ilaç dozları artırılmalı veya yeni tedavi rejimlerine geçilmelidir. Yaşam tarzı değişikliği ve 2000 mg/gün dozunda metformin ile 3 ay sonra A1C $\%7-7.5$ (53-58 mmol/mol) ise yaşam tarzı yeniden gözden geçirilmeli, A1C $>\%7.5$ (58 mmol/mol) ise veya yaşam tarzı düzenlemelerine rağmen bireysel glisemik hedeflere ulaşılamazsa tedaviye ikinci bir ilaç eklenmelidir.

- İkinci ilaç seçimi hastanın bireysel özelliklerine göre yapılmalı, etkililik ve güvenlik yanında, maliyet de göz önünde bulundurulmalıdır. Seçilen ikinci ilaç ile birlikte, herhangi bir kontrendikasyon yoksa, metformin tedavisi de sürdürülmelidir.
- Metformine eklenen insülin dışı antihiperglisemiklerin A1C’yi düşürmeye katkısı, bu ilaçların tek başına kullanımındaki etkiye kıyasla genellikle biraz daha zayıftır ve A1C’de ortalama $\%0.8-1$ azalma sağlar.
- Metabolik dekompanasyonu (aşıkâr hiperglisemi, hipertrigliseridemi, ketozis veya istemsiz kilo kaybı) olan tip 2 diyabetli hastalarda, insülin en etkili yoldur. Özellikle A1C $\geq\%8.5$ (69 mmol/mol) ise tercihen bazal insüline (uzun etkili analog veya NPH insülin) başlanmalıdır. Uygun vakalarda hazır karışım (bifazik) insülin de verilebilir. Seçilecek insülin tedavisinde hipoglisemi riski, kilo artışı ve hastanın uygulama becerisi dikkate alınmalıdır.
- A1C $\%7.1-8.5$ (54-69 mmol/mol) arasında ise, hastanın durumuna göre, tedaviye SU, GLN, DPP4-İ, AGİ, GLP-1A, PİO veya SGLT2-İ eklenebilir.
- Özellikle tokluk glisemi kontrolü hedefleniyorsa GLN, DPP4-İ, AGİ veya GLP-1A seçilebilir. Alternatif olarak kısa/hızlı etkili veya karışım insülin eklenmesi de düşünülebilir. Ancak maliyet, insülin seçiminde hipoglisemi ve kilo artışı, ve AGİ ya da GLP-1A tercihinde gastrointestinal yan etkiler dikkate alınmalıdır. DPP4-İ ve AGİ grubunun kilo artırıcı etkisi yoktur.
- İncretin bazı ilaçlardan DPP4-İ’lerinin hipoglisemi riski, insülin ve SU’ya göre daha düşük olmakla birlikte, A1C’yi azaltma gücü biraz daha düşüktür. DPP4-İ grubu

ilaçlar, kilo açısından nötr oldukları ve önemli yan etkileri bulunmadığı için yararlı olabilir.

- Özellikle kilo kaybının yararlı olacağı düşünülen hastalarda GLP-1A veya SGLT2-İ kullanılabilir. Yeterli deneyim olmadığı için, GLP-1A grubu ilaçlar, 18 yaş altındaki obez tip 2 diyabetlilerde kullanılmamalıdır. GLP-1A kullanan hastalar pankreatit ve pankreas kanseri riski yönünden izlenmelidir. SGLT2-İ tercih edilmiş ise genitoüriner (özellikle mikotik) infeksiyonlar, nadiren ürosepsis ve piyelonefrit ile DKA yönünden dikkatli olunmalıdır.
- Tiazolidindion (TZD) grubunun ülkemizde kullanımdaki tek örneği olan PİO'nun hipoglisemi riski, SU'ya göre daha düşük, etkinliği ise daha uzun vadeli. Ancak, TZD grubu ilaçların ödem, konjestif kalp yetersizliği ve kırık riskini artırdığı yönündeki kaygılar dikkate alınarak, dikkatle takip edilmeleri gereklidir.
- SU/GLN grubu en ucuz seçenektir. A1C'yi düşürme gücü birçok antihiperglisemik ilaç grubuna göre daha yüksek ise de etkinliği metformin ve PİO'ya göre daha kısa sürelidir. Hipoglisemi ve kilo artışı riski dikkate alınmalıdır.
- Tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı da tedavide dikkate alınmalıdır. PİO'nun kısa süreli randomize-kontrollü çalışmalarında nonalkolik steatohepatit (NASH) ve fibroziste iyileşme sağlandığı gösterildiği için Amerikan ve Avrupa Karaciğer Hastalıkları rehberlerinde biyopsi ile ispatlanmış NASH olgularında PİO kullanılabileceği bildirilmektedir.
- Akut hastalıklar sırasında ve major cerrahi öncesinde dehidratasyon ve DKA riski artacağı için metformin ve SGLT2-İ geçici olarak kesilmelidir.
- Metformine ikinci bir OAD eklendikten 3 ay sonra A1C >8.5 (69 mmol/mol) ise veya hastaya özgü glisemik hedeflere ulaşılmıyorsa ve hasta kilolu veya obez ise enjeksiyon tedavisi olarak GLP-1A tercih edilmesi, ciddi hipoglisemi riskine yol açmadan ve vücut ağırlığını da birkaç kg kadar azaltarak A1C'yi etkin bir şekilde düşürebilir. Gastrointestinal yan etkiler ve maliyet uzun süreli kullanımını sınırlamaktadır.
- Buna karşılık hiperglisemik semptomları olan, zayıf ya da GLP-1A'yı tolere edemeyen hastalarda zaman kaybetmeden insülin tedavisine geçilmelidir.
 - Önceki aşamalarda insülin kullanmamış hastalarda, tedaviye bazal insülin (alternatif olarak hazır karışım insülin) eklenmelidir.
 - Metformin ile birlikte DPP4-İ, SGLT2-İ veya GLP-1A kullanan obez hastalarda tedaviye bazal insülin eklenmesi uygun olabilir.
 - Önceki aşamalarda bifazik insülin kullanan hastalarda; insülin tedavisi yoğunlaştırılmalıdır.
 - PİO ile birlikte insülin kullanıldığında hastalar, ödem ve konjestif kalp yetersizliği riski açısından yakından izlenmelidir.
 - İnsülin kullanan hastalarda metformin verilmesine de devam edilmelidir.
- Metformin ile birlikte kontrollü salınlı SU veya GLN kullanmakta olan hastalarda en uygun yol, tedaviye bazal insülin eklenmesidir.
- Metformine ikinci ilaç eklenmesinden sonra A1C $7.1-8.5$ (54-69 mmol/mol) ise tedaviye üçüncü bir OAD eklenebilir. Ancak, bu durumda tedavi maliyeti yükselir, tedavinin etkinliği insüline kıyasla daha düşüktür. Tedaviye üçüncü bir OAD eklenmesi, A1C'yi ancak $0.3-0.5$ kadar düşürebilir. Bu sebeple tedavi kısa süre sonra yetersiz kalabilir.

c) Bilinen makro ve mikrovasküler sorunları olan tip 2 diyabetli hastaların tedavisi

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan klasik ilaçların KV ve mikrovasküler (özellikle renal) güvenliliği çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.

TABLO 9.2: Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan yeni antihiperglisemik ilaçların kardiyovasküler ve renal sonuçları**

Çalışma, ilaç	3'lü MACE	Mİ	İnme	KV ölüm	KKY hastane yatış	Tüm nd. ile ölüm	KBY ilertleme
DPP-4 inhibitörleri							
SAVOR-TIMI 53, Saksagliptin	1.00 [0.89-1.12]	0.95 [0.80-1.12]	1.11 [0.88-1.39]	1.03 [0.87-1.22]	1.27 (1.07-1.51)	1.11 [0.96-1.27]	1.08 [0.96-1.22]
EXAMINE, Alogliptin	0.96 [≤1.16]	1.08 [0.88-1.33]	0.91 [0.55-1.50]	0.79 [0.60-1.04]	1.07 [0.79-1.46]	0.88 [0.71-1.09]	-
TECOS, Sitagliptin	0.99 [0.89-1.10]	0.95 [0.81-1.11]	0.97 [0.79-1.19]	1.03 [0.89-1.19]	1.00 [0.83-1.20]	1.01 [0.90-1.14]	-
CARMELINA, Linagliptin	1.02 [0.89-1.17]	1.12 [0.90-1.40]	0.91 [0.67-1.23]	0.96 [0.81-1.14]	0.90 [0.74-1.08]	0.98 [0.84-1.13]	1.04 [0.89-1.22]
GLP-1 reseptör analogları							
ELIXA, Liksisenatid	1.00 [0.90-1.11]	1.03 [0.87-1.22]	1.12 [0.79-1.58]	0.98 [0.78-1.22]	0.96 [0.75-1.23]	0.94 [0.78-1.13]	SKrX2: 1.16 [0.74-1.83] Y-MA: 0.81 [0.66-0.99]
LEADER, Liraglutid	0.87 [0.78-0.97]	0.88 [0.75-1.03]	0.89 [0.72-1.11]	0.78 [0.66-0.93]	0.87 [0.73-1.05]	0.85 [0.74-0.97]	0.78 [0.67-0.92]
SUSTAIN-6, Semaglutid/s.c.	0.74 [0.58-0.95]	0.74 [0.51-1.08]	0.61 [0.38-0.99]	0.98 [0.65-1.48]	1.11 [0.77-1.61]	1.05 [0.74-1.50]	0.64 [0.46-0.88]
EXSCEL, Eksenatid/hf.	0.91 [0.83-1.00]	0.97 [0.85-1.10]	0.85 [0.70-1.03]	0.88 [0.76-1.02]	0.94 [0.78-1.13]	0.86 [0.77-0.97]	-
HARMONY, Albiglutid	0.78 [0.68-0.90]	0.75 [0.61-0.90]	0.86 [0.66-1.14]	0.93 [0.73-1.19]	-	0.95 [0.79-1.16]	0.87 [0.75-1.02]
REWIND, Dulaglutid	0.88 [0.79-0.99]	0.96 [0.79-1.15]	0.76 [0.62-0.94]	0.91 [0.78-1.06]	0.93 [0.77-1.12]	0.90 [0.80-1.01]	0.85 [0.77-0.93]
SGLT-2 inhibitörleri							
EMPA-REG OUT-COME, Empagliflozin	0.86 [0.74-0.99]	0.96 [0.79-1.15]	1.18 [0.89-1.56]	0.62 [0.49-0.77]	0.65 [0.50-0.85]	0.68 [0.57-0.82]	0.54 [0.40-0.75]
CANVAS Program, Canagliflozin	0.86 [0.75-0.97]	0.85 [0.69-1.05]	0.90 [0.71-1.15]	0.90 [0.71-1.15]	0.67 [0.52-0.87]	0.87 [0.74-1.01]	0.60 [0.47-0.77]
DECLARE-TIMI 58, Dapagliflozin	0.93 [0.84-1.03]	0.89 [0.77-1.01]	1.01 [0.84-1.21]	0.98 [0.82-1.17]	0.73 [0.61-0.88]	0.93 [0.82-1.04]	0.53 [0.43-0.66]
CREDENCE Canagliflozin	0.80 [0.67-0.95]	-	-	0.78 [0.61-1.00]	0.61 [0.47-0.80]	0.83 [0.68-1.02]	0.66 [0.53-0.81]

*Çalışmalar; gerek dahil edilen hasta grupları (bilinen KVH ve/veya KVH riski yüksek), gerekse KV ve renal sonuçları açısından standart olarak dizayn edilmemiştir. Verilen rakamlar çalışmalar arasında kıyaslama amaçlı değildir.

**Üstte HR (Tehlike oranı), altta parantez içinde GA (Güven aralığı) belirtilmiştir.

MACE: Major kardiyovasküler istenmeyen olaylar [major adverse cardiovascular events: nonfatal miyokard infarktüsü + nonfatal inme + kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm], MI: Miyokard infarktüsü, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, nd.: Nedenler, KBY: Kronik böbrek yetersizliği, DPP-4: Dipeptidil peptidaz 4, GLP-1: Glukagon benzeri peptid 1, SKrX2: Bazal serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması, Y-MA: Yeni ortaya çıkan makroalbuminüri, SGLT-2: Sodyum-glukoz kotransporter 2, s.c.: Cilt altı enjeksiyon formu, hf.: Haftada bir uygulanan formu.

ADVANCE çalışmasında SU grubundan uzatılmış salınlı gliklazidin kullanıldığı intensif müdahale kolunda, nefropatide ilerlemenin yavaşladığı bildirilmiş, ancak daha çok hipoglisemi görülmüştür.

ACCORD çalışmasının yoğun glisemik müdahale kolunda retinopati, nefropati ve nöropati riski ve/veya ilerlemesinde azalma bildirilmiş, fakat bu grupta mortalite artışı görülmüştür. Mortalite artışından kardiyovasküler otonom nöropati ve hipoglisemi sorumlu tutulmuştur.

VADT çalışmasının yoğun müdahale kolunda ASKVH sonlanımlar, KV ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölümler standart müdahale kolundan farklı bulunmamış, ancak 10 yıllık izlem sonrasında yoğun müdahale grubunda KV olayların daha az olduğu bildirilmiştir.

PROACTIVE çalışmasında PİO'nun KV güvenli olduğu, özellikle inme riskini düşürdüğü gösterilmiştir.

Prediyabetli (STOP-NIDDM çalışması) ve tip 2 diyabetli hastaların dahil edildiği klinik çalışmalarında KVH yönünden akarbozun yararı olduğu bildirilmiştir.

Meta-analizlerde metformin, SU'ye göre KV yönden daha güvenli bulunmuştur.

Tip 2 diyabet tedavisinde son 10 yıldır kullanımda olan ilaçların uzun süreli randomize-kontrollü çalışmalarına dayanan KV ve renal güvenlilikleri Tablo 9.2'de özetlenmiştir. Şüphesiz bu tablo değerlendirilirken çalışmaların; hem dahil edilen hasta grupları (bilinen KVH öyküsü olan hastalar ve/veya KVH risk faktörleri olan hastalar) açısından hem de primer ve sekonder sonlanım (KV, renal ve diğer) kriterleri açısından standart olarak dizayn edilmedikleri göz önünde tutulmalıdır. Bütün bu çalışmaların ışığında aşağıdaki çıkarımları yapmak mümkündür:

- DPP4-İ grubu genellikle KV açıdan nötr (güvenli) ilaçlardır, ancak standart tedaviye göre KV yönden üstünlükleri yoktur. Bu gruptan saksagliptin (ve muhtemelen alogliptin) kalp yetersizliği riskini artırmaktadır.
- GLP-1A grubundan liraglutid, semaglutid, dulaglutid, uzatılmış salınlı ekstenatid (kısmen) ve albiglutidin üçlü birleşik major KV olay (nonfatal Mİ, nonfatal inme ve KV ölüm) riskini düşürdükleri; major KV olaylar ayrı ayrı incelendiğinde ise liraglutidin KV ölüm riskini, dulaglutid ve semaglutidin inme riskini, albiglutidin nonfatal Mİ riskini düşürdüğü; liraglutid ve uzatılmış salınlı ekstenatidin tüm nedenlere bağlı ölüm riskini düşürdükleri görülmüş; ayrıca bu ilaçların nefropatinin ilerlemesini (muhtemelen albuminüri üzerinden) bir miktar yavaşlattıkları gösterilmiştir.
- SGLT2-i grubundan empagliflozin ve canagliflozinin üçlü birleşik major KV olay (nonfatal Mİ, nonfatal inme ve KV ölüm) riskini düşürdükleri; KV olaylar ayrı ayrı incelendiğinde empagliflozinin KV nedeni ölüm riskini düşürdüğü; ayrıca empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozinin kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riski ile hafif ve orta dereceli nefropatinin ilerlemesini (eGFR üzerinden) yavaşlattıkları; ek olarak empagliflozinin tüm nedenlere bağlı ölüm riskini düşürdüğü bildirilmiştir.

Bu çıkarımlara dayalı olarak:

- KVH öyküsü olan ve metformin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda, KV güvenliliği kanıtlanmış GLP-1A veya SGLT2-İ grubu ilaçların tedaviye eklenmesi tercih edilmelidir.
- eGFR hafif ve orta derecede azalmış olan ve metformin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda tedaviye SGLT2-İ eklenmesi, nefropatinin ilerlemesini yavaşlatabilir. Ancak SGLT2-İ grubu ilaçlar eGFR <45 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda kullanılamaz.

- Bilinen kalp yetersizliği bulunan ya da kalp yetersizliği açısından yüksek riskli olan metformin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda tedaviye SGLT2-İ eklenmesi, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltabilir.
- İnsülin direnci olan hastalarda tedaviye PİO eklenebilir.
- Metformin ile birlikte SU/GLN ya da bazal insülin kullanan hastalarda; tedaviye DPP4-İ, SGLT2-İ veya GLP-1A eklenmesi, glisemik kontrol sağlamak açısından yararlı olabilir. Ancak hipoglisemi riskine karşı dikkatli olunmalı ve SU/GLN ya da bazal insülin dozu azaltılmalıdır.

9.2.3. | **TİP 2 DİYABETTE İNJEKTE EDİLEN İLAÇLAR (İNSÜLİN VE GLP-1A) İLE TEDAVİ**

Günümüzde çok sayıda insülin-dışı oral antihiperglisemik (OAD) ilaç mevcut olmakla birlikte, metformine ek olarak kullanılan ikinci OAD'nin A1C'yi %0.8-1 civarında, üçüncü OAD'nin ise A1C'yi %0.3-0.5 oranında düşürebileceği göz önüne alındığında; A1C değeri belirlenen hedefin >%1.5 üzerinde olan vakalarda çok sayıda ilacın kombine kullanılmasından kaçınılması ve enjeksiyonlu (insülin ya da GLP-1A) tedavilerden birinin tercih edilmesi rasyonel görünmektedir. Bu durumda insülin tedavisi gerekiyorsa geciktirilmemelidir.

1) GLP-1A tedavisi

Metformin ile glisemik kontrol sağlanamayan ve A1C değeri hedeflenen değerin >%1.5 üzerinde olan tip 2 diyabetli kilolu/obez ya da bilinen ASKVH olan hastalarda GLP-1A kullanılması, hipoglisemi riskinin düşük olması, etkinliği ve kilo verdirme özelliği nedeniyle tercih edilebilir. Ancak gastrointestinal yan etkiler ve maliyet sorunları bu grup ilaçların yaygın kullanımını sınırlamaktadır. Gastrointestinal yan etkilerin azaltılması için ilaca düşük dozdan başlanmalı ve doz tedricen artırılmalıdır.

2) İnsülin tedavisi

Tip 2 diyabetin seyri sırasında, herhangi bir zamanda insülin tedavisine geçilmesi gerekebilir. Hekimin, insülin tedavisini, hastaya bir tehdit ya da cezalandırma aracı olarak göstermemesi gerekir. Tip 2 diyabetli hastalarda insülin tedavisine nasıl başlanacağı ve nasıl yoğunlaştırılacağı aşağıda özetlenmiştir.

Tip 2 diyabetli hastalarda araya giren ve insülin ihtiyacını artıran diğer hastalıklar, ağır insülin direnci, akut metabolik dekompanseasyon (DKA, HHD), cerrahi, gebelik veya diyabet komplikasyonlarının ilerlemesi gibi durumlarda hiç vakit kaybedilmeden bazal-bolus insülin tedavisine başlanmalıdır.

Bazal insülin tedavisi: Yukarıdaki akut durumlar dışında, tip 2 diyabette insülin tedavisine başlarken öncelikle tek doz bazal insülin tercih edilir.

İnsülin ihtiyacı yüksek bazı hastalarda, ikinci bir doz bazal insülin kullanılması (veya günde 2 doz hazır karışım insan veya analog bifazik insülin) uygulanması gerekebilir. Yeni geliştirilen ultra uzun etkili veya konsantre insülin analogları olan degludec (U100 ve U200) ve U300 glargin, bazal insülin olarak genellikle günde tek doz yeterli olmaktadır.

Bazal insülin olarak; gece, akşam ya da sabah uzun etkili analog (glargin veya detemir) insüline 0.2 (obez hastalarda 0.3-0.4) IU/kg dozunda başlanır. Bazal insülinlere erişimin kısıtlı olduğu durumlarda, gece tek doz NPH insülin 0.1-0.2 IU/kg verilebilir. Semptomatik hipoglisemi ve gece hipoglisemisi riski biraz daha düşük olduğu için, hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda, NPH yerine, uzun etkili insülin analogları (glargin, detemir) tercih edilmelidir.

Bazal insülin, APG≤120 mg/dl olana kadar 3 günde bir 2 IU artırılır (APG >180 mg/dl ise 4 IU artırılır).

Hipoglisemi olursa veya gece insülin kullanan hastalarda APG <80 mg/dl ise, insülin dozu 4 IU azaltılır (insülin dozu 60 IU'den fazla ise %10 oranında azaltılır). Ayrıca koroner sorunu olan, demanslı veya yaşlı hastalarda APG <100 mg/dl ise gece veya akşam insülin dozları azatılmalıdır.

Tedavinin yoğunlaştırılması: Bazal insülin gereksinimi yüksek (>0.5 IU/kg) olan hastalarda, insülin tedavisi yoğunlaştırılmalıdır. Tedaviyi yoğunlaştırmak için bazal plus, bifazik insülin tedavisi veya daha önce kullanılmamışsa GLP-1A eklenmesi düşünülebilir. Hiperglisemi semptomları bulunan hastalarda ise bazal-bolus insülin rejimine geçilmesi tercih edilmelidir.

Bazal insülinin yetersiz kaldığı hastalarda hızlı etkili analog veya kısa etkili insan insülinleri, postprandiyal kan glukoz düzeyi en yüksek olan öğünden başlayarak kademeli olarak artırılmak suretiyle glisemik kontrol sağlanabilir. Alternatif olarak en büyük öğün öncesinde hazır karışım insülin Asp/Deg 30/70 tek doz başlanabilir.

Özellikle kilo alma eğilimi olan hastalarda, bazal insülin yetersiz kaldığında, GLP-1A eklenmesi tercih edilmelidir. Bazal insülin ile GLP-1A'nın hazır kombinasyonları (insülin degludec ve liraglutid, glargin ve liksisenatid) geliştirilmiştir.

Alternatif olarak bazal insüline SGLT2-İ eklenmesi metabolik kontrol sağlayabilir. Ancak SGLT2-İ'nin yoğun fiziksel aktivite veya elektif cerrahiden 24-48 saat önce kesilmesi, insülin ile birlikte kullanımda KH'tan kısıtlı diyetlerden ve aşırı alkol alımından kaçınılması, ayrıca bu hastaların DKA yönünden yakın takibi önerilmektedir.

Bazal insülin tedavisine başlandıktan sonra gün içinde tokluk glisemi (2.st PPG) hedefleri karşılanamıyor veya A1C >%7.5 (58 mmol/mol) ise; en yüksek öğünden başlayarak, PPG ölçümüne göre 4 IU hızlı/kısa etkili insülin başlanır, PPG ≤160 mg/dl olana kadar 3 günde bir 2 IU artırılır.

Bazal insüline bir doz bolus insülin eklendiği halde, A1C >%7.5 (58 mmol/mol) veya bireysel hedeflere ulaşamamış ise ikinci doz bolus insülin eklenebilir. Böylece, kademeli olarak 2.st PPG düzeyine göre hızlı/kısa etkili (aspart, glulisin, lispro veya regüler) insülin enjeksiyonlarının sayısı artırılarak bazal-bolus insülin tedavisi yoğunlaştırılabilir.

A1C değeri hedeflenen düzeyin >%1.5 üzerine yükselmiş ya da hiperglisemik ciddi semptomları olan bazı hastalarda doğrudan bazal-bolus insülin tedavisine geçilmelidir. Bu durumda toplam dozun yarısı günde üç kez bolus insülin olarak verilmelidir.

Bazal-bolus insülin tedavisini uygulamada zorluk yaşayacak olan hastalarda, alternatif olarak günde 3 kez bifazik insülin verilebilir.

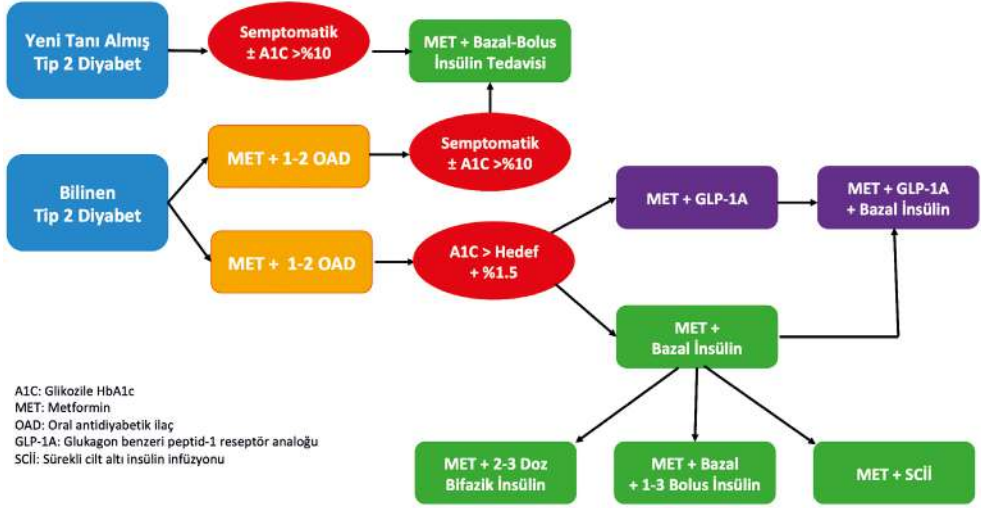
Özellikle hızlı/kısa etkili insülinler kullanıldığında, insülin salgılatıcı ilaçlar SU/GLN kesilmelidir.

İnsülin tedavisi ile birlikte, mümkünse, insülin duyarlılaştırıcı metformin verilmesi tercih edilmelidir. İntensif insülin tedavisi ile birlikte PİO kullanılması, ödem ve konjestif kalp yetersizliği riskini artırır. Bununla beraber insülin direnci nedeniyle yüksek doz insülin gerektiren hastalarda, insülin direnci kırılana kadar, kısa bir dönem (6-12 ay) için tedaviye düşük doz PİO (<30 mg/gün) eklenebilir. Bu grup hastaların yakından takip edilmesi gereklidir.

İnsülin tedavisine GLN, PİO, DPP4-İ, SGLT2-İ veya GLP1A eklendiğinde, hipoglisemi riskine karşı insülin dozları düşürülmelidir.

Bazal-bolus insülin ile glisemik kontrol sağlanamayan, fleksibl yaşıantısı olan, entellektüel seviyesi yüksek ve insülin pompası kullanmaya istekli tip 2 diyabetli hastalarda cilt altı insülin infüzyonu (SCİİ) tedavisi uygulanabilir.

Tip 2 Diyabette enjeksiyon (GLP-1A ve insülin) tedavisi Şekil 9.3'te özetlenmiştir.



ŞEKİL 9.3: Tip 2 Diyabette injeksiyon (GLP-1A ve insülin) tedavisi.

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Tip 2 diyabetli hastalarda farmakolojik tedavi seçimi, hipergliseminin derecesine, diyabet süresine, ilaçların özelliklerine (etkinliği, gücü, yan etkileri, KV güvenliliği, kontrendikasyonları, hipoglisemi riski ve maliyeti), mevcut diyabet komplikasyonlarına, eşlik eden diğer hastalıklara, hastanın yaşam beklentisine ve hastanın tercihinine bağlı olarak her hasta için bireysel bazda yapılmalıdır (D).
2. Yeni tanı almış tip 2 diyabetli hastalarda, yaşam tarzı düzenlemeleri ile birlikte, herhangi bir kontrendikasyon yoksa metformine başlanmalıdır (obez hastalar için: A, obez olmayan hastalar için: D).
3. Tanıda A1C > %10 (>86 mmol/mol) olan ve hiperglisemik semptomları bulunan hastalarda, yaşam tarzı düzenlemeleri ile birlikte öncelikle insülin tedavisi tercih edilmelidir (D).
4. Glisemik kontrol hedefleri hastayı hipoglisemi riskine sokmayacak şekilde bireysel olarak belirlenmelidir (D).
 - Hastaların büyük çoğunluğu için optimal A1C hedefi ($\leq$ %7; 53 mmol/mol) benimsenmelidir (A).
 - Metformine rağmen A1C %7-7.5 (53-58 mmol/mol) ise yaşam tarzı düzenlemeleri gözden geçirilmelidir.
 - İlk 3 ay sonunda yaşam tarzı değişiklikleri ve metformine rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamazsa, A1C %7.5-8.5 (58-69 mmol/mol) ise farklı bir gruptan bir antihiperglisemik; A1C hedefin > %1.5 (örn. > %8.5; 69 mmol/mol) ise tedaviye GLP-1A veya bazal insülin eklenmelidir (D).
5. KV olay geçirmiş olan hastalarda, birleşik KV olay ve KV ölüm riskini azalttıklarına ilişkin kanıt olan GLP-1A ve SGLT2-İ grubu ilaçlar tercih edilmelidir (A).
6. eGFR yeterli olan diyabetlilerde kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için SGLT2-İ kullanılabilir.

7. Kalp yetersizliği bulunan veya kalp yetersizliği açısından yüksek riskli olan hastalarda SGLT2-İ kullanılması, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltır (A).
8. Metformine ek olarak iki farklı tip OAD kullandığı halde A1C hedefi >1.5 olan hastalarda, tedaviye GLP-1A eklenmesi hipoglisemi ve kilo artışı engeller, glisemik kontrol sağlayabilir (D).
9. İnsülin veya insülin salgılatıcı kullanan tüm diyabetlilere, hipoglisemiden korunma, hipoglisemiyi tanıma ve tedavi etme konusunda eğitim verilmesi gereklidir (D).
10. Tip 2 diyabetli hastalarda, araya giren ve insülin ihtiyacını artıran (enfeksiyon, hastalık, ağır insülin direnci, DKA, HHD, cerrahi, gebelik veya diyabet komplikasyonlarının ilerlemesi vb. gibi) durumlarda hiç vakit kaybedilmeden bazal-bolus insülin tedavisine başlanmalıdır (D).
11. Yukarıdaki durumlar dışında, tip 2 diyabette insülin tedavisine başlarken, öncelikle bazal insülin (uzun etkili analog/NPH) tercih edilir. İnsülin ihtiyacı yüksek fakat kademeli bazal-bolus insülin tedavisini uygulayamayacak bazı hastalarda, günde 1-3 (genellikle 2 doz) doz hazır karışım insülin de kullanılabilir (D).
12. Bazal insülin uygulanan hastalarda semptomatik hipoglisemi ve gece hipoglisemi riski biraz daha düşük olduğu için; hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda NPH yerine uzun etkili insülin analogları (glargin, detemir, degludec) tercih edilebilir (A).
13. Yemek sonrası kan glukoz (PPG) kontrolü sağlamak için aşağıdaki ilaçlar kullanılabilir (ilaçlar, genellikle alındıkları zamanı izleyen öğünde etkilidirler): Hızlı etkili insülin analogları (B), kısa etkili insülinler (B), hazır karışım insülin analogları (B), hazır karışım insülinler (B), kısa etkili GLP-1A (A), GLN (B), AGİ (B) veya DPP4-İ (B).
14. İnsülin veya insülin salgılatıcı ilaç kullanmakta olan tip 2 diyabetli bireyler hipoglisemi riski açısından değerlendirilmeli, ilaca bağlı hipoglisemiden korunmak için bilgilendirilmeli, hipoglisemiye sebep olabilecek risk faktörleri belirtilerek tedavi edilmelidir (D).
15. OAD kombinasyonları ile glisemik kontrolü sağlanamayan ve katastrofik durumda olmayan obez hastalarda 'metformin + bazal insülin + GLP-1A veya SGLT2-İ' kombinasyonu klinik yarar sağlayabilir (A).
16. Akut hastalıklar sırasında ve major cerrahi öncesinde dehidratasyon ve DKA riski artacağı için metformin ve SGLT2-İ geçici olarak kesilmelidir (D).

KAYNAKLAR

1. Boehm BO, Home PD, Behrend C, et al. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2002;19:393-9.
2. Chiasson J-L, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121:928-35.
3. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30.
4. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Glycemic control, preexisting cardiovascular disease, and risk of major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials and intensive glucose control trials. *J Am Heart Assoc* 2019;8(12):e012356.
5. Green JB, Bethel A, Armstrong PW. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
6. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:2197-206.
7. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.
8. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. A long-acting insulin analogue versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005613.
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
11. 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* 2009;160:909-17.

12. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(11):859-69.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
14. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
15. Roach P, Yue L, Arora V. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. *Humalog Mix25 Study Group. Diabetes Care* 1999;22:1258-61.
16. Rosenfalk AM, Thorsby P, Kjems L, et al. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000;37:41-6.
17. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69-79.
18. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
20. Verma S, Bain SC, Monk Fries T, et al. Duration of diabetes and cardiorenal efficacy of liraglutide and semaglutide: A post hoc analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(7):1745-51.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;392:1519-29.
22. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.

9.2.4. | DİYABETTE OBEZİTE VE TEDAVİSİ

Obezite tüm Dünya’da ve ülkemizde prevalansı giderek artan ciddi bir halk sağlığı sorunu olup günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar ülkemizde yetişkin toplumunda obezite prevalansının %30’luk kritik yüksek oranı aştığını göstermektedir. Obezitenin yol açtığı en önemli metabolik hastalıklardan birisi tip 2 diyabet olup, yine yapılan çalışmalar diyabetli hastaların büyük kısmının obezitesi ve/veya fazla kilosu olduğunu göstermektedir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Obezite Çalışması tip 2 diyabetli hastaların %59’unun obezitesi, %31’nin ise fazla kilosu olduğunu göstermiş olup kabaca ülkemizdeki her 10 diyabetli hastanın 9’unda kilo problemi olduğu söylenebilir. Yine bu çalışmada A1C kontrolünün kilo ile ilişkili olduğu ve obezitesi olan bireylerde hedef A1c düzeyine erişim oranının daha düşük olduğu görülmüştür. Benzer şekilde bu bireylerde kan basıncı kontrolünün daha kötü ve aterosklerotik dislipidemi görülme sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır.

Çalışmalar fazla kilosu ya da obezitesi olan tip 2 diyabetik bireylerde yaşam tarzı değişiklikleri ile sağlanan orta dereceli kilo kaybının glisemik kontrolü ve kan basıncını iyileştirdiğini, serum trigliserid düzeylerinde anlamlı değişikliğe neden olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla tip 2 diyabetli hastaların kilo ölçümü ve beden kitle indeksinin hesaplanması rutin periyodik muayenenin bir parçası olup bu hastalarda önemli tedavi hedeflerinden biri de kilo kontrolü olmalıdır. Obezitesi olan diyabetli hastaların tedavisinde hipokalorik diyet, egzersiz ve davranış terapisinden oluşan yaşam tarzı değişiklikleri temeldir. Yaşam tarzı değişiklikleri ile hedeflere ulaşamayan hastalarda, uygun endikasyon varlığında, yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak medikal tedavi ve bariyatrik cerrahi uygulanabilir. Hastanın BKİ’ne göre önerilen tedavi seçenekleri Tablo 9.3’de özetlenmiştir.

TABLO 9.3: Beden kitle indeksine göre fazla kilosu ve obezitesi olan tip 2 diyabetli hastalarda önerilen tedavi

BKİ	25-26.9	27-34.9	≥35
Yaşam Tarzı Değişiklikleri	+	+	+
Medikal Tedavi		+	+
Bariyatrik Cerrahi			+

Yaşam tarzı değişiklikleri

Fazla kilosu ($30 > \text{BKİ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve obezitesi ($\text{BKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) olan tüm diyabetik hastalara hipokalorik diyet, egzersiz ve davranış tedavisinden oluşan yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Look AHEAD çalışması 8 yıllık yoğun yaşam tarzı değişiklikleri uygulamasının tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık yarısında $\geq 5\%$, yaklaşık üçte birinde ise $\geq 10\%$ oranında kalıcı kilo kaybı sağlamada etkin olduğunu göstermektedir.

Çalışmalar hastalarda kilo kaybının sağlanmasındaki en önemli etkenin uygulanacak diyetin enerji içeriği olduğunu göstermektedir. Günlük kalori alımının 500-750 kcal/gün enerji defisiti olacak şekilde kısıtlanması önerilmekte olup total kalori ihtiyacı bireyin kilosu ve fiziksel aktivite düzeyine göre hesaplanmalıdır. Buna göre hesaplandığında günlük kalori ihtiyacı genellikle kadınlar için 1200-1500 kcal, erkekler için 1500-1800 kcal arasında değişmektedir. Diyabetli hastalarda ideal makrobesin oranının ne olduğu bilinmemektedir. Çalışmalar diyabetli hastalarda farklı makrobesin oranları içeren diyetlerin kilo kaybı açısından belirgin fark sağlamadığını göstermektedir. Bu nedenle uygulanacak diyetin makrobesin içeriğinin kişinin ihtiyaç ve özellikleri doğrultusunda bireyselleştirilmesi daha akılcı bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bu bireylerin kontrendikasyon bulunmayan durumlarda aktif kilo verme fazında haftada en az 150 dk, kilo korunma fazında ise haftada 200-300 dk olacak şekilde aerobik egzersiz yapması teşvik edilmelidir. Klinik fayda görülebilmesi için gerekli minimum kilo kaybı $\geq 5\%$ ve üzeridir. Bu nedenle başlangıç kilo kaybı için $\geq 5\%$ oranın hedeflenmesi önerilmektedir. Kaybedilen kilo ne kadar yüksekse diyabet ve kardiyovasküler risk faktörlerindeki iyileşme o kadar anlamlı olacaktır. Bu nedenle uygun ve motive hastalarda daha yüksek kilo kayıpları hedeflenebilir.

Obezite tedavisinin önemli ayaklarından bir tanesi de davranış tedavisi olup başarı için obeziteye neden olan davranış ve tutumların değiştirilmesi gerekmektedir. Davranış tedavisi ile hastaya gerçekçi bir kilo hedefi belirleme, kendi kendisini izlem, yeme dürtüsünü kontrol etme, gereksiz yeme davranışı başka davranışlarla değiştirme noktalarında beceri kazandırılması hedeflenmektedir. Başlangıç kilosuna göre $\geq 5\%$ ve üzerinde kilo kaybı sağlanan bireylerin en az bir yıl süreyle kilo geri alımının önlenmesine yönelik kilo kontrol programlarına alınması önerilmektedir.

Medikal tedavi

Kilo fazlalığı veya obezitesi olan tip 2 diyabetli hastaların glukoz düşürücü tedavileri ile eşlik eden diğer kronik hastalıklarına yönelik tedavileri düzenlenirken mümkünse kilo üzerine nötr veya olumlu etkisi olan ajanlar seçilmelidir. $\text{BKİ} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ olan diyabetli hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ile hedeflenen kiloya kaybına ulaşılmadığında obezite tedavisine yönelik farmakoterapi planlanabilir.

Dünya’da ve ülkemizde kullanılmakta olan obezite ilaçları ve özellikleri Tablo 9.4’de özetlenmiştir. Ülkemizde obezite tedavisinde onaylı sadece iki ilaç bulunmaktadır. Bunların ilki bir lipaz inhibitörü olan orlistat diğeri ise GLP-1 reseptör agonisti olan liraglutiddir.

Orlistat intestinal yağ emilimini azaltarak etki gösterir ve $< 1\%$ ’den azı sistemik dolaşıma geçer. Önerilen doz ana öğünlerle birlikte günde 3 kez alınan 60-120 mg’dır. İlacın etkinliği ve güvenliği randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Bir metaanalizde bir yıllık tedavi sonunda plasebo koluna kıyasla ortalama 3 kg daha fazla kilo kaybı sağladığı, ek olarak glisemik kontrol parametrelerinde iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir.

TABLO 9.4: Kullanılmakta olan obezite ilaçları

İlaç	Onay	Etki mekanizması	Yan etkiler	Uyarılar*
Liraglutid**	FDA ve EMA Türkiye 'de ruhsatlı	GLP-1R agonisti	Bulantı, kusma, ishal/ kabızlık, pankreatit	Pankreatit, medüller tiroid kanseri ve MEN2 öyküsü, akut safra kesesi hastalıkları, gastroparezi durumlarında kullanılmamalı
Orlistat**	FDA ve EMA Türkiye 'de ruhsatlı	Pankreatik /Gastrik lipaz inhibitörü	Steatore, fekal inkontinans, abdominal ağrı, baş ağrısı, yağda eriyen vitaminlerin ve bazı ilaçların emiliminde bozulma, kolelithiazis, nefrolithiazis	Kronik malabsorbsiyon, kolestaz durumlarında kullanılmamalı
Fentermin	FDA (kısa dönem kullanım için onaylı)	Norepinefrin salıgılatıcı	Kuru ağız, insomnia, başdönmesi, huzursuzluk, artmış kan basıncı	MAOI ile birlikte kullanımı önerilmez
Fentermin/ Topiramet	FDA	Norepinefrin salıgılatıcı (fentermin)/ GABA reseptör modülasyonu (topiramet)	Konstipasyon, parestezi, insomnia, nazofarenjit, kuru göz, artmış kan basıncı	Akut dar açılı glokomda ve MAOI ile birlikte kullanılmamalı Kognitif fonksiyonlarda bozulmaya yol açabilir
Naltrekson/ Bupropion	FDA ve EMA onaylı	Opiat antagonisti (naltrekson)/Dopamin ve norepinefrin reuptake inhibitörü (bupropion)	Konstipasyon, bulantı, baş ağrısı, kuru göz, insomnia	Kontrolsüz hipertansiyon ve konvülsyon öyküsü olanlarda, uyuşturucu veya alkol bağımlılığında, akut dar açılı glokomda kullanılmamalı

FDA: Food&Drug Administration, EMA= European Medicinal Agency, MAOI= Monoamin Oksidaz inhibitörü, MEN=Multipl endokrin neoplazi *Gebelik ve laktasyon durumlarında hiçbir obezite ilacının kullanımı önerilmemektedir. **Ülkemizde kullanımda olan obezite ilaçları.

Liraglutid ise endojen GLP-1 ile %97 benzerliği olan uzun etkili bir GLP-1 reseptör agonistidir. Ortamdaki glukozu bağı olarak insülin sekresyonunu arttırıp, uygunsuz olarak artmış glukagon seviyelerini baskılamaktadır. Gastrik boşalmayı geciktirerek ve hipotalamustaki merkezi etkiler yoluyla tokluğu arttırarak kilo kontrolü sağlar. Tip 2 DM tedavisinde subkutan enjeksiyon olarak günde bir kez 1,2-1,8 mg dozlarında kullanılmakta iken liraglutidin obezite tedavisinde onaylanan etkin dozu 3 mg'dır. Randomize kontrollü klinik çalışmalarda obezitesi ve diyabeti olan bireylerde plasebodan üstün olduğu ve ortalama %6 oranında kilo kaybı sağladığı, kilo kaybının sürdürülmesinde etkin olduğu, yeni diyabet gelişimini azalttığı ve diyabetli hastalarda kilo kaybının yanı sıra HbA1c kontrolü iyileştirdiği gösterilmiştir.

Özetle çalışmalar her iki ajanın da diyabetli hastalarda kilo kaybının yanı sıra glisemik kontrolü iyileştirdiği ve prediabetin diyabete ilerlemesini durdurduğunu göstermektedir. Kilo fazlası ya da obezitesi olan diyabetli hastalarda endikasyon varlığında kontrendike durumlara dikkat edilmek koşuluyla her iki ajan da kullanılabilir. Üç aylık tedaviye rağmen %5 ve üzerinde kilo kaybı sağlanamadığında veya ilacın devamına engel bir yan etki ile karşılaşıldığında tedavi kesilmelidir. **(Detaylı bilgi için Bknz. TEMD Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019)**

Bariyatrik cerrahi

Günümüzde obezite tedavisinde bariyatrik cerrahi olarak adlandırılan obezite cerrahisi giderek artan sıklıkta uygulanmaya başlanmıştır. Son yıllarda obezitesi olan hastalarda tip 2 diyabet tedavisi ve önlenmesinde de bariyatrik cerrahinin faydalı olabileceği yönünde ciddi kanıtlar oluşmuştur. Günümüzde pek çok güncel kılavuz tarafından standart bariyatrik cerrahi yöntem olarak kabul edilen dört yöntem; ayarlanabilir gastrik band (AGB), sleeve gastrektomi (SG), Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) ve biliopankreatik diversiyon ± duodenal switch (BPD-DS) 'dir. Ayarlanabilir gastrik band dışındaki diğer üç yöntemin kilo kaybı ilişkili metabolik iyileşmenin ötesinde ek mekanizmalarla kilo kaybından bağımsız olarak glisemik kontrolde iyileşme sağladığı düşünülmektedir. Glukoz metabolizması üzerine olan hızlı ve güçlü etkileri nedeni ile bazı yazar ve dernekler tarafından bu operasyonların **"metabolik cerrahi"** olarak adlandırılması önerilmektedir.

Gastrointestinal kanalın normal glukoz metabolizması üzerine önemli etkileri vardır ve bu operasyonlarla değiştirilen gastrointestinal kanal anatomisinin yol açtığı değişikliklerin tip 2 diyabet tedavisine kilo bağımsız ek katkı sağlayabileceği öne sürülmektedir. Kilo bağımsız metabolik etkilerin gerçekleşmesinde; GLP-1 gibi barsak kaynaklı peptid düzeylerinde artış, proksimal ince barsağın by-pass edilmesine bağlı muhtemel antiinkretin etkili faktörlerin bertaraf edilmesi, bozulmuş ghrelin sekresyonu, insülin duyarlılığını kontrol eden besin duyarlı mekanizmalarda, safra asit metabolizmasında ve mikrobiyatada değişim gibi pek çok olası mekanizma üzerinde durulmaktadır.

Randomize kontrollü çalışma sonuçları obezite ve tip 2 diyabet birlikteliğinin tedavisinde, glisemik ve kardiyovasküler risk faktörleri kontrolü açısından, konvansiyonel tedavilere kıyasla bariyatrik cerrahinin daha etkin bir tedavi olduğunu düşündürmektedir. Randomize olmayan gözlemsel çalışmalardan elde edilen sonuçlar bariyatrik cerrahinin diyabetik mikrovasküler komplikasyon, kardiyovasküler hastalık ve kanser gelişimini azalttığı yönündedir. Laporoskopik tekniklerin kullanılması ve cerrahi deneyim bu operasyonlara bağlı erken dönem morbidite ve mortalite oranlarını azaltmaktadır. Ancak yine de bu operasyonlardan sonra nütrisyonel eksiklikler, osteoporoz, anemi, dumping sendromu, diyare ve konstipasyon gibi gastrointestinal yakınmalar, hipoglisemi, alkol ve madde bağımlılığı, depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir.

Tip 2 diyabet tedavisinde bariyatrik cerrahinin etkisini değerlendiren kısa ve orta dönem sonuçlar bulunmakla birlikte uzun dönem sonuçları halen belirsiz ve tartışmalıdır. Potansiyel yararların yanı sıra uzun dönemde bariyatrik cerrahinin getirdiği pek çok risk de vardır. Ek olarak deneyimsiz merkezlerde bariyatrik cerrahiye bağlı mortalite ve morbidite oranları beklenenden yüksek olabilmektedir. Bu nedenle cerrahi kararı verilirken multidisipliner bir anlayışla titiz bir değerlendirme şarttır.

Bariyatrik cerrahi endikasyonları

Kontrendike durumların bulunmadığı tip 2 diyabet ve obezite tanıılı hastalarda yaygın kabul görmüş operasyon endikasyonları şunlardır;

1. BKİ ≥ 40 kg/m² olan tip 2 diyabet tanıılı hastalar; glisemik kontrol durumlarından ve kullanmakta olduğu glukoz düşürücü tedavisinden bağımsız olarak

2. BKİ ≥ 35 kg/m² olup yeterli medikal tedaviye rağmen optimal glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabet tanılı hastalar

Yukarıdaki endikasyonların dışında BKİ 30.0-34.9 kg/m² arasında olan tip 2 diyabetli bireylerde cerrahi sonrası diyabet remisyonu ve glisemik kontrolde iyileşme bildirilmekle birlikte; kanıtlar sınırlı ve net faydanın gösterildiği uzun dönem veriler eksik olduğu için bu hastalarda bariyatrik cerrahi tartışmalıdır.

Obezitesi olan tip 1 diyabetik hastalarda ise cerrahi sonrası metabolik parametrelerin iyileştiğini gösteren yeterli sayı ve kalitede kanıt bulunmadığından cerrahi önerilmemektedir.

Bariyatrik cerrahi kontrendikasyonları

- <18 yaş veya >65 yaş hastalar (rölatif kontrendikasyon)
- Obeziteye yol açan, tedavi edilmemiş endokrin hastalık (Cushing, hipotiroidi, insülinoma gibi)
- Tedavi edilmemiş yeme bozukluğu (bulimia nervosa gibi)
- Tedavi edilmemiş major depresyon ya da psikoz
- Ciddi koagülopati varlığı
- Anestezi almayı engelleyecek kadar ciddi kardiyak hastalık
- Alkol veya madde bağımlılığı
- Hayat boyu sürecek vitamin replasmanı ya da kalori kısıtlayıcı diyet gibi beslenme önerilerine uyum sağlayamayacak olmak
- Gebe olmak veya 12-18 ay içinde gebe kalmayı planlamak
- Bilinen (aktif) kanser hastalığının olması
- Ağır gastroözofagiyal reflü hastalığı (özellikle SG için rölatif kontrendikasyondur)
- Portal hipertansiyon
- Crohn hastalığı (gastrik bypass kontrendikedir)

Diyabet tedavisinde fayda/risk oranı en yüksek operasyon RYGB olarak kabul edilmektedir. BPD-DS diyabet kontrolünde daha etkin olmasına rağmen postoperatif nütrisyonel eksiklikler daha ciddi ve komplikasyonlar daha fazladır. Erken dönem diyabet kontrolü açısından SG'nin sonuçları RYGB'a benzerken diyabet rekürrens oranları SG sonrası daha yüksek bulunmuştur. Çalışmalarda farklı diyabet remisyon kriterleri kullanılmış olup, randomize kontrollü çalışmalarda ortalama 1-5 yıllık takipte RYGB sonrası hastaların %30-63'ünde diyabet remisyonu sağlandığı gösterilmiştir. Ancak uzun dönem takiplerde bu hastaların %30-50'sinde diyabet rekürrensi görüldüğü bildirilmektedir. Genç yaş, kısa süreli diyabet varlığı (<8 yıl), insülin dışı tedavi kullanımı, kilo kaybının korunması ve iyi glisemik kontrol postoperatif diyabet remisyon olasılığını arttıran faktörlerdir.

Diyabetik hastalarda yapılacak bariyatrik cerrahinin başarısı ve kabul edilebilir morbidite ve mortalite oranlarına ulaşmak açısından multidisipliner yaklaşım, uygun hasta seçimi, yeterli preoperatif değerlendirme ve uygun postoperatif takip çok önemlidir (**Detaylı bilgi için Bknz. TEMD Bariyatrik Cerrahi Kılavuzu 2019**).

TEMD ÖNERİLERİ

1. Tip 2 diyabetli hastalarda önemli tedavi hedeflerinden biri de kilo kontrolüdür. Bu nedenle hastaların boy, kilo ölçümü ve beden kitle indeksinin hesaplanması rutin periyodik muayenenin bir parçası olmalıdır (E).
2. Kilo fazlalığı ve obezitesi olan tüm diyabetli bireylere diyet, egzersiz ve davranış değişikliğinden oluşan yaşam tarzı değişiklikleri önerilmeli ve en az %5 ve üzerinde kilo kaybı hedeflenmelidir (B).
3. Olası risk yarar oranı göz önünde tutularak, BKİ ≥ 27 kg/m² olan diyabetli hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ile hedeflenen kiloya kaybına ulaşılmadığında, yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak obezite tedavisine yönelik farmakoterapi planlanabilir (A).
4. Ülkemizde obezite tedavisinde onaylı ilaçlardan ilki bir lipaz inhibitörü olan orlistat diğeri ise GLP-1A grubundan bir ilaç olan liraglutid'dir. Randomize kontrollü çalışmalar her iki ilacın da diyabetli hastalarda kilo kaybının yanı sıra glisemik kontrolü iyileştirdiği ve prediabetin diyabete ilerlemesini durdurduğunu göstermektedir (A).
5. Üç aylık medikal tedaviye rağmen %5 ve üzerinde kilo kaybı sağlanamadığında veya ilacın devamına engel bir yan etki ile karşılaşıldığında tedavi kesilmelidir (A).
6. Kısa/orta vadeli randomize kontrollü çalışmalar obezitesi olan tip 2 diyabetli hastalarda bariyatrik cerrahinin glisemik kontrol ve klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin iyileştirilmesi açısından bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir (A).
7. BKİ ≥ 40 kg/m² olan tip 2 diyabet tanılı hastalarda; glisemik kontrol durumlarından ve kullanmakta olduğu glukoz düşürücü tedavisinden bağımsız olarak bariyatrik cerrahi bir tedavi seçeneğidir (A).
8. BKİ ≥ 35 kg/m² olup yeterli medikal tedaviye rağmen optimal glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 DM tanılı hastalarda bariyatrik cerrahi bir tedavi seçeneğidir (A).
9. Diyabetik hastalarda yapılacak bariyatrik cerrahinin başarısı ve kabul edilebilir morbidite ve mortalite oranlarına ulaşmak açısından multidisipliner yaklaşım, uygun hasta seçimi, yeterli preoperatif değerlendirme ve uygun postoperatif takip önemlidir (C).

KAYNAKLAR

1. Aldekhail NM, Logue J, McLoone P, et al., Effect of orlistat on glycaemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2016;16:1071-80.
2. American Diabetes Association: Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):89-97.
3. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Bariatric surgery procedures. Gainesville (FL): American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. 2016. Available at: <https://asmbs.org/patients/bariatric-surgery-procedures>.
4. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(7):687-99.
5. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019 May;42(5):731-54.
6. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, et al. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447-63.
7. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care Of Patients With Obesity. *Endocr Pract*. 2016 Jul;22 Suppl 3:1-203.
8. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2017;8:389(10077):1399-409.
9. Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract* 2013;19(2):337-72.
10. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 2016;39(6):861-77.
11. Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. TEMD 2019, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu
12. Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. TEMD 2019, Bariyatrik Cerrahi Kılavuzu.
13. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulikarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;25:608-613.

14. Sabuncu T, Kıyıcı S, Eren MA, et al. Summary of Bariatric Surgery Guideline of the Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey. *Turk J Endocrinol Metab* 2017;21:140-7.
15. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80.
16. Sonmez A, Yumuk V, Haymana C, et al. [TEMED Study Group]. Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMED Obesity Study). *Obesity Facts* 2019;12(2):167-178.
17. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al.; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
18. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al, Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015;8(6):402-24.

10.1. | SÜREKLİ CİLT ALTI İNSÜLİN İNFÜZYONU (İNSÜLİN POMPASI) İLKELERİ

İnsülin pompası tedavisi olarak da anılan sürekli cilt altı insülin infüzyonu (SCİİ; insülin pompası) tedavisi ile ilgili dünyada genel olarak kabul edilen tıbbi yaklaşımlar aşağıda özetlenmiştir.

Yoğun diyabet tedavisinin hedefleri

- Normale yakın glisemi hedeflerine ulaşmak
- Tedavi sırasında üçüncü şahısların yardımını veya müdahalesini gerektirecek hipoglisemiye neden olmamak
- Diabetes mellitusun kronik komplikasyonlarını azaltmak
- Yaşam kalitesini artırmak ve ömrü uzatmak

10.1.1. | SCİİ ENDİKASYONLARI

Tip 1 diyabetli bireyler için insülin pompası (SCİİ) tedavisinin başlıca endikasyonları aşağıda özetlenmiştir:

1. Çoklu doz (bazal-bolus) insülin injeksiyon rejimleri ve günde 4 defadan fazla SMBG uygulamasına rağmen sıkı glisemik kontrol ($A1C \leq 6.5$; 48 mmol/mol hedefi) sağlanamaması
2. Şafak olayı (Dawn fenomeni; sabah APG düzeyleri $>140-160$ mg/dl) yaşayan
3. Kan glukoz düzeylerinin günden güne belirgin değişkenlik gösterdiği durumlar (Brittle diyabet, tekrarlayan ciddi hipoglisemiler)
4. Tekrarlayan ve üçüncü kişilerin yardımını gerektiren hipoglisemi öyküsü
5. Gebe kalmayı planlayan ya da gebe olan diyabetli kadınlar (fetal anomalileri ve spontan abortusları önlemek için sıkı glisemik kontrolün konsepsiyondan önce sağlanması zorunludur. Dolayısıyla SCİİ'ye gebelikten birkaç ay önce başlanması önerilmektedir)
6. Yaşam düzeni esneklik gerektiren (vardiyalı sistemde çalışan, sık seyahat etmek zorunda olan veya güvenliğinin önemli olduğu işlerde çalışan) hastalar
7. Düşük insülin gereksinimi (insülin gereksinimi günde 20 IU'nin altında olan)

Bu koşullardan herhangi birini taşıyan tip 1 diyabetli hastalar ile tip 2 diyabetli seçilmiş (1.-6. şıklar ile uyumlu durumu olan ya da ciddi insülin rezistansı nedeniyle günlük insülin gereksinimi 500 IU'nin üzerinde olan) hastalar, pompa tedavisi için uygun adaylardır.

10.1.2. | SCİİ KONTRENDİKASYONLARI

İnsülin pompası tedavisinin başlıca kontrendikasyonları aşağıda özetlenmiştir:

1. Günde 4-6 kez glisemi ölçümü yapmaya hazır olmayan, SMBG konusunda eğitilmemiş, karbonhidrat (KH) sayımı tekniğini öğrenememiş veya bu teknikleri kullanmaya istekli olmayan hastalara pompa takılmamalıdır.
2. Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine uyumu yeterli olmayan hastalar
3. Hastanın yakın takibinin mümkün olmaması (doktor, diyabet hemşiresi ve diyetisyenden oluşan diyabet ekibi tarafından düzenli izlenmeye razı olmayan hastalar)
4. Düzenli olarak destekleyici bir çevrede yaşamayan hastalar
5. Düşük sosyoekonomik düzeyi olanlar
6. Eğitim düzeyi ve motivasyonu düşük olan hastalar
7. Entellektüel kapasitesi yeterli olmayan hastalar
8. Psikoz ve ağır depresyonda olan hastalar
9. Pompa kullanımının yaşam düzenini olumsuz etkileyeceği yönünde ciddi endişeler taşıyan (temas sporları ile uğraşan sporcular, dalgıçlar, pompa kullanımının cinsel yaşam üzerine olumsuz etkili olabileceğini düşünen) 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, pompa tedavisine uygun aday değildir.

10.1.3. | SCİİ TEDAVİSİNİN DÜZENLENMESİ

Ön gereksinimler

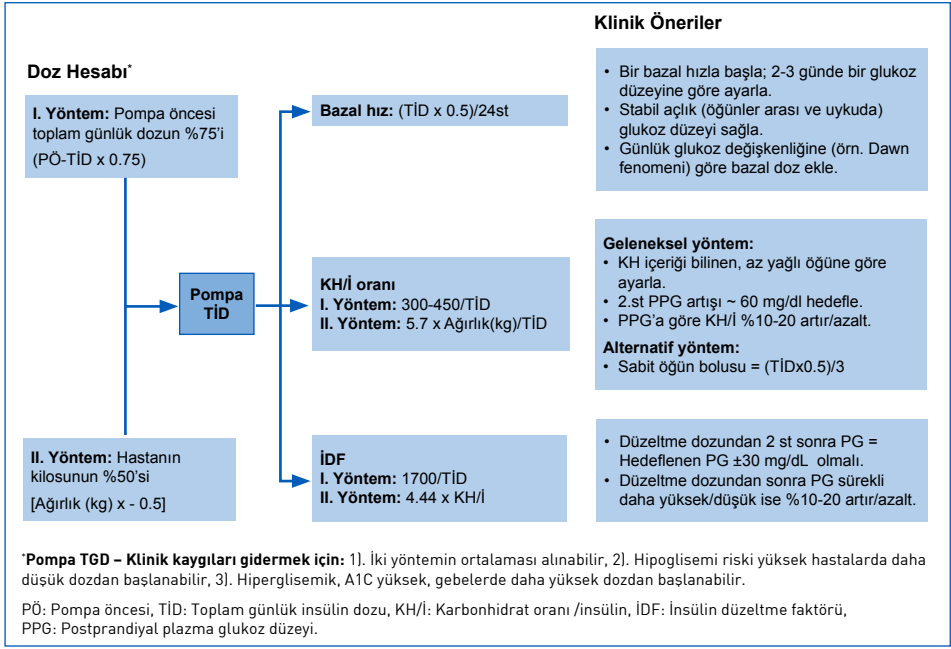
Hasta, SMBG konusunda eğitim almış, KH sayımı tekniğini öğrenmiş ve bu teknikleri kullanmaya niyetli ve istekli olmalıdır.

SCİİ’de kullanılan insülinler

Monomerik insülinler (kristalize; regüler insülin, insülin lispro, insülin aspart ve insülin glulisin) SCİİ’de kullanılabilir. Hızlı etkili insülin analoglarının, kristalize insüline göre (glisemi düzeyini daha kararlı bir şekilde tutması ve bolusların öğünün hemen öncesinde yapılabilmesi gibi) üstünlükleri vardır. Dolayısıyla, kullanımı teknik olarak mümkün olmakla birlikte, kristalize insülin, SCİİ’den beklenen faydaları sağlamakta yetersiz kalacağı için tercih edilmemektedir. İnsülinler bazen kateterde çökelleme yapabilir; bu durum insülin akışında bozulma ve kateterde tıkanıklığa yol açabileceğinden, hastanın kateter kontrolü konusunda iyi eğitilmesi gerekir.

Başlangıç insülin dozu

İnsülin pompa tedavisine başlarken bazal ve bolus dozlarının hesaplanması Şekil 10.1’de gösterilmiştir. Toplam insülin dozu (TİD), hastanın SCİİ tedavisinden önce aldığı toplam insülin dozu %25 oranında azaltılarak ya da hastanın kilosunun %50’si baz alınarak



ŞEKİL 10.1: Sürekli insülin infüzyon tedavisinde bazal ve bolus dozlarının hesaplanması

[Grunberger G, et al. AACE/ACE Consensus Statement on Insulin Pump Management. Endocrine Practice 2014;20:464-89'dan modifiye edilmiştir.]

hesaplanabilir. Klinik kaygıları gidermek için iki yöntemin ortalaması alınabilir:

- Hipoglisemi riski yüksek hastalarda daha düşük dozdan,
- Hiperglisemisi olan, A1C değeri yüksek veya gebe hastalarda daha yüksek dozdan başlanabilir.

Bu şekilde hesaplanan toplam günlük dozun (TİD) %50'si bazal, %50'si ise bolus olarak verilir. Hastanın durumuna (gebelik, küçük çocuklar ve adolesanlarda kullanım vb.) göre bu oranlar %40-50 bazal ve %50-60 bolus arasında değişebilir.

1. Bazal infüzyon dozlarının hesaplanması

- Toplam bazal doz 24'e bölünerek, saatlik insülin infüzyon hızı hesaplanır. Bazal doz ayarı sağlanıncaya kadar başlangıçta ara öğün verilmez.
- Önce tek bazal hız ile başlanır, 2-3 günde bir glukoz düzeyine göre doz ayarı yapılır. Hedef, stabil açlık (öğünler arasında ve uykuda) glukoz düzeyinin sağlanmasıdır. Günlük glukoz değişkenliğine (ör. Dawn fenomenine) göre farklı bazal dozlar eklenir.
- Bazal ve bolus dozların yeterliliği, yemek öncesi, öğünlerden 2 saat sonrası, gece saat 24'te ve saat 03'te ölçülen glisemi düzeylerine göre değerlendirilir.
- Hedef, bazal düzeyler arasındaki farkın (öğün önceleri, gece ve sabaha karşı glisemi düzeylerindeki artma ve azalmanın) <35 mg/dl ve öğün sonrası 2. saat glisemi düzeylerinin <180 mg/dl (tercihen <140 mg/dl) olmasıdır.

- Bazal glisemideki oynamaları 35 mg/dl'nin altında tutmak için bazal insülin infüzyon hızlarında 0.05-0.10 IU/st'lik değişiklikler yapılır.
- Eğer APG düzeyi ile saat 03.00'de ölçülen düzey arasındaki fark 35 mg/dl'den daha yüksekse, 4-6 saat süre ile saat 24.00'teki infüzyon hızının 1.5 katı hızında bir bazal infüzyon planlanır ve bu infüzyona kahvaltıdan 2-3 saat önce başlanır.

Öğün atlama yöntemi: Bazal infüzyon hızının uygun olup olmadığının değerlendirilmesinde öğün atlama yöntemi de kullanılabilir. Buna göre;

- Öğün öncesi ve öğün sonrası PG izlemine devam edilirken bazal infüzyon hızının uygunluğunun değerlendirileceği öğünde gıda alınmaz.
- Öğünden önce, öğünden 2 saat sonra ve bir sonraki öğünden önce PG düzeyleri ölçülür. Öğün öncesi, bundan 2 saat sonra ve bir sonraki öğünden önce ölçülen kan glukoz düzeyleri arasındaki farkın <35 mg/dl olması beklenir; fark daha fazla ise bu öğünü etkileyen bazal insülin infüzyon hızı uygun şekilde değiştirilir.
- Her gün bir öğün atlanır, atlanan öğün öncesi ve öğün sonrası (gıda alınmadığı için o öğün için bolus uygulanmaz) PG kontrolüne devam edilir.
- Bazal insülin dozlarının uygunluğunu değerlendirmek için gıda alımından sonra en az 4 saat beklenmelidir.

2. Bolus insülin dozlarının hesaplanması

Bolus insülin dozlarının hesaplanması için karbonhidrat/insülin oranı (KH/İ) ve insülin düzeltme faktörü (İDF) 'nün bilinmesi gerekir.

Karbonhidrat/İnsülin oranı

Karbonhidrat sayımı: Daha önce Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT) bahsinde anlatılan KH sayımı tekniği, tüm SCIİ hastalarına öğretilmelidir. KH/İ oranı (KH: g, insülin: IU) hastanın aldığı KH miktarı için ne kadar insülin gerektiğini gösterir.

- KH/İ oranı 5/1 - 25/1 arasında olabilir; öğünden öğüne değişir.
- Hastanın vücut ağırlığı, yaşı, fizik aktivite düzeyi ve insülin direncinden, ayrıca diyabet dışı diğer hastalıklarından ve mevcut diyabet komplikasyonlarından etkilenir.

KH/İ oranının pratik olarak hesaplanması:

I. Yöntem: İnsülin direnci olan veya obez hastalarda '**300/TİD**'; buna karşılık insüline duyarlı olan, zayıf hastada '**450/TİD**' formülü kullanılır.

II. Yöntem: '**5.7 x Ağırlık (kg)/TİD**' denklemi kullanılarak KH/İ oranı hesaplanabilir.

- Önce KH içeriği bilinen, az yağlı bir öğüne göre KH/İ oranı ayarlanır. 2.st PPG artışı, öğün öncesine göre yaklaşık 60 mg/dl olmalıdır. PPG ölçümüne göre KH/İ oranı %10-20 artırılır.

Karbonhidrat sayımı öğretilemeyen fakat SCIİ tedavisi uygulanması gereken bazı hastalarda alternatif olarak, sabit öğün bolusu yöntemi kullanılabilir. Burada, KH içeriği değişmeyen öğünler öncesinde sabit bolus dozları uygulanır.

$$'Sabit Öğün Bolusu = (TİD \times 0.5) / 3'$$

İnsülin düzeltme faktörü

'İnsülin duyarlılık faktörü' olarak da adlandırılır. '**İDF = 1700/TİD**' veya '**4.44 x KH/İ**' formüllerinden biri ile hesaplanır (İDF hesaplama için insüline dirençli bireylerde 1500, insüline duyarlı bireylerde 1800 sayıları 1700 yerine seçilebilir)..

- Düzeltme dozundan 2 saat sonraki PG, hedeflenen PG düzeyinden ± 30 mg/dl farklı olmalıdır.

- Düzeltilme dozundan sonraki PG düzeyi sürekli olarak yüksek ya da düşük ise İDF %10-20 artırılır ya da azaltılır.

10.1.4. | GEBELİKTE SCİİ TEDAVİSİ

Gebelik, hızlandırılmış bir ketozis durumudur. Pompadaki teknik aksaklık veya uygulama hataları nedeniyle insülin desteği kesilirse, birkaç saat içinde ağır hiperglisemi, ketozis veya DKA gelişerek intrauterin fetüs kaybına yol açabilir. Bu sebeple, SCİİ tedavisi uygulanacak gebelere yoğun eğitim verilmesi ve bu hastaların yakından izlenmesi şarttır. Bazı otörler hastayı, gece pompanın inefektif olması gibi risklerden korumak için, 2. trimesterden itibaren gece yatmadan önce 0.1 IU/kg NPH injeksiyonu yapılmasını ve sabaha karşı pompanın infüzyon hızının azaltılmasını önermektedir.

Gebelerde SCİİ protokolü Tablo 10.1’de özetlenmiştir.

TABLO 10.1: Tip 1 diyabetli gebede SCİİ tedavisi protokolü

Gebelik dönemi	Toplam bazal insülin dozu (IU/kg)
Gebelik öncesi	0.30
Birinci trimester	0.35
İkinci trimester	0.40
Üçüncü trimester	0.45
Miadına yakın (>38 hafta)	0.50
Gün içindeki zaman dilimi	Bazal infüzyon hızı* (toplam doz /24 st: IU/st)
St. 00-04	Hesaplanan dozun 1/2’si
St. 04-10	Hesaplanan dozun 1+1/2’si (1.5 katı)
St. 10-18	Hesaplanan doz (egzersiz/stres durumuna göre ayarlama gerekebilir)
St. 18-00	Hesaplanan doz (egzersiz/stres durumuna göre ayarlama gerekebilir)
Gebelik dönemi	Bolus dozları (IU/kg; toplam bolus dozu 3’e bölünmelidir)
Gebelik öncesi	0.30
Birinci trimester	0.35
İkinci trimester	0.40
Üçüncü trimester	0.45
Miadına yakın (>38 hafta)	0.50

*Gece infüzyon setinde insülin cökmesi durumundan kuşku duyuluyorsa, ikinci trimesterde gece yatarken 0.1 IU/kg NPH s.c. verilebilir. Bu takdirde sabaha karşı saatlerde bazal infüzyon hızı azaltılmalıdır.

SCİİ: Sürekli cilt altı insülin infüzyon tedavisi.

10.1.5. | SCİİ TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

Hipoglisemi

Hipoglisemi SCİİ sırasında da görülmekle birlikte, sıklığı çoklu doz insülin tedavisinde olduğundan azdır. Bunun başlıca olası nedenleri, daha iyi farmakokinetik insülin tedavisi, hipoglisemi sorunu olan hastalarda gliseminin belli bir düzeyin üzerinde tutulabilmesi ve çoklu doz insülin tedavisine göre azalmış insülin gereksinimidir.

Ketoasidoz

SCİİ tedavisi gören hastalarda subkütan depo insülin bulunmadığından, insülin akışı herhangi bir nedenle durduğunda, bu hastalarda DKA daha hızlı gelişir. İnsülin akışının kesilmesi, hastanın infüzyonu istemli olarak durdurması, pompa ve pil kusuru, insülin miktarının azalması ve kateter tıkanması ya da çıkması nedeniyle olabilir. Çoğu durumda ise, bunun hastanın eğitim eksikliğinden kaynaklandığı belirlenmiştir. İyi eğitilmiş hastalar söz konusu olduğunda, SCİİ ile çoklu doz insülin tedavileri arasında DKA sıklığı yönünden fark olmadığı gözlenmiştir.

İnfüzyon yerinde enfeksiyon

Çoklu doz insülin tedavisinde olduğundan daha sıktır. Yüz hasta yılında 7.3-11.3 oranında görüldüğü bildirilmiştir. En sık saptanan enfeksiyon etkenleri *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Mycobacterium fortuitum*’dur. Enfeksiyon bazen cerrahi tedavi gerektiren sellülit ve abseye ilerler. İnfüzyon setinin 2-3 günde bir değiştirilmesi, setin tekrar kullanılmaması, iğne veya kateteri yerleştirmeden önce ellerin yıkanması ve iğnenin üzerine steril flaster konulması gibi önlemler uygulama yeri enfeksiyonlarını azaltabilir.

Pompa ve setlerle ilgili teknik sorunlar

Teknolojideki gelişmelere rağmen, pompanın malfonksiyonu sık karşılaşılan bir durumdur. Bir çalışmada, pompaya geçen hastaların %25’inin ilk yıl içinde bu tür sorunlarla karşı karşıya kaldıkları gösterilmiştir.

Pompa kullanan hastaların %45-65’i, infüzyon setinin kıvrılması, bükülmesi, tıkanması veya sızıntı yapması ile ilgili sorunlardan yakınmakta ve bu nedenle hiperglisemik komplikasyonlarla karşılaştıklarını bildirmektedirler.

Teknik sorunların aşılması için, iyi bir servis ağı kurulması ve hastalara yeterli eğitim verilmesi, ayrıca pompa kullanan her hastanın gerektiğinde kullanmak üzere insülin kalemi ve iğnelerini bulundurması gereklidir.

10.2. | SÜREKLİ CİLT ALTI GLUKOZ İZLEM SİSTEMLERİ

10.2.1. | SÜREKLİ GLUKOZ İZLEM SİSTEMLERİ TİPLERİ

Glukoz izleminde uzun yıllardır kullanılan evde kapiller glukoz ölçümleri (SMBG)’nden sonra, geliştirilen sürekli glukoz izlem (Continuous glucose monitoring-CGM) teknolojisi, diyabetin yönetilmesinde yeni bir çığır açmıştır. Ambulatuvar glukoz takip sistemi olarak da adlandırılan bu sistemler, cilt altı dokudaki interstisyel sıvıdan gün boyu sürekli glukoz ölçümü yapar ve kayıt alırlar. Yapılan ölçüm sayısı cihaza göre 288-720 arasında değişir.

İlk geliştirilen CGM cihazları sağlık profesyonellerine retrospektif veri değerlendirme imkanı sağlayan kapalı sistemlerdir. Bu sistemlerde glukoz takibine ilişkin anlık veri aktarımı yoktur. Bilgi sezici (sensör) tarafından alınıp depolanır ve takip süresinin sonunda (genelde 6-7 gün) okuyucu vasıtası ile rapor elde edilir. Halen hastanın glisemik değişimi

görüp müdahale etmesinin istenmediği durumlarda kullanımı tercih edilmektedir. Günümüzde genellikle daha ileri teknoloji ürünü olan, bireysel kullanıma yönelik CGM sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistemlerde hasta cilt altı dokudaki glukoz değerini, kan şekerinin o andaki düşme veya yükselme meyline ilişkin cihaz uyarılarını (ekrandaki değişim hızı veya trend okları), gün içindeki glisemik değişiklikleri görüp gıda alımı ve tedavisini yönetmeye yönelik kararlar alabilir. Cihazların bir çoğu verilerin aile bireyleri veya sağlık profesyonelleri ile sürekli paylaşımına da (uzaktan izleme) imkan verir. Tüm cihazlarda sezici tek kullanımlıdır. Bireysel kullanıma yönelik iki tip sürekli cilt altı glukoz izlem sistemi (CGM) vardır:

1. Gerçek zamanlı sürekli glukoz izlem sistemi (Real-time CGM): Sezici gerçek zamanlı ve anlık glukoz ölçümü yaparak verici (transmitter) vasıtası ile okuyucuya kısa aralıklarla sürekli olarak veri aktarır. Okuyucu cihaza özgü olabileceği gibi bazı markalarda bilgilerin kişinin cep telefonuna aktarımını sağlayan yazılım da mevcuttur. Bu sistemlerin hipoglisemi ve hiperglisemi durumlarında alarm vererek hastayı uyarması önemli bir avantajdır. Bazılarının insülin pompası ile entegre edilme imkanı vardır. Kullanımdaki modellerin çoğunun günde 2 kez kapiller kan glukoz ölçümü ile kalibre edilmesi gereklidir.

2. Aralıklı glukoz izlem sistemi (Flash, intermittently viewed GM). Okuyucu, cihazın (sensörün) üzerine yaklaştırılarak tarandığı andan başlayarak daha önceki 8 saatlik döneme ait glukoz ölçümleri sensör ekranında -aralıklı olarak- gösterilir, kalibrasyon gerektirmez. Ancak ülkemizde de kullanımda olan modeli, hipoglisemi ve hiperglisemi alarmlarını sadece cihaz tarandığında verdiği için, bu modelde hipo ve hiperglisemik eşikler aşıldığında anlık olarak haber veren otomatik alarm fonksiyonu yoktur.

10.2.2. | CGM SİSTEMLERİNİN KULLANIM ENDİKASYONLARI

- Yoğun insülin tedavisi alan
- Sık hipoglisemi yaşayan
- Aşırı glukoz değişkenliği olan
- Glukoz seyrini etkileyen değişken/yoğun günlük aktivitesi olan
- Daha iyi glisemik kontrol hedefleyen
- Eğitim (örn. glukoz kontrolünü etkileyen davranışları öğrenmek) amacı ile
- CGM sistemlerini kullanmaya istekli olan hastalara önerilmektedir.

Ayrıca gebe veya gebelik planlayan diyabetliler için henüz onaylanmış bir sistem olmasa da çalışmalar, glukoz kontrolü için CGM sistemlerinin yararlı olabileceğini göstermektedir.

10.2.3. | GLUKOZ İZLEMİNDE YENİ KAVRAMLAR VE CGM RAPORUNU DEĞERLENDİRME

Diyabetle ilgili uluslararası birçok kurumun yayınladığı, sürekli glukoz ölçüm sistemi bulgularını yorumlamaya ilişkin uzlaşılı raporu 2019 yılında güncellenmiştir. Bu rapora göre bir CGM raporunda aşağıdaki bilgiler bulunmalıdır. Bu bilgilerin büyük bir kısmı diyabet tedavi hedeflerinde yeni ve güncel kavramlara ilişkindir;

Cihazın kayıt aldığı gün sayısı: Önerilen süre 14 gündür.

Takılı olduğu sürece cihazın aktif olduğu zaman yüzdesi: Cihaz kaydında zaman zaman kopmalar olabilmektedir. Uygun bir değerlendirme yapılabilmesi için yeterli olarak bildirilen kayıt miktarı 14 günlük sürenin $>70\%$ 'ine ait glukoz izlem verisi olmasıdır.

Ortalama glukoz: Cihazın takılı olduğu süredeki cilt altı doku ortalama glukoz düzeyini mg/dl cinsinden verir.

Glukoz yönetim göstergesi (Glukoz management indicator-GMI): Cihazdaki ölçüm sonuçlarına dayanarak hesaplanan tahmini A1c (eHbA1c, eA1C) raporlarda bildirilmektedir. Ancak, bu verilerle gerçek A1C ölçümü arasında uyumsuzluk olabildiğinden yeni bir hesaplama yöntemi geliştirilmiş ve eA1C terminolojisinden vazgeçilmesi önerilmiştir. Bununla birlikte henüz raporlarda genellikle eA1C bildirilmektedir. eA1C özellikle gebelerde güvenli bir gösterge olarak değerlendirilmemelidir.

Glisemik değişkenlik: Kan glukoz düzeylerinin gün içerisinde iniş ve çıkışları, bunların sıklığı ve süresi ile belirlenen bir parametredir. Son dönemde yapılan çalışmalar glisemik değişkenlik düzeyinin diyabet komplikasyonların gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir. Glisemik değişkenlik, A1C ölçümlerinin ötesinde glisemik kontrolü değerlendirmek için ek bilgi vermektedir. Sağlıklı bireylerde fizyolojik sistem kan glukoz düzeyi için bir denge durumu yaratmıştır. İyi glisemik kontrolün hedefi de diyabetli bireylerde kan glukoz değerlerindeki sapmaları olabildiğince sağlıklı bireylerdeki seyre yakın tutabilmektir. Devamlı glukoz ölçümleri ile daha ayrıntılı, dinamik seyri de yansıtabilecektir. Devamlı glukoz ölçümleri ile ilgili parametreler hesaplanabilmektedir. Bunlar Standart sapma, varyasyon katsayısı (Coefficient of variations-CV) ve glukoz iniş-çıkışlarının ortalama boyutudur. Stabil glukoz seyrinde $CV \leq 36\%$ 'dır, bu düzey hedeflenmelidir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda hipoglisemi riski olan kişilerde ek önlemler almak kaydı ile glisemik değişkenlik hedefi $<33\%$ olarak önerilmektedir.

Hedefin üzerinde geçirilen zaman (Time above range-TAR):

Düzy 2: Glukoz >250 mg/dl arasında geçirilen zamanın oranı ve süresi

Düzy 1: Glukoz 181-250 mg/dl aralığında geçirilen zamanın oranı ve süresi

TAR düzy 1 $<25\%$ (<6 saat), düzy 2 $<5\%$ (<1 saat 12 dk) olmalıdır. Yaşlı ve yüksek riskli hastalarda glukoz >250 mg/dl olan sürenin $<10\%$ (<2 saat 24 dk) bulunması yeterli kabul edilir.

Hedefte geçirilen zaman (Time in range-TIR): Bireyin hedeflenen glukoz aralığında (genellikle 70-180 mg/dl) geçirdiği zamanın oranı ve süresidir. Güncel tedavide ana hedeflerden biridir. Gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabette TIR $>70\%$ (>16 saat 48 dk) hedeflenir. Yaşlı ve yüksek riskli hastalarda hedef $>50\%$ (>12 saat) yeterli kabul edilir.

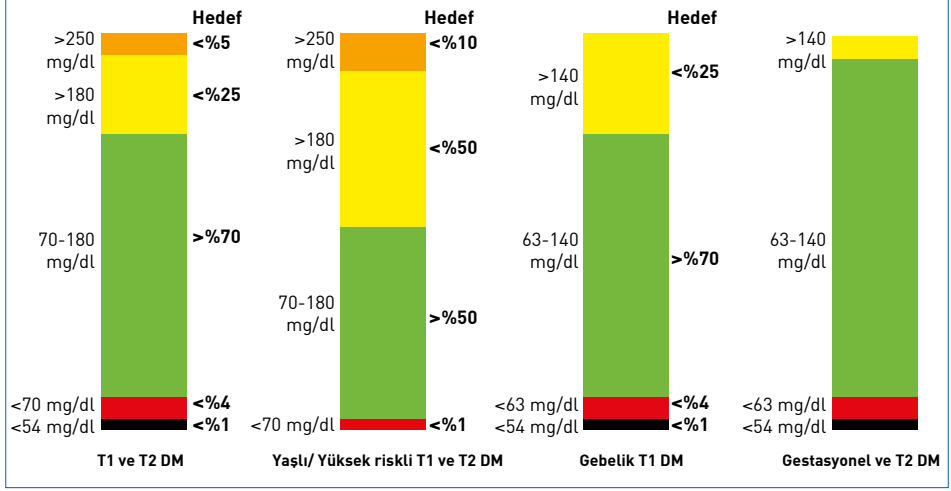
Hedefin altında geçirilen zaman (Time below range-TBR):

Düzy 1: Glukoz 54-69 mg/dl arasında geçirilen zamanın oranı ve süresi

Düzy 2: Glukoz <54 mg/dl aralığında geçirilen zamanın oranı ve süresi

TBR düzy 1 $<4\%$ (<1 saat), düzy 2 $<1\%$ (<15 dk) olmalıdır. Yaşlı ve yüksek riskli hastalarda glukoz <79 mg/dl olan sürenin $<1\%$ (<15 dk) bulunması istenir.

Şekil 10.2’de farklı diyabet gruplarında CGM temelli hedefler görülmektedir. CGM sistemi ile yapılan ölçüm verileri değerlendirilirken, SBMG ile takipte olduğu gibi öncelik hipoglisemilerin düzeltilmesi olmalı, ilk olarak gece dönemi, ardından sabah açlık ve öğün önceleri, en son postprandial dönem değerlendirilmeli ve tedavi değişiklikleri bu sıra ile planlanmalıdır. Cihazlar hastaya özel hedef glukoz ayarı yapmaya imkan vermektedir, gerekli durumlarda 70-180 mg/dl dışındaki bir aralık seçilebilir.



Şekil 10.2: Farklı Diyabet Gruplarında CGM Temelli Hedefler

*Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care 2019;42(8):1593-1603'dan alınmıştır.

10.3. | YENİ TEKNOLOJİLER

Kalibrasyon gerektirmeyen CGM: Kullanıcı (diyabetli birey) tarafından kalibre edilmeleri gerekmeyen yeni CGM sensörlerinin ölçümleri çok daha iyileşmiş, gecikme zamanları belirgin olarak azalmıştır.

Uzun süreli implante edilebilen CGM: Bu sistemlerin, özellikle tip 1 diyabetlilerin yaşamını kolaylaştırması beklenmektedir. 90 gün ve 180 gün süreyle sürekli glukoz izlemi yapabilen cihazlar, sırasıyla FDA ve Avrupa Birliği'nden onay almışlardır.

Düşük glukoz eşliğinde duran pompalar: Bazı sensör destekli pompa modellerinde, özellikle hipoglisemi önleme sistemi daha da geliştirilmiştir. Böylece, daha hipoglisemi gelişmeden 30 dakika önce, kan glukoz düzeyi, pompanın programında önceden hipoglisemi için belirlenmiş eşik değerin 20 mg/dl üzerine ulaştığında, sistem devreye girmekte ve (30 dakika içinde kan glukoz düzeyinin hipoglisemi değerine ineceği öngörüldüyorsa) pompa, bazal insülin göndermeyi en az 30 dakika süreyle durdurmaktadır. Eğer 30 dakikada bu değerin 20 mg/dl üzerine çıkacağını gösteren bir değişim olmaz ise; sistem, tekrar bazal insülin göndermeyi başlatmamaktadır. Bu şekilde, kullanıcı tarafından müdahale edilmediği takdirde; sistem, en fazla 2 saat süre ile bazal insülin göndermeyi durdurmaktadır. Düşük kan glukozu öncesi insülin infüzyonunu duraklatma özelliği olan sensör destekli bu pompalar ile hipoglisemilerin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir.

Patch pompalar: Tip 1 diyabetlilerde etkin bazal insülin replasmanı yapılabilmesi için doğrudan flaster şeklinde cilt üzerine yerleştirilen, cep telefonu benzeri bir cihaz ve kablolu kumanda ile cilt altına insülin gönderen sistemler de, insülin pompa tedavisi seçenekleri arasındadır. Bunun yanı sıra, tip 2 diyabetlilerde kullanılmak üzere geliştirilmiş, özellikleri sınırlı, çok daha basit, kullanımı kolay ve tek kullanımlık pompalar ile ilgili deneyimler artmaktadır.

Hibrid pompalar: Bu pompaların yenilenen güncel versiyonunda glukoz değerleri yükselmeye başladığında pompanın gönderdiği bazal insülin hızı artırılarak hiperglisemi önlenabilmektedir. Diyabetli birey sadece yemekte yiyeceği KH miktarını hesaplayarak pompaya girmekte ve buna göre öğün öncesi doz gönderilebilmektedir. Bu yeni hibrid pompalar ile hedefte geçirilen zaman artmış, hipoglisemiler de belirgin olarak azalmıştır.

Dual pompalar: Henüz onay almamış dual hormon (insülin ve glukagon) insülin pompaları ile daha iyi glukoz kontrolünün yanı sıra hipoglisemide geçen zaman oranı azaltılmaktadır.

Biyonik (yapay) pankreas çalışmaları: İnsülin ve glukagon infüzyonu yapabilen dual hormon pompaları, gece kapalı devre pompa uygulamaları, diyabet kamplarında gözlem altında uygulanan kapalı devre sistemler ve nihayet gerçek yaşamda kullanılan, glukoz sensörleri ve algoritmalar ile programlanan tamamen kapalı devre pompa uygulamaları hızla ilerlemektedir.

Ayrıca insülin enjeksiyonunu kayıt altına alan/hatırlatan bluetooth'lu akıllı kalem, kıvrılmayan infüzyon setleri ve çeşitli uygulamalar da insülin tedavisini kolaylaştıran diğer yenilikler olarak öne çıkmaktadır.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Tip 1 diyabetli erişkinlerde ve beta hücre rezervi tükenmiş tip 2 diyabetlilerde glisemik kontrolü sağlamak için, koşulları uygun hastalarda SCİİ tedavisi uygulanabilir (tip 1 diyabetliler için: A, tip 2 diyabetliler için: C).
2. SCİİ tedavisine deneyimli merkezlerde başlanmalı ve bu hastalar aynı merkezler tarafından takip edilmelidir (D).
3. Tip 1 ve tip 2 diyabetli erişkinlerin SCİİ tedavisinde, tercihen hızlı etkili insülin analogları kullanılabilir (B).
4. Hipoglisemi riski yüksek olan tip 1 diyabetli bireylerde, -glukoz düşme eğilimine girdiğinde-insülin infüzyonunu duraklatma özelliği olan sensör destekli pompa kullanılması hipoglisemileri azaltabilir (B).
5. CGM sistemleri tip 1 ve insülin kullanan tip 2 diyabetlilerde hipoglisemiyi önlemede (B) ve daha iyi kan şekeri kontrolü sağlamada (tip 1 diyabetliler için B, tip 2 diyabetliler için C) etkilidirler.
6. Gebelikte optimal pre- ve postprandiyal glisemik hedeflere ulaşmak için CGM kullanılabilir ancak veriler SMBG ile teyit edilmelidir (D).

KAYNAKLAR

1. American Association of Clinical Endocrinologists Insulin Pump Management Task Force. Insulin pump management. *Endocr Pract* 2010;16:746-62.
2. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42(8):1593-1603.
3. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2018;41:2275-80.
4. Bode B, Weinstein R, Bell D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:439-44.
5. DeVries JH, Lindholm A, Jacobsen JL, et al; Tri-Continental Insulin Aspart Study Group. A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003;20:312-8.
6. Grunberger G, Abelseth JM, Bailey TS, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology insulin pump management task force. *AACE/ACE Consensus Statement. Endocr Pract* 2014;20 (No. 5): 1-27.
7. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240-47.
8. 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* 1993;329:977-86.
9. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, et al. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997;46:440-3.

PANKREAS VE ADACIK TRANSPLANTASYONU

11.1. | PANKREAS VE ADACIK TRANSPLANTASYONU

11.1.1. | PANKREAS TRANSPLANTASYONU

Günümüzde diyabet tedavisinde yeni oral ve enjektebl tedavilere rağmen iyi bir kan glukoz regülasyonu bir çok olguda sağlanamamaktadır. Fizyolojik insülin etkisini en iyi şekilde elde etmenin yolu insülin üreten beta hücrelerinin nakledilmesi veya yeni beta hücresi elde edilmesidir. Genellikle Tip 1 diabetes mellituslularda tercih edilen pankreas nakli bu konuda en etkili tedavilerden biridir.

Pankreas nakli; böbrek nakli ile beraber eş zamanlı (Simultaneous Pancreas-Kidney-SPK); böbrek nakli yapılmış hastalara sonradan (PAK-Pancreas after Kidney) veya tek başına pankreas (PTA-Pancreas Transplantation Alone) şeklinde yapılmaktadır.

Literatürde SPK'nın graft ve hasta sağ kalım oranlarının PAK'dan daha iyi olduğu bildirilmektedir. Bir yıllık hasta sağ kalımı her üç grup için %95'den fazla, beş yıllık hasta sağ kalımı SPK için %87, PAK için %83, PTA için %89'dır. Bu nedenle pankreas nakillerinde doku uyumları gözetilerek SPK'ya öncelik verilmesi uygundur. Pankreas nakli graft böbreğin sağ kalımı üzerine de olumlu etki yapmaktadır.

Hangi pankreas donörleri uygundur?

Travma sonrası kadavra olan genç (yaş 10-40), BMI 27.5 kg/m²'den az, serebrovasküler olay dışında bir nedenle beyin ölümü gerçekleşen donörlerin, pankreas kadavradan alındıktan sonra nakle kadar geçen süre kısa olan (soğuk iskemi süresi 12 saatin altında) nakillerin sonuçları daha iyidir. Yaşlı infiltrasyon ve pankreatit riski nedeniyle BMI 30 kg/m² üzeri donörlerin pankreaslarının adacık trasplantasyonları için değerlendirilmesi daha uygundur. Donörün hemodinamik açıdan stabil, diyabetik olmayan, normoglisemik olması tercih edilir. Donörde hiperglisemi varsa bilinmeyen diyabetten mi, stres hiperglisemisinden mi olduğu HbA1c ölçümü ile anlaşılabilir.

Pankreas donörü aynı zamanda karaciğer donörü olduğundan ortak portal sisteme zarar gelmemesi için organlar deneyimli bir cerrah tarafından özenle çıkarılmalıdır.

Nakillerde HLA uyumu istenmesine rağmen pankreas nakli için HLA-A, B, DR arasından 6'da 5-6 uyumsuzluk bile kabul edilmekte, çoğu kez sadece kan grubu uyumu aranmaktadır. Kadavra donör böbrek nakli için en az 2/6 oranında doku grubu (HLA) uyumu istenmektedir.

Pankreas transplantasyonu cerrahisi

Alıcı ile ilgili pankreas nakli genellikle alıcının sağ iliak damarlarının kullanıldığı heterotopik bir nakil türüdür. Nakil sırasında verici iliak arter Y graftı graft pankreasın superior mezenterik ve splenik arteri arasına interpozisyon edilerek alıcının eksternal veya ortak iliak arterine ve graft pankreasın portal veni ise alıcı eksternal iliak venine anastomoz edilmektedir.

Pankreas nakli planlanan veya ileride yapılabilecek hastalara böbrek nakli söz konusu olduğunda böbreğin sol tarafa takılması gereklidir. Çünkü pankreas graftı için sağ iliak fossa uygundur. 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 nakli için seçilmemesine neden olmaktadır.

Pankreasın 800-1000 cc günlük sekresyonu olan enzim, bikarbonat ve sıvıdan oluşan salgının mesaneye drene edilmesi denenmiş, ancak sıvı kaybı, hematüri, sistit, asidoz gibi sorunlar nedeniyle terkedilmiştir. Son zamanlarda daha fizyolojik ve daha az komplikasyona yol açan graft duodenumun alıcı intestinal sisteme drene edilmesi rutin hale gelmiştir. Enterik drenajın da intraabdominal infeksiyon ve sepsis, ileus, reflü pankreatit gibi komplikasyonları olabilir.

Kimler pankreas nakline adaydır?

Tip 1 diyabetik olup, son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle böbrek nakli gereken hastalara eş zamanlı (SPK) veya önceden böbrek nakli yapılmış hastalara (PAK) pankreas nakli yapılabilir. Ayrıca sık hipoglisemi veya ketoasidoz atakları geçiren, hızlı ilerleyici kronik komplikasyonları olan ve intensif insülin tedavisine cevap vermeyen Tip 1 diyabetiklere tek başına nakil (PTA) uygulanabilir. En uygun adaylar kardiyak risk faktörleri olmayan, genç (45 yaş altı) hastalardır.

SPK için uygun kişi insülin kullanan, diyabetik nefropatisi olan, kreatinin klirensi 15 ml/dak/1.73 m² den düşük veya zaten diyaliz yapılan, cerrahi ve immunsupresyonu kaldırabilecek, tıbbi önerileri ve tedavilere geçmişte uyum göstermiş, potansiyel morbidite ve mortaliteyi anlamış hastalar sayılabilir. Altmış yaş üstü veya BMI 30 kg/m² üzerinde olan kişilerin sonuçları daha kötüdür.

Pankreas nakli için diyabetik adayın değerlendirilmesi

Diyabet regülasyonu ve diyabete ait komplikasyonlar, kronik infeksiyon (örneğin iyileşmemiş diyabetik ayak), malignite, ruhsal hastalığı olup olmadığı kontrol edilmelidir. İyi bir kardiyak değerlendirme yapılmalıdır. Noninvazif sonuçlara göre koroner anjiyografi yapılabilir. Bazı merkezler rutin olarak anjiyografi yaparlar.

Pankreasın vasküler anastomozları için alıcının iliak arter/ven duvar özellikleri ve kalsifikasyonların değerlendirilmelidir. Bu amaçla femoral arter palpasyonu, doppler USG ve/veya nonkontrast BT yapılmalıdır.

Bu kriterlere göre nakil için uygun olduğu düşünülen hastalar listeye alınır ve 6 ayda bir kontrole gelerek kayıtlarını güncel tutmaları istenir. Kendilerine ulaşılacak telefon numarası alınır ve telefonlarını devamlı açık tutmaları istenir.

Alıcıda körlük, hipertansiyon, periferik arter hastalığı (amputasyon, periferik by-pass, serebrovasküler komplikasyonlar) olması ile diyabet süresi, hasta ve graft sağkalım sonucu üzerine anlamlı etkiye sahip değildir. Ancak hasta tercihinde yine de bazı kriterler dikkate alınabilir: Yaşı 45’den küçük olanlar, kardiyovasküler hastalığı olmayanlar, kardiyovasküler risk faktörleri daha az olanlar, kardiyak değerlendirmesi yeterli yapılmış hastalar, bekleme listesine daha önce girenler, diyabete ait ilerlemiş retinopati ve görme kaybı olmayanlar/ daha az olanlar, diyabete ait nöropati ve ilişkili komplikasyonu olmayanlar/daha az olanlar, üretken, meslek sahibi, ruhsal açıdan iyi, motive olanlar, ilk kez pankreas nakli yapılacaklar (önceden yapılmış ve kaybedilmiş pankreası olana göre), yakın mesafeden gelenler, obez olmayanlar, kan şekeri regülasyonu daha bozuk olanlar, yakın zamanda böbrek nakli yapılmış olanlar (PAK değerlendirmeleri yeni yapıldığı için), sağ iliak arterde daralma, duvar kalsifikasyonu olmayanlar, aspirin ve/veya antikoagülan kullanmayanlar (kanama riski) tercihte daha uygun hasta olabilir. Bunlar arasından etik ve tıbbi olarak en uygun olana nakil yapılmalıdır.

Hastanın nakil merkezine en kısa zamanda ulaşması için gerekli planlamalar ve uyarılar yapılır. Nakil merkezine ulaşan hastanın anamnezi alınır, ayrıntılı muayenesi yapılır ve diyabetle ilişkili komplikasyonlar, kullandığı ilaçlar ve insülin rejimi gözden geçirilir. Aktif enfeksiyon olup olmadığı kontrol edilir. Oral alımı kesilir ve kan şekeri göre insülin ihtiyacı iv insülin ve glukoz infüzyonu ile sağlanır.

Pankreas nakli sonrası genellikle glisemik kontrol hemen elde edilmektedir. Birçok hastada ameliyat sırasında bile insülin ihtiyacı ortadan kalkmaktadır. Erken postoperatif dönemde immunsupresif tedavinin bir parçası olarak yüksek doz pulse glukokortikoid kullanılması durumunda ve kullanılan diğer immunsupresif ilaçların diyabetojenik etkisiyle bir miktar glukoz yüksekliği olabilir. Bu durumda yine iv veya oral alıma geçince subkutan insülin verilerek regülasyon sağlanır.

Pankreas naklinin diyabet komplikasyonları üzerine etkisi

1. Mikrovasküler komplikasyonlar

Diyabetik retinopatide çoğu hastada stabilizasyon ve bir kısmında düzelme bildirilmiştir. Retinopatide lezyonlardaki gerileme genellikle 3 yıldan sonra görülmektedir. Pankreas nakli körlüğü geri döndürmez. Kalsinörin inhibitörleri ve steroid nedeniyle katarakt görülebilir.

Diyabetik nefropati üzerine önleme, stabilizasyon ve hatta düzelme görülmüştür.

Motor ve sensitif nöropatide belirgin düzelme olurken, gastrik boşalmada değişiklik olmamaktadır. Önceden hipoglisemi semptomlarını farkına varamayan hastaların tekrar fark edebildikleri görülmüştür.

2. Makrovasküler komplikasyonlar

SPK hastalarında koroner aterosklerozda gerileme bildirilmesine rağmen, diğer damarlar ile ilgili yeterli bilgi dökümü yoktur.

Pankreas nakli ile beraber sistolik kan basıncı, lipid metabolizması, ejeksiyon fraksiyonunda düzelme bildirilmiştir. SPK yapılan hastalarda tek başına böbrek nakli (KTA) yapılanlara göre 5 yılda kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma yokken, 10 yılda myokard infarktüsü, amputasyon ve inme belirgin olarak daha düşük bulunmuştur.

11.1.2. | PANKREAS ADACIK TRANSPLANTASYONU

Tüm pankreasın %1'ini oluşturan adacıkların pankreas dokusundan ayrıştırılması, saflaştırılması, steril olarak alıcıya verilmesi oldukça zor ve zaman alan bir süreçtir. Bu süreç adacıkların ekzokrin dokudan mekanik ve enzimatik yolla ayrılması, dansite gradientine göre pürifiye edilmesi, kültür ortamında bekletilmesi ve transplantasyon aşamalarından oluşur. Bunlar Good Manufacturing Practice (GMP) koşullarına göre hazırlanmış, steril koşullar altında gerçekleştirilir.

Adacıkların elde edildiği pankreasın kaynağı çoğunlukla kadavradır (allojenik transplantasyon). Ancak pankreas organ naklinin başarısı, adacık elde etmek için gerekli kadavra seçeneğini kısıtlamaktadır. Zaten kısıtlı olan pankreas daha çok organ nakli için tercih edilmektedir (İnsülin bağımsızlığı birinci yılda %81 vs 70; ikinci yılda %55 vs 55; üçüncü yılda %51 vs 35 organ nakli lehine).

Başarılı bir transplantasyon için kg başına 9000 adacık gerekmektedir. Bu kadar adacık iki veya daha fazla pankreastan elde edilmektedir. Adacık transplantasyonunda da immunsupresif tedavi gerekmektedir. Son yıllarda adacık transplantasyonu ile uğraşan merkezlerin sayısı giderek azalmıştır. İnsülin bağımsızlığı yerine kan şekeri kontrolünün daha iyi olması, oynaklığın azalması, hipogliseminin daha az görülmesi kriter alınırsa adacık transplantasyonu başarılı bir işlem olarak görülebilir.

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 immunsupresif kullanıldığı için ve transplante böbreğin hiperglisemiye maruz kalması engellemek amacıyla tercih edilmesi mantıklı görülmektedir.

Adacık ototransplantasyonu

Kronik pankreatit nedeniyle total pankreatektomi yapılacak hastalarda çıkarılan pankreasın adacıklarının benzer bir şekilde ayrıştırılması ve hastaya verilmesi diyabet gelişmesini önlemek için kullanılmıştır. Bu yöntemde normoglisemi bir müddet için (yıllar) sağlanabilmiş ve allograft adacık transplantasyonuna göre, adacıkların kadavra pankreasından elde edilene göre daha kısa sürede hazırlanması, beta hücrelerine karşı otoimmün saldırının ve immunsupresif kullanma gereğinin olmaması nedeniyle daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

11.2. | TİP 1 DİYABETTE KÖK HÜCRE VE GEN TEDAVİSİ

Pankreas veya adacık nakli, donör pankreas sayısının azlığı nedeniyle sınırlı sayıda bir hastaya umut olabilir. Tip 1 diyabette kök hücrelerin, özellikle mezenkimal kök hücrelerin (MSC) kullanılması, hücre bazlı tedavi için umut verici bir araç olarak görülmektedir ve bu yolla daha geniş bir hasta gurubuna ulaşılma şansı olabilir. MSC'ler çeşitli sitokinler ve büyüme faktörlerini oluşturur, farklılaşma yetenekleri fazladır ve insülin üreten hücrelere transdiferansiye olabilir.

Tip 1 diyabet tedavisinde gen tedavisi potansiyel terapötik alternatiflerden biri olarak ortaya çıkmıştır. Bu konuda çok sayıda çalışma hayvan modellerinde ve preklinik çalışmalarda yapılmıştır. Bu tür tedavilerin güvenliği insanlarda henüz belirlenmemiştir.

Halen, Tip 1 diyabetli hastalarda ihtiyaç duyulan genlerin ve proteinlerin aşırı ekspresyonu, kök hücreler aracılı gen tedavisi, genetik aşılama, immünolojik öncü hücrelere gen seviyesinde müdahale vb çalışmalar vardır. Bu konu ileride umut verici olarak görülmektedir. Kök hücre ve gen tedavisi henüz rutin uygulamada olmayıp, deneysel aşamadır.

TEMD YAKLAŞIMI ve ÖNERİLERİ

1. Pankreas ve adacık transplantasyonları, bu konuda yeterli alt yapısı olan, donanımlı merkezlerde yapılmalıdır (D).
2. Son dönem böbrek yetersizliği gelişmiş, renal transplantasyon planlanan Tip 1 diyabetli bireylerde, koşullar uygunsa, eş zamanlı pankreas transplantasyonu yapılması da düşünülmelidir (C).
3. Renal fonksiyonları korunmuş fakat yeterli metabolik kontrolü sağlayamayan (eşlik eden hipoglisemiden habersizlik, labil glisemi vb) hastalarda pankreas transplantasyonu (C) veya adacık transplantasyonu (C) düşünülebilir.
4. Benign pankreas hastalığı (ör. kronik pankreatit) nedeniyle total pankreatektomi uygulanacak olan hastalarda diyabet gelişmesini önlemek için adacık ototransplantasyonu yapılması düşünülebilir (D).
5. Diyabetle uğraşan hekimlerin pankreas transplantasyonu konusunda cerrahları teşvik edici olmaları gereklidir.
6. Kök hücre ve gen tedavisi ile ilgili gelişmeler umut vericidir.

KAYNAKLAR

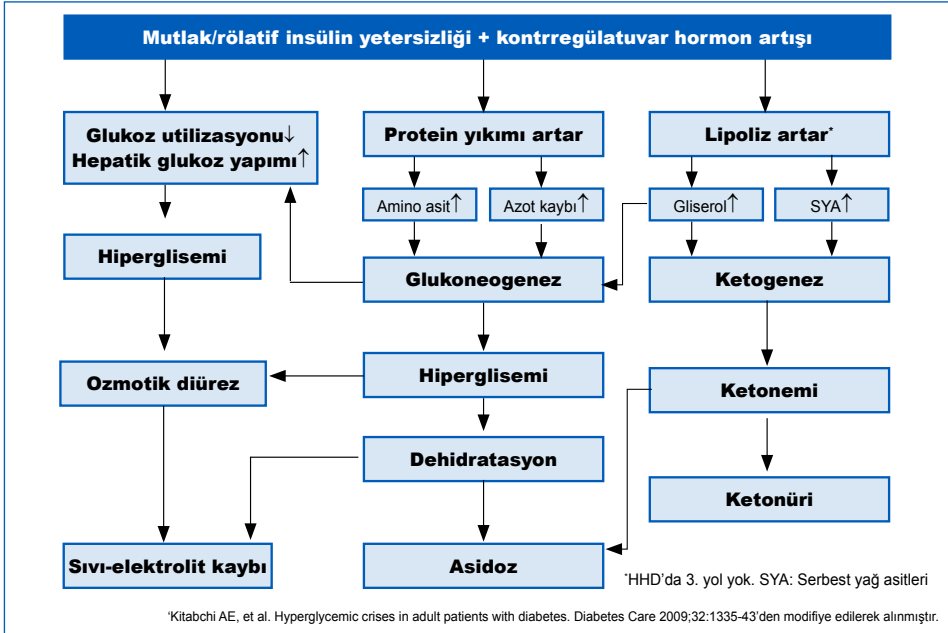
1. Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000; 342: 381-9.
2. Gruessner AC, Gruessner RW. Long-term outcome after pancreas transplantation: a registry analysis. Curr Opin Organ Transplant 2016;21:377-85.
3. Samoylova M. L, Borle D, Ravindra, KV. Pancreas Transplantation. Surgical Clinics of North America 2019;99(1):87-101.
4. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. N Engl J Med 2006;355:1318-30.
5. Tasyurek HM, Altunbas H, Balci MK, Griffith TS, Sanlioglu S. Therapeutic Potential of Lentivirus-Mediated Glucagon-Like Peptide-1 Gene Therapy for Diabetes. Hum Gene Ther 2018;29(7):802-815.
6. Vantyghem C. Advances in β -cell replacement therapy for the treatment of type 1 diabetes Lancet 2019;394(10205):1274-85.

DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

Diyabetik aciller, takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen mortalite nedeni olabilmektedir. Diyabetin acil durumları dört ana başlık altında incelenebilir.

- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
- Laktik asidoz (LA)
- Hipoglisemi

Diyabetik ketoasidoz ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenezi ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. Ön plandaki sorun; DKA'da insülin eksikliği, HHD'de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenezi olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez. DKA ve HHD patogenezi Şekil 12.1'de görülmektedir.



ŞEKİL 12.1: DKA ve HHD patogenezi

Laktik asidoz ise daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb.) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur.

Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi, verilen antidiyabetik (insülin ve/veya OAD) tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar.

12.1. | DİYABETİK KETOASİDOZ (DKA)

Tip 1 diyabetli olgular diyabetik ketoasidoza daha meyilli olmakla birlikte, tip 2 diyabetli hastalar da katabolik stres yaratan akut hastalık durumlarında risk altındadır.

12.1.1. | HAZIRLAYICI FAKTÖRLER

Diyabetik ketoasidoza yol açabilen başlıca hazırlayıcı faktörler aşağıda özetlenmiştir:

- Enfeksiyonlar
- Yeni başlayan tip 1 diyabet (%20-25 vakada)
- İnsülin tedavisindeki hatalar (insülini kesme, doz atlama, doz yetersizliği, hatalı enjeksiyon tekniği, insülinin miadının geçmiş olması, insülin pompasının malfonksiyonu vb.)
- Diyet sırasında yapılan hatalar
- Serebrovasküler olaylar
- Alkol
- Pankreatit
- Miyokard infarktüsü
- Travma, yanık
- Karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar (kortikosteroidler gibi)
- Yeme bozuklukları (özellikle tekrarlayan DKA öyküsü olan tip 1 diyabetli genç kızlarda kilo alma korkusu, hipoglisemi korkusu)
- Hipertiroidi, feokromositoma, akromegali gibi endokrinolojik sorunlar

Bununla beraber vakaların %25'inde DKA'nın nedeni belli değildir.

- SGLT2-İ kullanan tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda kan glukoz seviyesi çok yükselmeden gelişen (öglisemik) DKA vakaları bildirilmiştir. SGLT2-İ kullanan ve DKA belirtileri gösteren hastalar, kan glukoz düzeyi yüksek bulunmasa bile DKA yönünden değerlendirilmelidir.

12.1.2. | TANI

Belirti ve bulgular

Tanıda semptom ve fizik muayene bulgularını değerlendirmek önemlidir. Tablo 12.1'de DKA belirti ve bulguları görülmektedir.

TABLO 12.1: Diyabetik ketoasidozun belirti ve bulguları

Semptomlar	Fizik Muayene Bulguları
• Halsizlik • İştahsızlık, bulantı, kusma • Ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri • Karın ağrısı, kramplar • Nefes darlığı • Kilo kaybı	• Taşikardi • Müköz membranların kuruluğu, deri turgorunda azalma • Sıcak ve kuru cilt • Dehidratasyon, hipotansiyon • Takipne, Kussmaul solunumu • Batında hassasiyet • Ağızda keton kokusu • Letarji, zihinsel küntleşme, koma

İnfeksiyona rağmen çoğu vakada vazodilatasyon nedeniyle ateş görülmez. Hatta bazı kötü prognozlu hastalar hipotermiktir.

Laboratuvar

- Plazma glukoz düzeyi >300 mg/dl (gebelikte >250 mg/dl)
- Ketonemi ≥ 3 mmol/l, idrarda keton $\geq 2+$
- Kan pH ≤ 7.30
- Serum bikarbonat (HCO_3^-) düzeyi ≤ 15 mEq/l
- Serum ozmolalitesi biraz yükselmiş olmakla birlikte, yine de düşüktür (< 320 mOsm/l)
- Anyon açığı artmıştır (genellikle > 12)
- DKA veya HHD hastalarının pek çoğunda dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derecede lökositoz ($10.000-15.000/\text{mm}^3$) görülebilir. Eşlik eden infeksiyon lökositozu artırabilir.
- Nadiren serum amilaz ve lipaz düzeyleri normal üst sınırın 2-3 katını aşmayacak şekilde yükselebilir.

Tablo 12.2’de DKA ve HHD’de tanı kriterleri ve sıvı-elektrolit değişiklikleri kıyaslamalı olarak gösterilmiştir.

TABLO 12.2: Diyabetik ketoasidozda ve hiperozmolar hiperglisemik durumda tanı kriterleri ve sıvı-elektrolit değişiklikleri

Parametre	DKA			HHD
	Hafif	Orta	Ciddi	
Plazma glukoz (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
Arteriyel pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	>7.30
Serum bikarbonat (mEq/l)	15-18	10-15	<10	>15
İdrar ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum ozmolalitesi (mOsm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon açığı (mmol/l)	>10	>12	>12	Değişken
Mental durum	Uyanık	Uyanık/uykulu	Stupor / koma	Stupor / koma
Defisit değerleri				
Toplam su (L)	6			9
Su (ml/kg)	100			100-200
Na ⁺ (mEq/kg)	7-10			5-13
Cl ⁻ (mEq/kg)	3-5			5-15
K ⁺ (mEq/kg)	3-5			4-6
PO ₄ (mmol/kg)	5-7			3-7
Mg ⁺⁺ (mEq/kg)	1-2			1-2
Ca ⁺⁺ (mEq/kg)	1-2			1-2
DKA: Diyabetik ketoasidoz, HHD: Hiperozmolar hiperglisemik durum. Anyon açığı = Na - [Cl + HCO ₃], Efektif serum ozmolalitesi = [2 x Na (mEq/L) + Glukoz (mg/dl) /18]				

Hiperglisemik acillerin tanı ve takibinde kullanılan bazı formüller Tablo 12.3’te gösterilmiştir.

TABLO 12.3: DKA ve HHD tanı ve takibinde kullanılan formüller

Anyon açığı = $[Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)]$ (Normal değer: 12 ± 2 mmol/l)
Düzeltilmiş Na^+ = Ölçülen Na^+ + $1.6 \times [(Glukoz - 100) / 100]$ mmol/l*
 S_{osm} = $2 \times (Na^+ + K^+) + Glukoz / 18 + BUN / 2.8$ mOsm/kg
Efektif ozmolalite = $2 \times Na + Glukoz / 18$ mOsm/kg
Normal TVS = Yağsız beden kitlesi x %60 litre
Mevcut TVS = Normal S_{osm} x Normal TVS / Mevcut S_{osm}
Su defisiti = Normal TVS - Mevcut TVS litre

S_{osm} : Serum ozmolalitesi, TVS: Total vücut suyu. *Düzeltilmiş Na^+ için bazı kaynaklar, özellikle PG >400 mg/dl olduğunda, her 100 mg/dl glukoz artışı için serum Na^+ düzeyine 2.4 mmol/l eklenmesini önermektedir.

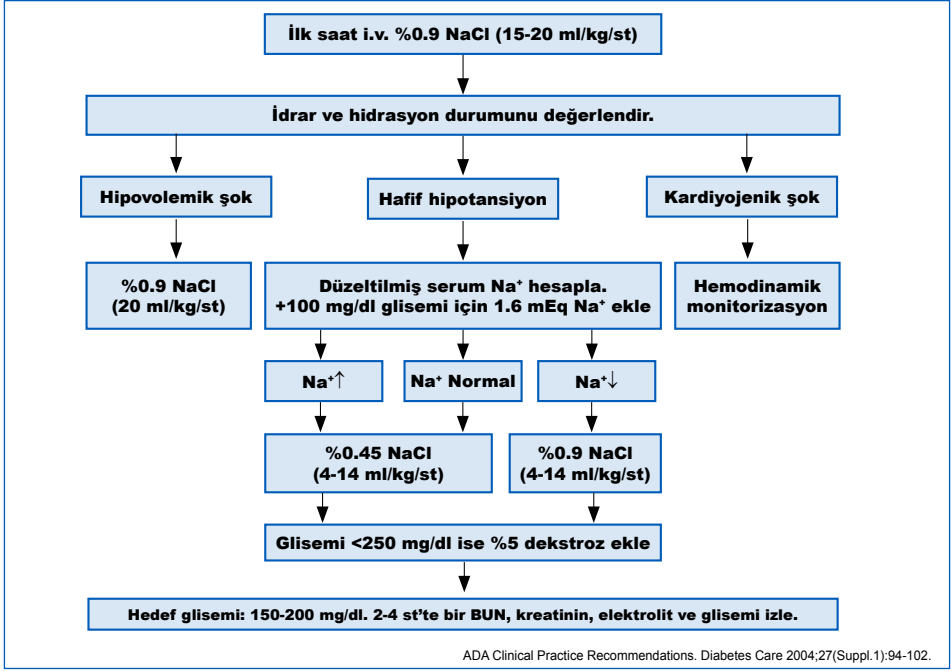
12.1.3. | KLİNİK SEYİR

- DKA seyrinde genellikle primer anyon açıklı asidoz görülür. Bazı vakalarda tedavinin ilk 8 saatinde, hiperkloremik metabolik asidoz gelişebilir. Bir kısım olguda ise mikst asidoz söz konusudur.
- DKA’da ortalama 5-7 litre sıvı açığı vardır.
- Hiperglisemi nedeniyle suyun ekstraselüler alana yer değiştirmesi sonucunda serum Na^+ düzeyi başlangıçta azalabileceğinden, tedavide ‘*düzeltilmiş Na^+* ’ düzeyi dikkate alınmalıdır.
- Bazı vakalarda ise serum Na^+ düzeyi, eşlik eden ağır hipertrigliseridemi nedeniyle yanlış olarak düşük ölçülebilir (*psödohiponatremi*).
- Ağır insülin eksikliği, hipertonsite ve asidoz nedeniyle K^+ ekstraselüler alana geçebilir ve serum K^+ düzeyi başlangıçta yüksek bulunabilir. İlk ölçülen K^+ düzeyinin normalin alt sınırında veya düşük bulunması, ağır bir K^+ eksikliğini düşündürmelidir.
- DKA’da ayrıca HCO_3^- , Ca^{2+} , PO_3^{2-} ve Mg^{2+} eksiklikleri de görülebilir.

12.1.4. | TEDAVİ

DKA/HHD’da tedavinin hedefleri; dolaşım hacmini ve doku perfüzyonunu düzenlemek, serum glukoz ve ozmolalitesini normal sınırlara getirmek, idrar ve serumdaki keton cisimlerini temizlemek, elektrolit dengesini düzeltmek ve metabolik dekompanse durumun gelişim sürecindeki kolaylaştırıcı faktörleri tanımlamaktır.

DKA’nın başarılı bir şekilde tedavisi sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, hipergliseminin düzeltilmesi ve eşlik eden hastalık durumlarının tedavisi ile mümkündür. Tedavi sırasında klinik ve laboratuvar bulgularının sık aralıklarla izlenmesi gerekir.



ŞEKİL 12.2: DKA tedavisi: sıvı-elektrolit dengesi

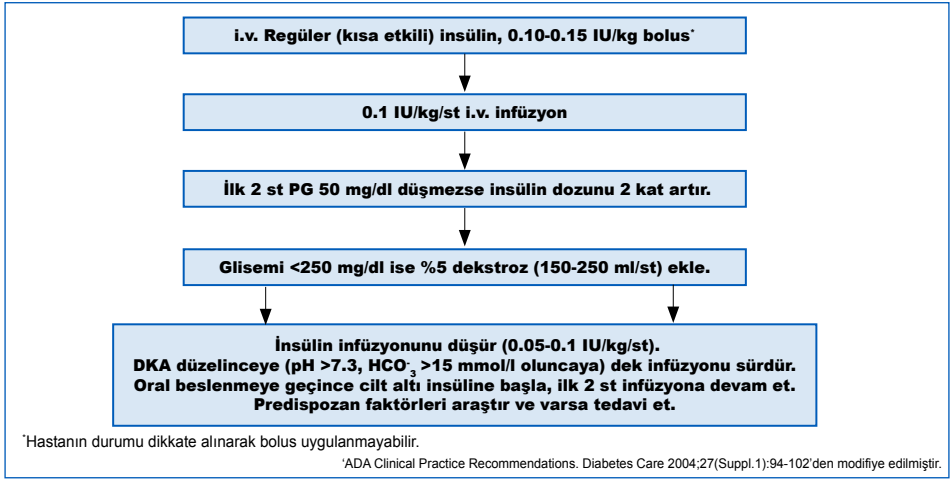
Sıvı ve elektrolit tedavisi

DKA'da sıvı ve elektrolit tedavisi Şekil 12.2'de özetlenmiştir. Buna göre;

- DKA'lı erişkinde sıvı tedavisi ile intra ve ekstrasellüler volümün artırılması ve renal perfüzyonun düzeltilmesi amaçlanır.
- Kardiyak bir sorunu olmayan şoka eğilimli hastalarda, tedavinin ilk saatinde %0.9 NaCl 1000-1500 ml (veya 15-20 ml/kg/st) verilebilir.
- İzleyen 2-4 saatte, hidrasyon ve idrar durumuna göre sıvı verilme hızı ayarlanır. Serumda düzeltilmiş Na^+ düzeyi düşük ise %0.9 NaCl aynı dozda verilebilir. Düzeltilmiş Na^+ normal veya yüksek ise %0.45'lik NaCl [4-14 ml/kg/st] azaltılarak verilmelidir. Genel olarak sıvı verilme hızı ilk 4 saatte ortalama 500 ml/st'ten az olmamalıdır.
- Toplam sıvı açığını 24-36 saatte yerine koymak gerekir.

İnsülin tedavisi

- Hafif seyirli vakalar dışında, insülin eksiğinin yerine konulması için sürekli i.v. insülin infüzyonu tercih edilmelidir. DKA'da insülin tedavisi Şekil 12.3'te görülmektedir.
- Çocuklarda sıvı infüzyonuna başladıktan 1-2 saat sonra insülin infüzyonuna başlanmalıdır.
- Ağır vakalarda, $\text{K}^+ > 3.5 \text{ mEq/l}$ olduğundan emin olmak şartı ile, başlangıçta 0.10-0.15 IU/kg ile i.v. bolus kısa etkili (regüler) insülin verilebilir.
- Erişkin yaştaki hastalarda sürekli i.v. insülin infüzyon dozu 0.10 IU/kg/st (veya 5-7 IU/st)'tir.



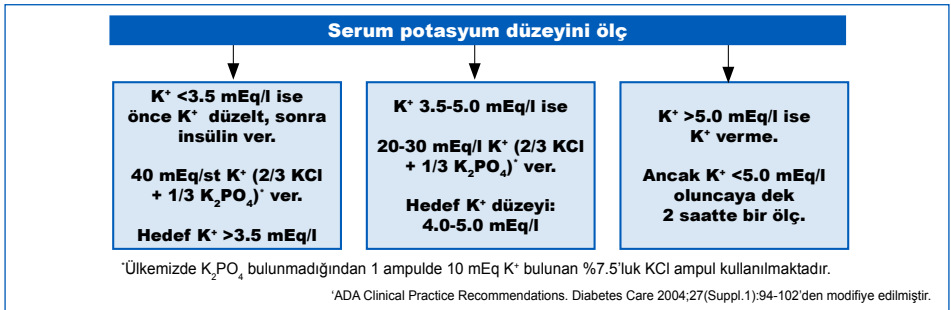
ŞEKİL 12.3: DKA tedavisi: insülin infüzyonu

- İlk 2 saatte PG konsantrasyonunda 50 mg/dl (veya başlangıca göre %10) azalma sağlanamazsa ve hidrasyon durumu iyi ise insülin infüzyon hızı iki katına çıkarılmalıdır.
- Glisemi 250 mg/dl'nin altına indiğinde i.v. insülin dozu 0.05-0.10 IU/kg/st (veya 2-4 IU/st)'e indirilir ve %5-10 dekstroz infüzyonuna başlanır. Bu aşamada, 'Glukoz-İnsülin-Potasyum (GİK) infüzyonu da pratik olması nedeniyle tercih edilebilir. GİK infüzyon protokolü 'Cerrahi ve Diyabet' konusunda anlatılmıştır.
- Hastanın asidoz durumu düzelene kadar, kan glukoz düzeyi 150-200 mg/dl civarında tutulacak şekilde dekstroz ve insülin dozları ayarlanarak, infüzyona devam edilmelidir.

Potasyum replasmanı

Hasta idrar çıkarmaya başladığında infüzyona K⁺ eklenmelidir (Şekil 12.4).

- Genellikle önce 20-30 mEq/l K⁺ verilir. Başlangıçta potasyum normalden (<3.5 mEq/l) düşük ise önce K⁺ düzeltilir. K⁺ normale yaklaşımdan insülin infüzyonuna başlanmamalıdır.
- DKA'da, hiperkloremik asidoz ile birlikte hipofosfatemi bulunmaktadır. DKA'da ortaya çıkan PO₄⁻ açığını karşılamak için verilecek K⁺'un 2/3'ünü KCl, 1/3'ünü K₂PO₄ formunda vermek önerilirse de, ülkemizde K₂PO₄ mevcut olduğu halde, her zaman temin edilemediği için sadece KCl kullanılmaktadır.



ŞEKİL 12.4: DKA tedavisi: Potasyum replasmanı

- Replasman için genellikle bir ampulde 10 mEq K⁺ içeren %7.5 KCl tercih edilir.
- Serum K⁺ düzeyi 2-4 saatte bir ölçülmeli, gerekli vakalarda EKG monitorizasyonu ile intrasellüler K⁺ izlenmelidir.
- Serum K⁺ düzeyi normal ise 20-30 mEq/l, düşük ise 40 mEq/l KCl replasmanı sağlanmalı, K⁺ düzeyi yüksek ise replasmaya ara verilmelidir.
- K⁺ desteği, hastanın durumu stabil hale gelinceye ve oral alımı başlayıncaya dek sürdürülmelidir. İnsülin verildikçe, hücre içine geçiş nedeni ile K⁺ düzeyinin düşeceği dikkate alınmalıdır.

Glukoz infüzyonu

PG düzeyi 250 mg/dl'ye indiğinde glukoz infüzyonu yapılması gerekir. Glukoz 5-10 g/st dozunda NaCl sıvısına eklenebilir veya ayrı damar yolundan %5-10 dekstroz 100 ml/st verilebilir.

Bikarbonat tedavisi

DKA tedavisinde HCO₃⁻ verilmesi genellikle önerilmemektedir. Genel olarak pH >7.30 ise, insülin tedavisine başlanması ile birlikte lipoliz baskılanacağı için HCO₃⁻ desteğine gerek kalmadan DKA düzelir. Bikarbonat verilme prensipleri aşağıda özetlenmiştir.

- pH <6.9 ise NaHCO₃ 100 mmol, 400 ml su içinde ve 200 ml/st hızında verilir.
- pH 6.9-7.0 ise NaHCO₃ 50 mmol, 400 ml su içinde ve 200 ml/st hızında verilir.
- 2 saatte bir pH ölçülür, pH >7.0 oluncaya dek NaHCO₃ infüzyonu tekrarlanır.
- pH >7.0 ise NaHCO₃ verilmez.

İnsülin tedavisinde alternatif uygulamalar

Hafif DKA vakalarında i.v. bolus regüler insülin dozu ile başlanarak, düşük doz i.m. veya s.c. regüler insülin verilebilir. Son yıllarda hızlı etkili insülin analoglarının s.c. uygulamaları ile DKA tedavisinde başarı sağlanmaktadır.

Ketoneminin düzeltilmesi

- DKA tedavisinde ketoneminin düzeltilmesi, hipergliseminin düzeltilmesinden daha uzun zaman alır.
- DKA'da baskın olan keton bileşiği β-hidroksi bütirat (β-OHB)'tir; bu nedenle tercih edilen yöntem kanda direkt olarak β-OHB ölçülmesidir.
- Ancak daha yaygın olarak kullanılan nitroprussid yöntemi β-OHB'yi ölçmez; sadece asetoasetik asit ve asetonu ölçer. DKA seyrinde tedavi ile β-OHB asetoasetik asite dönüştüğünden, takipte nitroprussid yöntemi kullanıldığında, DKA yanlış olarak ağırlaşmış izlenimi verir.

DKA'dan sonra diyabetin idame tedavisi

- Glisemi <200 mg/dl, serum HCO₃⁻ ≥18 mEq/l ve venöz pH >7.30 olduğunda DKA düzelmiştir.
- Hasta ağızdan gıda alabilecek durumda ise bazal-bolus çoklu doz s.c. insülin injeksiyon tedavisine başlanır.

- İnsülin desteğinde bir kesintiye yol açmamak için ilk s.c. insülin dozundan 1-2 saat sonraya kadar i.v. insülin infüzyonuna devam edilmelidir.
- Yeni tanı almış tip 1 diyabet vakalarında s.c. insülin dozu 0.3-0.5 IU/kg/gün olarak hesaplanmalıdır.
- Yeni tanı almış tip 2 diyabet vakalarında da en az birkaç ay süreyle insülin tedavisine devam edilmesi akılcı bir yaklaşım olarak ileri sürülmektedir.

12.2. | HİPEROZMOLAR HİPERGLİSEMİK DURUM (HHD)

Diyabet nedeniyle hospitalize edilen hastaların yaklaşık olarak %1'inde HHD mevcuttur. Vakaların 1/2'sinde salt HHD vardır. Bununla beraber 1/3 vakada asidoz (pH <7.30) da söz konusudur. Son yıllarda HHD'nin spesifik bir sendrom olmayıp metabolik dekompanseasyonun bir ucu olarak geliştiği düşüncesi hakimdir. Genel olarak 50 yaşın üzerindeki kişilerde görülür. Olguların %25-35'i daha önceden tanı almamış olan tip 2 diyabetli hastalardır.

12.2.1. | HAZIRLAYICI FAKTÖRLER

- Enfeksiyonlar
- Miyokard infarktüsü
- Merkezi sinir sistemi hastalıkları (serebrovasküler olay)
- Gastrointestinal sorunlar
- Böbrek yetersizliği
- Endokrin sistemin hastalıkları (hipertiroidi, akromegali vb.)
- KH toleransını bozan bazı ilaçlar
- Bakımsızlık veya uygulama hataları nedeniyle tedavinin yetersiz olması

12.2.2. | PROGNOZ

- HHD mortalitesi %12-42 arasında değişmektedir.
- Yaşı >70 olan ve bakım evlerinde kalan hastalarda mortalite daha yüksektir.
- Kliniğin DKA'ya göre daha yavaş seyirli olması (klinik seyir, birkaç günden birkaç haftaya kadar uzayabilir), vakaların hastaneye daha geç ulaşmasına yol açar, bu da prognozu kötüleştirir.

12.2.3. | TANI

- Plazma veya idrarda keton bileşiklerinin görülmemesi, plazma glukoz düzeyi ve ozmolaritesinin çok yüksek olması ile DKA'dan kolaylıkla ayırt edilebilir.
- Plazmada glukoz düzeyi >600 mg/dl ve ozmolarite ≥ 320 mOsm/kg ise tanı için yeterlidir.
- PG düzeyinin ve ozmolaritenin çok yüksek olması kötü prognoz işareti olarak kabul edilir.

12.2.4. | KLİNİK SEYİR

Belirti ve bulgular

- HDD ile başvuran hastalarda az da olsa insülin rezervinin olması, lipolizi baskılamak için yeterlidir.
- Yaşlanma ve demans durumuna bağlı susama hissinin ve böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneğinin azalması, DKA'ya göre dehidratasyonun daha belirgin olmasına yol açar.
- Ketozun tetiklediği kusmanın olmaması, hastanın sıvı kaybı açısından uyarılmasını engeller.
- Diyabetli olsun ya da olmasın, merkezi sinir sistemi fonksiyonlarında akut veya subakut kötüleşme olan ve dehidratasyon görülen her yaşlı olguda HDD aranmalıdır.
- Kan basıncı düşüktür ya da daha önceden hipertansiyonu olduğu bilinen bir vakada normal rakamlara düşmüş olabilir.

Laboratuvar bulguları

- HDD'de su ve elektrolit kayıpları DKA'ya göre çok daha ön plandadır.
- Ortalama su kaybı 8-10 litre civarındadır.
- Na^+ , K^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+} ve fosfat kayıpları vardır.
- Katabolizma artışına bağlı olarak tiamin ve B-kompleks vitamin kayıpları olabilir.
- Başvuruda çoğu kez PG düzeyi 1000 mg/dl ve ozmolarite 360 mOsm/kg'a dayanmıştır.
- Serum Na^+ düzeyi genellikle >140 mEq/l olmasına rağmen, ağır hiperglisemi ve hipertrigliseridemi nedeniyle Na^+ , olduğundan daha düşük ölçülebilir (*psödohiponatremi*).
- Serum K^+ düzeyi, başlangıçta normal ya da yüksek olsa da, sıvı ve insülin tedavisi ile birlikte azalır.
- Prerenal azotemi (ileri yaş, eşlik eden sorunlar ve dehidratasyona bağlı) gelişebilir.
- Dehidratasyona bağlı olarak orta derecede lökositoz ve hematokrit artışı görülebilir.
- Eşlik eden hepatosteatoz, transaminazların yükselmesine yol açabilir.
- 'Ötiroid hasta sendromu' nedeniyle düşük T4 ve T3 düzeylerine eşlik eden uygunsuz normal ya da düşük TSH olabilir, ancak hasta klinik olarak ötiroiddir.
- Pankreas enzimlerinde hafif artış görülebilir.
- Kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeyleri %25 olguda yükselir ve hatta 1000 u/l üzerine ulaşabilir.

12.2.5. | TEDAVİ

Hiperozmolar hiperglisemik durumda tedavi prensipleri ana hatları ile DKA'daki gibidir. Vakaların yaşları da göz önüne alınarak, tedavi sırasında gerekiyorsa nazogastrik aspirasyon, idrar sondası ve lomber ponksiyona başvurulmalı, havayolu desteği sağlanmalıdır.

Sıvı ve elektrolit tedavisi

- Tedavide en kritik unsur, replasman sıvısının seçimi ve verilme hızıdır.
- Ozmolarite >320 mOsm/kg ise yarı izotonik (Ör. %0.45 NaCl) solüsyonlar tercih edilmeli, birinci saatte 1000-1500 ml, 2-4 saatte 500-750 ml/st verilmelidir.
- Ozmolarite <320 mOsm/kg ise izotonik sıvıya (Ör. %0.9 NaCl) geçilebilir.
- Hipotansiyon düzelmezse kolloid veya pressör ajanlar kullanılabilir.

- Yaşlı ve kardiyak sorunları olan hastalarda santral venöz basınç (SVP) izlemi ile sıvı replasmanı yapılmalıdır.
- Hastada böbrek yetersizliği varsa verilecek sıvı miktarını azaltmak gerekir.
- K⁺ ve diğer elektrolit kayıplarının replasmanı için DKA'daki kurallar geçerlidir.
- Glisemi 250-300 mg/dl'ye düştüğünde, verilen sıvıya %5 dekstroz eklenmesi uygun olur.
- Tromboembolik komplikasyonları önlemek için, herhangi bir kontrendikasyon yoksa, konvansiyonel heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi önerilmektedir.

İnsülin tedavisi

- DKA'daki gibi düzenlenir, regüler insüline i.v. infüzyon olarak 0.10 IU/kg/st hızında başlanır.
- İlk 2 saat sonunda glisemi 50 mg/dl azalmaz ise infüzyon hızını iki katına çıkarmak gerekir.
- Kan glukoz düzeyi 250-300 mg/dl'ye ulaştığında insülin infüzyonu yarıya düşürülür ve %5 dekstroz verilmeye başlanır.

12.2.6. | HİPERGLİSEMİK KRİZLERDE (DKA VE HHD) KOMPLİKASYONLAR

Hiperglisemik krizlerde en sık rastlanan komplikasyonlar:

- Aşırı insülin verilmesine bağlı hipoglisemi
- İnsülin tedavisine ve asidozda HCO₃⁻ verilmesine bağlı hipopotasemi
- Sıvı yüklenmesi
- Beyin ödemi
- Cilt altı insüline başlanmadan i.v. insülin infüzyonunun kesilmesine bağlı hiperglisemi
- Özellikle DKA tablosu düzelirken, izotonik NaCl'nin aşırı miktarda verilmesine bağlı olarak gelişen hiperkloremi ve geçici hiperkloremik asidoz (anyon açığı olmayan metabolik asidoz).

Daha nadir olarak pulmoner emboli, pulmoner ödem, aspirasyon, hipokalsemi (özellikle fosfat kullanıldığında), inme, akut böbrek yetersizliği, erişkinin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS), yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) ve derin ven trombozu görülebilir.

Beyin ödemi

Beyin ödemi, DKA'nın nadir, fakat çoğu kez fatal bir komplikasyonudur. Olguların çoğu yeni tanı almış tip 1 diyabetli hastalardır. Çok nadiren HHD seyrinde de görülebilir. Beyin ödemi kısa sürede gelişir ve beyin sapında herniasyon olana dek ilerleyebilir. Klinik olarak:

- Baş ağrısı
- Tekrarlayan kusmalar
- Kalp hızında yavaşlama
- Kan basıncında artış
- Oksijen satürasyonunda azalma
- Solunum güçlüğü
- Nörolojik değişiklikler (huzursuzluk, iritabilite, uyuklama, inkontinens)

- Spesifik nörolojik bulgular (Örn. konvülsiyonlar, kraniyal sinir felçleri, pupilla reflekslerinde bozulma ve postür değişiklikleri)
- Şuur bozukluğu, letarji ve uyarılmada azalma ile karakterizedir.

Beyin ödeminin mekanizması:

Tam olarak bilinmemekle birlikte, DKA ya da HHD tedavisinde plazma ozmolalitesinin hızlı bir şekilde azalmasını takiben suyun ozmotik olarak merkezi sinir sistemine kayması ile açıklanmaktadır. İnsülin tedavisi de membran Na^+ pompalarını aktive ederek sorunu ağırlaştırır.

Beyin ödeminin tedavisi:

Bu hastalar entübe edilmelidir. Mannitole (0.26-1.0 g/kg) hemen başlanmalıdır. Alternatif olarak hipertonik tuzlu sıvı (%3 NaCl 5-10 ml/kg/30 dk) kullanılabilir.

- Beyin ödeminden kaçınmak için erişkin hastalarda da pediatrik hastalar gibi su ve Na^+ açıklarının hızlı bir şekilde yerine konmasından kaçınılmalı
- Serum ozmolalitesinin maksimum 3 mOsm/kg H_2O /st azalmasına müsaade edilmeli
- Özellikle HHD vakalarında glisemi 250-300 mg/dl civarında tutulacak şekilde dekstroz infüzyonu yapılmalıdır.

12.3. | LAKTİK ASİDOZ (LA)

Laktik asidoz, kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur.

12.3.1. | TANI VE KLİNİK BULGULAR

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 ile kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder.

- Kan laktat düzeyi >5 mmol/l (Normalde 0.5 - 1 mmol/l'dir. Laktat >2 mmol/l ise hiperlaktatemi kabul edilir).
- pH <7.30 bulunur.

Biguanid kullanan diyabetlilerde LA, nadir görülen bir komplikasyondur. Metformine bağlı LA insidensi çok düşüktür ($<0.003/1000$ hasta yılı). Bu vakaların çoğu, aslında metformin kullanımının kontrendike olduğu hastalardır. LA riski arttığı için aşağıda belirtilen durumlarda metformin kullanımı önerilmemektedir.

- Doku hipoksisini artıran durumlar; kontrolsüz veya tedaviye dirençli konjestif kalp yetersizliği ya da iskemik kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, ciddi enfeksiyonlar
- Ciddi karaciğer yetersizliği
- Renal fonksiyonların azaldığı durumlar; kronik böbrek hastalığı, ileri yaş (özellikle >80 yaş), şok, ciddi dehidratasyon

12.3.2. | TEDAVİ

Akut gelişen ağır LA'da prognoz, altta yatan hastalığa bağlı olarak genellikle kötüdür.

- LA olguları yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmelidir.
- Tedavinin temelini altta yatan kolaylaştırıcı faktörün ortadan kaldırılması oluşturur. Öncelikle hemodinamik stabilizasyon sağlanmalıdır ve maske ile oksijen tedavisi yapılmalıdır.
- Alkali tedavisinin yararları konusundaki tartışma ve belirsizliklere rağmen, ağır LA olan olgularda kan pH'sini yükseltmek için masif dozlarda i.v. NaHCO_3 kullanmak gerekebilir.
- Tedavide hedef 48 saatte laktat düzeyini ≤ 3 mmol/l'ye indirmektir.
- Bu hastalarda ortaya çıkabilecek su ve Na^+ yüklenmesini tedavi etmek için hemodiyaliz önerilmektedir. Hemodiyaliz ayrıca, metformine bağlı LA'da ilacın uzaklaştırılmasını sağlar.
- Piruvat dehidrogenazı uyaran *dikloroasetat* (Carbicarb) gibi alternatif ajanların tedavide kullanımları tartışmalıdır.
- En mantıklı yaklaşım LA'ya yatkın tip 2 diyabetli hastalarda riskli ilaç kullanımından kaçınmaktır.

TEMD ÖNERİLERİ

1. DKA gelişen hastalarda üniteye özgü standart tedavi protokolü uygulanmalıdır. HDD gelişen hastalarda da benzer bir tedavi protokolü uygulanmalı, ancak burada PG düzeylerine göre insülin dozları dikkatle ayarlanmalıdır (D).
2. DKA'da %0.9 NaCl, ilk 4 st ortalama 500 ml/st'ten az olmayacak hızda verilmelidir (B). Şoktaki DKA olgularında daha hızlı (1-2 l/st) sıvı verilmelidir (D). HDD'de ise hastanın gereksinimine göre i.v. sıvı verilmelidir (D).
3. DKA'lı hastalarda kısa etkili insülin, 0.1 IU/kg/st dozunda i.v. infüzyon olarak verilmelidir. İnsülin infüzyonu ketoz durumu düzelinceye (B) ve anyon açığı kayboluncaya kadar sürdürülmelidir (D).
4. DKA tedavisi sırasında hipoglisemiden korunmak için, PG 200-250 mg/dl düzeyine indiğinde i.v. dekstroz verilmeye başlanmalıdır (D).
5. SGLT2-İ kullanan ve DKA belirtileri gösteren hastalar, kan glukoz düzeyi yüksek olmasa bile DKA yönünden değerlendirilmelidir (D).

KAYNAKLAR

1. Abbas E, Kitabch, Guillermo E, et al. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1335-43.
2. Adroque HJ, Barrero J, Eknayan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. *JAMA* 1989;262:2108-13.
3. Butkiewicz EK, Leibson CL, O'Brien PC, et al. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. *Diabetes Care* 1995;18:1187-90.
4. Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with "conventional" insulin therapy. *Arch Intern Med* 1977;137:1377-80.
5. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687-93.
6. Umpierrez GE, Latif K, Stoeve J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004;117:291-6.

12.4. | HİPOGLİSEMİ

Diyabet tedavisinde sıkı glisemik kontrol sağlamanın önündeki en önemli engel, hipoglisemi riskidir. İnsülin kullanan bir hastanın tedavi sürecinde, yılda birkaç kez ciddi hipoglisemi yaşaması kaçınılmazdır. Bu nedenle insülin ile tedavi edilen her hastaya ve ailesine hipogliseminin belirtileri, korunma yolları ve tedavinin nasıl yapılması gerektiği konusunda mutlaka eğitim verilmelidir.

12.4.1. | TANI VE KLİNİK BULGULAR

- Genel olarak, nondiyabetiklerdeki hipoglisemi tanısı için *'Whipple triadı'* (glisemi <50 mg/dl bulunması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi) bulunması yeterlidir.
- Ancak pek çok diyabetli, 50 mg/dl'nin altına inmeyen PG düzeyinde de semptom hissetmekte ve tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu durum, özellikle glisemi kontrolü iyi olmayan, uzun süre hiperglisemik kalmış bireylerde görülür.
- Amerikan Endokrin Cemiyeti (The Endocrine Society), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) gibi kuruluşlar diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırının <70 mg/dl olarak kabul edilmesini önermektedirler.

Akut hipoglisemi semptomları

Adrenerjik (nörojenik, otonomik) ve nöroglükopenik olmak üzere iki ana gruba ayrılır:

1. Adrenerjik belirti ve bulgular

Otonom sinir sistemi ve adrenal medullanın aktivasyonuna bağlı olarak gelişir.

- Titreme
- Soğuk terleme
- Anksiyete
- Bulantı
- Çarpıntı
- Acıkma
- Uyuşma

2. Nöroglükopenik belirti ve bulgular

Serebral kortekse glukoz sunumunun azalmasına bağlı olarak gelişir.

- Baş dönmesi
- Baş ağrısı
- Konsantre olamama
- Konuşmada güçlük
- Halsizlik
- Konfüzyon

Sınıflama

Klinik olarak hipoglisemide hafif, orta ve ağır (ciddi) olmak üzere üç derecede gelişebilir.

Hafif hipoglisemide sadece nörojenik belirtiler vardır, orta derecedeki hipoglisemide nörojenik ve nöroglükopenik semptomlar mevcuttur.

- Hafif ve orta derecedeki hipoglisemiyi, hasta kendisi tedavi edebilir.
- Orta derecedeki hipogliseminin hafif hipoglisemiden farkı, hastanın aktivitelerini belirgin şekilde etkilemesidir.
- Ağır hipoglisemi ise hastanın dışarıdan yardım almasını ve parenteral tedavi edilmesini gerektiren ve komaya neden olabilen bir tablodur.

ADA/EASD uzmanlarından oluşan 'Uluslararası Hipoglisemi Çalışma Grubu' ise hipoglisemileri; yüksek hipoglisemi riski, klinik açıdan önemli hipoglisemi ve ciddi hipoglisemi olarak üç gruba ayırmaktadır (Tablo 12.4).

TABLO 12.4: Hipoglisemi sınıflaması

Düzy	Glisemi kriteri	Tanım
1. Yüksek hipoglisemi riski	≤ 70 mg/dL	Hızlı KH alımı ve doz ayarlaması gerektiren düşük KG
2. Klinik önemli hipoglisemi	≤ 54 mg/dL	Ciddi ve klinik olarak önemli düşük KG
3. Ciddi hipoglisemi	Spesifik eşik yok	Dışarıdan yardım alınmasını gerektirecek kadar ciddi kognitif bozukluk yaratan düşük KG

KH: Karbonhidrat, KG: Kan glukoz düzeyi.

Psödohipoglisemi: Diyabetli bireylerde tipik hipoglisemi semptomları varken kan glukoz düzeyinin >70 mg/dl ölçülmesidir. Kötü kontrollü diyabetli hastalarda görülebilir.

12.4.2. | HAZIRLAYICI FAKTÖRLER

Hipogliseminin ana nedeni mutlak veya göreceli insülin fazlalığıdır. Başlıca nedenler:

- Yanlışlıkla ya da kasıtlı olarak yüksek doz insülin ya da sekretogog ilaç alımı, yemek-egzersiz zamanlamasında uyumsuzluk
- İnsülin biyoyararlılığında artış (injeksiyonun ardından egzersize bağlı absorpsiyon artışı, anti-insülin antikoları, kronik böbrek hastalığı)
- İnsülin duyarlılığının artması (kontr-regülatuar hormon yetersizliği, kilo kaybı, fizik aktivite artışı, postpartum dönem, menstrüasyon)
- Yetersiz beslenme (geç/az öğün, anoreksiya nervosa, gastroparezi, laktasyon veya egzersiz sırasında eksik beslenme)
- Alkol ve ilaç kullanımları (insülin sekresyonunu artıran OAD tedavisine başlanması ve/veya insülin direncini azaltan OAD'lerin tedaviye eklenmesi, oral anti-diyabetik olmayan ancak SU etkisini veya insülin salınımını artıran ilaçların kullanımı)

İnsülin veya insülin sekretogog kullanan hastalarda ciddi hipoglisemi ile ilişkili risk faktörleri:

- Ciddi hipoglisemi öyküsü
- Halihazırda düşük A1C ($<6\%$)
- Hipoglisemiden habersizlik
- Uzun süreli insülin tedavisi
- Otonom nöropati
- Kronik böbrek hastalığı

- Düşük eğitim seviyesi, düşük gelir durumu
- Nörobilişsel bozukluklar

Okul öncesi çocuklar, adolesanlar, gebeler ve yaşlılar özellikle risk altındadır. Özellikle yaşlı ve çocuk hastalarda tekrarlayan ciddi hipoglisemik ataklar, çeşitli organlarda aşağıda özetlenen morbiditelere neden olabilir:

1. *Beyin:* Psikolojik (kognitif fonksiyon bozukluğu, otomatizm, davranış veya kişilik bozuklukları) ve nörolojik (koma, konvulziyon, fokal tutulum, hemipleji, ataksi, koreoatetoz, dekortikasyon) bozukluklar
2. *Kalp:* Miyokard infarktüsü, aritmiler
3. *Göz:* Vitrea kanaması, proliferatif retinopatide ağırlaşma
4. *Diğer:* Trafik, ev veya iş kazaları, hipotermi

12.4.3. | TEDAVİ VE KORUNMA

1. Bilinci açık ve yutabilen hasta

- 15-20 g glukoz (tercihen 3-4 glukoz tablet/jel, 4-5 kesme şeker veya 150-200 ml meyve suyu ya da limonata) oral yolla verilir.
- Çikolata, gofret gibi yağ içerikli ürünler kullanılmamalıdır.
- Hipoglisemik atak sonrası, hastanın öğün planında 1/2 saat içinde yemek programı yoksa ek olarak 15-20 g kompleks KH alınmalıdır.

2. Çiğneme-yutma fonksiyonları bozulmuş, şuuru kapalı hasta

- Parenteral tedavi uygulanmalıdır.
- *Glukagon injeksiyonu:* Özellikle tip 1 diyabetli hastalarda ağır hipoglisemi durumunda, hasta yakınları tarafından uygulanabilen 1 mg glukagon hayat kurtarıcı olabilir; i.v., i.m., hatta s.c. uygulanabilir. Ancak SU'ya bağlı hipoglisemilerin tedavisinde, insülin sekresyonunu artıracak için, glukagon injeksiyonu yapılması uygun değildir. Glukagon ile tedavide alınacak yanıtın geçici olduğu unutulmamalıdır. Bu sebeple hastanın klinik tablosunun ağırlığına göre, glukagon yapıldıktan sonra dekstroz infüzyonu veya oral gıda alımı planlanmalıdır.
- Hastane koşullarında ise hastaya i.v. 75-100 ml %20 (veya 150-200 ml %10) dekstroz uygulanır.
- SU grubu ilaçlara bağlı gelişen ve glukoz infüzyonu ile kontrol edilemeyen ciddi hipoglisemilerde, insülin sekresyonunu inhibe eden diazoksit veya oktreotid'in dekstroz infüzyonu ile birlikte verilmesi yararlı olabilir.

3. Korunma

- Her hipoglisemik atak tedavi edildikten sonra nedenleri gözden geçirilmeli, gerekiyorsa eğitim tekrarlanmalıdır.
- Özellikle uzun etkili klasik SU kullanımına bağlı hipoglisemi saptanan tip 2 diyabetli, yaşlı hastaların 24-48 saat süreyle hastanede izlenmesi gerekir.
- *Hipoglisemi semptomlarını hissedememe (hypoglycemia unawareness):* Uzun süreli diyabet, sıkı glisemik kontrol, yoğun alkol alımı, tekrarlayan gece hipoglisemileri, hipogliseminin ön belirtilerini hissedememe durumuna yol açabilir. Bu sebeple çocuk ve yaşlı hastalarda, ileri dönemde nefropati ve otonom nöropati olgularında, sıkı

glisemik kontrol hedeflerinden kaçınılmalıdır. Hipoglisemi semptomlarını hissedemeyen hastalarda glisemik kontrol birkaç hafta süre ile gevşetildiğinde sorun büyük ölçüde düzeltilmektedir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Hafif hipoglisemi 15 g oral KH (4 kesme şeker veya 150 ml portakal suyu ya da limonata) ile tedavi edilmelidir (B). 15 dakika sonra PG ölçülmeli, <80 mg/dl ise 15 g daha KH verilmelidir (D).
2. Orta derecede hipoglisemi 20 g oral KH (5 kesme şeker veya 200 ml portakal suyu ya da limonata) ile tedavi edilmeli, 15 dakika sonra PG ölçülmeli, <80 mg/dl ise 15 g daha KH verilmelidir (D).
3. Ciddi hipoglisemi geçirmekte olan 5 yaşın üzerindeki bilinci kapalı hastalara ev şartlarında s.c. ya da i.m. glukagon injeksiyonu yapılmalı ve acil medikal yardım istenmelidir (D).
4. Hipoglisemi riski yüksek hastaların yakınlarına glukagon injeksiyonunun nasıl yapılacağı öğretilmelidir (D).
5. Glukagon ile düzelmeyen, ciddi hipoglisemi geçirmekte olan bilinci kapalı hastalara mümkünse i.v. yoldan 10-25 g glukoz (%50 dekstroz 20-50 ml, 1-3 dakika içinde veya %20 dekstroz 50-150 ml, 5-10 dakikada) verilmelidir (D).
6. Tekrarlayan hipoglisemileri önlemek için, hipoglisemi düzeltildikten sonra ana ve ara öğünler planlanan zamanlarda verilmelidir. Eğer bir sonraki öğüne 1/2 saatten fazla bir süre varsa, 15 g KH ve protein kapsayan bir ara öğün verilmelidir (D).
7. Ciddi, tekrarlayıcı hipoglisemiler veya hipoglisemiden habersizlik sorunu yaşayan hastalarda hipoglisemi riskini azaltmak ve hipogliseminin haberci belirtilerinin yeniden fark edilebilmesi için:
 - SMBG sıklığı artırılmalı, periyodik olarak geceleri de glukoz ölçülmelidir (D).
 - Üç ayı aşmayacak şekilde daha esnek glisemik hedefler belirlenmelidir (D).
 - Sensör destekli ve düşük glukozda insülin infüzyonunu durdurma özelliği olan CSİİ (insülin pompa) tedavisi düşünülebilir (B).

KAYNAKLAR

1. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, et al. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. Diabetes Care 2016;39:1230-40.
2. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. JAMA 2013;310:1240-7.
3. Paty BW, Lanz K, Kendall DM, et al. Restored hypoglycemic counterregulation is stable in successful pancreas transplant recipients for up to 19 years after transplantation. Transplantation 2001;72:1103-7.
4. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. Arch Intern Med 1990;150:589-93.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

13.1. | MAKROVASKÜLER HASTALIK

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetlide ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır.

Akut koroner sendrom (AKS), miyokard infarktüsü (Mİ) öyküsü, stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir. ASKVH diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Ayrıca diyabetin maliyetini doğrudan ve dolaylı olarak artırmaktadır. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler (KV) risk faktörlerinin kontrolü ASKVH'yi önleme ya da geciktirmede son derece önemlidir. Özellikle çoklu risk faktörü eş zamanlı olarak kontrol edildiğinde yarar çok yüksek olmaktadır.

13.1.1. | RİSK FAKTÖRLERİ

- Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür.
- Diyabeti olan tüm hastalar KV risk faktörleri açısından yılda en az bir kez değerlendirilmeli ve gerekiyorsa tedavi edilmelidir. Bu risk faktörleri hipertansiyon (HT), dislipidemi, obezite/fazla kilolu olma, sigara, ailede erken KAH öyküsü ve albuminüri varlığıdır.

Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetli hastalar KVH açısından **çok yüksek riskli** (10 yıllık KV ölüm riski >%10) kabul edilmelidir.

- Makrovasküler hastalık (sessiz Mİ, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)
- Diğer hedef organ hasarı (özellikle nefropati ve retinopati)
- KVH açısından 3 veya daha fazla sayıda risk faktörü bulunması (yaş, HT, dislipidemi, obezite, sigara, ailede erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay)
- >20 yıl tip 1 diyabet

Diyabet süresi 10 yıl veya üzerinde olup hedef organ hasarı olmayan ve herhangi bir ek KV risk faktörü olan hastalar KVH açısından **yüksek riskli** (10 yıllık KV ölüm riski %5-10) kabul edilmelidir.

Diyabet süresi 10 yıl altında olan ve herhangi bir risk faktörü olmayan 35 yaş altında tip 1 diyabetli veya 50 yaş altı tip 2 diyabetli hastalar KVH açısından **orta riskli** (10 yıllık KV ölüm riski %1-5) kabul edilmelidir.

13.1.2. | KORONER ARTER HASTALIĞI TARAMASI

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), 'Diyabetlilerde Standart Bakım Kılavuzu'nda, KV sonlanımlarda düzelme sağlayamayacağı için, asemptomatik diyabetli bireylerde KAH açısından tarama yapılmasını önermemektedir. Buna karşılık Avrupa ekolü, diyabetli bireylerde KAH açısından rutin değerlendirme yapılmasını tavsiye etmektedir.

Hastanın atipik kardiyak şikayetlerinin (açıklanamayan dispne, göğüste sıkıntı hissi vb.) olması, karotisler üzerinde üfürüm duyulması, geçirilmiş geçici iskemik atak (TIA) öyküsü veya intermitan kladikasyo olması KAH açısından araştırılmayı gerektirir.

Koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli kişilerin belirlenmesi için yapılacak değerlendirmelerde, KV öykü (dispne, göğüs ağrısı), yaşam tarzı düzensizliği (sigara, sedanter yaşam, dengesiz beslenme), uzun diyabet süresi, empotans öyküsü, abdominal obezite, lipid profili, KB değeri, periferik arter hastalığı ve retinopati varlığı, glisemik kontrol derecesi, EKG, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı (AKO) ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) dikkate alınmalıdır.

Diyabetli hastalarda KAH taraması istirahat EKG'si ile yapılmalıdır. Semptomları veya diğer eşlik eden hastalıkları olan kişilerde stres testi yapılmalıdır. Stres testinde iskemi saptanan ya da semptomları ortaya çıkan hastalar kardiyoloğa sevk edilmelidir. 40 yaş üzeri diyabetli hastalarda KV risk değerlendirme için koroner arter kalsiyum ölçümü de kullanılabilir.

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLERİ

1. Tip 2 diyabette KAH riskini azaltmak için glisemik kontrol sağlanması yanında, multifaktöryel yaklaşım tarzı (yaşam tarzı değişimi, lipid ve KB kontrolü ve anti-agregan kullanımı, ayrıca sigara gibi zararlı etkenlerden uzak durulması) benimsenmelidir (D).
2. Aşağıdaki özellikleri olan diyabetli hastalarda istirahat EKG'si çekilmeli ve 3 yılda bir tekrarlanmalıdır (D):
 - Yaş >40
 - Diyabet süresi >15 yıl ve yaş >30 yıl
 - Uç organ hasarı (mikro veya makrovasküler)
 - ≥1 KVH risk faktörü (sigara, HT, ailede erken KVH öyküsü, KBH, obezite)
3. Aşağıdaki hasta gruplarında KAH taraması için ilk test olarak eforlu EKG yapılmalıdır.
 - Tipik veya atipik kardiyak belirtiler (açıklanamayan dispne, göğüste sıkıntı) (C).
 - Periferik arter hastalığı (ayak bileği/brakiyal indeks oranının bozulması) (D).
 - Karotis arterleri üzerinde üfürüm duyulması (D).
 - Geçici iskemik atak (D).
 - İnme (D).
 - İstirahat EKG'sinde anormallik (C).
 - Koroner arter kalsifikasyon skorunda yükseklik (C).
4. İstirahat EKG'sinde sol dal bloğu, ST-T bozukluğu bulunan hastalarda, eforlu EKG yerine farmakolojik (örneğin dipiridamol) stres ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme istenmelidir (D).
 - Ayrıca, efor testi yapılması gereken fakat obezite, sedanter yaşam, nöropati, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak gibi çeşitli nedenlerle efor kapasitesi kısıtlı olan hastalarda da farmakolojik stres ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme yapılmalıdır (C).
5. Stres testlerinde iskemisi bulunan, egzersiz kapasitesi düşük hastalar kardiyoloğa sevk edilmelidir (D).

KAYNAKLAR

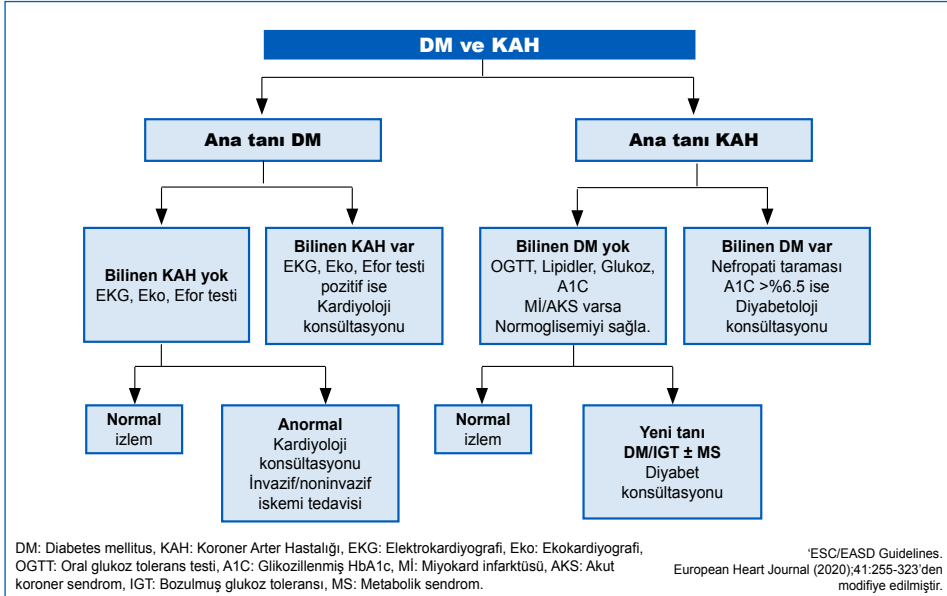
1. Bacci S, Vilella M, Vilella A, et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. Eur J Endocrinol 2002;147:649-54.
2. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. Lancet 2006;368:29-36.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255-323.
4. Lievre MM, Moulin P, Thivolet C, et al; DYNAMIT investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and metaanalysis assessing the effectiveness of systematic screening. Trials 2011;12:23.
5. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. Lancet 2018;392:477-86.
6. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. J Nucl Cardiol 2004;11:171-85.
7. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care 2004;27:1954-61.
8. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. Eur Heart J 2004;25:543-50.

13.1.3. | KLİNİK TABLO

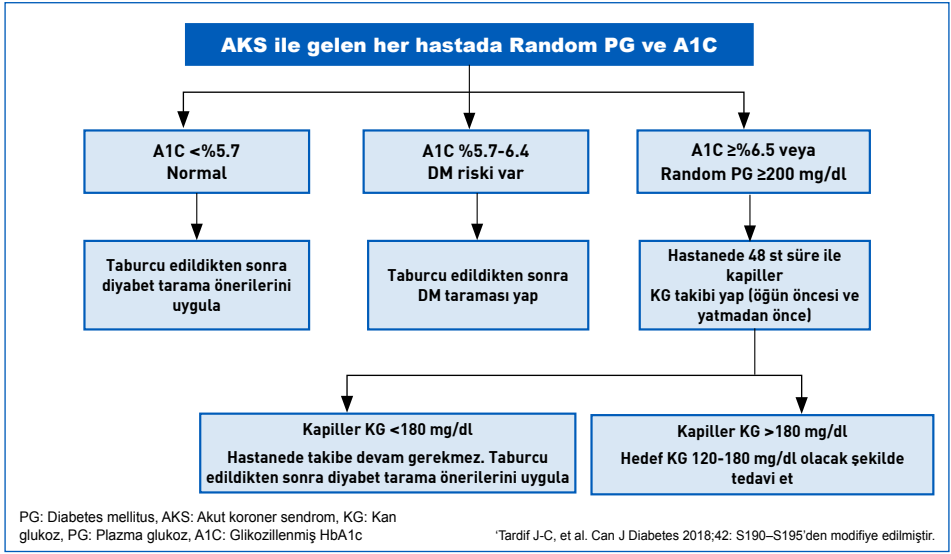
Hastalarda aşağıdaki klinik özelliklerin birkaçı bir arada bulunabilir:

- Klasik anginal semptomlar (göğüs, sol kol, omuz ve çenede ağrı ve huzursuzluk, nefes darlığı, soğuk terleme)
- Miyokard infarktüsü: Diyabetlilerde 'sessiz' Mİ daha sık görülür.
- Dislipidemi: Diyabet primer KVH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir.
- Periferik damar hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

Akut koroner sendrom nedeniyle yoğun bakım ünitelerine başvuran KAH hastalarının yarısından çoğunda BGT veya yeni diyabet saptanmaktadır. Diyabet veya KAH olan hastalarda diğerinin araştırılması sırasında izlenecek algoritma Şekil 13.1'de görülmektedir.



ŞEKİL 13.1: Diyabet ve koroner arter hastalığı hastalarında araştırma algoritması



ŞEKİL 13.2: Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda tip 2 diyabet araştırması algoritmi

Bilinen diyabeti olmayan ve AKS belirtileri ile başvuran hastaların bir kısmında başlangıçta stres hiperglisemisi mevcut olabilir. Bu hastalarda hiperglisemi birkaç gün içinde gerileyebilir. Bu sebeple AKS ön tanısı ile acil kliniğe veya hastaneye başvuran her hastada random PG ve A1C ölçülmelidir. Şekil 13.2’de gösterildiği gibi:

- A1C <%5.7 ve yoğun bakım ya da hastane izleminde PG düzeyleri normal sınırlarda bulunan hastalar hastaneden taburcu olduktan sonra rutin diyabet tarama önerilerine göre izlenmelidir.
- A1C %5.7-6.4 aralığında olan hastalara, taburcu edildikten sonra diyabet taraması yapılmalı ve diyabet açısından riskli bulunmayanlar rutin diyabet tarama programına göre takip edilmelidir.
- A1C ≥%6.5 veya random PG ≥200 mg/dl bulunan hastalarda, 2 gün boyunca her öğün öncesi ve gece yatma zamanında olmak üzere kapiller kan glukoz takipleri yapılmalıdır.
 - Kapiller glukoz sonuçları tümüyle <180 mg/dl olan hastalarda rutin diyabet tarama programına uygun hareket edilmelidir.
 - Kapiller glukoz düzeyleri >180 mg/dl olan hastaların hedef PG düzeyleri 120-180 mg/dl olacak şekilde uygun tedavi verilmelidir.

13.1.4. | DİYABETLİ HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER KORUMA

Diyabet hastalarında KAH’dan primer ve sekonder korunmaya yönelik genel yaklaşım biçimi aşağıda özetlenmiştir:

Yaşam tarzı değişimi

Bu hastalarda vücut ağırlığı için hedef belirlenmeli; hastaların bu hedefe ulaşmaları ve sürdürmeleri için sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişimi programlarını uygulamaları sağlanmalıdır.

Glisemik kontrol

- Asemptomatik hastalarda, 10 yıllık KVH risk durumuna göre uygun tedavi yapılmalıdır.
- KAH riskli olan diyabetli hastalarda, optimal glisemik kontrol ($A1C < 7\%$) hedeflerinin sağlanmasına çalışılmalıdır. Ancak, ACCORD, ADVANCE ve VADT gibi çalışmaların sonuçları, tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrolün makrovasküler olay riskini azaltmadığını, aksine ciddi hipoglisemi riskindeki artışa bağlı olarak makrovasküler olay ve mortalite riskini artırabileceğini ortaya koymuştur. Bu sebeple, özellikle ileri yaşta, uzun süreli diyabetli, komorbiditeleri ve hipoglisemi riski yüksek olan tip 2 diyabetlilerde daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.

Anti-trombosit tedavi

- 10 yıllık KV olay riski $> 10\%$ olan diyabetlilerde, primer koruma amacı ile aspirin (80-150 mg) verilmelidir. Diyabet dışında en az bir ilave KV risk faktörü (ailede KV hastalık öyküsü, HT, sigara, dislipidemi ve albuminüri) bulunan yaşı 50'den büyük olan hastalar bu gruba girer.
- KV riski düşük (10 yıllık KV olay riski $< 5\%$ olan) kişilerde aspirin önerilmez.
- Orta derecede riskli (10 yıllık KV risk $5\%-10\%$) bulunan ve kişilerde klinik tabloya göre aspirin kullanımına karar verilebilir.

Son yıllarda aspirinin diyabetli hastalarda primer korumada yararı ile ilgili çelişkili sonuçlar alınmıştır. Ayrıca özellikle gastrointestinal kanama olmak üzere majör kanama riskinde artış ile ilişkili olduğu da bilinmektedir. Bu nedenlerle;

- KVH riski yüksek diyabetli hastalarda, hasta ile yararı ve artmış kanama riski konuşularak, primer koruma amacı ile aspirin (75-150 mg) verilmesi düşünülebilir.
- ≥ 50 yaş, bilinen KVH olmayan diyabetli hastalarda en az bir ek KVH risk faktörü varsa (ailede KV hastalık öyküsü, HT, sigara, dislipidemi ve albuminüri) ve kanama riski artmamışsa (yaşlı hastalar, anemi, renal hastalık, vb) düşük doz (75-150 mg) aspirin kullanılabilir. 70 yaş üstü hastalarda kanama riskinin daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.
- < 50 yaş, ek KVH risk faktörü olmayan hastalarda aspirin önerilmez. < 50 yaş, KVH açısından orta riskli hastalarda klinik tabloya göre aspirin kullanımına karar verilebilir.
- Diyabeti ve ASKVH olanlarda sekonder koruma amacı ile aspirin (75-150 mg) verilmelidir.
- Aspirine alerjisi olan kişilerde klopidoğrel (75 mg) kullanılabilir.
- Akut koroner sendrom geçirmiş kişilerde aspirin ve klopidoğrel, 1-2 yıl kadar birlikte kullanılabilir.
- Düşük doz aspirin kullanıldığında gastrointestinal kanamadan korunmak için proton pompa inhibitörü verilmesi düşünülmelidir.

β -bloker tedavisi

Daha önce Mİ geçirmiş ya da cerrahiye verilecek hastaların tedavisine β -bloker eklenmelidir. Geçirilmiş Mİ olan bireylerde β -bloklere olaydan sonra en az 2 yıl devam edilmelidir.

Statin tedavisi

Statin tedavisi Bölüm 17'de anlatılmıştır.

Kan basıncı kontrolü

KVH açısından düşük riskli diyabet hastalarında KB hedefleri sistolik < 140 , diyastolik < 90

mmHg olmalıdır. KVH bulunan veya KVH riski yüksek olan hastalarda bu hedef <130/80 mmHg olmalıdır (Bknz. Bölüm 16).

ACE-İ/ARB tedavisi

- Klinik makrovasküler hastalığı olan
- Yaşı >54 ve KVH risk faktörü veya hedef organ hasarı olan diyabetli hastalarda başlanmalıdır.
- Doğurganlık çağında olan ve etkin kontrasepsiyon yöntemlerinden birini kullanmayan kadınlarda, ACE-İ, ARB ya da statin kullanımından kaçınılmalıdır.

13.1.5. | DİYABET VE KALP YETERSİZLİĞİ

Tip 2 diyabetlilerin %50'sinde kalp yetersizliği gelişebilir. Diyabetlilerde genellikle ilk ilaç olarak tercih edilen metformin; stabil kalp yetersizliği bulunan eGFR >30 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda kullanılabilir. Buna karşılık tiazolidindion grubu ilaçların (ör. PİO) kalp yetersizliği riskini artırdığı bilinmektedir. Bu sebeple kalp yetersizliği olan veya kalp yetersizliği riski bulunan hastalarda PİO kullanımından kaçınılmalıdır. Tedaviye dirençli ciddi konjestif kalp yetersizliğinde, metformin kontrendikedir. Konjestif kalp yetersizliği, ağır koroner yetersizliği veya ödem riski bulunan veya yoğun insülin tedavisi uygulanan hastalarda, mecbur kalmadıkça TZD grubu ilaçlar kullanılmamalıdır.

DPP4-İ grubu ilaçlardan saksagliptinin uzun süreli KV güvenliliğinin araştırıldığı SAVOR-TIMI 53 çalışmasında kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlarda, plaseboya göre, anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, alogliptinin kullanıldığı EXAMINE çalışmasında da kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlarda plaseboya göre sayısal artış olduğu dikkati çekmiştir. TECOS çalışması, sitagliptin ile kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskinin artmadığını ortaya koymuştur. Buna karşılık SGLT2-İ grubu ilaçlardan empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozin ile kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatma riskinin azaldığı bildirilmiştir.

13.1.6. | ANTİ-HİPERGLİSEMİK İLAÇLAR VE KARDİYOVASKÜLER GÜVENLİK

Klasik OAD'ler (SU ve metformin) ile yüksek KV riski olan tip 2 diyabetli hastalarda yapılmış randomize-kontrollü, uzun süreli KV güvenlik çalışmaları mevcut değildir.

2007 yılında TZD grubu ilaçlardan rosiglitazonun KV olay ve KV ölüm riskini artırdığına yönelik meta-analizler yayımlanmış ve sonrasında ilaç, dünyanın pek çok ülkesinde kullanımdan kaldırılmıştır. Buna karşılık aynı gruba mensup PİO ile yapılan çalışmaların yakın zamanlı bir meta-analizinde, PİO'nun birleşik major KV olay (Mİ ve inme) riskini anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Ancak sonlanımlar ayrı ayrı incelendiğinde, KV ölüm, Mİ ve inme riskindeki azalmalar anlamlı bulunmamıştır. Aslında sonuçları 2005 yılında yayınlanan PROactive çalışmasında da makrovasküler olay kanıtları olan tip 2 diyabetli hastalarda PİO ile sekonder sonlanım (herhangi bir nedenle ölüm, nonfatal Mİ, inme) riskinde anlamlı azalma görülümüşse de tek tek sonlanımlarda anlamlı bir risk azalması saptanmamıştır.

Rosiglitazon deneyimi sonrasında, FDA ve EMA tarafından diyabet tedavisinde kullanılacak yeni ilaçların randomize-kontrollü, uzun süreli KV güvenlik çalışmalarının yapılması istenmektedir. DPP4-İ grubu ilaçlardan saksagliptin, alogliptin, sitagliptin ve linagliptinin yüksek KV riskli hastalarda kullanıldığı, sırası ile SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS ve CARMELINA çalışmalarında bu grup ilaçların KV riski artırmadığı bildirilmiş, plaseboya göre de kardiyovasküler yarar açısından üstünlükleri olmadığı görülmüştür.

GLP-1A grubundan liksisenatid ile yapılan ELIXA ve eksenatid haftalık formu ile yapılan EXSCEL çalışmalarında KV riski yüksek hastalarda bu ilaçların KV olayları artırmadığı,

fakat plaseboya da üstün olmadıkları gösterilmiştir. Bununla birlikte ekstenatid ile tüm nedenlerden ölüm anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Aynı gruptan liraglutid ile yapılan LEADER ve semaglutid ile yapılan SUSTAIN-6 çalışmalarında, birleşik KV sonlanım (KV ölüm, nonfatal Mİ, nonfatal inme) riskinde anlamlı azalma görülmüştür. Sonuçlar ayrıntılı olarak gözden geçirildiğinde; liraglutid'in KV ve tüm nedenlere bağlı ölüm ile Mİ risklerini; semaglutid'in ise nonfatal inme ve revaskülarizasyon risklerini anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Haftada bir albiglutid ile yapılan HARMONY çalışmasında ise birleşik KV sonlanım ve Mİ açısından anlamlı risk azalması görülmüştür. REWIND çalışmasında KV hastalığı olan veya KV hastalık riski olan diyabetli hastalarda haftada bir dulaglutide plasebo ile karşılaştırılmış ve birleşik KV sonlanımında azalma saptanmasına karşın tüm nedenlerden ölüm benzer bulunmuştur.

SGLT2-İ grubu ilaçlardan empagliflozinin kullanıldığı EMPA-REG ve canagliflozin'in kullanıldığı CANVAS/CANVAS-R ve CREDENCE çalışmalarında benzer şekilde birleşik (3'lü) KV sonlanım (KV ölüm, nonfatal Mİ, nonfatal inme) riskinde anlamlı azalma saptanmıştır. KV sonlanım sonuçları ayrıntılı olarak gözden geçirildiğinde; empagliflozin ve canagliflozin'in kardiyovasküler ölüm ve herhangi bir nedene bağlı ölüm risklerini azalttığı görülmüştür. Dapagliflozin ile yapılan DECLARE-TIMI çalışmasında ise dapagliflozinin birleşik KV sonlanım üzerinde plaseboya üstün olmadığı gösterilmiş, fakat kardiyovasküler ölüm riski daha düşük bulunmuştur. Bütün bu çalışmalarda empagliflozin, canagliflozin ve dapagliflozinin kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılma riskini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (Bknz. Bölüm 7 ve 9).

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLERİ

1. Diyabet komplikasyonlarının önlenmesinde öncelik, kapsamlı ve çok yönlü bir yaklaşım ile KV riskin azaltılmasına verilmelidir (Tüm diyabetli hastalar için: D, 40 yaş üzeri, mikroalbuminürisi bulunan tip 2 diyabetli hastalar için: A).
2. Diyabetli hastalarda KV riski azaltmak için aşağıdaki yaklaşım benimsenmelidir:
 - Yaşam tarzı değişimi (sağlıklı kiloya ulaşılması ve bunun sürdürülmesi, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması) (A).
 - Optimal KB kontrolü
 - Optimal glisemik kontrol
3. Eşlik eden diğer risk faktörleri tedavi edilmelidir.
 - Diyabetlide KB hedefi <140/90 mmHg olmalıdır. HT tedavisi için ACE-İ veya ARB tercih edilmelidir.
 - Diyabetli hastalarda, KV risk değerlendirmesine göre statin verilmelidir.
4. KV açıdan yüksek riskli kabul edilen diyabetli hastalar, vasküler koruma için uygun görülen dozlarda ACE-İ veya ARB kullanılmalıdır [vasküler hastalığı bulunan hastalar için: A, diğer yüksek riskli hastalar için: B].
5. Stabil KV hastalığı bulunan diyabetli kişilere düşük doz aspirin (75-150 mg/gün) verilebilir (A).
6. Aspirini tolere edemeyen kişilere Klopidoğrel (75 mg/gün) verilmesi düşünülebilir (D).
7. KV olaylara karşı primer koruma amacı ile anti-trombosit tedavi uygulanması kararı, hastaların klinik açıdan bireysel olarak değerlendirilmesine göre verilmelidir (D).
8. KVH olan tip 2 diyabetli hastalarda kontrendikasyon yoksa, SGLT2-İ ve GLP-1A grubundan KV güvenliliği kanıtlanmış antihiperglisemik ilaçlar tercih edilmelidir (A).
9. SGLT2-İ grubu ilaçların kalp yetmezliği için hastaneye yatış riskini azalttığı gösterildiği için kalp yetmezliği riski bulunan hastalarda tercih edilebilir (A).

KAYNAKLAR

1. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93.
2. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:121-30.
3. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-42.
4. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018;392:1519-29.
5. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:1228-39.
6. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-44.
7. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-22.
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-22.
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-57.
10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019;380:2295-306.
11. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-57.
12. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. JAMA 2019;321:69-79.
13. 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 2013;369:1317-26.
14. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003;362:782-8.
15. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253-9.
16. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.
17. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327-35.
18. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347-57.
19. Zannad F, Cannon CP, Cushman DP, et al.; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015;385: 2067-76.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; for the EMPA-REG OUTCOMES Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.

13.1.7. | PERİFERİK ARTER HASTALIĞI

Periferik arter hastalığı, aorta, koroner arterler ve intrakranial arterler dışındaki tüm arterleri etkileyen durumlar olarak tanımlanır. Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığı riski 2 kat artmıştır.

Karotid arter hastalığı olan diyabetli hastalarda tanı ve tedavi diyabeti olmayan hastalarla benzerdir.

Alt ekstremitte arteriyel hastalığı diyabetin sık görülen bir vasküler komplikasyonudur.

Klinik bulgular progresif daralmaya bağlı intermitan klaudikasyon, istirahatatta ağrı, ülserasyon ve gangrenidir.

Periferik arter hastalığı tarama ve tanı

- Diyabetli hastalarda yılda bir hikaye, semptom değerlendirmesi ve nöropati muayenesi ile alt ekstremitte arteriyel hastalık taraması yapılmalıdır

- Alt ekstremitte arteriyel hastalık taraması için ayak bileği-brakial basınç indeksi (ABI) kullanılmaktadır.

- Tipik veya atipik alt ekstremitte semptomları olan hastalarda ilk basamakta bu yöntem önerilir.

- Semptomu olmayan diyabetli hastalarda ABİ ile tarama yapılması tartışmalıdır. 50 yaş üstü tüm diyabetlilerde ve 50 yaş altında olup periferik arter hastalığı için ek risk faktörü (sigara, HT, dislipidemi, diyabet süresi >10 yıl) olanlarda semptom olmasa da ABİ ile tarama öneren ekoller olmakla birlikte tedavi ve klinik sonuçları üzerinde etkisi olmadığı için rutin kullanımını önermeyen ekoller de vardır

- ABİ ≤ 0.90 olması alt ekstremitte arteriyel hastalık düşündürür. Bununla birlikte diyabetli hastalarda tanınal değerinin daha düşük olduğu bilinmelidir. ABİ >1.4 ise ayak başparmağı-brakiyal indeks (toe-brachial index: TBI) ve dupleks US gibi diğer noninvazif testler yapılmalıdır.

Periferik arter hastalığı tedavisi

Diyabetli hastalarda alt ekstremitte arteriyel hastalığa yaklaşım ve medikal tedavi genel popülasyonla benzerdir. Bu yaklaşımlar;

- Sigaranın bırakılması
- Diyet ve egzersiz
- Antiplatelet tedavi
- Kan basıncı kontrolü
- Glisemik kontrol
- Lipid düşürücü tedavidir.
- Ciddi kanama riski olan hastalar dışında düşük doz rivaroxaban ve aspirin düşünülebilir.

İntermitan klaudikasyonu olan hastalar egzersiz programına alınmalıdır.

Kronik iskemi varsa revaskülarizasyon düşünülmelidir. Revaskülarizasyon öncesi BT veya MR anjiyografi ile damar yapısı değerlendirilmelidir.

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığı sıklığı artmıştır ve daha yaygın ve ciddi tutulum ile prezente olur.
2. Diyabetli hastalar en az yılda bir kez hikaye, semptom ve nöropati muayenesi ile alt ekstremitte arteriyel hastalık açısından taranmalıdır (C).
3. Tipik veya atipik alt ekstremitte semptomları olan diyabetli hastalarda arteriyel hastalık taraması için ankle-brakiyal indeks kullanılır.
4. Semptomu olmayan diyabetli hastalarda 50 yaş üstünde ve 50 yaş altı olup ek periferik arter hastalığı risk faktörü olanlarda ankle-brakiyal indeks ile tarama yapılabilir.
5. Diyabetli hastalarda karotid arter hastalığı ve alt ekstremitte arteriyel hastalığa yaklaşım genel popülasyonla benzer şekilde risk azaltılması (sigara kesilmesi, antiplatelet tedavi, kan basıncı kontrolü, kan glukoz kontrolü, statin tedavisi) ve gerektiğinde revaskülarizasyondur.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003; 26:3333.
2. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet 2013; 382:1329.
3. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2017; 69:e71.
4. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for peripheral artery disease and cardiovascular disease risk assessment with the ankle-brachial index in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2013; 159:342.

13.2. | MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

13.2.1. | RETİNOPATİ

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli körlük nedenidir.

Tarama

1. Tip 1 diyabetli hastalarda retinopati taraması, tanıdan 5 yıl sonra başlayarak yılda bir yapılmalıdır. Çocuklukta başlayan vakalarda ise puberteden ya da 15 yaşından itibaren yılda bir retinopati taraması yapılması önerilmektedir.
2. Tip 2 diyabetlilerde, tanıda retinopati taraması yapılmalı; başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normalse, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse, takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir.
3. Gebelik planlayan veya gebe olan diyabetli kadınlarda, kapsamlı bir görme ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Muayene her trimesterde tekrarlanmalı ve retinopatinin derecesine göre postpartum en az bir yıl takip edilmelidir.
4. Bazı ülkelerde eğitilmiş kişilerce çekilen retinal fotoğrafların göz hastalıkları uzmanları tarafından değerlendirilmesi şeklinde uzaktan tarama yapılmaktadır. Bu yöntemin diyabetik retinopati taraması için uygun olduğu ve ulaşılabilirliği artırdığı belirtilse de ülkemizde böyle bir uygulama yaygın değildir.

Klinik değerlendirme

Dilate edilmiş pupillalarda, indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirilir. Diyabetik retinopati klinik olarak 2 evrede incelenir.

1. *Non-proliferatif retinopati*: Mikroanevrizmalar, sert eksüdalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)
2. *Proliferatif retinopati*: Patolojik preretinal neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, frajil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.

Diyabetik retinopatinin önemli bir diğer klinik bulgusu maküla ödemi. Maküla ödemi, kan-retina bariyerinde bozulma nedeniyle makülada difüz veya fokal vasküler sızma görülmesidir. Sıvının nöral retina sızması anormal retinal kalınlık ve çoğunlukla makülada ödeme neden olur. Diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde görülebilir ve görme keskinliğinde azalma yol açar

Maküla ödemi, proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glom diyabetik retinopate en önemli görme kaybı nedenleridir.

Erişkin diyabetlilerde diyabetik retinopati değerlendirmesi Tablo 13.1’de özetlenmiştir.

Korunma ve tedavi

Glisemi kontrolü: Optimal glisemik kontrolün sağlanması, diyabetik retinopati riskini azaltır veya retinopati gelişim sürecini yavaşlatır.

Kan basıncı kontrolü: Retinopati riskini azaltmak veya gelişim sürecini yavaşlatmak için optimal KB kontrolü sağlanmalıdır.

3. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. JCI Insight. 2017;2(14). pii: 93751.
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. EarlyTreatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
5. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomized controlled trial. Lancet 2007;370:1687-97.
6. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1989;107:237-43.
7. Klein R, Klein BEK, 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. 1984;102:520-6.
8. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. Arch Ophthalmol 1989;107:244-9.
9. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. VII. Diabetic nonproliferative retinal lesions. Ophthalmology 1987;94:1389-1400.
10. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology 2012;119:789-801.
11. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: The RESTORE extension study. Ophthalmology 2014;121:1045-53.
12. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment Study findings. Ophthalmology 1978;85:82-106.
13. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Study report 5. Arch Ophthalmol 1990;108:958-64.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
15. Wang W, Lo AC. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. Int J Mol Sci. 2018;19(6). pii: E1816.

13.2.2. | NEFROPATİ (DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI)

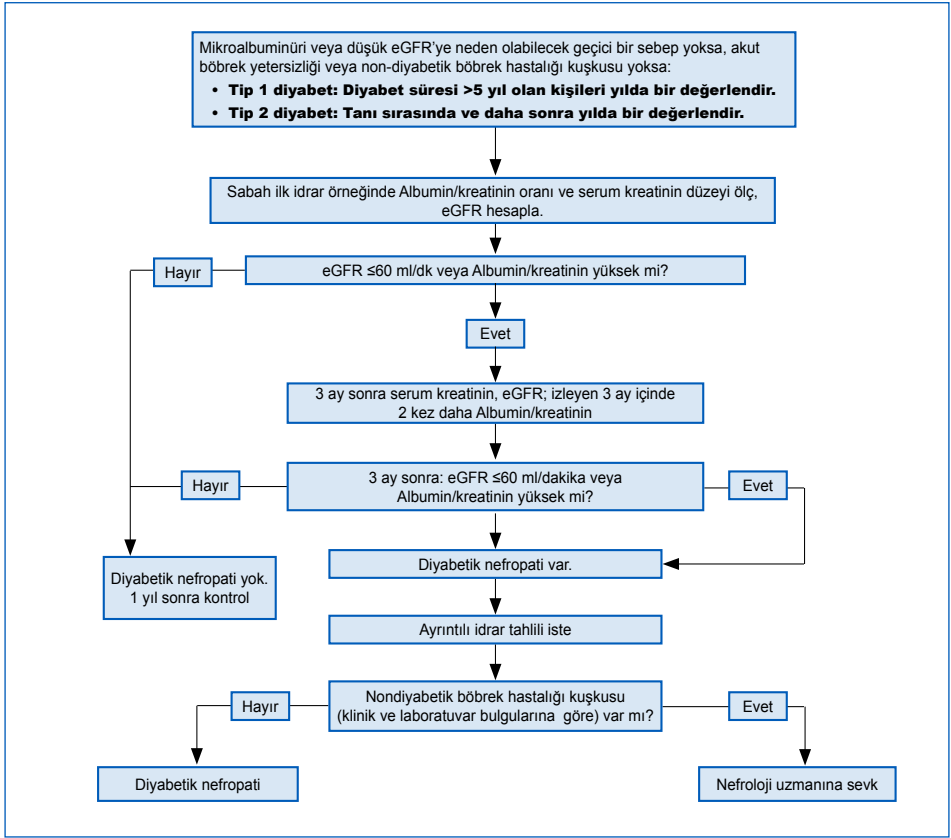
Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz sonuçlarına dikkat çekmek için artık nefropati yerine 'diyabetik böbrek hastalığı' teriminin kullanılması önerilmektedir. Erişkin diyabetli hastalarda böbrek hasarının nasıl değerlendirileceği Şekil 13.3'de özetlenmiştir.

Tanı

- Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ile birlikte eGFR'nin hesaplanması gerekir.
- Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalıdır.
- Sürekli bir işlevi yansıttığı için, artık albuminürinin, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri şeklinde kategorize edilmesine gereksinim yoktur. İdrarda albumin/kreatinin oranının <30 mg/gr olması normal, ≥30 mg/gr olması yüksek idrar albumin atılımı olarak tanımlanır.
- Ayrıca, serum kreatinin düzeyi ölçülerek MDRD, CKD-EPI veya Cockcroft-Gault formüllerinden eGFR hesaplanmalıdır (Mikroalbuminüri değerlendirmesi ve eGFR hesabı daha önce 'Diyabetik hastalarda standart bakım ilkeleri' başlığı altında anlatılmıştır). Bknz. Bölüm 2.
- 3-6 aylık zaman aralığında bakılan 3 idrar örneğinde albumin/kreatinin oranının en az 2'sinin anormal olması albüminüri tanısı koydurur.

Tarama

- Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez,
- Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır.
- Mikroalbuminüri gelişen hastalarda diyabetik nefropatinin progresyonunu izlemek için idrar albumin/kreatinin oranı daha sık ölçülmelidir.



ŞEKİL 13.3: Erişkin diyabetli hastalarda diyabetik böbrek hastalığının değerlendirmesi

Mikroalbuminüriye veya GFR düşüklüğüne sebep olabilecek geçici sorunlar (kontROLSÜZ HT, üriner infeksiyon, hipovolemi, egzersiz, ateş, belirgin hiperglisemi, dekompanse kalp yetmezliği vb.) varsa, bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılmamalıdır.

Evreleme ve prognoz

Nefropatinin en önemli sonucu, son-dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır. Diyabetli hastalarda kronik böbrek yetersizliği, non-diyabetik hastalardaki gibi, idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre belirlenmiş böbrek hasarına dayanarak aşağıda belirtilen eGFR evrelerine göre değerlendirilir:

1. **Evre:** eGFR ≥ 90 ml/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
2. **Evre:** eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
3. **Evre:** eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
4. **Evre:** eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

5. **Evre:** eGFR <15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes-KDIGO) çalışma gurubunun 2012 yılında yayınladığı kılavuzda GFR ve albuminüri düzeylerine göre belirlenen KBH prognozu Tablo 13.2’de gösterilmiştir.

Tablo 13.2: GFR ve albuminüri kategorilerine göre KBH prognozu (KDIGO 2012)

				Persistan albuminüri kategorileri		
				Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR kategorileri (ml/dk/1.73 m ²) Tanım ve aralık	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta-ciddi derecede azalmış	30-44			
	G4	Ciddi derecede azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetersizliği	<15			

Yeşil: Düşük risk (başka nedenli böbrek hastalığı yoksa, KBH yok), Sarı: Orta derecede artmış risk, Turuncu: Yüksek risk, Kırmızı: Çok yüksek risk

Kaynak: KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1-150

Kronik böbrek yetersizliği bulunan diyabetli hastalarda 3-6 ayda bir, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı ile birlikte eGFR’nin hesaplanabilmesi için serum kreatinin ölçümü yapılması gereklidir.

Klinik

- Hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir.
- Özellikle eşlik eden diyabetik retinopati yoksa, GFR diyabet süresi ile uyumsuz olarak çok düşük ise veya hızla azalan GFR varsa, hızlı artan proteinüri veya nefrotik sendrom gelişmişse, tedaviye refrakter HT varsa, idrar sedimenti zengin ise, semptom ve bulgular diğer bir sistemik hastalığı düşündürüyorsa, ACE-İ ya da ARB başladıktan sonraki 2-3 ay içinde GFR %30’dan fazla azalmışsa, diyabetik nefropati dışı kronik böbrek yetersizliği nedenleri araştırılmalıdır.

Korunma ve tedavi

Glisemi kontrolü: Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda nefropatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için, glisemik kontrolün en iyi şekilde sağlanması hatta gerekirse yoğun diyabet tedavisi yapılması gereklidir. Son yıllarda kullanıma giren bazı antidiyabetik ajanların diyabetli hastalarda hiperglisemi kontrolü ötesinde renal fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. EMPA-REG OUTCOME çalışmasında empagliflozinin, CANVAS ve CREDENCE çalışmalarında canagliflozinin, DECLARE-TIMI çalışmasında ise dapagliflozinin nefropati gelişimini veya kötüleşmesini anlamlı şekilde azalttıkları gösterilmiştir. GLP-1 agonistlerinin kullanıldığı LEADER ve SUSTAIN çalışmaları ise sırasıyla liraglutide ve semaglutide ile yeni veya kötüleşen nefropatide azalma olduğunu

bildirmiştir. Bu çalışmaların bazılarında özellikle nefropatisi olan diyabetli bireyler ayrı analiz edilmiş ve benzer sonuçlar alınmıştır. Kronik böbrek yetersizliği (KBY) ve KVH riskini azaltmalarından dolayı özellikle SGLT2-İ grubu ilaçlar ve GLP-1RA grubundaki bazı ilaçlar hafif ve orta derecede nefropatide verilebilir.

Optimal KB kontrolü: KB kontrolü sağlanması, diyabetik nefropati riskini azaltır ve ilerlemesini yavaşlatır. KB <140/90 mmHg olmasının KBY'nin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Hasta bazında <130/80 mmHg gibi daha düşük hedefler belirlenebilir.

Mikroalbuminüri: Diyabet hastalarında KB normal, mikroalbuminüri yok (albumin/kreatinin <30 mg/g ise) ve eGFR normalse nefropatiden primer korunma amacı ile ACE-İ veya ARB kullanılması önerilmemektedir.

- Albumin/kreatinin oranı persistan olarak yüksek (30-299 mg/g) ise, HT olmasa bile, kronik böbrek hastalığını geciktirmek için ACE-İ veya ARB verilmesi düşünülebilir. Fakat bu yaklaşımın renal sonlanımı iyileştirdiğine dair kesin kanıt yoktur.
- Albumin/kreatinin oranı ≥ 300 mg/g ise ACE-İ veya ARB verilmelidir.
- İlave klinik yarar sağlayamayacağı için ACE-İ ve ARB'nin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
- ACE-İ/ARB veya diüretik kullanan hastalarda, tedaviye başladıktan 1-2 hafta sonra veya doz titrasyonu yapıldığında, ayrıca akut hastalık durumlarında serum kreatinin ve potasyum düzeyine bakılmalıdır. Eşlik eden hipovolemi yoksa serum kreatinin seviyesinde $< \%30$ artma ACE-İ/ARB kesilmesini gerektirmez.
- Gebe kalması muhtemel kadınlara, fetusta malformasyona sebep olabilecekleri için ACE-İ veya ARB verilmemeli, bu grup ilaçları kullanan kadınlarda gebelik planlanıyorsa, ilaçlar konsepsiyondan 2 ay önce kesilmelidir.
- Ateşli hastalıklar veya diyare gibi akut hastalık durumlarında, özellikle intravasküler volüm azalmasından kuşku duyulduğunda, ACE-İ/ARB ve diüretik tedavileri kesilebilir.

Böbrek yetersizliği: Kronik böbrek yetersizliği gelişen diyabetlilerde, sodyum ve su retansiyonu, hiperpotasemi ve HT kontrolü için tiazid grubu diüretikler kullanılabilir. Tiazidlerin yetersiz kaldığı durumlarda furosemide geçilebilir veya ciddi sodyum ve su retansiyonu ya da hiperpotasemisi olan vakalarda tiazid ve furosemid birlikte kullanılabilir.

- Kronik böbrek yetersizliği geliştiğinde ilaç dozları GFR'ye göre ayarlanmalıdır.
- eGFR 45-60 mL/dk/1.73 m² aralığında olan hastalarda elektrolitler, hemogram, kalsiyum, fosfor, bikarbonat ve PTH yılda 1 kez ölçülmeli, ayrıca kemik mineral dansitesi araştırılmalıdır. eGFR 30-44 mL/dk ise bu tetkikler 3-6 ayda bir istenmelidir.
- Son-dönem böbrek yetersizliği geliştiğinde, renal replasman tedavisi uygulanmalıdır. Genç ve orta yaş hastalarda (<65 yaş) renal transplantasyon, ileri yaştaki hastalarda, koşullara göre hemodiyaliz veya evde ambulator periton diyalizi yapılması gerekir.

Beslenme: Diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde günlük protein alımı azaltılmalıdır (0.8 g/kg/gün).

- Glisemi, KV risk faktörleri veya GFR azalma hızı üzerine etkileri olmayacağı için, günlük protein alımının daha fazla (<0.8 g/kg) azaltılması önerilmez.
- Diyetle sodyum alımının kısıtlanması kan basıncı kontrolü ve kardiyovasküler riski azaltmak için faydalı olabilir.
- D-vitami eksikliği varsa düzeltilmelidir (Bknz. Bölüm 5).

Nefroloji uzmanına sevk: Aşağıdaki durumlarda hasta nefroloğa sevk edilmelidir:

- Böbrek fonksiyonlarının progresif olarak azalması
- eGFR <30 ml/dk
- Albumin/kreatinin >300 mg/g kreatinin
- Kontrolsüz HT
- ACE-İ veya ARB ile hiperpotasemi olması veya serum kreatinin düzeyinin 3 ayda >%30 yükselmesi.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda kronik böbrek hastalığını önlemek ya da geciktirmek için glisemik kontrolün en iyi şekilde sağlanması şarttır (A).
2. Erişkinlerde kronik böbrek hastalığı taraması için albumin/kreatinin ölçümü yapılmalı ve eGFR hesaplanmalıdır (B). Tarama:
 - Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez,
 - Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez yapılmalıdır (B).
3. Kronik diyabetik böbrek yetersizliği bulunan hastalarda 3-6 ayda bir albumin/kreatinin ölçümü ile birlikte eGFR'nin hesaplanması gerekir (B).
4. Albumin/kreatinin persistan olarak yüksek ise, HT olmasa bile, kronik böbrek hastalığını geciktirmek amacı ile ACE-İ veya ARB verilebilir (tip 1 ve tip 2 diyabette ACE-İ ve tip 2 diyabette ARB için: A; tip 1 diyabette ARB için: D).
5. ACE-İ/ARB alan hastalarda serum kreatinin ve potasyum düzeyi kontrol edilmelidir (D).
6. Kronik böbrek hastalığı bulunan diyabetlilerde, gereğinde tiyazid grubu diüretikler veya furosemid kullanılabilir (D).
7. İntravasküler volüm azalmasından kuşku duyulduğunda, ACE-İ/ARB/diüretik tedavileri kesilmelidir (D).
8. Gebelik planlayan kadınlara ACE-İ/ARB verilmemelidir (D).
9. eGFR <30 ml/dk, albumin/kreatinin >300 mg/g, kontrolsüz HT ya da ACE-İ/ARB ile hiperpotasemi veya serum kreatinin düzeyinin >%30 yükselmesi durumunda hasta nefroloji uzmanına sevk edilmelidir (D).
10. Diyabetik böbrek hastalığı olan ve eGFR≥30 ml/dk/1.73 m² olan tip 2 diyabetli hastalarda kronik böbrek hastalığı progresyonunu ve kardiyovasküler olay riskini azaltmak için SGLT2-İ kullanılması düşünülmelidir (A).
11. KV olay riski yüksek kronik böbrek hastalığı olanlarda GLP-1RA'leri albuminüri progresyonunu ve KV olay riskini azaltabilir (C).

KAYNAKLAR

1. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. Ann Intern Med 2001;134:370-9.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1-150
4. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. Am J Med 1995;99:497-504.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329:1456-62.

6. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
7. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
8. Maurer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40-51.
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
10. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
11. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
12. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Int Med* 1993;118:577-81.
13. Strippoli GF, Craig MC, Schena FP, et al. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(suppl 2):S153-S155.
14. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47:1703-20.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
16. Viberti G, Wheelton NM; MicroAlbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
17. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-9.
18. Weil EJ, Fufaa G, Jones LJ, et al. Effect of losartan on prevention and progression of early diabetic nephropathy in American Indians with type 2 diabetes. *Diabetes* 2013;62:3224-31.
19. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.

13.2.3. | NÖROPATİ

Sinir sisteminin farklı bölümlerini etkileyebilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyuşal polinöropati, infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir.

Tarama

- Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle, her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir.
- Nöropati taraması, fizik muayenenin yanında 10 gramlık (10-g) bası yapan monofilaman ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır.

A. Periferik Distal Polinöropati

En yaygın görülen diyabetik nöropati tipidir. İlerleyici bir tablodur.

- Dengesiz ve ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür.
- Propriosepsiyon (pozisyon ve hafif dokunma) duyularının azalması ile ilişkilidir.
- Ağrı ve ısı duyuları da azalmıştır.
- Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler (alodini, ağrı), sonunda duyu kaybına ilerleyebilir.
- El ve ayaklarda distalden proksimale 'eldiven-çorap' tarzı tutulum tipiktir.
- Hafif temas ile aşırı hipersensitivite, yüzeysel yanma, zonklayıcı ağrı, kemiklerde hissedilen derin ağrı ve yırtıcı tarzda ağrılar, özellikle geceleri oldukça sıkıntılı ve huzursuz edici bir hal alır.
- Ayak ülserleri, infeksiyonlar ve nöro-osteo-artropati (*Charcot* ayağı: eklem erozyonları; farkına varılmamış, tekrarlayan, küçük fraktürler; kemikte demineralizasyon

bozukluklarına bağlı ayakta ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları ile karakterizedir) gelişebilir. Uygun ayak bakımı ile risk azaltılabilir.

- Hastaların yarısına yakınında asemptomatiktir. Semptomatik olduğunda kendi kendini sınırlayıcı veya ilerleyici bir klinik tablo gösterebilir.

Tanı

- Periferik nöropati tanısında nöropatiye yönelik hikaye alınır, duyuşsal ve motor bulgular incelenir.
- Sıcak-soğuk hissi veya iğne batma hissi değerlendirilmelidir.
- Ayrıca vibrasyon algılama ve 10 gr monofilaman testi yapılmalıdır.
- Nöropatinin diğer nedenleri (toksinler, vitamin B12 eksikliği, hipotiroidi, kronik böbrek yetmezliği, maligniteler, enfeksiyonlar, nörolojik hastalıklar) gözönünde bulundurulmalıdır.
- Tanının belirsiz olduğu durumlarda, diyabet dışı bir nöropati nedeni düşünülüyorsa veya atipik klinik bulgular varsa elektrofizyolojik çalışma ve nöroloji konsültasyonu yapılmalıdır.

Tedavi

- Çabuk ve doğru tanı konulmalıdır.
- Nöropatik ağrı ve özellikle kardiyak otonom nöropatide semptomlara yönelik tedavi yapılması, hastanın yaşam kalitesini yükseltir.

Ağrı tedavisi: Nöropatilerde non-spesifik analjeziklerle tedaviye başlanmalı, yanıt vermeyen vakalarda spesifik ağrı tedavisi uygulanmalıdır. Tablo 13.3’te belirtilen ilaçlar tek başlarına veya gereğinde kombine olarak kullanılabilir. Ağrı tedavisi ile hastanın ağrı hissinde %30-50 azalma sağlanabilir.

Patogeneze yönelik tedaviler: Nöropati patogeneze dayanarak alfa-lipoik asidin, anti-oksidan etkisi ile parestezi, yanma, uyuşma ve keçelenme gibi subjektif bulguları kısmen geriletebileceği uzun yıllardır bilinmektedir. Buna karşılık, ilacın ülkemizde bulunmayan parenteral formu ile yapılmış iki çalışmada, nöropatik ağrıyı bir miktar hafiflettiği, bir çalışmada ise nöropati semptom skorlarını azalttığı ileri sürülmüştür. Bununla beraber, alfa-lipoik asidin oral formlarının diyabetik nöropati riskini azaltabileceğine (primer koruma) veya ağırlı nöropati tedavisinde kullanılabileceğine ilişkin klinik veriler yeterli değildir.

Benzer şekilde aldoz redüktaz inhibitörleri, benfotiamin türevleri, protein kinaz-C inhibitörleri ve antioksidanlar ile yapılan çalışmalar, klinik açıdan yeterli sonuçlar vermemiştir.

Şekil 13.4’te erişkin diyabetik hastada nöropatik ağrı tedavi basamakları özetlenmiştir.

Korunma

- Optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır. Sıkı glisemik kontrolün tip 1 diyabetli hastalarda otonom ve periferik nöropati riskini azalttığı, tip 2 diyabetli bazı hastalarda ise gelişim sürecini yavaşlattığı gösterilmiştir.
- Ayak bakımı ihmal edilmemelidir.

TABLO 13.3: Diyabetik nöropatide ağrı tedavisi

Basamak	Sınıf	Örnek	Önerilen dozlar*
I. Basamak	Trisiklik antidepresan ilaçlar	Amitriptilin Nortriptilin İmipramin	Gece 10-100 mg Gece 25-75 mg Gece 25-75 mg
	5-hidroksitriptamin ve norepinefrin re-uptake inhibitörleri	Duloksetin Venlafaksin	1 x 30-120 mg 2 x 37.5-150 mg
	Antikonvülfiz ilaçlar	Gabapentin Pregabalin Karbamazepin Valproik asit	2-4 x 300-600 mg 2 x 75-300 mg 3 x 200-400 mg 2 x 250-500 mg
II. Basamak	Opioidler	Dekstrometorfan Morfin SR Oksikodon ER Tapendatol ER Tramadol	4 x 100-200 mg 2 x 15-60 mg 2 x 10-40 mg 2 x 100-250 mg 4 x 40 mg
Diğer Tedaviler	Alfa-lipoik asit**	Thioctacid ampul	600-1200 mg i.v. infüzyon
	Substans-P inhibitörü**	Kapsaisin %0.075 krem	%0.025-0.075 Haricen günde 1-3 kez
	İsosorbid dinitrat**	İsosorbid topikal krem/30 mg sprey	Haricen günde 1-2 kez
	Transkütan elektrik stimülasyon (TENS)	-	-

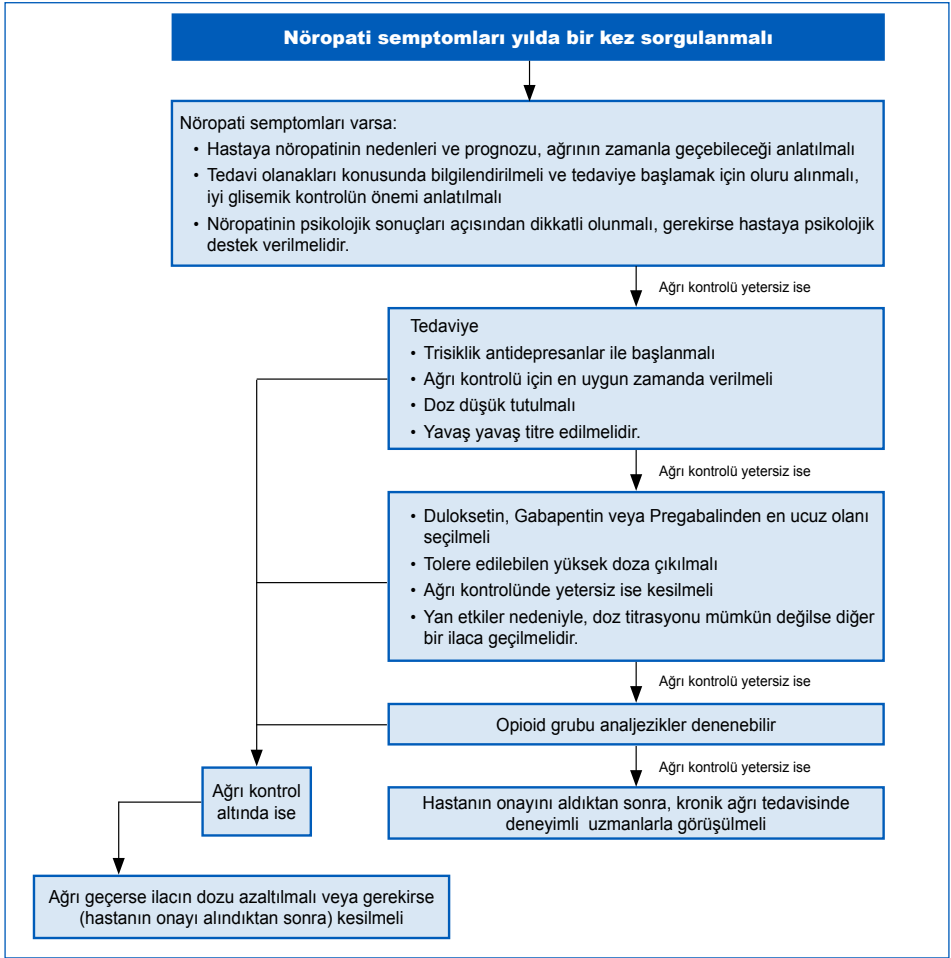
*Doz yanıtı değişkendir. En düşük dozdan başlanıp yavaş yavaş artırılmalıdır.

**Ülkemizde mevcut değildir.

B. Mononöropati (fokal nöropati)

Hızlı, birdenbire başlayan, genellikle birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak gerileyebilen özelliktir.

- Kraniyal mononöropatiler:* Kafa çiftlerinden 3., 4., 6. veya 7. sinirler tutulabilir. En sık görüleni, 3. sinir felcidir. Tek taraflı gözde ağrı, diplopi ve pitoz ile karakterizedir, pupilla fonksiyonları korunmuştur.
- Periferik mononöropati* (median, ulnar, radial, femoral, peroneal)
- Mononeuritis multiplex
- Radikülopati:* Sinir köklerinin tutulumuna bağlı, bant tarzında yayılım gösteren torakal, abdominal veya trunkal ağrılara neden olur.
- Pleksopati:* Brakiyal ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı, ekstremitelere yayılım gösteren ağrılara neden olur.



ŞEKİL 13.4: Erişkin diyabetli hastalarda nöropatik ağrı tedavisi

C. Otonom Nöropati

Diyabetli hastalar otonom nöropati ile ilgili belirti ve bulguları açısından sorgulanmalıdır. Klinik olarak otonom nöropati hipogliseminin farkında olamama, istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, kalp hızı değişkenliğinin azalması, sessiz myokard enfarktüsü, ani kardiyak ölüm, gastroparezi, konstipasyon, diyare, fekal inkontinans, erektil disfonksiyon, nörojen mesane ve sudomotor disfonksiyon (terlemede azalma veya artma) şeklinde görülebilir.

- Kardiyak otonom nöropati (kardiyak denervasyon sendromu):** KV refleksleri etkiler. Diğer KV risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite ile ilişkilidir. Erken dönemde sıklıkla asemptomatiktir. Derin inspiryumda kalp hızı değişkenliği azalmıştır.
 - Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir
 - Disritmiler (sıklıkla istirahat taşikardisi)
 - Ortostatik hipotansiyon (ayağa kalkınca, kalp hızında değişiklik olmaksızın, KB (sistolik 20, diyastolik 10 mmHg düşer).

- Egzersiz toleransında azalma
- Sessiz (ağrısız) Mİ
- Ani ölüm görülebilir
- *Gastrointestinal nöropati:* Gastrointestinal traktüsün bir ya da birkaç bölgesi tutabilir. En sık rastlanan sorunlar;
 - Özofagus dismotilitesi (yutma güçlüğü)
 - Mide boşalması gecikir (gastroparezi)
 - Motilite azalır (yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı, kusma görülebilir)
 - Alınan gıdaların absorpsiyonu gecikir (Brittle diyabet: Gastroparezinin de katkısı ile tekrarlayan hipo ve hiperglisemiler nedeniyle diyabet regülasyonu bozulur)
 - Konstipasyon (kolon atonisi)
 - Fekal inkontinens
 - Gece diyareleri
 - Kolesistit, safra çamuru (safra kesesi atonisi)
- *Genitoüriner nöropati:* Aşağıdaki sorunlara yol açabilir.
 - Erektile disfonksiyon
 - Retrograd ejakülasyon ve infertilite
 - Kadınlarda cinsel uyarılma güçlüğü, ağrılı cinsel temas
 - Mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinens, infeksiyon)
- *Hipogliseminin farkına varamama (hypoglycemia unawareness):* Hipoglisemiye kontr-regülatuar hormon (epinefrin, glukagon) yanıtı körelir.
- *Otonom sudomotor disfonksiyon:* Ter bezlerinin sempatik aktivitesinin azalması ile ilişkilidir. Aşağıdaki sorunlar görülebilir:
 - Anhidroz: Ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığı
 - Gustator terleme (santral hiperhidroz): Özellikle yemekten hemen sonra göğüsün üst kısmı, boyun ve yüzde ortaya çıkan terleme ve vazodilatasyon (flushing)
 - Sıcığa tahammülsüzlük
 - Cilt kuruluğu
- *Pupiller disfonksiyon:* Pupillomotor fonksiyonun bozulmasından kaynaklanır. Karanlıkta pupilla çapı genişleyemez. Bazen de pupilla ışığa yanıt vermezken mesafeye yanıtının korunduğu görülür (Argyll Robertson belirtisi). Bu durumda pupillalar çoğu kez miyotiktir.

Tanı

- Otonom nöropati tanısında semptomlara yönelik hikaye alma ve tutulan sistemlere özgü tanı yöntemleri kullanılır.
- Diyabetli hastalarda istirahat taşikardisi olup olmadığı kontrol edilmelidir. Kardiyak otonom nöropati tanısında kullanılan başlıca testler ayağa kalkma ve handgrip dinamometre ile kas kontraksiyonuna kan basıncı cevabının değerlendirilmesi ve valsalva, ayağa kalkma, ekspiryum-inspiryum gibi çeşitli manevralarla kalp hızı değişkenliğinin (EKG’de R-R aralıklarının ölçülmesi) ölçülmesidir.
- Gastrointestinal nöropati tanısında sintigrafik olarak mide boşalma zamanının belirlenmesi kullanılabilir.

Diyabetli hastalarda otonom nöropatiye yaklaşım Tablo 13.4’de özetlenmiştir.

Tablo 13.4: Diyabetli hastalarda otonom nöropatiye yaklaşım

Tutulan sistem	Tedavi yaklaşımı ve öneriler
Hipoglisemiden habersizlik Hipoglisemiyi fark edememe	Hipoglisemiyi fark edemeyen hastalarda sempatik sinir sistemi hasarı düşünülmelidir. Sık hipoglisemiye giren hastalarda hipoglisemiden habersizlik gelişebilir. Birkaç hafta süre ile glisemik kontrolü gevşetmek durumun düzelmesine katkıda bulunabilir.
Kardiyak otonom nöropati - Ortostatik hipotansiyon - Postprandiyal hipotansiyon - İstirahat sinus taşikardisi - Perioperatif instabilite - Sessiz miyokard iskemisi - Egzersiz intoleransı - QT intervalinde uzama - Sol ventrikül disfonksiyonu ve hipertrofisi, - Non-dipping vb	Duruma göre kardiyak otonomik refleks testleri (Valsalva manevrasına yanıt vb) ve diğer spesifik incelemeler yapılır. Probleme yönelik tedaviler planlanır. Örneğin; - Ortostatik hipotansiyonda yeterli sıvı ve tuz alımı, hipotansiyonu arttıracak ilaçlardan kaçınma, kompresyon çorapları, yatak başını yükseltmek Midodrin, droksidopa Fludrokortizon (düşük doz) -İstirahat taşikardisi için kardiyoselektif beta blokerler.
Gastroparezi - PG kontrolünün hipo ve hiperglisemiler ile bozulması - Açıklanamayan şekilde mide şişkinliği ve kusma	Uygun beslenme önerileri verilmelidir. Tedavi seçenekleri; Metoklopramid (Ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle >12 hafta kullanımı önerilmez), Domperidon, Eritromisin, Gastrik elektrik uyarı Ayırıcı tanıda kuşku, sürekli ve ciddi kusma durumunda hasta gastroenteroloğa sevk edilmelidir.
Diyabetik diyare Özellikle geceleri açıklanamayan diyare	Özellikle geceleri açıklanamayan diyare barsakları tutan otonom nöropati düşündürür.
Nörojen mesane	Mesane boşalması ile ilişkili açıklanamayan sorunlarda mesaneyi tutan otonom nöropati akla gelmelidir.
Erektile disfonksiyon	- Diyabetli erkeklerde yılda bir kez sorgulanmalıdır. - Katkıda bulunan faktörler ve tedavi seçenekleri konusunda hasta bilgilendirilmelidir. - Kontrendikasyon yoksa fosfodiesteraz-5 inhibitörü verilmelidir. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri yetersiz olursa, bir sonraki adımda; - Medikal tedavi - Cerrahi tedavi - Psikolojik destek tedavisi uygulamak üzere hasta bir uzmana sevk edilmelidir.

Erektile disfonksiyon

Diyabetli erişkin erkeklerin seksüel fonksiyon öyküleri periyodik aralıklarla incelenmelidir. Erektile disfonksiyonu bulunan hastalarda ilk basamak tedavi fosfo diesteraz-5 inhibitörleri olmalıdır. Tedaviye cevap vermeyen hastalar üroloji uzmanına yönlendirilmelidir. Gereğinde hasta hipogonadizm yönünden incelenmelidir. Semptomatik hipogonadizmi olanlar, seksüel fonksiyon, iyilik hali, kas gücü, kas kitlesi ve kemik yoğunluğu artışı bakımından testosteron replasmanından fayda görebilirler. Fosfodiesteraz-5 inhibitörü kullanımının kontrendike olduğu, retrograd ejakülasyonu olan, fertilitate isteyen ve gonad hormon düzeyleri normal olan hastalar ise, konusunda uzman bir ürolog veya androlog tarafından değerlendirilmelidir.

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLERİ

1. Tip 1 diyabetli hastalarda puberteden 5 yıl sonra başlamak üzere, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanıdan itibaren nöropati muayenesi yapılmalı ve tarama yılda bir tekrarlanmalıdır (B).
2. Periferik nöropati taraması 10 g basınç uygulayan monofilaman testi ile ve ayak baş parmağının dorsumunda diyapazon (128-Hz) ile vibrasyon duyusunun incelenmesi suretiyle yapılmalıdır (B).
3. Diyabetik nöropatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için optimal glisemi kontrolü sağlanmalıdır (tip 1 diyabetliler için: A; tip 2 diyabetliler için: B).
4. Ağrılı diyabetik nöropati tedavisinde:
 - Antidepresan (duloksetin; A)
 - Antikonvülzan pregabalin (A), gabapentin (A) ve
 - Opioid analjezik (A) grubu ilaçlar tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanılmalıdır.
5. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalar otonom nöropati ile ilgili belirti ve bulgular açısından sorgulanmalı ve gerekli muayene/testler yapılmalıdır (D).
6. Otonom nöropatinin semptomatik tedavisi, hastaların yaşam kalitesini iyileştirir (D).
7. Diyabetli erişkin erkekler seksüel disfonksiyon ve özellikle erektil disfonksiyon bakımından periyodik aralıklarla incelenmelidir (D).
8. Erektil disfonksiyon varsa ilk basamak tedavi ajanı olarak fosfo diesteraz-5 inhibitörü verilmelidir (A).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):S124-S138.
2. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 1998;280:1831-6.
3. Boulton AJM, Selam J-L, Sweeney M, et al. Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with type II diabetes mellitus. Diabetologia 2001;44:1296-301.
4. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. Aging Male 2003;6:1-7.
5. Briganti A, Salonia A, Gallina A, et al. Drug insight: oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. Nat Clin Pract Urol 2005;2:239-47.
6. Carson CC, Lue TF. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. BJU Int 2005;96:257-80.
7. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. Am J Cardiol 2000;86:175-81.
8. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5462-68.
9. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, et al. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. Eur J Pain 2005;9:543-54.
10. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015;14:162-73.
11. Fonseca V, Seftel A, Denne J, et al. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. Diabetologia 2004;47:1914-23.
12. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. N Engl J Med 2008;358:615-24.
13. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med. 2005;352:1324-34.
14. Goldstein I, Young JM, Fischer J, et al. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. Diabetes Care 2003;26:777-83.
15. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. Clin Ther. 2018;40(6):828-49.
16. Kalinchenko SY, Kozlov GI, Gontcharov NP, et al. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. Aging Male 2003;6:94-9.
17. Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. JAMA 1997;277:1046-51.
18. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. Diabetes Care 2001;24:250-6.
19. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017;40(1):136-154.

20. Raskin J, Smith TR, Wong K, et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006;9:29-40.
21. Reichard P, Berglund B, Britz A, et al. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med* 1991;230:101-8.
22. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, et al. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:421-6.
23. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253-60.
24. 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* 2004;110:697-706.
25. Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, et al. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2159-64.
26. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, et al. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004;172:658-63.
27. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb; 28 Suppl 1:8-14.
28. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"-a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013;154:2616-25.
29. 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* 1993;329:977-86.
30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.

DİYABETİK AYAK SORUNLARI

Diyabetik hastalarda, ayağı ilgilendiren sorunlar üç ana başlık altında toplanabilir. Bunlar: 1. Ayağın akut yaygın infeksiyonları, 2. Diyabetik ayak ülserleri (kronik yara) ve 3. Charcot nöroartropatisidir. Bu bölümde diyabetik ayak ülserleri üzerinde durulacaktır. Bu bölüm, ağırlıklı olarak Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Gurubu [The International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)] 2019 kılavuzları dikkate alınarak hazırlanmıştır.

Herhangi bir diyabet hastasının yaşamı boyunca %12-25 oranında diyabetik ayak ülseri gelişme riski vardır. Diyabetik ayak ülserleri önemlidir, çünkü:

- Hastanın yaşam kalitesinin bozulmasına, tedavi maliyetinin ciddi düzeyde yükselmesine, alt ekstremité amputasyonlarına ve mortalite artışına neden olur.
- Non-travmatik ayak amputasyonlarının %50-70'i diyabetli hastalarda yapılmaktadır. Major amputasyon yapılan hastaların %85'inin ayağında, amputasyon öncesi ülser bulunduğu bildirilmiştir.
- Diyabetli hastaların en sık hastaneye yatış ve en uzun süre hastanede kalış nedenidir.
- İlk amputasyondan sonraki 3-5 yıl içinde, %50'den fazla hastanın diğer bacağı için de amputasyon söz konusu olmaktadır.
- Ayağında yeni ülser saptanan diyabetlilerde ölüm riskinin yaklaşık 2.5 kat arttığı gösterilmiştir.

Koruyucu hekimlik uygulamaları yolu ile yara gelişiminin önlenmesi, diyabetik ayak yaklaşımının merkezinde yer almalıdır. Bu doğrultuda hasta, hasta yakınları ve tıbbi ekibin düzenli olarak eğitimi gereklidir. Yara gelişmiş bir olguda ise hedefler ülserin iyileştirilmesi, hastanın mobilize olabilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve ülserle bağlı amputasyonların mümkün olduğunca azaltılmasıdır. Bu amaçlara ulaşılabilmesi için hastanın multidisipliner bir anlayış içinde yakın takip ve tedavisi şarttır. Tablo 14.1'de ayak bakım yönetiminde bulunması önerilen uzmanlık alanları listelenmiştir. Bu uzmanlık alanlarının hepsi her yerde bulunamasa da ekiplerin oluşturulması için çaba harcanması gereklidir.

Tablo 14.1: Ayak bakımı yönetiminde uzmanlık alanları ve yapılanma

Bakım Seviyesi	Klinik muayene
1. Basamak	Pratisyen hekim, podolog ve diyabet hemşiresi
2. Basamak	Endokrinolog, cerrah (genel cerrahi, ortopedist), kalp ve damar cerrahı, enfeksiyon hastalıkları uzmanı veya klinik mikrobiyolog, podolog ve diyabet hemşiresi, ortez veya protez teknikeri
3. Basamak	Kendi alanlarında deneyimli ve diyabetik ayak bakımında uzmanlaşmış birçok uzmanın ekip olarak çalıştığı üçüncü basamak bakım merkezi

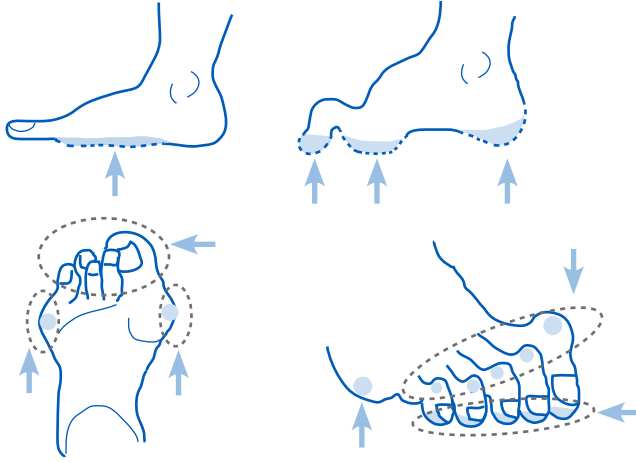
14.1. | DİYABETİK AYAK ÜLSERİNDE ETİYOPATOGENEZ

Ayak yaralarının gelişiminde distal simetrik polinöropati (duysal, motor ve otonom nöropati), ve periferik arter hastalığı olmak üzere başlıca iki faktör rol oynar.

Diyabetik ayak ülserleri nöropatik, nöro-iskemik veya iskemik kökenli olabilir. Hastaların çoğunluğunda nöropati, yaklaşık yarısında nöropati ile birlikte iskemi, %5-15 gibi az bir kısmında ise sadece iskemi olduğu bildirilmektedir.

Diyabetik sensorimotor nöropati, diyabetik ayak ülserlerinin en sık nedenidir. Nöropatik ayakta ağrı duyusu kaybı nedeniyle doku bütünlüğünü bozan bir minör travma, örneğin ayakkabı vurması, yanık, kesi veya böcek sokması gibi nedenler ülser gelişimini kolayca tetikleyebilir.

Nöropatik ayakta (motor nöropatiye bağlı olarak) ayağın intrinsek kaslarında ortaya çıkan atrofi, anatomik deformiteler ile birlikte yük taşıyan bölgelerin değişmesine ve belli bölgelerde çok yüksek basınç alanlarının oluşmasına neden olur. Eklem hareketlerinde oluşan kısıtlılık da deformite oluşumuna katkıda bulunur. Ayaktaki deformiteler sonucunda değişen yük dağılımının oluşturduğu tekrarlayan biyomekanik travmalar, özellikle metatars başları altında yerleşimli kallus (nasır) gelişimine neden olur. Ayrıca, namaz kılan hastalarda, bir ayağın namaz sırasında devamlı öbür ayağın altına alınmasına bağlı olarak, dış malleol üzerinde kallus gelişip bası yaralarına neden olabilir. Kallus gelişimi, yumuşak doku hasarı ve infeksiyon açısından ciddi bir risk oluşturur. Kallus altındaki yumuşak dokuda zamanla kanama ve iskemiye bağlı ülserler gelişir ve tablo, kronik ayak ülserine ilerler. Diyabetli hastalarda sıklıkla görülen çekiç parmak ve pençe ayak gibi deformitelerde ise kallus gelişmeksizin, ayakkabı vurmasına bağlı olarak yara açılabilir. Şekil 14.1’de ülserasyon için yüksek riskli ayak noktaları görülmektedir. İskemi ve kontrolsüz hiperglisemi, tekrarlayan biyomekanik travmalar sonucu ortaya çıkan yüzeysel ülser ve infeksiyonların kısa zamanda derinde yerleşimli abse ve osteomyelitelerle ilerlemesine yol açabilir.

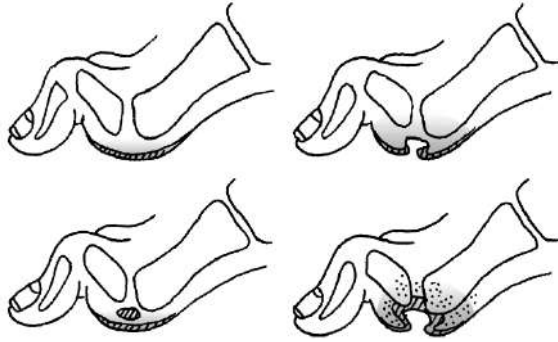


ŞEKİL 14.1: Ülserasyon için yüksek riskli ayak noktaları

[Kaynak: IWGDF Practical Guidelines. Diabetes Metab Res Rev. 2020;36 Suppl 1:e3266]’dan adapte edilmiştir.

Şekil 14.2’de, kallus zemininde ülser gelişimi ve derinleşmesi görülmektedir. Periferik arter hastalığına bağlı iskemi, doku iyileşmesini engeller, gangren ve amputasyon açısından ciddi bir risk oluşturur. Diyabetli hastalarda sık görülen görme kaybı, KV veya serebrovasküler hastalık sekelleri ve ayak hijyenindeki bozukluk ülser açısından diğer predispozan faktörlerdir. Nöropatik ayak ülserinde genellikle ağrı duyusunun bulunmaması veya azalması tanıyı geciktirir. Hastaneye 15 günden geç başvurma, yetersiz tedavi, tekrarlayan travmalar (yaralı ayağın üzerine basmaya devam edilmesi) ve hiperglisemi, diyabetik olgularda yara iyileşmesini geciktiren başlıca faktörlerdir.

Hipergliseminin lökositlerin migrasyon, adhezyon, fagositoz ve opsonizasyon işlevlerini bozduğu bilinmektedir. Bu nedenle, tüm diyabetik ayak olgularında iyi glisemik kontrol sağlanması, en önemli hedef olmalıdır.



ŞEKİL 14.2: Tekrarlayan veya aşırı mekanik stresle ülser gelişimi

[Kaynak: IWGDF Practical Guidelines. Diabetes Metab Res Rev. 2020;36Suppl 1:e3266]’dan adapte edilmiştir.

Charcot ayağı: Diyabetik nöro-osteo-artropati olarak tanımlanan *Charcot ayağı*, nöropatik kemik kırıkları ve eklem hastalığı ile diyabetin en tahrip edici ayak komplikasyonlarından biridir. Diyabetli bir hastada ayağın sıcak, kırmızı, ödemli ve çoğunlukla ağrısız olması, aksi ispat edilinceye kadar, *Charcot ayağı* olarak değerlendirilmelidir. Charcot, ayağın ön, orta, arka ve ayak bileğinin tutulmasına göre klinikte değişik şekillerde ortaya çıkabilir. En sık tutulum şekli ‘Orta ayak Charcot’ sudur. Önce kemik doku yumuşadığı için ayak arkuları çöker. Sertleşme döneminde ayakta, ‘sallanan iskemle tabanı’ (*rocker bottom*) deformitesi gelişir. Bu deformite, ‘beşik taban’ olarak da bilinir.

Çoğu vakada olay, yanlışlıkla bir enfeksiyon gibi değerlendirilip hastalar antibiyotiklerle tedavi edilmeye çalışılır. Halbuki, bu olay görüldüğünde, hastanın vakit kaybetmeksizin bir ‘Diyabetik Ayak Merkezi’ ne ya da deneyimli bir ortopediste yönlendirilmesi gereklidir.

14.2. | SINIFLAMA

Diyabetik ayakta sınıflama, tedavinin standardizasyonu açısından önem taşır. Ancak, ayak ülserleri için yaygın olarak kabul gören bir sınıflama sistemi henüz geliştirilememiştir. Tartışmalı yönleri olmakla birlikte, günümüzde halen kullanılmakta olan sınıflamalardan en basiti, *Wagner-Megitt* sınıflamasıdır. Wagner sınıflamasına, ayak ülseri olmayan, ancak risk faktörleri saptanan olgular da dahil edilmekte (Evre 0), açık ülserler ise enfeksiyon veya gangrenin varlığına göre; hafiften ağıra doğru gruplanmaktadır (1.-5. Evreler) (Tablo 14.2).

TABLO 14.2: Diyabetik ayak ülserlerinde Wagner sınıflaması

Evre 0	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için riskli)
Evre 1	Derin dokulara yayılımı olmayan yüzeysel ülser
Evre 2	Tendon, kemik, ligaman veya eklemleri tutan derin ülser
Evre 3	Abse ve/veya osteomyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları ve/veya metatarları tutan gangren
Evre 5	Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk veya ayağın bütünü gangreni

Kaynak: Wagner FW Jr. Foot Ankle. 1981;2(2):64-122.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve IWGDF tarafından oluşturulan konseyin 2012 yılı kılavuzunda, diyabetik ayak enfeksiyonları, hafif (sadece subkütan dokular ile sınırlı), orta (daha geniş veya daha derin dokuları tutan) ve ağır (sistemik enfeksiyon bulguları ve metabolik bozukluğu olan) ülserler olarak sınıflandırılmıştır.

Bu konuda daha geniş kabul gören *Teksas Üniversitesi* sınıflamasına göre diyabetik ayak ülserlerinin değerlendirilmesi Tablo 14.3'te görülmektedir.

TABLO 14.3: Teksas Üniversitesi ülser sınıflaması

Evre	Derece			
	0	1	2	3
	Pre- veya post-ülseratif lezyon (tamamen epitelize olmuş)	Yüzeyel ülser (tendon, kapsül veya kemiği tutmamış)	Derin ülser (tendon veya kapsüle penetre olmuş, ancak kemik/eklem tutulumu yok)	Kemik ve eklemleri tutmuş ülser
A	İnfeksiyon yok, iskemi yok	İnfeksiyon yok, iskemi yok	İnfeksiyon yok, iskemi yok	İnfeksiyon yok, iskemi yok
B	İnfeksiyon var	İnfeksiyon var	İnfeksiyon var	İnfeksiyon var
C	İskemi var	İskemi var	İskemi var	İskemi var
D	İnfeksiyon var, iskemi var	İnfeksiyon var, iskemi var	İnfeksiyon var, iskemi var	İnfeksiyon var, iskemi var

Kaynak: Armstrong DG. Diabetes Care 1998;21(5):855-9.

Ek olarak lezyonu perfüzyon, yaygınlık, derinlik, enfeksiyon ve duyu kaybı açısından değerlendiren PEDIS (perfusion, extent, depth, infection, sensation) sınıflaması da kullanılabilir.

14.3. | KLİNİK DEĞERLENDİRME

Klinik değerlendirmenin yapılabilmesi için öncelikle her iki ayağın muayenesi yapılmalı ve risk faktörleri araştırılmalıdır.

Diyabetik ayak risk faktörleri:

- Nöropatik ayak
- Periferik damar hastalığı
- Deformite
- Enfeksiyon
- Ödem
- Koroner arter hastalığı
- İnme
- Dislipidemi
- Yetersiz ayak bakımı
- Yetersiz kişisel hijyen
- Sigara kullanımı
- Obezite
- Yetersiz glisemik kontrol
- İleri yaş
- Nefropati
- Görme kaybı
- Ayakta ülser veya amputasyon öyküsü

Risk genel olarak dört grupta değerlendirilir:

Düşük risk: Risk faktörü, duyu kaybı ve nabız kaybı yok

Orta risk: Bir risk faktörü var (duyu kaybı, nabız yokluğu, kallus veya deformite gibi)

Yüksek risk: Eski amputasyon veya ülserasyon ya da ≥ 2 risk faktörü (duyu kaybı, nabız kaybı, periferik arter hastalığı, kalluslu ayak deformitesi, preülseratif lezyon veya son dönem böbrek yetersizliği gibi)

Aktif diyabetik ayak: Aktif ülserli ayak.

Ayak değerlendirmesi duyu kaybı, ülser, deformite ve *Charcot ayağı* bulunmasına göre yapıldığında muayene sıklığının Tablo 14.4'te belirtilen aralıklarda olması önerilir.

Tablo 14.4: Diyabetik ayak risk gruplarına göre değerlendirme aralığı (IWGDF 2019 Risk Sınıflama Sistemi)

Kategori	Ülser Riski	Özellikleri	Sıklık*
0	Çok düşük	Duyu kaybı ve PAH yok	Yılda bir
1	Düşük	Duyu kaybı ve PAH	6-12 ayda bir
2	Orta	Duyu kaybı+PAH veya Duyu kaybı+Ayak deformitesi veya PAH+Ayak deformitesi	3-6 ayda bir
3	Yüksek	Duyu kaybı veya PAH ve aşağıdakilerden en az 1 tanesi; • Ayak ülseri öyküsü • Alt ekstremitte amputasyonu (minör veya majör) • Son dönem böbrek yetmezliği	1-3 ayda bir

*Bu süreleri kanıtlayan yeterli yayın olmaması nedeniyle tarama sıklıkları uzman görüşlerine dayanmaktadır.
PAH: Periferik Arter Hastalığı

Diyabetik ayak ülserinde klinik takip ve tedavinin temel prensipleri aşağıda özetlenmiştir.

- İki haftada iyileştirilemeyen bir cilt lezyonu bulunan diyabetli hasta, acilen diyabetik ayak konusunda deneyimli bir merkeze sevk edilmelidir.
- Ülseri değerlendirirken, nöropati ve periferik arter hastalığı varlığı dikkatle araştırılmalıdır.
- Diyabetik ayak yarası ile başvuran her hastada, nörolojik muayene ve periferik arter muayenesi yapılarak ülsera yol açan neden ortaya konulmalıdır.
- Nabızların alınamadığı şüpheli durumlarda *ayak bileği - brakiyal basınç indeksi (ABİ)* ölçülmelidir. ABİ, el Doppler cihazı ile ayak bileği seviyesinde tibialis posterior ve dorsalis pedis arterleri üzerinden ölçülen kan basınçlarından daha yüksek olanının, brakiyal arter üzerinden ölçülen sistolik kan basıncına bölünmesi (oranlanması) ile hesaplanır. Normalde ABİ 1.00-1.40 aralığında olmalıdır. ABİ 0.91-0.99 sınır (borderline) değer kabul edilir. ABİ'nin 0.90 veya altında olması, periferik arter hastalığını düşündürür. ABİ >1.40 olması, ya üst ekstremitede ciddi bir arter hastalığının olduğunu ya da *medyal kalsinozis* nedeniyle, ayak arterlerinin sertleşerek tansiyon aleti tarafından komprese edilemediğini ve hatalı olarak basıncın yüksek ölçüldüğünü düşündürmelidir. Yaşlı kişilerde ve özellikle kronik böbrek hastalığı (KBH) olan diyabetlilerde medyal kalsinozis sık görülür. Bu durumlarda deneyimli bir damar cerrahından konsültasyon istenmelidir.
- Arter kalsifikasyonu nedeniyle ABİ'nin güvenli olarak ölçülemediği durumlarda, *ayak baş parmağı - brakiyal indeks (toe-brachial index: TBI)* ölçülebilir. Özel donanım gerektiren TBI'nin >0.70 olması veya yaraya bitişik bölgeden ölçülen *transkütan oksijen basıncı (transcutaneous oxygen tension: TcPO₂)*'nin >40 mmHg bulunması, ayakta arteriyel akımın yeterli olduğunu düşündürür.
- Ayak sorunu olan her diyabetik hastada iki ya da üç yönlü direkt ayak grafileri çekilmelidir.
- Oksijenlenmesi yeterli olmayan dokularda yara iyileşmesi çok zordur. Çünkü yaralı dokunun kan ihtiyacı, normal dokuya göre çok artmıştır. Uygun yara bakımı ile 4-6

haftada yara iyileşmesi sağlanamayan hastalarda radyolojik ya da cerrahi yöntemlerle revaskülarizasyon yapılmalıdır.

- İnfeksiyon tanısı, klinik olarak konur. Pürülan sekresyon varlığı veya inflamasyonun en az iki klinik bulgusunun (eritem, ısı artışı, hassasiyet, ağrı ve endurasyon) varlığında infeksiyon olduğu kabul edilmelidir.
- İskemi veya nöropatiye bağlı bulgular infeksiyonu maskeleyebilir. Yaranın kötü kokulu olması, sağlıksız görünmesi veya derin dokulara ilerlemiş olması da infeksiyon için önemli bir kanıttır.
- Diyabetik ayak infeksiyonu, çoğu kez ateş ve lökositoz gibi sistemik bulgulara neden olmaz. Bu bulguların varlığı kliniğin ağırlığına işaret eder.

İlk müdahale

Diyabetik ayak infeksiyonu ilk görüldüğünde yaranın temizlenmesi, nekrotik veya gangrenli bölgenin debridmanı ve kör uçlu steril metal prob ile yabancı cisim varlığı ve yaranın kemiğe ulaşp ulaşmadığının araştırılması gerekir.

- Bu aşamada alınan derin doku örneği kültür için gönderilir. Abse, ölü ve kötü dokuların varlığında derhal debridman-drenaj yapılmalı ve geri kalan dokulardan biyopsi şeklinde kültür alınmalıdır.
- Yüzeyel sürüntü kültürleri, kolonizasyonu yansıtmaması nedeniyle önerilmemektedir. Yüzeysel yaralarda, kültür materyali küretaj veya biyopsi ile elde edilebilir.

Laboratuvar tetkikleri

- Hemogram, temel biyokimyasal testler, inflamasyonun serum belirteçleri (sedimentasyon, CRP) izlemde ve tedavi modifikasyonunda yararlıdır.
- Tüm ülserli hastalarda mutlaka 2 veya 3 yönlü direkt grafi çekilmelidir. Direkt grafiler çoğu olguda yabancı cisim, dokularda gaz varlığı ve osteomyelit bulguları yönünden önemli bilgiler sağlar.
- Derin doku infeksiyonu, abse ve osteomyeliti değerlendirmek için MR tetkiki gerekebilir.
- **Diyabetik ayak yaralarında en önemli patojenler** Gram pozitif koklar (özellikle *Staphylococcus aureus*), β -hemolitik streptokoklar (özellikle grup B) ve Koagülaz negatif stafilokoklardır.
- Gram pozitif koklar çoğunlukla monomikrobiyal infeksiyona neden olmakla birlikte, kronik ülserlerde veya daha önce tedavi görmüş veya antibiyotik kullanılmış yaralarda mikst infeksiyon şeklinde de karşımıza çıkabilir.
- Anaerob bakteriler daha nadir etmenler olmakla birlikte, özellikle iskemik ve gangrenli yaralarda mikst infeksiyon etkenlerinden biri olarak gözlenebilir.
- *Pseudomonas* ve enterokok suşları çoğu kez kolonizasyona neden olur. Ancak ülkemizin de dahil olduğu sıcak iklimlerde *pseudomonas* suşlarının patojen olabileceği; bu sebeple ampirik antibiyotik tedavisinde lokal etken profilinin dikkate alınması gerektiği unutulmamalıdır.

Osteomyelit

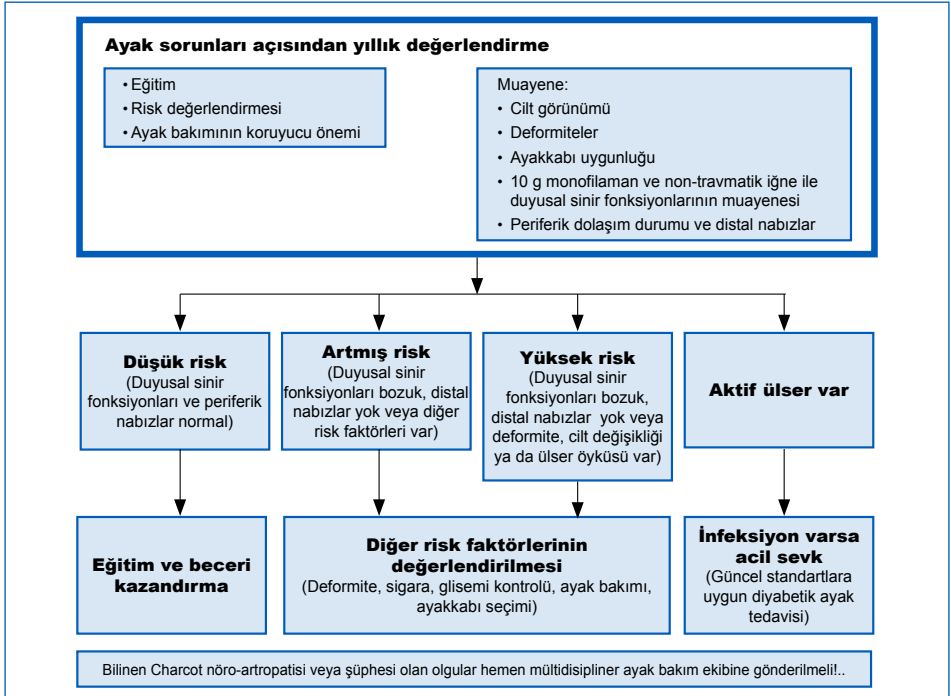
- Osteomyelit tanı ve tedavisi zordur. Klinik olarak kemik açıkta ya da metal prob ile dokunulabiliyor ise osteomyelit vardır.
- Sedimentasyonun >70 mm/st olması osteomyelit varlığını destekler, ancak bu testin sensitivitesi düşüktür.
- Üç fazlı lökosit işaretli sintigrafi gibi nükleer tıp teknikleri, düz grafilere göre daha sensitif, ancak rölatif olarak daha az spesifik ve MR ile karşılaştırıldığında doğruluk oranı daha düşüktür.

- Osteomiyelit tanısı için altın standart, kemik biyopsi materyalinin histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesidir.

Tablo 14.5'te diyabetik ayak taraması için önerilen klinik muayene formu bulunmaktadır. Diyabetik ayak ülseri olan diyabetlilerde klinik yaklaşım Şekil 14.3'te gösterilmiştir.

Tablo 14.5: Diyabetik ayak taraması için klinik muayene formu

Tam Kat Ülser	Evet	Hayır
Ayak ülseri için risk faktörleri		
Periferik nöropati (Bir veya daha fazla testte)		
Koruyucu duyu (monofilaman) kaybı	Evet	Hayır
Vibrasyon duyu (128 Hz diapozon çatalı) kaybı	Evet	Hayır
İnce duyu (Ipswich dokunma testi) kaybı	Evet	Hayır
Ayak nabızları		
Arteria tibialis posterior kaybı	Evet	Hayır
Arteria dorsalis pedis kaybı	Evet	Hayır
Diğer		
Ayak deformitesi veya aşırı kemik çıkıntıları	Evet	Hayır
Sınırlı eklem hareketliliği	Evet	Hayır
Anormal basınç belirtileri (Kallus vb.)	Evet	Hayır
Ciddi renk değişikliği/solma	Evet	Hayır
Kötü ayak hijyeni	Evet	Hayır
Uygun olmayan ayakkabı kullanımı	Evet	Hayır
Ülser öyküsü	Evet	Hayır
Alt ekstremité amputasyonu	Evet	Hayır



ŞEKİL 14.3: Diyabetli hastalarda ayak sorunlarına yaklaşım

14.4. | TEDAVİ

- Yara bakımı, yeterli ve uygun debridman, antibiyotik tedavisi, ayağı yükten koruma ve glisemik kontrol tedavinin esasını teşkil eder.
- Nöropati düşündürülen bulguların varlığında vaka, bir önceki bölümde anlatıldığı şekilde değerlendirilmeli ve nöropatik ağrı varsa tedavi edilmelidir. Ayrıca nöropatiye bağlı yanma, batma, uyuşma ve karıncalanma gibi yakınmaları olduğunda, hasta patogeneze yönelik medikal tedaviler açısından değerlendirilmelidir (Bakınız Bölüm 13).
- Alt ekstremitte ülseri olan tüm hastalar, aterosklerotik arter hastalığı riskini azaltan kanıta dayalı tüm tedavilerden fayda görürler. Bu kapsamda, optimum glisemi ve HT kontrolü ile birlikte, sigaranın bırakılması, sağlıklı beslenme, LDL-kolesterol hedefine ulaşılması için, gerekiyorsa, anti-hiperlipidemik ve anti-trombosit ilaç tedavisi yer alır.
- Diyabetik ayak ülserleri multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmelidir. Hastalar endokrinoloji, enfeksiyon hastalıkları, ortopedi, plastik cerrahi, damar cerrahisi, varsa hiperbarik tıp uzmanı, fizik tedavi, diyetisyen, diyabet hemşiresi ve yara bakım hemşiresinin olduğu bir ortamda değerlendirilmeli ve tedavileri planlanmalıdır.
- Multidisipliner yaklaşım ile hastaların hastanede yatış süresi, amputasyon oranları ve tedavi maliyetleri azalmaktadır. Birinci basamakta aile hekimi ve iç hastalıkları uzmanıyla da diyabetik ayak tedavisine yaklaşım konusunda işbirliği yapılmalıdır.

Antibiyotik tedavisi

- Genel durumu bozuk olmayan ve sepsis bulguları taşımayan hastaların antibiyotik tedavileri, doku kültürü ve antibiyogram sonuçlarına göre düzenlenmelidir.
- Genel durumu bozuk olan ve sepsis bulguları taşıyan hastalarda, hemen doku kültürü alınmalı, kültür-antibiyogram sonuçları beklenmeksizin gram negatif, gram pozitif ve anaerob bakterileri kapsayan geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavileri başlatılmalıdır.
- Antibiyotik tedavisi hastanın izleminde klinik yanıt, kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılığına göre değiştirilir.
- Tedavi seçiminde, tedavinin yapıldığı kurumun lokal antibiyotiğe direnç paternleri göz önüne alınmalıdır (ör. Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus*: MRSA).
- Hepatik ve renal fonksiyonlar ilaç alerjisi öyküsü, antibiyotik seçimi ve dozlarını etkiler.
- Ağır enfeksiyonu olan hastalara intravenöz tedavi verilirken, hafif enfeksiyonlarda oral antibiyotikler uygulanabilir.
- Osteomiyelit varlığında, kemiğe iyi penetre olabilen ajanlar (örneğin kinolonlar) ile yapılan uzun süreli (4-6 hafta) tedavilerin sıklıkla remisyon sağladığı gösterilmiştir.
- Osteomiyeliti olmayan hafif yaralarda antibiyotik tedavisi ortalama 2 hafta verilir.
- Topikal antibiyotikler ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte, sadece hafif enfekte, yüzeysel yaralarda etkili oldukları düşünülmektedir.
- Antiseptik preparatların bazıları doku iyileşmesini bozabilmektedir.

Yara bakımı

- Günlük ya da daha sık yara temizliği ve sargıların değiştirilmesi yara bakımının temelini oluşturur.
- Sekonder enfeksiyonları önlemek ya da yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla antimikrobiyal içeren sargılar kullanılmamalıdır.

- Cerrahinin ana amacı, sekonder iyileşme için gerekli olan granülasyon dokusunun oluşmasını sağlayacak seviyeye kadar infekte ve nekrotik dokuların temizlenmesidir.
- Debridmanı yapılmış ülser, düzenli bir şekilde takip edilmelidir, çünkü bu yaralar çok hızlı bir şekilde infekte olup hayatı tehdit eden sistemik hastalık haline gelebilir.
- Diyabetik ayak ülserlerinin cerrahi debridmanından sonra negatif basınçlı yara bakımı (NPWT) kullanılabilir. NPWT, yarada granülasyon dokusu gelişimini ve kontraksiyonu uyarır; aynı zamanda doku perfüzyonunu arttıracak ve ambulasyonu azalttığı için off-loading uygulamasını da desteklemektedir.
- Kemik infeksiyonları yumuşak dokudan doğrudan yayılım sonucu oluşmakta ve kronikleşmektedir. Osteomyelit, kronik yaranın önemli bir sorunudur. Kronik yarada, özellikle de fistül varsa, muhtemelen osteomyelit vardır. En kesin tedavi şekli, infekte ve nekrotik kemiğin rezeksiyonudur. Bazı kemik rezeksiyonları önemli fonksiyon kayıplarına yol açabileceği için karar, tecrübeli bir ortopedist tarafından verilmeli ve uygulanmalıdır.
- Yaradaki nekrotik dokunun uzaklaştırılması için larva (*maggot*) kullanımının yararlı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.
- Büyüme faktörleri ile yapılan bazı araştırmalar, rPDGF (rekombinan platelet-derived growth factor) ve GMCSF'ün (granulocyte macrophage colony stimulating factor) yararına ilişkin veriler de sunmaktadır. Her iki ürün de ülkemizde bulunmamaktadır. Buna karşılık, lezyon içine uygulanabilen epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor-IL: EGF-IL) ülkemizde bulunmakla birlikte, maliyeti çok yüksektir. Ancak, ciddi iskemisi olduğu halde revaskülarizasyon yapılamayan veya revaskülarizasyon yapıldığı halde başarı sağlanamamış kısıtlı vakalarda bir seçenek olarak kullanılabilir. Son yıllarda epidermal büyüme faktörlerinin topikal uygulamaya uygun (örneğin spray) formları geliştirilmiştir. Bu ürünlerin yüzeysel yaralarda iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir.
- Yara iyileşmesini hızlandırmak için sunulan trombositten zengin plazma (platelet rich plasma: PRP), kök hücre ve allograft gibi yöntemler ise, pahalı ve pratikte çok kısıtlı sayıda vakaya uygulanabilecek bir tedavilerdir. Ayrıca bu yöntemlerin yaygın kullanımı için halen yeterli kanıt olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Revaskülarizasyon

- Her hastada periferik arter hastalığının cerrahi ya da radyolojik olarak tedavisi gerekmez, hatta bazen hasta için zararlı bile olabilir. Birçok hastada arter hastalığının etkileri konservatif tedavi ve uygun yara bakımı ile giderilebilir. Tecrübeli interdisipliner kurulların bu konuda çok dikkatle karar vermeleri gerekir.
- Diyabetli hastalardaki periferik arter hastalığı, tipik olarak diz ve ayak bileği arasındaki damarları etkiler.
- İskemik ve nöro-iskemik ülserin standart tedavisi, otojen doku (safen ven) ile femoro-distal bypass'tır.
- Otojen doku bulunamazsa protez greftler kullanılabilir, ancak bunların açık kalma oranları ve infeksiyona dayanıklılıkları daha azdır.
- Son yıllarda cerrahi veya endovasküler revaskülarizasyon seçimi konusunda ciddi tartışmalar olmaktadır. Genel olarak, hastaların yaşam beklentisi 2 yıldan fazla ve uygun safen ven var ise cerrahi bypass önerilmektedir. Yaşam beklentisi kısa ve uygun otojen bypass materyali yoksa endovasküler tedavi yapılır. Endovasküler tekniklerin her geçen gün daha ilerlemesi ve kolaylığı nedeni ile, günümüz pratiğinde artık endovasküler yöntemler ilk sırayı almış, 'ancak başarısız olma durumunda cerrahi yapılır' hale gelmiştir.

- Serbest doku transferi gibi cerrahi tekniklerle mükemmel sonuçlar elde edilebilir. Bunlar uzun ve zor ameliyatlardır oldukları için, genç ve yaşam beklentisi uzun, kısıtlı sayıda hastaya uygulanabilir.

Basının kaldırılması (yükten kurtarma)

- Alt ekstremité yüklenme özelliklerini belirlemek, ayak plantar yüzündeki yük dağılımını ölçmek için "baropodometrik analiz" yapılır. Statik, stabilometrik analiz hasta ayakta hareketsiz dikilirken, dinamik analiz ise yürüme esnasında yapılır. Ölçüm değerleri, tanı, tedavi ve fonksiyonel ayak problemleri ile ilgili klinisyenlere ve araştırmacılara önemli bilgiler verir, "off-loading - yükten kurtarma" işleminin etkinliğini artırır. Plantar deformiteye bağlı olarak ayak ve zemin arasındaki basınç 1000 kPa ulaşabiliyorken, doğru uygulanan bir off-loading girişimi ile 100 kPa düşürülebilir.
- Ülser oluştuktan sonra dolaşım yeterli olsa bile, üzerindeki mekanik yük kalkmadıkça iyileşmez.
- Yaranın üzerine basılması durumunda oluşan strese ve ani basınca bağlı olarak yara yerinde sürekli hasar meydana gelir.
- Hastanın yatak istirahati yapması, koltuk değneği kullanması, *tam temas alçısı* (total contact cast), Scotchcast botlar, içi hava yastıklı özel botlar ve özel ortopedik cihazlar kullanması, yaranın üzerindeki basıncı kaldırmada ve yaranın iyileşmesinde önemli katkı sağlar.
- *Charcot ayağı* olan hastaların tedavisi başlangıçta konservatiftir ve ampirik olarak yapılır. Bu hastalarda ayağın, deri sıcaklığı normalleşinceye kadar alçıya alınarak kesin istirahate alınması gerekir. Ayak bileğini de kavrayan destek ve özel tabanlıklı ayakkabı kullanılmalıdır. Bu hastalarda parenteral bisfosfonat tedavisinin yararlı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.
- Oluşmuş deformitelerin veya yara açılmasına neden olan kemik çıkıntılarının tamiri, osteomyelitli kemiklerin rezeksiyonu gibi cerrahi girişim kararı özen gerektirir ve tecrübeli ortopedistlerce verilmelidir.
- Diyabetik ayakta Aşil tendonunun uzatılması, kesilmesi veya metatars başı rezeksiyonu gibi koruyucu cerrahi teknikler konusunda literatür verileri kısıtlı olsa da, seçilmiş hastalarda yük azaltıcı (off-loading) etkisi ile başarı sağlayabilir.

Yardımcı tedaviler

Cerrahi debridmanın uygun olmadığı durumlarda enzimatik debridman, özellikle de kollajenaz, günümüzde oldukça sık kullanılan bir yöntemdir. Kronik diyabetik ayak ülseri olan seçilmiş vakalarda;

- Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi uygulanması,
- Yaraya sürekli ya da aralıklı negatif basınçlı yara tedavisi (NBYT), yıkama yapabilen yeni tekniklerden yararlanılması,
- Hastaya ve yaranın gereksinimlerine uygun modern yara bakımı malzemelerinin kullanılması yara kapanmasını ve ülser iyileşmesini hızlandırabilir.

14.5. | NÜKSTEN KORUMA

- Rekürren ülser gelişimi ilk 12 ayda %28 iken, 40 ay sonunda %100'e kadar yükselir. Bu nedenle diyabetik ülser öyküsü olan veya yüksek riski bulunan hastalar, özel diyabetik ayak polikliniklerinde düzenli olarak takip edilmelidir.

- Ülser öyküsü veya iskemisi bulunan hastaya ve hasta yakınına birlikte eğitim verilmeli, hasta sık aralıklarla kontrole çağırılmalı ve ayak ülserinin tekrarlayıcı olduğu anlatılmalıdır.
- Hastalara düzenli ayak bakımının önemi, infeksiyon belirtileri, özellikle ağrı hissi olmayanlara ayaklarını mekanik, termal ve kimyasal travmalardan nasıl koruyacakları anlatılmalıdır.
- Ülser oluşumunu ve nüksü önlemede ayak basınçlarını ülser eşiğinin altına indirmek önemlidir.
- Hastalar ülsere neden olan ayakkabıyı tekrar giymemeli, hastanın deformite düzeyine ve aktivitesine göre uygun ayakkabı giymesi sağlanmalıdır.
- Düzenli ayak bakımı eğitimi, ayağın nemlendirilmesi, basit hijyenik uygulamalar, uygun ayakkabı seçimi gibi basit tedbirlerle ülser oluşumunda %50 azalma sağlanabilir.
- Her fizik muayenede, mutlaka hastanın çorapları çıkarılarak ayakları da değerlendirilmelidir.
- Podolog tarafından preülseratif bulgulara yönelik profesyonel ayak bakımı uygulanması önemlidir. Ayakta herhangi bir preülseratif bulgu varsa, ilgili uzman hekim ile birlikte tedavi edilmelidir. Bu tedaviler: kallusların alınması, blisterlerin korunması, gerekli durumlarda drene edilmesi, tırnak batmalarının ya da kalınlaşmaların tedavi edilmesi; gerekli durumlarda hemoraj tedavisi, fungal enfeksiyonların tedavisini kapsamaktadır. Çalışmalar, profesyonel ayak bakımı uygulananlarda, ve ayak tarama ve takip programına alınan hastalarda ülserlerin tekrarlama oranının daha az olduğunu göstermektedir.

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Tüm diyabetli hastalara ayak bakımı eğitimi verilmeli ve periyodik aralıklarla bu eğitim tekrarlanmalıdır (B).
2. Her ziyaret sırasında hastaların ayaklarına bakılmalı ve distal nabızlar kontrol edilmelidir (C).
3. Diyabetli hastalarda yılda bir detaylı ayak muayenesi yapılmalıdır (B).
4. Diyabetik ayak infeksiyonu tanısı, inflamasyonun lokal ve sistemik belirti ve bulgularına dayanarak klinik olarak konulmalıdır (D).
5. Duyusal nöropati, periferik arter hastalığı ve ayak cildinde değişiklikler (kallus, ülser, infeksiyon) veya yapısal deformite bulunan hastalarda daha sık aralıklarla değerlendirme yapılmalıdır (D).
6. Diyabetik ayak ülseri olan hastaların izlem ve tedavisi multidisipliner eDiyabetik Ayak Ekibi tarafından yapılmalıdır (B).
7. Etkin mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi amacıyla debridmanla yara iyice temizlendikten sonra, yeni steril eldiven ve aletlerle derin doku kültürü için materyal alınmalıdır (B).
8. Dengeli ve uygun beslenme, sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı düzenlemeleri ile birlikte glisemi, kan basıncı ve lipid kontrolünün sağlanması; ayrıca ülserin sınıflandırılması, yara yatağının temiz tutulması, yükten kurtarma tedbirlerinin uygulanması, infeksiyon kontrolü, dolaşım desteği sağlanması ve gerekiyorsa cerrahi müdahale yapılması tedavinin ana hatlarını oluşturur (B).
9. Kronik diyabetik ayak ülseri olan seçilmiş vakalarda rutin tedavilere yardımcı olarak uygulanan HBO tedavisi, yara iyileşmesini hızlandırır ve amputasyon riskini azaltabilir (C). Benzer şekilde negatif basınçlı yara tedavisi (NBYT) de yara kapanmasını hızlandırabilir (B).

KAYNAKLAR

1. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;21(5):855-9.
2. Blume PA, Walters J, Payne W, et al. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008;31:631-36.
3. Bus SA, Ulbrecht JS, Cavanagh PR. Pressure relief and load redistribution by custom-made insoles in diabetic patients with neuropathy and foot deformity. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2004;19:629-38.
4. Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;17:10:CD010318.
5. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, et al. Pathogens isolated from deep soft tissue and bone in patients with diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2008;98(4):290-5.
6. Game F, Hinchliffe R, Apelqvist J, et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:119-41.
7. Hatipoglu M, Mutluoglu M, Uzun G, et al. The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: a 20-year systematic review: diabetic foot infections in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(6):871-8.
8. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, et al; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36 Suppl 1:e3280.
9. Londhall M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:998-1003.
10. Marciniak M, Chantrelau E. Qualified podiatry for rehabilitation of patients with diabetic foot syndrome. A cohort study. *Diabetes und Stoffwechsel* 1998;7:81-5.
11. Peter R C, Benjamin AL, Andrew WB, et al. Treatment for diabetic foot ulcers, *Lancet* 2006;366:1725-35.
12. Plank J, Haas W, Rakovac I, et al. Evaluation of the impact of chiropodist care in the secondary prevention of foot ulcerations in diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:1691-5.
13. Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. Incidence, outcomes and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:382-7.
14. Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö, Baktiroğlu S, et al. Diyabetik ayak yarası ve infeksiyonunun tanısı, tedavisi ve önlenmesi: Ulusal Uzlaş Raporu. *Klinik Dergisi* 2015;28(Suppl. 1):2-34.
15. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al; IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3266.
16. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981;2(2):64-122.

DİYABET VE GEBELİK

Gebelik ve diyabet, bir kadında birlikte bulunduğu zaman, birbirini olumsuz yönde etkileyen durumlardır. İlk kez gebelikte -genellikle 2. veya 3. trimesterde- ortaya çıkan ve gebelik süresince devam eden hiperglisemi, 'gebelik diyabeti' veya '*gestasyonel diabetes mellitus*' (GDM) olarak adlandırılırken; tip 1 veya tip 2 diyabetli bir kadında gebelik hali, 'gebelikte diyabet', 'gebelikte aşikar diyabet', 'pregestasyonel diyabet' veya '*pregestasyonel diabetes mellitus*' (PGDM) olarak tanımlanır. Gebelik sırasında görülen diyabet vakalarının büyük çoğunluğunu GDM vakaları oluşturur. Her ne kadar GDM ifadesi gebelik sürecinde oluşan diyabet kastedilmekte ise de bu olguların az da olsa bir kısmını gebelik öncesinde de var olup tanısı gebelikte konulmuş diyabetliler oluşturur. Gebelikteki diyabet olgularının nispeten az bir kısmını oluşturan PGDM'de hem annenin hem de bebeğin mortalite ve morbiditesi GDM'den daha fazla etkilenir.

Günümüzde tüm dünyada diyabetli gebe vakaları obezite epidemisine paralel olarak artmaktadır. Bu artışın obezite dışındaki önemli nedenleri; tip 1 diyabetli kadınlarda yaşam beklentisi (sürvi) ve yaşam kalitesinin yükselmesi, tip 2 diyabette ise hastalık prevalansının artmasına paralel olarak tip 2 diyabet başlama yaşının doğurganlık çağına inmesidir.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2019 yılında yayınlanan Diyabet Atlası'ndaki verilere göre doğum yapan 20-49 yaş arası 129.5 milyon kadının %15.8'inde diyabet bulunmaktadır. Bunların %83.6'sı GDM, %8.5'i diğer diyabet tiplerinden olup ilk olarak gebelikte tanısı konulan olgular, kalan %7.9 ise PGDM'dir. Kabaca bakıldığında yeryüzünde doğum yapan her 6 kadından 1 tanesi GDM'lidir. Başka bir bakış açısıyla; erişkin dönemdeki her 10 kadından 1'i diyabetli, her 5 diyabetli kadından 2'si doğurganlık çağındadır.

15.1. | PREGESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Nondiyabetik bireylerde bile metabolizma üzerinde ek yük oluşturan gebelik, önceden diyabeti olan kadınlarda insülin duyarlılığını bozarak glisemi regülasyonunu güçleştirmek suretiyle önemli sorunlara yol açabilir. İnsülinin keşfinden önce diyabetli bir kadının gebeliği fetüs için %90, anne adayı için %30'un üzerinde mortalite ile sonuçlanmaktaydı. İnsülinin kullanıma girmesi ile birlikte mortalite riski azalmasına rağmen maternal ve fetal risklerin yüksekliği nedeniyle 1970'li yılların ortalarına kadar diyabetli kadınların gebe kalması uygun görülmemiş, hatta yasaklanmıştır. Günümüzde insülin tipleri ve uygulama tekniklerindeki gelişmeler, hastalara evde glukoz izlemi olanaklarının sağlanması ve iç hastalıkları uzmanı ya da endokrinolog, kadın-doğum ve yeni doğan çocuk uzmanları ile diyetisyen ve diyabet hemşiresi/eğitimcisiinden oluşan deneyimli ekip çalışması sayesinde maternal riskler azalmıştır. Öte yandan jinekolojik bakım standartlarındaki artışa paralel olarak fetüs izleme yöntemlerindeki gelişmeler ve yenidoğan bakım koşullarının düzeltilmesi ile fetal ve neonatal sorunlar da en aza indirgenmiştir.

15.1.1. | PREGESTASYONEL DİYABETİN RİSKLERİ

Tablo 15.1’de diyabetik gebelik ile ilişkili olarak annede, fetusta ve yenidoğanda karşılaşılabilecek riskler listelenmiştir. Özellikle glisemik kontrolü kötü tip 1 ve tip 2 diyabetli kadınlar gebelik sırasında önemli sağlık sorunları ile karşılaşabilir, sağlık riskleri gebelik sonrasında da devam edebilir. Ek olarak diyabetik gebeliklerden sonra, diyabet tipine bağlı olarak, hem annenin hem de çocuğun ileriki yaşamında obezite ve diyabet riski yüksektir. Annesi tip 1 diyabetli olan çocuklarda %2 oranında tip 1 diyabet riski var iken, tip 2 diyabetli anneden doğmuş çocuklarda tip 2 diyabet riski daha yüksek olup %25-30 civarındadır.

PGDM’li kadınlarda maternal ve fetal riskleri minimuma indirmek için gebelik öncesinde iyi glisemik kontrol sağlanmış olmalıdır. Bunun için doğurganlık çağındaki tüm tip 1 ve tip 2 diyabetlilere planlı gebelik önerilmeli, plansız gebeliklerden kaçınmak için doğum kontrolü gerekliliği anlatılarak güvenli bir yöntemin uygulanması için eğitim ve danışmanlık verilmelidir.

TABLO 15.1: Gebe diyabetlide riskler*

Maternal	Fetal	Neonatal
Spontan abortus	Fetal anomaliler:	Erken doğum riski/ komplikasyonları
Preeklampsi	- Kardiyak (ana damar transpozisyonu, VSD, aort koarktasyonu, ASD)	Seksiyo/komplikasyonlar
Polihidramios	- Kaudal resgresyon sendromu	Doğum travması (doğum sırasında hipoksi, iskemi ve makrozomiye bağlı hasarlar)
Diyabetik komplikasyonlarda ilerleme (retinopati, nefropati)	- MSS: Nöral tüp defektleri (anensefali, mikrosefali, hidrosefali)	Hipoketonemik hipoglisemi
Sık üriner infeksiyon	- Gastrointestinal (duodenal atrezi, anorektal atrezi, hipoplastik sol kolon)	RDS
Tekrarlayan hipoglisemi	- Kas iskelet sistemi (düşük ayak, AMK)	Hiperbilirubinemi
DKA ve komplikasyonları (hipovolemik şok, aspirasyon pnömonisi, beyin ödemi, ritm bozuklukları, pulmoner emboli)	- Damak/dudak yarığı	Polisitemi
Sonraki yıllarda obezite, tip 2 diyabet	- Üriner sistem (çift üreter, polikistik böbrek, renal disgenezi, hidronefroz)	Hipokalsemi/ hipomagnezemi
	Makrozomi, intrauterin gelişme geriliği	Hipertrofik kardiyomiyopati
	İntrauterin ölüm	Emzirme ile ilgili sorunlar
		Yeni doğan ölümü
		Sonraki yıllarda obezite, tip 2 diyabet

DKA: Diyabetik ketoasidoz, VSD: Ventriküler septal defekt, ASD: Atrial septal defekt, MSS: Merkezi sinir sistemi, AMK: Artrogripozis multipleks konjenita, RDS: Sıkıntılı solunum sendromu. *Bu risklerden bazıları (örn; fetal anomaliler) daha çok pregestasyonel diyabetle ilişkilidir.

15.1.2. | PREGESTASYONEL DİYABETTE PROGNOZ

Gebeliğin prognozunu belirleyen faktörler; anne adayının diyabet tanısı konulduğu sıradaki yaşı, diyabet süresi, eşlik eden makrovasküler sorunlar, nefropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ve bunların derecesidir. Bu bilgiden hareketle, geliştirilen *White sınıflaması*, günümüzde pek kullanılsa da modifiye şekli Tablo 15.2’de özetlenmiştir. White sınıflamasına göre D grubu ya da daha ileri dönemlerdeki diyabetlilerde gebeliğin

prognozu kötüdür. Bu nedenle diyabeti küçük yaşlarda başlamış veya uzun süredir diyabetli olan ya da ağır nefropatisi, ilerlemiş iskemik kalp hastalığı veya tedaviye yanıtız retinopati gibi ciddi komplikasyonları bulunan diyabetli kadınlarda gebelik sakıncalıdır. İlaveten glisemi regülasyonu kötü olan vakalarda gebeliğe izin verilmemelidir.

15.1.3. | PREGESTASYONEL DİYABETLİDE YAKLAŞIM

Diyabetli kadında gebelik planlı olmalı; anne, fetus ve yenidoğanın sağlık risklerini en aza indirmek için deneyimli multidisipliner çalışan bir ekip tarafından, konsepsiyon öncesinden başlanarak gebelik süresince, doğum sırasında ve sonrasında özenle izlenmeli ya da böyle bir ekipten gereğinde konsültasyon istenerek sürdürülmelidir.

TABLO 15.2: Modifiye White sınıflaması

Grup	Sınıf
Gestasyonel diyabet	
A1	Herhangi bir yaş ve sürede, yalnız diyetle regüle
A2	Herhangi bir yaş ve sürede, diyet + insülin ile tedavi edilen
Pregestasyonel diyabet	
B	Diyabet tanısındaki yaşı ≥ 20 yıl ve diyabet süresi < 10 yıl, komplikasyonsuz
C	Diyabet tanısındaki yaşı veya diyabet süresi 10-19 yıl, komplikasyonsuz
D	Diyabet tanısındaki yaşı < 10 yıl veya diyabet süresi ≥ 20 yıl
F	Herhangi bir yaş ve sürede, insülin tedavisinde, nefropati (> 500 mg/gün protein) var.
R	Herhangi bir yaş ve sürede, insülin tedavisinde, proliferatif retinopati var
RF	Herhangi bir yaş ve sürede, insülin tedavisinde; R ve F sınıfındaki özelliklerin bir arada bulunması
H	Klinik olarak tespit edilmiş aterosklerotik kalp hastalığı
T	Renal transplantasyon öyküsü

A. Gebelik öncesinde (prekonsepsiyonda) yaklaşım

Prekonsepsiyonel dönemde Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE), Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Amerikan Endokrin Derneği (ENDO) ve Kanada Diyabet Derneği (CDA) gibi pek çok uluslararası kuruluşun yaklaşım tarzları farklı olmakla birlikte, hepsinin ortak görüşü, gebelik öncesi dönemde iyi glisemik kontrol sağlanması, folat replasmanı, diyabet komplikasyonları açısından tarama yapılması ve varsa mevcut komplikasyonların yönetimi, sigara ve potansiyel teratojenik ilaçların kesilmesi ve anne adayının eğitilmesi ile prognozun iyileştirilebileceği yönündedir.

Diyabetli kadınlara gebeliğin planlı olmasının ve glisemik kontrolün önemi anlatılmalıdır. Reprodüktif dönemde olan seksüel aktif tip 1 ve tip 2 diyabetli kadınlara gebelik istemiyorlarsa ücretsiz aile danışmanlığı hizmeti verilmeli, güvenli bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır. Seçilecek doğum kontrol yöntemi, diyabetik olmayan kadınlara uygulananlara benzerdir. Uygun doğum kontrolü uygulamayan doğurganlık çağındaki diyabetlilerde teratojenik riski olan ilaç verilmesinden kaçınılmalıdır.

Konsepsiyon öncesinde sigara içen kadınlara sigaranın bırakılması sağlanmalı ve danışmanlık verilmelidir. Aşırı kafein tüketimi sorgulanmalı ve sınırlandırılmalı, ayrıca alkol ve bağımlılık yapan ilaçlar gözden geçirilmeli, kullanımı yasaklanmalıdır.

Beden kitle indeksi (BKİ) >27 kg/m² olan diyabetli kadınlara gebelik öncesinde obezitenin spesifik riskleri anlatılmalıdır. Yaşam tarzı değişikliğinin önemi vurgulanarak öğün planlaması yapılmalı, sağlıklı beslenme ile kilo vermelerinin yanı sıra düzenli egzersiz, yeterli uyku önerilmelidir.

Gebelik planlandığında rubella, sifiliz, hepatit B ve HIV testleri yapılmalı; kan grubu bakılmalı; Pap smear ve servikal kültür örnekleri alınmalı; TSH; tip 1 diyabetli kadında diğer otoimmün hastalıklar açısından tiroid otoantikorları anti-TPO, Anti-Tg) ve B12-vit düzeyi, serum kreatinin, ALT ve AST, idrar albumin/kreatinin oranı (AKO) bakılmalı ve göz dibi incelemesi yapılmalıdır. Ayrıca 35 yaş üzerindeki kadınlarda EKG ve diğer ileri tetkiklerle kardiyak değerlendirme yapılmalıdır.

Olası risklerin, özellikle konjenital malformasyonların azaltılması için glisemik kontrolün konsepsiyon öncesinde sağlanması gerekli olup A1C ≤%6.5 (48 mmol/mol) hedeflenmelidir. Hatta hipoglisemi riski düşük ve hasta eğitilmiş ise A1C hedefi <%6 (42 mmol/mol) olabilir. Ciddi hipoglisemi riski olan kadınlarda A1C'nin <%7 (53 mmol/mol) olması yeterlidir. Gebe kalmayı planlayan veya halen gebe olan tip 2 diyabetli kadınlarda konsepsiyondan önce almakta oldukları insülin dışı antihiperglisemik (örn. oral antidiyabetik; OAD) ilaçlar kesilmeli ve insülin tedavisine geçilmelidir. Ovulasyon indüksiyonu dışında, metforminin gebelikte güvenle kullanılmasına dair görüş birliği yoktur.

Fetal renal displazi, oligohidramnios ve intrauterin büyüme-gelişme geriliğine yol açabilecekleri için ACE-I ve ARB gibi teratojenik ilaçlar gebelik öncesinde kesilmelidir. Uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan doğurganlık çağındaki diyabetlilerde bu grup ilaçlar mümkünse verilmemelidir.

Gebelikte -teratojenik olmadıkları yönünde henüz yeterli kanıtlar bulunmadığı için- statinlerin kullanılması kontrendikedir, gebelik öncesinde kesilmelidir.

Gebelik planlayan diyabetli kadınlara özellikle fetal nöral tüp defektlerini önlemek amacıyla konsepsiyondan en az 3 ay öncesinden 5 mg/gün folik asit başlanmalıdır (bazı kaynaklara göre 0.4-1 mg/gün).

B. Gebelik döneminde yaklaşım

Maternal izlem

Normal gebelik, hızlandırılmış bir açlık hali olup, günlük ortalama glukoz değerleri açlıkta 60 mg/dl, toklukta 130 mg/dl düzeyinde seyrederek. Gebe diyabetlide de glisemi düzeyi, normal gebelikteki taklit etmelidir; çünkü gebeliğin var olan hemodinamik değişikliklerine hiperglisemi ve glisemik değişkenlik eklenirse diyabet komplikasyonları gelişebilir veya varsa ağırlaşabilir. Bununla birlikte yüksek kan şekeri ve A1C ile gebe kalınmış olması bir medikal abortus endikasyonu değildir.

Tüm PGDM olgularında gebelik başlangıcında komplikasyon varlığı ve derecesi araştırılmalı, özellikle retinopati ve nefropati açısından her trimesterde kontrol yapılmalıdır.

a) Glisemik kontrol hedefleri

Gebelik süresince optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır. Bunun için hastaya özgü tıbbi beslenme ve egzersiz programı düzenlenmeli ve yeterli dozda insülin verilmelidir. Ulusal/uluslararası kılavuzlarda hem GDM hem de PGDM'li gebeler için (bireyselleştirilmekle birlikte) aynı glisemik hedefler önerilmektedir. Glisemik kontrol hedefleri Tablo 15.3'te gösterilmiştir. Postprandiyal PG takibinde, gebede postabsorbtif dönemin göstergesi olan 1.st PG tercih edilmelidir.

TABLO 15.3: Gebelik döneminde glisemik kontrol hedefleri

- A1C <6-6.5 (42-48 mmol/mol)
- APG ve öğün öncesi PG <95 mg/dl
- 1.st PG <140 mg/dl
- 2.st PG <120 mg/dl

A1C hedefi gebeliğin erken döneminde daha düşük (<6; 42 mmol/mol) tutulabilir. Buna karşılık hipoglisemi riski yüksek olanlarda hedefin gevşetilerek bireyselleştirilmesi önerilmektedir. Bu durumda A1C'nin <7 (53 mmol/mol) düzeyinde tutulması yeterlidir. Ancak gebelerde eritrosit yıkım döngüsünün hızlı olması nedeniyle yalnızca A1C değerine güvenilmemeli, hastanın haftada en az 3 gün ana öğünlerden önce ve öğün başlangıcından 1 saat sonra olacak şekilde evde kan glukoz izlemi SMBG yapması önerilmektedir.

b) Beslenme ve vitamin/mineral desteği

Esas olan, gebelik süresince bireye özgü hazırlanmış beslenme programının uygulanmasıdır. Gebelikte uygun ağırlık artışı sağlayacak yeterli enerji alımı sağlanmalı; kalsiyum (1200 mg/gün), iyot 100-150 µg/gün verilmelidir. TC Sağlık Bakanlığı uygulanmaması gereken durumlar hariç, tüm gebe kadınlara gebeliğin 12. haftasından itibaren başlayıp doğumdan sonra da 6 ay devam edecek şekilde toplam 12 ay 1200 IU/gün D vitamini desteği verilmesini, ayrıca gebeliğin 12. haftasından itibaren doğumdan sonra da 3 ay devam edecek şekilde toplam 9 ay 40-60 mg/gün elementer demir desteği sağlanmasını önermektedir. Gebelik öncesinde başlanmış olan folik asit dozu 12. haftadan itibaren 0.4-1 mg/gün dozuna indirilerek devam edilmelidir.

Gebelik süresinde kilo artış hızı ilk trimesterde 1-2 kg, 2. trimesterden itibaren haftada 250-500 g olmalı ve toplam kilo artışı 10-12 kg'ı aşmamalıdır. Gebelerde zayıflama diyetleri önerilmez, ancak fazla kilolu veya obez GDM'li kadınlar için hafif- orta derecede enerji ve karbonhidrat (KH) kısıtlaması uygun olabilir.

Günümüzde gebe diyabetliye önerilen beslenme ilkeleri detaylarıyla Bölüm 5.1 de anlatılmıştır.

c) Egzersiz

Diyabetli gebeye kontrendikasyon yoksa her gün, 20-30 dakika, tolere edilebilir, orta derecede aerobik (yürüme, yüzme, plates, yoga), direnç ya da yapılandırılmış kas güçlendirme egzersizleri yapması önerilir. Grupla yapılan sportlardan, dalış, uçuş yapmaktan sakınılmalıdır. Egzersizin kardiyovasküler (KV) risk, preeklampsi ve sezeryan riskini azalttığı gösterilmiştir.

d) Medikal tedavi

Gebelik süresince tedavi açlık ve PPG hedeflerine göre düzenlenir. Tip 1 diyabetlilerde çoklu doz, diyet ve egzersizle kontrol sağlanamamış tip 2 diyabetlilerde ise çoğu kez çoklu doz enjeksiyon tedavisi uygulanması gerekir. İnsülin tedavisi özen ve deneyim gerektirir. Gebelikte hızlı değişen koşullar nedeniyle sık monitorizasyon yapılması ve konusunda uzmanlaşmış hekim kontrolünde sürdürülmesi gerekir. Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinin yetersiz kaldığı tip 1 diyabetli gebelerde insülin pompası (SCİİ) tedavisi uygulanmalıdır. Klinik çalışmalarda SCİİ tedavisinin çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine üstünlüğü gösterilememiştir; ayrıca eğitimsiz ve tedavisine özen göstermeyen hastalarda hipoglisemi ya da hiperglisemi veya DKA gibi riskler mevcuttur. Ancak günlük glukoz değişkenliği fazla olan '*Brittle seyirli*' diyabetliler ile prekonsepsiyon döneminde glukoz regülasyonu SCİİ ile sağlanmış hastaların, gebelikte de aynı tedaviyi sürdürmeleri önerilir. Gebelik süresince ketoziden kaçınılmalıdır.

Gebeliğin erken dönemlerinde insülin ihtiyacı daha azdır, 2. trimesterden itibaren ihtiyaç artarak 0.8-1.0 IU/kg/gün hatta miyada yakın dönemde 1.5 IU/kg/gün dozuna kadar yükselebilir. Günlük insülin dozunun %40-50'si bazal, %50-60'ı bolus insülininden sağlanacak şekilde düzenlenmelidir. Günümüzde mevcut insülinlerin plasentadan geçmedikleri gösterilmiştir. Gebelik için B kategorisinde olan insülinler; bazal insülin olarak detemir ya da NPH, bolus insülin olarak da kısa etkili kristalize (regüler) insülin veya hızlı etkili analog insülinler (lispro, aspart) kullanılması önerilmektedir. Yeterli kanıtlar olmadığı için glargin degludec ve glulisin insülinlerin gebelikte kullanımı önerilmemektedir.

Gebelikte sulfonilüre (SU) ve metforminin kullanıldığı çalışmalar mevcut olmakla beraber, her iki ilacın da plasentadan geçmesi ve uzun süreli güvenlik çalışmalarının bulunmaması nedeniyle kullanılmaları tavsiye edilmemekte; hem PGDM'li hastalarda hem de yaşam tarzı değişiminin yetersiz kaldığı GDM vakalarında glisemik kontrolün insülin ile sağlanması önerilmektedir.

Gebelikte kan basıncı (KB) optimal hedef sistolik 110-140 mmHg, diyastolik 80-85 mmHg olmalı; fetal büyümenin etkilanmemesi için hipotansiyona neden olunmamalıdır. Fetal renal displazi, oligohidramnios ve intrauterin büyüme-gelişme geriliğine yol açabilecekleri için ACE-İ ve ARB gibi teratojenik ilaçlar kontrendikedir. Antihipertansif tedavi olarak daha güvenli oldukları bilinen metil dopa, uzun etkili nifedipin ve labetalol gibi ilaçlar önerilmelidir. Maternal plazma volümünü azaltarak uteroplental perfüzyonun bozulmasına sebep olabileceği için, kronik diüretik kullanımından kaçınılmalıdır. Atenelol dışında diğer beta bloker ilaçlar kullanılabilir.

Tüm tip 1 ve tip 2 diyabetli gebelere preeklamps riskini azaltmak için, kontrindikasyon yoksa, 12. haftadan itibaren 60-150 mg (sıklıkla 81 mg/gün) aspirin başlanmalı, gebelik sonlanıncaya dek sürdürülmelidir. Gebelikte statinlerin kullanılması kontrendikedir.

Fetal izlem: Maternal hiperglisemi ile fetal hipoksi ilişkisi dikkate alınmalı, fetal izlem ihmal edilmemelidir. PGDM'li anne adayları ve fetüs multidisipliner bir ekip tarafından izlenmelidir. Gebeliğin 15-21. haftalarında fetal konjenital anomaliler için araştırmalar başlatılmaktadır. Planlanan üçlü tarama testini takiben 18. haftada fetal anatomik tarama yapılmalıdır. Kardiyak defektler 18. hafta ultrasonografisinde (USG) atlanabileceği için gebeliğin 20-22. haftalarında fetal ekokardiyografi yapılması önerilmektedir.

Gebeliğin 28. haftasında fetal büyümenin ve amniyos sıvısı miktarının ölçülmesi için USG yapılmalıdır. Üçüncü trimesterde erken doğum riski nedeniyle maternal izlemin yanı sıra fetal canlılığı takip amacıyla nonstres test (NST), biyofizik profil ve fetüs hareket sayısının takibine başlanmalıdır. Fetüs takibinin başlangıcı ve sıklığı diyabetin kontrolüne, eşlik eden diyabetik nefropati ve hipertansiyona ve USG’de belirlenen fetal büyüme hızına bağlıdır. Sürekli kardiyotokografi (continuous cardiotocography; CTG) ile izlem zorunlu olmamakla birlikte güven vericidir. Günümüzde telemetrik CTG de kullanılmaktadır. Gebeliğin normal seyrettiği, diyabetik komplikasyonların olmadığı anne adaylarında, başlangıçtaki fetal değerlendirmeler tatmin edici düzeyde ise fetal izlem, uzatılmış aralıklarla yapılabilir.

C. Doğum sırasında ve postpartum dönemde yaklaşım

Doğumun zamanı ve şeklini belirleyen faktörler maternal obstetrik özgeçmiş, maternal vasküler hastalık, glisemi düzeyi, serviksin durumu, fetüsün büyüklüğü/strese maruz kalma olasılığı ve fetal anomali olup olmadığıdır. Doğumun şekli ve zamanı, ciddi diyabetik anjiyopatinin eşlik ettiği veya diyabetik gebelik komplikasyonlarının bulunduğu durumlarda vakaya göre bireyselleştirilmelidir.

İyi glisemik kontrollü diyabetik gebelerde doğum güvenli bir şekilde 39. haftaya veya terme kadar ertelenebilir. Doğumun şekli konusunda tartışmalar mevcutsa da diyabetik gebelerin normal, spontan doğumla doğurtulması önerilmektedir.

Doğumun 39. haftadan önce gerçekleştirilmesi gereken haller kötü glisemik kontrol, annede hipertansiyon ya da giderek kötüleşmesi, intrauterin gelişme geriliği, özgeçmişinde sezaryenle doğum olması, antepartum takipte fetal yaşam belirteçlerinin bozulmasıdır. White sınıflamasında D-RF sınıfındaki PGDM’lilerde doğumun gerçekleştirilmesi için 39. hafta beklenmez; ancak amniyosentez ile fetal akciğer maturasyonunun belgelenmesi gereklidir. Amniyos sıvısında lesitin/sfingomiyelin <2 olması fetüste RDS gelişeceğini işaretidir. Fetal maturasyonun tamamlandığının gösterilmesiyle indüksiyonla doğum ya da sezaryen yapılabilir.

Maternal-fetal hipergliseminin fetüste laktat düzeylerini ve oksijen tüketimini artırdığı; oluşan hipoksinin beyin hasarına yol açtığı, ayrıca neonatal hipoglisemiye neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle doğum eylemi sırasında veya planlanmış sezaryenden önce ögliseminin sağlanması gereklidir. Bu vakalarda doğumdan önceki gün insülinin normal akşam dozu yapıp sabah dozu verilmez. Doğum travayının uzun süreceği öngörülürse anne adayının enerji kaybı glukoz infüzyonu ile sağlanmalıdır. Saatlik izlenecek maternal glukoz düzeylerinin 80-120 mg/dl olması hedeflenmelidir. PG >120 mg/dl’nin üzerine çıktığında, doğum sonrası yenidoğanda hiperinsülinemi ve hipoglisemi gelişebileceğinden glukoz infüzyonuna insülin infüzyonu eklenmelidir.

Cilt altı insülin infüzyon pompası (SCI tedavisi) kullanan hastalar, infüzyon seti uyluk veya kalçaya yerleştirilmek kaydıyla, bazal insülin almaya devam edebilir. Glisemi <80 mg/dl olursa bazal insülin dozu azaltılır. Buna karşılık glisemi >120 mg/dl ise soğuk ameliyathane ortamı, kullanılan beta agonist ilaçlar, stres hormonlarının pik düzeyde olması vb. nedeniyle insülinin subkütan emiliminin yeterli olmadığı düşünülmeli, pompa kapatılarak i.v. glukoz ve insülin infüzyonuna geçilmelidir.

Glukoz ve insülin infüzyonunun içeriği ve nasıl verileceği konusunda görüş birliği yoktur. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) tedavi protokolüne göre doğum sırasında modifiye edilmiş ‘Glukoz + İnsülin + Potasyum’ (GİK) infüzyonu uygulanmaktadır. Standart GİK solüsyonundan farklı olarak, gebeler için hazırlanan sıvının (500 ml %5 Dekstroz) içine 15 IU konularak insülin içeriği daha yüksek bir sıvı elde edilmesi önerilmektedir. Böylece 100 ml sıvıda 5 gr glukoz, 3 IU insülin bulunur. Standart GİK protokolü ve sıvının verilme hızı Bölüm 18’de Tablo 18.2’de ayrıntılı olarak anlatılmıştır. GİK protokolü doğumdan sonra oral gıda alımına başlayınca dek sürdürülür.

Oral gıdaya geçildikten sonra gebelik öncesi tedaviye geri dönülür. Tip 1 diyabetlilerde tedavi, doğumun gerçekleşmesi (plasentanın çıkması) ile birlikte insülin ihtiyacının azaldığı dikkate alınarak gebelik öncesi dozlara benzer olacak şekilde yeniden düzenlenmelidir.

Laktasyon: Doğum sonrası laktasyon, mümkün olan en kısa zamanda başlatılmalıdır. Laktasyon döneminde günlük enerji ve KH ihtiyacında artış olur. Bu dönemde 450 kkal/gün ek enerji alımı önerilir. Alınan enerjide KH kapsamı 50 g/gün artırılmalı ve günde alınacak KH miktarı >210 g/gün olmalıdır. Bu artış miktarını belirlemede ana faktörlerden biri gebelik sonrasındaki kilo fazlasıdır. Kilo fazlası olan Tip 1 diyabetli veya insülin kullanan Tip 2 diyabetli kadınlarda enerji alımında fazla artış yapmayıp hipoglisemiye meyil olabileceği de dikkate alınarak insülin dozunu azaltılmak tercih edilebilir.

Tip 2 diyabetlilerde yaşam tarzı düzenlemeleri esastır; yetersiz kalması durumunda laktasyon sürdüğü sürece insülin tedavisine devam edilmelidir. Ancak laktasyon döneminde hastanın tercihi metformin kullanmak yönünde ise emzirme saati ile metformin kullanımı arasında 3-4 saatlik süre bırakılması önerilir.

15.2. | GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik öncesinde aşikar diyabeti olmayan gebede ikinci ya da üçüncü trimesterde ortaya çıkan KH intoleransıdır. Ancak genç yaş grubu kadınlarda obezitenin ve tip 2 diyabet sıklığının arttığı göz önüne alınırsa; gebelikte hiperglisemi saptanan bazı kadınlarda aslında tanı konulmamış bir PGDM’den söz edilebilir. Normal gebelikte maternal hormonal değişiklikler ile birlikte plasentadan salgılanan insülin karşıtı hormonlar insülin direncine yol açar. Bunu yenmeye yönelik olarak pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonu artar, gelişen hiperinsülinemi ile periferik insülin direnci kompanse edilerek KH toleransı bozulmaz. Diyabete yatkınlığı olan kadınlarda ise, gebelik sırasında oluşan insülin direncini düzeltmek için pankreas fonksiyonlarının yeterli olamaması sonucu GDM ortaya çıkacaktır.

Diyabet oranının yüksek olduğu toplumlarda GDM daha sık görülmektedir. Ülkemiz GDM açısından orta derecede riskli bir toplum sayılabilir; 1990’lı yıllarda GDM prevalansı %2 civarında iken 2000’li yıllarda %5.5 düzeyine tırmanmıştır. 2011 TURDEP verilerinde 20 yaş üzeri toplumda diyabet prevalansı %13.7; GDM oranı ise %6.5 bulunmuştur. Güncel bir metaanalizde ülkemizde GDM prevalansı %7.7 olarak belirtilirken, TURGEF çalışması verilerinde GDM sıklığı %16.2 olarak bildirilmiştir.

15.2.1. | GESTASYONEL DİYABETİN RİSKLERİ

Gestasyonel diyabet gelişen kadınlarda, gebelikten 22-28 yıl sonra diyabet (ağırlıklı olarak tip 2 diyabet) gelişme riskinin yaklaşık %70 olduğu bildirilmektedir.

GDM ile ilişkili olarak anne adayını, fetus ve yenidoğanda karşılaşılan başlıca sorunlar ile anne ve çocuğunun ilerideki yaşam yıllarında görülebilecek sağlık riskleri aşağıda özetlenmiştir:

- GDM'li kadında: Hipertansiyon, preeklampsi, sekiyo riski ve kalıcı diyabet
- Fetusta: Makrozomi, doğum travması, omuz distosisi ve perinatal mortalite
- Yeni doğanda: Neonatal dönemde hipoglisemi, hiperbilüribinemi, hipokalsemi, sıkıntılı solunum sendr (respiratuvar distress sendromu; RDS) ve polisitemi
- Çocukta geç adolosa ve erişkin dönemde: Obezite, glukoz intoleransı ve diyabet

15.2.2. | TANI KRİTERLERİ

Tüm gebelerde ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. Aşağıdaki yüksek risk gruplarından herhangi birine dahil gebelerde (Tablo 15.4), APG normal dahi olsa diyabet taraması (tercihen 75 g glukozlu OGTT) yapılmalı ve gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalıdır. Diyabet saptanmaz ise daha sonraki trimesterlerde GDM için tarama yapılmalıdır.

TABLO 15.4: Gestasyonel diyabet için maternal risk faktörleri

Faktör tipi	Özellik
Maternal demografik ve fiziksel faktörler	- Etnisite - İleri (>40) yaş - Ailede diyabet öyküsü - Kısa boylu olmak - Düşük doğum tartısı - Parite - Glukozüri - Daha önce prediyabet öyküsü - Kortikosteroid veya antipsikotik ilaç kullanılması
Maternal klinik faktörler	- Kiloluluk/obezite - Diyet (kırmızı/işlenmiş et ürünlerinden zengin beslenme) - Aşırı kilo artışı - Fiziksel inaktivite - PKOS - α-Talasemi yatkınlığı - HT - Çoklu gebelik
Önceki obstetrik öykü	- Makrozomi (>4.5 kg bebek doğumu) - Ölü doğum - GDM öyküsü

PKOS: Polikistik over sendromu, HT: Hipertansiyon, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

Dünya genelinde gebeliğin erken döneminde diyabet saptanmayan gebe kadınların tümünde 24-28. gebelik haftalarında GDM araştırılması önerilmektedir. GDM tanı testlerinin kullanımı ve glukoz eşik değerleri konusunda ortak görüş sağlanamamıştır. Tek basamaklı tanı yaklaşımı ile uygulamalar arttıkça çalışmalarda perinatal sonuçların olumlu olduğu, gebelik sonuçlarındaki iyileşmenin aslında 'maliyet-etkin' bulunduğu belirtilmektedir. Öte yandan tek basamaklı yaklaşımın GDM tanısını kolaylaştıracağı ve GDM'li gebe sayısını artıracığı; bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları beraberinde getireceği ileri sürülmektedir. GDM tanısında kullanılan iki aşamalı ve tek aşamalı tanı yaklaşımları Bölüm 1'de detaylı olarak anlatılmıştır.

Ülkemizde bölge, kurum ve hekim tercihlerine göre değişmekle birlikte her iki yaklaşım da kullanılmaktadır. Obstetrisyenlerin ve çoğu endokrinologların daha çok benimsediği

iki aşamalı tanı yaklaşımıdır. Çünkü bu yöntemdeki 50 g glukozlu tarama basamağı, kolay uygulanabilir ve önemli sayıda hastada KH intoleransı olup olmadığına işaret etmekte, böylelikle çok sayıda hastada daha ileri tetkik yapılmasına gerek kalmamaktadır. Aslında hangi yaklaşımın benimseneceğine dair görüş birliği bulunmasa da ülke ya da bölge bazında multidisipliner bir uzlaşıya varılması, bu konudaki belirsizlikleri ortadan kaldırmak için yararlı olacaktır (Bknz: Bölüm 1).

15.2.3. | GESTASYONEL DİYABETTE İZLEM

Gestasyonel diyabet tanısı konulan gebelere, hastalığın bebek ve kendi sağlıkları üzerine kısa ve uzun dönemde yapacağı olumsuz etkiler, kan glukoz kontrolünün önemi ve uygulanacak tedavi hakkında bilgi verilmelidir. GDM tanısı konulan gebelere diyet uzmanı tarafından medikal beslenme tedavisi danışmanlığı sağlanmalıdır.

Gestasyonel diyabeti olan tüm gebe kadınlara 'evde kan glukoz ölçümü' (SMBG) öğretilmelidir. GDM ve PGDM tanısı ile izlenen gebelerde glisemik hedefler aynıdır; APG ve öğün öncesi PG <95 mg/dl, gece yatmadan önceki PG 80-100 mg/dl, öğün sonrası 1. st PG <140 mg/dl ve 2.st PG <120 mg/dl ve A1C düzeyinin mümkünse %6-6.5 (42-48 mmol/mol) olması hedeflenmelidir. Gebelikte tokluk glisemi piki yaklaşık 90. dk'da gerçekleşir. GDM takibinde APG ve 1.st PG düzeylerinden yararlanılması önerilir.

15.2.4. | GESTASYONEL DİYABETİN TEDAVİSİ

Gestasyonel diyabetin güncel standartlarda tedavisi (medikal beslenme tedavisi, egzersiz ve gerekirse insülin) ile iyi glukoz kontrolü sağlanmasının, maternal ve fetal komplikasyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir. GDM tedavisi ile hipertansiyon ve preeklampsi sıklığı da azalmaktadır.

Gestasyonel diyabet tedavisinin esası, beslenme ve egzersize dayalı yaşam tarzı düzenlenmesidir. Beslenme programı, gebenin hedeflenen ağırlık düzeyi ve fizik kapasitesine uygun şekilde ve aynı zamanda fetus gereksinimleri de dikkate alınarak hazırlanmalı ve hedeflenen normoglisemiyi ketozise yol açmaksızın sağlayacak kapsamda olmalıdır. Gebelik ve doğum sürecinde beslenme tedavisi ve kan glukoz düzeylerinin kontrolü ile ilgili yaklaşım PGDM'deki gibidir. Bu konudaki öneriler ayrıntılı olarak 'Pregestasyonel Diyabet' bölümünde verilmiştir.

GDM'de hastaların %80'den fazlasında sadece diyet ve egzersizle hedef kan şekeri değerlerine ulaşılır. Hedef değerlere iki hafta içinde ulaşamaz veya kan şekeri kontrol altında iken tekrar yükselirse insülin tedavisine başlanmalıdır. Hedefe ulaşamamaktan kastedilen, ölçümlerin %30'dan daha fazlasının hedeflenen seviyenin üzerinde kalmasıdır.

Gestasyonel diyabetli anne adayında insülin ihtiyacı, PGDM'li vakalardan genelde daha düşük olup hiperglisemi ve obezite derecesine göre değişir. Total doz 0.1-0.5 IU/kg/gün aralığında değişebilir. Vakaların çoğunda tek gece dozu insülinle başlanır, gerekli durumlarda öğün öncesine bolüs insülin eklenerek çoklu doza geçiş yapılır. Açlık ve 1.saat PG hedeflerine göre önerilen insülin tedavi şeması Tablo 15.5'de görülmektedir.

GDM hastalarında hipertansiyona yaklaşım PGDM'de olduğu gibidir. GDM'de preeklampsi profilaksisi için düşük doz aspirinin rutin kullanımına yönelik öneri bulunmamaktadır, ek risk faktörü olan gebelerde dikkate alınabilir.

TABLO 15.5: Gestasyonel diyabette insülin tedavi şeması

APG (mg/dl)	1.st PG (mg/dl)	İnsülin tedavi şeması	Doz (IU/kg/gün)
95-120	<140	Gece yatarken tek doz orta etkili (NPH/detemir)	0.1-0.15
>105	120-160	Günde iki doz orta etkili (NPH/detemir): • Toplam dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam öğün öncesi	0.3-0.4
>120	>180	Çoklu doz (bazal-bölüş) insülin tedavisi: • Sabah ve akşam orta etkili (NPH/detemir) ve • Sabah-öğle-akşam kısa/hızlı etkili (kristalize/aspart, lispro)	0.5

APG: Açlık plazma glukoz, 1.st PG: Öğüne başladıktan 1 st sonra plazma glukoz, NPH: Nötral Protamin Hagedorn.

15.2.5. | DOĞUM SONRASI YAKLAŞIM

Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda doğum sonrası kan glukoz takipleri yapılmalı; değerler normale dönmüş olsa da postpartum 4-12. haftalar arasında 75 g glukozlu standart OGTT ile tarama yapılması (şüpheli durumlarda A1C de bakılması) önerilmektedir. Bu kadınlarda gelecekte tip 2 diyabet gelişme riski yüksektir. GDM öyküsü olan ve A1C >%5.7 (39 mmol/mol) bulunan bireyler yaşam tarzı değişimi (sağlıklı beslenme, gerekiyorsa kilo kaybı sağlanması ve fiziksel aktivitenin artırılması) programlarına öncelikli olarak dahil edilmelidir. Böylece diyabete progresyon riski azaltılabilir. GDM öyküsü olan ve yaşam tarzı değişiklikleri ile 10 yıl izlenen kadınlarda diyabete ilerleme riski %35 azalmışken; yaşam tarzı değişikliklerine metformin eklendiğinde riskin %40 azaldığı gösterilmiştir. Metformin tedavisine ihtiyaç duyulan durumlarda, hasta laktasyonda ise, metforminin süte geçtiği hatırlanmalı, mutlaka kullanımı gerekiyorsa ilacın alımı ile emzirme arasında 3-4 saatten fazla fark olmasına çalışılmalıdır. GDM öyküsü olan kadınlarda 1-3 yılda bir, herhangi bir yöntem ile, diyabet taraması yapılması tavsiye edilmektedir. Daha önce GDM tanısı almış kadınlar tekrar gebelik planladıklarında GDM yönünden değerlendirilmeleri gereklidir.

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLERİ

1. Reprodüktif dönemde:

- Tüm diyabetli kadınlara gebelikle ilgili danışmanlık verilmelidir (A).
- Gebelik istemeyen, seksüel aktif diyabetli kadınlara güvenli bir doğum kontrol yöntemi önerilmelidir (A).
- Gebelik isteyenler yeterli glisemik kontrol sağlanmış bir dönemde, planlı gebe kalmanın önemi hakkında bilgilendirilmelidir (B).

2. Gebe kalmayı planlayan tüm diyabetli kadınlarda gebelik ile ilişkili olumsuz sonuçları/ riskleri azaltmak için aşağıdaki tedbirler uygulanmalıdır:

- Beslenme programı ve diyabet tedavisi gözden geçirilmeli, anne ve yeni doğanda olası riskleri azaltmak için multidisipliner gebelik ekibi tarafından izlenmesi temin edilmeli veya böyle bir ekipten konsültasyon istenmelidir (B).
- Konsepsiyon öncesi glisemik kontrolün sağlanması gereklidir. Optimal A1C ≤%6.5'dir. Hipoglisemi riski yüksek değilse ve hasta eğitilmiş ise A1C hedefi <%6 olabilir. Ciddi/tekrarlayan hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda A1C <%7 olması yeterlidir (B).
- Gebe kalmayı planlayan tip 2 diyabetli kadınlarda konsepsiyon öncesinde OAD ilaçlar kesilip insüline geçilmelidir (D).
- Gebelikten önce olası teratojenik ilaçlar (ACE-i, ARB, statin, diüretik, vb.) kesilmeli ve kullanımı zorunlu olanlar gebelik açısından güvenli ilaçlarla değiştirilmelidir (B).

- Hasta sigara kullanıyorsa bırakması önerilmeli ve yeterli destek sağlanmalıdır (C).
- Hastalar, gebelik sırasında ve sonrasında ortaya çıkabilecek olumsuz sonuçları açısından bilgilendirilmelidir (C).
- Konsepsiyondan en az 3 ay önce folik asit 5 mg/gün başlanmalıdır (C).
- Hastalar konsepsiyon öncesinde oftalmolog tarafından muayene edilmelidir (B).
- Nefropati için tarama testleri (idrarda albumin/kreatinin) yapılmalı (B); mikroalbuminüri veya aşikar nefropati varsa anne ve fetusta komplikasyonları önlemek için optimal glisemi ve KB kontrolü sağlanmalıdır (B).
- Gebelik öncesinde TSH kontrolü ve gerekirse ileri tetkikler yapılmalıdır (C).

3. Gebelikte glisemik kontrolü sağlamak ve gebeliği sorunsuz tamamlamak için aşağıdaki yaklaşım benimsenmelidir:

- Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalara gebelik boyunca, GDM'li kadınlara ise tanıdan itibaren beslenme danışmanlığı verilmelidir (C).
- Gebelikteki kilo artışı, gebelik öncesindeki BKİ'ye göre belirlenmelidir (D).
- Pregestasyonel diyabetli ve GDM'li vakalarda haftada en az 3 gün açlık ve postprandiyal (gerekirse öğün öncesi ve gece) SMBG yapılmalıdır (C). Postprandiyal glisemi takibinde 1.st ölçümü tercih edilmelidir (D).
- Glisemik hedefler: Açlık ve öğün öncesi PG <95 mg/dl, 1.st PG <140 mg/dl, 2.st PG <120 mg/dl ve A1C <6-6.5 olmalıdır (A).
- Tip 1 diyabetli gebe kadınlarda gebelikte bazal-bolus (çoklu doz) yoğun insülin veya SCİİ tedavisi uygulanmalıdır (A).
- Gebelik sırasında herhangi bir OAD grubu ilaç tavsiye edilmez. Tip 2 diyabetli olup plansız olarak gebe kalan kadınlarda insülin tedavisine başlanmalıdır (D).
- Gebelikte KB hedefleri sistolik 120-135 mmHg, diyastolik 80-95 mmHg olmalıdır (B).
- Hipertansiyonu olan diyabetli gebelerde metildopa gibi gebelikte emniyetli oldukları bilinen ilaçlar tercih edilmelidir (B).
- Tip 1 ve tip 2 diyabetli gebelerde, preeklampsi riskini azaltmak için düşük doz aspirin (60-150 mg/gün), 1. trimesterin sonundan itibaren başlanmalı ve doğuma kadar devam edilmelidir (A).
- Hastalar, her trimesterde oftalmolog tarafından muayene edilmelidir (B).
- Her trimesterde nefropati için tarama testleri (serum kreatinin, eGFR, idrarda albumin/kreatinin) yapılmalı (B); mikroalbuminüri veya aşikar nefropati varsa anne ve fetusta komplikasyonları önlemek ve nefropatinin ilerlemesini geciktirmek için optimal glisemi ve KB kontrolü sağlanmalıdır (B).
- Folik asit, gebeliğin 12. haftasına kadar 5 mg/gün devam edilmeli (C), gebeliğin 12. haftasından itibaren, 0.4-1 mg/gün dozuna düşürülmelidir (C).

4. Postpartum dönemi sorunsuz geçirmek için aşağıdaki tedbirler uygulanmalıdır:

- Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalara gebelik boyunca, GDM'li kadınlara tanıdan itibaren başlayarak postpartum dönemde de sürdürülmek üzere beslenme danışmanlığı verilmelidir (D).
- Doğumdan sonra en kısa zamanda emzirmeye başlanmalı, bebeğin en az 6 ay boyunca anne sütü ile beslenmesi teşvik edilmelidir (D).
- Folik asit, doğumdan sonraki 6 haftaya kadar (emziren kadınlarda emzirme dönemi boyunca) 0.4-1 mg/gün dozunda verilmeye devam edilmelidir (C).
- Hastalar, postpartum 1. yılda oftalmolog tarafından muayene edilmelidir (B).
- Tip 1 diyabetli kadınlar, postpartum tiroitiden izlenmelidir (D).

KAYNAKLAR

1. ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling. *Obstet Gynecol* 2019;133:e78–e89.
2. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol* 2018;131:e49–e64.
3. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;132:e228–e248.
4. Akgöl E, Abusoglu S, Gün FD, Ünlü A. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to the different criterias. *Turk J Obstet Gynecol* 2017;14(1):18–22.
5. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl1):S183–S192.
6. Aydın H, Çelik Ö, Yazıcı D, et al; TURGEF Study Group. Prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus: a nationwide multicenter prospective study. *Diabet Med* 2019;36(2):221–227.
7. Balsells M, Garcí'a-Patterson A, Sola I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102.
8. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 2015;350:h1035.
9. Brown FM, Wyckoff J. Application of one-step IADPSG versus two-step diagnostic criteria for gestational diabetes in the real world: impact on Health Services, clinical care, and outcomes. *Curr Diab Rep* 2017;17:85.
10. Brown J, Martis R, Hughes B, et al. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011967.
11. Committee on Practice Bulletins- Obstetrics. Practice Bulletin No. 180, Summary: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2017;130(1):244–246.
12. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab* 2006;32:140.
13. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;16:352:2477–2486.
14. Cundy T. Diabetes in pregnancy. *Textbook of Diabetes*. Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B (Eds.), Fifth ed, John Wiley & Sons, Ltd. 2017, ISBN: 978-1-118-91202-7. pp. 909–38.
15. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Feig DS, Berger H, Donovan L, et al. 2018 Clinical Practice Guidelines: Diabetes and pregnancy. *Canadian J Diabetes* 2018;42:S255–S282.
16. Dinççak N, Gedik S, Ozel S, et al. Changing face of gestational diabetes mellitus (GDM) within 10 years in Turkey. 8th International Symposium on Diabetes Hypertension Metabolic Syndrome and Pregnancy. 15–18 April 2015, Berlin.
17. Edison JR, Muenike M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004;350:1579–82. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64585.
18. Hadden D. When and how to start insulin treatment in gestational diabetes: a UK perspective. *Diabet Med* 2001;18:960e4.
19. Hare JW, White P. Gestational diabetes and the White classification. *Diabetes Care* 1980;3:394.
20. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* 2013;159:123–9.
21. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131(Suppl. 3):S173–211.
22. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, et al; Diabetes and Preeclampsia Intervention Trial Study Group. Optimal glycemic control, preeclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in Diabetes and Preeclampsia Intervention Trial. *Diabetes Care* 2011;34:1683–8.
23. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
24. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P. Periconceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1046–8.
25. Karaçam Z, Çelik D. The prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019.
26. Law GR, Elison GT, Secher AL, et al. Analysis of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(7):1319–25.
27. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161(11):819–26.
28. Maresh MJA, Holmes VA, Patterson CC, et al; Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:34–42.
29. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002.
30. Mission JF, Catov J, Deihl TE, et al. Early pregnancy diabetes screening and diagnosis: prevalence, rates of abnormal test results, and associated factors. *Obstet Gynecol* 2017;130:1136–42.
31. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Feb 25. [nice.org.uk/guidance/ng3](http://www.nice.org.uk/guidance/ng3)
32. Oztop N, Kuskü-Kiraz Z, Dervisoğlu E, Dinççak N, Genç S. The Association of Glycemic Markers with Plasma Adipocytokine Levels in Women with Gestational Diabetes. *Journal Diabetes Metab* 2016;7:9.
33. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4774–9.
34. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003–15.
35. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6:e000456.
36. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012;35:526–8.
37. Se' nat M-V, Affres H, Letourneau A, et al; Groupe de Recherche en Obsté' trique et Gyné' cologie (GROG). Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1773–80.

38. Tamer G, Dinççağ N, Gebelik ve diyabet. 'Satman İ, Boztepe H, Alagöl F (Eds), Endokrinoloji Diyabet Yıllığı, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007' kitabında, s.159-70.
39. Taylor C, McCance DR, Chappell L, et al. Implementation of guidelines for multidisciplinary team management of pregnancy in women with pre-existing diabetes or cardiac conditions: results from a UK national survey. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:434.
40. University of North Carolina, Chapel Hill. Medical Optimization of Management of Type 2 Diabetes Complicating Pregnancy (MOMPOD). In: ClinicalTrials.gov. Bethesda, MD, National Library of Medicine, 2019. Accessed 3 October 2019. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02932475>
41. Uzun Çilingir IG. Pregnancy outcomes in women with strictly controlled type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2018;22(6):798-800.
42. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH Consensus Development Conference: Diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29:1-31.
43. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First detected in Pregnancy. WHO/NMH/MND/13.2. Geneva, WHO, 2013.

DİYABETTE HİPERTANSİYON VE TEDAVİSİ

Diyabetlilerde hipertansiyon (HT), diyabeti olmayanlara göre iki kat daha sık görülmektedir. Tip 1 diyabetlilerde prevalans %10-30 arasında değişmekte iken tip 2 diyabetlilerde tanı sırasında bu oran %40-50'dir. TEMD Çalışması verilerine göre ülkemizde tip 1 diyabetlilerde HT sıklığı %26, tip 2 diyabetlilerde ise %68 bulunmuştur. HT hem makro hem de mikrovasküler komplikasyon gelişimi için önemli bir risk faktörüdür.

Pek çok çalışmada kan basıncı (KB) kontrolünün sağlanması ile KV olay ve mortalite riskinin azaldığı, ayrıca kalp yetersizliğinde iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Antihipertansif tedavi retinopati gelişimini, albuminüriyi ve son dönem böbrek hastalığına gidişi azaltır. Antihipertansif tedavinin nöropati üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak araştırılmamıştır.

16.1. | DİYABETTE HİPERTANSİYONUN NEDENLERİ

Hipertansiyon metabolik sendromun bir bileşenidir ve Tip 2 diyabetli bireylerde sık görülür. Tip 2 diyabet olgularında çoğu zaman diyabet tanısından önce de hipertansiyon mevcuttur. Bu olgularda metabolik sendromun diğer bileşenleri olan santral obezite ve dislipidemi de sıklıkla tanıya eşlik eder. Santral obeziteye hemen her zaman eşlik eden kronik inflamasyon, endotel disfonksiyonu, insülin direnci ve hiperinsülinemi gibi faktörler Tip 2 diyabet olgularında HT gelişmesinin altında yatan en önemli nedenlerdir. Tip 1 diyabetli hastalarda ise HT, genellikle diyabetik nefropati gelişmesinin sonucu olarak ortaya çıkar. Kan basıncı yüksekliğinin uzun süre devam etmesi nefropatinin daha da ilerlemesine neden olur.

Hipertansiyon tespit edilen her diyabet olgusu mutlaka etiyolojik yönden değerlendirilmelidir. Sekonder HT diyabetli bireylerde de görülebilir. Bu nedenle her HT olgusunda olması gerektiği gibi detaylı anamnez, fizik muayene ve seçici laboratuvar tetkikleri ile HT etiyolojisinin araştırılması gerekir. Bir diyabet olgusunda en sık görülen HT nedenleri şöyle sıralanabilir:

- 1- Esansiyel hipertansiyon
- 2- Obezite
 - a. İnsülin direnci, metabolik sendrom
 - b. Uyku apne sendromu
- 3- Renal parankim hastalıkları (Diyabetik nefropati)
- 4- Diğer sekonder nedenler
 - a. Renal parankim hastalıkları (Primer glomerulopatiler, pyelonefrit vb.)
 - b. Renal vasküler hastalıklar
 - c. Endokrin nedenler (Primer hiperaldosteronizm, Cushing sendromu, akromegali, feokromositoma vb.)
 - d. İlaçlar (Kortikosteroidler, atipik antipsikotikler, oral kontraseptifler vb) ve herbal ürünler (Ephedra, ginseng, meyan kökü vb)

Aşağıdaki faktörler tip 2 diyabetli hastalarda hipertansiyonun neden daha sık görüldüğünü açıklamaktadır:

- Santral obezite
- Albuminüri
- Aterojenik lipid profili (düşük HDL-kolesterol, yüksek trigliserid, küçük-yoğun LDL-kolesterol artışı)
- Hiperinsülinemi ve insülin direnci
- Endotel disfonksiyonu
- Hiperürisemi
- İnflamasyon göstergelerinde (örneğin CRP) artış
- Nokturnal KB düşüklüğünün kaybolması
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Genç yaşta koroner arter hastalığı (KAH)

16.2. | HİPERTANSİF DİYABETLİ HASTANIN KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ

Her poliklinik muayenesinde hastaların arteriyel KB ölçülmeli ve kaydedilmelidir. KB yüksek bulunan hastalardan mutlaka evde KB takibi yapmaları istenmelidir. Hem poliklinik hem de ev ölçümleri sırasında standart yaklaşımların uygulanması çok önemlidir. HT tanısında KB ölçümü dışında başka hiçbir laboratuvar yöntemi kullanılmaz. Bu nedenle ölçümün standartlara uygun biçimde ve çok dikkatli şekilde yapılması gerekir. Ölçüm yapılacak kişi son 5 dakikadır oturur durumda olmalı, her iki ayağı da yere basmalı, ölçüm yapılacak kolu kalp hizasında tutularak desteklenmelidir. Manşon boyutu kol çevresi için uygun olmalıdır. KB yüksek bulundursa hastaya evde KB takibi yapması söylenmeli ve bir sonraki kontrole geldiğinde ev takipleri değerlendirilirken muayene odasında KB ölçümü tekrarlanmalıdır.

Evde kan basıncı takibi: Ev şartlarında KB takibinin yapılması “beyaz önlük HT (KB değerlerinin klinikte yüksek, ev takiplerinde normal olması)” veya “maskeli HT (KB değerlerinin klinikte normal, evde yüksek olması)” gibi durumların ayırıcı tanısında, tedaviye yanıtın ve tedaviye uyumun izlenmesinde yararlı bir yöntemdir. Ek olarak özellikle yaşlı hastalarda otonom nöropatiye bağlı postural değişiklikleri saptamak amacıyla yatarak ve ayakta kan basıncı ve nabız ölçümü yapılması değerli bir muayene yöntemidir.

Tekrarlanan poliklinik ve ev ölçümleriyle tanı konulup evre belirlendikten sonra (Tablo 16.1), HT’nin sekonder bir nedene bağlı olup olmadığı ve HT’ye bağlı doku hasarının gelişip gelişmediği mutlaka araştırılmalıdır. Bu araştırmalar öncelikle dikkatli bir anamnez ile başlar (KB şiddeti, eşlik eden klinik tablolar, ataklar halinde olup olmadığı, önceki hastalıkları, ilaç öyküsü vb.). Anamnez sırasında, eşlik eden diğer (sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımı, sedanter yaşam, dislipidemi, kilo fazlalığı veya obezite vb. gibi) kardiyovasküler (KV) risk faktörleri de sorgulanmalıdır. Daha sonra da fizik muayene ile olası sekonder nedenler ve komplikasyonlar taranır. Fizik muayene kapsamında boy ve ağırlık ölçümü, kalp ve akciğer sesleri, periferik nabızlar, tiroid bezi muayenesi, renal arter trasesinde üfürüm ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Anamnez ve fizik muayene sonrası elde edilen veriler ile düşünülen olası sekonder nedenler ve komplikasyonların taranması için son adım gerekli laboratuvar yöntemlerinin yapılmasıdır. HT tespit edilen bir diyabet olgusunda istenilecek laboratuvar testleri aşağıda belirtilmiştir:

- EKG (sol ventrikül hipertrofisi, iskemik değişiklikler, aritmi)
- Teleradyografi (kalp gölgesi boyutu, sol ventrikül genişlemesi)
- Tam idrar tahlili
- Biyokimyasal analizler (tam kan sayımı, BUN, kreatinin, eGFR, elektrolitler, açlık lipid profili, A1C, ürik asit)
- Spot idrarda albümin/kreatinin oranı (AKO)
- Göz dibi incelemesi
- Ekokardiyografi (sol ventrikül hipertrofisi, iskemiye bağlı diskinezi)
- Gerekirse ileri tetkikler (batın ultrasonografisi, idrar katekolaminleri, aldosteron, plazma renin aktivitesi, kortizol, TSH, kalsiyum vb.)

16.3. | KAN BASINCI HEDEFLERİ

Türk Kardiyoloji Derneği (TKD), Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği (TİHUD), Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ), Türk Nefroloji Derneği (TND) ve Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği üyesi uzmanlar tarafından 2015 yılında hazırlanan ve 2019 yılında güncellenen **'Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu'**na göre erişkinlerde (>18 yaş) hekim tarafından yapılan standart ölçüm ile sistolik KB ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik KB ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon (yüksek KB) olarak tanımlanmaktadır. Sistolik KB özellikle önemlidir ve çoğu hastada tanıda esastır. Yaşı ≥ 80 olanlarda sistolik KB'nin 150 mmHg'ye kadar kabul edilebilir olduğu bildirilmektedir. Genel popülasyonda KB düzeyine göre sınıflandırma Tablo 16.1'de gösterilmiştir.

TABLO 16.1: Türk Hipertansiyon Uzlaşısı Raporu'na göre erişkinlerde hipertansiyon sınıflaması

Kategori	Sistolik		Diyastolik
Normal	<120	ve	<80
Artmış	120-139	ve/veya	80-89
Hipertansiyon	≥140	ve/veya	≥90
Evre 1	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2	≥160	ve/veya	≥100

Hipertansif diyabetli hastada kan basıncı hedefleri: Hipertansiyonu bulunan diyabet hastasında KB hedefi bireyselleştirilmelidir. Her hasta için öncelikli KB hedefinin $<140/90$ mmHg olması benimsenmelidir. Özellikle yüksek KV riskli kişilerde, eğer güvenli bir şekilde düşürülebiliyorsa; KB $<130/80$ mmHg düzeylerine ulaşılması ek yarar sağlayacaktır. Ancak bu sırada hipotansiyondan kaçınılması önemlidir. Tedavide güvenli KB alt sınırı $120/70$ mmHg olmalıdır. Bu düzeylerin altına inmekten kaçınılmalıdır. Benzer şekilde, 65 yaş ve üzerindeki hastalarda sistolik KB $130-139$ mmHg olması yeterli görülmelidir.

16.4. | TEDAVİ

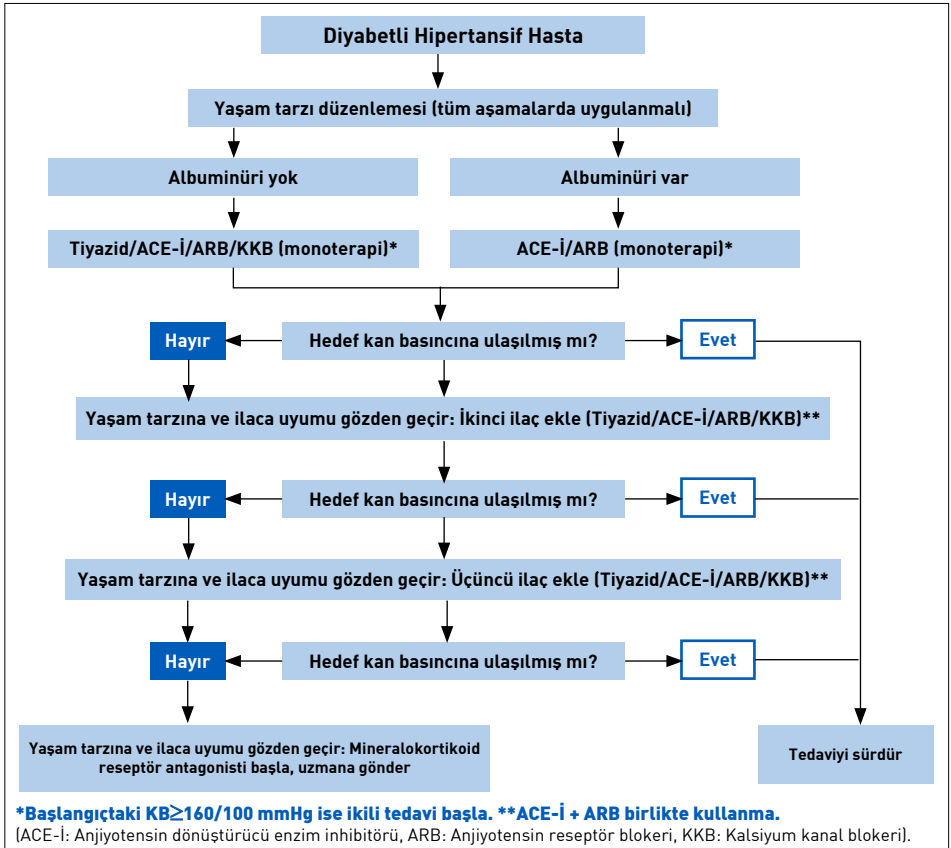
Diyabetli hastada hipertansiyon tedavisine ait algoritma Şekil 16.1 'de gösterilmiştir.

Aşağıda nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavi anlatılmıştır. Tedavide nonfarmakolojik tedavinin önemi gözardı edilmemelidir.

16.4.1. | NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ

Tedavi sürecinde öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri planlanmalı ve her vizitte tedavi uyumu değerlendirilmelidir.

- Sistolik KB 130-139 mmHg veya diyastolik KB 80-89 mmHg olan hastalar yaşam tarzı değişiklikleri ve davranış eğitimi sonrasında 3 ay süreyle izlenir, ardından kan basıncı tekrar değerlendirildiğinde KB >140/90 mmHg ise farmakolojik tedavi başlanır.



ŞEKİL 16.1: Erişkin diyabetli hastalarda hipertansiyon tedavi algoritması

[JNC-8, 2014'ten modifiye edilerek alınmıştır]

- KB >140/90 mmHg olan hastalarda non-farmakolojik tedavinin etkisini bekleyerek gecikilmemeli, eşzamanlı farmakolojik tedaviye başlanmalıdır. Ancak non-farmakolojik tedaviye uyum gösteren hastaların AKB ve glisemi regülasyonlarının çok daha iyi olacağı bilinmeli ve hasta uyumu için gayret gösterilmelidir, ilaç başlanmış hastalarda nonfarmakolojik tedavi ihmal edilmemelidir.

Nonfarmakolojik tedavinin bileşenleri aşağıda açıklanmıştır;

Vücut ağırlığı kontrolü

- HT hastalarında BKİ >25 kg/m² ise kilo kaybı sağlanmalıdır. TEMD çalışmasına göre Türkiye’de tip 2 diyabetli hastaların %90’ı fazla kilolu ya da obezdir. Bu hastalarda %5 kilo kaybıyla bile KB düzeylerinde düzelme görülür; %10 civarında sürdürülebilir kilo kaybı sağlanması KB hedeflerine ulaşılmasını önemli oranda artırır. Ağırlık kaybı sağlanması farmakolojik tedavinin etkinliğini de artırır.

Sağlıklı beslenme

- Hipertansiyon hastalarının sebze ve meyve tüketimi arttırması, az yağlı besinler, lifden zengin karbonhidratlara ağırlık vermeleri (bakliyat, tam tahıl vb.) sebze kaynaklı proteinleri tüketmeleri ve haftada en az iki gün balık yemekleri önerilmelidir.
- Çabuk tüketilen, işlenmiş ve aşırı yağ, rafine şeker ve tuz içeren yiyeceklerin tüketiminden kaçınılmalıdır.
- Günlük sodyum alımı 2-2.4 g (5-6 g tuz) ile sınırlandırılmalıdır. Bu miktar yaklaşık olarak bir çay kaşığı silme sofraya tuzu manasına gelir.
- Hipertansif hastaların tercihen alkol kullanmaması, eğer kullanıyorlarsa erkeklerin en fazla 4 birim/hafta, kadınların en fazla 2 birim/hafta tüketmeleri tavsiye edilmelidir.
- Kalsiyum ve magnezyum desteği ile ilişkili hipertansif kişilerde yapılmış net bir çalışma yoktur.

Sigara bırakma

- Kardiyovasküler riski azaltmak için en etkili ve en önemli faktörlerden biridir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 15 yaş üzeri yetişkinlerin yaklaşık üçte biri sigara içmektedir. Sigara içme sıklığı erkeklerde (%48) kadınlardakinden (%15) daha yüksektir. Hipertansif hastaların sigara kullanmaması, kullanıyor ise bırakması tavsiye ve teşvik edilmelidir.

Düzenli egzersiz

- Hipertansiyon hastaları yaş ve kapasitelerine uygun şekilde düzenli egzersiz yapmalıdırlar. Genel olarak haftada ≥ 4 gün, orta yoğunlukta, 30-60 dakika süreli dinamik aktiviteler (yürüyüş, yavaş tempolu koşma, bisiklet, yüzme gibi) önerilmektedir. Bu aktiviteler herkesin kendi alışkanlıklarına uygun ve sürdürülebilir olmalıdır (yürüyüş, yavaş tempolu koşmak, bisiklet, yüzme vb.).
- Ek olarak gün boyunca da hareketli bir yaşam tavsiye edilmelidir.

Stres yönetimi

- Sağlıklı ve dengeli bir sosyal yaşam, yeterli uyku süresi ve stresle mücadele, sağlıklı KB ve glisemi kontrolü için son derece önemlidir.

16.4.2. | FARMAKOLOJİK TEDAVİ

- Yaşam tarzı ve davranış eğitimi tedavisi üç ay süre ile uygulanmasına rağmen hedef HT değerlerine ulaşılamamışsa ilaç tedavisine başlanmalıdır.
- Beyaz önlük hipertansiyonundan şüpheleniliyorsa 24 saatlik monitörizasyon yapılması önerilmektedir.
- Sistolik KB ≥ 140 veya diyastolik KB ≥ 90 mmHg ise yaşam tarzı değişikliği ile eş zamanlı olarak medikal tedavi başlatılmalıdır.
- Başlangıçta KB $\geq 160/100$ mmHg olan hastalarda ikili kombinasyonla tedaviye başlanır.
- Hipertansiyon tedavisinde yararı gösterilen altı temel anti-hipertansif ilaç grubu vardır. Bunlar anjiyotensin dönüştürücü enzim blokerleri (ACE-İ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), diüretikler (tiyazid grubu ve benzeri), kalsiyum kanal blokerleri (KKB), β -blokerler ve mineralokortikoid reseptör antagonisti (aldosteron antagonisti) ilaçlardır.

Diyabetlide HT tedavisinde kullanılacak ilaçların avantaj ve dezavantajları Tablo 16.2’de özetlenmiştir. Bu hususlar her bir vaka için dikkatle gözden geçirilmelidir.

TABLO 16.2: Diyabetik hipertansiyonda ilaç tedavisi

İlaç sınıfı	Avantaj	Dezavantaj
Diüretik	Ucuz	Hiperglisemi, dislipidemi, seksüel disfonksiyon
β-bloker	Ucuz, MI sonrası yararı gösterilmiş	Hipoglisemi semptomlarını baskılayabilir, seksüel disfonksiyon
ACE-İ	Nefropatide spesifik etkili	Öksürük, hiperkalemi
ARB	Nefropatide spesifik etkili	Hiperkalemi
KKB	Etkili	Ödem

MI: Miyokard infarktüsü, ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum-kanal blokerleri.

Diyabetli hastalarda HT tedavi algoritması Şekil 16.1’de görülmektedir. Buna göre:

- Diyabeti olan HT hastasında hangi ilacın öncelikle seçileceğini belirleyen en önemli faktör albuminüri varlığıdır.
- Albuminürisi bulunmayan hastalarda ACE-İ, ARB, diüretik ya da dihidropiridin grubu KKB ilaçlardan herhangi biri başlanabilir.
- Albuminürisi bulunan hastalarda ise renin-anjiyotensin sistemini (RAS) bloke eden ACE-İ veya ARB grubu ilaçlardan birinin tercih edilmesi önerilir.
- Tip 1 diyabetli yetişkinlerde persistan albuminüri varsa, HT olsun olmasın, ACE-İ’nin klinik nefropatiye ilerlemeyi geciktirdiği gösterilmiştir.
- Tip 2 diyabetlilerde ise HT varlığında, ACE-İ veya ARB ile mikroalbuminürinin ilerlemesinin geciktirilebileceği düşünülmektedir.
- Tip 2 diyabetli, makroalbuminürisi veya klinik böbrek yetersizliği (serum kreatinin >1.5 mg/dl) olan HT hastalarında ise ARB’ler, son dönem böbrek yetersizliğine ilerlemeyi geciktirmektedir.
- RAS sistemini bloke eden bir ilaç tolere edilemezse diğeri ile değiştirilmelidir.
- Kombinasyon tedavisinde uygun vakalarda sabit dozlu, hazır kombine (örn. ACE-İ ya da ARB ile birlikte diüretikli) preparatlar tercih edilebilir.
- İkili kombinasyon (örn. ACE-İ + diüretik) tedavisi ile 3-4 hafta içinde KB hedeflerine ulaşılamayan hastalarda üçüncü bir ilaç (örn. dihidropiridin grubu KKB) eklenmelidir.
- ACE-İ ve ARB birlikte kullanılmamalıdır.

- β -blokerler miyokard infarktüsü (Mİ) geçirmiş, aktif anginası ya da kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılabilir. Bu durumlar dışında β -blokerler, KB'yi düşürmek amacı ile kullanıldıklarında mortaliteyi azaltmadıkları bildirilmiştir.
- Hipertansiyon süresi uzadıkça KB kontrolünü sağlamak güçleşir. Diyabetlilerin HT tedavisinde hedef değerlere ulaşmak için ortalama 3.2 çeşit ilaç kullanması gerektiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.
- Fonksiyonel ve mental kapasitesi iyi yaşlılarda KB hedefi ve tedavi yaklaşımı genç erişkinlerdeki gibi olmalı, kırılğan, fonksiyonel/bilişsel kapasitesi kısıtlı yaşlılarda ise KB hedefi <150/90 mmHg olmalı ve risk/yarar dengesine göre tedavi kararı verilmelidir.

Dirençli HT: Birisi diüretik olmak koşulu ile üç tip antihipertansif ilaç aldığı halde KB $\geq 160/100$ mmHg olan vakalarda öncelikle tedaviye uyumsuzluk, beyaz önlük HT ve sekonder HT nedenleri dışlanmalıdır. Bu durumlar dışlanmasına rağmen KB yüksekliği sebat ediyorsa dirençli HT olarak kabul edilir.

- Dirençli HT vakalarında tedaviye spironolakton eklenmesi ile HT kontrol altına alınabilir. Bu yaklaşım albuminüriyi azaltır, aynı zamanda ek KV yarar sağlayabilir. Spironolakton başlamadan önce tarama testlerinin yapılarak primer hiperaldosteronizmin ekarte edilmesi uygun olur. Çünkü hiperaldosteronizme yönelik tarama testleri spironolakton tedavisi altında doğru sonuç vermez.
- ACE-İ ya da ARB ile birlikte mineralokortikoid reseptör antagonisti (örn. spironolakton) kullanıldığında hiperpotasemi ve böbrek fonksiyonunda bozulma riski artabilir. Bu sebeple serum kreatinin ve K düzeylerinin yakın takibi gerekir.

16.4.3. | GEBELİKTE HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

- Kronik HT ve diyabeti olan gebelerde KB hedefinin 110-140/80-85 mmHg (veya ADA önerilerine göre $\leq 135/85$) olması, anne adayını uzun dönemde yaşayabileceği sağlık sorunlarından korumak ve fetusta büyüme-gelişme geriliği riskini azaltmak için optimal kabul edilmelidir. Kan basıncı kontrolü sağlamaya çalışırken hipotansiyona sebep olunmamalıdır.
- Fetal hasara neden olabilecekleri için ACE-İ ve ARB kontrendikedir.
- Kronik diüretik kullanımı maternal plazma volümünü azaltarak utero-plasental perfüzyonu bozabilir.
- Metildopa, uzun etkili nifedipin ve labetalol, gebelikte kullanımları güvenli ve etkili ilaçlardır. Hidralizin acil tedavide kullanılabilir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Her muayenede KB usulüne uygun olarak ölçülmeli, daha önce HT tanısı olmayan bir hastada KB $>140/90$ mmHg ise ölçüm farklı bir günde tekrarlanmalıdır. Farklı gündeki ölçümde ev takiplerinin de görülmesi, HT tanısını güçlendirir (B).
2. Hastaların evde KB takibi yapmaları sağlanmalıdır (B).
3. Hipertansiyonu olan diyabetli bireylerde hedef sistolik KB <140 mmHg, diyastolik KB <90 mmHg olmalıdır (A).
4. KVH açısından yüksek riskli bireylerde 130/80 mmHg gibi daha düşük KB hedefleri belirlenebilir (C).

5. Fonksiyonel ve kognitif kapasitesi iyi yaşlılarda KB hedefleri ve tedavi seçimi genç erişkinlerdeki gibi olmalıdır (A). Fonksiyonel/kognitif kapasitesi kısıtlı yaşlılarda KB hedefi <150/90 mmHg olmalı (A) ve tedavi kararı ve seçiminde risk/yarar dengesi gözetilmelidir (D).
6. Hipertansiyonu olan tüm hastalar yaşam tarzı değişimi programlarına (örneğin; DASH diyeti, ideal kiloya ulaşılması ve bunun sürdürülmesi, sodyum alımının kısıtlanması, potasyum alımının artırılması ve alkol alımının sınırlandırılması) tanıdan itibaren başlatılmalıdır (B). KB sistolik <140 mmHg, diyastolik < 90 mmHg olanlarda 3 ay ilaçsız olarak nonfarmakolojik tedaviye yanıt beklenir.
7. Sistolik KB $\geq$ 140 veya diyastolik KB $\geq$ 90 mmHg ise yaşam tarzı değişikliği ve medikal tedavi aynı anda başlatılmalıdır (A).
8. KB $\geq$ 160/100 mmHg ise yaşam tarzı değişikliğine ilave olarak başlangıçtan itibaren ikili antihipertansif (örneğin sabit kombinasyon) ilaç verilmeli ve hedef değere ulaşana dek titre edilmelidir (A).
9. Kronik böbrek hastalığı veya persistan albuminürisi bulunmayan diyabetli hastalarda tedaviye ACE-İ, ARB, KKB veya diüretik gruplarından birisi ile başlanabilir (A).
- Yaşam tarzı değişimi ve monoterapi ile 3-4 hafta içinde hedef KB değerlerine ulaşılamazsa ilave anti-hipertansif ilaçlar verilmelidir (B).
10. Persistan albuminüri bulunan diyabetli bireylerde ilk ilaç olarak ACE-İ veya ARB önerilir (A).
-Yaşam tarzı değişimi, ACE-İ veya ARB'ye rağmen 3-4 hafta içinde hedef KB değerlerine ulaşılamazsa ilave anti-hipertansif ilaçlar kullanılmalıdır (B).
11. Diyabetli hastalarda çoklu ilaç tedavisi sıklıkla gerekmektedir. Ancak ACE-İ ve ARB grubu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır (A).
12. ACE-İ, ARB ya da diüretiklerle tedavi edilen hastalarda serum kreatinin düzeyine göre hesaplanan eGFR ve serum K yılda bir kez ölçülmelidir (B).
13. Üçlü antihipertansife rağmen KB hedeflerine ulaşamayan hastaların tedavisine mineralokortikoid reseptör antagonisti (örn. spironolakton) eklenebilir (A).
14. Bilinen diyabeti ve HT olan gebe kadınlarda KB hedefi sistolik 110-140 mmHg ve diyastolik 80-85 mmHg olmalıdır (D).
15. HT ve diyabeti olan ve gebelik planlayan/gebe olan kadında metildopa (B), nifedipin veya labetalol ile tedaviye geçilmelidir (C). Gebelikte ACE-İ ve ARB kontrendikedir (C).

KAYNAKLAR

1. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000;321:412-19.
2. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43(Suppl 1):S111-S134.
3. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al; INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErapamil SR-Trandolapril study. Hypertension 2004;44:637-42.
4. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
5. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al.; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. Hypertension 2018;72:24-43
6. 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. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA 1996;276:1886-92.
7. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40:1273-84.

8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
9. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-59.
10. 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 (JNC8). *JAMA* 2014;311:507-20.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
13. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
14. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, et al; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2001;24:1053-9.
15. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-97.
16. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.
17. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
18. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
19. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:1401-9.
20. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: ECS/ESH Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:2284-309.

DİYABETTE DİSLİPİDEMİ VE TEDAVİSİ

17.1. | DİYABETİK DİSLİPİDEMİNİN TANIMI

Diyabetik dislipidemi (aterojenik dislipidemi) esasen metabolik sendrom veya tip 2 diyabet olgularının karakteristik lipid bozukluğudur. Eğer glisemi kontrolü iyi ise, tip 1 diyabette lipid profili genellikle normal bulunur (LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri alt sınırlarda, HDL-kolesterol düzeyleri ise üst sınıra yakındır). Tip 2 diyabetli hastalarda ise LDL-kolesterol düzeyleri diyabetli olmayan bireylerinkine benzer değerlerdedir ama trigliserid düzeyleri daha yüksek ve HDL-kolesterol düzeyleri daha düşüktür.

Diyabetik dislipidemide temel sorun, insülin direncine bağlı olarak karaciğerin fazla miktarda VLDL-kolesterol sentezlemesidir. Bu hastalarda LDL-kolesterol düzeyleri normal olsa bile, aterosjenik özellikteki küçük-yoğun LDL partikülleri artmıştır. HDL partikülleri ise trigliseridten zengin küçük-yoğun partiküllerdir. Bu HDL partiküllerinin anti-aterosklerotik ve anti-oksidan etkileri son derece yarıftır.

Diyabetik dislipidemili hastalarda postprandiyal trigliserid düzeylerinde de artış söz konusudur. Postprandiyal trigliserid yükselmesi aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riskini artırır. Esasen sorun, lipoproteinlerin işlevlerindeki bozuklukla ilgili olduğu için aterosjenik lipid profilini konvansiyonel serum lipid ölçümleri ile göstermek zordur. Bu olgularda aterosjenik lipid profilini yansıtan en ideal ölçümler Apo-B ve non-HDL-kolesterol düzeylerindeki artıştır.

Tip 2 diyabette görülen aterosjenik lipid profili, diyabetin ortaya çıkmasından (tanıdan) yıllar önce başlamıştır. Kötü glisemik kontrol lipid profilinin daha da bozulmasına neden olur. Glisemik kontrolün sağlanması, aterosjenik lipid profilinin kontrol altına alınması açısından oldukça önemlidir. Ancak iyi glisemik kontrol sağlanmış olsa bile pek çok diyabet vakasında aterosjenik dislipidemi devam eder ve bu olgularda lipid düşürücü tedavi endikasyonu mevcuttur.

17.2. | LİPİD HEDEFLERİ

Geleneksel olarak aşağıda belirtilen optimal lipid düzeylerine ulaşılması hedeflenmiştir.

- LDL-kolesterol <100 mg/dl
- Trigliserid <150 mg/dl
- HDL-kolesterol erkekte ≥ 40 mg/dl (kadında ≥ 50 mg/dl)
- Non-HDL-kolesterol <130 mg/dl

Ancak son yıllarda lipid düzeylerinden ziyade risk değerlendirmesi daha öne çıkmıştır. Diyabetli hastalarda ASKVH risk düzeyleri şu şekilde belirlenir;

Çok yüksek riskli hastalar: Bu vakalarda 10 yıllık KV nedenli ölüm riski %10 veya daha fazladır. Diyabeti olsun ya da olmasın ASKVH veya Evre 4 kronik böbrek hastalığı (KBH) (eGFR <30 ml/dk/1.73 m²) olan tüm kişiler çok yüksek risk grubundadır. Ayrıca, diyabete eşlik eden hedef organ hasarı (mikroalbuminüri, retinopati veya nöropati), 3 ya da daha fazla KV risk faktörü, veya erken başlangıçlı, uzun süreli (>20 yıl) Tip 1 diyabeti olan vakalar bu gruptadır. Bu hastalarda LDL-kolesterol %50'den daha fazla düşürülmeli ve hedefi <55 mg/dl olmalıdır. Bu hedefe ulaşmak için yüksek derecede etkili statinlerin kullanılması uygundur.

Yüksek riskli hastalar: Bu vakalarda 10 yıllık KV nedenli ölüm riski %5-10 arasındadır. Diyabeti olsun ya da olmasın ASKVH için risk faktörlerinden birinde belirgin yükseklik (trigliserid >310 mg/dl, LDL-kolesterol >190 mg/dl veya KB >180/110 mmHg) veya Evre 3 böbrek hasarı (eGFR 30-60 ml/dk/1.73 m²) olan tüm kişiler yüksek risk grubundadır. Hedef organ hasarı (mikroalbuminüri, retinopati veya nöropati) gelişmemiş, diyabet süresi 10 yıl veya daha fazla, ya da ilave bir risk faktörü olan diyabetli olgular da yüksek risklidirler. Bu hastalarda LDL-kolesterol %50'den daha fazla düşürülmeli ve hedef <70 mg/dl olmalıdır.

Orta düzeyde riskli hastalar: Bu vakalarda 10 yıllık KV nedenli ölüm riski %1-5 arasındadır. Diyabet süresi 10 yılın altında olan ve bir başka risk faktörü olmayan genç hastalar (Tip 1 DM <35 yaş, Tip 2 DM <50 yaş) bu gruptadır. Bu hastalarda LDL-kolesterol hedefi <100 mg/dl olmalıdır.

Erişkin diyabetli hastalarda tanı sırasında ilk tıbbi değerlendirmede, sonrasında ise yılda bir kez lipid profili (total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid ölçümleri) istenmeli, ayrıca non-HDL ve LDL-kolesterol değerleri hesaplanmalıdır. Lipid düşürücü ilaç kullanan diyabetli hastalarda, ilaca başlandığında ve tedaviye başladıktan veya doz değişikliği yapıldıktan 4-12 hafta sonra lipid profilinin ölçülmesi; daha sonrasında ise eğer hedefe ulaşıldıysa ve hasta ilacı düzenli kullanıyorsa yılda 1 kez, gerekli durumlarda 6 ay ara ile lipid düzeylerinin izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Özellikle LDL-kolesterol düzeyi yüksek olan hastalarda hipotiroidi gibi diğer sekonder hiperlipidemi nedenleri araştırılmalıdır.

17.3. | DİSLİPIDEMİ TEDAVİSİ

17.3.1. | NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ

Diyabetik dislipidemi tedavisinde sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesine her zaman öncelik verilmelidir. Bu amaçla düzenli egzersiz yapılması, kilo kontrolünün sağlanması ve sigaranın bırakılması çok önemlidir. İlaç dışı tedavi yaklaşımlarıyla LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri azalırken, HDL-kolesterol düzeyleri artar. Daha da önemlisi, bu vakalarda lipoprotein düzeylerinden bağımsız olarak lipoprotein fonksiyonlarında düzelme görülmektedir.

Sağlıklı beslenme: Günlük kalori alımını 300-500 kkal/gün azaltmak uzun dönemde kilo kontrolünü sağlayacaktır. Kilo kaybı ile insülin direnci düşer ve trigliserid düzeyleri %20-30 oranında azalabilir. Ayrıca HDL-kolesterol düzeylerinde de bir miktar artış sağlanabilir.

Diyetin makrobesin oranları lipid profili üzerinde çok önemli etkiye sahiptir. Ülkemizdeki aşırı karbonhidrat (KH) tüketimi alışkanlığı dislipidemi gelişimine neden olan önemli faktörlerdendir. KH ağırlıklı beslenme insülin duyarlılığını azaltır ve trigliserid düzeylerini yükseltir. Bu etkiyi azaltmak için KH alımını %45-55 düzeylerinde sınırlamak ve hızlı emilen rafine KH yerine glisemik indeksi düşük, lifden zengin KH alımını tercih etmek gerekir. Yüksek lifli gıdalar Total kolesterol düzeylerinde %5-19, LDL-kolesterol düzeylerinde %8-24 azalmaya yol açar. Alınan günlük enerjinin %35'den azının yağlardan sağlanması gereklidir. Aksi durumda doymuş yağ alımının artması ve buna bağlı lipid profilinin olumsuz etkilenmesi söz konusudur.

Bu bağlamda ayrıca lipid profilinin düzeltilmesi için diyetle omega-3 yağ asitleri, posa ve bitkisel stanoller ile sterollerin alımının artırılması önerilmektedir.

Aerobik egzersiz: Haftada 25-30 km yürüyüş veya eşdeğeri aerobik fizik aktivite yapan kişilerde HDL-kolesterol düzeylerinde ortalama 3-6 mg/dl artış sağlanabilir. Düzenli fizik aktivitenin LDL-kolesterol üzerindeki etkisi ise sınırlıdır. Düzenli egzersiz esneklik ve kas gücünü artırır, insülin direncini azaltır, hsCRP düzeylerini düşürür, kilo verilmesine yardımcı olur. Bu sayede tip 2 diyabet, hipertansiyon, ASKVH ve diğer birçok önemli hastalık riski azalır. Fiziksel olarak aktif bireylerde KV risk faktörlerinden bağımsız olarak ASKVH riski düşük bulunmuştur.

Sigaranın bırakılması: Sigara içenlerin ASKVH riski, içmeyenlere oranla iki kat daha fazladır. Sigara kullanımı HDL-kolesterol düzeyini azaltır. Ayrıca sigara içenlerde artan insülin direnci nedeniyle, başta trigliserid olmak üzere postprandiyal lipid parametreleri yükselir. Sigarayı bırakanlarda HDL-kolesterol düzeyleri bir miktar yükselir. Bu etki sigara bırakıldıktan sonra bir ay içinde kendisini gösterir.

Alkol sınırlaması: Fazla miktarda alkol almak trigliserid düzeylerini artırır. Bu etki özellikle trigliserid düzeyleri yüksek olan kişilerde daha belirgindir. Trigliserid yüksekliği olmayan kişilerde ılımlı miktarda alkol alımı kabul edilebilir. Bu miktar, erkekler için 20 g/gün (2 birim), kadınlar için 10 g/gün (1 birim) kadardır.

17.3.2. | FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Diyabet hastalarında hedeflenen lipid profiline ulaşmak, sadece yaşam biçimi değişiklikleriyle genellikle mümkün değildir. Bu nedenle pek çok diyabet vakasında dislipideminin tıbbi tedavisine ihtiyaç vardır. Bu durumun istisnası; Diyabet süresi 10 yıldan az, diğer KV risk faktörleri bulunmayan, herhangi bir makro ve mikrovasküler komplikasyon gelişmemiş, LDL-kolesterol <100 mg/dl olan 35 yaş altındaki Tip 1 ve 50 yaş altındaki Tip 2 diyabetli hastalarda statin tedavisi gerekmez. Bu tanımın dışında kalan tüm diyabet vakalarında tedavi ile hedef LDL-kolesterol düzeylerine ulaşılmaya çalışılmalıdır.

Statinler

Diyabetik dislipidemi tedavisinde ilk ilaç statinlerdir. Statin çalışmaları tip 2 diyabetlilerin KV korunma açısından tedaviden büyük fayda gördüklerini ortaya koymaktadır. Statin tedavisiyle LDL-kolesterol düzeyinde sağlanan her 40 mg/dl'lik düşme ile 5 yıllık major KV olay riski %23 oranında azalmaktadır. Statinler LDL-kolesterol düzeylerini türlerine ve dozlarına bağlı olarak düşürürler. Diyabetik dislipidemi tedavisinde LDL-kolesterol düzeylerini %50'den daha fazla düşüren yüksek derecede etkili statinler veya %30-50 arasında düşüren orta düzeyde etkili statinlerin kullanılması önerilir (Tablo 17.1). Hangi ilaçların tercih edileceği, hedeflenen LDL-kolesterol düzeylerine göre belirlenir. Hastaların

risk durumuna göre tedavide genellikle orta ya da yüksek derecede etkili statinler kullanılır. Düşük derecede etkili statinler diyabetik dislipidemi tedavisinde genellikle yeterli LDL-kolesterol düşüşü sağlayamadığından, önerilmemektedirler.

TABLO 17.1: Diyabetik dislipidemi tedavisinde kullanılan statinler ve günlük dozları

Yüksek derecede etkili statinler (LDL-kol. >%50 düşürür)	Orta derecede etkili statinler (LDL-kol. %30-50 düşürür)	Düşük derecede etkili statinler (LDL-kol. <%30 düşürür)
Atorvastatin 40-80 mg	Atorvastatin 10-20 mg	Simvastatin 10 mg
Rosuvastatin 20-40 mg	Rosuvastatin 5-10 mg	Pravastatin 10-20 mg
	Simvastatin 20-40 mg	Lovastatin 20 mg
	Pravastatin 40-80 mg	Fluvastatin 20-40 mg
	Lovastatin 40 mg	Pitavastatin 1 mg
	Fluvastatin XL 80 mg	
	Pitavastatin 2-4 mg	

LDL-kol.: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol.

Klinisyenler, statin tedavisinin seçiminde ve doz ayarlamasında hastaya özgü durumu (ör. yan etkiler, tolerabilite) ve LDL-kolesterol düzeylerini dikkate almalıdır. Önerilen etkinlikteki statini tolere edemeyen hastalarda, tolere edilebilen maksimum dozda statin kullanılmalıdır. Gebelikte statin kullanımı kontrendikedir.

2010 yılında yapılan geniş kapsamlı bir meta-analizde 4 yıldan uzun süreli statin kullanımı ile yeni diyabet gelişme riskinde artış olduğu bildirilmiştir. Yeni diyabet gelişimi açısından küçük bir risk artışı olsa bile, statin kullanımı ile KV olay riskinde sağlanacak azalmanın getireceği yararlar çok daha önemli görülmektedir.

Statin Dışı Tedaviler

Diyabetik dislipidemi vakalarında tolere edilebilen en yüksek dozda statin tedavisine rağmen LDL-kolesterol hedeflerine ulaşılamaması durumunda kombinasyon tedavileri denenebilir. Bu durumda tedaviye eklenmesi düşünülecek ilk seçenek, düşük maliyetli olması sebebiyle ezetimib olmalıdır. Ezetimib tedavisinin statinlere eklenmesiyle ilave KV yarar sağlandığı IMPROVE-IT çalışmasında gösterilmiştir. Statin tedavisine (kas ağrıları, miyozit vb. nedeniyle) intolerans varsa statin dozu düşürülüp tedaviye ezetimib eklenebilir. Eğer ezetimib eklenmesine rağmen hedefe ulaşılmadıysa proprotein konvertaz subtilisin/keksin 9 (PCSK-9) inhibitörleri kullanılabilir. PCSK-9 inhibitörleri (evolocumab ve alirocumab) ile yapılan çalışmalar, diyabetli vakalarda etkili ve emniyetli bir şekilde kullanılabileceklerini, ayrıca KV sonuçları üzerinde yararlı etkileri olduğunu göstermiştir.

LDL-kolesterol hedeflerine ulaşıldığı halde non-HDL kolesterol seviyeleri yüksek seyrediyorsa non-HDL-kolesterolü düşürmek için fibrat tedavisi düşünülebilir. Non-HDL-kolesterol hedefleri çok yüksek riskli diyabetliler için <100 mg/dl, diğer diyabetliler için ise <130 mg/dl'dir. Özellikle hedefe ulaşıldığı halde KV olay gelişen veya kontrol altına alınamayan risk faktörleri olan kişilerde bu strateji önemli olabilir. Ancak bu yöndeki kanıtların çok güçlü olmadığını da belirtmek gerekir. Fibratlarla yapılan ACCORD ve FIELD çalışmaları primer KV sonuçları noktasında anlamlı bir yarar ortaya koyamamışlardır. Söz konusu çalışmaların alt grup analizlerinde trigliserid >200 mg/dl ve HDL-kolesterol <40

mg/dl olan vakalarda hem tek başına fibrat tedavisiyle hem de statinlere fibrat eklenmesiyle KV olayların önleildiği gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında statinlere fibrat eklenmesi düşünüldüğünde kombinasyon için gemfibrozil değil fenofibrat kullanmak daha güvenlidir ve daha iyi tolere edilir. Dislipideminin statin ile birlikte fibrat ya da niasin ile kombinasyon tedavisi; ASKVH sonuçlarını değiştirmede gösterildiği ve yan etki riskini artıracak (miyalji, kas enzimlerinde artış, rabdomiyoliz, niasin ile inme riski) için genellikle tavsiye edilmez. Fibratların trigliserid düzeyi >500 mg/dl olan diyabetlilerde trigliserid düşürücü olarak öncelikle kullanılması önerilir.

Randomize kontrollü REDUCE-IT çalışmasında bilinen KVH olan veya diyabete ek en az KVH risk faktörü bulunan ve statin tedavisi altında iken LDL-kolesterolü kontrol altında fakat trigliserid düzeyleri hafif-orta derecede yüksek (135-499; medyan 216 mg/dl) bulunan hastalara, omega-3 yağ asidi preparatı olan ikosapent etil günde 4 g (ikosapent ethyl 2x2 g) verilmesi; birleşik KV sonlanım (KV ölüm, nonfatal MI, nonfatal inme, koroner revaskülarizasyon veya unstabil angina) riskini, plaseboya göre %25 düşürmüştür (p<0.001). Çalışmada klasik birleşik KV sonlanım (KV ölüm, nonfatal MI veya nonfatal inme) riskinin, plaseboya göre %26 daha düşük olduğu gösterilmiş olup plasebo ve ikosapent etil grupları arasında yan etkiler bakımından bir fark bulunmamıştır. Diğer omega-3 yağ asitlerinin benzer etkilerinin olup olmadığı bilinmemektedir. Bu gelişmeler ışığında Statin tedavisi almakta iken LDL-kolesterolü kontrol altında fakat trigliserid düzeyleri hafif-orta derecede yüksek (135-499 mg/dl) bulunan ve aynı zamanda bilinen ASKVH veya diğer kardiyak risk faktörleri olan diyabetli hastalarda tedaviye 2x2 gr/gün ikosapent etil (ikosapent ethyl) eklenmesi önerilmektedir.

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLERİ

1. Diyabetli bireylerin sağlıklı yaşam tarzı önerilerine uymaları (sağlıklı beslenme alışkanlığı, vücut ağırlığı kontrolü, düzenli fiziksel aktivite ve sigaranın bırakılması) sağlanmalıdır (A).
2. Erişkin diyabetli hastalarda tanı sırasında ilk tıbbi değerlendirmede, sonrasında ise yılda bir kez lipid profili (total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid ölçümleri) istenmeli, ayrıca non-HDL ve LDL-kolesterol değerleri hesaplanmalıdır (D).
3. Diyabet süresi 10 yıldan az, diğer KV risk faktörleri bulunmayan, herhangi bir makro ve mikrovasküler komplikasyon gelişmemiş, LDL-kolesterol <100 mg/dl olan 35 yaş altındaki Tip 1 ve 50 yaşın altındaki Tip 2 diyabetli hastalarda statin tedavisi gerekmez (B).
4. Yukarıdaki koşulların dışında kalan ve trigliserid düzeyi <500 mg/dl olan tüm diyabet hastalarında öncelikle statin tedavisi önerilir (A). Statin dozu ve tedavi hedefi hastaların 10 yıllık Kardiyovasküler ölüm riskine göre hesaplanır (A).
5. Lipid düşürücü tedavi gören hastalarda tedaviye başlandıktan 4-12 hafta sonra, doz değişikliği yapıldığında ve sonrasında yılda bir lipid profiline bakılmalıdır (D).
6. Önerilen statin tedavisini tolere edemeyen diyabetli hastalarda tolere edilebilen en yüksek statin dozu kullanılmalıdır (D).
7. ASKVH olan diyabetli hastalarda tolere edilebilen en yüksek statin dozuna rağmen LDL-kolesterol hedefine ulaşamıyorsa statine ek olarak tercihen ezetimib veya gerekirse PCSK9 inhibitörleri başlanabilir (A).
8. Dislipidemide birincil hedef LDL-kolesterolü düşürmek olmalıdır (A). LDL kolesterol hedefine ulaşıldığı halde aterosklerotik olay riski devam eden yüksek riskli olgularda ikincil hedef non-HDL-kolesterolü düşürmektir (C).
9. Trigliserid düzeyi yüksek veya HDL-kolesterol düzeyi düşük hastalarda yaşam tarzı değişimi yoğunlaştırılmalı ve optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır (C).

10. Glisemik kontrol sağlanmasına ve yaşam tarzı ile ilişkili düzenlemelere (kilo kaybı, rafine karbonhidratlar ve alkolün kısıtlanması) rağmen serum trigliserid düzeyi çok yüksek ise (>500 mg/dl) pankreatit riskini azaltmak için tedaviye fibrat eklenebilir (C).
11. Statin tedavisi almakta iken LDL-kolesterolü kontrol altında fakat trigliserid düzeyleri hafif-orta derecede yüksek (135-499 mg/dl) bulunan ve aynı zamanda bilinen ASKVH veya diğer kardiyak risk faktörleri olan diyabetli hastalarda tedaviye ikosapent etil (icosapent ethyl) eklenmesi KV riski düşürür (A).
12. Dislipidemi tedavisinde statine fibrat ya da niasin kombinasyonu eklendiğinde ASKVH sonuçlarının değişmediği gösterilmiştir. Kombinasyonda yan etki riskinin artacağı dikkate alınmalıdır (Fibratla myalji, kas enzimlerinde artış, rabdomyoliz, niasinle hemorajik inme) (A).
13. LDL-kolesterol hedeflerine ulaşıldığı halde non-HDL kolesterol düzeylerine ulaşamayan ve çok yüksek KVH riski olan hastalarda statin tedavisine fenofibrat eklenmesi, seçilmiş vakalarda yararlı olabilir (C).
14. Statin tedavisi gebelikte kontrendikedir (B).
15. Statin tedavisi almakta iken LDL-kolesterolü kontrol altında fakat trigliserid düzeyleri hafif-orta derecede yüksek (135-499 mg/dl) bulunan ve aynı zamanda bilinen ASKVH veya diğer kardiyak risk faktörleri olan diyabetli hastalarda tedaviye ikosapent etil (icosapent ethyl) eklenmesi KV riski düşürür (A).

KAYNAKLAR

1. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Atherosclerosis* 2019;290:140-205].
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, 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* 2008;371(9607):117-25.
3. Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
4. 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* 2011;365:2255-67.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
6. 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* 2004;350: 1495-504.
7. 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* 2003;361:2005-16.
8. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, et al. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2014;57:2296-303.
9. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al.; ACCORDStudy Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
10. Group TAS. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
11. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström J, et al. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008;31:805-807.
12. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate 1 statin versus gemfibrozil 1 any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120-2.
13. 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* 2005;366:1849-61.
14. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al.; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-12.
15. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:16-23.
16. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565-71.
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-22.
18. 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* 2006;29:1220-26.

DİYABET VE ÖZEL DURUMLAR

Diyabetli hastada operasyon, gebelik, infeksiyon, eşlik eden diğer hastalıklar nedeniyle ilaç kullanma zorunluluğu ve sosyal yaşamından kaynaklanan sorunlar glisemi regülasyonunu bozabilir.

Bu bölümde bir diyabetlinin karşılaştığı özel durumlarda uygulanması gereken tedavi ve takip protokolleri özetlenmiştir.

18.1. | DİYABET VE CERRAHİ

18.1.1. | DİYABETLİ HASTANIN CERRAHİYE HAZIRLANMASI

Diyabetli hastalarda genel nedenler dışında, periferik damar hastalıkları, diyabetik ayak, vitrektomi, katarakt, son dönem böbrek yetersizliği tedavisi için AV fistül açılması gibi komplikasyonlar nedeniyle de sıklıkla cerrahi işlem yapılması gerekebilir. Cerrahi işlem yapılacak hastalarda diyabet regülasyonu önemli bir sorundur. Operasyon geçirecek diyabetli genel cerrahi risklerinden başka, dört ana konuda sorunlar ile karşılaşabilir. Bu sorunlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Hiperglisemi ve ketoz

Cerrahinin yarattığı stres kontr-regülatuar hormon sekresyonlarını uyarır. Özellikle insülin eksikliği olan hastalarda bu hormonlar, insülin duyarlılığını azaltır ve insülin salgısını inhibe ederler. Bu değişiklikler katabolizmayı hızlandırarak hızla hiperglisemi ve ketoza yol açabilir.

2. Hipoglisemi

Perioperatuvar açlık, operasyon öncesi verilen uzun etkili insülin veya bazı OAD'ler (örneğin sülfonilüre) hipoglisemi nedeni olabilir. Anestezi veya sedasyon yapılmış olan hasta, hipogliseminin uyarıcı belirtilerini hissedemeyeceği veya yardım isteyemeyeceği için çok ciddi sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle cerrahiye verilen hastalarda (özellikle yaşlılarda), hipoglisemi riskinden kaçınmak gerekir.

3. Perioperatuvar komplikasyonlar

İnfeksiyon ve myokard infarktüsü (Mİ) cerrahiye verilen diyabetlilerde sıklıkla görülen komplikasyonlardır.

4. Suboptimal metabolik kontrol

Cerrahi sırasında izlenmesi gereken protokollerin ihmal edilmesi veya tam olarak uygulanmaması, glukoz takibinin yetersiz olması ve aşıkarpapmaların düzeltilmemesi sorunlara yol açmaktadır.

Perioperatuvar dönemde PG düzeylerinin 100-125 mg/dl civarında hedeflenmesi önerilir. Ağır otonom nöropati veya nefropati gibi bazı komplikasyonlar nedeniyle hipoglisemiye eğilimli olan hastalarda, glisemi hedefinin 120-180 mg/dl olması, daha emniyetli bir yaklaşımdır.

Diyabetli hastaların cerrahi sırasında iyi regüle edilebilmeleri için basit ve güvenli protokollerin oluşturulması ve bu protokollerin ekibin tüm üyeleri tarafından tamamen öğrenilmesi gerekir (Tablo 18.1).

TABLO 18.1: Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda cerrahiye hazırlık protokolü

1. Operasyondan en az 3-4 gün önce A1C ve PG ölçümü ile hasta değerlendirilmelidir. Major cerrahi işlem yapılacak, glisemik kontrolü yetersiz olan hastalar mümkünse bu amaçla operasyondan 2 gün önce yatırılmalıdır.
2. Yüksek A1C yetersiz metabolik kontrol için göstergedir ancak operasyonun ertelenmesi için kriter değildir. Metabolik dekompanseasyon ve/veya PG >250 mg/dl olan hastalarda operasyonun ertelenmesi gerekir.
3. Anestezi ve gereğinde kardiyoloji uzmanı ile konsültasyon yapılmalıdır.
4. Operasyonun mümkünse elektif şartlarda ve sabah saatlerinde yapılması planlanmalıdır.
5. Elektif ameliyat yapılacak olan hastaya, operasyon sabahı kahvaltı etmeyeceği dikkate alınarak bir gece önceden itibaren modifiye edilerek tedavisi verilmelidir.

Tedavi düzenlemesinde yaklaşımı belirleyen ana faktörler hastanın insülin kullanma durumu ve yapılacak işlemin minör veya major cerrahi kapsamında olmasıdır. Minör cerrahi işlemler, lokal anestezi ile yapılabilen, üç boşluğun açılmadığı, ameliyattan bir kaç saat sonra oral beslenmenin başlayacağı operasyonlardır.

Elektif ameliyat planlanan hastaların almakta oldukları insülin ve insülin dışı antihiperglisemik ilaçların ameliyat günü nasıl düzenleneceği konusunda her kurumun üzerinde konsensusa varılmış bir algoritmi olmalı ve tüm birimlerde uygulanmalıdır. Genel olarak aşağıdaki kurallara dikkat edilerek tedavi planlaması yapılır;

A. İnsülin kullanmayan tip 2 diyabetli hastalar

İnsülin kullanmayan tip 2 diyabetli hasta minör cerrahi işlem yapılacak ise,

- Operasyon günü 2 saatte bir PG ölçümleri ile izlenir. Bu hastalarda operasyon sırasında dektroz içeren sıvı verilmemesi gerektiği konusunda anestezi ekibi bilgilendirilmelidir.
- Sabah aç bırakılan hastaya ilaçları işlem sonrasında, ilk öğünden itibaren verilir.

Major cerrahi işlem yapılacak ise,

- Operasyon sabahı hastaya OAD ilaçlar verilmez ve kan glukoz düzeyi izlenerek gereğinde insülinle müdahale edilir.
- Hipoglisemi riskini azaltmak için operasyondan birkaç gün önce uzun etkili sulfonilüre (SU) grubu ilaçlar yerine daha kısa etki süreli yeni ajanlara geçilebilir.
- Metformin ve sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörü (SGLT2-İ) kullanmakta olan hastalarda bu ilaçların ameliyattan en az 24 (mümkünse 48) saat önce kesilmesi ve yeterli hidrasyon sağlanması önerilmektedir.
- Hasta oral yoldan günlük kalorisinin en az %50'sini alabiliyorsa, akut böbrek yetersizliği yoksa, kontrast madde verilmesi planlanmıyorsa ve 24-48 saat içinde taburcu edilmesi planlanıyorsa, işlemden sonraki öğünden itibaren rutin tedavisine geçilebilir.
- Diyabeti kontrol altında olmayan hastalar preoperatif dönemde insülinle tedavi edilmeli ve ameliyata hazırlanmalıdır.

B. Tip 1 diyabetli veya insülin kullanan tip 2 diyabetli hastalar

- Daha önce OAD kullanıp yetersiz regülasyon nedeni ile preoperatif dönemde insüline geçilen hastalar da bu grupta değerlendirilmelidir.

Minör cerrahi işlem yapılacak ise,

- Kısa süreli minör cerrahide rutin subkutan (sc) insülin tedavisine devam edilir.
- Sabah sadece kahvaltının atlanacağı işlemlerde; hasta sabah aldığı kısa etkili insülinini atlar. Ama plazma glukozu >200 mg/dl ise normalde sabah aldığı dozun yarısı sc verilebilir.
- Uzun süreli işlemlerde kısa etkili insülin dozlar atlanır, orta etkili insülinin bir gece önceki dozunun %50 azaltılması gerekir. Hastada hipoglisemi riski düşükse, kullandığı doz uygunsuz derecede yüksek değilse, uzun etkili insülin dozu aynı bırakılabilir. Risk varsa bir gece önceki doz yarıya indirilir.

Major cerrahi işlem yapılacak ise,

- Hasta genellikle sabahdan itibaren aç bırakılır ve bu sırada sürekli glukoz ve insülin infüzyonu başlatılmalıdır. Glukoz ve insülin infüzyonları operasyon sırasındaki metabolik bozuklukları azaltır ve cerrahi başarısını yükseltir.
- Postoperatif dönemde hastada ağızdan beslenmeye geçilinceye kadar infüzyona devam edilir, sonra rutin tedavisine geçilir. Infüzyona 24 saatten daha uzun süre devam edilecekse, Na⁺ ve K⁺ kontrolü yapılmalıdır.
- Pompa kullanan hastalarda gerektiğinde bazal insülin hızı %25-50 azaltılarak operasyon esnasında pompa uygulaması devam ettirilebilir, ancak günlük pratikte ameliyathane ortamında bir çok ekip hastanın üzerinde bir cihaz bulunmasını tercih etmemektedir.

18.1.2. | GLUKOZ-İNSÜLİN İNFÜZYON PROTOKOLLERİ

Perioperatif dönemde glukoz ve insülinin verilme yolları glukoz-insülin-potasyum (GİK) infüzyonu veya glukoz ve insülinin ayrı yollardan verilmesi şeklinde olabilir. Hangi yöntemin seçileceği hastanın durumu ve uygulayacak ekibin deneyimine göre değişir. GİK uygulaması daha kolay bir yöntemdir. Bununla birlikte ameliyat süresi uzun olabilecek majör ameliyatlarda (örn. kardiyak, plastik ve serebral cerrahi) sırasında ayrı yol uygulaması tercih edilebilir.

Glukoz-İnsülin-Potasyum (GİK) infüzyonu

Yaygın olarak kullanılan bu yöntemde glukoz ve insülin aynı yoldan birlikte verilir. Oldukça pratik ve emniyetli bir yöntemdir. Infüzyon hızı kan glukoz düzeyine bakılarak Tablo 18.2'deki protokole göre ayarlanır. Standart GİK solüsyonu %5 Dekstroza 10 IU kısa etkili (regüler) insülin ve 10 mmol KCl konularak hazırlanır (100 ml'de 5 gr glukoz 2 IU insülin).

Alternatif olarak sıvı yüklenmesi açısından riskli hastalarda %10 dekstroz 500 ml içine 20 IU kısa etkili insülin ve 10 mmol KCl konularak da infüzyon hazırlanabilir. Bu sıvıda 100 ml sıvıda 10 gr glukoz 4 IU insülin bulunmaktadır. Bu durumda infüzyon hızı orijinal protokolün %50'si oranında azaltılarak verilmeye başlanır. Daha sonra PG düzeylerine göre infüzyon hızı ayarlanır, böylece daha az sıvı verilerek sıvı yüklenmesinden kaçınılmış olur.

Glukoz ve insülinin ayrı yollardan verilmesi

Glukoz için 500 ml %5 dekstroz solüsyonu 100 ml/st hızında, insülin ise kan glukoz düzeyleri 100-125 mg/dl (hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda 120-180 mg/dl) aralığında tutulacak

TABLO 18.2: Glukoz-insülin-potasyum infüzyon protokolü

GİK solüsyonunu	
• %5 Dekstroz 500 ml + 10 IU kısa etkili regüler insülin + 10 mmol potasyum içeren infüzyon hazırlanır.* • Hedef saatte bir izlenecek glukoz düzeylerini 80-120 mg/dl düzeyinde tutmaktır. Riskli hastalarda hedef 120-180 mg/dl olarak belirlenir. • Saatte bir ölçülen glisemi düzeyine göre aşağıdaki hızlarda oralığaya geçinceye kadar infüzyon sürdürülür. • İnfüzyon solüsyonu 5 st`te bir yenilenmelidir. • 24 saati aşan infüzyonlarda elektrolit kontrolü (özellikle potasyum) yapılmalıdır.	
İnfüzyon hızının ayarlanması	
Glisemi (mg/dl)	GİK infüzyon hızı (ml/st)
≥280	140
279-220	120
219-180	100
179-120	80
119-80	60
<80	İnfüzyona 2 st ara verilir

*100 ml infüzyon sıvısında 5 g glukoz, 2 IU kısa etkili insülin içermektedir.
GİK: Glukoz - İnsülin - Potasyum

şekilde, 2-4 IU/st hızında verilir. İnsülin solüsyonu için 150 ml %0.9`luk NaCl içine 30 IU kısa etkili insülin konulur. İnsülin infüzyonu doğrudan damar içine değil, %5 dekstrozun setinden verilmeli ve saatlik kan glukoz takibi yapılmalıdır (Tablo 18.3). Sıvı yüklenmesi riski olan hastalarda %5 yerine %10 dekstroz solüsyonunun daha düşük volümde verilmesi tercih edilebilir.

TABLO 18.3: Perioperatif ayır yol insülin ve glukoz infüzyon protokolü

Kan glukozu (mg/dl)	İnsülin infüzyonu		%5 Dekstroz (ml/st)
	(ml/st)*	(IU/st)	
≤70	2.5	0.5	150
71-100	5.0	1.0	125
101-150	7.5	1.5	100
151-200	10.0	2.0	75
201-250	15.0	3.0	50
251-300	20.0	4.0	0
>300	30	6.0	0

*150 ml %0.9 NaCl içine 30 ü kısa etkili insülin konularak hazırlanan protokol için geçerlidir.

18.1.3. | SPESİFİK CERRAHİ GİRİŞİMLERDE GLİSEMİ REGÜLASYONUNUN SAĞLANMASI

Farklı klinik durumlarda cerrahi girişimler sırasındaki insülin gereksinimleri de farklılık gösterir (Tablo 18.4).

TABLO 18.4: Farklı klinik durumlarda peroperatuvar insülin gereksinimi

Klinik durum	İnsülin IU/kg
Normal kilolu	0.25 - 0.35
Obez	0.40
Karaciğer hast.	0.40 - 0.60
Steroid kullananlar	0.40 - 0.50
Sepsis	0.50 - 0.70
Kardiyopulmoner sorunlar	0.90 - 1.20

Açık kalp ameliyatları sırasında glisemi regülasyonu

- Kardiyopulmoner by-pass sırasında verilen glukozdan zengin solüsyonlar ve inotrop ajanlar ile birlikte oluşan hipotermi, bu hastalarda insülin gereksinimini belirgin olarak yükseltir.
- Bu hastalarda GİK solüsyonu ile yeterli kontrol sağlanamayabilir.
- Glukoz ve insülinin ayrı olarak verilmesi ve kan glukozunun daha sık aralıklarda (örneğin 1/2 saatte bir ölçüm) kontrol edilmesi gerekir.
- Operasyon sırasında glukoz infüzyon hızı düşük tutulmalı, ancak daha sonra hemen konvansiyonel dozlara çıkılmalıdır.
- Açık kalp ameliyatı sırasında glukoz, insülin ve potasyum infüzyonu kullanılmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, bu şekilde takip edilen hastalarda inotrop ajan gereksiniminin azaldığı, ventilasyon süresinin kısaldığı, atrial fibrilasyon riskinin daha düşük olduğu ve hastanede kalma süresinin kısaldığı bildirilmiştir.

Laparoskopik abdominal cerrahi

- Bu tür işlemler sırasında oluşabilecek metabolik bozukluklar ve insülin direnci (örneğin; kolesistektomi için) açık ameliyatlarda görülenlere yakındır.
- Bu nedenle cerrahiye hazırlık kurallarına ciddi biçimde uyulmalı ve aynı protokoller uygulanmalıdır.

Seksiyo-sezaryen

- İnsülin kullanan diyabetli gebelerde doğum sırasında ayrı yollardan glukoz ve insülin verilmesi önerilir.
- Elektif seksiyoy yapılacak ise GİK protokolünün uygulanması daha basit ve güvenlidir.
- GİK sıvısı hazırlanırken 500 ml %5 Dekstroza içine 15 IU insülin konularak insülin içeriği biraz daha yüksek bir sıvı elde edilmesi tercih edilir. Volüm yüklenmesinden çekiniliyorsa %10 Dekstroza 20 IU konulup GİK protokolündeki sıvı verme hızları yarıya indirilerek daha konsantre bir sıvı uygulanabilir.
- Doğumu geciktirmek için yapılan α -adrenerjik agonistler ve fetusta akciğer matürasyonunu hızlandırmak amacıyla kullanılan kortikosteroid ilaçlar, insülin gereksiniminde artışa neden olabilir.
- Plasenta çıktıktan sonra insülin gereksinimi hızla azalacağından, GİK infüzyonu durdurulmalı ve glukoz takibine devam edilmelidir.
- Doğumdan sonra gerekirse, insülin dozu 1/2'ye veya 1/3'e düşürülerek GİK infüzyonuna yeniden başlanabilir.
- Hasta ağızdan beslenmeye başladığında, genellikle gebelikten önceki s.c. insülin dozlarına dönülür.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Diyabetli hastalarda ameliyatlarda mümkünse elektif şartlarda yapılmalıdır (D).
2. Ameliyat öncesinde hasta anestezi ve gerekiyorsa kardiyoloji uzmanı ile konsülte edilmelidir (B).
3. Elektif ameliyatlarda mümkünse sabah saatlerinde yapılmalıdır (D).
4. Glisemik kontrolü iyi olmayan hastalar ameliyattan en az 2 gün önce hastaneye yatırılmalı ve insüline geçilerek glisemik kontrol sağlanmalıdır (D).
5. Elektif ameliyat planlanan hastaların almakta oldukları insülin ve insülin dışı antihiperglisemik ilaçların ameliyat günü nasıl düzenleneceği konusunda her kurumun üzerinde konsensusa varılmış bir algoritmi olmalı ve tüm birimlerde uygulanmalıdır (D).
6. Minör cerrahi girişim yapılacak glisemik kontrolü iyi hastalarda insülin infüzyonu verilmesine gerek yoktur. Ameliyat, sık plazma glukoz kontrolü altında yapılabilir (D).
7. Major cerrahi girişim yapılacak hastalar metformin, SGLT2-İ gibi ilaçlar kullanıyorsa ameliyattan en az 24 saat önce kesilmelidir (C).
8. Major cerrahi girişim yapılacak hastalarda, ameliyattan birkaç saat öncesinden itibaren başlayarak ameliyat sırasında ve sonrasında oral beslenmeye geçilinceye kadar İ.V. insülin infüzyonu verilmelidir. Hipotasemiden ve ketozisten kaçınmak için insülin infüzyonu ile birlikte glukoz ve potasyum verilmesi (örn. Glukoz-İnsülin-Potasyum; GİK infüzyonu) yararlı olabilir (C).
9. Ameliyat süresi uzun olabilecek majör ameliyatlarda (örn. kardiyak, plastik ve serebral cerrahi) sırasında insülin ve glukoz ayrı yollardan verilebilir (C).

KAYNAKLAR

1. Boreland L, Scott-Hudson M, Hetherington K, et al. The effectiveness of tight glycemic control on decreasing surgical site infections and readmission rates in adult patients with diabetes undergoing cardiac surgery: A systematic review. *Heart Lung* 2015;44:430-40.
2. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Malcolm J, Halperin I, Miller DB, et al. In-hospital management of diabetes. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl.):S115-S123.
3. Hemmerling TM, Schmid MC, Schmidt J, et al. Comparison of a continuous glucose-insulin-potassium infusion versus intermittent bolus application of insulin on perioperative glucose control and hormone status in insulin treated type 2 diabetics. *J Clin Anesth* 2001;13:293-300.
4. Koproski J, Pretto Z, Poretsky L. Effects of an intervention by a diabetes team in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1553-55.
5. Simha V, Shah P. Perioperative glucose control in patients with diabetes undergoing elective surgery. *JAMA* 2019;321:399-400.
6. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). *Diabetes Care* 2011;34:256-61.

18.2. | ENDOSKOPİK İŞLEM UYGULANAN HASTALAR

Diyabet gastrointestinal peristaltizm üzerine etkilidir, genellikle otonom nöropatiye bağlı olarak kolon boşalma süresinde gecikme görülebilir. Bu tablodan hiperglisemi de sorumlu tutulmuşsa da etkisi tartışmalıdır. Diyabetli hastalarda çeşitli nedenlerle endoskopik girişim yapılması gerekebilir.

- Endoskopi yapılacak hastada klasik protokoller ile kolon temizliği süreci uzayacağı için polietilen glikol (PEG) gibi daha güçlü preparatların seçilmesi önerilmektedir.
- Kolonoskopi öncesinde laksatif kullanımına ek olarak, 1-4 gün süreyle düşük lifli diyet ve takiben son gün sıvı diyet önerilmektedir.

Bu dönemde hasta hipoglisemi ve hiperglisemi bakımından izlenmeli, SMBG sıklığı artırılmalıdır. Diyabet hastalarında antihiperglisemik tedaviye göre kolonoskopi hazırlığında izlenecek yol, aşağıda 'TEMD Önerileri' bölümünde özetlenmiştir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Yalnızca diyet uygulayan hastalarda sadece barsak temizliği protokolü uygulanır. Endoskopi yapılacak hastada klasik kolon temizliği protokolü ile süreç uzayacağı (A) için polietilen glükol (PEG) gibi güçlü preparatların seçilmesi önerilir (B). Kolonoskopi öncesinde laksatif kullanımına ek olarak, 1-4 gün süreyle düşük lifli diyet ve takiben son gün sıvı diyet önerilir (D).
2. Yalnızca OAD kullanan hastalarda, kolonoskopiden önceki gün, hasta sabah ve öğleyn rutin OAD dozlarını almalı, akşam dozunu kullanmamalıdır. Kolonoskopi günü sabah OAD verilmemeli, doz kolonoskopi sonrasında ertelenmelidir (D).
3. İnsülin kullanan hastalarda aşağıdaki yaklaşım önerilir:
 - Hasta insülin ile birlikte OAD kullanıyorsa, OAD için yukarıdaki öneriler uygulanmalıdır. İnsülin için aşağıdaki yaklaşım uygulanabilir:
 - Sabah tek doz bazal insülin kullanan hasta, kolonoskopiden önceki gün sabah rutin insülin dozunu yapmalı, kolonoskopi günü, işlemden sonra insülini tam dozda uygulamalıdır (D).
 - Akşam ya da gece tek doz bazal insülin kullanan hasta, kolonoskopiden önceki gün akşam/gece rutin insülin dozunun yarısını yapmalı; kolonoskopi günü, işlemden sonra insülini tam dozda uygulamalıdır (D).
 - Günde iki doz insülin kullanan hasta, kolonoskopiden önceki gün sabah rutin insülin dozunu yapmalı, akşam rutin dozun yarısını uygulamalı, kolonoskopi günü ise sabah insülin kullanmamalı, akşam ise rutin dozda insülin uygulamalıdır (D).
 - Bazal-bolus insülin kullanan hasta, kolonoskopiden önceki gün sabah ve öğleyn rutin insülin dozlarını uygulamalı, akşam hızlı/kısa etkili insülin yapmamalı ve gece uzun etkili insülin dozunun yarısını uygulamalıdır. Kolonoskopi günü sabah hızlı etkili insülin kullanılmamalı, işlem sonrası normal beslenmeye geçilince rutin insülin tedavisi programına dönülmelidir (D).

KAYNAKLAR

1. Alvarez-Gonzalez MA, Flores-Le Roux JA, Seoane A, et al. Efficacy of a multifactorial strategy for bowel preparation in diabetic patients undergoing colonoscopy: a randomized trial. *Endoscopy* 2016;48:1003-1009.
2. Manhal I, Changela K, Alhankawi D, et al. Impact of glycemic control on colonoscopy outcomes: bowel preparation and polyp detection. *Ann Gastroenterol* 2016;29:332-35.
3. 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* 2001;96:710-14.

18.3. | PET/BT ÇEKİMİ UYGULANAN HASTALAR

Diyabet hastalarında kanser ve diğer nedenlerle (position emission tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemesi yapılması gerekebilir. (Fluorine 18)-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG), PET/BT’de en sık kullanılan radioaktif izotoptur. ¹⁸F-FDG; glukoz gibi sodyumdan bağımsız olarak kolaylaştırılmış diffüzyon ile tümör hücreleri tarafından tutulur. ¹⁸F-FDG’nin yoğun tutulumu, öncelikle anaerobik glikoliz ile enerji üreten neoplastik hücrelerin varlığını düşündürür. Glukoz ve ¹⁸F-FDG, hücre membranındaki glukoz reseptörleri için yarışır. Hiperglisemi tümör hücrelerinin ¹⁸F-FDG tutulumunu azaltır. ¹⁸F-FDG PET/BT çekimi öncesi uygulanan ekzojen insülin kas, yağ ve karaciğerde FDG tutulumunu artırır. İnsülin; çizgili kas ve yağ dokusundaki GLUT-4 reseptörleri üzerine etki ederken tümöral dokudaki GLUT-1 ve GLUT-3’e etkisizdir.

- Hazırlık sürecinde hastanın FDG-PET/BT injeksiyonundan önce en az 4 saat süreyle aç olması gerekir.
- Çekim öğleye doğru veya öğleden sonra yapılacak ise, çekim öncesi 4 saatlik açlık süresi olacak şekilde, hasta sabah erken saatte hafif bir kahvaltı yapabilir.

- Çekim öncesinde hastanın hidrasyonu yeterli olmalıdır. Hastaya injeksiyonun 2 saat öncesinde başlayarak 1 litre su içirilmelidir. Hidrasyon ayrıca glukozu bir miktar düşürebilir. Diğer sıvı (özellikle kahve ve kafeinli içecekler) ve katı besinler çekim öncesinde tüketilmez.
- Parenteral beslenme uygulanan hastalarda glukoz içeren i.v. sıvılar FDG injeksiyonundan en az 4 saat önce kesilmelidir.
- FDG injeksiyonu ve sonraki fazlarda hasta oturur veya yatar pozisyonda olmalı ve sıcak tutulmalıdır.
- PET/BT öncesi mesane aktivitesini önlemek için mesane boşaltılmalıdır.
- FDG uygulanmasından önce PG düzeylerine göre kalibre edilmiş valide bir glukometre kullanılarak kan glukoz düzeyi ölçülmelidir. PG düzeyi <200 mg/dl ise çekim yapılabilir. PG düzeyi >200 mg/dl ise çekim ertelenebilir veya hızlı etkili insülin ile glisemi düşürülebilir ancak insülin uygulaması ile FDG injeksiyonu arasında en az 4 saat süre geçmiş olmalıdır.
- Üzerinde konsensusa varılmamış olmakla beraber, bazı otörler FDG PET görüntülemesinde SUVmax hesaplarırken PG düzeyine göre düzeltme yapılmasını önermektedir. Eğer böyle bir düzeltme yapılmışsa, çekim sırasındaki PG düzeyi ile birlikte bunun raporda belirtilmesi gerekir.

Aşağıda ¹⁸F-FDG PET/BT görüntülemesi yapılacak diyabetli hastalarda uygulanacak kurallar aşağıda özetlenmiştir.

I. OAD kullanan tip 2 diyabetli hastalar:

- SU grubu ilaçlar insülin salınımını artırdıkları için çekim öncesi kesilmelidir.
- Tiazolidinedionlar çekimi etkilemez.
- Metformin karaciğerden glukoz çıkışını azaltıp glukozun hücre içine alımını ve kullanılmasını artırdığından ince barsak ve kolon görüntülerinde lümenin FDG uptake'ini artırabilir. Bu açıdan özellikle intraabdominal lezyonlarda PET çekimi öncesi en az 48 saat öncesinde metforminin kesilmesi önerilmektedir.
- Metformin ayrıca kontrast madde verilecek ise işlemden 48 st önce kesilmelidir.

II. Tip 1 diyabet ve insülin kullanan tip 2 diyabetli hastalar:

Bu hastalarda FDG PET/BT incelemesi için aşağıdaki üç yaklaşımdan birinin seçilmesi önerilmektedir.

- Çekim sabah yapılacak ise gece uzun etkili insülin yerine orta etkili insülin yapılır, çekim sonrası hasta rutin insülin dozunu ve kahvaltısını yapabilir.
- Öğleden sonra çekim yapılacak ise hasta, sabah rutin hızlı etkili insülin dozunu yapıp kahvaltı edebilir. FDG hızlı etkili insülininden en az 4 saat, kısa etkili insülininden en az 6 saat sonra uygulanabilir. Orta ya da uzun etkili insülin yapılmışsa aynı gün FDG injeksiyonu yapılmamalıdır.
- Pompa kullanan hastalarda çekimin sabah yapılması tercih edilir. FDG uygulamasından en az 4 saat önce pompa kapatılmalıdır. Çekim sonrası, hasta tekrar pompasını açarak insülin uygulayıp kahvaltısını yapabilir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Hasta 18F-FDG PET/BT işleminden önce en az 4 saattir aç olmalıdır (B).
2. Hastanın işlemden 2 saat önce en az 1 litre sıvı alması gereklidir (D).
3. İşlemden önceki PG düzeyi <200 mg/dl olmalıdır (D).
4. FDG injeksiyonu yapılması için en son yapılan hızlı etkili insülin injeksiyonundan itibaren 4 saat, kısa etkili insülin injeksiyonundan itibaren en az 6 saat geçmiş olmalıdır (D).
5. Orta veya kısa etkili insülin injeksiyonu yapılmışsa aynı gün FDG PET/BT çekilmez (D).
6. OAD kullanan tip 2 diyabetli hastalarda:
 - SU grubu ilaçlar çekimden 24-48 saat önce kesilmelidir (D).
 - Tiazolidinedionlar çekimi etkilemez (D).
 - Metformin barsaklarda FDG tutulumunu artırabilir. Bu sebeple, özellikle intraabdominal lezyonlarda PET çekiminden en az 48 saat önce metformin'in kesilmesi önerilmektedir (A).
 - Metformin ayrıca kontrast madde nefropatisi riskini artırabileceği için işlemden 48 st önce kesilmelidir (D).
7. Tip 1 diyabet ve insülin kullanan tip 2 diyabetli hastalarda: Aşağıdaki üç farklı yaklaşımdan birisi tercih edilebilir:
 - Çekim sabah yapılacak ise gece orta etkili insülin yapılır. Çekim sonrasında hasta rutin insülin dozunu yapıp arkasından kahvaltı edebilir (D).
 - Çekim öğleden sonra yapılacak ise hasta, sabah rutin insülin dozunu yapıp kahvaltı edebilir (D).
 - Pompa kullanan hastalarda çekimin sabah yapılması tercih edilir. FDG uygulamasından en az 4 saat önce pompa kapatılır. Çekim sonrası hasta, tekrar pompasını açarak insülin uygulayıp kahvaltısını yapabilir (D).

KAYNAKLAR

1. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al; European Association of Nuclear Medicine (EANM). FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42:328-54.
2. Özlüker T, Özlüker F, Mert M, et al. Clearance of the high intestinal (18)F-FDG uptake associated with metformin after stopping the drug. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:1011-17.

18.4. | TOTAL PARENTERAL VE INTERNAL NUTRİSYON TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALAR

18.4.1. | TOTAL PARENTERAL NUTRİSYON TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALAR

Diyabetli hastaların bir kısmında postoperatif dönemde total parenteral nutrisyon (TPN) uygulanması gerekebilir. Hasta uygun şekilde izlenmez ve tedavi edilemez ise TPN çok ciddi metabolik sorunlara yol açabilir.

- Bu durumda sürekli insülin infüzyonu ve saatte bir PG ölçümü ile tedaviye başlanmalıdır.
- TPN solüsyonları yüksek oranda glukoz içerdiklerinden, ayrıca glukoz infüzyonu yapmaya gerek yoktur.
- Başlangıçta insülin infüzyonu TPN solüsyonundan ayrı bir yol ile verilmelidir.
- Saatlik PG ölçümlerine göre insülin infüzyon dozu ayarlanıp stabil hale geldikten (genellikle 12-24 saat) sonra, son 24 saatte verilen toplam insülin dozu 4'e bölünüp 6 saatte bir TPN solüsyonuna katılabilir.
- Bu noktadan itibaren PG düzeyi 2-4 saatte bir ölçülmelidir.
- Hastanın metabolik durumu ve insülin direncine göre regülasyon için gerekli insülin dozu >100 IU/24 st olabilir.

18.4.2. | ENTERAL NUTRİSYON TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALAR

Diyabetli hastalarda çeşitli nedenlerle enteral beslenme uygulanması gerekebilir. Bu süreç hiperglisemi ve hipoglisemiye yol açmadan yönetilmelidir. İnsülin tedavisi hastanın kilosu, diyabetinin tipi ve enteral beslenme programının sürekli ya da aralıklı olmasına göre düzenlenir.

İnsülin dozu hesaplanırken bazal ve nutrisyonel gereksinimler dikkate alınmalı ve 4-6 saatte bir düzeltme dozları yapılmalıdır.

Özellikle tip 1 diyabetli hastalarda bazal insülin kesilmemeli, enteral beslenme devam ettiği sürece glukoz takiplerine göre hızlı/kısa etkili insülinler ile düzeltme yapılmalıdır.

Hastanede yatan ve enteral beslenme uygulanan hastaların dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada düşük doz insülin glargin ve hızlı etkili analog (Lispro, Aspart ya da Glulisin) insülin ile (sliding scale) yapılan düzeltme dozlarını kapsayan tedavi programı, NPH ve regüler insülin ile benzer etkililikte bulunmuştur.

Tablo 18.5’de enteral veya parenteral beslenme programı uygulanan diyabetli hastalar için ADA tarafından da önerilen ve geniş kabul gören yaklaşım şekli görülmektedir.

TABLO 18.5: Enteral ve total parenteral nutrisyonda insülin dozları

Solüsyon	Bazal/nutrisyonel	Düzeltilme
Sürekli enteral beslenme	BAZAL - Önceki bazal doza devam et veya TGD üzerinden hesapla (Bazal doz = $\%30-50 \times \text{TGD}$). - Önceden insülin kullanmamışsa 2 x 5 IU NPH/Detemir ya da 1 x 10-12 IU Glargin başla. NUTRİSYONEL 10-15 g KH için 1 IU insülin hesap ederek Regüler insülin 6 st’te bir veya hızlı etkili analog insülin (Lispro, Aspart ya da Glulisin) 4 st’te bir başla. 10-15 g KH için 1 IU insülin ile başla, günlük olarak ayarla.	Regüler insülin s.c. 6 saatte bir veya hızlı etkili analog insülin (Lispro, Aspart ya da Glulisin) s.c. 4 saatte bir ver.
Bolus enteral beslenme	BAZAL - Önceki bazal doza devam et veya TGD üzerinden hesapla (Bazal doz = $\%30-50 \times \text{TGD}$). - Önceden insülin kullanmamışsa 2 x 5 IU NPH/Detemir ya da 1 x 10-12 IU Glargin başla. NUTRİSYONEL 10-15 g KH için 1 IU insülin hesap ederek her beslenme zamanından önce Regüler insülin veya hızlı etkili analog insülin (Lispro, Aspart veya Glulisin) s.c. başla, dozu günde bir ayarla.	Regüler insülin s.c. 6 saatte bir veya hızlı etkili analog insülin s.c. (Lispro, Aspart ya da Glulisin) 4 saatte bir ver.
Parenteral beslenme	DOĞRUDAN EKLEME 10 g KH (dekstroz) için 1 IU hesap ederek Regüler insülini doğrudan TPN IV solüsyonuna ekle ve insülin dozlarını günlük olarak ayarla.	Regüler insülin s.c. 6 saatte bir veya hızlı etkili analog insülin s.c. (Lispro, Aspart ya da Glulisin) 4 saatte bir ver.

s.c.: Cilt altı, TGD: Total günlük insülin dozu, IU: İnternasyonal ünite, KH: Karbonhidrat, TPN: Total parenteral nutrisyon.

TEMD ÖNERİLERİ

1. TPN uygulanacak hastalar:

- Başlangıçta insülin infüzyonu TPN solüsyonundan ayrı bir yol ile verilmelidir (D)
- İlk 24 saat, saatte bir yapılacak PG ölçümlerine göre insülin infüzyon dozu ayarlanıp stabil hale geldikten sonra, son 24 saatte verilen toplam insülin dozu dörde bölünüp 6 saatte bir TPN solüsyonuna katılabilir (D).

2. Enteral beslenme uygulanacak hastalarda insülin dozu hesaplanırken bazal ve nutrisyonel gereksinimler dikkate alınmalı ve 4-6 saatte bir düzeltme dozları yapılmalıdır (D).

- Daha önce insülin kullanan hastalarda daha önceki bazal doza devam edilebilir veya bazal insülin toplam günlük doz (TGD) 'un %30-50 'si olacak şekilde azaltılabilir (D).
- Daha önce insülin kullanmamış tip 2 diyabetli hastada enteral beslenme yapılacaksa bazal insülin gereksinimi için 2x5 IU NPH/detemir veya 1x10-12 IU glargin başlanabilir (C).
- Enteral beslenmede nutrisyonel insülin ihtiyacı 10-15 gram KH için 1 IU insülin olacak şekilde hesaplanır ve her gün yeniden ayarlanır (D).
- Düzeltme insülin dozları: Hızlı etkili bir insülin (lispro, aspart ya da glulisin) 4 saatte bir veya regüler insülin 6 saatte bir s.c. bolus uygulanarak karşılanır (A).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S144-S151.
2. Corsino L, Dhatriya K, Umpierrez G. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitalized patients. In Endotext [Internet]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279093/>. Accessed 21 November 2016.
3. Jakoby MG, Nannapaneni N. An insulin protocol for management of hyperglycemia in patients receiving parenteral nutrition is superior to ad hoc management. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2012;36:183-88.
4. Korytkowski MT, Salata RJ, Koebel GL, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: A randomized controlled clinical trial. Diabetes Care 2009;32:594-6.
5. 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 glycemic control. Diabetes Care 2009;32:1119-31.
6. Pichardo-Lowden AR, Fan CY, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the nonintensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. Endocr Pract 2011;17:249-60.
7. Sajbel TA, Dutro MP, Radway PR. Use of separate insulin infusions with total parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1987;11:97-99.
8. Umpierrez GE. Basal versus sliding-scale regular insulin in hospitalized patients with hyperglycemia during enteral nutrition therapy. Diabetes Care 2009;32:751-53.
9. Wesorick D, O'Malley C, Rushakoff R, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in the hospital: A practical guide to subcutaneous insulin use in the non-critically ill, adult patient. J Hosp Med 2008;3:17-28.

18.5. | HASTANEDE VE YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE YATAN HASTALARDA HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ

Hastanede yatan hastalar: Herhangi bir sebeple hastaneye yatırılan ve diyabeti olan tüm hastaların tıbbi kayıtlarına diyabet tanısı yazılmalı, kan glukoz takibi istenmeli ve sonuçlar sağlık personeline açık olmalıdır.

- Durumu kritik olmayan hastalarda glisemik hedefler hastanın diyabetinin ve eşlik eden diğer hastalıklarının durumuna göre bireysel bazda ayarlanmalıdır.
- Diyabeti olmayan fakat hiperglisemi riskini artıran ilaçlar başlanan tüm hastalarda kan glukoz düzeyleri yakından izlenmelidir .
- Her hastane, hatta her servis hipoglisemi tedavisi için özgün bir protokol geliştirmeli ve bunu uygulamaya koymalıdır.
- Son 3 ay içinde bakılmamışsa, hastanede yatan tüm diyabetli hastalardan ve bilinen diyabeti olmadığı halde kan glukoz düzeyi >140 mg/dl bulunan hastalardan A1C ölçümü istenmelidir.

- Daha önceden bilinen diyabeti olmayan fakat hastanede yatarken hiperglisemi saptanan hastalar taburcu edildikten 6-8 hafta sonra kontrole çağırılarak laboratuvar testleri tekrarlanmalıdır.

Yoğun bakım hastaları: Dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde takip edilen daha önceden bilinen diyabet veya yeni ortaya çıkan diyabet olgularında hiperglisemi tedavisi hastanın mortalite ve morbiditesini belirleyen önemli faktörlerden biridir. Önceleri özellikle Koroner Yoğun Bakım ünitelerinde akut Mİ nedeniyle izlenen hastalarda yoğun insülin tedavisi ile iyi sonuçlar bildirilmişse de daha sonraki çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar ortaya çıkmıştır. Ancak sonuçları 2009 yılında açıklanan NICE-SUGAR ve benzeri çalışmalar ile konu hakkındaki yeni meta-analizler sonucunda bu hastalarda mortalite riskini artırabilecek hipoglisemilerden kaçınmak için glisemik hedeflerin çok sıkı tutulmaması benimsenmeye başlanmıştır.

NICE-SUGAR bugüne kadar yapılmış en geniş, randomize-kontrollü çalışmadır. Çalışmada 6104 kritik durumda hastada kan glukoz düzeylerini dar sınırlar (81-108 mg/dl) içinde tutacak şekilde sıkı kontrol edilmesinin etkileri araştırılmıştır. Hastaların %95'inde mekanik ventilasyon gerekmiştir.

- Hem cerrahi hem de dahili yoğun bakım hastalarında sıkı glisemik kontrol grubundaki hastalarda 90 günlük mortalite, konvansiyonel izlem (kan glukoz düzeyi 144-180 mg/dl aralığında hedeflenmiştir) grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sıkı ve konvansiyonel grupta mortalite: %27.5'ye karşılık %24.2, $p=0.02$, fark: sıkı izlem grubunda 78 fazla ölüm).
- Sıkı kontrol grubunda KV nedenlerle ölümler daha yüksek bulunmuştur (%41.6'ya karşılık %35.8, $p=0.0276$, fark: sıkı kontrol grubunda KV nedeni 76 fazla ölüm).
- Sıkı kontrol grubunda ciddi hipoglisemi atakları daha fazla görülmüştür (%6.8'e karşılık %0.5%; $p<0.001$).

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, hastanede yatan kritik bakım hastalarında kan glukoz düzeyinin 140-180 mg/dl aralığında tutulmasının emniyetli olduğunu göstermektedir. Ancak seçilmiş hastalarda, hipoglisemi riskini artırmayacaksa 110-140 mg/dl gibi daha sıkı bir hedef gözetilebilir. Hastanede yatan hastalarda, hipergliseminin aşırı tedavi edilmesi de görmezden gelinmesi de kabul edilemez.

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLERİ

1. Beslenme durumu ve glisemik kontrolü yeterli ise, medikal durumu el verdiği ölçüde hastanede yatan ve durumu ciddi olmayan diyabet hastalarının tedavisi değiştirilmemelidir (D).
2. Hastanede kritik bakım gerektiren hastalar:
 - Persistan hiperglisemili hastalarda, PG 180 mg/dl'nin üzerinde ise insülin tedavisine başlanmalıdır (D).
 - Glisemik kontrolü sağlamak ve sürdürmek için i.v. insülin infüzyonu tercih edilmelidir (D).
 - İnsülin tedavisine başlanan kritik bakım hastalarında PG düzeyleri 140-180 mg/dl aralığında tutulmalıdır (A). Ancak bazı seçilmiş hastalarda, hipoglisemi riskini artırmayacaksa 110-140 mg/dl gibi daha sıkı bir hedef gözetilebilir (C).
 - Emniyet ve etkinliği açısından geçerliliği kanıtlanmış ve hipoglisemi olasılığı düşük protokoller uygulanmalıdır (D).
 - İntravenöz insülin protokollerinde hipoglisemi riskini azaltmak ve optimal glisemik kontrolü sağlamak için sıkı glisemi izlemi yapılması gereklidir (D).

- KAH için bypass greft operasyonu sırasında PG düzeylerini 100-180 mg/dl civarında tutmak için sürekli İV insülin infüzyonu tek başına (B) veya glukoz ve potasyum infüzyonu ile birlikte (B) yapılmalıdır.
3. Hastanede yatan ve kritik bakım gerektirmeyen hastalar
- Bu gruptaki hastaların büyük çoğunluğunda öğün öncesi PG <140 mg/dl ve rastgele PG düzeyi <180 mg/dl hedeflenmelidir. Bu hedeflere ulaşılması kolay ve emniyetlidir (D).
 - Daha önce sıkı glisemik kontrol sağlanmış olan hastalarda, hipoglisemi riskini artırmayacaksa daha düşük (110-140 mg/dl) glisemi düzeylerine ulaşılabilir (B).
 - Terminal dönemde olan veya eşlik eden hastalıklı bulunan hastalarda daha yüksek glisemi düzeylerinin hedeflenmesi yeterli olabilir (D).
 - Düzeltme dozları ile birlikte uygulanacak, önceden planlanmış bazal-bolus s.c. insülin tedavisi, hiperglisemi geliştikten sonra uygulanan ve sadece kısa ya da hızlı etkili insülin kullanılan kaydırma ölçekli (sliding scale) tedavi yerine tercih edilmelidir. Ancak kaydırma ölçekli insülin tedavisinin uzun süreli uygulanmasından kaçınılmalıdır (A).
 - Hastanede yatan ve hiperglisemi tedavisi gerektiren hastaların çoğunda insülin dışındaki anti-hiperglisemik ajanların kullanılması uygun değildir.
 - Hiperglisemi tedavisinde klinik durum değerlendirilmeli ve tedavi kararı günlük olarak verilmelidir.
4. Emniyet
- Hastanede hiperglisemi tedavisinin emniyetle uygulanması ve hipoglisemi riskinin azaltılması için birime özgü standart ve kolay uygulanabilir protokoller geliştirilmesi ve sağlık personelinin eğitimi gereklidir (D).
 - Anemi, polisitemi, hipoperfüzyon gibi sorunları olan veya bazı ilaçlar kullanan hastalarda kapiller kan glukozunu ölçen yatak başı glukometrelerin sonuçlarının yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır (B).
5. Maliyet
- Hastanede yatan hastalarda hiperglisemi tedavisi maliyet-etkindir (A).
6. Hastaneden taburcu edilme
- Taburculuk planı yapılması, hastanın eğitimi, poliklinik görevlilerinin bilgilendirilmesi hastanın başarılı ve emniyetli bir şekilde taburcu edilmesi için gereklidir (D).

KAYNAKLAR

1. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1007-21.
2. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. Endocr Pract 2004;10(Suppl. 2):21-33.
3. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. Ann Thorac Surg 1999;67:352-60.
4. Krinsley JS, Jones RL. Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. Chest 2006;129:644-50.
5. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycaemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. Circulation 2004;109:1497-502.
6. Manley SE, O'Brien KT, Quinlan D, et al. Can HbA1c detect undiagnosed diabetes in acute medical hospital admissions? Diabetes Res Clin Pract 2016;115:106-14.
7. Moghissi ES, Korytkowski MT, Dinardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. Diabetes Care 2009;32:1119-31, and Endocrine Practice 2009;15:353-69.
8. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283-97.
9. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). Diabetes Care 2011;34:256-61.
10. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 Trial). Diabetes Care 2007;30:2181-86.
11. Van den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K, et al. Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. Crit Care Med 2006;34:612-16.
12. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-67.
13. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. JAMA 2008;300:933-44.

18.6. | KORTİKOSTEROİD KULLANAN HASTALARDA HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ

Hiperglisemi glukokortikoid (kortikosteroid) tedavinin sık görülen komplikasyonlarından biridir. Daha önceden bilinen diyabeti olmayan fakat kortikosteroid kullanan hastaların %20 -50'inde hiperglisemi ortaya çıkmaktadır. Glukokortikoidler post-reseptör mekanizmaları etkileyerek periferik ve kısmen hepatik insülin duyarlılığını azaltırlar. OGTT'de glukozaya insülin yanıtı azalır.

- Bilinen diyabetlilerde yüksek doz prednizolon (≥ 30 mg/gün) kullanılması glisemik regülasyonu bozar, kısa etkili insülin gereksinimini artırır. Fizyolojik dozun üzerinde (>7.5 mg/gün) prednizolon kullanan hastalarda ortaya çıkan insülin rezistansı ve hiperglisemi ilaç kesildikten sonra normale dönebilir.
- Yüksek doz kortikosteroid kullanımına bağlı hipergliseminin optimal tedavisi konusunda herhangi bir konsensus yoktur. Bununla beraber, steroid başlandıktan sonra PG düzeylerinin 48 saat süreyle izlenmesinde yarar vardır.
- Glukokortikoid kullanımına bağlı hafif/orta dercede hiperglisemide OAD veya daha iyisi insülin kullanılmalıdır.
- Yüksek doz glukokortikoid kullanan diyabetlilerde insüline geçilmesi gerekir.
- Daha önceden insülin kullanan diyabetlilerde dozun yükseltilmesi (~%50) gerekir.
- Hipergliseminin kontrol altına alınması için bazal-bolus insülin tedavisi ile birlikte düzeltme dozlarının uygulanması gerekir. Bu şekildeki tedavi, sadece hiperglisemileri düzeltmeye yönelik kaydırma ölçekli (sliding scale) insülin uygulamasına göre daha güvenli ve daha etkilidir. Sliding scale insülin uygulamasına günde 1-4 doz NPH eklenmesi de hiperglisemiye düzeltmek açısından ilave bir yarar sağlamamıştır.

Kortikosteroid kullanan hastalara ,taburcu edildiklerinde steroid dozlarını nasıl azaltacakları ve insülin tedavisini nasıl düzenleyecekleri konusunda eğitim verilmeli, özellikle steroid dozlarını azalttıklarında hipoglisemiye maruz kalmamaları için uygulayacakları tedbirler anlatılmalıdır.

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLERİ

1. Glukokortikoid kullanan diyabetlilerde APG nispeten normaldir, buna karşılık öğle ve akşam tokluk glisemileri yükselir, hatta sabaha karşı hipoglisemileri olabilir (D).
2. Yüksek doz glukokortikoid kullanımına bağlı hiperglisemi tedavisinde bazal-bolus tedavi protokolü (orta/uzun etkili insülin ile birlikte kısa/hızlı etkili insülinlerin) tercih edilmesi ve PG sonuçlarına göre düzeltme dozlarının yapılması gerekir (D).
3. Tek doz steroid kullanan hastalarda bazal (NPH veya detemir) ya da kısa etkili insüline de gerek duyulabilir (D).
4. Sabah steroid dozu alan hastalarda sabaha karşı hipoglisemiden korunmak için gece alınan bazal insülin dozu sabaha çekilebilir (D).
5. Hastanede yatan ve steroid kullanan diyabetli hastalarda bazal-bolus insülin tedavisi tercih edilmelidir (D).
6. Daha önce insülin kullanan diyabetlilerde, insülin gereksinimi ~%50 oranına kadar artabilir (D).
7. Steroide bağlı yeni diyabet gelişen hastalarda OAD'ler (gluklazid, metformin ve PİO) ile tedavinin başarı şansı düşüktür. Vakit kaybetmeden insülin tedavisine geçilmesi önerilir (D).

KAYNAKLAR

1. Baldwin D, Apel J. Management of hyperglycemia in hospitalized patients with renal insufficiency or steroid-induced diabetes. Curr Diab Rep 2013;13:114-20.
2. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Endocr Pract 2009;15:469-74.
3. Donihi AC, Raval D, Saul M, et al. Prevalence and predictors of corticosteroid related hyperglycemia in hospitalized patients. Endocr Pract 2006;12:358-62.
4. Grommes B, Lausch MJ, Vannelli AJ, et al. Hospital insulin protocol aims for glucose control in glucocorticoid-induced hyperglycemia. Endocr Pract 2016;22:180-89.
5. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Endocr Pract 2009;15:353-69.
6. Ruiz de Adana MS, Colomo N, Maldonado-Araque C, et al. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of insulin glargine vs. NPH insulin as basal insulin for the treatment of glucocorticoid induced hyperglycemia using continuous glucose monitoring in hospitalized patients with type 2 diabetes and respiratory disease. Diabetes Res Clin Pract 2015;110:158-65.

18.7. | YAŞILARDA DİYABET

Ülkemizde de yaşam süresinin uzaması ile yaşlı diyabetli nüfus giderek artmakta ve bu grup diyabetlilerin bakım ve tedavisi sorun oluşturmaktadır. Metabolik kontrol hedeflerinin belirlenmesi amacıyla yaşlı diyabetlileri üç gruba ayırıp değerlendirmekte yarar vardır:

1. Sağlıklı yaşlılar: Fonksiyonel, kognitif kapasitesi normal ve yaşam beklentisi, tedaviden yararlanmayı sağlayacak ölçüde uzun (örn. >10 yıl) olan yaşlı hastalarda glisemik kontrol hedefleri, genç diyabetliler gibi bu hastalarda A1C <%7-7.5 (53-58 mmol/mol), açlık ve öğün öncesi PG 80-130 mg/dl, gece PG 90-150 mg/dl ve KB <140/90 mmHg olması hedeflenmelidir. Bu gruptaki hastalar kontrendikasyon ya da intolerans durumu yoksa statin kullanılmalıdır.

2. Sağlığı hafif/orta derecede bozulmuş yaşlılar: Çoklu kronik hastalığı olan, hafif-orta derecede kognitif bozukluğu olan yaşlılarda yaşam sürvisi kısalmıştır. Bu grup hastada A1C<%7.5-8 (58-64 mmol/mol), açlık ve öğün öncesi PG 90-150, gece PG 100-180 mg/dl ve KB <140/90 mmHg olarak hedeflenmeli, kontrendikasyon/intolerans durumu yoksa statin kullanılmalıdır.

3. Sağlığı ileri derecede bozulmuş yaşlılar: Komplikasyonları ilerlemiş, eşlik eden önemli sağlık sorunları bulunan, yaşam beklentisi kısa, kırılğan ve fonksiyonel ya da kognitif kapasitesi sınırlı olan ileri yaştaki diyabetlilerde glisemik ve metabolik hedefler daha esnek tutulmalıdır. Bu hastalar için A1C<%8-8.5 (64-69 mmol/mol) arasında, ve açlık veya preprandiyal PG 100-180 mg/dl, gece PG 110-200 mg/dl, KB <150/90 mmHg aralığında olması önerilmektedir. Bu grup hastalarda aşırı agresif tedavilerden kaçınılmalı, hipoglisemiden korunma temel hedef olmalı ve tedavide karmaşık olmayan, uygulaması kolay ve basit ilaçlar tercih edilmelidir. Özellikle insülin tedavisi gerektiren hastalarda insüline başlanmadan önce kognitif sorunlar değerlendirilmelidir. Bu gruba giren uygun hastalarda statin ancak sekonder koruma amacı ile kullanılabilir.

KVH öyküsü olan 65 yaş ve üzerindeki yaşlılara düşük doz aspirin (75-150 mg/gün) verilmelidir. Özellikle >75 yaş üzerindeki hastaların takibinde eşlik eden ko-morbid durumların tedavisi (HT ve lipid tedavisinin seçimi, aspirin verilmesi) için risk-yarar dengesi gözetilmelidir.

Komplikasyon taramaları: Diyabet komplikasyonlarının fonksiyonel kapasiteyi sınırlayabileceği unutulmamalı ve komplikasyon taramaları güncel yaklaşımlara uygun olarak sürdürülmelidir. Diyabete veya diğer nedenlere bağlı göz sorunları açısından yılda bir kapsamlı retina muayenesi yapılmalıdır.

Bununla beraber yaşam beklentisi çok sınırlı olan hastalarda komplikasyon taraması ve erken tedavisinden sağlanacak ek yararların görülmesi mümkün olmayacağından tüm tarama programlarının uygulanması gerekemeyebilir.

Diğer sorunlar: İleri yaştaki diyabetlilerin kognitif disfonksiyon, malnutrisyon ve sarkopeni açısından periyodik olarak (2-3 yılda bir) değerlendirilmeleri tavsiye edilmektedir. Kognitif

fonksiyonları sınırdan geçen yaşlılar yılda bir görülmeli, kognitif disfonksiyon saptandığında diyabet tedavisi basitleştirilmelidir.

Bu yaş grubundaki diyabetlilerde düşme riskini artırabilecek sedatifler veya ortostatik hipotansiyon yapabilecek ilaçlardan ve hipoglisemiye yol açabilecek diyabet ilaçlarından kaçınılmalıdır. Periferik nöropati ya da damar hastalığına bağlı yürüme ve denge bozukluğu olan hastalar ilgili disiplinlere (fizik tedavi, damar cerrahi, podolog vb.) sevk edilmelidir.

İleri yaşta, özellikle yalnız yaşayan bireylerde depresyon riskinin yüksek olduğu göz önüne alınarak depresyon taraması ve gerekiyorsa tedavisi yapılmalıdır.

Ayrıca ileri yaş diyabetlilerde mevsimsel grip ve pnömoni aşılamaı ihmal edilmemelidir. Konuya ilişkin TEMD yaklaşımı ve öneriler aşağıda özetlenmiştir.

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLERİ

1. Tip 2 diyabet riskini azaltmak için diğer risk gruplarında olduğu gibi, BGT saptanan yaşlı bireylerin de sağlıklı yaşam tarzı düzenlemelerine (hafif kilo kaybı sağlanması, düzenli fizik aktivite yapılması) uymaları önerilmelidir (A).
2. Tip 2 diyabet dışında başka sağlık sorunları bulunmayan yaşlı bireylerin, genç tip 2 diyabetli bireylere yakın metabolik kontrol (glisemi, KB ve lipid) hedeflerine ulaşmaları sağlanmalıdır (D).
 - Çeşitli ko-morbiditeleri bulunan, fonksiyonel kapasitesi sınırlı, kognitif disfonksiyonu olan veya yaşam beklentisi düşük yaşlı hastalarda metabolik kontrol hedefleri gevşetilmelidir (D).
3. Huzur evlerinde veya bakım evlerinde kalan yaşlı diyabetli hastaların gereğinde farklı disiplinler tarafından değerlendirilmeleri gereklidir (D).
4. Herhangi bir kontrendikasyon yoksa tip 2 diyabetli yaşlı hastalara hafif aerobik ve sarkopeniden kaçınmak için rezistans egzersizleri yapmaları önerilmelidir (B).
 - SU grubu ilaçlara bağlı hipoglisemi riski yaş ile katlanarak arttığından, tip 2 diyabetli yaşlı hastalara SU verilmesinden kaçınılmalıdır. Bu hastalarda SU yerine DPP4-İ verilmesi tercih edilmelidir (D).
 - Yaşlı hastada SU verilmesi gerekiyorsa, gençlere verilen dozun yarısı ile başlanmalı ve doz artırımı daha yavaş yapılmalı veya alternatif olarak GLN grubu bir ilaç verilmesi düşünülmelidir (D).
 - Hipoglisemi riskinin daha düşük olduğu bilinen kontrollü salınlımlı glisizid (B) ve glimepirid (C) tercih edilmelidir.
 - Düzensiz yemek alışkanlıkları olan yaşlı hastalarda DPP4-İ ve GLN (repaglinid ve nateglinid) grubu ilaçlar kullanılabilir (B).
5. Yaşlı diyabetlide SU ile hipoglisemi riski; TZD ile ödem, kalp yetersizliği ve kırık riski; DPP4-İ ile pankreatit, saksagliptinle hastaneye KY nedeni ile yatış; SGLT2-İ ile genitoüriner infeksiyon, dehidratasyon (özellikle diüretik kullananlarda) ve DKA riski; GLP-1A pankreatit ve gastrointestinal yan etkiler; akarboz ile gastrointestinal yan etkilerin görülebileceği unutulmamalı ve dikkatli olunmalıdır.
6. İnsülin doz hatalarını önlemek ve optimal glisemik kontrolü sağlamak için yaşlı hastalarda uzun etkili bazal insülin preparatları ve tek kullanımlık (bitince atılan) insülin kalemleri tercih edilmelidir (B).
7. KVH öyküsü bulunan yaşlı diyabetiklere klinik açıdan uygun ise GLP-1A veya SGLT2-İ gruplarından KV güvenliliği kanıtlanmış olan ilaçlar önerilmelidir.
8. Böbrek fonksiyonu hafif/orta derecede azalmış ya da kalp yetersizliği bulunan <75 yaş diyabetli hastalarda SGLT2-İ grubu ilaçlar kronik böbrek hastalığına ilerlemeyi yavaşlatabilir ve hastaneye yatış riskini azaltabilir (C).
9. Yaşı ≥65 olan diyabetli hastalar depresyon, nörokognitif fonksiyonlar ve sarkopeni açısından düzenli aralıklarla izlenmelidir (D).

KAYNAKLAR

1. Asplund K, Wiholm BE, Lithner F. Glibenclamide-associated hypoglycaemia: a report on 57 cases. *Diabetologia* 1983;24: 412-7.
2. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335-41.
3. Corsi A, Torre E, Coronel GA, et al. Pre-filled insulin pen in newly insulin-treated diabetic patients over 60 years old. *Diab Nutr Metab* 1997;10:78-81.
4. Coscelli C, Calabrese G, Fedele D, et al. Use of premixed insulin among the elderly. Reduction of errors in patient preparation of mixtures. *Diabetes Care* 1992;15:1628-30.
5. Coscelli C, Lostia S, Lunetta M, et al. Safety, efficacy, acceptability of a pre-filled insulin pen in diabetic patients over 60 years old. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:173-77.
6. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, et al. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care* 2003;26:2075-80.
7. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729-36.
8. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:467-73.
9. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
10. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of diabetes in older adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1520-74.
11. Ligtenberg PC, Hoekstra JBL, Bol E, et al. Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Sci (Lond)*. 1997;93:127-35.
12. 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* 2006;29:1918-20.
13. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-42.
14. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:405-18.
15. Tessier D, Dawson K, Tétrault JP, et al. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med*. 1994;11:974-80.
16. Tessier D, Ménard J, Fülöp T, et al. Effects of aerobic physical exercise in the elderly with type 2 diabetes mellitus. *Arch Gerontol Geriatr* 2000;31:121-32.

18.8. | DİYABET VE YOLCULUK

Diyabetli olmak, seyahate engel bir durum değildir. Ancak, yemek düzenindeki değişiklikler, fizik aktivite artışı ya da medikal tedavide rutin uygulamanın dışına çıkma gerekliliği seyahatte glisemi düzeyini etkileyebilir.

- Diyabetli özellikle insülin kullanıyorsa, yanında mutlaka diyabet tanıtım kartını taşımalıdır.
- Hazırlayacağı seyahat çantasında yedeği de olacak şekilde insülin flakon ya da kartuşları, insülin kalemi veya injektör ve kalem uçları, insülin için soğutucu, glukometre, yeterli miktarda lanset ve glukoz ölçüm çubukları ile ek pil bulundurmalıdır.
- Yanına yeterli miktarda şekersiz sıvı ve su almalı; çantasında, özellikle hipoglisemi halinde kullanmak üzere meyve suyu, kesme şeker veya glukoz tabletleri ve bisküvi bulundurmalıdır.
- Bavullarının kaybolma ihtimalini göz önünde bulundurarak diyabet çantasını yanına almalıdır.
- Özellikle uçakla yapılacak seyahat öncesinde seyahat planı (kalkış saati, yolculuk süresi, yemek saati, sunulan yemekler ve varış saati) öğrenilerek hekim bilgilendirilmeli ve bunlara göre yapılması gerekli tedavi değişiklikleri kendisinden öğrenilmelidir.
- Uçuş ekibi bilgilendirilmeli, ekstra KH bulundurulmalı, gecikmeye karşı tedbirli olunmalıdır.
- Uzun uçuşlarda insülin uygulama şeması değiştirilmelidir.
- Yolculuk boyunca özellikle 3-4 saatte bir ve saat değişikliği zonlarında glukoz ölçülmeli; glisemi 120-180 mg/dl düzeyinde tutulacak biçimde tedavi sürdürülmelidir.

18.8.1. | İNSÜLİN KULLANAN DİYABETLİLERDE YOLCULUK

1. Genellikle kuzeyden güneye (veya tersine) gidildiğinde saat farkı olmayacağından öğün ve insülin enjeksiyon zamanlarında büyük değişiklik olmayacaktır.
2. Batıya uçuşlarda gün uzayacağından
 - Uçuş öncesi: Normal doz uygulanır.
 - Uçuşta: Süre 8 saatten uzun ise ek insülin yapılır.
 - Varışta: Sonraki doz, yeni lokal zamanda planlanmış saate uygun olarak aynen yapılır.
3. Doğuya uçuşlarda gün kısalacağından
 - Uçuş öncesi: Normal doz azaltılarak uygulanır.
 - Uçuşta: Glukoz ölçülür, gerekirse ek insülin yapılabilir.
 - Varışta: Sonraki doz, yeni lokal zamanda planlanmış saate uygun olarak aynen yapılır.

18.8.2. | İNSÜLİN KULLANMAYAN DİYABETLİLERDE YOLCULUK

Bu hastalara uzun süren seyahatlerde kısa etkili ilaçlar (DPP4-İ, GLN, vb.) önerilmelidir.

18.9. | DİYABETLİLERDE AŞI UYGULAMALARI

ADA, WHO, Amerikan İmmünizasyon Danışma Kurulu (The Centers for Disease Control and Prevention's Advisory Committee on Immunization Practices '<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/>') gibi uluslararası otoriteler tüm diyabetli hastalarda influenza, hepatit B ve pnömokok aşılırları yapılmasını önermektedirler.

Ülkemizdeki uygulamalar için 2019 yılında TEMD, Türkiye Diyabet Vakfı, Türk Diyabet Cemiyeti ve Diyabet Hemşireliği derneği ortak çalışmayla "Diyabetik Birey Aşılama Rehberi" yayınlamıştır.

18.9.1. | MEVSİMSEL GRİP (İNFLUENZA) AŞISI

Altı aylıktan itibaren, tüm diyabetlilere yılda bir grip aşısı yapılmalıdır. Grip aşısının koruyuculuğu, özellikle yaşlılarda daha kısa (6-8 ay) sürmektedir.

- Ülkemizde mevcut grip aşılırları trivalan ve kuadrivalan inaktive aşılardır. Trivalan aşılırlar iki influenza A suşu ve bir influenza B suşuna karşı koruyucu iken kuadrivalan aşılırlar trivalan aşıya ek olarak bir tane daha influenza B suşuna karşı koruyuculuk içermektedir. Bu nedenle tercih edilebilir.
- Aşının koruyucu etkisi uygulamadan 1-2 hafta sonra başlar ve sağlıklı erişkinlerde koruyuculuk 6-8 ay veya daha uzun sürer. Yaşlılarda ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde bu süre daha kısa olup 100 güne kadar düşebilir.
- Ülkemizde grip mevsiminin Kasım-Aralık aylarında başlayıp Nisan-Mayıs aylarına kadar sürdüğü dikkate alındığında, aşı uygulamalarının Ekim-Kasım ayında başlatılması mantıklı görünmektedir.

18.9.2. | PNÖMOKOK AŞISI

Pnömonokok enfeksiyonlarından ve pnömokokal pnömoniden korunmak için ülkemizde iki çeşit pnömokok aşısı (13 valanlı konjuge pnömokok aşısı: PCV13 ve 23 valanlı pnömokok polisakkarid aşısı: PPSV23) vardır.

- Çocukluk çağında PCV13 yapılmaktadır.
- 19-64 yaş aralığında dual aşılama ile daha güçlü koruma sağlanabileceği için önce PCV13, en az 1 yıl sonra PPSV23 yapılması önerilir. Sadece tek aşı uygulama imkanı varsa PPSV23 seçilir ya da hangi aşı varsa o yapılabilir.
- 65 yaş ve üzerindeki hastalarda önce PCV13, 1 yıl sonra PPSV23 yapılır. Hasta bu aşıları 65 yaş öncesinde olmuş ve PPSV23 uygulamasının üzerinden 5 yıl veya daha fazla zaman geçmişse PPSV23 aşısı tekrarlanır.

18.9.3. | HEPATİT B AŞISI

Daha önce aşılanmamış olan, 19-59 yaş aralığındaki diyabetlilere 3 doz hepatit B aşısı (HBV) yapılmalıdır. Daha önce aşılanmamış olan 59 yaşından büyük diyabetlilerde aşının koruyuculuğu daha düşük olmakla birlikte, 3 doz HBV aşısı yapılabilir.

18.9.4. | DİĞER AŞILAR

- Bazı kılavuzlarda 50 yaş ve üzeri diyabetli bireylere 2-6 ay ara ile iki doz recombinant herpes zoster aşısı (RZV) yapılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca endemik bölgelere seyahat edecek diyabetliler, gidecekleri bölgeye özgü aşılarını yaptırmalıdır.

Konu ile ilgili TEMD görüşü aşağıda özetlenmiştir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Çocukluk çağındaki tip 1 diyabetlilerin rutin aşılama programı sürdürülmelidir (D).
2. Diyabetli bireylerde influenza ve özellikle pnömoni infeksiyonlarına bağlı komplikasyon riski ve mortalite yüksektir (C).
3. Diyabetli bireylerde influenza ile ilişkili komplikasyonların riskini azaltmak için her yıl (tercihen Ekim-Kasım ayının başında) influenza aşısı yapılmalıdır (B).
4. Diyabetli bireyler de en az diğer kronik hastalıkları olan hastalar kadar pnömokok infeksiyonlarına yatkındırlar. Bu sebeple aşılanmaları gereklidir (D).
 - 19-64 yaş tüm diyabetlilere, 23 valanlı polisakkarid pnömokok aşısı (PPSV23) uygulanmalıdır, daha güçlü koruma sağlamak amacı ile dual aşılama tercih ediliyorsa önce PCV13, en az 1 yıl sonra PPSV23 önerilir (D).
 - 65 yaş ve üzerinde, önce bir doz PCV13 ve bir yıl sonra bir doz PPSV23 yapılmalıdır. Eğer hasta bu aşıları 65 yaş öncesinde olmuş ve PPSV23 uygulamasının üzerinden 5 yıl geçmişse PPSV23 aşısının tekrarlanması önerilmektedir (D).
 - İmmün baskılanma durumlarında; nefrotik sendrom, kronik böbrek yetersizliği veya transplantasyonlu hastalarda pnömokok aşısı tekrarlanmalıdır (D).
5. Daha önce aşılanmamış olan, 19-59 yaş aralığındaki tüm diyabetlilere HBV aşısı yapılmalıdır (B).
 - 60 yaş ve üzeri diyabetlilerde de HBV aşısı yapılması düşünülebilir.
6. Toplumsal tüm koruma ve eradikasyon programlarına diyabetli kişiler de dahil edilmelidir (D).
7. Endemik bölgelere seyahat edecek diyabetlilere, gidilecek bölgeye göre gerekli aşılanmanın yapılması önerilir (D).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Influenza and pneumococcal immunization in diabetes (Position Statement). Diabetes Care 2004;27(Suppl.1):S111-S113.
2. American Diabetes Association. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of medical care in diabetes 2019. Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):S34-S45. <https://doi.org/10.2337/dc18-S003>. Erişim Tarihi: 9 Nisan 2019.
3. Bolan G, Broome CV, Facklam RR, et al. Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. Ann Intern Med 1986;104:1-6.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes type 1 and type 2 and adult vaccination. <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/diabetes.html>. Erişim Tarihi: 9 Nisan 2019.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP-2018). MMWR 2018.
6. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Influenza, pneumococcal, hepatitis B and herpes zoster vaccinations. Can J Diabetes 2018;42(Suppl. 1):S142-S144.
7. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. Epidemiol Infect 1997;119:335-41.
8. Diyabetik birey aşılama rehberi. Türkiye Diyabet Vakfı, Türk Diyabet Cemiyeti, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği ve Diyabet Hemşireliği derneği ortak raporu, 2019
9. EKMUD. Erişkin Bağışıklama Rehberi, 2016, <http://ekmud.org.tr/emek/rehberler/1-ekmud-rehberleri/>, Erişim Tarihi: 9 Nisan 2019.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Pneumococcal disease recommended vaccinations. <https://vaccineschedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1>. Erişim Tarihi: 9 Nisan 2019.
11. Heymann AD, Shapiro Y, Chodick G, et al. Reduced hospitalizations and death associated with influenza vaccination among patients with and without diabetes. Diabetes Care 2004;27:2581-4.

18.10. | DİYABET VE DOĞAL AFET DURUMLARI

Konu ile ilgili TEMD yaklaşımı aşağıda özetlenmiştir (D).

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLERİ

1. Deprem, sel gibi doğal afet durumlarında, diyabetli kişilerin hipoglisemi ve hiperglisemik acil durumlarında (DKA, HHD) kullanılmak üzere, bir 'Acil Durum Çantası' hazırlanıp içindekilerin miktarları ve son kullanım tarihleri açısından yılda en az iki kez kontrol edilerek saklanması gerekir (D).
2. Ülkemizin, bir deprem ülkesi olduğu göz önüne alınarak kreşler, okullar, huzur evleri ve özellikle diyabetli kişilerin çalıştığı tüm kurumların revirlerinde böyle bir çantanın bulundurulması şart koşulmalıdır (D).
3. Kurumların acil durum çantasında yeteri kadar insülin (kısa ve uzun etkili insülin) flakonları, insülin enjektörleri, glukagon ampul, glukometre ve kan şekeri stripleri, idrarda keton bakmak için stripler, i.v. solüsyonlar (%10 dekstroz, %0.9 NaCl vb.) ve başlıca OAD grubu ilaçlar (SU, metformin vb) bulunmalıdır (D).
4. Aynı şekilde, diyabetli kişiler ve bakmakla yükümlü yakınları tarafından da halen kullandıkları ilaç ve insülinlerle birlikte, hipo ve hiperglisemik acil durumlarda kullanmak üzere küçük bir 'Acil Durum Çantası' hazırlanmalı ve tüm ev halkının bildiği bir yerde muhafaza edilmelidir (D).

18.11. | DİYABET VE DİNİ GÖREVLER

18.11.1. | HAC GÖREVİ

Diyabetlilerin seyahatlerde uyması gereken genel kurallar hac için de geçerlidir. Bu konudaki TEMD görüşü aşağıda özetlenmiştir (D).

Hac esnasında artmış fizik aktivite, değişen beslenme koşulları, hava sıcaklığının yüksek olması gibi nedenlerle oluşabilecek hipoglisemi, hiperglisemi, DKA, HHD, dehidratasyon,

diyabetik ayak yarası, infeksiyonlar (pnömoni, gastroenterit, vb) ve akut kalp sorunları bakımından dikkatli olunmalıdır.

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLERİ

1. Yaşlı ve komplikasyonları olan diyabetlilerin hacca gitmeden önce durumlarını kendilerini izleyen hekim ile görüşmeleri ve sağlık kontrollerini yaptırmaları gereklidir.
2. Hac görevini yerine getirecek kişilerin diyabetliler için önerilen aşılama ve aşılamaları yaptırmaları sağlanmalıdır.
3. Tüm diyabetliler hac görevi sırasında SMBG sıklığını artırmalıdır.
4. Özellikle yaz mevsimine rastlayan dönemlerde sıcak ortamlarda bulunmak insülin kullanan diyabetlilerde beklenmedik hipoglisemilere neden olabilir. Bu sebeple hastaların yanlarında şeker, meyve suyu vb bulundurmaları sağlanmalıdır.
5. Sıvı alımı artırılmalı, ayrıca direkt güneş ışınlarına maruz kalmaktan sakınılmalıdır.
6. Hac görevini yerine getirirken fiziksel aktiviteleri artacağı için diyabetli hastaların hipoglisemi riskine karşı uyarılmaları, gerekirse insülin/OAD doz ayarlamaları yapmaları ve saat farkına dikkat etmeleri gerekir.
7. Kalabalık ortamda yapılan toplu ibadetler sırasında (örneğin tavaf) dini kurallara uygun hafif, güvenli ve aynı zamanda hijyenik ayakkabı veya patik giyilmesi sağlanmalı, travma ve infeksiyon riskini artırabileceği için çıplak ayakla dolaşılmasından veya terlik giyilmesinden kaçınılmalıdır.

18.11.2. | DİYABET VE ORUÇ

Bazı İslam ülkelerinde yapılmış küçük ölçekli çalışmalarda diyet veya OAD ile izlenen diyabetli hastalarda oruç tutmanın metabolik kontrolü bozmadığı bildirilmişse de diğer bazı çalışmaların sonuçları bunu desteklememektedir. ADA, EASD, IDF gibi kuruluşlar son yıllarda Ramazan 'da diyabet yönetimi ile ilgili raporlar yayımlamışlardır. Bu raporlardaki öneriler de dikkate alınarak TEMD önerileri gözden geçirilmiştir.

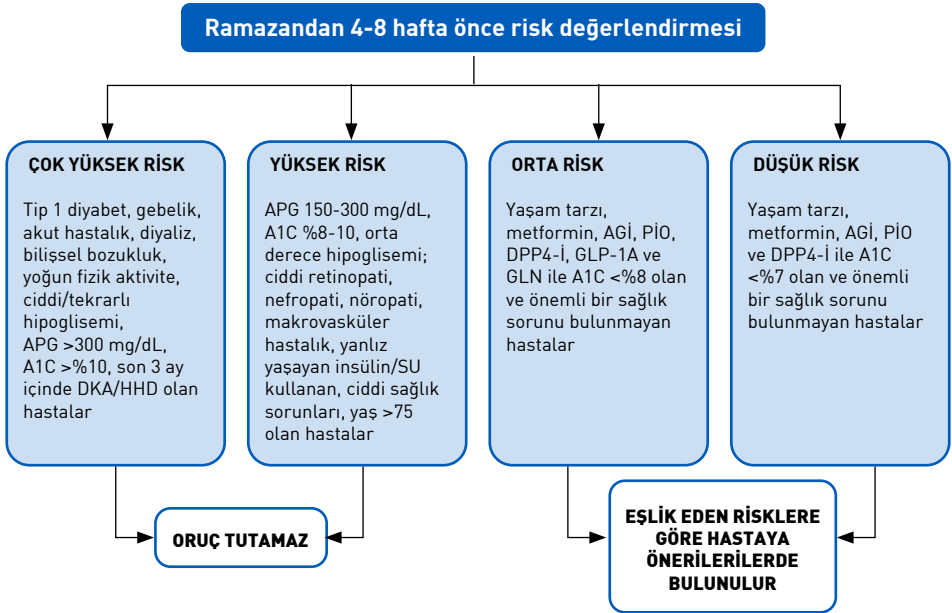
Konu yorumlanırken öncelikle şu dikkate alınmalıdır; Hekimin ramazanda oruçla ilgili tavsiyeler vermesi hastayı oruca teşvik etmeyi amaçlamaz. İbadetini yerine getirmek isteyen bir kişinin sağlıklı ilgilili zarar görmesini engellemeyi hedefler.

Bu konudaki TEMD görüşü, Şekil 18.1 'de ve aşağıda özetlenmiştir (D).

Durum değerlendirme ve tedavi düzenlemeleri

Oruç tutmayı planlayan diyabetli hastalar ramazandan 4-8 hafta önce durum değerlendirmesi için doktora başvurmalı ve risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Ramazana 4-8 haftadan daha kısa süre kaldığında yapılan tedavi değişiklikleri orucun ilk günlerinde sorun yaratabileceğinden önerilmez.

- Metformin, PiO, AGİ ve DPP4-İ kullananlarda kan glukozu regüle ise, dehidratasyona meyil yaratan eşlik eden hastalık yoksa, hastanın mikro/makrovasküler hastalıklara ilişkin değerlendirmesi yapılmışsa oruç genellikle iyi tolere edilir. Metformin günde 3 doz alınıyorsa 2 doza geçilir.



ŞEKİL 18.1: Ramazanda diyabet yönetimi

(APG: Açlık plazma glukozu, A1C: Glükosile hemoglobin A1c, DKA: Diyabetik ketoasidoz, HHd: Hiperglisemik hiperozmolar durum, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü, PİO: Pioglitazon, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz inhibitörü, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 agonisti)

- GLP-1A kullanımı, Ramazan'da özellikle obez hastalarda iştahı baskılamak ve kan glukoz regülasyonu açısından yararlı olabilir. Ancak ilacın gastrointestinal yan etki ihtimali nedeni ile en az 4-8 hafta önce başlanması gerekir.
- Diüretik kullananlarda ve yaşlılarda SGLT2-İ kullanımı durumunda oruç tutulması hipovolemi ihtimali nedeni ile riskli olabilir, önerilmemelidir. Hipovolemi riski olmayan hastalarda ise SGLT2-İ tedavisi planlanıyorsa ramazandan 4-8 hafta önce başlanıp aradaki dönemde hasta iyi izlenmelidir.
- Sabah veya sahurda alınan SU grubu ilaçlar akşam-iftar öncesi hipoglisemiye neden olabileceğinden alternatif tedaviye geçilmelidir. Yüksek doz çoklu ilaç kullanımı ile regülasyon sağlanmışsa SU kullanan hastanın oruç tutması daha yüksek risk getirecektir, önerilmez. Düşük dozla kan glukozu regüle ise SU alımını iftar saatine kaydırmak çözüm sağlayabilir.
- Uzun etkili tek doz insülin kullananlarda oruç tutulabileceğine dair öneriler varsa da insülin endikasyonu olan hastanın genel riskleri dikkate alındığında bu hastaların oruç tutmaması daha uygundur. Hasta ısrar ediyorsa insülin uygulaması pik etkinin gün içinde olmayacağı bir saate (iftar gibi) çekilebilir.
- Çoklu insülin kullanımında öğün öncesi dozlarda değişiklikler yapılarak uygulama TEMD tarafından riskli bulunmakta ve tavsiye edilmemektedir.

Hastalar aşağıdaki konularda bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır;

- Oruç kan glukoz regülasyonunu bozabilir, bu nedenle düzenli ve her zamankinden daha sık glukoz takibi yapılmalıdır.

- Kan şekeri ölçümü ve kan vermek orucu bozmaz.
- Hipoglisemi hissi olduğu taktirde hemen parmak ucu glukoz ölçümü yapılmalıdır. Semptomlara eşlik eden düşük (<70 mg/dl) glukoz düzeyi bulunursa oruca devam etmek hayati risk getirebilir.
- İftar sonrası birden bire büyük volümlü gıda almak yerine öğünler bölünerek tüketilmeli, yeterince sıvı alınmalıdır.
- Ramazan bayramında da geleneksel yüksek karbonhidratlı beslenme ortamında diyabetlilerin dikkatli olması gerekir.

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLERİ

1. Oruç tutmayı planlayan diyabetli hasta, ramazandan 4-8 hafta önce doktor tarafından değerlendirilmelidir. Önce hangi risk grubuna girdiği belirlenir ve buna göre önerilerde bulunulur (D).
2. Çok yüksek ve yüksek risk grubundaki hastalar oruç tutmamalıdır. Bu hastalar durumun önemi hakkında yeterince bilgilendirilmelidir (D).
3. Orta riskli olan hastaların oruç tutmasında sakınca olabilir, bu risk grubundaki hastalar bilgilendirilmeli ve eğer oruç tutmak için ısrar ederlerse SMBG sıklığını artırmaları, önerilere riayet etmeleri bildirilmeli, gerekiyorsa tedavi düzenlemeleri yapılmalıdır. Düşük riskli hastalar genellikle orucu iyi tolere ederler, tutmalarında önemli bir sakınca olmayabilir (D).
4. Ramazanda, kalori ve sıvı alımı dengesinin sağlanmasının yanı sıra ortaya çıkabilecek olası komplikasyonlar konusunda hasta eğitime çok önem verilmelidir (D).
5. Oruç sonrası Ramazan Bayramı süresince hiperglisemi atakları açısından hastanın uyarılması ve glukoz takibi gerekir (D).
6. Ramazan bittikten sonra tekrar ramazan öncesi tedavi rejimine dönülür (D).

KAYNAKLAR

1. Hassanein M, Al-Arouj M, Hamdy O, et al. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines. Diabetes Res Clin Pract. 2017;126:303-16.
2. Ibrahim M, Abdelaziz SI, Abu Almagd M, et al. Recommendations for management of diabetes and its complications during Hajj (Muslim pilgrimage). BMJ Open Diabetes Res Care. 2018;6(1):e000574.
3. Ibrahim M, Davies MJ, Ahmad E, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying the principles of the ADA/EASD consensus. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e001248

18.12. | ÖZEL KOŞULLARDA YAŞAYAN KİŞİLERDE DİYABET BAKIMI

18.12.1. | YETİŞTİRME YURTLARI VE HUZUR EVLERİNDE YAŞAYAN VEYA CEZA VE TUTUK EVLERİNDE ZORUNLU İKAMET EDEN DİYABETLİLER

Yetiştirme yurtlarında veya huzur evlerinde yaşayan diyabetli bireyler ile ceza ve tutuk evlerinde zorunlu olarak ikamet eden diyabetlilerin bakım ve tedavisi için TEMD görüşü ve önerileri aşağıda özetlenmiştir (D).

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLERİ

1. Kuruma (ceza/tutuk evi, yetiştirme yurdu veya huzur evine) gelen diyabetli bireyin tıbbi özgeçmişi ilgili hekim ya da hemşire tarafından sorgulanmalı ve vakit geçirmeden fizik muayenesi yapılmalıdır (D).
2. İnsülin kullanan hastalar kuruma ilk geldiklerinde, 1-2 saat içinde glisemi düzeyleri ölçülmelidir.
3. Hastaların TBT ve ilaç tedavileri kesintisiz olarak sürdürülmeli, özellikle insülin-yemek zamanlaması değiştirilmemeli, ara öğünler temin edilmeli ve fiziksel aktivite olanakları sağlanmalıdır (D).
4. Kurum personeline hipo ve hiperglisemi belirtileri ve tedavisi anlatılmalı, gerektiğinde glukagon enjeksiyonu yapması öğretilmelidir (D).
5. Hastanın PG düzeyi <50 mg/dl veya >350 mg/dl ölçüldüğünde görevli nöbetçi personelin ilgili hekime haber vermesi ve gerektiğinde hastanın acil olarak hastaneye sevk edilmesi sağlanmalıdır (D).
6. Hastanın komplikasyon taramaları için periyodik olarak diyabet ünitesi bulunan bir hastaneye sevk edilmesi sağlanmalıdır (D).
7. Kuruma gelen diyabetli hastanın insülin ve OAD ilaçları temin edilmeli, uygun sıklıkta glisemi takibi yapılmalı veya kendisine SMBG olanakları sunulmalı ve 3-6 ayda bir A1C ölçümü için hastaneye gönderilmelidir (D).
8. Tahliye veya taburcu olan diyabetli hastalara epikriz hazırlanmalı, diyabet özgeçmişi ve tedavisi ayrıntılı bir şekilde yazılmalıdır (D).
9. Bilinen diyabeti olmayan huzur evi veya cezaevi sakinleri diyabet risk faktörleri açısından gözden geçirilmeli ve diyabet taraması kapsamına alınmalıdır (C).

18.12.2. | İŞ YERİNDE DİYABET

Diyabetli nüfusun artması ve daha iyi bakım olanaklarının sunulması ile birlikte çeşitli iş kollarında çalışan diyabetli bireylerin sayısı giderek artmaktadır. Diyabetli bireylerin iş yaşamında karşılaştıkları sorunları azaltmak için bazı hususlara dikkat edilmesi gereklidir. Bu konudaki TEMD önerileri aşağıda özetlenmiştir (D):

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLERİ

1. İş bulma ve iş yerinde güvenli çalışma aşamalarında diyabetli birey aleyhine ön yargıları kırmak ve negatif anlamda ayrımcılığı önlemek için sağlık otoriteleri ve diyabet konusunda çalışan sivil toplum kuruluşları tarafından işverenlere gerekli bilgilendirmeler yapılmalıdır (D):
 - Bir işe başvuran diyabetli kişi, tıbbi öz geçmişi, hastalığının aşaması, kullandığı ilaçlar ve başvurduğu işin gerektirdiği özel koşullar göz önüne alınarak bireysel bazda değerlendirilmelidir.
2. İşe başvuran hastanın işe uygunluğu açısından diyabetinden kaynaklanan tereddütler varsa, durumun diyabet tedavisi konusunda uzman bir hekim tarafından değerlendirilmesi istenmelidir.
3. İş ortamı ve yapılan işin diyabetli kişi için bir risk oluşturup oluşturmadığı objektif bir şekilde değerlendirilmeli, gerekirse koruyucu önlemler ve pozitif ayrımcılık uygulanmalıdır.

4. Diyabeti iyi kontrol edilmiş, ciddi komplikasyonları bulunmayan diyabetli kişiler her türlü işi yapabilirler. Ancak tekrarlayan ciddi hipoglisemileri olan kişilerin özel dikkat gerektiren bazı işlerde (yüksek irtifada çalışma, ateşli silah kullanımı, ağır iş makineleri kullanılması vb) çalıştırılmaları riskli olabilir.
5. İş yerinde verimli çalışabilmesi için diyabetli kişiye uygun bakım olanakları (TBT'ye uygun ana ve ara öğünler, fiziksel aktivite düzenlemeleri, SMBG, tedavi olanakları vb) sağlanmalıdır.
6. Özellikle yoğun insülin tedavisi altındaki diyabetli bireylerin değişen vardiyalarda çalıştırılması önlenmelidir.
7. İşyeri hekimi diyabetli bireyin diyabet bakımını üstlenen hekimi ile işbirliği içinde olmalıdır.

DIYABET VE KANSER İLİŞKİSİ

19.1. | EPİDEMİYOLOJİK VERİLER

Diyabet ile kanser birlikteliği uzun zamandan beri ilgi çeken bir konudur. Epidemiyolojik veriler obez ve diyabetli bireylerde çeşitli kanser türlerinin belirgin ölçüde artmış olduğunu göstermektedir. Diyabet ve kanser arasındaki bağlantı, bu iki sağlık sorununun ortak risk faktörleri (örn. yaşlanma, obezite, sedanter yaşam, sigara vb.) ile ilişkili gibi görünmektedir. Yaşlanma, hem diyabet hem de kanser riskini artıran başlı başına önemli bir faktördür. WHO verilerine göre 65 yaş üzeri erişkinlerin %25-30'u diyabetli olup bu bireylerin %60'ında kanser riski artmıştır. Çeşitli çalışmaların meta-analizi; diyabetlilerde kanser oranının diyabeti olmayanlara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Diyabet hastalarında, diyabeti olmayan aynı yaş ve cinsiyetteki bireylere göre; özellikle karaciğer, pankreas, endometriyum, kolon/rektum, meme ve mesane kanseri riski artmıştır. Gözlemsel veriler BKİ artışı ile birçok kanser türü arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Yüksek BKİ; artmış endojen insülin (hiperinsülinemi) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) ile inflamatuvar sitokinler ve diğer bazı faktörlerin artışı ile ilişkilidir. Bütün bu faktörler meyilli dokuda kanser sürecini hızlandırıcı etki göstermektedir.

Karaciğer, pankreas ve endometrium kanserleri yönünden risk artışı normal topluma göre diyabet hastalarında yaklaşık iki kat daha yüksektir. Diyabetli hastalarda kolon, mesane ve kadınlarda meme kanserleri açısından da %20-30 risk artışı olduğu bildirilmiştir. Prostat kanseri riskinin ise diyabet hastalarında göreceli olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu meta-analizlerde kontrol grubundaki bireyler arasında da henüz diyabet tanısı konulmamış hastalar olabileceği düşünülürse, riskin daha da yüksek olduğu tahmin edilebilir.

Diyabetli hastalarda kanserin prognozu daha kötüdür ve kansere bağlı ölüm riski, diyabeti olmayan bireylere kıyasla %40 civarında daha fazladır. Diyabet hastalarındaki kanser ve mortalite risklerindeki artışta obezite, fiziksel inaktivite, insülin direnci, kronik düşük dereceli inflamasyon ve hipergliseminin rolü olduğu düşünülmektedir.

Diyabetli hastalarda genellikle çok fazla tıbbi sorun bir arada olduğu için, rutin taramalar aksayabilmekte ve eşlik eden diğer hastalıklar nedeniyle kanser tedavisine bağlı komplikasyonlar ile daha sık karşılaşmaktadır.

Ayrıca uygulanan antihiperglisemik, antihipertansif ve antilipid tedavilerin, diyet ve metabolizma faktörlerinin de kanser sıklığındaki artışta payı olduğu düşünülmektedir.

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar ve kanser: Yakın dönemlerde art arda yayınlanan, çoğu gözlemsel veya geriye dönük çalışmalarda yüksek doz insülin ve çeşitli yeni antihiperглиsemik ilaçların (PiO, SGLT2-İ, DPP4-İ, GLP-1A) meme, kolon, pankreas, karaciğer, tiroid ve mesane kanseri riskinde artışlarla ilişkili olduğu ileri sürülmüş ancak çeşitli meta-analizler ve 3-5 yıl süreli KV güvenlilik çalışmalarının sonuçları, bu ilişkiyi doğrulayamamıştır. Bununla beraber antihiperглиsemik ilaçlar ile bazı kanserler arasındaki olası ilişkiler açıklığa kavuşturulmaya muhtaçtır.

Buna karşılık diyabet tedavisinde kullanılan metforminin kanser riskini artırmadığı gösterilmiş, hatta kanser gelişim riskini azalttığı ileri sürülmüştür. Metforminin, adenozin monofosfatla aktive olan protein kinaz (AMPK) üzerindeki olumlu etkileri ile, hücre büyümesini yavaşlatarak kansere dönüşümü engellediği düşünülmektedir.

Ailesinde diyabet öyküsü bulunmayan, orta/ileri yaşta, zayıf bir hastada yeni ortaya çıkmış atipik diyabet vakaları, pankreas adenokanseri yönünden araştırılmalıdır. Buna karşılık kilo kaybı, karın ağrısı gibi yakınmaları bulunmayan hastalarda rutin olarak (batın ultrasonografi, tümör belirteçleri bakılarak) pankreas kanseri taraması yapılması önerilmemektedir.

Diyabetlilerde olası kanserlerin önlenmesi için insülin direncinin ve hiperinsülinemisinin azaltılmasına yönelik olarak kilo kontrolü sağlanmalı, doğru beslenme ve egzersize özellikle önem verilmelidir. Ayrıca, tüm diyabetlilerde rutin kanser taramaları ihmal edilmemeli, yüksek riskli bireyler uygun erken tanı yöntemleriyle yakın takip edilmeli ve kanseri olan hastaların diyabet tedavisi, mutlaka bu durum gözetilerek yeniden düzenlenmelidir.

19.2. | KANSERLİ HASTADA DİYABET TEDAVİSİ

Kemoterapi alan hastalarda tedavi sırasında verilen yüksek doz steroidler kan glukoz düzeylerini yükseltebilir. ABD’de Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından kemoterapiye bağlı kan glukozu yükselmelerinin 4 evrede gruplandırılması önerilmiştir. Buna göre:

Evre 1: PG 126-160 mg/dl

Evre 2: PG 160-250 mg/dl

Evre 3: PG 250-500 mg/dl (hospitalizasyon gerektirir)

Evre 4: PG >500 mg/dl (acil müdahale gerektirir) olarak tanımlanmıştır.

19.2.1. | BİLİNE DİYABETİ OLMAYAN KANSERLİ HASTALAR

Daha önceden diyabeti olmayan ve kemoterapiye bağlı hiperглиsemi gelişen hastalarda hafif yüksekliklerde başta metformin olmak üzere OAD’ler ve daha yüksek kan glukoz düzeylerinde insülin verilmelidir.

Kanserli hastalarda, kanserin kendisine veya alınan kemoterapiye bağlı olarak bulantı, kusma ve iştahsızlık gibi yan etkiler gelişebilir. Bu sebeple diyabetli hastalarda özellikle hipoglisemi açısından dikkatli olunmalı ve hipoglisemi yapabilecek uzun etkili ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Steroid tedavisi kemoterapiler sırasında sıklıkla kullanılmaktadır. Kortikosteroidler genelde tek ve yüksek doz verilse de düşük dozda ve aralıklı olarak kullanıldığında hiperглиsemiye neden olabilir. Yapılan çalışmalarda metforminin steroid kullanımına bağlı hiperглиsemiye

tedavi etmede anlamlı etkinliği olduğu bulunmuştur. Bu nedenle steroid diyabetinde herhangi bir kontrendikasyon yoksa, tek başına veya insülin ile birlikte metformin tercih edilebilir. Ancak daha önce de belirtildiği gibi birçok hastada bulantı ve kusma vardır. Bu durum metformin kullanımını kısıtlar, hastaların çoğuna sadece insülin verilir.

Glukokortikoid tedavide sıklıkla postprandiyal hiperglisemi gelişir. Tek doz steroid alan hastalarda sabah bazal insülin verilmesi uygun olur. Postprandiyal yükselmeler için de özellikle öğlen ve akşam yemek öncesi kısa etkili veya hızlı etkili insülin eklenebilir. Steroidi bölünmüş dozlarda alanlarda bifazik insülin yararlı olabilir.

Kullanılan insülinin türüne göre de tercih edilen insülin değişebilir. Prednizolon gibi orta etkili bir steroid günde tek doz veriliyorsa eş zamanlı verilen orta etkili insülin glisemi regülasyonunu sağlarken, deksametazon gibi daha uzun etkili steroidlerde uzun etkili bazal insülinler tercih edilebilir. Hiperglisemi kontrol altına alınamaz ise bazal-bolus insülin tedavisi başlanabilir.

19.2.2. | BİLİNER DİYABETİ OLAN KANSERLİ HASTALAR

Kanser hastası diyabetlilerde kullanılabilecek OAD'ler arasında metformin (herhangi bir kontrendikasyon ya da intolerans durumu yoksa) tercih edilmelidir. Ayrıca metforminin olası antitümör aktivitesi nedeniyle, tip 2 diyabetiklerde adjuvan kemoterapötik olarak primer tedaviye eklenmesinin faydalı olduğuna yönelik pek çok çalışma vardır. Özellikle meme kanserli diyabetlilerde tercih edilmesi uygun olabilir. Kontrollü salımlı SU grubu ilaçlar glukokortikoidlere bağlı hiperglisemide yararlı olabilir. GLN grubu ilaçlar da steroide bağlı postprandiyal hiperglisemi tedavisi için kullanılabilir. AGİ grubundan akarboz, gastrointestinal yan etkileri nedeniyle tercih edilmez. DPP4-İ grubu ilaçlar da kullanılabilir. GLP-1A grubu ilaçlar gastrointestinal ve kilo kaybı gibi yan etkileri nedeniyle tercih edilmez. SGLT2-İ ile henüz yeterli veri yoktur.

Kanserli hastada PET/BT çekimi için gliseminin uygun düzeylerde olması ve çekimden önce metformin'in kesilmesi gerekmektedir (Bknz. Bölüm 18).

Terminal dönem hastalar: Tip 1 diyabetlilerde hipoglisemiden kaçınmak için bolus dozların düşürülmesi, belki de sadece bazal insülin verilmesi; tip 2 diyabetlilerde HDD gibi metabolik dekompanseasyona yol açabilecek komplikasyonlardan kaçınmak için bazal insülin tercih edilmesi gerekebilir. Sıkı glisemik kontrolden kaçınılmalı ve glisemik hedefler esnek tutulmalıdır. OAD'ler ve insülinlerin doz ayarlaması yapılmalıdır (örn. A1C %8-8.5; 64-69 mmol/mol).

TEMD ÖNERİLERİ

1. Diyabet hastalarında bir çok solid organ kanserinin sıklığı nondiyabetiklere kıyasla artmış bulunmaktadır (B).
2. Metformin'in, kanser riskini artırmadığı gösterilmiştir (B).
3. Diyabetli hastalarda rutin kanser taramaları ihmal edilmemelidir (D).
4. Özellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan yeni diyabette, tanıyı izleyen 5 yıl içerisinde kanser taramalarının özenle yapılması önerilmektedir (D).

KAYNAKLAR

1. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013;42:198–201.
2. Gallo M, Muscogiuri G, Felicetti F, et al. Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism* 2018;78:141-54.
3. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33:1674-85.
4. Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden ZT, et al. Diabetes and cancer—an AACE/ACE consensus statement. *Endocr Pract* 2013;19:675-93.
5. Hwangbo Y, Lee EK. Acute hyperglycemia associated with anti-cancer medication. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32:23-29.
6. Suh S, Kim K-W. Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? *Diabetes Metab J* 2011;35:193–98.

DİYABETİ ÖNLEME

20.1. | TİP 1 DİYABETİ ÖNLEME

Bugün için kanıta dayalı tıp verilerine göre tip 1 diyabeti önleyecek etkin ve güvenilir bir yöntem mevcut değildir. Preklinik dönemde plasebo kontrollü, geniş ölçekli, çok merkezli ve prospektif olarak dizayn edilmiş iki büyük çalışmanın sonuçları 2003 yılında açıklanmıştır. Buna göre; Amerika’da parenteral ve oral insülin (DPT: Diabetes Prevention Trial) ile Avrupa’da nikotinamid (ENDIT: European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial) ile yapılan tip 1 diyabeti önleme çalışmalarında başarı sağlanamamıştır. Etkin önleme programlarının bulunmaması, prediyabetikleri belirlemeye yönelik aile veya toplum taramalarını etik açıdan tartışmalı kılmaktadır.

Sonraki yıllarda T hücrelerine yönelik veya çeşitli interlökinleri bloke ederek diyabet gelişimini durdurmak amacı ile tasarlanmış monoklonal antikor tedavileri, D-vitamini replasmanı, ısı şok proteinlerine benzer şekilde dizayn edilmiş peptid tedaviler, Koksaki B virüsüne karşı geliştirilmiş aşı uygulaması, insülinin oral veya nasal yolla verildiği çeşitli çalışmaların tamamı tip 1 diyabeti önlemede başarılı olamamıştır. Bu konuda Amerika’da Juvenile Diabetes Research Foundation (JDFR), National Institute for Diabetes, Digestive and Kidney Disease (NDDK) ve TrialNet Grupları ile onların Almanya, Avustralya, Finlandiya, İsveç ve İtalya’daki işbirliği merkezlerinde 200’den fazla çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmalar negatif sonuçlansa da tip 1 diyabeti preklinik evrede tanımayla yönelik önemli bilgiler elde edilmiştir. Günümüzde tip 1 diyabet açısından yüksek riskli bireylerde (örn. tip 1 diyabetlilerin birinci derece akrabalarında) pankreas adacık hücrelerine yönelik otoantikor (glutamik asit dekarboksilaz; GADA, adacık ile ilişkili peptid 2 (IA2) ve endojen insüline yönelik insülin otoantikoru: IAA) tayinleri ve β -hücre rezervini belirlemeye yönelik İ.V. glukoz tolerans testi (IVGTT) ve C-peptid uyarı testleri ile tip 1 diyabeti erken evrede tanımlamak mümkündür. Şimdilik bu riskli bireylerin tip 1 diyabet önleme çalışmalarına katılımlarını teşvik etmek dışında bir müdahale yapılması mümkün olmazsa da belki de tip 1 diyabeti ketoasidoz (DKA) evresinden önce tanımayı sağlayarak, endojen insülin rezervi tamamen tükenmeden tedaviye başlamak yararlı bir yaklaşım olacaktır.

Epidemiyolojik çalışmalar, anne sütü ile beslenemeyen veya yaşamın ilk 6 ayında inek sütü bazlı hazır mama ile beslenen çocuklarda tip 1 diyabet riskinin yüksek olduğunu göstermiştir. Tip 1 diyabetten korumak için bebeklerin, en azından ilk 6 ay yalnızca anne sütü ile beslenmeleri sağlanmalı, ek gıdalara geçtikten sonra da 2 yaşına kadar emzirmeye devam edilmesi desteklenmelidir. Bu yaklaşım, WHO tarafından önerilmektedir.

20.2. | TİP 2 DİYABETİ ÖNLEME

Tip 2 diyabetin gelişmesinde çevresel faktörlerin rolü açıktır. Topluların modern yaşam biçimini benimsemesi, insanları daha az hareket etmeye ve beslenme alışkanlıklarını hızla değiştirmeye yöneltmiştir. Son çeyrek yüzyılda doymuş yağlardan zengin, posadan fakir, kalorisi yüksek ve hızlı hazırlanan beslenme tarzının benimsenmesi, diyabet prevalansında hızlı bir artışa yol açmıştır.

- Bu nedenle yaşam tarzı değişikliği ile tip 2 diyabeti önleme çalışmaları son yıllarda önem kazanmıştır.
- 1997 yılında yayınlanan ‘Da Qing Diyabet ve BGT’ çalışması, Çin’de yaşayan BGT’li kişilerde diyet ve egzersiz ile tip 2 diyabet riskinin yaklaşık %40 oranında azaltılabileceğini göstermiştir.
- Sonuçları 2001’de yayınlanan DPS (Diabetes Prevention Study) çalışmasında da Finlandiya’da BGT’li obez veya kilolu hastalarda programlı egzersiz ve kalori kısıtlaması ile tip 2 diyabet riskinin %58 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir.
- Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada’da yapılan ve sonuçları 2003 yılında yayınlanan ve yine kilolu veya obez BAG ya da BGT’li bireyleri kapsayan, DPP (Diabetes Prevention Program) çalışmasında ise diyabet riskinin yoğun yaşam değişiklikleri ile %58, buna karşılık metformin ile %31 oranında azaldığı bildirilmiştir.
- Prediyabet döneminde farmakolojik prevansiyonun önemi üzerinde de durulmuştur. DPP’de metformin ile elde edilen deneyimlerden başka, akarboz da bu amaçla kullanılmıştır.
- Avrupa ülkeleri ve Kanada’da, obez veya kilolu ve BGT’li bireyleri kapsayan STOP-NIDDM (akarboz ile tip 2 diyabetin önlenmesi) çalışmasında akarboz BGT’li kişilerde diyabet riskini %32 oranında azaltmış, ayrıca KV olay riskini de düşürmüştür.
- GDM öyküsü olan kadınlarda troglitazon ile yapılan TRIPOD çalışmasında tip 2 diyabet riskinin azaldığı saptanmıştır.
- Ayrıca obeziteyi (XENDOS çalışması) ve KV sorunları azaltmak (MICRO-HOPE çalışması) üzere planlanmış çalışmalarda BGT’li subgruplarda sırası ile orlistat ve ramipril ile tip 2 diyabet gelişen vakaların plasebodan anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür.

Prediyabet (BAG/BGT) döneminde ramipril ve rosiglitazonun kullanıldığı DREAM çalışmasının (ramipril ve rosiglitazon ile diyabet riskinin azaltılması: Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication trial) sonuçlarına göre, rosiglitazon ile diyabet gelişiminin %60 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir. Valsartan ve nateglinid’in kullanıldığı NAVIGATOR çalışmasının sonuçları (Bozulmuş glukoz toleransında nateglinid ve valsartan ile KV sonuç çalışması: Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research trial), 6.5 yıllık medyan sürede nateglinid’in diyabet insidensini düşürmediğini, buna karşılık valsartan’ın yeni diyabet vakalarını %16 oranında azalttığını fakat KV olayları azaltmadığını ortaya koymuştur. Bu ve benzeri çalışmalar tamamlandığında konuya daha fazla açıklık getirileceği umulmaktadır.

2012 yılında sonuçları açıklanan ORIGIN çalışmasında kardiyovasküler riski yüksek prediyabetik veya tip 2 diyabetik hastalar 6 yıldan daha uzun süre ile insülin glarjin veya standart tedavi kullanılarak izlenmiş, kardiyovasküler sonuçları ve kanser gelişimi bakımından arada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Glarjin kullanımında yeni gelişen diyabet

sayısı azalmakla birlikte hipoglisemi oranında ve hafif de olsa vücut ağırlığında artış olduğu saptanmıştır.

Tablo 20.1’de tip 2 diyabet açısından yüksek riskli kişileri belirlemek için geliştirilen ve toplumsal ölçekte kolaylıkla uygulanabilir olan FINDRISK anketi ve Tablo 20.2’de ise ankette sorulan 8 soruya verilen yanıtların değerlendirilmesi görülmektedir. Diyabet risk skoru >20 olan bireyler koruma programlarına alınmalıdır.

TABLO 20.1: Tip 2 Diyabet Risk Anketi (FINDRISK)

1. Yaş 0 puan: <45 yaş 2 puan: 45-54 yaş 3 puan: 55-64 yaş 4 puan: >64 yaş		
2. Beden kitle indeksi (BKİ) 0 puan: <25 kg/m ² 1 puan: 25-30 kg/m ² 3 puan: >30 kg/m ²		
3. Bel çevresi	ERKEK	KADIN
0 puan:	<94 cm	<80 cm
3 puan:	94-102 cm	80-88 cm
4 puan:	>102 cm	>88 cm
4. Ekseri günlerde işte veya boş zamanlarınızda çoğunlukla günde en az 30 dk egzersiz yapıyor musunuz? 0 puan: Evet 2 puan: Hayır		
5. Hangi sıklıkta sebze-meyve tüketiyorsunuz? 0 puan: Her gün 1 puan: Her gün değil		
6. Kan basıncı yüksekliği için hiç ilaç kullandınız mı veya sizde yüksek tansiyon bulundu mu? 0 puan: Hayır 2 puan: Evet		
7. Daha önce (check-up, hastalık veya gebelik sırasında) kan şekerinizin yüksek veya sınırda olduğu söylendi mi? 0 puan: Hayır 5 puan: Evet		
8. Aile bireylerinizden herhangi birisine diyabet tanısı konulmuş muydu? 0 puan: Hayır 3 puan: Evet, amca, hala, dayı, teyze, kuzen ya da yeğen (İkinci derece yakınlar) 5 puan: Evet, biyolojik baba, anne, kardeş ya da çocuk (Birinci derece yakınlar)		

TABLO 20.2: Diyabet risk skoru

Toplam skor	Risk derecesi	10 yıllık risk
<7	Düşük	%1 (1/100)
7-11	Hafif	%4 (1/25)
12-14	Orta	%16 (1/6)
15-20	Yüksek	%33 (1/3)
>20	Çok yüksek	%50 (1/2)

- Bugünkü bilgilerimiz ışığında, tip 2 diyabeti önlemek amacı ile yaşam tarzı değişiklikleri ucuz, kolay ve toplumsal ölçekte uygulanabilecek bir yöntem olarak kabul görmektedir.
- A1C ile ilgili tanı deneyimlerimiz arttıkça, aslında prediabetik sınırdaki A1C yüksekliği saptanan (A1C: %5.7-6.4) yüksek risk grubundaki kişilerde metabolik profilin bozulmuş olduğu, dolayısı ile bu grubun da öncelikli olarak koruma programlarına alınması gerektiği anlaşılmaktadır. Metformin kullanılıyorsa bu olgular yılda iki kez A1C ile izlenmeli, ilaç kullanmayanlar ise yılda bir kez incelenmelidir.
- Metformin kullanılan bireylerde B12-vit. düzeyi belirli aralıklarla ölçülmeli, düzey düşük olduğunda B12-vit. replasmanı yapılmalıdır.
- Yaşam tarzı değişimi programına uyumu kolaylaştırmak için online takip, diyabet önleme uygulamaları, online fiziksel aktivite programları, adım sayar vb. gibi benzeri teknolojik uygulamalardan yararlanılmalıdır.
- Yaşam tarzı değişimi programlarının sağlık sigorta sistemi tarafından ödenmesi, bireyin programa uyumunu ve programın sürdürülebilirliğini kolaylaştıracaktır.

Aşağıda bu konudaki sıkça sorulan sorular ve yanıtlarına yer verilmiştir:

- *BAG/BGT'nin diyabete ilerlemesini önleyecek girişimler, aynı zamanda diyabet ile ilişkili mikrovasküler komplikasyonlar, kardiyometabolik risk faktörleri (örneğin hipertansiyon, hiperlipidemi) ya da kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi ya da ilerlemesini de önler mi?*

Yoğun yaşam tarzı girişimlerinin diyabet gelişmesini geciktirdiği ya da önlediği gösterilmekle beraber, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine hafif etkisi vardır. Ancak kardiyovasküler hastalıkları azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir. Farmakolojik yaklaşımlarla diyabeti geciktirmeye ya da önlemeye yönelik girişimlerin kardiyovasküler hastalık ve risk faktörlerine etkisi daha da zayıftır.

- *BAG/BGT'nin diyabete ilerlemesini geciktirmek ya da önlemek amacıyla spesifik girişimler yapılmasını önermek için elimizde yeterli veri var mı?*

Bugün için, yaşam tarzı değişimi programları (yaklaşık %7 kilo kaybı ve haftada en az toplam 150 dk süreli orta şiddette fiziksel aktivite yapılması, sigaranın bırakılması, vb.), BAG/BGT'de ve A1C %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) olan yüksek risk grubunda tercih edilecek en uygun yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Farmakolojik ajanlar içinde yalnızca metformin, bu aşamada BKİ ≥ 35 kg/m² olan, 60 yaşından genç bireyler ile gestasyonel diyabetli (GDM) hastalar için uygulanabilecek bir seçenektir.

- *BAG/BGT'nin olumsuz sonuçlarını geciktirmek ya da önlemek amacıyla kimlerde, hangi yöntemle ve hangi sıklıkta tarama yapılmalıdır?*

En etkin yol önce açlık plazma glukozunu ölçmek, daha sonra başka bir günde OGTT yaparak BAG/BGT varlığını araştırmaktır. Prediabeti olan bireylerin yılda en az bir kez görülmesi önerilmektedir. Kombine glukoz intoleransı (KGI) varsa yaşam tarzı değişimi ile beraber, metformin de tedaviye eklenmelidir (Tablo 20.3).

TABLO 20.3: Bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve kombine glukoz intoleransı (bozulmuş açlık glukozu + bozulmuş glukoz toleransı)'nda tedavi önerileri

Populasyon	Tedavi
BAG veya BGT tanısı alan kişiler	Yaşam tarzı değişimi programı (örneğin %5-10 kilo kaybı ve 30 dk/gün [veya ≥150 dk/hafta], orta şiddette fiziksel aktivite)
KGİ (BAG + BGT) veya YRG (A1C: %5.7-6.4) ile birlikte aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi birisi bulunan kişiler: • <60 yaş • BKİ ≥35 kg/m² • Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü • Hipertiglisideremi • HDL-kolesterol düşüklüğü • Hipertansiyon • GDM öyküsü • Fiziksel inaktivite	• Yukarıda özetlenen yaşam tarzı değişimi programı ile eş zamanlı olarak Metformin* başlanabilir. • Bu grup hastalarda değiştirilebilir (HT, dislipidemi, obezite, vb.) KV risk faktörleri araştırılmalı ve varsa tedavi edilmelidir. • Bu gruptaki bireyler yaşam tarzı değişimi sağlamak üzere yapılandırılmış koruma programlarına öncelikle dahil edilmelidir.

*Metformin 2x850 mg.

BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, KGİ: Kombine glukoz intoleransı, YRG: Yüksek Risk Grubu, BKİ: Beden kütle indeksi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, A1C: Glukozillenmiş hemoglobin A_{1c}

TEMD ÖNERİLERİ

1. Diyabet açısından yüksek riskli bireylere hafif kilo kaybı sağlayacak ve fiziksel aktiviteyi artıracak şekilde düzenlenmiş yaşam tarzı değişimi programları önerilmelidir (BGT için: A, BAG için: D).
2. BGT'li bireylerde (özellikle BAG+BGT varsa) diyabet riskini azaltmak için farmakolojik tedavi (Metformin veya Akarboz) önerilebilir (Metformin için: A, Akarboz için: A).

KAYNAKLAR

1. 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 2002;359:2072-77.
2. Jacobsen LM, Haller MJ, Schatz DA, et al. Understanding pre-type 1 diabetes: the key to prevention. Front Endocrinol (Lusanne) 2018;9:70.
3. 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 2002;346:393-403.
4. 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 2001;344:1343-50.

DİYABET VE COVID-19 PANDEMİSİ

Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemi süreci Aralık 2019’da Çin’de başlayıp Mart 2020’den itibaren ülkemizi de etkilemiştir. Hastalığa neden olan “severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)” koronavirüs ailesinden tek iplikçikli bir RNA virüsüdür. Bu bölümün yazıldığı Haziran 2020 tarihine dek Türkiye’den 170 binden fazla vaka ve 4700 civarında COVID-19 nedeni ölüm bildirilmiştir. Ölüm sayısı azalmakta olsa da hastalık muhtemelen uzun bir süre dünyanın ve ülkemizin gündemini meşgul edecektir.

21.1. | DİYABETLİ HASTALARDA COVID-19 ENFEKSİYON RİSKİ VE SEYRİ

Diyabet varlığının COVID-19 enfeksiyonu gelişme riskini arttırdığına dair kanıt yoktur. Öte yandan, pandeminin başından itibaren yapılan tüm çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonuna bağlı mortalite ve morbiditenin kronik hastalıkları olan kişilerde daha fazla olduğu saptanmış, diyabet en sık görülen komorbiditeler arasında yer almıştır. Diyabet sıklığının yaşla artması ve diğer kronik hastalıklarla sık birlikteliği nedeniyle COVID-19 enfeksiyonu gelişen diyabetli bireylerin çok daha fazla riske sahip oldukları söylenebilir. Nitekim, COVID-19 enfeksiyonu diyabetli bireylerde daha ağır seyretmektedir. Diyabet varlığı, ileri yaş, kontrolsüz hipertansiyon, koroner arter hastalığı, obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ve kanser ile birlikte mortalitenin bağımsız belirleyicilerinden biri olarak bulunmuştur.

Diyabetli bireylerde immün modülasyon bozulmuş ve inflamatuvar sitokin yanıtı artmıştır. Artan bu aşırı sinyallerin COVID-19’a bağlı akciğer hastalığını alevlendirmesi mümkündür.

Birçok enfeksiyonda olduğu gibi diyabetlilerde COVID-19 enfeksiyonunun da daha şiddetli seyretmesinin ana nedenleri şunlardır;

- Kronik hiperglisemi ve insülin direncine bağlı kronik inflamasyon
- Hücresel bağlanmaya eğilim (daha fazla virüsün hücreye daha kolay girmesi)
- T hücre fonksiyonlarında bozulma
- Viral temizlenmede azalma
- Hiperinflamasyon ve sitokin fırtınasına meyil

Ek olarak, in vitro çalışmalarda hipergliseminin pulmoner epitel hücrelerinde influenza virüs enfeksiyonu ve replikasyonunu kolaylaştırdığı, hayvan modellerinde akciğerde vasküler geçirgenlik artışına neden olduğuna dair veriler mevcuttur.

SARS-CoV-2 virüsü hedef hücrelere ACE2 reseptörü aracılığı ile girmektedir. Diyabetli hastalarda akciğer, kalp, pankreas ve başka pek çok dokuda artan ACE2 reseptör ekspresyonu enfeksiyon şiddetini arttıran bir diğer neden olabilir.

Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda COVID-19 enfeksiyonu seyri açısından fark olup olmadığı net değildir. Ancak riski belirleyen esas faktörlerin yaş, metabolik kontrol düzeyi ve eşlik eden hastalıklar olduğu düşünülmektedir.

21.2. | COVID-19 ENFEKSİYONU VE DİYABET GELİŞİMİ

Enfeksiyonların metabolik kontrol üzerindeki olumsuz etkisi bilinmektedir. Bu nedenle metabolik kontrolü iyi olmayan prediyabet olgularında COVID-19 enfeksiyonu glisemi regülasyonunda daha da bozulmaya neden olarak aşikar diyabetin ortaya çıkmasına yol açabilir. Daha önce diyabet tanısı konulmamış, metabolik hastalık açısından riskli ve COVID-19 enfeksiyonu geçirmekte olan tüm hastalar yeni tip 2 diyabet gelişimi açısından değerlendirilmeli, gerekirse takip edilmelidir.

2003 yılındaki SARS salgını sonrası elde edilen bilgiler doğrultusunda, COVID-19 enfeksiyonu sırasında virüsün pankreas adacık hücrelerindeki ACE2 reseptörlerine bağlanıp beta hücre hasarına ve dolayısı ile insülin salınımında azalmaya yol açabileceği teorik olarak söylenebilir. Bu durumun klinik yansıması aktif enfeksiyon sırasında ortaya çıkan ve enfeksiyondan sonra vakaların çoğunda düzelen akut hiperglisemidir. Öte yandan, koronavirüs respiratuar enfeksiyonlarının tip 1 diyabet patogeneğinde yer aldığı bilinmektedir. Bu nedenle önümüzdeki dönemde tip 1 diyabet sıklığında artış olabileceği yönünde varsayımlar vardır.

Daha önce bilinen diyabeti olmayan bir hastada diyabetik ketoasidoz saptandığında COVID-19 testi yapılmalıdır. Yukarıda da belirtildiği gibi, COVID-19 enfeksiyonunun diyabetik ketoasidoz ya da akut hiperglisemi ile prezente olması, viral enfeksiyonun otoimmün diyabeti indüklemesi ile ilgili olabileceği gibi virüsün beta hücrelerini tutarak non-otoimmün insülitis oluşturması nedeni ile olabilir. COVID-19 enfeksiyonu geçiren bir hasta stabil olduktan sonra klinik olarak tip 1 diyabetle uyumlu tablo devam ediyorsa adacık otoantikörlerine bakılmalıdır.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Diyabetli bireylerin COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riskinde artış olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Ancak, diyabetli bireyde COVID-19 enfeksiyonu daha ciddi seyreder ve artmış invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite ile ilişkilidir.
2. Diyabetli bireylerde diyabetin tipinden ziyade yaş, metabolik kontrol düzeyi ve eşlik eden hastalıklar COVID-19 enfeksiyonu seyrini etkilemektedir.
3. COVID-19 enfeksiyonu bilinen diyabeti olmayan kişilerde artmış insülin direnci ve non-otoimmün insülitis mekanizmaları ile hiperglisemiye neden olabilir. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar yeni diyabet gelişimi açısından değerlendirilmeli, diyabetik ketoasidoz veya ciddi hiperglisemi ile prezente olmuşlarsa enfeksiyon tedavisi sonrası tip 1 diyabet antikörleri bakılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;S2213-8587(20)30152-2.
2. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;1-16.
3. Caruso P, Longo M, Esposito K, et al. Type 1 diabetes triggered by covid-19 pandemic: A potential outbreak? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108219.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20.
6. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/>
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
8. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia.* 2020 May 14 : 1-13. doi: 10.1007/s00125-020-05164-x [Epub ahead of print]
9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020 Mar 23. doi: 10.1001/jama.2020.4683. Online ahead of print.
10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the NewYork City Area. *JAMA.* 2020; 323(20): 2052-2059.
11. Sharma R, Agarwal M, Gupta M, et al. Clinical Characteristics and Differential Clinical Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019. Editor Saxena SK. [COVID-19] Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Springer Nature Singapore.
12. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113-22.
13. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA.* 2020 Feb 7;323(11):1061-1069.
14. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. Online ahead of print.
15. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-9.
16. Zhu L, She Z, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes, *Cell Metab.* 2020;31(6):1068-77.

21.3. | COVID-19 PANDEMİSİ VE DİYABET YÖNETİMİ

21.3.1. | RUTİN DİYABET KONTROLÜ

COVID-19 pandemi sürecinde diyabetli bireylerde belirli durumlar dışında rutin kontroller ertelenebilir. Bu hastalara evde daha sık kan glukoz takibi, yeterli sıvı tüketimi, sağlıklı beslenme, gerekli önlemleri alarak yürüyüş veya spor yapmaları önerilmelidir. Ayrıca, yeterli ilaç ve malzeme (iğne ucu, şeker ölçüm çubuğu vb) stoklarının bulunduğundan emin olunmalıdır. Bununla birlikte aşağıdaki durumlarda hastaneye başvurulması gerekir.

- Kapiller glukozun tekrarlanan ölçümlerde yüksek (>300 mg/dL) bulunması ve kişisel girişimlerle (sıvı alımı, insülin düzeltme dozu, sık takip vb.) glisemi düzeylerinin düşürülebilmesi
- Hiperglisemiye bağlı semptomların belirginleşmesi (poliüri, polidipsi, halsizlik, genel durum bozukluğu, kusma vb.)
- İdrarda veya kanda keton pozitifliği
- Yeni gelişen ayak yarası
- COVID-19 enfeksiyonu düşündüren klinik tablo (ateş, öksürük, solunum sıkıntısı vb.)

Pandemi sürecinde diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi diyabet hastalarına da telefon veya diğer iletişim araçları ile hizmet verilmesi gündeme gelmiştir. Ancak, ülkemizde bu konuda yeterli yasal düzenleme bulunmamaktadır.

21.3.2. | COVID-19 TANILI DİYABET HASTALARINDA YÖNETİM

Diyabetli COVID hastalarında glikozillenmiş ACE2 reseptörü virüsün bağlanma ve füzyonunu kolaylaştırır. Tip 2 diyabetli COVID-19 hastalarında iyi glisemik kontrolün daha az mortalite ile ilişkili olduğu, kötü glisemik kontrolün ise artmış multiorgan hasarı ve artmış tıbbi müdahale ihtiyacı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle iyi glisemik kontrol sağlanmaya çalışılmalıdır.

Diyabetli hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu geliştiğinde düzensiz beslenme, azalmış fizik aktivite, medikal tedavide aksama, enfeksiyon ve stresin yarattığı kontrinsülinler etkiler ve glukokortikoid kullanımı diyabet regülasyonunu zorlaştırabilir.

COVID-19 testi pozitif olan veya olası kliniği olup test sonucu bekleyen diyabetli bireylerin hospitalize edilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte semptomları hafif olan veya asemptomatik olan diyabetli bireyler evde de izlenebilir. COVID-19 testi pozitif olan diyabetli bireylerde evde izlem önerilmişse hidrasyon, parasetamol, buhar tedavisi ve sık kapiller glukoz ölçümü önerilmelidir. Özellikle Tip 1 diyabette sık kapiller glukoz ve idrar keton ölçümü daha dinamik insülin dozu değişimi yapabilmek için önemlidir.

21.3.3. | COVID-19 ENFEKSİYONU ŞÜPHESİ OLAN VEYA TANI KONULAN DİYABETLİ HASTALARDA HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ

COVID-19'lu hastalarda insülin dışı tedavilerin kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Mevcut tedavilerin olası yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, karantina nedeniyle hospitalize edilen asemptomatik veya hafif semptomları olan hastalarda oral antidiyabetik ilaçların kesilmesi gerekli değildir. Bu hastalar yeterli beslenme ve sıvı alımını sağlayabiliyorsa sık kan glukoz takibi yaparak ilaçlarına devam edebilirler.

COVID-19 enfeksiyonu kliniği ağır ve ciddi olan diyabetli bireylerin yönetimi diğer kritik hastalık durumlarında önerilenden farklı değildir. COVID-19 hastalarında ciddi insülin direnci geliştiği ve insülin ihtiyacında artış olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, ağır ve ciddi hastalarda eşlik eden komorbiditeler ve bozulan hemodinami nedeniyle insülin kullanmak daha güvenlidir. Bu nedenle bu hastalarda glisemi değerleri hedefte bile olsa diğer antihiperglisemik ajanlar kesilerek insüline geçilmelidir. Yoğun bakımdaki Tip 1 diyabetli hastalar pompa kullanıyorsa çıkarılmalı ve sürekli glukoz takip (CGM) sistemleri kullanılmamalıdır. Hasta taburcu olurken eski antihiperglisemik ilaçlarına dönülebilir. Ancak iştah kesilmesi ve bulantı ihtimali nedeniyle GLP-1 analoğu kullanımına bir süre ara verilmesi önerilir.

Antidiyabetik ilaçlarla ilgili tartışmalar aşağıda özetlenmiştir;

- Metforminin ACE inhibitörleri ve ARB'lerle sinerjistik etki yaparak respiratuar traktüste ACE2 artışı ile SARS-CoV2 enfeksiyonunu kolaylaştırabileceğine dair görüşler ortaya atılmıştır. Buna karşılık akut respiratuar distress sendromunda TNF-alfa, IL-1beta, IL6 ve IL17 seviyelerinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Metforminin COVID-19 seyrine olumlu veya olumsuz etkilerine dair net veri bulunmamaktadır. Nadir de olsa metformin artmış laktik asidoz riski ile ilişkili olabileceğinden sepsis, karaciğer-böbrek yetersizliği, dehidratasyon, laktik asit yüksekliği olan hastalarda kesilmelidir.
- Sulfonilüre ve glinid kullanan diyabetli bireylerde hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır. Semptomlarda ilerleme, oral alımda bozulma varsa kesilmelidir.

- Pioglitazon PPAR gama inhibisyonu yolu ile antiinflamatuvar etki gösterir. Covid-19’lu hastalarda inflamasyon yükünde azalma sağladığına dair küçük çaplı çalışmalar olsa da yeterli kanıt yoktur. Öte yandan, bu grup ilaçlarla ACE2 artışı gösterilmiştir. Sıvı yüklenmesi açısından dikkat edilmeli, ödem gelişen, kalp yetmezliği riski olan ve ciddi semptomatik hastalarda kullanılmamalıdır.
- DPP4 inhibitörlerinin immün sistem üzerine etkileri ile enfeksiyon riskinde artışa neden olabileceği yönünde görüşler vardır. Buna karşılık hücre çalışmalarında DPP4 enziminin başka koronavirüsler için reseptör olarak kullanıldığına gösterilmesi DPP4 inhibisyonunun Covid-19’a karşı koruyucu olabileceği hipotezinin öne sürülmesine neden olmuştur. Günümüzdeki verilerle DPP4 inhibitörlerinin COVID-19 seyrine olumlu veya olumsuz etkisi olduğunu söylemek mümkün değildir. Bu ilaçlar genelde iyi tolere edildiklerinden genel durumu stabil olan Covid-19’lu hastalarda devam edilebilir.
- GLP-1 reseptör agonistleri kullanan diyabetli bireyler dehidratasyon açısından iyi izlenmeli, yeterli sıvı alımı ve düzenli öğün alımı sağlanmalıdır. Ayrıca, GLP-1 agonistlerinin anoreksi, kilo kaybı, bulantı, kusma gibi yan etkilere neden olabileceği akılda tutulmalıdır.
- SGLT-2 inhibitörleri aktif respiratuvar hastalık esnasında başlanmamalıdır. Kullanan hastalarda ise dehidratasyon ve diyabetik ketoasidoz riski nedeniyle oral alımda bozulma veya ciddi hastalık durumunda kesilmelidir. Akut hastalık durumunda perine hijyenine uyumda zorluk olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.
- Genel durumu stabil olmayan, ciddi semptomları olan, sıvı elektrolit dengesizliği olan veya böbrek yetersizliği gelişen tüm hastalarda insüline geçilmelidir.
- İnsülin kullanan hastalarda insülin tedavisine devam edilmeli, sık glukoz takibi ile ve hastanın beslenme durumuna göre uygun insülin tedavi protokolü düzenlenmelidir. Daha önce bahsedilen nedenlerle kan glukoz seviyelerinde yükselme olmakla birlikte oral alımda azalmaya bağlı olarak hipoglisemi gelişebileceği de unutulmamalıdır. Oral alamayan, yoğun bakımda izlenen, parenteral beslenen hastalarda insülin infüzyonu en uygun seçenektir.

Diyabetli hastaların önemli bir kısmı ACE2 inhibitörleri veya Anjiyotensin 2 reseptör blokerleri kullanmaktadır. Bu ilaçların ACE2 ekspresyonunu arttırarak virüsün hücre içine girmesini hızlandırabileceği düşüncesi ortaya atılmıştır. Buna karşılık daha sonra yapılan çalışmalarda bu ilaçların ciddi akciğer hasarına karşı koruyucu oldukları iddia edilmiştir. Günümüze kadar elde edilen veriler bu ilaçları alan hastaların tedavilerine devam etmeleri gerektiği, kesilmesi için bir kanıt olmadığı yönündedir.

Statin tedavisi kullanan diyabetli bireylerde COVID-19 enfeksiyonu geliştiğinde ilacın devam edilmesi veya kesilmesi gerektiğine dair kanıt yoktur. Genel olarak başka bir kontrendikasyon yoksa devam edilmesi önerilir. Antiviral ajanlarla olası ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak hasta özelinde karar verilmelidir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Pandemi sürecinde diyabetli bireylerde rutin kontroller ertelenebilir. Ancak aşağıdaki durumlarda hastaneye başvurulmalıdır
 - Tekrarlanan ölçümlerde kan glukozun >300 mg/dl bulunması
 - Hiperglisemi semptomları gelişmesi
 - İdrarda veya kanda keton pozitifliği
 - Yeni gelişen ayak yarası
 - COVID-19 enfeksiyonu düşündüren klinik tablo (ateş, öksürük, solunum sıkıntısı vb.)

2. COVID-19 tanısı veya şüphesi olan diyabetli bireyler mümkünse hastaneye yatırılarak takip edilmelidir. Semptomları hafif olan veya asemptomatik olan diyabetli bireyler evde de izlenebilir.
3. Evde izlenen Covid-19'lu diyabetli bireylere sağlıklı beslenme, bol hidrasyon ve sık kapiller glukoz ölçümü önerilmelidir.
4. Semptomları hafif olan veya asemptomatik olan diyabetli bireylerde oral antidiyabetik ilaçların kesilmesi gerekli değildir. Ancak takip sırasında semptomlarda ilerleme, dehidratasyon riski, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, genel durum bozukluğu gelişirse insüline geçilmelidir.
5. Metformin ile laktik asidoz riski, sulfonilüre ve glinidler ile hipoglisemi riski açısından dikkatli olunmalıdır. Dehidratasyon durumlarında SGLT-2 inhibitörleri riskli olabilir. DPP-4 inhibitörleri genelde iyi tolere edilirler. GLP-1 agonistlerinin anoreksi, kilo kaybı, bulantı, kusma gibi yan etkilerinin enfeksiyon semptomları ile karışabileceği akılda tutulmalıdır.
6. COVID-19 kliniği ağır ve ciddi olan diyabetli bireylerin almakta oldukları oral antihiperglisemik ajanlar kesilerek insüline geçilmelidir. İnsülin kullanan hastaların klinik durumlarına göre insülin tedavi rejimi düzenlenmelidir.
7. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda pandemi sürecinde ACE2 inhibitörleri veya Anjiotensin 2 reseptör blokerlerinin kesilmesi gerektiğine dair kanıt yoktur.
8. COVID-19 enfeksiyonu gelişen hastalarda statin tedavisinin devam edip edilmemesi yönünde kanıt yoktur. Genel olarak başka bir kontrendikasyon yoksa devam edilmesi, olası ilaç etkileşimlerinin göz önünde bulundurulması önerilir.

KAYNAKLAR

1. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;S2213-8587(20)30152-2.
2. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):211-2.
3. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf.
4. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia.* 2020 May 14 ; 1-13. doi: 10.1007/s00125-020-05164-x [Epub ahead of print].
5. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine.* 2020 Apr 11:1-4. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5 [Epub ahead of print].
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020; 323(20): 2052-9.
7. Zhu L, She Z, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068-77.

21.4. | COVID-19 ENFEKSİYONU TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR VE GLUKOZ METABOLİZMASI

- Pandeminin başından beri gündemde olan ve COVID-19 enfeksiyonunun hem profilaksi hem de tedavisinde kullanılan hidroksiklorokin antiinflatuar ve immünmodülatör bir ajandır. Hidroksiklorokin kullanan hastalarda metabolik kontrolün daha iyi olduğu, lipid profilinin düzeldiği ve glisemi regülasyonun iyileştiği yönünde veriler vardır. Bununla birlikte COVID-19 enfeksiyonu olan diyabetli bireylerde hidroksiklorokin kullanılmasının daha etkili olup olmadığı veya daha iyi metabolik kontrol sağlayıp sağlamadığı net değildir. Hidroksiklorokin kullanan olgularda hipoglisemi riskinin arttığını dair gözlemler vardır. Bunun muhtemel mekanizmaları hücre içi insülin parçalanmasında azalma, insülin aracılı glukoz transportunda artma, insülin salınımı ve hassasiyetinde artmadır. Özellikle bazı antiviral ajanlarla (lopinavir/ritonavir vb.) birlikte alındığında ve sulfonilüre veya insülin kullanan diyabetli bireylerde hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır.
- Lopinavir ve ritonavir hiperglisemi ve glisemik kontrolde bozulmaya neden olabilir. Statinlerle etkileşime girebileceği unutulmamalıdır.

- Glukokortikoidlerin hiperglisemik etkisi oldukça iyi bilinmektedir. Ayrıca sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığı artırır.
- Remdesivir hepatotoksik bir ajandır ve statinlerle birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

21.5. | COVID-19 SÜRECİNDE DİYABET HASTALARINDA İNFLUENZA VE PNÖMOKOK AŞILARI

Diyabetli bireylerde pnömokok aşısı ve yılda bir kere influenza aşısı yapılmalıdır (Bknz bölüm 18.9). Pnömokok aşısı COVID-19 enfeksiyonu üstüne bakteriyel pnömoninin gelişmesini önleyebilir. Ancak hastayı COVID-19'dan korumaya yönelik bir fayda sağlamaz. Pandeminin aktif olduğu dönemde sadece aşı yaptırmak için sağlık kuruluşlarına başvurmak COVID-19 bulaşı açısından riskli olabilir. Bununla birlikte pandeminin kontrol altına alındığı dönemde aşılama tekrar gündeme alınmalıdır.

21.6. | OBEZİTESİ OLAN DİYABETLİ BİREYLER VE COVID-19

Obezitenin COVID-19 enfeksiyonunda risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir. Ayrıca, diyabetli hastalarda beden kitle indeksinin, COVID-19 enfeksiyonu ciddiyeti için prognostik bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Obezitesi olan diyabetli bireyler COVID-19 pandemi sürecinde de beslenmeye dikkat etmeleri ve mümkün olduğunca egzersiz yapmaları konusunda teşvik edilmelidir. Antiobezite ilaçlarının bu dönemde kesilmesi ile ilgili bir öneri yoktur. Bununla birlikte, GLP-1 reseptör agonistlerinin anorektik etkileri ve gastrointestinal yan etkileri enfeksiyon döneminde sorun yaratabilir. İlacı kullanmakta olan hastalar ilaca devam edebilir fakat yeni başlanacak hastalarda seçici davranılmalıdır.

COVID-19 pandemi sürecinde metabolik ve bariyatrik cerrahiler ertelenmelidir. Bu yaklaşım hem hasta hem de sağlık personeli için riski azaltmak ve hastane kaynaklarının gereksiz kullanımını engellemek için gereklidir. Ayrıca operasyonda sorun yaşanmasa bile postoperatif dönemde sıklıkla tıbbi destek ihtiyacı gelişebileceğinden bu tür uygulamaların pandemi döneminde ertelenmesi daha doğru bir yaklaşımdır. Bu dönemde bariyatrik cerrahinin ertelenmesinden doğabilecek zararı en aza indirmek için cerrahi dışı diğer yaklaşımlara ağırlık verilmelidir.

21.7. | GESTASYONEL DİYABET VE COVID-19

Pandemi döneminde hareketsiz kalma ve ev ortamında fazla gıda tüketimine meyilli olma gibi nedenlerle tüm gebelerde aşırı kilo alımı riski bulunmaktadır. Tüm gebelere gestasyonel diyabet (GDM) gibi beslenmeleri, yeterli fizik aktivite yapmalarını önermek koruyucu olabilir.

Bu süreçte GDM taraması için OGTT yapılması konusunda hem gebeler hem de hekimlerin çekinceleri olabilir. GDM açısından yüksek riskli gebelerin ya da ultrasonografi izleminde gebelik haftasına göre iri fetus, polihidroamniyoz gibi olumsuz obstetrik bulguları olanların GDM gibi izlenmeleri önerilebilir.

Pandemi sürecinde GDM taramasının nasıl yapılması gerektiğine dair uluslararası kabul görmüş bir konsensus bulunmamaktadır. Bununla birlikte bazı kuruluşlar OGTT yerine A1C, açlık plazma glukozu (APG) veya rastgele plazma glukozu ölçümü kullanılmasını önermiştir. Buna göre 24-28. haftada bakılan APG ≥ 92 mg/dl veya 100 mg/dl olması, rastgele plazma glukozunun ≥ 162 mg/dl, ≥ 180 mg/dl veya ≥ 200 mg/dl olması, A1C ≥ 5.7 olması farklı kuruluşlarca GDM için önerilen tanı kriterleridir. Ülkemizde A1C ölçümü ile ilgili sorunlar dikkate alındığında GDM risk faktörleri dikkate alınarak öncelikli olarak açlık veya rastgele (random) plazma glukozu ile GDM taraması yapılması önerilir. 24-28. haftada bakılan APG ≥ 92 mg/dl, rastgele plazma glukozu ≥ 180 mg/dl olması GDM tanısı için kullanılabilir. Gebelerde bu şekilde tarama yapılması sadece pandemi dönemi için geçerli olmalıdır. Pandemi ortadan kalktıktan sonra standart GDM tarama önerilerine uyulmalıdır.

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde kullanılan hidroksiklorokin potansiyel kan glukoz düşürücü etkisi nedeniyle hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır. Antiviral ajanlar ve glukokortikoid glisemik kontrolde bozulmaya neden olabilir.
2. İnfluenza ve pnömokok aşılı bireylerde yapılması gereken aşılar. Fakat pandemi döneminde bu aşıların yapılması amacıyla sağlık kuruluşuna başvurulması riskli olduğundan pandemi kontrol altına alındıktan sonra değerlendirilmelidir.
3. Pandemi sürecinde metabolik ve bariyatrik cerrahiler ertelenmeli, cerrahi dışı yaklaşımlara ağırlık verilmelidir.
4. Pandemi sürecinde gebelerde GDM taraması için OGTT yerine açlık plazma glukozunun ≥ 92 mg/dl, rastgele plazma glukozunun ≥ 180 mg/dl olması kullanılabilir. GDM açısından yüksek riskli gebelerin veya olumsuz obstetrik bulguları olanların GDM gibi izlenmeleri önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Australasian Diabetes in Pregnancy Society, Australian Diabetes Society, Australian Diabetes Educators Association, Diabetes Australia. Diagnostic testing for gestational diabetes mellitus (GDM) during the COVID 19 pandemic: antenatal and postnatal testing advice. <https://www.adips.org/documents/COVID-19GDMDiagnosis030420ADIPSADSADAEADAforWebsite.pdf>.
2. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;1-16.
3. Kasuga Y, Saisho Y, Ikenoue S, et al. A new diagnostic strategy for gestational diabetes during the COVID-19 pandemic for the Japanese population. *Diabetes Metab Res* 2020:e3351
4. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia*. 2020 May 14 : 1-13. doi: 10.1007/s00125-020-05164-x [Epub ahead of print].
5. Petrakis D, Margina D, Tsarouhas K, et al. Obesity - a Risk Factor for Increased COVID-19 Prevalence, Severity and Lethality [Review] *Mol Med Rep*. 2020;22(1):9-19.
6. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Guidance for maternal medicine services in the evolving coronavirus (COVID-19) pandemic. Version 1.1. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-24-guidancefor-maternal-medicine.pdf>.
7. Rubino F, Cohen RV, Mingrone G, et al. Bariatric and metabolic surgery during and after the COVID-19 pandemic: DSS recommendations for management of surgical candidates and postoperative patients and prioritisation of access to surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 May 7:S2213-8587[20]30157-1. doi: 10.1016/S2213-8587[20]30157-1. Online ahead of print.
8. Singh AK, Singh A, Shaikh A, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):241-6.
9. Thangaratnam S, Cooray SD, Sukumar N, et al. Endocrinology in the time of COVID-19: Diagnosis and Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2020 May 1;EJE-20-0401.R1. doi: 10.1530/EJE-20-0401. Online ahead of print.
10. Yamamoto YD, Donovan LE, Feig DS, et al. Urgent update - temporary alternative screening strategy for gestational diabetes screening during the COVID-19 pandemic: a joint consensus statement from the Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Steering Committee and the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jcjd/JCJD_COVID_guidelines_020420-1585856697530.pdf.
11. Yang W, Wang C, Shikora S, et al. Recommendations for Metabolic and Bariatric Surgery During the COVID-19 Pandemic from IFSO. *Obes Surg*. 2020;30(6):2071-3.
12. Yazdany J, Kim AHJ. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know *Ann Intern Med*. 2020;172(11):754-5.

KISALTMALAR

1.st PG: 1. saat plazma glukozu

2.st PG: 2. saat plazma glukozu

3.st PG: 3. saat plazma glukozu

A1C: Glikozile hemoglobin A1c (HbA1c)

ABİ: Ayak bileği - brakial indeksi

ACE/AACE: Amerikan Endokrin Uzmanları Derneği ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (American Association of Clinical Endocrinologists)

ACE-İ: Anjiyotensini dönüştürücü enzim inhibitörü (angiotensin converting enzyme inhibitor)

ACHOIS Çalışması: Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women Study

ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists)

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ADA: Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron MR Controlled Evaluation

AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörleri

AKO : İdrarda albumin/kreatinin oranı

AKS: Akut koroner sendrom

ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial

ALT: Alanin amino transferaz

AMK: Artrogripozis multipl konjenita

AMPK: 5' Adenozin monofosfat-aktif protein kinaz [5' adenosine monophosphate-activated protein kinase]

Anti-GAD: Anti-glutamik asit dekarboksilaz antikoru

Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikoru

Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidad antikoru

Anti-VEGF: Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü [anti-vascular endothelial growth factor]

Anti-ZnT8: Çinko transporter-8 antikoru (zinc transporter-8 antibody)

APG: Açlık plazma glukozu

ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri

ARDS: Erişkinin sıkıntılı solunum sendromu (adult respiratory distress syndrome)

ASD: Atrial septal defekt

AST: Aspartat amino transferaz

ASH: Amerikan Hipertansiyon Cemiyeti (American Society of Hypertension)

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose)

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance)

BKİ: Beden kütlesi indeksi

BPD-DS: Bilyopankreatik diversiyon ± duodenal switch

CANVAS: Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study

CANVAS Program: Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) plus CANVAS-Renal (CANVAS-R)

CARMELINA: Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin

CDA : Kanada Diyabet Derneği

CGM: Sürekli glukoz takibi (continuous glucose monitoring)

COVID-19: Coronavirüs hastalığı 2019

CTG: Sürekli kardiyotokografi (continuous cardiotocography)

CPK: Kreatinin fosfokinaz

CREDENCE: Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy

DBH: Diyabetik böbrek hastalığı

DCCT: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial)

DECLARE-TIMI 58: Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-TIMI 58

DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşması (disseminated intravascular coagulation)

DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu)

dk: Dakika

DKA: Diyabetik ketoasidoz
DKKB: Dihidropiridin kalsiyum kanal blokleri
DL: Dislipidemi
DM: Diabetes mellitus
DMH: Dinlenme metabolik hızı
DPP: Yaşam tarzı düzenlemeleri ve farmakolojik tedavi ile tip 2 diyabeti önleme çalışması (Diabetes Prevention Program)
DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4
DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri
DPS: Yaşam tarzı değişikliği ile tip 2 diyabeti önleme çalışması (Diabetes Prevention Study)
DREAM: Ramipril ve Rosiglitazon ile diyabet riskinin azaltılması (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication trial)
EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Derneği
eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (estimated glomerular filtration rate)
EKG: Elektrokardiyografi
EMA: Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency)
EMPA-REG: OUTCOME Empagliflozin, Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
ELIXA: Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome
ENDIT: Avrupa'da nikotinamid ile tip 1 diyabeti önleme çalışması (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial)
ENDO: Amerikan Endokrin Derneği
EXAMINE: Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care
EXSCEL: Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering
FAF: Fiziksel aktivite faktörü
FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Araştırmalarını İzleme Dairesi (Food and Drug Administration)
18F-FDG: Fluorine 18-fluorodeoxyglucose
G6PD: Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz
GDM: Gestasyonel diabetes mellitus
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
GİK: Glukoz-insülin-potasyum çözümü
GIS: Gastrointestinal sistem
GLN: Glinid grubu ilaçlar
GLP-1: Glukagona benzer peptid-1 (glucagon like peptid-1)
GLP-1A: Glukagona benzer peptid-1 reseptör agonistleri (glucagon-like peptide-1 receptor agonists)
GMCSF: Granulosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (granulocyte macrophage colony stimulating factor)
HAP0: Hiperglisemi ve Gebeliğin Olumsuz Sonuçları Çalışması (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study)
HARMONY Outcome: CV Outcome Study of Albiglutide
HBO: Hiperbarik oksijen
HBV: Hepatit B aşısı (hepatitis B vaccine)
Hct: Hematokrit
HDL-kolesterol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HHd: Hiperozmolar hiperglisemik durum
HIV: İnsan immün yetmezlik virusu (human immune deficiency virus)
HL: Hipertipidemi
HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α
HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β
HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α
hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein
HT: Hipertansiyon
IA2- β : Anti-fogrin antikoru
IA2: Anti-tirozin fosfataz antikoru
IAA: İnsülin otoantikoru (insulin autoantibody)
IDAPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği (International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group)
ICA: Adacık hücresi sitoplazmik antikoru (islet cell antibody)
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
IDSA: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (Infectious Disease Society of America)
IFCC: Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (Insulin like growth factor-1)

IPF-1: İnsülin promotör faktör-1

IWGDF: Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu (International Working Group on the Diabetic Foot)

i.m.: İntramüsküler

i.v.: İntravenöz

İDF: İnsülin düzeltme (duyarlılık) faktörü

İRMA: İntraretinal mikrovasküler anormallikler

İTS: İlaç Takip Sistemi

JDRF: Juvenil Diyabet Araştırmaları Vakfı (Juvenile Diabetes Research Foundation)

JNC-7: Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi Yedinci Raporu (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure)

KAH: Koroner arter hastalığı

KB: Kan basıncı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetersizliği

KCY: Karaciğer yetersizliği

KDIGO: Böbrek hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

KGI: Kombine glukoz intoleransı (bozulmuş açlık glukozu + bozulmuş glukoz toleransı)

KH: Karbonhidrat

KH/İ: Karbonhidrat /İnsülin oranı

kka: Kilokalori

KKY: Konjestif kalp yetersizliği

KPD: Ketoza eğilimli diyabet (ketosis-prone diabetes)

KV: Kardiyovasküler

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LA: Laktik asidoz

LDL-kolesterol: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

LEADER: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results

MDRD: Diyetin Değiştirilmesi ve Böbrek Hastalığı (Modification of Diet and Renal Disease) çalışması

MEN Tip 2: Tip 2 multipl endokrin neoplazi sendromu

MET: Metformin

mGDP: Gliserofosfat dehidrogenaz (glisero phosphate dehydrogenase)

Mİ: Miyokard infarktüsü

MODY: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları (maturity onset diabetes of the young)

MR: Manyetik rezonans

MRSA: Metisiline rezistan staphylococcus aureus

MSS: Merkezi sinir sistemi

NASH: Nonalkolik steatohepatit

NAVIGATOR: Bozulmuş glukoz toleransında Nateglinid ve Valsartan ile kardiyovasküler sonuç çalışması (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research trial)

NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

NBYT: Negatif basınçlı yara tedavisi

NDDG: Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group)

NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1

NGSP: Amerikan Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program)

NICE: Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute for Health and Clinical Excellence)

NIDDK: National Institute for Diabetes, Digestive and Kidney Disease

NIH: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health)

Non-DKKB: Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokleri

NST: Nonstres test

OAD: Oral antidiyabetik ilaçlar (oral antidiabetic drugs)

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PCSK9: Proprotein konvertaz subtilisin/keksin 9

PCV13: 13 Valanlı konjuge pnömokok aşısı

rPDGF: Rekombinan platelet-derived growth factor

PEG: Polietilen glikol

PET/BT: Position emission tomografi/bilgisayarlı tomografi
PG: Plazma glukoz
PGDM : Pregestasyonel diabetes mellitus
PIO: Pioglitazon
PKOS: Polikistik over sendromu
PPG: Postprandiyal glukoz
PPSV23: 23 Valanlı pnömokokkal polisakkarid aşısı
PROACTIVE Study: Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events
PRP: Trombosit zengin plazma (platelet rich plasma)
RAS: Renin-angiotensin sistemi
RDS: Sıkıntılı solunum sendromu (respiratory distress syndrome)
RECORD: Diyabette kardiyovasküler sonuç ve glisemi regülasyonu çalışması (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcome and Regulation of Glycaemia in Diabetes trial)
REWIND: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes
RYGB: Roux-en-Y gastrik bypass
SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2
SAVOR-TIMI 53: Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53
s.c.: Cilt altı (subcutaneous)
SCII: Subkütan (cilt altı) insülin infüzyonu
SG: Tüp mide (sleeve gastrektomi)
SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu
SGLT2-i: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri
SMBG: Evde kan glukoz izlemi (self monitoring of blood glucose)
S_{osm}: Serum ozmolalitesi
st: Saat
STOP-NIDDM trial: Akarboz ile tip 2 diyabetin önlenmesi çalışması (study to prevent NIDDM)
SU: Sulfonilüre grubu ilaçlar
SUSTAIN-6: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes
SUT: Sağlık Uygulama Tebliği
SVB: Santral venöz basınç
TBİ: Ayak baş parmağı - brakiyal indeks (toe-brachial index)
TBT: Tıbbi beslenme tedavisi
TcPO₂: Transkütan oksijen basıncı (transcutaneous oxygen tension)
TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TEMĐ Study: The Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus Study
TİA: Geçici iskemik atak (transient ischemic attack)
TİD: Günlük toplam insülin dozu
TİHUD: Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği
TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TKD: Türk Kardioloji Derneği
TND: Türk Nefroloji Derneği
TSH: Tiroid stimulan hormone
TVS: Total vücut suyu
TZD: Tiazolidindion
UAE: Üriner albumin ekskresyonu
UKPDS: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (United Kingdom Prospective Diabetes Study)
USG: Ultrasonografi
VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial Juvenile Diabetes Research Foundation
VSD: Ventriküler septal defekt
WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
XENDOS: Obez kişilerde xenical ile diyabetin önlenmesi (XENical in the prevention of diabetes in obese subjects)
YFMS: Yüksek fruktozlu mısır şurubu
YRG: Yüksek Risk Gurubu

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Abbas EK, Guillermo E, et al. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1335-43.
2. Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the academy of nutrition and dietetics: interventions for the treatment of overweight and obesity in adults. *J Acad Nutr Diet* 2016;116:129-47.
3. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.
4. ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling. *Obstet Gynecol* 2019;133:e78-e89.
5. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol* 2018;131:e49-e64.
6. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;132:e228-e248.
7. ADA. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S13-S27.
8. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-19.
9. Adrogue HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutory effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. *JAMA* 1989;262:2108-13.
10. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013;42:198-201.
11. Akgöl E, Abuşoğlu S, Gün FD, Ünlü A. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to the different criterias. *Turk J Obstet Gynecol* 2017;14(1):18-22.
12. Aldekhail NM, Logue J, McLoone P, et al., Effect of orlistat on glycaemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2016;16:1071-80.
13. Alvarez-Gonzalez MA, Flores-Le Roux JA, Seoane A, et al. Efficacy of a multifactorial strategy for bowel preparation in diabetic patients undergoing colonoscopy: a randomized trial. *Endoscopy* 2016;48:1003-1009.
14. American Association of Clinical Endocrinologists Insulin Pump Management Task Force. Insulin pump management. *Endocr Pract* 2010;16:746-62.
15. American Diabetes Association: Influenza and pneumococcal immunization in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl.1):S111-S113.
16. American Diabetes Association: Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):89-97.
17. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):S.107.
18. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S111-S134.
19. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1):163-182.
20. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1):183-192.
21. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl 1):66-76.
22. American Diabetes Association. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S34-S45.
23. American Diabetes Association. 14. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S144-S151.
24. American Diabetes Association. Facilitating behavior change and well-being to Improve health outcomes: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl. 1):S48-S65.
25. American Diabetes Association. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl.1):S46-S60.4.
26. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S124-S138.
27. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42 (Suppl. 1):S81-S89.
28. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:3333.
29. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S73-S85.
30. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S32-S36.

31. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl.1):S1-S94.
32. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Bariatric surgery procedures. Gainesville (FL): American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. 2016. Available at: <https://asmbs.org/patients/bariatric-surgery-procedures>.
33. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;21(5):855-9.
34. Asplund K, Wiholm BE, Lithner F. Glibenclamide-associated hypoglycaemia: a report on 57 cases. *Diabetologia* 1983;24: 412-7.
35. Australasian Diabetes in Pregnancy Society, Australian Diabetes Society, Australian Diabetes Educators Association, Diabetes Australia. Diagnostic testing for gestational diabetes mellitus (GDM) during the COVID 19 pandemic: antenatal and postnatal testing advice. <https://www.adips.org/documents/COVID-19GDMDiagnosis030420ADIPSADSDEADAforWebsite.pdf>.
36. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Atherosclerosis* 2019;290:140-205].
37. Aydin H, Celik Ö, Yazıcı D, et al; TURGEP Study Group. Prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus: a nationwide multicenter prospective study. *Diabet Med* 2019;36(2):221-227.
38. Bacci S, Vilella M, Vilella A, et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. *Eur J Endocrinol* 2002;147:649-54.
39. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-6.
40. Baigent C, Keech A, Kearney PM, 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* 2008;371(9607):117-25.
41. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al; INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004;44:637-42.
42. Baldwin D, Apel J. Management of hyperglycemia in hospitalized patients with renal insufficiency or steroid-induced diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13:114-20.
43. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola` I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102.
44. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 2015;350:h1035.
45. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42(8):1593-1603.
46. Bektas F, Eray O, Sari R, et al. Point of care blood ketone testing of diabetic patients in the emergency department. *Endocr Res* 2004;30:395-402.
47. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2018;41:2275-80.
48. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224-32.
49. Bergenstal RM, Strock ES, Peremislov D, et al. Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4 mm pen needle in obese patients with diabetes. *Mayo Clin Proc* 2015;90:329-338.
50. Berger M, Berchtold P, Cuppers HJ, et al. Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type 1 diabetes. *Diabetologia* 1977; 13:355.
51. Bhatt DL, Steg G, Miller M; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
52. Blume PA, Walters J, Payne W, et al. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008;31:631-36.
53. Bode B, Weinstein R, Bell D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:439-44.
54. 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* 2011;365:2255-67.
55. Boehm BO, Home PD, Behrend C, et al. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2002;19:393-9.
56. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al; European Association of Nuclear Medicine (EANM). FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:328-54.
57. Bolan G, Broome CV, Facklam RR, et al. Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. *Ann Intern Med* 1986;104:1-6.
58. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36.

59. Boreland L, Scott-Hudson M, Hetherington K, et al. The effectiveness of tight glycemic control on decreasing surgical site infections and readmission rates in adult patients with diabetes undergoing cardiac surgery: A systematic review. *Heart Lung* 2015;44:430-40.
60. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;S2213-8587(20)30152-2.
61. Boulton AJM, Selam J-L, Sweeney M, et al. Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001;44:1296-301.
62. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003;6:1-7.
63. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
64. Briganti A, Salonia A, Gallina A, et al. Drug insight: oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2:239-47.
65. Brown FM, Wyckoff J. Application of one-step IADPSG versus two-step diagnostic criteria for gestational diabetes in the real world: impact on Health Services, clinical care, and outcomes. *Curr Diab Rep* 2017;17:85.
66. Brown J, Martis R, Hughes B, et al. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011967.
67. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al.; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018;72:24-43.
68. Bus SA, Ulbrecht JS, Cavanagh PR. Pressure relief and load redistribution by custom-made insoles in diabetic patients with neuropathy and foot deformity. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2004;19:629-38.
69. Butkiewicz EK, Leibson CL, O'Brien PC, et al. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin infusion versus continuous insulin infusion. *Diabetes Care* 1995;18:1187-90.
70. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Sievenpiper JL, Chan CB, Dworkatzek PD, et al. Nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2018;42:S54-S63.
71. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
72. 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* 2004;350: 1495-504.
73. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;1-16.
74. Carson CC, Lue TF. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *BJU Int* 2005;96:257-80.
75. Caruso P, Longo M, Esposito K, et al. Type 1 diabetes triggered by covid-19 pandemic: A potential outbreak? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108219.
76. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335-41.
77. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes type 1 and type 2 and adult vaccination. <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/diabetes.html>. Erişim Tarihi: 9 Nisan 2019.
78. Centers for Disease Control and Prevention. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP-2018). *MMWR* 2018.
79. Cesur M, Cesur A. Double diabetes: possible but unpublished complication of insulin pump therapy. *J Diabetes Complications.* 2008;22(2):147-9.
80. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004;64:2577-95.
81. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513.
82. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121:2443-51.
83. Chiasson J-L, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121:928-35.
84. 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* 2002;359:2072-77.
85. Church TS, Blair SN, Cooreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:2253.
86. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Influenza, pneumococcal, hepatitis B and herpes zoster vaccinations. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl. 1):S142-S144.
87. Clore JN, Thurnby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15:469-74.
88. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. American College of Sports Medicine, American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and The American Diabetes Association: Joint Position Statement Executive Summary. *Diabetes Care* 2010; 33:2692-96.
89. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065-2079

90. Colberg SR. Key points from the Updated Guidelines on Exercise and Diabetes. *Frontiers in Endocrinology* 2017; 8: 33.
91. 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* 2003;361:2005-16.
92. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect* 1997;119:335-41.
93. Committee on Practice Bulletins- Obstetrics. Practice Bulletin No. 180, Summary: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2017;130(1):244-246.
94. Corsi A, Torre E, Coronel GA, et al. Pre-filled insulin pen in newly insulin-treated diabetic patients over 60 years old. *Diab Nutr Metab* 1997;10:78-81.
95. Corsino L, Dhatriya K, Umpierrez G. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitalized patients. In *Endotext* [Internet]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279093/>. Accessed 21 November 2016.
96. Coscelli C, Calabrese G, Fedele D, et al. Use of premixed insulin among the elderly. Reduction of errors in patient preparation of mixtures. *Diabetes Care* 1992;15:1628-30.
97. Coscelli C, Lostia S, Lunetta M, et al. Safety, efficacy, acceptability of a pre-filled insulin pen in diabetic patients over 60 years old. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:173-77.
98. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
99. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab* 2006;32:140-6.
100. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;16:352:2477-2486.
101. Cundy T. Diabetes in pregnancy. 'Textbook of Diabetes. Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B (Eds.), Fifth ed, John Wiley&Sons, Ltd. 2017, ISBN: 978-1-118-91202-7. pp. 909-38.
102. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57.
103. 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. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886-92.
104. Çolak R. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde inkretinler. *J Exp Clin Med*. 2012; 29:30-38.
105. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, et al. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2014;57:2296-303.
106. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(7):687-99.
107. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:1273-84.
108. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015;351:3978
109. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000;86:175-81.
110. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl. 2):127-38.
111. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, et al. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care* 2003;26:2075-80.
112. DeVries JH, Lindholm A, Jacobsen JL, et al; Tri-Continental Insulin Aspart Study Group. A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003;20:312-8.
113. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5462-68.
114. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Feig DS, Berger H, Donovan L, et al. 2018 Clinical Practice Guidelines: Diabetes and pregnancy. *Canadian J Diabetes* 2018;42:S255-S282.
115. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Lipscombe L, Booth G, Butalia S, et al. 2018 Clinical Practice Guidelines: Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. *Can J Diabetes* 2018;42:S88-S103.
116. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Malcolm J, Halperin I, Miller DB, et al. In-hospital management of diabetes. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl.):S115-S123.
117. Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-9.

118. Diabetes UK Nutrition Working Group. Evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes March 2018. Erişim: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/position-statements-reports/food-nutrition-lifestyle/evidence-based-nutrition-guidelines-for-the-prevention-and-management-of-diabetes>.
119. Dinççağ N, Gedik S, Özel S, et al. Changing face of gestational diabetes mellitus (GDM) within 10 years in Turkey. 8th International Symposium on Diabetes Hypertension Metabolic Syndrome and Pregnancy. 15-18 April 2015, Berlin.
120. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Önerileri-2019. İstanbul.
121. Diyabetik birey aşılama rehberi. Türkiye Diyabet Vakfı, Türk Diyabet Cemiyeti, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği ve Diyabet Hemşireliği derneği ortak raporu, 2019
122. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, et al. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005;9:543-54.
123. Donihi AC, Raval D, Saul M, et al. Prevalence and predictors of corticosteroid related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract* 2006;12:358-62.
124. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017;2(14). pii: 93751.
125. Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;17:10:CD010318.
126. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729-36.
127. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
128. Edison JR, Muenike M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004;350:1579-82.
129. EKMUD. Erişkin Bağışıklama Rehberi, 2016, <http://ekmud.org.tr/emek/rehberler/1-ekmud-rehberleri?>, Erişim Tarihi: 9 Nisan 2019.
130. Ellis S, Speroff T, Dittus R, et al. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 2004;52:97-105.
131. Emral R. Tip 2 diabetes mellitus patofizyolojisinde insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu dışında kalan sorunlar. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*. 2015;8:15-20.
132. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *Am J Med* 1991;90:450-9.
133. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, et al. Pathogens isolated from deep soft tissue and bone in patients with diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2008;98(4):290-5.
134. European Centre for Disease Prevention and Control. Pneumococcal disease recommended vaccinations. <https://vaccineschedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1>. Erişim Tarihi: 9 Nisan 2019.
135. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. *Diabetes Care* 2019;42:731-75.
136. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
137. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
138. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes- 2020 *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S48-S65.
139. Feige A, Künzel W, Mitzkat HJ. Fetal and maternal blood glucose, insulin and acid base observations following maternal glucose infusion. *J Perinat Med*. 1977;5(2):84-92.
140. Feld S. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: The AAACE System of Intensive Diabetes Self-Management - 2002 Update. *Endocrine Practice*: January 2002;8, Suppl. 1:40-82.
141. Şenates E, Çolak Y. Ekzokrin pankreas yetmezliği. *Türkiye Klinikleri J Intern Med*. 2017;2:133-8
142. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.
143. Fonseca V, Seftel A, Denne J, et al. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia* 2004;47:1914-23.
144. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329.
145. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, et al. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447-63.
146. 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* 1995;95:1009-17.
147. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008;358:615-24.

148. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-21.
149. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2004;10(Suppl. 2):21-33.
150. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-60.
151. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
152. Galassetti P, Riddell MC. Exercise and type 1 diabetes (T1DM). *Compr Physiol*. 2013 Jul;3(3):1309-36.
153. Gallo M, Muscogiuri G, Felicetti F, et al. Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism* 2018;78:141-54.
154. Game F, Hinchliffe R, Apelqvist J, et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:119-41.
155. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2018 executive summary. *Endocr Pract* 2018;24:91-120.
156. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care Of Patients With Obesity. *Endocr Pract*. 2016 Jul;22 Suppl 3:1-203.
157. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:e71.
158. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30.
159. Gillespie SJ, Kulkarni K, Daly A. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc* 1998;98:897-905.
160. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005;352:1324-34.
161. 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* 2010;362:1563-74.
162. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33:1674-85.
163. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Glycemic control, preexisting cardiovascular disease, and risk of major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials and intensive glucose control trials. *J Am Heart Assoc* 2019;8(12):e012356.
164. Goldstein I, Young JM, Fischer J, et al. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003;26:777-83.
165. Green JB, Bethel A, Armstrong PW. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
166. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med*. 2000;17:26-32.
167. Grommes B, Lausch MJ, Vannelli AJ, et al. Hospital insulin protocol aims for glucose control in glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2016;22:180-89.
168. Group TAS. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
169. Gruessner AC, Gruessner RW. Long-term outcome after pancreas transplantation: a registry analysis. *Curr Opin Organ Transplant* 2016;21:377-85.
170. Grunberger G, Abelseth JM, Bailey TS, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology insulin pump management task force. *AACE/ACE Consensus Statement*. *Endocr Pract* 2014;20 [No. 5]: 1-27.
171. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20.
172. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64585.
173. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):211-2.
174. Hadden D. When and how to start insulin treatment in gestational diabetes: a UK perspective. *Diabet Med* 2001;18:960e4.
175. Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden ZT, et al. Diabetes and cancer—an AACE/ACE consensus statement. *Endocr Pract* 2013;19:675-93.
176. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351:1755-62.

177. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
178. Hare JW, White P. Gestational diabetes and the White classification. *Diabetes Care* 1980;3:394.
179. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:226-37.
180. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* 2013;159:123-9.
181. Hassanein M, Al-Arouj M, Hamdy O, et al. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;126:303-16.
182. Hatipoglu M, Mutluoglu M, Uzun G, et al. The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: a 20-year systematic review: diabetic foot infections in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(6):871-8.
183. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;372:2197-206.
184. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-59.
185. Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with "conventional" insulin therapy. *Arch Intern Med* 1977;137:1377-80.
186. Hemmerling TM, Schmid MC, Schmidt J, et al. Comparison of a continuous glucose-insulin-potassium infusion versus intermittent bolus application of insulin on perioperative glucose control and hormone status in insulin treated type 2 diabetics. *J Clin Anesth* 2001;13:293-300.
187. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, et al. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2016;39:1230-40.
188. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.
189. Heymann AD, Shapiro Y, Chodick G, et al. Reduced hospitalizations and death associated with influenza vaccination among patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2581-4.
190. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131(Suppl. 3):S173-211.
191. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
192. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, et al.; Diabetes and Preeclampsia intervention Trial Study Group. Optimal glycemic control, preeclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in Diabetes and Preeclampsia intervention Trial. *Diabetes Care* 2011;34:1683-8.
193. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:467-73.
194. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(6):CD011737.
195. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. A long-acting insulin analogue versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005613.
196. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf.
197. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
198. Hwangbo Y, Lee EK. Acute hyperglycemia associated with anti-cancer medication. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017;32:23-29.
199. Ibrahim M, Abdelaziz SI, Abu Almagd M, et al. Recommendations for management of diabetes and its complications during Hajj (Muslim pilgrimage). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1):e000574.
200. Ibrahim M, Davies MJ, Ahmad E, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying the principles of the ADA/EASD consensus. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001248.
201. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström J, et al. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008;31:805-807.
202. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
203. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther.* 2018;40(6):828-49.
204. Jacobsen LM, Haller MJ, Schatz DA, et al. Understanding pre-type 1 diabetes: the key to prevention. *Front Endocrinol (Lusanne)* 2018;9:70.
205. Jakoby MG, Nannapaneni N. An insulin protocol for management of hyperglycemia in patients receiving parenteral nutrition is superior to ad hoc management. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:183-88.
206. 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 (JNC8). *JAMA* 2014;311:507-20.

207. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P. Periconceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1046-8.
208. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate 1 statin versus gemfibrozil 1 any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120-2.
209. Kalinchenko SY, Kozlov GI, Gontcharov NP, et al. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male* 2003;6:94-9.
210. Karaçam Z, Çelik D. The prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019.
211. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Am J Med* 2001;111:1-9.
212. Kasuga Y, Saisho Y, Ikenoue S, et al. A new diagnostic strategy for gestational diabetes during the COVID-19 pandemic for the Japanese population. *Diabetes Metab Res* 2020;e3351
213. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia*. 2020 May 14 : 1-13. doi: 10.1007/s00125-020-05164-x [Epub ahead of print]
214. 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* 2005;366:1849-61.
215. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-97.
216. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150
217. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989;107:237-43.
218. Klein R, Klein BEK, 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*. 1984;102:520-6.
219. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 1989;107:244-9.
220. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. VII. Diabetic nonproliferative retinal lesions. *Ophthalmology* 1987;94:1389-1400.
221. 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* 2002;346:393-403.
222. Koproski J, Pretto Z, Poretsky L. Effects of an intervention by a diabetes team in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1553-55.
223. Korytkowski MT, Salata RJ, Koebel GL, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: A randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2009;32:594-6.
224. Krinsley JS, Jones RL. Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. *Chest* 2006;129:644-50.
225. Kumar A, Awata T, Bain SC, et al. Clinical use of the co-formulation of insulin degludec and insulin aspart. *Int J Clin Pract*. 2016;70(8):657-67.
226. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995;99:497-504.
227. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al.; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-12.
228. Langer O. Management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 1999;93:978e82.
229. Law GR, Elison GT, Secher AL, et al. Analysis of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(7):1319-25.
230. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycaemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004;109:1497-502.
231. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2017;8:389(10077):1399-409.
232. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161(11):819-26.
233. Leighton E, Sainsbury CAR, Jones GC. A practical review of c-peptide testing in diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(2):475-87
234. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of diabetes in older adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1520-74.

235. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
236. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
237. Lievre MM, Moulin P, Thivolet C, et al; DYNAMIT investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and metaanalysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011;12:23.
238. Ligtenberg PC, Hoekstra JBL, Bol E, et al. Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Sci (Lond)*. 1997;93:127-35.
239. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
240. Lingenfelser T, Buettner U, Martin J, et al. Improvement of impaired counterregulatory hormone response and symptom perception by short-term avoidance of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1995;18:321-25.
241. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, et al; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36 Suppl 1:e3280.
242. Liu D, McManus RM, Ryan EA. Improved counter-regulatory hormonal and symptomatic responses to hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus after 3 months of less strict glycaemic control. *Clin Invest Med* 1996;19:71-82.
243. Londhall M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:998-1003.
244. Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA* 1997;277:1046-51.
245. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:16-23.
246. Lu X, Zhao C. Exercise and Type 1 Diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1228:107-121.
247. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240-47.
248. Manhal I, Changela K, Alhankawi D, et al. Impact of glycemic control on colonoscopy outcomes: bowel preparation and polyp detection. *Ann Gastroenterol* 2016;29:332-35.
249. Manley SE, O'Brien KT, Quinlan D, et al. Can HbA1c detect undiagnosed diabetes in acute medical hospital admissions? *Diabetes Res Clin Pract* 2016;115:106-14.
250. Marciniak M, Chantelau E. Qualified podiatry for rehabilitation of patients with diabetic foot syndrome. A cohort study. *Diabetes and Stoffwechsel* 1998;7:81-5.
251. Marresh MJA, Holmes VA, Patterson CC, et al.; Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:34-42.
252. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
253. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
254. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40-51.
255. Mechanick JI, Youdim J, Deihl TE, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract* 2013;19(2):337-72.
256. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 2016;39(6):861-77.
257. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
258. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, et al. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 1990;51:241-47.
259. Mission JF, Catov J, Deihl TE, et al. Early pregnancy diabetes screening and diagnosis: prevalence, rates of abnormal test results, and associated factors. *Obstet Gynecol* 2017;130:1136-42.
260. Moghissi ES, Korytkowski MT, Dinardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-31, and *Endocrine Practice* 2009;15:353-69.
261. 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 glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-31.
262. 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* 2009;160:909-17.

263. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(5):457-66.
264. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:881-5.
265. Monnier L, Owens DR, Bolli GB. The new long-acting insulin glargine U300 achieves an early steady state with low risk of accumulation. *Diabetes & Metabolism* 2016;42:77-79.
266. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol* 1993;137:74-81.
267. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for peripheral artery disease and cardiovascular disease risk assessment with the ankle-brachial index in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013; 159:342.
268. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29:1607-19.
269. Munoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2016;63:560-568.
270. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, et al; Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Care* 2003;26:1759-63.
271. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(11):859-69.
272. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. 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*. 2009;32(1):193-203.
273. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
274. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Feb 25. nice.org.uk/guidance/ng3
275. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
276. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
277. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
278. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KMV. Effectiveness of self management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001;24:561-7.
279. Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. TEMD 2019, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu
280. Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. TEMD 2019, Bariyatrik Cerrahi Kılavuzu.
281. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
282. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020 Mar 23. doi: 10.1001/jama.2020.4683. Online ahead of print.
283. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, et al; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2001;24:1053-9.
284. Öztö N, Kuskü-Kiraz Z, Dervişoğlu E, Dinçcag N, Genç S. The Association of Glycemic Markers with Plasma Adipocytokine Levels in Women with Gestational Diabetes. *Journal Diabetes Metab* 2016;7:9.
285. Özülker T, Özülker F, Mert M, et al. Clearance of the high intestinal [18]F-FDG uptake associated with metformin after stopping the drug. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1011-17.
286. Özer E. Diyabette Yaşamı Kolaylaştırma Kılavuzu. Hayy Kitap, İstanbul, 2007.
287. Özer E. Karbonhidrat Sayımı. Türkiye Diyabet Vakfı, Gri Tasarım, İstanbul, 2003.
288. 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* 2006;29:1918-20.
289. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
290. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, et al. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;25:608-613.
291. Paty BW, Lanz K, Kendall DM, et al. Restored hypoglycemic counterregulation is stable in successful pancreas transplant recipients for up to 19 years after transplantation. *Transplantation* 2001;72:1103-7.
292. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24:250-6.

293. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–306.
294. Peter R C, Benjamin AL, Andrew WB, et al. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet* 2006;366:1725–35.
295. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687–93.
296. Petrakis D, Margina D, Tsarouhas K, et al. Obesity - a Risk Factor for Increased COVID-19 Prevalence, Severity and Lethality (Review) *Mol Med Rep.*2020;22(1):9-19.
297. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–57.
298. Pichardo-Lowden AR, Fan CY, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the nonintensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr Pract* 2011;17:249–60.
299. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: Meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011;343:d3805.
300. Plank J, Haas W, Rakovac I, et al. Evaluation of the impact of chiropodist care in the secondary prevention of foot ulcerations in diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:1691–5.
301. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:1337–44.
302. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136–154.
303. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine.*2020 Apr 11:1–4. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5 [Epub ahead of print].
304. Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. Incidence, outcomes and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:382–7
305. Raskin J, Smith TR, Wong K, et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006;9:29–40.
306. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4774–9.
307. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Int Med* 1993;118:577–81.
308. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018;392:477–86.
309. Reichard P, Berglund B, Britz A, et al. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med* 1991;230:101–8.
310. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, et al. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:421–6.
311. Rey E, Hudon L, Michon N, et al. Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes and cost effectiveness. *Clin Biochem* 2004;37:780–4.
312. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020; 323(20): 2052–9.
313. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253–60.
314. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 May;5(5):377–390.
315. 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* 2012;380:565–71.
316. Roach P, Yue L, Arora V. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. Humalog Mix25 Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1258–61.
317. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275–8.
318. Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L, et al. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000;37:41–6.
319. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA*2019;321:69–79.
320. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al.; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003–15.
321. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6:e000456.

322. 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* 2004;110:697-706.
323. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Guidance for maternal medicine services in the evolving coronavirus (COVID-19) pandemic. Version 1.1. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-24-guidance-for-maternal-medicine.pdf>.
324. Rubino F, Cohen RV, Mingrone G, et al. Bariatric and metabolic surgery during and after the COVID-19 pandemic: DSS recommendations for management of surgical candidates and postoperative patients and prioritisation of access to surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 May 7:S2213-8587(20)30157-1. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30157-1. Online ahead of print.
325. Ruiz de Adana MS, Colomo N, Maldonado-Araque C, et al. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of insulin glargine vs. NPH insulin as basal insulin for the treatment of glucocorticoid induced hyperglycemia using continuous glucose monitoring in hospitalized patients with type 2 diabetes and respiratory disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110:158-65.
326. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-22.
327. Sabuncu T, Kırıkcı S, Eren MA, et al. Summary of Bariatric Surgery Guideline of the Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey. *Türk J Endocrinol Metab* 2017;21:140-7.
328. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012;35:526-8.
329. Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, et al. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2159-64.
330. Sajbel TA, Dutro MP, Radway PR. Use of separate insulin infusions with total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:97-99.
331. Salman S, Satman İ. Diyabete özgü antikörler ve klinik pratikte kullanımları. *Türk Jem* 2011;15: 8-12.
332. Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö, Baktıroğlu S, et al. Diyabetik ayak yarası ve infeksiyonunun tanısı, tedavisi ve önlenmesi: Ulusal Uzlaşma Raporu. *Klinik Dergisi* 2015;28(Suppl. 1):2-34.
333. Samoylova M. L., Borle D., Ravindra, KV. Pancreas Transplantation. *Surgical Clinics of North America* 2019;99(1):87-101.
334. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80.
335. Scavone G, Manto A, Pitocco D, et al. Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in type 1 diabetic subjects: A pilot study. *Diabet Med* 2010;27:477-79.
336. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al.; IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(Suppl 1):e3266.
337. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-42.
338. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: The RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014;121:1045-53.
339. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-97.
340. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:405-18.
341. 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* 2013;369:1317-26.
342. Se ´ nat M-V, Affres H, Letourneau A, et al.; Groupe de Recherche en Obstetrique et Gynecologie (GROG). Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1773-80.
343. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, et al. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004;172:658-63.
344. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1318-30.
345. Sharma R, Agarwal M, Gupta M, et al. Clinical Characteristics and Differential Clinical Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019. Editor Saxena SK. (COVID-19) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Springer Nature Singapore.
346. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-85.
347. 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* 2006;29:1220-26.
348. Sheppard P, Bending JJ, Huber JW. Pre- and post-prandial capillary glucose self-monitoring achieves better glycaemic control than pre-prandial only monitoring. A study in insulin treated diabetic patients. *Practical Diabetes Int* 2005;22:15-22.

349. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003287.
350. Sievenpiper JL, Chan JB, Dworatzek PD, et al. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2018. Clinical practice guidelines. Nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2018;42:S64-S79.
351. Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, et al. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:291-304.
352. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic exercise training, resistance exercise, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-69.
353. Simha V, Shah P. Perioperative glucose control in patients with diabetes undergoing elective surgery. *JAMA* 2019;321:399-400.
354. Singh AK, Singh A, Shaikh A, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):241-6.
355. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385-97.
356. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes* 2017;66(2):241-55.
357. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 1990;150:589-93.
358. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518-27.
359. Sonmez A, Yumuk V, Haymana C, et al. (TEMED Study Group). Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMED Obesity Study). *Obesity Facts* 2019;12(2):167-178.
360. Strippoli GF, Craig MC, Schena FP, et al. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(suppl 2):S153-S155.
361. Suh S, Kim K-W. Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? *Diabetes Metab J* 2011;35:193-98.
362. Tamer G, Dinççağ N, Gebelik ve diyabet. 'Satman İ, Boztepe H, Alagöl F (Eds), Endokrinoloji Diyabet Yıllığı, 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007' kitabında, s.159-70.
363. Tasyurek HM, Altunbas H, Balci MK, Griffith TS, Sanlioglu S. Therapeutic Potential of Lentivirus-Mediated Glucagon-Like Peptide-1 Gene Therapy for Diabetes. *Hum Gene Ther* 2018;29(7):802-815.
364. Taylor C, McCance DR, Chappell L, et al. Implementation of guidelines for multidisciplinary team management of pregnancy in women with pre-existing diabetes or cardiac conditions: results from a UK national survey. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:434.
365. 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* 2001;96:710-14.
366. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb; 28 Suppl 1:8-14.
367. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"-a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013;154:2616-25.
368. Tessier D, Dawson K, Tétrault JP, et al. Glibenclamide vs glipizide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med*. 1994;11:974-80.
369. Tessier D, Ménard J, Fülöp T, et al. Effects of aerobic physical exercise in the elderly with type 2 diabetes mellitus. *Arch Gerontol Geriatr* 2000;31:121-32.
370. Thangaratinam S, Cooray SD, Sukumar N, et al. Endocrinology in the time of COVID-19: Diagnosis and Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2020 May 1;EJE-20-0401.R1. doi: 10.1530/EJE-20-0401. Online ahead of print.
371. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.
372. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008;358:2560-72.
373. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47:1703-20.
374. 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* 1993;329:977-86.
375. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment Study findings. *Ophthalmology* 1978;85:82-106.

376. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Study report 5. *Arch Ophthalmol* 1990;108:958-64.
377. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
378. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
379. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
380. The Look Ahead Research Group, Wing RR. Long term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: Four year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-75.
381. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113-22.
382. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:2553-65.
383. 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* 2001;344:1343-50.
384. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
385. Türk Toraks Derneği. Kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Der.* 2011; 12,(Suppl.1):13-27
386. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
387. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
388. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
389. Umpierrez GE, Latif K, Stoevers J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004;117:291-6.
390. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). *Diabetes Care* 2011;34:256-61.
391. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care* 2007;30:2181-86.
392. Umpierrez GE. Basal versus sliding-scale regular insulin in hospitalized patients with hyperglycemia during enteral nutrition therapy. *Diabetes Care* 2009;32:751-53.
393. University of North Carolina, Chapel Hill. Medical Optimization of Management of Type 2 Diabetes Complicating Pregnancy (MOMPOD). In: ClinicalTrials.gov. Bethesda, MD, National Library of Medicine, 2019. Accessed 3 October 2019. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02932475>
394. Uzun Çilingir IG. Pregnancy outcomes in women with strictly controlled type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2018;22(6):798-800.
395. Van den Bergh G, Wouters PJ, Kesteloot K, et al. Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:612-16.
396. Van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
397. Vanderstien JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29:1-31.
398. Vantyghem C. Advances in β -cell replacement therapy for the treatment of type 1 diabetes *Lancet* 2019;394(10205):1274-85.
399. Verma S, Bain SC, Monk Fries T, et al. Duration of diabetes and cardiorenal efficacy of liraglutide and semaglutide: A post hoc analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(7):1745-51.
400. Viberti G, Wheelton NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
401. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-61

402. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981;2(2):64-122.
403. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA*. 2020 Feb 7;323(11):1061-1069.
404. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-9.
405. Wang W, Lo AC. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6). pii: E1816.
406. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, et al. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004;8:1-57.
407. Wasfy MM, Baggish AL. Exercise Dose in Clinical Practice. *Circulation*. 2016 Jun 7;133(23):2297-313.
408. Weil EJ, Fufaa G, Jones LI, et al. Effect of losartan on prevention and progression of early diabetic nephropathy in American Indians with type 2 diabetes. *Diabetes* 2013;62:3224-31.
409. Weissman A, Lowenstein L, Drugan A, et al. Effect of the 100-g oral
410. Wesorick D, O'Malley C, Rushakoff R, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in the hospital: A practical guide to subcutaneous insulin use in the non-critically ill, adult patient. *J Hosp Med* 2008;3:17-28.
411. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:1401-9.
412. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
413. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.
414. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-44.
415. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: ECS/ESH Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:2284-309.
416. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al.; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
417. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;392:1519-29.
418. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2019;380:347-57.
419. Woerle HHJ, Neumann C, Zschau S, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diab Res Clin Pract* 2007;77:280-5.
420. World Health Organization: Classification of Diabetes Mellitus. Geneva; 2019.
421. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First detected in Pregnancy. WHO/NMH/ MND/13.2. Geneva, WHO, 2013.
422. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: Abbreviated report of a WHO Consultation. World Health Organization 2011, WHO/NMH/CHP/CPM/11.1.
423. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. Online ahead of print.
424. Yamamoto YD, Donovan LE, Feig DS, et al. Urgent update – temporary alternative screening strategy for gestational diabetes screening during the COVID-19 pandemic: a joint consensus statement from the Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Steering Committee and the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jcjd/JCJD_COVID_guidelines_020420-1585856697530.pdf.
425. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193-9.
426. Yang W, Wang C, Shikora S, et al. Recommendations for Metabolic and Bariatric Surgery During the COVID-19 Pandemic from IFSO. *Obes Surg*. 2020;30(6):2071-3.
427. Yazdany J, Kim AHJ. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know *Ann Intern Med*. 2020;172(11):754-5.
428. Yeh H-C, 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* 2012;157:336-47.
429. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al, Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015;8(6):402-24.
430. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al.; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385: 2067-76

431. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004;25:543-50.
432. Zhu L, She Z, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes, *Cell Metab*. 2020;31(6):1068-77.
433. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, et al. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997;46:440-3.
434. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.

TÜRKİYE’DE DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Türkiye’de diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların ticari isimleri ve formları

Ek Tablo 1.1, 1.2 ve 1.3, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından oluşturulan İlaç Takip Sistemi (İTS) kayıtlarına göre, Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından ruhsatlandırma ve fiyatlandırma işlemleri yapılarak fiyat listesinde yayımlandıktan sonra ITS’ye üretim bildirimi yapılan ve eczanelerde bulunan ürünler listesine göre güncellenmiştir. İlaçların geri ödeme koşulları için Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından yayınlanan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ’nin ilgili düzenlemelerine bakılmalıdır.

EK TABLO 1.1: İnsülin dışı preparatlar (oral anti-diyabetikler ve insülinmimetik ilaçlar)

Jenerik adı	Ticari adı ve formu
Biguanid grubu ilaçlar	
Metformin	Glucotard 850 mg; Glucophage, Matofin 500, 850, 1000 mg; Diaformin, Diabest, Glange, Glifor, Gluforce, Metvel 850, 1000 mg; Glukofen retard 850 mg; Glukofen 1000 mg tb; Metfull 500, 850, 1000 mg eff tb
Metformin uzun salınlımlı	Matofin XR 500, 1000 mg; Glifor SR 1000 mg; Glinext MR 500, 850, 1000 mg tb
İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar	
Sulfonilüre grubu (II. kuşak SU grubu ilaçlar)	
Glipizid	Minidiab 5 mg tb
Glipizid kontrollü salınlımlı formu	Glucotrol XL 2.5, 5, 10 mg tb
Gliklazid	Betanorm, Diamicron, Glikron, Glumikron, Oramikron 80 mg tb
Gliklazid modifiye salınlımlı formu	Betanorm MR, Diamicron MR, Diaway MR, Efikas MR, Glicla MR 30, 60 mg; Diaklazid MR, Dialive MR, Hipoglis MR, Mellidys MR 30 mg; Diatime MR 60 mg tb
Glibenklamid	Dianorm, Gliben 5 mg; Diyaben 3.5 mg tb
Glimepirid	İnsuprid 2 mg; Mepiriks 1, 2, 3 mg; Diamepid, Glimax, Sanpid 1, 2, 3, 4 mg; Amaryl 1, 2, 3, 4, 6 mg; Tideca 6, 8 mg tb
Glibornurid	Glutril 25 mg tb
Glikuidon	Glurenorm 30 mg tb
Glinid grubu (GLN, Meglitinidler, kısa etkili sekretogoglar)	
Repaglinid	Diafree, Novade, Novonorm, Repelit, Replix, 0.5, 1, 2 mg; Repafix 0.5, 1, 2 mg eff tb
Nateglinid	Naglid 60, 120 mg; Dialix, Teglix 120 mg; Incuria, Natelix, Starlix 120, 180 mg tb
Tiazolidindion grubu ilaçlar	
Pioglitazon	Pixart 15 mg; Actos 15, 30 mg; Dropia, Dyndion, Glifix, Pioforce, Piofox, Piogtan, Piondia 15, 30, 45 mg; Dialic 15, 30, 45 mg eff tb
Alfa glukozidaz inhibitörü grubu ilaçlar	
Akarboz	Acnor, Glucar, Glucobay, Glynose, Oador 50, 100 mg tb

EK TABLO 1.1: İnsülin dışı preparatlar (oral anti-diyabetikler ve insülinmimetik ilaçlar)

İnkretin bazlı ilaçlar	
Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 analogları; GLP-1A)	
Eksenatid	Byetta 5, 10 µg injeksiyon kalemi
Liraglutid	Victoza 6 mg/ml injeksiyon kalemi
Dulaglutid	Trulicity 0.75 mg/0.5 ml, 1.5 mg/0.5 ml injeksiyon kalemi
Dipeptidilpeptidaz 4 inhibitörleri (DPP4-İ)	
Sitagliptin	Januvia 100 mg tb; Xelevia 100 mg tb
Vildagliptin	Galvus 50 mg tb; Vildabet 50 mg; Vidaptin 50 mg; Glividin 50 mg tb
Saksagliptin	Onglyza 2.5, 5 mg tb
Linagliptin	Trajenta 5 mg tb
Alogliptin	Vipidia 12.5, 25 mg
Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörü grubu ilaçlar	
Dapagliflozin	Forziga 10 mg tb
Empagliflozin	Jardiance 10, 25 mg tb

EK TABLO 1.2: Hazır oral anti-diyabetik kombinasyon preparatları

Jenerik adı	Ticari adı ve formu
Metformin/Glibenklamid	Glucovance 500/5, 500/2.5 mg; Duplax 1.25/500 mg; Glibomet 400/2.5 mg tb
Gliklazid/Metformin	Duodia 80/500 mg tb
Gliklazid modifiye salınımlı/ Metformin	Dialive plus, Glifor plus 30/500, 30/850, 30/1000 mg tb
Repaglinid/Metformin	Pareglin, Sergilex-Met 1/500, 2/500 mg tb; Repamef 1/500, 1/1000, 2/500, 2/1000 eff tb
Pioglitazon/Metformin	Acort, Preko, Prenorm MR 15/850 mg; Dropia-Met, Duepio 15/500, 15/850 mg; Glifix plus 15/850, 15/1000 mg; Pio-Met 15/850, 30/1000 mg; Gliptom 15/1000, 30/500, 30/1000 mg; Piocomb 15/1000, 30/1000 mg tb
Sitagliptin/Metformin	Janumet 50/500, 50/850, 50/1000 mg tb; Velmetia 50/850 mg tb
Vildagliptin/Metformin	GalvusMet, GaliptinMet 50/850 mg, 50/1000 mg tb
Saksagliptin/Metformin	Komboglyze 2.5/850, 2.5/1000 mg tb
Linagliptin/Metformin	Trajenta Duo 2.5 /850, 2.5/1000 mg tb
Dapagliflozin/Metformin	Xigduo XR 5/1000, 10/1000 mg tb
Linagliptin/Empagliflozin	Glyxambi 10/5 mg, 25/2 mg tb
Metformin/Empagliflozin	Synjardy 12.5/850 mg, 12.5/1000 mg tb

EK TABLO 1.3: İnsülinler ve 'Bazal insülin + GLP-1 analog' kombinasyonları

Jenerik adı	Ticari adı ve formu
Prandiyal (bolus) insülinler	
Kısa etkili (Human regüler)	
Kristalize insan insülini	Humulin R flakon, Humulin R kartuş; Actrapid HM flakon, Actrapid HM penfill
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	
Glulisin insülin	Apidra solostar injeksiyon kalemi
Lispro insülin	Humalog kartuş, Humalog kwikpen, Humalog Kwikpen U-200
Aspart insülin	NovoRapid flakon, NovoRapid flexpen
Bazal insülinler	
Orta etkili (Bazal human NPH)	
NPH insan insülini	Humulin N flakon, Humulin N kartuş; Insulatard HM flakon, Insulatard HM kartuş
Uzun etkili (Bazal analog)	
Detemir insülin	Levemir flexpen injeksiyon kalemi
Glargin 100 U/ml insülin	Lantus solostar injeksiyon kalemi
Glargin biyobenzer insülin	Basaglar kwikpen; Glarin kartuş
Glargin 300 U/ml insülin	Tuojeo injeksiyon kalemi
Hazır karışım (bifazik) insülinler	
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	
%30 kristalize + %70 NPH insan insülini	Humulin M 70/30 kartuş; Mixtard HM 30 kartuş
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	
%25 lispro + %75 insülin lispro protamin	Humalog Mix 25 kartuş, Humalog Mix 25 kwikpen
%50 lispro + %50 insülin lispro protamin	Humalog Mix 50 kartuş, Humalog Mix 50 kwikpen
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	
%30 aspart + %70 aspart protamin	NovoMix 30 penfill, NovoMix 30 flexpen
%50 aspart + %50 aspart protamin	NovoMix 50 flexpen
Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)	
%30 aspart + %70 degludec	Ryzodeg flextouch
Bazal insülin + GLP-1 analog kombinasyonu	
İnsülin glargin 100 µg/ml + liksisenatid 33 µg/ml	SOLIQUA SoloStar 100 U/ml + 33 µg/ml injeksiyon kalemi
İnsülin glargin 100 µg/ml + liksisenatid 55 µg/ml	SOLIQUA SoloStar 100 U/ml + 50 µg/ml injeksiyon kalemi

EK-2

LABORATUVAR TESTLERİNİN REFERANS ARALIKLARI

Burada verilen tetkiklerin normal sınırları kullanılan kite göre değişiklik gösterebilir. Ayrıca, kortizol, insülin gibi hormonlara ilişkin yorumların tetkik kitinin referans aralıklarına göre değil, klinik durumla ilişkilendirilerek yapılması gerektiği dikkate alınmalıdır.

EK TABLO 2.1 | KLİNİK BİYOKİMYASAL TESTLER(*),(**)

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Albumin	S	35-55 g/l	3.5-5.5 g/dl
Aldolaz	S	0-100 nkat/l	0-6 U/l
Alfa-1 antitripsin	S	0.8-2.1 g/l	85-213 mg/dl
Alfa fetoprotein (AFP) (Erişkin)	S	<15 µg/l	<15 ng/ml
Alkali fosfataz (ALP)	S	0.5-2.0 µkat/l	30-120 U/l
Amilaz	S	0.8-3.2 µkat/l	60-180 U/l
Aminotransferazlar Aspartat (AST, SGOT) Alanin (ALT, SGPT)	S	0-0.58 µkat/l 0-0.58 µkat/l	0-35 U/l 0-35 U/l
Amonyak (NH3)	P	6-47 µmol/l	10-80 µg/dl
Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE)	S	<670 nkat/l	<40 U/l
Anyon açığı	S	7-16 mmol/l	7-16 mmol/l
Apolipoprotein A-1 (Apo A-1)	S	1.2-2.4 g/l	119-240 mg/dl
Apolipoprotein B (Apo B)	S	0.52-1.63 g/l	52-163 mg/dl

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan

EK TABLO 2.1 (devam): Klinik biyokimyasal testler

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Arteriyel kan gazları	A		
Bikarbonat [HCO_3^-]		21–28 mmol/l	21–30 mEq/l
pCO_2		4.7–5.9 kPa	35–45 mmHg
pH		7.38–7.44	7.38–7.44
pO_2		11–13 kPa	80–100 mmHg
Apo B/Apo A-1		0.35–0.98	0.35–0.98
Asetoasetat	P	<100 $\mu\text{mol/l}$	<1 mg/dl
Asit fosfataz	S	0.90 nkat/l	0–5.5 U/l
Beta-hidroksibütirat	P	<300 $\mu\text{mol/l}$	<3 mg/dl
Beta-2-mikroglobulin	S	1.2–2.8 mg/l	1.2–2.8 mg/l
	İ	$\leq 200 \mu\text{g/l}$	$\leq 200 \mu\text{g/l}$
Beyin natriüretik peptid (BNP)	P	Yaş ve cinsiyete göre değişir: <167 ng/l	Yaş ve cinsiyete göre değişir: <167 pg/ml
Bilirubin	S		
Total		5.1–17 $\mu\text{mol/l}$	0.3–1.0 mg/dl
Direkt		1.7–5.1 $\mu\text{mol/l}$	0.1–0.3 mg/dl
İndirekt		3.4–12 $\mu\text{mol/l}$	0.2–0.7 mg/dl
CA 15-3	S	0–30 kU/l	0–30 U/ml
CA 19-9	S	0–37 kU/l	0–37 U/ml
CA 27-29	S	0–32 kU/l	0–32 U/ml
CA 125	S	0–35 kU/l	0–35 U/ml
C-peptid	S	0.17–0.66 nmol/l	0.5–2.0 ng/ml
Demir (Fe)	S	9–27 $\mu\text{mol/l}$	50–150 $\mu\text{g/dl}$
Demir bağlama kapasitesi	S	45–66 $\mu\text{mol/l}$	250–370 $\mu\text{g/dl}$
Demir bağlama saturasyonu, total	S	0.2–0.45	%20–45
Eritropoetin	S	5–36 U/l	
Ferritin	S		
Kadın		10–200 $\mu\text{g/l}$	10–200 ng/ml
Erkek		15–400 $\mu\text{g/l}$	15–400 ng/ml
Fosfor, inorganik (P)	S	1.0–1.4 mmol/l	3–4.5 mg/dl
Gama glutamil transferaz (GGT)	S	1–94 U/l	1–94 U/l
Glukoz (açlık)	P		
Normal		4.2–5.6 mmol/l	75–100 mg/dl
Diabetes mellitus		>7.0 mmol/l	>125 mg/dl

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan

EK TABLO 2.1 (devam): Klinik biyokimyasal testler

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Glukoz, 2 st. postprandiyal	P	<6.7 mmol/l	<120 mg/dl
Hemoglobin A1c (A1C)	T	18-38 mmol/mol	%3.8-5.6
Homosistein (Hcy)	P	4-12 µmol/l	4-12 µmol/l
Hidroksiprolin	İ, 24-st	0-10 µmol/l	0-1.3 mg/gün
Kalsiyum, iyonize [Ca iyonize]	T	1.1-1.4 mmol/l	4.5-5.6 mg/dl
Kalsiyum (Ca)	S	2.2-2.6 mmol/l	9-10.5 mg/dl
Karbondiyoksit içeriği [tCO ₂] (deniz seviyesi)	P	21-30 mmol/l	21-30 mEq/l
Karbondiyoksit basıncı [pCO ₂] (deniz seviyesi)	A	4.7-5.9 kPa	35-45 mmHg
Karbon monoksit içeriği [CO]	T	Hb'in %20 saturasyonu ile semptomlar oluşur	
Karsinoembriyonik antijen (CEA)	S	0.0-3.4 ug/l	0.0-3.4 ng/ml
Klor [Cl]	S	98-106 mmol/l	98-106 mEq/l
Kolinesteraz	S	5-12 kU/l	5-12 U/ml
Koproporfirin [Tip-I ve Tip-III]	İ	150-460 µmol/gün	100-300 µg/gün
Kreatin kinaz (Total CK)	S		
Kadın		0.67-2.50 µkat/l	40-150 U/l
Erkek		1.00-6.67 µkat/l	60-400 U/l
Kreatin kinaz-MB [CK-MB]	S	0-7 µg/l	0-7 ng/ml
Kreatin kinaz, relatif indeksi [[ng/ml] / [total CK U/l]] X100	S	Metoda göre	Metoda göre
Kreatinin	S	<133 µmol/l	<1.5 mg/dl
Keton [Aseton]	S, İ	Negatif	Negatif
Laktat	P, V	0.6-1.7 mmol/l	5-15 mg/dl
Laktat dehidrogenaz [LDH]	S	1.7-3.2 µkat/l	100-190 U/l
Laktat dehidrogenaz izoenzimleri	S		
Fraksiyon 1 (total içinde)		0.14-0.25	%14-26
Fraksiyon 2		0.29-0.39	%29-39
Fraksiyon 3		0.20-0.25	%20-26

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan

EK TABLO 2.1 (devam): Klinik biyokimyasal testler

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Fraksiyon 4		0.08-0.16	%8-16
Fraksiyon 5		0.06-0.16	%6-16
Lipaz	S	0-2.66 μ kat/l	0-160 U/l
Lipid fraksiyonları, Erişkin	S, açlık		
HDL-kolesterol			
Erkek		>1.0 mmol/l	>40 mg/dl
Kadın		>1.3 mmol/l	>50 mg/dl
LDL-kolesterol		<3.4 mmol/l	<130 mg/dl
Diabetes mellitus		<2.6 mmol/l	<100 mg/dl
Diabetes mellitus + Kardiyovasküler olay		<1.8 mmol/l	<70 mg/dl
Trigliserid	S	<1.8 mmol/l	<160 mg/dl
Lipoprotein (a)	S	0-300 mg/l	0-30 mg/dl
Magnezyum (Mg)	S	0.8-1.2 mmol/l	1.8-3 mg/dl
Mikroalbuminuri (UAE)			
24-st	İ	<0.2 g/l veya ≤ 0.031 g/24 st	<20 mg/l veya ≤ 30 mg/24 st
Spot, sabah ilk idrar	İ	<30 mg albumin/g kreatinin	<30 mg albumin/g kreatinin
Miyogloblin	S		
Erkek		19-92 μ g/l	19-92 μ g/l
Kadın		12-76 μ g/l	12-76 μ g/l
5'-Nukleotidaz	S	0.02-0.18 ukat/l	0-11 U/l
N-telopeptid (çapraz bağ), NTx	İ	3-65 nmol/mmol kreatinin	3-65 nmol/mmol kreatinin
Oksijen içeriği (deniz seviyesi)	T, A	17-21	%17-21
	T, V, ön kol	10 - 16	%10 - 16
Oksijen saturasyon yüzdesi (deniz seviyesi)	T, A	0.97 mol/mol	%97
	T, V, ön kol	0.60-0.85 mol/mol	%60-85
Oksijen basıncı (pO ₂)	T	11-13 kPa	80-100 mmHg
pH	T	7.38-7.44	7.38-7.44
Osmolalite	P	285-295 mmol/kg	

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan

EK TABLO 2.1 (devam): Klinik biyokimyasal testler

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Osmolalite	İ	300-900 mmol/kg	300-900 mmol/kg
Osteokalsin	S	3.1-14 µg/ml	3.1-14 ng/ml
Paratiroid hormon-ilişkili peptid (PTHrP)	S	< 2 pmol/l	
Potasyum (K)	S	3.5-5.0 mmol/l	3.5-5.0 mEq/l
Prealbumin	S	195-358 mg/l	19.5-35.8 mg/dl
Prostat-spesifik antijen (PSA), total	S		
Kadın		<0.5 µg/l	<0.5 ng/ml
Erkek			
<40 yaş		0.0-2.0 µg/l	0.0-2.0 ng/ml
>40 yaş		0.0-4.0 µg/l	0.0-4.0 ng/ml
PSA, serbest, Erkek 45-75 yaş, 4 - 20 µg/ml PSA değerleri arası		>0.25 (BPH ilişkili)	>%25 (BPH ilişkili)
Protein, total	S	55-80 g/l	5.5-8.0 g/dl
Protein fraksiyonları:	S		
Albumin		35-55 g/l	3.5-5.5 g/dl (%50 -60)
Globulin		20-35 g/l	2.0-3.5 g/dl (%40 -50)
Alfa-1		2-4 g/l	0.2-0.4 g/dl (%4.2 -7.2)
Alfa-2		5-9 g/l	0.5-0.9 g/dl (%6.8 -12)
Beta		6-11 g/l	0.6-1.1 g/dl (%9.3-15)
Gama		7-17 g/l	0.7-1.7 g/dl (%13-23)
Piruvat	P, V	60-170 µmol/l	0.5-1.5 mg/dl
Serbest yağ asitleri (FFA) (esterleşmemiş)	P	0.28-0.89 mmol/l	<8-25 mg/dl
Seruloplazmin	S	270-370 mg/l	27-37 mg/dl
Transferrin	S	2.3-3.9 g/l	230-390 mg/dl
Troponin-I	S	0-0.4 µg/l	0-0.4 ng/ml
Troponin-T	S	0-0.1 µg/l	0-0.1 ng/ml
Üre nitrojeni (BUN)	S	3.6-7.1 mmol/l	10-20 mg/dl
Ürik asit	S		
Erkek		150-480 µmol/l	2.5-8.0 mg/dl
Kadın		90-360 µmol/l	1.5-6.0 mg/dl

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan, BPH: Benign prostat hipertrofisi

EK TABLO 2.1 (devam): Klinik biyokimyasal testler

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Ürobilinojen	İ	1.7-5.9 µmol/gün	1-3.5 mg/gün
Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP)	P	<75 ng/l	<75 pg/ml

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan

(*)Geleneksel standart (konvansiyonel) ve uluslararası (SI) birim sistemleri arasındaki dönüşüm aşağıdaki formlere göre yapılabilir:

$mmol/l = [mg/dl \times 10] / Atom \text{ (veya molekül ağırlığı)}; mg/dl = [mmol/l \times Atom \text{ (veya molekül ağırlığı)}] / 10$

(**)Laboratuvar testlerinin referans aralıkları "Kratz A, Sluss PM, Jannuzi JL, Lewandrowski KB. Appendices: Laboratory Values of Clinical Importance. Harrison' s Principles of Internal Medicine. 16. Baskı, McGrawHill. Ed: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. pp. A1-A10" dan alınmıştır.

EK TABLO 2.2 | ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA TESTLERİ^(*),^(**)

Test	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Adrenokortikotropin (ACTH)	P	1.3-16.7 pmol/l	6.0-76.0 pg/ml
Aldosteron (Erişkin)			
Yatarken, normal sodyum diyeti	S, P	55-250 pmol/l	2-9 ng/dl
Ayakta, normal sodyum diyeti	S, P		Yatarken ölçülen değerlerin 2-5 katı
Yatarken, düşük sodyum diyeti	S, P		Normal sodyum diyetinin 2-5 katı
Random, düşük sodyum diyeti	U	6.38-58.25 nmol/gün	2.3-21.0 µg/24 h
Androstenedion (Erişkin)	S	1.75-8.73 nmol/l	50-250 ng/dl
Büyüme hormonu (GH) (istirahat)	S	0.5-17.0 µg/l	0.5-17.0 ng/ml
C-peptid (Erişkin)	S, P	0.17-0.66 nmol/l	0.5-2.0 ng/ml
Dehidroepiandrosteron (DHEA) (Erişkin)			
Erkek	S	6.24-41.6 nmol/l	180-1250 ng/dl
Kadın		4.5-34.0 nmol/l	130-980 ng/dl
DHEA sülfat	S		
Erkek (Erişkin)		100-6190 µg/l	10-619 µg/dl
Kadın (Erişkin, premenopozal)		120-5350 µg/l	12-535 µg/dl
Kadın (Erişkin, postmenopozal)		300-2600 µg/l	30-260 µg/dl

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan

EK TABLO 2.2 (devam): Endokrinoloji ve metabolizma testleri

Test	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Deoksikortikosteron (DOC) (Erişkin)	S	61–576 nmol/l	2–19 ng/dl
11-Deoksikortizol (Erişkin) (S içeriği) (sabah 08:00)	S	0.34–4.56 nmol/l	12–158 ng/dl
Dihidrotestosteron			
Erkek	S, P	1.03–2.92 nmol/l	30–85 ng/dl
Kadın		0.14–0.76 nmol/l	4–22 ng/dl
Dopamin	P	<475 pmol/l	<87 pg/ml
Dopamin	İ	425–2610 nmol/gün	65–400 g/gün
Epinefrin (Adrenalin)	P		
Yatarken (30 dk)		<273 pmol/l	<50 pg/ml
Otururken		<328 pmol/l	<60 pg/ml
Ayakta (30 dk)		<4914 pmol/l	<900 pg/ml
Epinefrin (Adrenalin)	İ	0–109 nmol/gün	0–20 µg/gün
Folikül-uyarıcı hormon (FSH)	S, P		
Kadın			
Menstrüasyon			
Foliküler faz		3.0–20.0 IU/l	3.0–20.0 U/l
Ovülasyon fazı		9.0–26.0 IU/l	9.0–26.0 U/l
Postmenopozal		18.0–153.0 IU/l	18.0–153.0 U/l
Erkek		1.0–12.0 IU/l	1.0–12.0 U/l
Fruktozamin	S	1.61–2.68 mmol/l	1.61–2.68 mmol/l
Gastrin	S	<100 ng/l	<100 pg/ml
Glukagon	P	20–100 ng/l	20–100 pg/ml
5-Hidroksi-indol asetik asit [5-HIAA]	İ	10.5–36.6 µmol/gün	2–7 mg/gün
17-Hidroksiprogesteron	S		
Erişkin			
Erkek		0.15 nmol/l	5–250 ng/dl
Kadın			
Foliküler faz		0.6–3.0 nmol/l	20–100 ng/dl
Siklus ortası pik değer		3–7.5 nmol/l	100–250 ng/dl
Luteal faz		3–15 nmol/l	100–500 ng/dl
Postmenopozal		≤2.1 nmol/l	≤70 ng/dl

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan

EK TABLO 2.2 (devam): Endokrinoloji ve metabolizma testleri

Test	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
İnsülin	S, P	14.35–143.5 pmol/l	2–20 µU/ml
17-Ketosteroidler	İ	10–42 µmol/gün	3–12 mg/gün
Kortizol			
Açlık, 08:00	S	138–690 nmol/l	5–25 µg/dl
Öğle–20:00		138–414 nmol/l	5–15 µg/dl
20:00–08:00		0–276 nmol/l	0–10 µg/dl
Kortizol, serbest	İ	55–193 nmol/24 st	20–70 µg/24 st
Östradiol	S, P		
Kadın			
Menstrüasyon			
Foliküler faz		184–532 pmol/l	<20–145 pg/ml
Siklus ortası pik değer		411–1626 pmol/l	112–443 pg/ml
Luteal faz		184–885 pmol/l	<20–241 pg/ml
Postmenopozal		217 pmol/l	<59 pg/ml
Erkek		184 pmol/l	<20 pg/ml
Östron	S, P		
Kadın			
Menstrüasyon			
Foliküler faz		55–555 pmol/l	1.5–15 pg/ml
Luteal faz		55–740 pmol/l	1.5–20 pg/ml
Postmenopozal		55–204 pmol/l	1.5–5.5 pg/ml
Erkek		55–240 pmol/l	1.5–6.5 pg/ml
Koryonik gonadotropin, insan (HCG) (gebelik harici)	S	<5 IU/l	<5 mIU/ml
Luteinizan hormon (LH)	S, P		
Kadın			
Menstrüasyon			
Foliküler faz		2.0–15.0 U/l	2.0–15.0 U/l
Ovülasyon		22.0–105.0 U/l	22.0–105.0 U/l
Luteal faz		0.6–19.0 U/l	0.6–19.0 U/l
Postmenopozal		16.0–64.0 U/l	16.0–64.0 U/l
Erkek		2.0–12.0 U/l	2.0–12.0 U/l

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan

EK TABLO 2.2 (devam): Endokrinoloji ve metabolizma testleri

Test	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Norepinefrin (Noradrenalin)	İ	89-473 nmol/gün	15-80 µg/gün
Norepinefrin (Noradrenalin)	P		
Yatarken (30 dk)		650-2423 pmol/l	<110-410 pg/ml
Otururken		709-4019 pmol/l	120-680 pg/ml
Ayakta (30 dk)		739-4137 pmol/l	125-700 pg/ml
Paratiroid hormon (PTH)	S	10-60 ng/l	10-60 pg/ml
Progesteron	S, P		
Kadın			
Foliküler		<3.18 nmol/l	<1.0 ng/ml
Luteal faz ortası		9.54-63.6 nmol/l	3-20 ng/ml
Erkek		<3.18 nmol/l	<1.0 ng/ml
Prolaktin (PRL)	S		
Kadın		0-20 µg/l	1.9-25.9 ng/ml
Erkek		0-15 µg/l	1.6-23 ng/ml
Renin (Erişkin, normal Na diyeti)	P		
Yatarken		0.08-0.83 ng/l/saniye	0.3-3.0 ng/ml/st
Ayakta		0.28-2.5 ng/l/saniye	1-9.0 ng/ml/st
Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) (Erişkin)	S		
Erkek			13-71 nmol/l
Kadın			18-114 nmol/l
Serotonin	T	0.28-1.14 µmol/l	50-200 ng/ml
Serotonin	Trombosit	0.7-2.8 µmol/trombosit	125-500 ng/10 ⁹ trombosit
Somatomedin-C (IGF-1) (Erişkin)	S		
16-24 yaş		182-780 µg/l	182-780 ng/ml
25-39 yaş		114-492 µg/l	114-492 ng/ml
40-54 yaş		90-360 µg/l	90-360 ng/ml
>54 yaş		71-290 µg/l	71-290 ng/ml
Somatostatin	P	<25 ng/l	<25 pg/ml
Testosteron, serbest, sabah örneği			
Kadın, Erişkin	S	6.9-107.5 pmol/l	0.2-3.1 pg/ml
Erkek, Erişkin		416-1386 pmol/l	12.0-40.0 pg/ml

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan

EK TABLO 2.2 (devam): Endokrinoloji ve metabolizma testleri

Test	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Testosteron, total, sabah örneği	S		
Kadın		0.21–2.98 nmol/l	6–86 ng/dl
Erkek		9.36–37.10 nmol/l	270–1070 ng/dl
Tiroglobulin	S	0–60 µg/l	0–60 ng/ml
Tiroidin bağlayıcı globulin (TBG)	S	206–309 µg/l	16–24 µg/dl
Tiroid hormonu bağlanma indeksi (THBI veya T3RU)	S	0.83–1.17 mol oranı	0.83–1.17
Serbest tiroksin indeksi (FT4I)	S	4.2–13	4.2–13
Tiroid uyarıcı hormon (TSH)	S	0.5–4.7 mU/l	0.5–4.7 µU/ml
Tiroidin, serbest (FT4)	S	12–20 pmol/l	0.8–1.7 ng/dl
Tiroidin, total (T4)	S	58–140 nmol/l	4.5–10.9 µg/dl
Triiodotironin, serbest (FT3)	S	0.22–6.78 pmol/l	1.4–4.4 pg/ml

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan

(*)Geleneksel standart (konvansiyonel) ve uluslararası (SI) birim sistemleri arasındaki dönüşüm aşağıdaki formüllere göre yapılabilir:

$mmol/l = (mg/dl \times 10) / Atom \text{ (veya molekül ağırlığı)}; mg/dl = [mmol/l \times Atom \text{ (veya molekül ağırlığı)}] / 10$

(**)Laboratuvar testlerinin referans aralıkları "Kratz A, Sluss PM, Jannuzzi JL, Lewandrowski KB. Appendices: Laboratory Values of Clinical Importance. Harrison' s Principles of Internal Medicine. 16. Baskı, McGrawHill. Ed: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. pp. A1-A10" dan alınmıştır.