TÜRKİYE **DİYABET** VAKFI

TÜRK **DİYABET** CEMİYETİ

TÜRK DİYABET YILLIĞI 2025-2026

YEAR BOOK OF TURKISH DIABETOLOGY 2025-2026

TÜRK DİYABET YILLIĞI

2025-2026
(Year Book of Turkish Diabetology)

YAZAR VE EDİTÖR

(Writer, Editor)
Prof. Dr. Sevim Güllü
(61. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)

YAYIN YÖNETİM KURULU

(Executive Editorial Board)
Prof. Dr. Mustafa Kemal Balcı
(Türkiye Diyabet Vakfı Başkanı, 2025Yılı UDDK Koordinatörü)
Prof. Dr. Hasan İlkova
(Tük Diyabet Cemiyeti Başkanı)

BİLİMSEL YAYIN KURULU

(Scientific Editorial Board)
Prof. Dr. Sevim Güllü (Editör)
(61. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)
Prof. Dr. Müjde Aktürk
(62. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Başkanı)
Prof. Dr. Meral Mert
(61. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)
Doç. Dr. Asena Gökçay Canpolat
(61. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)
Prof. Dr. Ethem Turgay Cerit
(62. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)
Prof. Dr. Özlem Üstay
(62. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi Genel Sekreteri)

GRAFİK-TASARIM

Konsensus Turizm Org. ve Kongre Ser. Tic. Ltd. Şti.
Ahmet Güneş

TELİF HAKKI

Türk Diyabet Yıllığı 2025-2026, Türkiye Diyabet Vakfı'nın yayınıdır. Tüm hakları saklıdır. Türkiye'deki dağıtım hakkı ve yetkisi sadece Türkiye Diyabet Vakfı'na aittir. Önceden Türkiye Diyabet Vakfı'nın yazılı izni olmaksızın kopyalanamaz, çoğaltılamaz ve tanıtım amaçlı bile olsa alıntı yapılamaz.

© TÜRKİYE DİYABET VAKFI

Merkez Mah. Abide-i Hürriyet Cad. No: 64/66 Şişli / İstanbul
Tel: 0212 296 05 04 Fax: 0212 296 85 50

ISBN 978-625-94103-4-0

YAYINLANMA YILI 2026

İÇİNDEKİLER

Önsöz	5
Prof. Dr. Asuman Gedikbaşı	5
Prof. Dr. Ayşe Nur izol Torun	8
Doç. Dr. Bahri Evren	10
Prof. Dr Berrin İmge ERGÜDER	14
Prof. Dr. Ceyla Konca Değertekin	22
Prof. Dr. Dilek Tüzün	33
Doç. Dr. Elif Kılıç Kan	35
Prof Dr Emre Bozkırlı	37
Prof. Dr. Esen Akbay	39
Prof Dr. Evrim Çakır	44
Prof. Dr. Faruk Kılınç	49
Doç.Dr.Filiz Ekşi Haydardedeoğlu	54
Doç. Dr. Gönül Varan Koç	58
Doç. Dr. Gülay Şimşek Bağır	63
Dr. Hamide Pişkinpaşa	65
Prof. Dr. Mustafa Kulaksızoğlu	69
Prof. Dr. Müjde Aktürk	72
Prof. Dr. Nevin Dinççağ	76
Prof. Dr. Nurdan Gül	91
Doç. Dr. Ömercan Topaloğlu	96
Doç. Dr. Özden Özdemir Başer	98
Prof. Dr. Özen Öz Gül	101
Prof. Dr. Özlem Soyluk Selçukbiricik	104
Doç. Dr. Seher Tanrıkulu	110
Prof. Dr. Selvihan Beysel	114
Taner Bayraktaroğlu, Kemal Karagözoğlu	116
Prof. Dr. Ziynet Alphan Üç	126

ÖNSÖZ

Ulusal Diyabet Kongrelerin bu yıl 62.'sını düzenliyoruz. Türk Diyabet Cemiyeti'nin 2000 yılına kadar düzenlediği kongreler 2000 yılından itibaren Türkiye Diyabet Vakfı'nın katılımı ve onun getirdiği sinerji ile hem kapsamı genişlemiş hem de bilimsel düzeyi artmış ve de ülke genelinde hekimler, diyetisyenler ve de diyabet hemşirelerinin eğitimlerinde ve bilgi paylaşımlarında çok önemli bir bilimsel arena haline gelmiştir. İlaç firmalarının bilimsel programa ve kongreye destekleri ise bunu güçlendirmiştir. Türkiye Diyabet Vakfı ve Türk Diyabet Cemiyeti 'nin bundan sonra amacı bu yıllığın yılda bir önceki kongrede tartışılan konuların yayınlandığı bir kitap olmanın yanı sıra daha sık aralıklarla yayınlanan bir dergi haline dönüştürmek ve diyabetoloji alanında ülkemizde önemli bir açığı kapatmak olacaktır.

Türkiye Diyabet Vakfı

Türk Diyabet Cemiyeti

DİABETES MELLİTUS YÖNETİMİNDE LABORATUVAR – PREANALİTİK FAKTÖRLER

Prof. Dr. Asuman Gedikbaşı
İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul Tıp Fakültesi, Beslenme ve Metabolizma Laboratuvarı, İstanbul

Diyabetes Mellitus tanısı; artmış plazma glukoz seviyeleri ve HbA1c düzeyleri ile, glisemik kontrol ise; evde hastaların kendi glukometre ya da sürekli interstisyel glukoz izlemi (CGM) cihazları ve HbA1c ile gerçekleştirilir. İnvaziv olmayan glukoz izlemi, genetik testler, oto-antikorlar, keton cisimleri, insülin, proinsülin, C-peptid potansiyel rolleri olan diğer testlerdir.

Preanalitik Faktörler :

1-Hastanın hazırlığı

Kan, gece boyu açlığından sonra sabah alınmalıdır (en az 8 saat boyunca kalori alımı yapılmamalıdır), bu süre zarfında kişi istediği zaman su tüketebilir. Yayımlanmış kanıtlar, açlık plazma glikozunda (APG) günlük bir değişiklik olduğunu, ortalama APG'nin sabahları öğleden sonraya göre daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır; bu da öğleden sonra APG ile taranan bireylerde birçok diyabet vakasının gözden kaçabileceğini göstermektedir.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) tanısı tamamen glikozun doğru ölçümüne bağlıdır. GDM için tanı eşikleri, özellikle APG için, diyabet için olanlardan önemli ölçüde daha düşüktür, yani sırasıyla IADPSG veya Carpenter-Coustan kriterlerine göre 92 mg/dL (5,1 mmol/L) veya 95 mg/dL (5,3 mmol/L). Ayrıca, GDM tanısı ile doğum arasındaki nispeten kısa süre göz önüne alındığında, gebe olmayan bireylerde olduğu gibi doğrulayıcı tanı testleri rutin olarak önerilmemektedir. Bu nedenle, test hazırlığı ve zamanlaması ve glikoz ölçümlerinin analitik doğruluğu GDM'nin doğru sınıflandırılması için önemlidir. Ateşli veya yakın zamanda hasta olan kişilerde tarama ve tanı testleri yapılmamalıdır. Bireyler testten önce en az 3 ardışık gün boyunca karbonhidrat kısıtlaması olmaksızın normal öğünler yemelidir. Dolaşımdaki glikoz üzerindeki sirkadiyen etkiler nedeniyle sabah yapılması gereken OGTT'den önce 8 ila 10 saatlik bir açlık dönemi olmalıdır.

2-Kan alma işlemi ve tüpün seçimi

Laboratuvarda kullanılan numuneler çok çeşitlidir. *Tam kan, serum veya plazması ayrılmamış kandır. **Serum, pıhtılaşmış kandan şekilli elemanlar (eritrosit, lökosit, trombosit) ayrıldıktan sonra geri kalan sıvı kısımdır.

***Plazma, pıhtılaşması antikoagülanlarla önlenmiş kandan şekilli elemanlar ayrıldıktan sonra geri kalan sıvı kısımdır.

Glikoz tam kanda, serumda veya plazmada ölçülebilir, ancak tanı için plazma önerilir. ADA ve WHO'nun her ikisinin de venöz plazmayı önerdiği, ancak WHO'nun kapiller [veya "parmak ucu"] kanda glikoz ölçümünü de kabul ettiği bilinir. Taşınabilir glikoz ölçüm cihazları, gestasyonel diabetes mellitus dahil olmak üzere diyabet tanısında kullanılmamalıdır. Yoğun insülin rejimleri (günde birden fazla enjeksiyon veya insülin pompası tedavisi) kullanan ve sürekli glikoz takibi (CGM) kullanmayan tüm diyabetli kişiler için sık kan şekeri ölçümü (BGM) önerilir. Tip 2 diyabetli ve sadece diyet ve/veya oral ajanlarla tedavi edilen kişilerde BGM'nin rutin kullanımı önerilmemektedir. Hastanelerde ve akut bakım tesislerinde, hemşireler de dahil olmak üzere bakım noktasındaki test personeli, profesyonel kullanım için tasarlanmış glikoz ölçüm cihazlarını kullanmalıdır. Yenidoğanları test ederken, personel yalnızca yenidoğanlarda kullanılmak üzere tasarlanmış ölçüm cihazlarını kullanmalıdır.

Örnekteki glikoz konsantrasyonunun glikolize bağlı olarak azalması ciddi ve yeterince değerlendirilmeyen bir sorundur (1). Glikoz konsantrasyonları, esas olarak kırmızı ve beyaz kan hücreleri tarafından glikoz tüketimi nedeniyle tam kanda ex vivo azalır. Glikoliz hızı -saatte ortalama %5 ila %7 (yaklaşık 0,6 mmol/L; 10 mg/dL) olarak bildirilmiştir - glikoz konsantrasyonu, sıcaklık, beyaz kan hücresi sayısı ve diğer faktörlere göre değişir. Glikozda böyle bir azalma, diyabet tanısı için kesme noktalarına yakın glikoz konsantrasyonlarına sahip

nüfusun büyük bir bölümünde diyabet tanısının atlanmasına yol açacaktır.

Yapılan çalışmalarda, gönüllülerden alınan serum ve farklı plazma örneklerinde (EDTA'lı ve sitratlı tüp) glukoz ölçümü yapılmış ve sonuçta ölçümde gecikmeler yaşanacaksa serumun iyi bir örnek türü olmadığı, öte yandan, diğer analitler için de serumun her zaman en iyi örnek tipi olduğu sonuçları karşımıza çıkmaktadır.

Kan glikoz konsantrasyonu raporlanırken, analitik öncesi faktörler dikkatlice ele alınmalıdır. Kan glikoz konsantrasyonunun glikoliz nedeniyle ex vivo olarak saatte %5-7 oranında azaldığı bilinmektedir. Geleneksel olarak, bir enolaz inhibitörü olan florür, bu düşüşü engellemek için kullanılmıştır. Uzun vadede stabil glikoz seviyelerini korumak için yararlı olmasına rağmen, florür, numune alındıktan sonraki ilk 3-4 saatte glikolizi engellemede çok etkili değildir. Bu nedenle, florür tek başına ex vivo glikoz düşüşüne karşı bir koruma olarak kullanılamaz ve ek önlemlerin alınmasını gerektirir. Bunlara, numunenin derhal bir buzlu su bulamacına yerleştirilmesi ve kan alındıktan sonraki 30 dakika içinde plazmanın hücresel fraksiyondan ayrılması dahildir. Alternatif olarak, florür yerine sitrat tamponu (son derece etkili bir glikoliz inhibitörü) kullanılabilir.

Önemli olarak, pre-analitik yaklaşım gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanısı üzerinde etkili olabilir. Song ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada, pre-analitik plazma glikoz örneklemesinin GDM prevalansı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Geleneksel pre-analitik yaklaşım (oda sıcaklığında toplu florür tüpleri) kullanılarak GDM prevalansının %13,5 olduğu bulundu ve önerilen pre-analitik yaklaşım (liyofilize sitrat tüpleri) kullanılarak %39,2'ye çıkacağı tahmin edildi.

Çeşitli profesyonel kuruluşlar diyabetin (ve GDM'nin) tanısı için serum değil plazmayı önermektedir. Bir plazma örneği hemen santrifüj edilip analiz edilebilse de, santrifüj edilebilmesi için serum örneğinde bir bekleme süresi (kanın pıhtılaşması) gözlemlenmelidir. Bu gecikme, plazma örnekleriyle karşılaştırıldığında serumdaki glikoz seviyelerinin daha düşük olmasını açıklayabilir. Kang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, açlık serum glikozu ve açlık plazma glikoz seviyeleri gerçek yaşam klinik ortamında karşılaştırılmıştır (n = 1254). Ortalama serum glikozu, plazma glikozuna kıyasla yaklaşık 0,6 mmol/L daha düşüktü ve bu, çalışma katılımcılarının %21'inde diyabetin atlanmış teşhisini açıklamaktadır.

Plazma glikozu ölçüm yöntemine göre preanalitik faktörlere bakıldığında, en yaygın kullanılan yöntemler olan glukoz oksidaz yönteminin c vitamini gibi dıger maddeler ıle ınterferansı yüksektir. oysa heksokinaz yönteminin kandakı dıger maddeler ıle ınterferansı neredeyse yoktur ve spesıfık, kesin ve doğru sonuç verir.

HbA1c (Glikozile Hemoglobin)

Bu test için preanalitik dayanıklılık glukoza göre daha iyidir. Uluslararası bilimsel uygulama esas alınarak (IFCC uzlaşı kararı) laboratuvar sonuç raporlarına HbA1c birimi olarak NGSP'ye göre %, IFCC'ye göre mmol/mol biriminin eklenmesine, bu değişikliğin 6 ay içerisinde gerçekleştirilmesine, HbA1c sonuç raporlarının çizelgeye uygun hale getirilmesine, Satın alınacak HbA1c kit kılavuzlarında kalibratörlerin, izlenebilirliğinin kanıtlanmış olmasının istenmesine, HbA1c testinin Dış Kalite Değerlendirme (DKD) Sistemine dahil edilmesine karar verilmiştir.

İdrarda Keton Testleri

Normalde, idrar içindeki keton konsantrasyonları ticari olarak temin edilebilen test yöntemlerinin tespit sınırlarının altındadır. Çok renkli idrar ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri dahil olmak üzere çeşitli sülfidril içeren ilaçların varlığında yanlış pozitif sonuçlar bildirilmiştir. İdrar test reaktifleri havaya maruz kaldığında bozulur ve yanlış negatif okumalar verir; test materyali sıkıca kapatılmış kaplarda saklanmalı ve üreticinin etiketindeki son kullanma tarihinden sonra atılmalıdır. Çok miktarda askorbik asit alımından sonra olduğu gibi, çok asidik idrar örneklerinde de yanlış negatif okumalar bildirilmiştir. Mikrobiyal etkiye atfedilebilen idrardaki keton kaybı da yanlış negatif okumalara neden olabilir. Aseton oldukça uçucu bir madde olduğundan, örnekler kapalı bir kapta saklanmalıdır. Hastane veya tıp merkezlerinde bakım noktasında yapılan analizler ve ev ortamında keton izleme için kontrol materyalleri (hem negatif hem de pozitif okumalar veren) ticari olarak temin edilebilir.

Hemoglobibn A1c

HbA 1c sonuçları, hastalıkla veya yemeklerden sonra kan glikoz konsantrasyonlarındaki akut dalgalanmalardan önemli ölçüde etkilenmez. Bununla birlikte, yaş ve ırkın HbA 1c'yi etkilediği bildirilmiştir. Nüfus verileri, diyabetsiz kişilerde ortalama HbA 1c' de 30 yaşından sonra her on yılda yaklaşık %0,1'lik yaşa bağlı artışlar göstermektedir. OGTT'li deneklerin dikkatli fenotiplemesi , çalışma popülasyonundan başka türlü teşhis edilmemiş diyabet hastaları ve bozulmuş glikoz toleransı olan kişiler çıkarıldıktan sonra bile HbA 1c'de yaşla birlikte bir artış olduğunu desteklemektedir. HbA 1c düzeylerindeki yaşla birlikte artışlar genellikle gliseminin diğer ölçümleriyle paraleldir. Yaşlanmayla birlikte normal HbA 1c düzeylerinin küçük ama istatistiksel olarak anlamlı, ilerleyici artışının klinik etkileri henüz belirlenmemiştir

DİYABETTE BESLENME, MİTLER VE GERÇEKLER

Prof. Dr. Ayşe Nur izol Torun

Diyabette beslenme tedavisi üzerinde konuşmak için öncelikle diyabeti olan olgularda mevcut olan en önemli özelliğin obezite olduğunu vurgulamak gerekir. Diyabetik olguların %90'ında obezite vardır ve vücut ağrılığında en az %5 oranında bir düşüşün anlamlı glikohemoglobin (Hba1c) ile sonuçlanmaktadır. Bu da beslenme tedavisi düzenlenirken temel hedefin obezitenin tedavisi olması gerektiğini vurgulamaktadır. Yine beslenme tedavisi ile diyabetik hastaların hastane yatışı oranlarının %9,5 ve doktora başvuru oranının da %23,5 oranında azalabildiği bildirilmiştir. Amerikan diyabet cemiyeti bilimsel veriler ışığında hem kan şekeri hem de kardiyovasküler olaylar üzerine olumlu etkilerinin olması nedeniyle Akdeniz tipi beslenme DASH ve bitki temelli beslenmeyi önerilerine almıştır. Bu sunumda özellikle popüler olan düşük karbonhidratlı diyetler ve ketojenik diyet, zamana sınırlı diyetlerden aralıklı beslenme ve vejetaryen diyetle ilgili bilimsel verilerin sunulması amaçlanmıştır. Bu beslenme biçimleri incelenirken de vücut ağırlığı üzerine etkileri, makro besin oranı ya da yemek yemenin zamanlamasının glisemi üzerine ek yararlarının olup olmadığı, beslenme şeklinin başarısını belirleyen en önemli parametre olan sürdürülebilirlik verileri, mortalitenin en önemli sebebi olan kardiyovasküler sonlanım noktaları üzerine etkileri ve bu beslenme biçimlerinin diyabeti olan olgularda uygulanmasında dikkat edilmesi gereken noktalara odaklanılmıştır.

Düşük karbonhidratlı diyetler (DKD) ve ketojenik diyet (KD) beslenmede karbonhidratın kısıtlanması prensibine dayanır. Bu diyetlerle ilgili yapılan çalışmalarda, karbonhidrat içerikleri açısından oldukça geniş bir aralık söz konusudur. Heterojen ve yan tutmanın yüksek oranda olduğu tüm çalışmalar değerlendirildiğinde Tip 2 diyabette (T2 DM) bu diyetlerin olumlu etkisinin olduğu, bu etkinin vücut ağrılığında azalma ile korelasyon gösterdiği, ancak uzun dönemde, muhtemelen diyet uyumunun azalmasına bağlı olarak, glisemi ve vücut ağırlığı üzerine olan olumlu etkilerin kaybolduğu görülmektedir. Bir diğer önemli nokta da nefropatide kötüleşme, hipoglisemi, besin ekiskliklerinin gelişimi gibi güvenlik verilerinin ve Tip 1 diyabet (T1 DM) ile ilgili çalışma sayısının oldukça kısıtlı olmasıdır.

Aralıklı oruç veya beslenme ise besin içeriği ya da kaloriden bağımsız olarak haftanın belli günleri ya da günün belli bir zaman dilimi ile sınırlı beslenmedir. Yapılan çalışmalar bu beslenme şeklinin kısa vadede vücut ağrılığı ve glisemi üzerine etkisinin en az düşük kalorili diyet kadar olumlu olduğunu gösterse de uzun dönemli etkileri ile ilgili veriler azdır. Ek olarak T2 DM olgularında hipoglisemi, kardiyovasküler riskleri de içeren güvenlik verisinin de yeterli olmadığı bilinmelidir. Ayrıca T1 DM olgularında yapılan çalışma sayısı da çok azdır.

Vejetaryen diyetin önerilmesi ise özellikle bu beslenme şekli olan olgularda T2 DM prevalansının görece düşük olması gerçeğine dayanmaktadır. Ancak DM olgularında bu diyeti önermenin önünde de birtakım engeller vardır. Farkındalığın ve uyumun oldukça düşük oranlarda olduğu bir beslenmedir.

Sonuç olarak orta miktarda karbonhidrat içeren diyetler T2 DM'de vücut ağırlığı ve glisemik kontrol için orta düzeyde bilimsel kanıt olduğu akılda tutularak **duruma göre** önerilebilir, ancak çok düşük karbonhidratlı diyetlerin hipoglisemi riski, belirsiz kardiyovasküler risk artışı (LDL kolesterolde yükselme) açılarından bilimsel netlik olmadığından önerilmesi doğru değildir. Aralıklı beslenme modelleri önerirken ise hipoglisemi riski, glisemi ve vücut ağırlığı üzerine etkileri kontrol diyet ile benzer olduğu gerçekleri akılda tutulmalıdır. İyi glisemik kontrol ve VA kaybı için tek bir başarılı ve risksiz beslenme biçimi tanımlanmamıştır. Mevcut bilimsel veriler ışığında en rasyonel yaklaşım uyumu arttıracak biçimde, kişi zevklerine uygun, kalorinin kontrol edilebildiği, DASH, Akdeniz tipi beslenme ve bitki ağırlıklı beslenmenin modifiye biçimleri şeklinde bir beslenme biçimidir.

Kaynaklar:

1) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Supplement 1): S38-S72.
2) Sheils J, Rubin R, Stapleton D. The estimated costs and savings of medical nutrition therapy. *J Am Diet Assoc*. 1999;99(4):428-435.
3) Look AHEAD Research Group; Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Diabetes Care 2007; 30:1374–1383.
4) Gupta L. ve ark. Ketogenic diet in endocrine disorders: current perspectives. *J Postgrad Med*. 2017;63(4):242-251.
5) A Low-Carbohydrate as Compared with a Low-Fat Diet in Severe Obesity Frederick F. Samaha, M.D., Nayyar Iqbal, M.D., Prakash Seshadri, M.D., Kathryn L. Chicano, C.R.N.P., Denise A. Daily, R.D., Joyce McGrory, C.R.N.P., Terrence Williams, B.S., Monica Williams, B.S., Edward J. Gracely, Ph.D., and Linda Stern, M.D. N Engl J Med 2003;348:2074-81.
6) Laffel L. *Diabetes Metab Res Rev*.1999;15(6):412-426.
7) Tay J ve ark. Diebates Research and Clin Practice 170 (2020).
8) American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc*.2003;103(6):748-765.
9) Papier K, ve ark. (2019) Vegetarian diets and risk of 469 hospitalisation or death with diabetes in British adults: results from the EPIC-Oxford 470 study. Nutr Diabetes 9, 7.
10) Lee V ve ark. Awareness and Perception of Plant-Based Diets for the Treatment and Management of Type 2 Diabetes in a Community Education Clinic: A Pilot Study Journal of Nutrition and Metabolism, Volume 2015, Article ID 236234

ARTAN SORUNLA BAŞ ETME: DİYABETİ NASIL ÖNLEYELİM? YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ (BESLENME VE EGZERSİZ)

Doç. Dr. Bahri Evren
İnönü Üniversitesi İç Hastalıkları ABD. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD. Malatya

Diyabet, dünya genelinde ve Türkiye'de sıklığı giderek artan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2021 verilerine göre, dünya genelinde yetişkin nüfusta diyabet prevalansı alarm verici düzeylere ulaşmıştır. Türkiye'de ise bu oran toplam yetişkin nüfusun %14.5'ine karşılık gelmektedir. Ancak umut verici olan nokta, Tip 2 diyabet vakalarının yaklaşık %90'ının yaşam tarzı değişiklikleri ile önlenebilir olmasıdır. Özellikle Tip 2 diyabetin önlenmesinde yaşam tarzı değişikliklerinin kritik rolü, egzersiz ve beslenme odaklı kanıta dayalı yaklaşımlar bulunmaktadır. Modern yaşamın getirdiği hareketsiz yaşam tarzı, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve artan obezite oranları, diyabet prevalansının yükselmesinde başlıca etkenler arasındadır. Bireylerin ve toplumun, yaşam tarzı değişikliği gibi, atabileceği adımlar diyabet riskini azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: Diyabet, Yaşam tarzı değişimi, Egzersiz, Beslenme

Diyabet Epidemiyoloji: Büyüyen küresel bir problem, tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı sürekli artan kronik bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2021 verilerine göre, küresel diyabet krizi endişe verici boyutlara ulaşmıştır (IDF, 2021). Dünya genelinde 20-79 yaş arası yetişkinlerde diyabet prevalansı dramatik bir artış göstermektedir. 2021 yılında 537 milyon diyabetli yetişkin bulunurken, bu sayının 2030'da 643 milyona, 2045'te ise 783 milyona ulaşması öngörülmektedir. Türkiye özelinde durum daha da dikkat çekicidir: ülkemizde diyabetli hasta sayısı toplam yetişkin nüfusun %14,5'ine karşılık gelmektedir. Bu oran, diyabetin artık bir halk sağlığı krizi haline geldiğinin açık göstergesidir.

Tip 2 Diyabetin Doğal Seyri ve Patogenezi: Tip 2 diyabetin gelişimi, yıllar süren karmaşık bir süreçtir. Hastalığın patogenezini anlamak, önleme stratejilerinin neden bu kadar önemli olduğunu kavramak açısından kritik öneme sahiptir. Diyabet gelişimi, genellikle tanıdan 10-15 yıl öncesinde başlayan metabolik değişikliklerle karakterizedir. Süreç, insülin direnci ile başlar. Bu aşamada vücut hücreleri insüline normal yanıt vermez ve pankreas bu durumu telafi etmek için daha fazla insülin üretmeye başlar. Zamanla beta hücre fonksiyonları azalmaya başlar ve prediyabet dönemi ortaya çıkar. Bu kritik dönemde kan şekeri düzeyleri normalden yüksek ancak diyabet tanı kriterlerini henüz karşılamamaktadır. Klinik diyabet tanısı konulduğunda, beta hücre fonksiyonlarının yaklaşık %50'si kaybolmuş durumdadır. Bu nedenle erken müdahale kritik önem taşır. Tedavinin odağının nereye yönlendirilmesi gerektiği sorusu da bu bağlamda ortaya çıkar: insülin direncinin azaltılması, beta hücre fonksiyonlarının korunması ve glukoz homeostazının düzenlenmesi temel hedeflerdir. Tip 2 diyabet, vücudun insülini etkili kullanamadığı bir durumdur. Genellikle erişkin yaşta görülür ancak son yıllarda çocuklarda da artış göstermektedir. Tüm diyabet vakalarının %90-95'ini oluşturur. Vakaların %90'ı önlenebilir özelliktedir. Yaşam tarzı değişiklikleri son derece etkilidir.

Diyabet Tipleri ve Önlenebilirlik: Diyabetin farklı türleri bulunmaktadır ve her birinin kendine özgü özellikleri vardır. Ancak en önemli nokta, Tip 2 diyabet vakalarının yaklaşık %90'ının yaşam tarzı değişiklikleri ile önlenebilir olmasıdır. Bu gerçek, koruyucu hekimlik açısından önemli bir fırsat sunmaktadır. Tip 1 diyabet, pankreasın insülin üretemediği otoimmün bir hastalıktır. Genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde başlar. Vücudun bağışıklık sistemi, pankreastaki beta hücrelerine saldırarak insülin üretimini tamamen durdurur. İnsülin tedavisi yaşam boyu zorunludur ve hastalık önlenemez niteliktedir. Gebelik diyabeti (gestasyonel diyabet) ise hamilelik sırasında ortaya çıkan bir durumdur. Genellikle doğumdan sonra düzelir, ancak anne ve bebek için çeşitli riskler oluşturabilir. Ayrıca gelecekte Tip 2 diyabet gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Gebelik diyabeti geçiren kadınların yaklaşık %50'sinde 5-10 yıl içinde

Tip 2 diyabet gelişir.

Diyabet Risk Faktörleri: Diyabet risk faktörlerini iki ana kategoride inceleyebiliriz: değiştirilemez ve değiştirilebilir faktörler. Değiştirilemez faktörler arasında genetik yatkınlık, yaş, cinsiyet ve etnik köken bulunmaktadır. Birinci derece akrabalarda diyabet varlığı riski 2-6 kat artırmaktadır. 45 yaş üstü bireylerde risk belirgin şekilde yükselir ve bazı etnik gruplarda (örneğin Güney Asyalılar, Afrika kökenli Amerikalılar) diyabet prevalansı daha yüksektir. Fazla kilo ve obezite, en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça, diyabet riski de belirgin şekilde yükselmektedir. VKİ'si 30'un üzerinde olan bireylerde risk, normal kilolu bireylere göre 7-10 kat daha fazladır. Yetersiz fiziksel aktivite, insülin direncini artırarak diyabet riskini yükseltir. Sedanter yaşam tarzı süren bireylerde risk yaklaşık 2 kat daha fazladır. Beslenme alışkanlıkları da kritik rol oynar. Yüksek kalorili, işlenmiş gıdalardan zengin, lif içeriği düşük beslenme diyabet riskini artırırken, Akdeniz tipi beslenme gibi sağlıklı beslenme düzenleri koruyucu etki göstermektedir.

Yaşam Tarzı Değişikliğinin Bilimsel Verileri: Diyabet önlemede yaşam tarzı değişikliklerinin etkinliği, çok sayıda randomize kontrollü çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmalar, ilaç tedavisinden çok daha etkili sonuçlar elde edilebileceğini göstermiştir. Diabetes Prevention Program (DPP) çalışması, bu alandaki en önemli çalışmalardan biridir. 3.234 prediyabetli bireyin katıldığı bu çalışmada, yaşam tarzı değişikliği orta düzeyde kilo kaybı (başlangıç kilosunun %5-7'si) ve haftada en az 150 dakika fiziksel aktivite içermekteydi. Sonuçlar çarpıcıydı: yaşam tarzı müdahalesi, diyabet gelişimini %58 oranında azalttı ve metformin tedavisinden (%31 azalma) çok daha etkili oldu. DPP çalışmasının 10 yıllık takip sonuçları, bu etkinin zaman içinde de devam ettiğini göstermektedir. Finlandiya Diyabet Önleme Çalışması (FDPS) ve Çin Da Qing çalışması da benzer sonuçlar vermiştir. Uusitupa ve arkadaşlarının (2019) yedi randomize kontrollü çalışmanın (N=4090) meta-analizinde, yaşam tarzı müdahaleleriyle Tip 2 diyabet riskinde %47'lik azalma saptanmıştır (RR=0,53; 95% CI: 0,41-0,67). Özellikle dikkat çekici olan, bu etkilerin uzun vadede de sürdüğü gerçeğidir. 13 yıllık medyan takip süresine sahip üç çalışmada, yaşam tarzı değişikliği yapanların diyabet riski %37 daha düşük bulunmuştur (RR=0,63; 95% CI: 0,54-0,74). Bu bulgular, diyabet önleme stratejilerinin temelini oluşturmaktadır ve erken müdahalenin yaşam boyu fayda sağladığını göstermektedir.

Kilo Kaybı, Beslenme ve Fiziksel Aktivitenin Rolleri: Yaşam tarzı müdahalelerinin üç temel bileşeni bulunmaktadır: kilo kaybı, sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite. Her birinin diyabet önlemedeki rolü bilimsel olarak kanıtlanmıştır.

Kilo Kaybı: Kilo kaybı, daha düşük Tip 2 diyabet riski ile doğrudan ilişkilidir. EDIPS çalışmasında, 3 yıl boyunca en az %5 kilo kaybını sürdürebilen bireylerde Tip 2 diyabet riski, önemli kilo değişiklikleri olmayan bireylere göre %89 daha düşük bulunmuştur. Kilo kaybı, insülin duyarlılığını artırır, beta hücre fonksiyonlarını iyileştirir ve inflamasyonu azaltır. Önemli olan, dramatik kilo kayıpları değil, sürdürülebilir kayıplardır. Başlangıç kilosunun %5-7'si kadar bir azalma bile metabolik parametrelerde belirgin düzelme sağlamaktadır.

Sağlıklı Beslenme: Doymuş yağ alımı düşük, sebze, meyve ve tam tahıllı ürünler açısından zengin sağlıklı bir diyet, özellikle fiziksel aktivite ile birleştirildiğinde Tip 2 diyabetin önlenmesinde son derece faydalıdır. Akdeniz tipi beslenme, DASH diyeti ve vejetaryen beslenme düzenleri diyabet riskini azaltmaktadır. Beslenme kalitesi, makro besin dağılımından daha önemlidir. Minimum düzeyde işlenmiş, besin değeri yoğun, yüksek lifli karbonhidrat kaynakları (1000 kcal başına en az 14 g lif) tercih edilmelidir. Tam tahıllar, baklagiller ve sebzeler düşük glisemik indeksli karbonhidrat kaynaklarıdır. Doymuş yağ oranı yüksek gıdaların (kırmızı et, tam yağlı süt ürünleri) alımı sınırlandırılmalıdır.

Fiziksel Aktivite: Haftada 150 dakika tempolu yürüyüş gibi orta yoğunlukta fiziksel aktivite, prediyabeti olan kişilerde önemli fayda sağlamaktadır. Orta yoğunlukta fiziksel aktivitenin insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve karın yağını azalttığı gösterilmiştir. DPP'de haftada en az 150 dakikalık fiziksel aktivite, Tip 2 diyabet insidansını %44 oranında azaltmıştır. Çin Da Qing çalışmasında, fiziksel aktivite Tip 2 diyabet riskini kontrole göre %47 azaltmıştır. FDPS'de ise fiziksel olarak aktif olmanın Tip 2 diyabet riskini yaklaşık %50 azaltabileceği sonucuna varılmıştır. Egzersizin etkileri yalnızca kilo kaybıyla sınırlı değildir; bağımsız metabolik faydalar da sağlamaktadır.

Genetik ve Yaşam Tarzı Etkileşimi: Diyabet gelişiminde genetik yatkınlık önemli rol oynar, ancak yaşam tarzı değişiklikleri genetik riskleri bile modüle edebilmektedir. Gestasyonel diyabet (GDM) ile ilişkili CDKAL1 ve MTNR1B genlerindeki varyantların etkilerini araştıran bir çalışma, yaşam tarzı müdahalesinin genetik etkileri nasıl değiştirdiğini incelemiştir. Sonuçlar çarpıcıdır: sağlıklı yaşam tarzı değişimi, GDM yatkınlığı olan CDKAL1 genetik varyantına sahip kadınlarda insülin direncinin iyileştirilmesinde fayda sağlayabilmektedir. Bu bulgular, "genetik kader" anlayışına meydan okumaktadır. Genetik yatkınlığı olan bireyler bile yaşam tarzı değişiklikleriyle diyabet risklerini önemli ölçüde azaltabilmektedir. Epigenetik mekanizmalar, yaşam tarzı faktörlerinin gen ekspresyonunu nasıl etkilediğini açıklamaktadır. Bu, kişiselleştirilmiş tıp ve önleyici yaklaşımlar için önemli ip uçları taşımaktadır.

Dijital Müdahaleler ve Modern Yaklaşımlar: Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte, diyabet önleme programlarının sunumu da evrim geçirmektedir. StopDia çalışması, dijital ve grup temelli yaşam tarzı müdahalelerinin etkinliğini değerlendirmiştir. Yüz yüze danışmanlığa dayalı yaşam tarzı değişikliği programlarının Tip 2 diyabetin önlenmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak dijital müdahalelerin tek başına veya grup danışmanlığıyla birlikte etkili olup olmadığı araştırılmaya devam etmektedir. StopDia çalışması, dijital müdahaleye yüksek katılım gösteren kişilerde toplam fiziksel aktivitenin daha fazla arttığını ve toplam sedanter sürenin daha fazla azaldığını göstermiştir. Dijital müdahaleye yüksek katılım ve grup temelli müdahaleye yüksek devam, beslenme kalitesinde daha büyük iyileşme sağlamıştır. Bu bulgular, hibrit modellerin (dijital + yüz yüze) potansiyelini vurgulamaktadır. Teknoloji, erişilebilirliği artırırken, insan teması motivasyon ve sürdürülebilirlik açısından kritik öneme sahiptir. Giyilebilir cihazlar, akıllı telefon uygulamaları ve tele-sağlık hizmetleri, diyabet önleme programlarının ölçeklendirilmesinde ve daha geniş kitlelere ulaşılmasında önemli fırsatlar sunmaktadır. Maliyet-etkinlik ve ulaşılabilirlik avantajları nedeniyle, dijital sağlık çözümleri gelecekte daha da önem kazanacaktır.

Bilimsel kanıtlar, Tip 2 diyabetin büyük ölçüde önlenebilir bir hastalık olduğunu açıkça göstermektedir. American Diabetes Association'ın 2025 yılı güncel kılavuzu, prediyabet veya yüksek riskli bireyler için net öneriler sunmaktadır.

- Başlangıç vücut ağırlığının en az %5-7'si oranında kilo kaybı hedefleyin ve bunu sürdürün.
- Haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta egzersiz yapın (günde 30 dakika, haftada 5 gün).
- Akdeniz tipi, düşük karbonhidrat veya DASH gibi kanıta dayalı beslenme düzenlerinden birini benimseyin.
- Tam tahıllar, baklagiller, sebze ve meyveler tüketin; işlenmiş gıdalardan kaçının.
- Düzenli uyku, stres yönetimi ve sigara içmemek gibi destekleyici davranışlar geliştirin.

Beslenme takviyelerinin (vitaminler, mineraller, bitkisel ürünler) altta yatan bir eksiklik olmadan kullanımı önerilmemektedir. Alkol tüketimi erkekler için günde en fazla 2, kadınlar için günde en fazla 1 içki ile sınırlandırılmalıdır. Şekerli içecekler yerine su tercih edilmelidir. Uyku kalitesi ve süresi (günde 7-9 saat) metabolik sağlık için kritik öneme sahiptir. Küçük, sürdürülebilir değişiklikler büyük farklar yaratır. Günlük 15 dakika yürüyüş, şekerli içecek yerine su tercihi, porsiyon kontrolü gibi basit adımlar zamanla önemli sonuçlar doğurur. Sosyal destek, aile ve arkadaşların katılımı, değişimlerin kalıcı olmasını sağlar ve motivasyonu artırır.

Diyabet, önlenebilir bir hastalıktır ve sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri yaparak riskinizi önemli ölçüde azaltabilirsiniz. Bilimsel kanıtlar, yaşam tarzı müdahalelerinin ilaç tedavisinden daha etkili olabileceğini göstermektedir. Diyabeti önlemek, diyabeti tedavi etmekten çok daha önemli ve maliyet-etkindir.

Hastanın eğitimi, tıbbi beslenme tedavisi ve düzenli egzersiz, tedavinin değişmez ögeleridir. Bireyselleştirilmiş yaklaşım, kişinin tercihlerini, kültürel özelliklerini ve yaşam koşullarını dikkate alan programlar, başarı şansını artırır. Her birey kendine uygun, sürdürülebilir değişiklikleri belirlemeli ve bu yolculukta profesyonel destek almalıdır.

Kaynaklar

1.American Diabetes Association Professional Practice Committee (2025). Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care, 48(Suppl.

1), S50-S58.

2. Diabetes Prevention Program Research Group (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. New England Journal of Medicine, 346(6), 393-403.

3.Diabetes Prevention Program Research Group (2009). 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. The Lancet, 374(9702), 1677-1686.

4.Esposito, K., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Chiodini, P., Panagiotakos, D., & Giugliano, D. (2015). A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. BMJ Open, 5(8), e008222.

5.Fedewa, M. V., Gist, N. H., Evans, E. M., & Dishman, R. K. (2014). Exercise and insulin resistance in youth: a meta-analysis. Pediatrics, 133(1), e163-e174.

6.Henson, J., Covenant, A., Hall, A. P., et al. (2024). Waking up to the importance of sleep in type 2 diabetes management: a narrative review. Diabetes Care, 47(3), 331-343.

7.Hu, F. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., et al. (2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. New England Journal of Medicine, 345(11), 790-797.

8.International Diabetes Federation (2021). IDF Diabetes Atlas, 10th Edition. Brussels, Belgium: IDF.

9.Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., et al. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. New England Journal of Medicine, 346(6), 393-403.

10. Laine, H., Saarinen, M., Rautio, N., et al. (2022). The effectiveness of digital lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care, 45(5), 1103-1113.

11. Liu, X., Johnson, S. B., Sonnenburg, J. L., et al. (2023). Physical activity and the development of islet autoimmunity and type 1 diabetes in 5-to 15-year-old children followed in the TEDDY study. Diabetes Care, 46(7), 1409-1416.

12. Penn, L., White, M., Oldroyd, J., Walker, M., Alberti, K. G., & Mathers, J. C. (2013). Importance of weight loss maintenance and risk prediction in the prevention of type 2 diabetes: analysis of European Diabetes Prevention Study RCT. PLoS One, 8(2), e57143.

13.Russo, L. M., Nobles, C., Ertel, K. A., Chasan-Taber, L., & Whitcomb, B. W. (2015). Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Obstetrics & Gynecology, 125(3), 576-582.

14.Satman, İ., Yılmaz, T., Şengül, A., et al. (2021). TURDEP-II Çalışması: Türkiye'de Diyabet, Prediyabet ve Obezite Sıklıkları. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.

15.Uusitupa, M., Khan, T. A., Viguiliouk, E., et al. (2019). Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: a systematic review and meta-analysis. Nutrients, 11(11), 2611.

16. Zhang, C., Bao, W., Rong, Y., et al. (2020). Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. Human Reproduction Update, 26(4), 524-549.

DİYABET TANISI VE TAKİBİNDE KULLANILAN TESTLERİN ÖLÇÜM TEMELLERİ

Prof. Dr Berrin İmge Ergüder
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, Ankara

Diabetes Mellitus (DM), insülin salınımı, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır.

Diyabet tanı ve takibinde kullanılan testler genel olarak Statik testler ve Dinamik testler olmak üzere ikiye ayrılır. Statik testler tek bir zaman noktasındaki ölçümleri yansıtır. Dinamik testler ile vücuda bir uyarı verilir (örneğin glukoz yüklemesi, ilaç, vs.), ardından organizmanın bu uyarıya nasıl tepki verdiği zaman içinde izlenir. Biyokimyasal olarak baktığımızda bu testlerin içeriğinde temelde aşağıda kısaca bahsedilmiş olan şu parametrelerin ölçümlerini gerçekleştirmekteyiz.

1. Plazma Glukozu (APG-Açlık Plazma Glukozu)

Ölçüm Prensibi: Kandaki glukoz düzeyi genellikle enzimatik yöntemlerle ölçülür. En yaygın kullanılan yöntemler Glukoz Oksidaz ve Heksokinaz yöntemidir.

Glukoz Oksidaz Yönteminde test prensibi: Glukoz oksijen varlığında Glukoz Oksidaz enzimi le reaksiyona girerek Glukonolakton ve H_2O_2 oluşturur. Ardından H_2O_2'nin miktarı renkli bir reaksiyonla ölçülür. Oluşan rengin spektrofotometrik ölçümünden elde edilen absorbaslar standart eğrilerden yararlanılarak konsantrasyona çevrilir.

Glukoz Oksidaz Yönteminin Reaksiyonları:

1. Glukozun oksidasyonu:

$$\text{Glukoz} + O_2 \xrightarrow{\text{Glukoz Oksidaz}} \text{Gluconik Asit} + H_2O_2$$

2. Oluşan hidrojen peroksitin renkli ürün oluşturması (yardımcı reaksiyon):

$$H_2O_2 + \text{Kromojen} \xrightarrow{\text{Peroksidaz}} \text{Renkli Ürün} + H_2O$$

Glukoz Oksidaz Yöntemi özellikle kuru kimya strip testlerde (glukometrelerde veya idrar striplerinde) yaygın olarak kullanılır.

Heksokinaz Yöntemi:

Hekzokinaz glikozun ATP tarafından glikoz-6-fosfata fosforilasyonunu katalize eder.

$$\text{Glikoz} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{HK}} \text{G-6-P} + \text{ADP}$$

Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz, NADP'nin varlığında glikoz-6-fosfatı glukonat-6-fosfata oksitler. Reaksiyon sırasında NADPH oluşum hızı glikoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

$$\text{G-6-P} + \text{NADP}^+ \xrightarrow{\text{G-6-PDH}} \text{glukonat-6-P} + \text{NADPH} + \text{H}^+$$

G6P daha sonra $NADP^+$ kullanılarak NADPH'ye dönüştürülür. NADPH artışı fotometrik olarak ölçülür. Laboratuvar ortamında genelde hekzokinaz, taşınabilir sistemlerde ise glukoz oksidaz daha uygundur.

Özellik	Hekzokinaz	Glukoz Oksidaz
Spesifite	Çok yüksek	Yüksek
Diğer maddelerden etkilenme	Düşük	Oksijen seviyesi, askorbik asit gibi ma etkileyebilir
Klinik laboratuvar	Daha çok tercih edilir	Bazı laboratuvarlarda, glukometr yaygın
Doğruluk	Yüksek	Yüksek ama çevresel faktör etkilenebilir

2. HbA1c (Glikozile Hemoglobin)

Normal erişkin hemoglobini (Hb A) dört polipeptit (2α ve 2β) zincirinden oluşur. β zincirinin N-terminal bölgesi ile glukoz arasında oluşan geri dönüşümsüz nonenzimatik glikasyon reaksiyonu sonucu HbA1c oluşur. Reaksiyonun oluşumu 2 aşamalıdır; ilk basamakta hemoglobin ile glukoz birleşerek kararlı olmayan Schiff bazı yapısını (aldimin) oluşturur, ikinci basamakta ise oluşan Schiff bazı düşük kan şekeri düzeylerinde parçalanarak ayrılırken, yüksek kan şekeri düzeylerinde Amadori yeniden düzenlenmesi ile kararlı bir ketoamin yapısındaki HbA1c'i oluşturur. Bu reaksiyon kan glukoz konsantrasyonlarına ve eritrositlerin glukoza maruz kalma süresine bağlı olarak eritrositlerin yaşam

süresi boyunca meydana gelir. Bu nedenle HbA1c ölçümü eritrosit yaşam süresi (120 gün) ile ilişkili olarak son 3 aylık glisemi düzeyleri hakkında bilgi verir. Yaş, cins, ırk ayrımının test üzerinde klinik etkisinin olmaması, günün herhangi bir saatinde yapılabiliyor olması ve testin pahalı olmaması bu testin yaygın olarak kullanımına izin verir.

Ölçüm Yöntemleri:

Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC): En yaygın yöntemdir.

İmmünoassay (Antikor tabanlı)

Kapiller elektroforez

HPLC ile HbA1c Ölçümü

Numune Hazırlığı: Hastadan alınan tam kan örneği (Mavi kapaklı EDTA'lı tüp), genellikle hemolize edilerek hemoglobin açığa çıkarılır.

Ayrım İşlemi (Kromatografi): Numune, iyon değişim kromatografisi esasına göre çalışan bir HPLC sistemine enjekte edilir. Bu sistemde, hemoglobin alt fraksiyonları (HbA0, HbA1c, HbA1a, HbA1b vb.) yük farklarına bağlı olarak sabit faza farklı bağlanma sürelerine sahiptir. HbA1c, yapısındaki glikoz ekinden dolayı farklı bir yük ve yapı kazanır; bu da onu diğer hemoglobin fraksiyonlarından ayırmaya olanak tanır.

Elüsyon ve Tespit: Hemoglobin fraksiyonları, uygun bir taşıyıcı faz (buffer) ile kolon üzerinden geçirilir ve farklı zamanlarda (retention time) elüe edilir. Her fraksiyon, kolon çıkışında bir dedektör (genellikle fotometrik dedektör, 415 nm dalga boyunda) ile tespit edilir.

Kantitatif Analiz: Elde edilen kromatogramda her hemoglobin türü bir pik (tepe) ile temsil edilir. HbA1c piki, toplam hemoglobin pikleri içinde yüzdelik olarak hesaplanır:

$$\text{HbA1c (\%)} = \left(\frac{\text{HbA1c pik alanı}}{\text{Toplam hemoglobin pik alanı}} \right) \times 100$$

Avantajları: HbA1c'yi diğer hemoglobin türlerinden yüksek duyarlılıkla ayırabilir. Interferanslara (bazı varyant hemoglobinler, üre vb.) karşı daha dirençlidir. Alt fraksiyonlar hakkında ek bilgi sunar (HbA1a, HbA1b gibi).

Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC)HbA1c birimini mmol/mol olarak bildirmiştir. HbA1c için IFCC HbA1c standardization (mmol/mol) ile DCCT HbA1c standardization (%) arasında dönüşüm yapmak için standart bir formül kullanılır:

IFCC → DCCT dönüşümü: HbA1c(%) =0.09148×HbA1c(mmol/mol) +2.152

DCCT → IFCC dönüşümü: HbA1c(mmol/mol) =10.93×HbA1c(mol) =23.5

Örnek;

53 mmol/mol (IFCC) → yaklaşık 7.0% (DCCT)

7.0% (DCCT) → yaklaşık 53 mmol/mol (IFCC)

İmmünoassay ile HbA1c Ölçümü

Numune Hazırlığı: Tam kan örneği alınır ve eritrositler hemolize edilerek hemoglobin salınır.

Antikorla Tanıma: Kullanılan antikor, sadece glikozun β-zincirindeki N-terminal valine bağlandığı HbA1c formuna özgüdür. Bu antikor, glikozile olmuş hemoglobini (HbA1c) tanır; normal hemoglobine (HbA0) bağlanmaz.

İmmün Kompleks Oluşumu: HbA1c ile antikor arasında antijen-antikor kompleksi oluşur. Bu kompleksin miktarı, özel bir dedektör sistemiyle ölçülür. Ölçüm sistemi genellikle: Turbidimetrik (bulanıklık ölçümü), Lateks partikül aglutinasyonu, Kemilüminesans ya da Enzim bağlı (ELISA benzeri) sinyallerle yapılır.

Toplam Hemoglobin Tayini: Aynı numuneden toplam hemoglobin ayrı bir reaktifle ölçülür (genellikle kolorimetrik olarak). Oran Hesabı şu şekildedir:

$$\text{HbA1c (\%)} = \left(\frac{\text{HbA1c konsantrasyonu}}{\text{Toplam hemoglobin konsantrasyonu}} \right) \times 100$$

Avantajları: Otomatik analiz sistemlerine uygundur.Yüksek örnek sayısında hızlı sonuç verir. Kullanımı kolay ve yaygın bir yöntemdir.

Dezavantajları: Hb varyantları (örneğin HbS, HbC) veya yüksek üre gibi maddeler bazı kitlerde interferansa neden olabilir. Spesifiklik, kullanılan antikorun kalitesine bağlıdır.

Kapiller Elektroforez ile HbA1c Ölçümü

Numune Hazırlığı: Tam kan örneğinden eritrositler hemolize edilerek hemoglobin açığa çıkarılır.

Elektroforetik Ayırma: Hemolizat, ince bir kapiller tüp içine yerleştirilir. Tüpün iki ucuna elektriksel potansiyel uygulanır. Hemoglobin fraksiyonları (HbA0, HbA1c, HbF, HbS vb.), farklı izoelektrik noktaları ve yük/şekil özellikleri nedeniyle kapiller tüp içinde farklı hızlarda hareket eder. Bu ayrım yük farkına ve kısmen de molekül boyutuna dayanır.

Tespit (Deteksiyon): Kapillerin sonunda, fraksiyonlar bir UV dedektörü (genellikle 415 nm) ile tespit edilir. Her fraksiyon bir pik olarak kaydedilir.

Kantitatif Analiz: HbA1c piki, kromatografik analizle belirlenir. HbA1c oranı, toplam hemoglobin fraksiyonlarına göre hesaplanır:

$$\text{HbA1c (\%)} = \left(\frac{\text{HbA1c pik alanı}}{\text{Toplam hemoglobin pik alanı}} \right) \times 100$$

Avantajları: Hemoglobin varyantlarını ayırt etmede başarılıdır (HbS, HbC, HbE, HbD gibi). HbA1c'yi yüksek özgüllükle ayırabilir. Görsel analiz sağlar (pik görüntüleri yorumlanabilir).

Dezavantajları: Donanım maliyeti yüksektir. Analiz süresi immünoassay'e göre biraz daha uzundur. Piklerin yorumlanması için kullanıcı tecrübesi gerekebilir.

HbA1c Ölçüm Yöntemleri Karşılaştırma Tablosu

Özellikler	Kapiller Elektroforez	HPLC	İmmünoassay
Temel Prensip	Elektroforez ile yük farkına göre ayırma	İyon değişim kromatografisi ile yük farkına göre ayırma	Antikor ile glikozile olmuş Hb'yi tanıma
Spesifiklik	Yüksek	Çok yüksek	Orta–yüksek (antikor kalitesine bağlı)
Hb Varyantlarından Etkilenme	Düşük (çoğunu ayırt edebilir)	Düşük (çoğunu ayırabilir ama bazı varyantlarda interferans olabilir)	Yüksek (bazı varyantlar interferansa neden olabilir)
Detaylı Fraksiyon Analizi	Evet (HbA0, HbA1c, HbF, HbS vs.)	Evet (HbA0, HbA1c, HbA1a, HbA1b vb.)	Hayır (sadece HbA1c)
Analiz Süresi	Orta (yaklaşık 5–10 dk)	Orta (genellikle 3–6 dk)	Kısa (2–3 dk, çoklu örnek için hızlı)
Kullanım Kolaylığı	Orta (bir miktar uzmanlık ister)	Orta	Yüksek (otomatik sistemlerde kolay)
Cihaz Maliyeti	Yüksek	Orta–yüksek	Düşük–orta
Klinik Uygunluk	Özellikle hemoglobinopati şüphesi olanlarda	Genel klinik kullanımda yaygın	Rutin taramalarda ve otomasyon sistemlerinde yaygın
Standardizasyon (IFCC/DCCT)	Uyumlu	Uyumlu	Uyumlu

Özetle, Kapiller Elektroforez: Hemoglobin varyantlarını ayırt etmede çok başarılıdır, ancak maliyeti ve kullanım zorluğu daha fazladır. HPLC: Hem spesifiklik hem de fraksiyon ayrımı açısından altın standart kabul edilir. İmmünoassay: Otomasyonla uyumlu, hızlı ve kolaydır ancak varyantlara karşı daha interferansa neden olabilir.

Diyabet Tanı Kriterleri
(Aşağıdaki kriterlerden sadece biri tanı için yeterlidir)

Açlık Plazma Glukozu (APG)[1,2]	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu[3] +diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2.st plazma glukozu[4,5]	≥ 200 mg/dl
HbA1c[6,7]	≥ %6.5

Prediyabet Tanı Kriterleri

	Plazma Glukozu (PG)	
Riskli Grup	Açlık (mg/dl)	Tokluk (OGTT 2.st PG (mg/dl)
Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)	100-125	
Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)		140-199
HbA1c	%5.7 - 6.4	

3. İdrarda Glukoz ve Keton Testleri

İdrar Glukozu: Normal şartlarda glomerül tarafından filtrelenen glikozun neredeyse tamamı proksimal kıvrımlı tübülde yeniden absorbe edilir. Diabetes mellitustaki hiperglisemi durumunda, glikozun tübüler taşınma kapasitesi aşılır ve idrarda glikoz

(glikozüri) görülür. Ayrıca glikozun böbrek tübülleri tarafından geri emilimi bozulduğunda hiperglisemi olmasa da glikozüri meydana gelir.

Glukoz renal eşiği (>180 mg/dL) aştığında idrara geçer. Test stripleri üzerinde bulunan glukoz oksidaz ve peroksidaz enzimi ile glukoz ölçülür. Renk değişimi olur → sonuç görsel veya dijital olarak değerlendirilir.

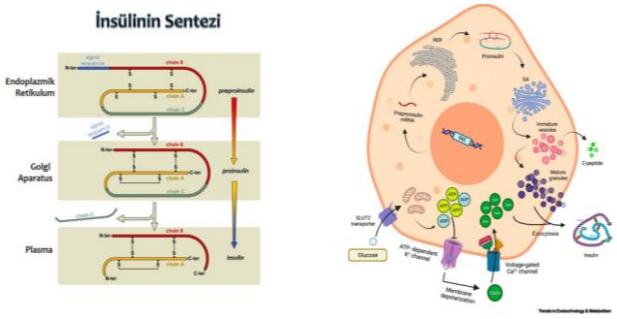
İdrar Ketonu: İdrarda keton ölçümünde en yaygın ve pratik yöntem sodyum nitroprussid esaslı strip testidir. Sodyum nitroprussid ile reaksiyona giren keton cisimleri (asetoasetat) mor renk verir. Özellikle ketoasidozda artar. Yarı-kantitatif bir sonuç verir.

Asetoasetat+Sodyum nitroprussid+Alkalin ortam→ Mor-menekşe renkli kompleks

Aseton sınırlı ölçüde reaksiyona girer. Beta-hidroksibutirat (β-HB) bu testle tespit edilemez çünkü sodyum nitroprussid ile reaksiyona girmez. İdrarda L-dopa, levodopa, mesna, bazı ilaçlar varsa yanlış pozitiflik oluşturur.

4. C-Peptid Testi

C-peptid, proinsülin molekülü içinde insülin A zincirini B zincirine bağlayan tek zincirli 31-amino asitli (AA 33-63) bir polipeptiddir. Prekürsör proinsülinin proteolitik bölünmesi iki molekül olan insülin ve C-peptid ile sonuçlanır. Her ikisi de ekimolar miktarlarda salgılanır ve portal ven aracılığıyla dolaşıma salınır. İnsülinin yarısı karaciğerde ekstrakte edilir fakat C-peptidin neredeyse hiçbir kısmı karaciğerde ekstrakte edilmez, bu nedenle C-peptidin yarı ömrü (yaklaşık 35 dakika) insülinden daha uzundur. C-peptidin 5 ila 10 kat daha yüksek konsantrasyonları periferik dolaşımda kalır ve bu düzeyler insülinden daha az dalgalanma gösterir. C-peptid dolaşımdan böbreklerle atılır ve bozunur ve bir kısmı idrarda değişmeden atılır. İdrarda konsantrasyon, serumdakine oranla yaklaşık 10-20 kat yüksektir. Biyolojik Temel: Proinsülin → İnsülin + C-peptid (eşit oranda)



C-peptid (Connecting Peptid), Proinsülinin endopeptidaz enzimleri ile parçalanması ile oluşur İnsülin ile eş miktarda C peptid salınır, karaciğerden yıkılmadan geçer, endojen insülin üretimini doğrudan gösterir.

Ölçüm Yöntemi: İmmünoassay (RIA, ELISA, "ECLIA") C-peptid'e özgü antikorlarla bağlanma sağlanır. Oluşan kompleksin sinyali ölçülerek miktar belirlenir.

Diyabetin rutin izlemesinde C-peptid testi gerekli görülmese de, uzun süreli optimum bir metabolik kontrol için çok önemli olan bireysel terapötik kararların alınmasında değerli bir araçtır.

İdrar C-peptidi, stabil glisemik kontrolü olmayan hastalarda, insüline bağımlı diabetes mellitusta İdrar C-peptid Kreatinin Oranını (UCPCR) belirlemek için β-hücresi fonksiyonunun sürekli değerlendirmesi istendiğinde veya sık kan numunesi almanın uygun olmadığı durumlarda (örn. çocuklar).

Test prensibi

Sandviç prensibi. Toplam test süresi: 18 dakika.

1. inkübasyon: 12 µL numune, biotinlenmiş monoklonal C-peptide özgü antikor ve rutenyum kompleksia) ile işaretlenmiş monoklonal C-peptide özgü antikor reaksiyona girerek bir sandviç kompleksi oluşturur.
2. inkübasyon: Streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale gelir.

Reaksiyon karışımı ölçüm hücresine aspire edilir ve burada mikropartiküller manyetik olarak elektrodun yüzeyi üzerine yakalanır. Bundan sonra bağlanmamış maddele uzaklaştırılır. Elektroda voltaj uygulanması, fotoçoğaltıcı ile ölçülen kemilüminesan emisyonunu başlatır. Sonuçlar, 2

noktalı kalibrasyonla cihaza özgü bir şekilde oluşturulan bir kalibrasyon eğrisi ile belirlenir.

5. İnsülin Ölçümü:

İnsülin, pankreas adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilen bir peptit hormonudur. İnsülin, disülfür bağlarıyla birbirine bağlanmış A ve B zincirleri olmak üzere iki polipeptit zincirinden oluşur. Ancak ilk olarak pankreas β hücrelerinde preproinsülin adı verilen tek bir polipeptit olarak sentezlenir. Preproinsülin, yeni oluşan polipeptit zincirini endoplazmik retikuluma (RER) yönlendiren 24 kalıntılı bir sinyal peptidi içerir. Sinyal peptidi, polipeptit RER lümenine taşınırken parçalanır ve proinsülin oluşur. RER'de proinsülin doğru konformasyona katlanır ve 3 disülfür bağı oluşur. Endoplazmik retikulumda bir araya gelmesinden yaklaşık 5-10 dakika sonra proinsülin, olgunlaşmamış granüllerin oluştuğu trans-Golgi ağına (TGN) taşınır. Proinsülin, prohormon konvertazlar (PC1 ve PC2) olarak bilinen hücresel endopeptidazların ve ekzoproteaz karboksipeptidaz E'nin etkisiyle olgunlaşarak aktif insüline dönüşür. İnsülin, glikozun enerji için kullanılmasına veya gelecekte kullanılmak üzere depolanması için vücudun hücrelerine girmesini sağlar. Pankreasın beta hücreleri tarafından üretilen insülin, kana salınan bir şeker türü olan glikozun hücrelere girmesini sağlayarak kandaki glikozu düşürür.

Laboratuvarımızda CLIA metodu kullanılmaktadır. İnsülin testi bir sandviç kemilüminesans immünolojik testidir. Numune (veya varsa kalibratör/kontrol), tampon, anti-İnsülin monoklonal antikoru ile kaplanmış manyetik mikroboncuklar ve anti-İnsülin monoklonal antikoru ile etiketlenmiş ABEI iyice karıştırılır ve inkübe edilir, immüno-komplekslerin sandviçi oluşturulur. Manyetik bir alanda çökeltmeden sonra, üstteki sıvı boşaltılır ve ardından bir yıkama döngüsü gerçekleştirilir. Daha sonra, kemilüminesans reaksiyonunu başlatmak için Starter1+2 eklenir. Işık sinyali, numunede (veya varsa kalibratör/kontrolde) bulunan İnsülin konsantrasyonuna orantılı olan bir fotomultiplier ile bağıl ışık birimleri (RLU) olarak ölçülür. İnsulin ölçüm yöntemleri ve birbirleri ile karşılaştırmaları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Yöntem	Kullanılan Teknoloji	Hassasiyet	Güvenlik	Kullanım Alanı
RIA	Radyoaktif antikor	Yüksek	Düşük	Araştırma (artık az kullanılır)
ELISA	Enzim – Renk değişimi	Orta-Yüksek	Yüksek	Klinik laboratuvar
CLIA	Enzim – Işık ölçümü	Yüksek	Yüksek	Klinik – Otomatik sistemler
ECLIA	Elektrokemilüminesans	Çok yüksek	Yüksek	Gelişmiş klinik lab.
IRMA	Radyoaktif – Sandwich	Yüksek	Düşük	Araştırma (az tercih edilir)

İnsülin direnci testi (HOMA-IR) , kişide insülin direnci olup olmadığını belirlemek amacıyla kullanılan bir testtir. Bu test, matematiksel bir formüldür. 8-10 saatlik açlık sonrası alınan kan şekeri ile açlık insülin düzeyi birbiri ile çarpılarak, 405'e bölünür ve HOMA-IR denilen insülin direnci düzeyi ortaya çıkar. Çıkan sonuç 2.5 üzerinde ise, kişide insülin direnci var demektir. Düzenli diyet ve ekzersiz uygulanmaz ise, kişi bir süre sonra şeker hastalığına yakalanma riski altındadır.

6. Otoantikor Testleri (Anti-GAD, ICA, IAA): Kronik ve ilerleyici bir hastalık olan Tip 1 diyabet, pankreas beta adacık hücrelerinin yıkımı ile seyreder. Bu yıkımın çoğunlukla otoimmun kökenli olduğu bilinmekle beraber, bazı vakalarda etiyoloji saptanamamaktadır. Genellikle çocukluk ya da adolesan çağda tanı konur. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) hastalığın etiyolojik kriterlere göre tip 1A (İmmun aracılı) ve tip 1B (Diyabetin ağır insülin yetersizliği ile seyreden diğer formları) olmak üzere iki ana başlıkta incelenmesini önermektedir. Diyabete özgü otoimmun göstergelerin ölçümü, tip 1A diyabetin erken tip 2 diyabetten ayırımı ve erişkinde gizli otoimmun diyabet (LADA) vakalarının tesbiti gibi durumlarda önemli yararlar sağlamaktadır. Ayrıca tip 1A diyabetin önlenmesine ilişkin çalışmalarda riskli kişilerin tespit edilmesi ve izlenmesinde otoimmun göstergelere ihtiyaç vardır. Adacık otoantikorları genellikle Tip1 diyabetin başlangıcında vardır ve değişen sürelerle kanda bulunur. Daha da önemlisi adacık otoantikorları tip1 diyabet başlangıcından aylar hatta yıllar öncesinden oluşmaktadır. Yeni başlayan Tip 1 diyabetli olgularda birçok yapıya karşı otoantikor oluştuğu saptanmıştır.

Tablo 1: Tip 1A diyabette otoantikorlar

• Karboksipeptidaz H otoantikoru • İnsulin Otoantikorları (IAA) • Proinsülin otoantikoru • ZnT8A • Anti-tirozin fosfataz antikoru (IA-2 antikoru) • Anti-fogrin antikoru (IA-2β antikoru) • Karbonik Anhidraz 2 • Kromotripsinojenle ilişkili 30-kDa pankreatik otoantikor • DNA topoizomeraz II otoantikoru • 51-kDa aromatik-L-aminoasit dekarboksilaz otoantikorları	• GADA • Aminoaçil-tRNA sentetaz otoantikorları • Glima 38 otoantikorları • GLUT 2 otoantikorları • Glikolipid otoantikorları • GM2-1 adacık gangliozid otoantikorları • Isı şok proteini otoantikorları • Adacık hücre yüzeyi otoantikorları (ICSA) • Adacık Hücre Antikoru (ICA) • Adacık hücresi spesifik 38-kDa otoantikorları • 52-kDa RIN (rat insülinoma) otoantikorları

Adacık hücre antikoru (ICA), insülin otoantikorları (IAA), anti-glutamat dekarboksilaz antikoru (anti-GAD ya da GADA), anti-tirozin fosfataz antikoru (IA-2) klinik ve araştırma konusu olarak en çok ilgi gören 4 major diyabet otoantikorudur.

Adacık Hücre Antikoru (ICA)

Adacık hücre sitoplazmasına karşı antikorlar sadece β-hücreleri ile değil α, γ, δ ve PP (pankreatik polipeptid) hücreleri ile de etkileşime girerler. Dolayısı ile ICA tek bir yapıya karşı oluşan bir antikor değil, antikor karışımıdır. Adacık hücre antikorlarının tayini indirekt immunofloresan (IF) yöntemi ile yapılır.

Yeni tanı konulan tip 1 diyabette %80-90 gibi oldukça yüksek oranda çocuk olguda ICA pozitif bulunur (12). Bir hastada ICA titresinin yüksek bulunması , halen bir miktar B hücresinin mevcut olduğunun ve bu hücrelerin destrüksiyonunun devam ettiğinin göstergesidir. Zaman içinde hedef dokunun iyice azalması ile titre düşer ve tip 1 diyabet tanısından 10 yıl sonra vakaların çok azında (<%5) ölçülebilir değerde kalır. ICA tip 1 diyabet gelişiminde önemli bir prediktif göstergedir. Test pozitif çocuklarda, 1. faz insülin yanıtı 1. persentilin altında bulunmuşsa, 5 yıl içinde tip 1 diyabet gelişme olasılığı %50 yi aşmaktadır (13). Bu nedenle, tip 1A diyabetlilerin yakınları başta olmak üzere, riskli kişilerin taranmasında ICA kullanılabilmektedir.

İnsülin Otoantikorları (IAA)

İnsülin β-hücresine spesifik otoantikordur. Yeni tanı konulan tip 1 diyabetli çocukların %50- 70'inde insülin otoantikoru (IAA) pozitif bulunur. Buna karşılık erişkin hastalarda sadece %20-30 olguda insüline karşı otoantikor vardır. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Radioimmuno assay (RIA) ya da CLIA ile tayin edilebilir. CLIA IAA testi bir sandviç kemilüminesans immünolojik testidir. Örnek (veya varsa kalibratör/kontrol), tampon ve İnsülin antijeni ile kaplanmış manyetik mikroboncuklar iyice karıştırılır ve kompleksler oluşturarak inkübe edilir. Manyetik alanda çöktürme işleminden sonra, üstteki sıvıyı boşaltın ve bir yıkama döngüsü gerçekleştirin. Daha sonra protein A ile etiketlenmiş ABEI ekleyin, manyetik alanda çöktürme işleminden sonra, üstteki sıvıyı boşaltın ve bir yıkama döngüsü daha gerçekleştirin. Daha sonra, flaş kemilüminesans reaksiyonunu başlatmak için Starter 1+2 eklenir. Işık sinyali, örnekte (veya varsa kalibratör/kontrolde) bulunan IAA konsantrasyonuna orantılı olan bir fotomultiplier tarafından bağıl ışık birimleri (RLU) olarak ölçülür.

Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikorları (GADA)

1980'li yıllarda tip 1A diyabetli vakalarda tanıdan 10 yıl sonra dahi kalıcı olabilen, 64.000 Dalton ağırlığındaki adacık protein oto-antijenine karşı antikor tanımlanmıştır. 1990 yılında bu otoantijenin gama-amino bütirik asit (GABA) sentezinde hız kısıtlayıcı bir enzim olarak bilinen ve esas olarak merkezi sinir sisteminde bulunmakla birlikte pankreas adacık hücreleri, testis, over, adrenal bez ve böbrek gibi başka bazı ekstranöronal dokularda da sentezlenen glutamik asit dekarboksilaz (GAD) olduğu anlaşılmıştır. Glutamik asit dekarboksilazın %70 aminoasit homolojisi gösteren 2 izoformu vardır: GAD65 ve GAD67. Bunlardan GAD65'e karşı antikor gelişimi diyabetli hastalarda daha sıktır. GAD65 sadece β-hücreleri değil, tüm pankreas adacık hücrelerinden ekprese edilir, dolayısı ile GADA pozitif olan hastada gelişen antikor tüm adacık hücrelerine karşıdır. Diğer otoantijenlerin aksine, GAD'ın hücresel ve hümoral immuniteyi uyardığına dair kanıtlar vardır. Dolayısı ile GAD'ın tip 1A diyabette bir gösterge olmasının ötesinde etiyolojik bir faktör olduğuna inanılmaktadır.

GADA ölçümü RIA, ELISA veya CLIA ile yapılabilir. Son yıllarda geliştirilen, GAD65'e karşı antikorların ölçüldüğü GAD65 testi CLIA metodu bir sandviç kemilüminesans immünolojik testidir. Örnek (veya varsa kalibratör/kontrol), tampon, saflaştırılmış GAD65 antijeni ile kaplanmış manyetik mikroboncuklar iyice karıştırılır ve inkübe edilerek antikor-antijen kompleksleri oluşturulur; manyetik alanda çöktürme işleminden sonra, üstteki sıvı boşaltılır ve bir yıkama döngüsü gerçekleştirilir. Daha sonra SPA ile etiketlenmiş ABEI eklenir ve sandviç kompleksleri oluşturmak üzere inkübe edilir, manyetik alanda çöktürme işleminden sonra,

üstteki sıvı boşaltılır ve bir yıkama döngüsü daha gerçekleştirilir. Daha sonra, kemilüminesans reaksiyonunu başlatmak için Starter 1+2 eklenir. Işık sinyali, örnekte (veya varsa kalibratör/kontrolde) bulunan GAD65 konsantrasyonuna orantılı olan bir fotomultiplier tarafından bağıl ışık birimleri (RLU) olarak ölçülür.

Adacık stoplazmik antikorlarına benzer şekilde, yeni tanı tip 1A diyabetlilerin %70-80 gibi önemli bir kısmında GADA pozitif bulunur. Bununla birlikte normal populasyonda bulunma oranı ICA'ya kıyasla daha fazladır (%2-3). Bu nedenle GADA prediyabetik dönemde ICA kadar sensitif prediktif değer taşır, ancak ICA daha spesifiktir.

GADA'nın tip 1A diyabet başlangıcından sonra uzun süre persiste etmesi, retrospektif tanıda, özellikle tanıdan birkaç yıl sonra insüline ihtiyaç gösteren geç başlangıçlı tip 1A diyabet (LADA: latent autoimmune diabetes in the adult, erişkinde gizli otoimmun diyabet) olgularında önemli avantaj sağlar. Tekrarlanabilir olması ve daha az fluktuasyon göstermesi testin diğer üstünlükleridir.

Anti-tirozin Fosfataz (IA-2) ve Anti-fogrin (IA-2β) Antikorları

Anti-tirozin fosfataz (IA-2), pankreastaki insülin üreten beta hücrelerinde bulunan bir proteine karşı gelişen otoantikorlardır. Bu protein, IA-2 protein olarak bilinir ve aslında bir tür tirozin fosfataz benzeri enzimdir. Bu antikorların kanda bulunması, bağışıklık sisteminin pankreas beta hücrelerine saldırdığını gösterir. Bu durum en çok Type 1 Diabetes ile ilişkilidir. Daha nadiren erişkin başlangıçlı otoimmün diyabet (LADA) durumunda görülebilir. IA-2 antikoru testi genellikle; diyabet tipini ayırt etmek (Tip 1-, Tip 2), risk altındaki kişilerde otoimmün süreci değerlendirmek, diğer adacık otoantikorlarıyla birlikte (GAD, insülin antikorları gibi) incelemek için istenir. Klinik önemi; pozitif olması, beta hücre hasarının daha hızlı ilerleyebileceğini düşündürebilir. Genellikle hastalığın erken dönemlerinde daha sık pozitiftir.Tek başına değil, diğer otoantikorlarla birlikte yorumlanır.

IA-2 antikorları ölçümünün GADA'ya göre daha az, IAA'ya göre daha yüksek duyarlılık gösterdiği bilinmektedir. Yeni tanı tip 1 diyabette; çocukluk çağındaki olgularda %60-70, erişkinlerde %30-50 oranında pozitif bulunur (Tablo 2). IA-2 antikorları, rezidüel β-hücre fonksiyonu hakkında fikir verir. Yüksek titrasyonlar hızlı progresyon göstergesidir. IA-2 antikorunun hastalığa daha spesifik olduğu bilinmekte, adolesan ve erişkinlerde tip1A diyabet gelişme riskini en iyi gösteren otoimmun gösterge olduğu kabul edilmektedir.

Anti-fogrin antikorları, IA-2'ye benzer şekilde, protein tirozin fosfataza benzer bir proteindir ve yine nörosekretuvar hücrelerde eksprese edilir. IA-2β'ya karşı antikor varlığında hemen hemen her zaman IA-2'ye karşı da antikor bulunmakla beraber, bunun tersi doğru değildir, tip 1A diyabetli hastalardan IA-2 antikoru pozitif bulunanların %10'unda IA-2β negatiftir. Bu nedenle ikisinin birden taranması yerine IA-2'ye karşı antikor bakılması yeterli kabul edilmektedir.

Tablo2: Tip 1 diyabet tanısı konulan hastalarda tanı konulduğu sırada diyabete yönelik otoantikorların pozitif bulunma oranları

Otoantikor	Çocuk Prevalans (%)	Erişkin Prevalans (%)
GADA	70-80	70-80
IA-2 antikoru	60-70	30-50
IAA	50-70	20-30
ICA	80-90	70-80

Tablo3: Tip 1 diyabet teşhisinde 4 major otoantikorun sensitivite ve spesifiteleri

	Sensitivite (a)	Spesifite
ICA	%70-%80	>%99
GADA	%70-%80	%97-%98
IA-2	%60	%97-%98
IAA	%60 (b)	%95

(a) Yeni başlangıçlı Tip1DM hastalarında görülme sıklığı.

(b) Bu değer çocuklar içindir; IAA yetişkinde nadir görülür.

Ölçüm Yöntemi:

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay): Antikor-antijen bağlanması enzimatik renk değişimiyle saptanır.

(Kemilüminesans): Kimyasal bir reaksiyon sonucu

ışık oluşması prensibine dayanır. Reaksiyon sırasında oluşan uyarılmış durumda bir molekül, temel hale dönerken ışık (genellikle görünür veya ultraviyole) yayar.

İmmünofloresans: Antikorların varlığı floresan işaretleyicilerle görülür.

7. Böbrek Fonksiyon Testleri (Mikroalbüminüri, Kreatinin, GFR)

Mikroalbüminüri: İdrarda albüminin küçük miktarlarını saptar (30–300 mg/gün). ELISA veya nefelometrik yöntemlerle ölçülür.

Serum Kreatinin: Kreatinin kas yıkımı sonucu oluşur; böbrekten atılır. Yüksekse GFR düşüktür.GFR (Glomerüler Filtrasyon Hızı): Genellikle MDRD veya CKD-EPI formülleri ile hesaplanır. Kreatinin, yaş, cinsiyet, kilo gibi parametreler kullanılır.

8. Lipid Profili (LDL, HDL, Trigliserit)

Ölçüm Prensibi: Enzimatik reaksiyonlar ve kolorimetrik analiz temel alınır.

Trigliserit → Gliserol + Yağ asidi → Gliserol kinaz → NADPH üretimi → ölçüm

LDL genellikle Friedewald formülü ile hesaplanır: LDL = Total Kolesterol – HDL – (Trigliserit / 5). Bu formül Trigliserit 400 mg/dL'den düşükse geçerlidir.

Kaynaklar:

1. Tietz Texbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns. Fifth Edition Diabetes Mellitus 1415-1456

2. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet tanı ve Tedavi Rehberi 2019.

PİOGLİTAZON: GÜNCEL LİTERATÜR IŞIĞINDA DOĞRU KULLANIM ENDİKASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Prof. Dr. Ceyla Konca Değertekin
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji BD, Ankara

Tip 2 diyabet yönetimi, günümüzde sadece glisemik kontrolü hedeflemenin ötesine geçerek, organ koruyucu ve kardiyovasküler risk azaltıcı stratejileri kapsayan bütüncül bir yaklaşımı gerektirmektedir. Bu nedenle, tedavide kullanılan tüm ajanların bu çerçevede değerlendirilmesi tedavi planlamasının temelini oluşturmalıdır.

Oral antidiyabetik ajanlardan pioglitazon, insülin duyarlılığını artıran temel bir ajan olarak uzun süredir klinik uygulamada yer almaktadır (1). Thiazolidinedion (TZD) sınıfının bir üyesi olan bu ilaç, periferik dokularda insülin direncini azaltıp glikoz kullanımını artırarak antihiperglisemik etki göstermenin yanı sıra, lipid profilini iyileştirmesi ve inflamasyonu azaltması gibi etkileriyle özellikle makrovasküler komplikasyonların ikincil önlenmesinde potansiyel bir rol üstlenmektedir (2,3). Geçmişteki güvenlik tartışmaları ve kullanım kısıtlamalarına rağmen, güncel literatür pioglitazonun uygun hasta seçimi ile olumsuz etkiler azaltılarak tedavi başarısının artırılabileceğini göstermektedir.

Pioglitazonun Etki Mekanizması

Thiazolidinedionların antidiyabetik etkisi, başta kas, adipöz doku ve karaciğer olmak üzere periferik dokularda insülin duyarlılığını artırmaları ile ilişkilidir. Her ne kadar mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olsa da bu etkilerin, nükleer bir reseptör olan "peroksizom proliferatör aktive edici reseptör" (PPAR) aktivasyonu yoluyla gerçekleştiği bilinmektedir. PPAR aktivasyonu, glukoz ve lipid metabolizması ve enerji dengesi ile ilişkili çok sayıda genin transkripsiyonunu düzenleyerek bazı genlerin ekspresyonunu artırırken bazılarını baskılamaktadır.

Pioglitazon, temel etkisini PPAR-γ aktivasyonu yoluyla gösterir (4). Bu reseptörler adipoz doku, kas ve karaciğer gibi insülin duyarlı dokularda yaygın olarak eksprese edilir (2). Reseptör aktivasyonu, GLUT4 gibi glukoz taşıyıcılarının ekspresyonunu artırarak periferik glikoz alımını arttırır ve karaciğerden endojen glikoz üretimini baskılar (5). Bu süreçler, insülin sinyal yolaklarının iyileştirilmesi ve yağ asidi düzeylerinin düşürülmesiyle ilişkilidir (6-8). Pioglitazon, adipositlerde yağ asidi alımını ve depolanmasını artırırken, lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini yükselterek trigliseridlerin yıkımını destekler. Ayrıca, apolipoprotein C-III düzeylerini düşürüp apolipoprotein A-I ve II'yi artırarak lipoprotein metabolizmasını olumlu yönde düzenler. Sonuç olarak HDL kolesterol artarken trigliserid seviyeleri azalır ve LDL partikül yapısında daha az aterojenik değişiklikler gözlenir (9-11).İnflamatuar mediatörlerin baskılanması ve adiponektin seviyelerinin yükseltilmesi, ilacın anti-aterojenik ve vasküler koruyucu etkilerinine katkıda bulunan mekanizmalardır (4).

Thiazolidinedionlar, PPAR-γ ve PPAR-α üzerindeki etkileri bakımından farklılık göstermektedir. Roziglitazon selektif bir PPAR-γ agonisti iken, pioglitazon kısmen PPAR-α üzerinde de etki göstermekte (fibratlara benzer şekilde) ve bu durum, iki ajan arasında lipid profili ve kardiyovasküler sonuçlar noktasındaki farklılıkları kısmen açıklayabilmektedir.

Pioglitazonun glukolipotoksisiteyi azalttığına dair kanıtlar mevcuttur; ilacın, kronik yüksek glukoz ve serbest yağ asidi düzeylerinin neden olduğu beta hücre disfonksiyonunu ve apoptozu azalttığı gösterilmiştir. Pioglitazon, mitokondriyal fonksiyonları iyileştirerek reaktif oksijen türlerinin üretimini azaltmakta ve böylece beta hücrelerinde oksidatif stresi düşürerek glukolipotoksisitenin olumsuz etkilerini engellemektedir (12). Bu etkiler, pioglitazonun beta hücre fonksiyonunu koruyarak diyabet progresyonunu yavaşlatmada potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Monoterapi olarak kullanıldığında, A1c'de beklenen azalma yaklaşık 0.5-1.4 düzeyindedir. Tüm antihiperglisemik ajanlarla birlikte uygulanabilir. Hipoglisemi riski düşüktür, maliyeti uygundur ve diğer oral antidiyabetiklere kıyasla etkinliğini daha

uzun süre koruyabilir; bu nedenle tedavi başarısızlığının ve insüline geçişin daha geç ortaya çıkması beklenir. Bu özellik, pioglitazonun pankreatik beta hücre rezervinin korunmasına olan etkisiyle ilişkilendirilmektedir(13).

Bu noktada neden diyabet kılavuzlarında ikinci hatta üçüncü basamak tedavi olarak yer bulmaktadır. Bunu daha iyi anlamak için TZD' lerin karanlık tarihine kısaca bir bakalım.

Kullanım Tarihçesi ve Gelişimi

TZD sınıfı, ilk üyesi olan troglitazonun 1997 yılında piyasaya sunulmasının ardından, karaciğer toksisitesi nedeniyle 2000 yılında geri çekilmesi nedeniyle ciddi bir güvenlik sarsıntısı yaşamıştır (14). Bunu takiben 1999 yılında piyasaya çıkan roziglitazon, 2007 yılına kadar yaygın olarak kullanılmış ancak 2007'de yayımlanan bir meta-analiz, ilacın miyokard enfarktüsü ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskinde artış ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (15). Bu bulgular üzerine U.S. Food and Drug Administration (FDA) Kasım 2007'de ilaca kardiyovasküler risk uyarısı eklemiş, 2010 yılında ise kullanımını kısıtlamıştır. Bununla birlikte, 2012 yılında RECORD çalışması sonuçlarının yayımlanmasıyla belirgin bir kardiyovasküler zarar gösterilememiş ve kısıtlamalar kaldırılmıştır (16). Buna rağmen devam eden güvenlik kaygıları nedeniyle roziglitazon, FDA onayı sürmesine karşın Amerikan pazarından çekilmiştir. Avrupa'da da benzer şekilde European Medicines Agency 2008 yılında kardiyovasküler hastalık öyküsü olan bireylerde kullanımını kontrendike olarak değerlendirmiş, 2010 yılında ise risklerin faydalardan fazla olduğu gerekçesiyle ilacın satışını askıya almıştır.

Bu gelişmeler, TZD sınıfının güvenlik profilinin sorgulanmasına yol açmıştır. Pioglitazon her ne kadar daha güvenli bir alternatif olarak geliştirilmiş olsa da, roziglitazon için bildirilen kardiyovasküler riskler ve pioglitazon ile ilişkili olabileceği öne sürülen mesane kanseri ve kırık riski, ilacın klinik kullanımını zaman zaman sınırlamıştır (17). Nitekim 2011 yılında Fransa ve Almanya gibi bazı ülkeler, özellikle mesane kanseri riskine yönelik artan endişeler nedeniyle pioglitazon kullanımını geçici olarak askıya almıştır (17). Bu kararlar, verilerin sınırlı olduğu ve epidemiyolojik çalışmaların olası bir risk ortaya koyduğu dönemde ihtiyatlı bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir(18). Ancak daha sonraki geniş ölçekli kohort çalışmaları ve uzun dönem takip verileri, mesane kanseri riskine ilişkin endişelerin abartılı olabileceğini göstermiştir (19). Böylelikle pioglitazonun özellikle makrovasküler olayların ikincil önlenmesindeki belirgin faydaları, ilacın kılavuzlara tekrar dönmesini sağlamıştır (4).

Pioglitazonun Kardiyovasküler Olaylar Üzerine Etkileri

PROactive çalışması, pioglitazonun kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkilerini inceleyen en kapsamlı araştırmalardan biridir (20). Bu çalışmada primer sonlanım noktası olarak tanımlanan majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE: tüm nedenlere bağlı mortalite, non-fatal miyokard enfarktüsü, inme, akut koroner sendrom, koroner veya periferik revaskülarizasyon ve majör amputasyon) açısından pioglitazon grubunda anlamlı bir azalma saptanmamıştır.Buna karşın, ana sekonder sonlanım noktası olan kardiyovasküler ölüm, non-fatal miyokard enfarktüsü ve inme birleşik sonlanımında anlamlı bir risk azalması gösterilmiştir. Bu faydanın özellikle önceden kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunan tip 2 diyabet hastalarında daha belirgin olduğu bildirilmiştir (21,22). Alt grup analizlerinde, daha önce inme geçiren bireylerde yeniden inme riski (%5,6'ya karşı %10,2; HR: 0,53) anlamlı olarak azalırken, daha önce inme öyküsü olmayanlarda benzer bir koruyucu etki gözlenmemiştir (23). Benzer şekilde, önceden miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda yeniden enfarktüs riski de (%5,3'e karşı %7,2; HR: 0,72) azalmıştır. Ayrıca pioglitazon tedavisinin HDL kolesterol düzeylerinde artış, trigliserid düzeylerinde azalma ve kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı düşüş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(24).

PROactive çalışması'nın 2016 yılında yayımlanan 10 yıllık takip verileri, başlangıçta sekonder sonlanım noktalarında gözlenen bu risk azalmasının kalıcı olmadığını göstermiştir. Çalışma sonlandıktan sonra pioglitazon tedavisinin kesilmesiyle bu faydanın zamanla ortadan kalktığı ve sonuçların plasebo grubuna benzer hale geldiği bildirilmiştir. Bu bulgular, gözlenen koruyucu etkinin sürdürülebilmesi için tedavinin devamlılığının gerekli olabileceğine işaret etmektedir(25).

PROactive çalışması, birçok açıdan tartışılmış ve metodolojik yönleri nedeniyle eleştirilmiş bir çalışmadır. Özellikle çalışma tasarımı ve istatistiksel yaklaşım bağlamında; primer sonlanım noktasının heterojen ve çok sayıda parametre içerecek şekilde geniş tanımlanması (farklı vasküler yataklara ait ve bir kısmı hastalık, bir kısmı müdahale ile ilişkili bileşenlerin birlikte değerlendirilmesi), sonlanım noktalarında çalışma sürecinde değişiklikler yapılması ve sessiz miyokard enfarktüslerinin sekonder sonlanım analizlerinden çıkarılması gibi unsurlar önemli eleştiri konuları olmuştur. Primer sonlanım noktasında anlamlı fark saptanmamış olmasına karşın sekonder sonlanım noktalarının ön plana çıkarılması ve başlangıçta tanımlanmamış bazı alt grup analizlerinin sonradan raporlanması da metodolojik tartışmaları artırmıştır. Ayrıca kardiyak, serebral ve periferik damar yataklarının tümünü kapsayan geniş kapsamlı bir primer sonlanım öngörüsünün seçilmiş olması da eleştirilen bir diğer noktadır. Bu eleştiriler, PROactive çalışmasının sonuçlarının yorumlanmasında temkinli olunması gerektiğinini ortaya koymaktadır. Çalışmada tartışmasız olan konular ise mortalitede artış gözlenmemesine karşın, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış riskinde anlamlı artış görülmesidir. Ayrıca kilo artışı ve ödemin de pioglitazon grubunda daha sık görüldüğü bildirilmiştir(26-30).

Primer korunma açısından pioglitazonun etkisini değerlendiren TOSCA.IT çalışmasında ise üçlü MACE bileşeni üzerinde anlamlı bir fayda gösterilememiştir(31).

Literatürde pioglitazonun kardiyovasküler faydası konusunda farklı sonuçlar bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu bağlamda, 19 randomize kontrollü çalışmanın (RCT) dahil edildiği ve toplam 16.930 hastayı kapsayan bir meta-analizde, pioglitazon tedavisinin mortalite, miyokard enfarktüsü ve inme riskinde yaklaşık %18 oranında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(32). Söz konusu faydanın özellikle bir yıllık tedavi sonrasında belirgin hale geldiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, kalp yetmezliği gelişimi pioglitazon grubunda %41 oranında daha yüksek bulunmuş (HR: 1,41; %95 GA: 1,14–1,76; p=0,002) fakat kalp yetmezliğine bağlı mortalitede anlamlı bir artış saptanmamıştır. Bu meta-analizde incelenen verilerin önemli bir kısmının PROactive çalışması kaynaklı olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır.

IRIS çalışması, diyabetik olmayan ancak insülin direnci tespit edilen bireylerde pioglitazonun kardiyovasküler etkilerini inceleyen güncel bir araştırmadır. Son 180 gün içinde iskemik inme veya geçici iskemik atak (TİA) geçiren 3876 hasta, pioglitazon veya plasebo grubuna randomize edilmiştir. Ortalama 4,8 yıllık takip sürecinde, pioglitazon tedavisi inme ve miyokard enfarktüsü birleşik sonlanımında %24 oranında risk azalması ile ilişkili bulunmuştur. Sekonder analizlerde, tek başına inme riskinde yaklaşık %25 oranında azalma saptanmıştır. Özellikle iskemik inme riskinin azaldığı, hemorajik inme riskinde ise değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Böylece pioglitazonun yalnızca diyabetiklerde değil, insülin direnci olan bireylerde de iskemik inmenin tekrarlama riskini azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra pioglitazon tedavisinin diyabete progresyon riskini %52 oranında azalttığı bildirilmiştir. Güvenlik açısından değerlendirildiğinde ise kilo alımı ve ödemin pioglitazon grubunda daha sık görüldüğü, ancak kalp yetmezliği ve buna bağlı hastaneye yatış oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiştir (33,34).

Periscope çalışması, pioglitazonun koroner ateroskleroz üzerindeki etkilerini intravasküler ultrasonografi ile göstermiştir. Bu çalışmada, pioglitazonun koroner arterlerde plak hacmini azalttığı ve stabilize ettiği gösterilmiştir (35) Bu sonuçlar, pioglitazonun aterosklerotik plak stabilizasyonunda potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Pioglitazonun ateroskleroz üzerindeki bu olumlu etkileri, kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetiminde ilacın potansiyel faydasını desteklemektedir. Bu etkiler, özellikle yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda tedavi stratejilerinin belirlenmesinde dikkate alınmalıdır.

Pioglitazonun ödem ve kalp yetmezliği üzerine etkileri

Pioglitazon kullanımı ile ilişkili en önemli yan etki sıvı retansiyonu ve buna bağlı periferik ödemdir (36). Nitekim böbrekte, özellikle toplayıcı tübül hücrelerinde belirgin olmak üzere PPAR-γ ekspresyonu mevcuttur. Bu reseptörün aktivasyonu, epitelyal sodyum kanalları (ENaC) aracılığıyla sodyum geri emilimini artırmakta ve sonuçta sıvı retansiyonuna yol açmaktadır(37).

Klinik çalışmalarda, TZD kullanan hastalarda periferik ödem sıklığının %4–6 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu yan etki, özellikle başlangıçta ödemi olan hastalarda, kadınlarda, böbrek yetmezliği bulunan bireylerde ve diyastolik disfonksiyonu olan olgularda daha sık görülmektedir. Ödem gelişimi ilaç dozuyla ilişkilidir ve insülinle birlikte kullanım durumunda risk artmaktadır (38) (39). Bu nedenle, riskli hasta gruplarında daha dikkatli bir yaklaşım benimsenmeli ve doz titrasyonu mümkün olduğunca yavaş (genellikle 1–3 ay içinde) yapılmalıdır. Gelişen ödemin yönetiminde tuz kısıtlaması, toplayıcı tübüller üzerinde etkili diüretiklerin (örneğin spironolakton veya triamteren) kullanımı ve gerektiğinde doz azaltımı önerilmektedir. Bu önlemlere rağmen klinik yanıt alınamayan durumlarda ise pioglitazon tedavisinin kesilmesi uygun olacaktır.

Pioglitazon kullanımının klinik kalp yetmezliği gelişimi ile ilişkili olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir(40). PROactive çalışmasının alt grup analizinde, pioglitazon grubunda ciddi kalp yetmezliği gelişiminin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır; ancak kalp yetmezliğine bağlı mortalitede artış gözlenmemiştir. Kalp yetmezliği bulunan hastalarda ise pioglitazon kullananlarda tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha düşük olduğu bildirilmiştir (%26,8'e karşı %34,3; p = 0,1338)(41). Ancak bu bulgunun yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır. Zira çalışmaya yalnızca NYHA sınıf I kalp yetmezliği olan hastalar dahil edilmiş olup, daha ileri evre kalp yetmezliği bulunan bireyler çalışma dışında bırakılmıştır. Bu durum, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlayan önemli bir metodolojik kısıtlılık olarak değerlendirilmelidir.

T2DM hastalarında kalp yetmezliği gelişiminin mortaliteyi artırması beklenirken, pioglitazon tedavisi ile kalp yetmezliği insidansında artış gözlenmesine rağmen mortalitede belirgin bir yükselme izlenmemesi paradoksal gibi durmaktadır. Bu durumun olası açıklamalarından biri, pioglitazonun miyokard kontraktilitesi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) üzerinde olumsuz bir etki oluşturmamasıdır; mevcut veriler ilacın doğrudan sistolik fonksiyonu bozmadığını düşündürmektedir (42). Gelişen kalp yetmezliği tablosunun, primer olarak diyastolik disfonksiyon zemininde ortaya çıkan sıvı retansiyonuna bağlı volüm yüklenmesi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Bu nedenle FDA sınıf III–IV kalp yetmezliği olan hastalarda pioglitazon kullanımını kontrendike değerlendirmekte olup, NYHA sınıf I–II hastalarda ise düşük doz ve dikkatli izlemle kullanım önerilmektedir; Avrupa kılavuzları ise kalp yetmezliği bulunan hastalarda pioglitazon kullanımını genellikle önermemektedir (40).

Son dönemde öne çıkan yaklaşımlardan biri, pioglitazon ile SGLT2 inhibitörlerinin kombinasyonudur. Bu yaklaşımın, pioglitazonun insülin duyarlılığını artırıcı etkileri ile SGLT2 inhibitörlerinin kardiyovasküler ve renal faydalarını bir araya getirirken, sıvı retansiyonu ve kilo artışı gibi yan etkileri dengeleyebileceği öne sürülmektedir. Nitekim dört randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, SGLT2 inhibitörü eklenmesinin glisemik kontrolde iyileşme, kilo kaybı ve kan basıncında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(43). Bununla birlikte, bu kombinasyonun kalp yetmezliği ve mortalite üzerindeki etkilerine ilişkin veriler halen sınırlı olup, bazı analizlerde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Pioglitazonun kilo alımı üzerine etkisi

Pioglitazon tedavisi, genellikle 2-5 kg arasında değişen doz bağımlı bir kilo artışı ile karakterizedir (36). Kilo artışı çoğunlukla tedavinin ilk aylarında belirginleşmekte, yaklaşık 30. haftaya kadar devam etmekte ve sonrasında plato eğilimi göstermektedir. Gözlenen kilo artışının bir kısmı sıvı retansiyonuna bağlıdır. Nitekim sınırlı sayıda hastayı içeren bir çalışmada, 12 hafta süreyle 45 mg pioglitazon verilen bireylerde ortalama 3,1 kg kilo artışı saptanmış; bu artışın yaklaşık 2,4 kg'lık (%75) kısmının sıvı tutulumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(44).

Pioglitazon kullanımıyla ortaya çıkan kilo artışı yalnızca sıvı retansiyonu ile açıklanamaz; yağ dokusunda da belirgin bir artış söz konusudur. TZD'lere bağlı yağ kütlesindeki artışın birden fazla mekanizması bulunmaktadır. Santral sinir sisteminde PPAR-γ aktivasyonu, hayvan modellerinde iştah artışı ve artmış adipozite ile ilişkilendirilmiştir. İnsanlarda ise bu ajanlar, yağ depolanmasını artıran genlerin ekspresyonunu uyararak adipogenez sürecini desteklemektedir(45). Ayrıca yeni adiposit oluşumunu (adiposit proliferasyonu/diferansiyasyonu) teşvik ederler(46). Dikkat çekici bir diğer nokta, yağ dağılımındaki değişimdir. Pioglitazon tedavisi ile

subkutan yağ dokusunda artış olurken, viseral/subkutan yağ oranında azalma gözlenmektedir. Bu durum, toplam yağ kütlesi artmasına rağmen metabolik açıdan daha "olumlu" bir yağ dağılımına işaret etmektedir(47). İlginç olarak, TZD tedavisi ile ilişkili kilo artışının, glisemik kontrolün iyileşmesi ile paralellik gösterebildiği; özellikle HbA1c düzeyindeki düşüş ile pozitif korelasyon sergileyebildiği bildirilmiştir(48).

Pioglitazonun karaciğer yağlanması üzerine etkileri

Pioglitazon, metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD) tedavisinde umut verici sonuçlar sunmaktadır.Birçok çalışmada pioglitazon tedavisi ile hepatik steatoz, inflamasyon ve hepatoselüler balonlaşmada belirgin azalma gösterilmiştir. Literatürde, özellikle pioglitazon başta olmak üzere TZD'lerin MASH hastalarında biyokimyasal ve histolojik parametreleri iyileştirdiği bildirilmiştir (49). Dört randomize kontrollü çalışmayı (n=334) içeren bir meta-analizde, TZD tedavisinin plaseboya kıyasla hepatik histolojik bulgularda anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir; balonlaşma (OR: 2,1; %95 GA: 1,3–3,4), lobüler inflamasyon (OR: 2,6; %95 GA: 1,7–4,0) ve steatoz (OR: 3,4; %95 GA: 2,2–5,3) üzerinde belirgin olumlu etkiler saptanmıştır. Buna karşın, analizlerde hepatik fibrozis üzerinde anlamlı bir iyileşme gösterilememiştir. Yalnızca pioglitazon kullanılan çalışmalara odaklanıldığında, fibroziste plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme (OR: 1,7; %95 GA: 1,0–2,8) bildirilmiştir(50). Bununla birlikte, büyük ölçekli çalışmaların çoğunda pioglitazon monoterapisinin fibrozis üzerine etkisi sınırlı bulunmuştur ve bu nedenle kılavuzlarda genel görüş, fibrozis üzerindeki etkinin net olmadığı yönündedir. Ayrıca pioglitazon ile sağlanan histolojik iyileşmenin klinik olarak anlamlı hale gelebilmesi için uzun süreli tedavinin gerekli olabileceği, tedavinin kesilmesi durumunda elde edilen kazanımların geri dönebileceği de bildirilmiştir.

Mevcut kanıtlar doğrultusunda genel yaklaşım; MASH olup diyabeti olmayan bireylerde, histolojik faydalar gösterilmiş olsa dahi, uzun dönem kullanımda ortaya çıkabilecek yan etkiler nedeniyle pioglitazon kullanımının rutin olarak önerilmemesi yönündedir. Buna karşılık, MASH ile birlikte diyabet varlığında, pioglitazonun glisemik kontrole katkısı da göz önünde bulundurularak tedaviye eklenebileceği belirtilmektedir. Bu durumda da hasta seçiminin dikkatli yapılması ve tedavinin, önerilen birinci basamak ajanların (özellikle metformin) ardından değerlendirilmesi önerilmektedir. Nitekim American Diabetes Association kılavuzlarında da pioglitazon, MASLD/MASH varlığında genellikle ikinci veya üçüncü basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Pioglitazonun mesane kanseri riski üzerine etkileri

Mesane kanseri riski, pioglitazonun en çok tartışılan yan etkilerinden biridir. Bu ilişki ilk olarak gözlemsel çalışmalarda dikkat çekmiş olmakla birlikte, bu konuda mevcut literatür halen tartışmalıdır ve kesin bir nedensellik ilişkisi ortaya konulamamıştır.

Epidemiyolojik veriler ve bu verilerden yapılan güncel meta-analizler, uzun süreli ve yüksek doz kullanımlarda küçük bir risk artışı olabileceğini düşündürse de, birçok geniş çaplı çalışma bu ilişkiyi kesin olarak doğrulamamaktadır. Klinik veriler incelendiğinde, PROactive çalışması kapsamında pioglitazon grubunda plaseboya kıyasla daha fazla mesane kanseri vakası bildirilmiş (14'e karşı 6 vaka), ancak detaylı analizlerde bu vakaların büyük kısmının tedavinin erken döneminde ortaya çıktığı ve hastaların çoğunda sigara öyküsü, aile öyküsü veya önceden mevcut tümör gibi risk faktörlerinin bulunduğu saptanmıştır. Bu nedenle söz konusu bulguların doğrudan tedaviye atfedilemeyeceği düşünülmüştür(12).

Bu belirsizlik üzerine U.S. Food and Drug Administration tarafından talep edilen 10 yıllık prospektif gözlemsel çalışmada, pioglitazon kullanan tip 2 diyabet hastalarında mesane kanseri riskinde anlamlı bir artış saptanmamış (HR: 1,06; %95 GA: 0,89–1,26) ve analizlerde doz ile kullanım süresi de dikkate alınmıştır(51). Bununla birlikte, aynı dönemde yayımlanan çok sayıda çalışma çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. İki randomize kontrollü çalışma ve 20 gözlemsel çalışmayı içeren bir meta-analizde, düşük düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı bildirilmiş; bu artışın doz ve tedavi süresi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (RKÇ için OR: 1,84; %95 GA: 0,99–3,42; gözlemsel çalışmalar için OR: 1,13; %95 GA: 1,03–1,25)(52). Bu analizlerin, metodolojik açıdan heterojen çalışmaların birlikte değerlendirilmesine dayanması nedeniyle sonuçların yorumlanması tartışmalıdır. Daha güncel veriler incelendiğinde,

IRIS Trial kapsamında mesane kanseri riskinde artış saptanmamış; ayrıca geniş ölçekli popülasyon temelli bazı çalışmalarda da pioglitazon ve roziglitazon kullanımı ile mesane kanseri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir(53).

Sonuç olarak, pioglitazon ile mesane kanseri arasındaki ilişki kesin olarak netleştirilememiş olup, mevcut veriler heterojen ve çelişkilidir. Olası bir risk artışı söz konusu ise dahi, mevcut veriler bu artışın düşük düzeyde olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle klinik pratikte özellikle mesane kanseri açısından yüksek risk taşıyan bireylerde dikkatli hasta seçimi ve bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesi yapılması önerilmektedir. Genel yaklaşım, aktif mesane kanseri olan hastalarda pioglitazon kullanımından kaçınılması yönündedir. Mesane kanseri öyküsü bulunan bireylerde ise tedavi kararı, glisemik fayda ile olası rekürrens riski dikkatle tartılarak verilmelidir. Uzun dönem kullanımda rutin tarama gerekliliği konusunda net bir öneri bulunmamakla birlikte, bazı uzmanlar hematürinin erken saptanmasına yönelik periyodik idrar tetkiklerini önermektedir. Ayrıca sigara öyküsü veya ailevi yatkınlığı olan bireylerde daha temkinli bir yaklaşım benimsenmesi önerilmektedir.

Pioglitazonun osteoporoz ve kırık üzerine etkileri

Tiazolidinedionlar ile ilişkili bir diğer önemli güvenlilik sorunu, kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma ve kırık riskinde artıştır. Bu ilişki hem gözlemsel hem de randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmektedir. Nitekim 220.166 T2DM hastasını içeren geniş bir retrospektif analizde, pioglitazon kullanımının osteoporoz riskini %14 oranında artırdığı gösterilmiştir (HR: 1,14; %95 GA: 1,06–1,23)(54). Benzer şekilde ACT NOW çalışması'nda pioglitazon tedavisi ile her iki cinsiyette kalça bölgesinde, erkeklerde ise ek olarak lomber vertebrada KMY kaybı saptanmıştır (55).

Randomize kontrollü çalışmalarda da artmış kırık riski bildirilmiştir. Bu kırıklar çoğunlukla ileri yaş kadınlarda ve distal bölgelerde (özellikle el bileği ve ayak bileği) gözlenmekle birlikte, bazı çalışmalarda aksiyel kırık riskinde de artış olabileceği ileri sürülmüştür (56). PROactive çalışması verilerinde, pioglitazon kullanan kadınlarda kırık riski plaseboya kıyasla daha yüksek bulunmuş (%5,1'e karşı %2,5), erkeklerde ise anlamlı fark saptanmamıştır (20). Buna karşılık IRIS çalışması analizinde, 5 yıllık takipte kırık insidansı pioglitazon grubunda %13,6, plasebo grubunda %8,8 olarak bildirilmiş ve yaklaşık %4,9'luk mutlak risk artışı saptanmıştır; bu çalışmada erkeklerde de kırık riskinde artış gözlenmiştir (%9,4'e karşı %5,2). Dikkat çekici olarak, bu etkinin genellikle yaklaşık iki yıllık tedavi sonrasında ortaya çıktığı bildirilmektedir(56).

Meta-analiz verileri de bu bulguları desteklemektedir. Toplam 22 randomize kontrollü çalışmayı (n=24.544; 896 kırık olayı) içeren bir analizde, kırık riskinin özellikle kadınlarda belirgin olarak arttığı (OR: 1,94), erkeklerde ise anlamlı bir artış olmadığı gösterilmiştir. Roziglitazon (OR: 2,01) ve pioglitazon (OR: 1,73) için risk artışı benzer düzeyde bulunmuştur. Bu artışın yaş gruplarından ve kümülatif dozdan bağımsız olduğu, ayrıca KMY'de istatistiksel olarak anlamlı ancak sınırlı düzeyde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (lomber vertebra: −%0,49; femur boynu: −%0,34; total kalça: −%0,33)(57). Bu bulgular, zaten KMY'den bağımsız olarak kırık riski artmış olan T2DM popülasyonu açısından klinik olarak anlamlıdır.

Tiazolidinedionların osteoporoz ve kırık riskini artırma mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, mevcut veriler bu etkinin kemik hücre farklılaşması üzerindeki etkilerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle mezenkimal kök hücrelerin diferansiyasyon sürecinde PPAR-gamma aktivasyonu aracılığıyla osteoblastik hat yerine adipositik hat yönünde farklılaşmanın teşvik edilmesi, osteoblast sayısında ve kemik yapımında azalmaya yol açarak KMY'de düşüş ve kırık riskinde artış ile sonuçlanabilir(58).

Mevcut klinik veriler ışığında, özellikle düşük KMY'ye sahip veya kırık riski yüksek olan postmenopozal kadınlarda pioglitazon kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Erkek hastalara ilişkin veriler ise daha sınırlı ve kısmen çelişkili olup, bu grup için kesin klinik önerilerde bulunmak henüz mümkün değildir.

Sonuç

Pioglitazon, güncel literatür ışığında değerlendirildiğinde, tip 2 diyabet yönetiminde insülin duyarlılığını artırıcı etkisi, makrovasküler komplikasyonların ikincil önlenmesinde sağladığı faydalar ve karaciğer yağlanmasında gösterdiği

olumlu sonuçlarla dikkat çekmektedir. Bununla birlikte, ödem, kilo artışı, kalp yetmezliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kırık riski ile olası mesane kanseri riski gibi yan etkiler, hasta seçiminde titiz bir yaklaşımı gerektirir. Özellikle kardiyovasküler hastalık öyküsü olan, insülin direnci ön planda olan ve MAFLD/MASH tanısı bulunan bireylerde uygun doz ve yakın izlemle kullanımı düşünülebilirken; aktif mesane kanseri, ileri evre kalp yetmezliği ve kırık riski yüksek postmenopozal kadınlarda tedaviden kaçınılması önerilmektedir. Güncel kılavuzlar doğrultusunda, pioglitazonun bireyselleştirilmiş risk-fayda değerlendirilmesiyle seçilmiş hasta gruplarında güvenli ve etkili bir seçenek olmayı sürdürdüğü görülmektedir.

Referanslar

1. Petunina NA, Goncharova EV, Kuzina IA, Nedosugova LV, Martirosyan NS, Telnova ME. The role of pioglitazone in the fight against insulin resistance, atherosclerosis, cardiovascular disease, and non-alcoholic fatty liver disease . Vol. 25, Diabetes mellitus. Endocrinology Research Centre; 2022. p. 504–513. Available from: https://doi.org/10.14341/dm12859

2. Adachi H, Katsuyama H, Yanai H. The low dose (7.5 mg/day) pioglitazone is beneficial to the improvement in metabolic parameters without weight gain and an increase of risk for heart failure . Vol. 227, International Journal of Cardiology. Elsevier BV; 2017. p. 247–248. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.126

3. Giglio RV, Papanas N, Rizvi AA, Ciaccio M, Patti AM, Ilias I, et al. An Update on the Current and Emerging Use of Thiazolidinediones for Type 2 Diabetes. Vol. 58, Medicina. MDPI AG; 2022 Oct p. 1475. Available from: https://doi.org/10.3390/medicina58101475

4. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes . Vol. 16, Diabetes and Vascular Disease Research. SAGE Publications; 2019. p. 133–143. Available from: https://doi.org/10.1177/1479164118825376

5. Inzucchi SE, Lupsa B, Nathan DM, Rubinow K. Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes mellitus . 2025. Available from: https://www.uptodate.com/contents/thiazolidinediones-in-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus/print

6. Gillies PS, Dunn CJ. Pioglitazone. Drugs. 2000;60(2):333–343.

7. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Glass L, Mahankali S, Ferrannini E, et al. Improved Glycemic Control and Enhanced Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic Subjects Treated With Pioglitazone . Vol. 24, Diabetes Care. American Diabetes Association; 2001. p. 710–719. Available from: https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.710

8. Bajaj M, Suraamornkul S, Pratipanawatr T, Hardies LJ, Pratipanawatr W, Glass L, et al. Pioglitazone Reduces Hepatic Fat Content and Augments Splanchnic Glucose Uptake in Patients With Type 2 Diabetes . Vol. 52, Diabetes. American Diabetes Association; 2003. p. 1364–1370. Available from: https://doi.org/10.2337/diabetes.52.6.1364

9. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. The New England Journal of Medicine. 2004 Sep;351(11):1106–1118.

10. Shah P, Mudaliar S. Pioglitazone: side effect and safety profile . Vol. 9, Expert Opinion on Drug Safety. Informa Healthcare; 2010. p. 347–354. Available from: https://doi.org/10.1517/14740331003623218

11. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al. A Comparison of Lipid and Glycemic Effects of Pioglitazone and Rosiglitazone in Patients With Type 2 Diabetes and Dyslipidemia . Vol. 28, Diabetes Care. American Diabetes Association; 2005. p. 1547–1554. Available from: https://doi.org/10.2337/diacare.28.7.1547

12. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes . Vol. 16, Diabetes and Vascular Disease Research. SAGE Publications; 2019. p. 133–143. Available from: https://doi.org/10.1177/1479164118825376

13. Singh G, Can AS, Correa R. Pioglitazone . StatPearls , StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544287/

14. Bell DSH, Jerkins T. In praise of pioglitazone: An economically efficacious therapy for type 2 diabetes and other manifestations of the metabolic syndrome . Vol. 25, Diabetes, Obesity and Metabolism. Wiley; 2023. p. 3093–3102. Available from: https://doi.org/10.1111/dom.15222

15. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes . Vol. 356, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2007 Jun p. 2457–2471. Available from: https://doi.org/10.1056/nejmoa072761

16. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial . Vol. 373, The Lancet. Elsevier BV; 2009 Jun p. 2125–2135. Available from: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60953-3

17. Govindan J, Evans M. Pioglitazone in Clinical Practice: Where Are We Now? . Vol. 3, Diabetes Therapy. Springer Science and Business Media LLC; 2012. Available from: https://doi.org/10.1007/s13300-012-0001-z

18. Moynihan R. European drug agency extends review of safety of pioglitazone . Vol. 342, BMJ. BMJ; 2011. p. d4105–d4105. Available from: https://doi.org/10.1136/bmj.d4105

19. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications . Vol. 19, Current Diabetes Reports. Springer Science and Business Media LLC; 2019. Available from: https://doi.org/10.1007/s11892-019-1270-y

20. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial . Vol. 366, The Lancet. Elsevier BV; 2005 Oct p. 1279–1289. Available from: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67528-9

21. Zhou Y, Huang Y, Ji X, Wang X, Shen L, Wang Y. Pioglitazone for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis . Vol. 105, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. The Endocrine Society; 2019. p. 1670–1681. Available from: https://doi.org/10.1210/clinem/dgz252

22. Liao HW, Saver JL, Wu YL, Chen TH, Lee M, Ovbiagele B. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis . Vol. 7, BMJ Open. BMJ; 2017. p. e013927. Available from: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013927

23. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of Pioglitazone in Patients With Type 2 Diabetes With or Without Previous Stroke . Vol. 38, Stroke. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2007 Mar p. 865–873. Available from: https://doi.org/10.1161/01.str.0000257974.06317.49

24. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive) . Vol. 27, Diabetes Care. American Diabetes Association; 2004 Jul p. 1647–1653. Available from: https://doi.org/10.2337/diacare.27.7.1647

25. Erdmann E, Harding S, Lam H, Perez A. Ten-year observational follow-up of PROactive : a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes . Vol. 18, Diabetes, Obesity and Metabolism. Wiley; 2016 Jan p. 266–273. Available from: https://doi.org/10.1111/dom.12608

26. Rizza R, Henry R, Kahn R. Commentary on the Results and Clinical Implications of the PROactive Study . Vol. 28, Diabetes Care. American Diabetes Association; 2005 Dec p. 2965–2967. Available from: https://doi.org/10.2337/diacare.28.12.2965

27. Fonseca V, Jawa A, Asnani S. The PROactive Study—The Glass Is Half Full . Vol. 91, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. The Endocrine Society; 2006 Jan p. 25–27. Available from: https://doi.org/10.1210/jc.2005-2450

28. Betteridge DJ, DeFronzo RA, Chilton RJ.

PROactive: time for a critical appraisal . Vol. 29, European Heart Journal. Oxford University Press (OUP); 2008 Mar p. 969–983. Available from: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn114

29. Skyler JS. PROactive: A Sad Tale of Inappropriate Analysis and Unjustified Interpretation . Vol. 24, Clinical Diabetes. American Diabetes Association; 2006 Apr p. 63–65. Available from: https://doi.org/10.2337/diaclin.24.2.63

30. Yki-Järvinen H. The PROactive study: some answers, many questions . Vol. 366, The Lancet. Elsevier BV; 2005 Oct p. 1241–1242. Available from: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67504-6

31. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial . Vol. 5, The Lancet Diabetes & Endocrinology. Elsevier BV; 2017 Nov p. 887–897. Available from: https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30317-0

32. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus . Vol. 298, JAMA. American Medical Association (AMA); 2007 Sep p. 1180. Available from: https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1180

33. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack . Vol. 374, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2016 Apr p. 1321–1331. Available from: https://doi.org/10.1056/nejmoa1506930

34. Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, Kamel H, Gorman M, Dearborn J, et al. Pioglitazone Prevents Stroke in Patients With a Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke . Vol. 137, Circulation. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2018 Jan p. 455–463. Available from: https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.030458

35. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al. Comparison of Pioglitazone vs Glimepiride on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes . Vol. 299, JAMA. American Medical Association (AMA); 2008 Apr p. 1561. Available from: https://doi.org/10.1001/jama.299.13.1561

36. Hurren KM, Dunham MW. Are thiazolidinediones a preferred drug treatment for type 2 diabetes? . Vol. 22, Expert Opinion on Pharmacotherapy. Informa UK Limited; 2020. p. 131–133. Available from: https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1853100

37. Zhang H, Zhang A, Kohan DE, Nelson RD, Gonzales FJ, Yang T. Edema and Congestive Heart Failure from Thiazolidone Insulin Sensitizers—Excess Sodium Reabsoption in the Collecting Duct . Vol. 16, Journal of the American Society of Nephrology. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005 Nov p. 3139–3142. Available from: https://doi.org/10.1681/asn.2005090935

38. Kiryluk K, Isom R. Thiazolidinediones and fluid retention . Vol. 72, Kidney International. Elsevier BV; 2007. p. 762–768. Available from: https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002442

39. Rizos CV, Kei A, Elisaf MS. The current role of thiazolidinediones in diabetes management . Vol. 90, Archives of Toxicology. Springer Science and Business Media LLC; 2016. p. 1861–1881. Available from: https://doi.org/10.1007/s00204-016-1737-4

40. Sheikh IM, Hassan OA, Adam SM, Ali AI, Ogedegbe OJ, Tabowei G, et al. Association of Pioglitazone With Major Adverse Cardiovascular Events, All-Cause Mortality, and Heart Failure Hospitalizations: A Systematic Review . Cureus. Springer Science and Business Media LLC; 2023 Oct. Available from: https://doi.org/10.7759/cureus.46911

41. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J, et al. Pioglitazone Use and Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes and Preexisting Cardiovascular Disease . Vol. 30, Diabetes Care. American Diabetes Association; 2007. p. 2773–2778. Available from: https://doi.org/10.2337/dc07-0717

42. Nesti L, Tricò D, Mengozzi A, Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug . Vol. 20,

Cardiovascular Diabetology. Springer Science and Business Media LLC; 2021. Available from: https://doi.org/10.1186/s12933-021-01294-7

43. Liao H, Wu Y, Sue Y, Lee M, Ovbiagele B. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor plus pioglitazone vs pioglitazone alone in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials . Vol. 2, Endocrinology, Diabetes & Metabolism. Wiley; 2018. Available from: https://doi.org/10.1002/edm2.50

44. Basu A, Jensen MD, McCann F, Mukhopadhyay D, Joyner MJ, Rizza RA. Effects of Pioglitazone Versus Glipizide on Body Fat Distribution, Body Water Content, and Hemodynamics in Type 2 Diabetes . Vol. 29, Diabetes Care. American Diabetes Association; 2006 Mar p. 510–514. Available from: https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-2004

45. Myers MG, Burant CF. PPAR-γ action: it's all in your head . Vol. 17, Nature Medicine. Springer Science and Business Media LLC; 2011 May p. 544–545. Available from: https://doi.org/10.1038/nm0511-544

46. Ryan KK, Li B, Grayson BE, Matter EK, Woods SC, Seeley RJ. A role for central nervous system PPAR-γ in the regulation of energy balance . Vol. 17, Nature Medicine. Springer Science and Business Media LLC; 2011. p. 623–626. Available from: https://doi.org/10.1038/nm.2349

47. Koenen TB, Tack CJ, Kroese JM, Hermus AR, Sweep FCG, van der Laak J, et al. Pioglitazone Treatment Enlarges Subcutaneous Adipocytes in Insulin-Resistant Patients . Vol. 94, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. The Endocrine Society; 2009 Nov p. 4453–4457. Available from: https://doi.org/10.1210/jc.2009-0517

48. Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT, Kerenyi Z, Gyimesi A, Shoustov S, et al. Effect of Pioglitazone Compared with Metformin on Glycemic Control and Indicators of Insulin Sensitivity in Recently Diagnosed Patients with Type 2 Diabetes . Vol. 88, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. The Endocrine Society; 2003 Apr p. 1637–1645. Available from: https://doi.org/10.1210/jc.2002-021786

49. Khafagi MM, Moustafa HM, Ahmed AA, Bashir MA, Aish A, Hassan AM. Efficacy of pioglitazone in treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease . Vol. 23, Al-Azhar Assiut Medical Journal. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2025. p. 247–252. Available from: https://doi.org/10.4103/azmj.azmj_89_24

50. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis . Vol. 35, Alimentary Pharmacology & Therapeutics. Wiley; 2011 Nov p. 66–75. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x

51. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes . Vol. 314, JAMA. American Medical Association (AMA); 2015 Jul p. 265. Available from: https://doi.org/10.1001/jama.2015.7996

52. Tang H, Shi W, Fu S, Wang T, Zhai S, Song Y, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis . Vol. 7, Cancer Medicine. Wiley; 2018 Feb p. 1070–1080. Available from: https://doi.org/10.1002/cam4.1354

53. Levin D, Bell S, Sund R, Hartikainen SA, Tuomilehto J, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis . Vol. 58, Diabetologia. Springer Science and Business Media LLC; 2014 Dec p. 493–504. Available from: https://doi.org/10.1007/s00125-014-3456-9

54. Meymeh RH, Wooltorton E. Diabetes drug pioglitazone (Actos): risk of fracture . Vol. 177, Canadian Medical Association Journal. CMA Joule Inc.; 2007 Sep p. 723–724. Available from: https://doi.org/10.1503/cmaj.071177

55. Bray GA, Smith SR, Banerji MA, Tripathy D, Clement SC, Buchanan TA, et al. Effect of pioglitazone on body composition and bone density in subjects with prediabetes in the ACT NOW trial . Vol. 15, Diabetes, Obesity and Metabolism. Wiley; 2013 May p. 931–937. Available from: https://doi.org/10.1111/dom.12099

56. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, Insogna KL,

Conwit R, Furie KL, et al. Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data from a Randomized Clinical Trial . The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. The Endocrine Society; 2016 Dec p. jc.2016-3237. Available from: https://doi.org/10.1210/jc.2016-3237

57. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: An updated meta-analysis of randomized clinical trials . Vol. 68, Bone. Elsevier BV; 2014 Nov p. 115–123. Available from: https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.08.010

58. McDonough AK, Rosenthal RS, Cao X, Saag KG. The effect of thiazolidinediones on BMD and osteoporosis . Vol. 4, Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism. Springer Science and Business Media LLC; 2008. p. 507–513. Available from: https://doi.org/10.1038/ncpendmet0920

,

DİYABET PATOGENEZİNDE FARKLI AKTÖRLER: ÜRİK ASİT

Prof. Dr. Dilek Tüzün
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kahramanmaraş

Ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünü olup, ekzojen ve endojen pürin yıkımının sonucu hipoksantinin

ksantine ksantin oksidaz tarafından enzimatik parçalanması ile oluşur.

Hiperürisemi, hem ekstraselüler sıvılarda hem de dokularda serum ürik asit konsantrasyonlarının yükselmesi ve buna bağlı olarak ürik asit atılımının bozulmasıyla karakterize metabolik bir bozukluktur. Erkeklerde >7.0-7.5mg/dl ve kadınlarda> 6.0mg/dl olması hiperürisemi olarak değerlendirilir.

Ürik asidin normal miktarı vücutta antioksidan etki gösterirken, yüksek düzeyleri ise prooksidan etki göstermektedir. Ürik asit, elektron sağlama ve güçlü bir indirgeyici ajan olarak hareket etme yeteneği sayesinde tekli oksijen moleküllerini, oksijen radikallerini ve peroksinitrit moleküllerini etkili bir şekilde nötralize eden güçlü bir antioksidan görevi görür. Serbest radikallere kolaylıkla bir hidrojen atomu sağlayarak onları stabilize edebilir ve daha fazla oksidatif hasarın önüne geçebilir. Bu nedenle ürik asit, serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksidatif stresle etkili bir şekilde mücadele eden önemli antioksidan özelliklere sahiptir. Ürik asit, inflamatuar mediatörlerin üretimini engelleyerek inflamatuar yanıtı düzenler, bu da serbest radikallerin oluşumunu önemli ölçüde azaltır. Antioksidan olarak askorbik asitten daha güçlüdür ve insan plazmasında antioksidan özelliğin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır.

Ürik asit, seviyesi arttığında oksidatif stresi şiddetlendiren prooksidan ve proinflamatuar bir moleküle dönüşecektir. Kanda artan ürik asit seviyeleri, IL-1β, IL-6, nekroz TNF-α ve CRP üretiminin ekspresyonunu arttırır. Prooksidan etkisi nedeniyle de oksidatif strese ve endotelyal disfonksiyona sebep olmakta ve bu nedenle kardiyovasküler hastalıklar ile arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Diyabet ve ürik asit ilişkisi de bu prooksidan etkisinin, beta hücrelerde disfonksiyona sebep olması olarak gösterilmektedir. Öte yandan, insülin direnci sonucu oluşan hiperinsulineminin proksimal tubuluslardan ürik asit atılımını azalttığı da gösterilmiştir. Yine kontrolsüz diyabette, idrarla glukoz atılımı artışının, ürik asidin atılımını da artırdığı gösterilmiştir. Yani glukozuri hipourisemiye yol açmaktadır. Ürik asit, insülin direncini indükleme ve düşük dereceli inflamasyonu destekleme yeteneği yoluyla metabolik sendromun patogenezinde rol oynar ve proinflamatuar rolünü vurgular. Ürik asidin adipogenez ve yağ birikimini etkilediği ve metabolik sendromlu bireylerde obeziteyi potansiyel olarak kötüleştirdiği gösterilmiştir.Aşırı ürik asit, damarlarda inflamasyona ve işlev bozukluğuna yol açan reaktif oksijen türlerinin üretiminde artışa yol açacaktır. Ürik asit kaynaklı ROS, plazma anjiyotensin II'nin artışını uyararak aldosteron salınımını indükleyerek RAAS aktivasyonuna yol açar. Diyabette RAAS aktivasyonu, vasküler disfonksiyon, yüksek intraglomerüler basınç, inflamasyon vb. dahil olmak üzere bir dizi patolojik değişikliğe neden olarak kardiyovasküler ve renal komplikasyonlara yol açar. Hiperüriseminin ayrıca T2DM'li hastaneye yatırılmış hastalarda atriyal fibrilasyon insidansının artmasıyla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Hiperürisemi, ani atriyal fibrilasyon riskini yaklaşık dört kat artırabilir ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar esas olarak koroner aterosklerozdan kaynaklanan iskemi ve hipoksi nedeniyle oluşur. Ürik asit, diyabetik ayak gelişimini değerlendirmek için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuş. Roterdam çalışmasında hiperuriseminin kadınlarda prediyabet, erkeklerde DM gelişimini daha çok artırdığı görülmüştür. Bu ürik asidin kadınlarda DM gelişimin erken fazına etki ettiğine, erkeklerde ise daha ileri aşamalarda rolü olduğuna bağlanmıştır. Framingham Heart çalışması sonucunda her 1 mg/dl ürik asit yükselmesinin DM riskini %20 artırdığı görülmüştür. Ürik asitle açlık glukozu arasındaki ilişkini gösteren çalışmalara bakıldığında, Nan ve arkadaşlarının diyabeti olan ve olmayan 1288 erkek ve 2344 kadın hastanın sonuçlarını ele alan çalışması dikkat çekicidir.

Diyabeti olmayan bireylerde açlık şekeri arttıkça ürik asidin yükseldiği, diyabeti olanlarda ise açlık şekeri yüksek olanlarda ürik asidin düşük olduğu görülmüştür. Glukozla ürik asit düzeyleri arasındaki negatif ilişkinin glukozun urikozurik etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Plazma glukoz düzeyi 10mmol/l üzerinde olduğu durumlarda böbreklerden ürik asit asit atılımı artmakta ve serum ürik asit düzeyinin azalmasına sebep olmaktadır. Diyabet hastalarında HbA1c ile ürik asit arasındaki ters ilişkinin buna bağlı olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda HbA1c ve plazma glukoz düzeyleri β hücre rezervinin tükendiği, insülinin azaldığı durumlarda daha yüksektir, düşük insülin düzeyi ürik asidin böbreklerden geri emilmemesi ile sonuçlanır. Brezilyada yapılan toplam 720 kontrol, prediyabetik ve diyabetik hastanın alındığı bir çalışmada glukoz metabolizma bozukluğunun erken evresi olan hastalarda hiperurisemi, glükozurisi olan diyabet hastalarında ise hipourisemi görülmüştür.

Sonuç olarak epidemiyolojik ve klinik çalışmalar hiperürisemiyi tip 2 diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, yağlı karaciğer, metabolik sendrom, hipertansiyon, insülin direnci, obezite ve kardiyovasküler ve serebrovasküler bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli durumların gelişimiyle ilişkilendirmiştir.

BAĞIRSAK MİKROBİOTASI VE DİYABETTE DOĞRULAR-YANLIŞLAR: PROBİYOTİK, PREBİYOTİK, POSTBİYOTİKLER

Doç. Dr. Elif Kılıç Kan
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun

İnsan vücudu trilyonlarca mikroorganizmaya ev sahipliği yapan kompleks bir ekosistemdir ve bu mikroorganizmaların toplam ağırlığının yaklaşık 1–2 kg olduğu bilinmektedir. Günümüzde "bağırsak florası" yerine daha kapsamlı bir kavram olan "mikrobiyota" terimi kullanılmaktadır. Mikrobiyota; metabolizma, bağışıklık sistemi ve bağırsak bariyer fonksiyonları üzerinde önemli rol oynayan dinamik bir yapıdır. Son yıllarda özellikle diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların patogenezinde mikrobiyota dengesindeki bozulmanın, yani disbiyozisin önemli bir yer tuttuğu gösterilmiştir.

Prebiyotikler, bağırsakta bulunan faydalı mikroorganizmaların büyümesini ve aktivitesini artıran, genellikle besinlerle alınan bileşiklerdir. Liften zengin beslenme ile alınan prebiyotikler, kısa zincirli yağ asitlerinin, özellikle bütiratın üretimini artırarak bağırsak bariyer bütünlüğünü güçlendirir ve inflamasyonu azaltır. Bu etkiler aracılığıyla prebiyotiklerin insülin direnci üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceği ve glisemik kontrolü iyileştirebileceği düşünülmektedir.

Probiyotikler, yeterli miktarda alındığında konak sağlığı üzerinde olumlu etkiler gösteren canlı mikroorganizmalardır. Genellikle fermente gıdalar aracılığıyla alınan bu mikroorganizmalar, bağırsak mikrobiyota dengesini düzenleyerek zararlı bakterilerin çoğalmasını engelleyebilir ve bağışıklık sistemini destekleyebilir. Yapılan çalışmalarda probiyotik kullanımının insülin duyarlılığını artırabileceği, açlık kan şekeri ve HbA1c düzeylerinde azalma sağlayabileceği ve sistemik inflamasyonu baskılayabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte probiyotiklerin etkinliği kullanılan suşa bağlıdır ve canlılıklarının korunması gerekliliği önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır.

Postbiyotikler ise mikroorganizmalar tarafından üretilen ve hücre dışına salınan biyolojik olarak aktif maddeler olarak tanımlanır. Bu maddeler kısa zincirli yağ asitleri, enzimler, peptitler ve hücre duvarı bileşenleri gibi farklı yapılardan oluşabilir. Ayrıca mikroorganizma hücrelerinin parçalanması sonucu açığa çıkan bileşenler de postbiyotik olarak kabul edilmektedir. Postbiyotiklerin bağırsak geçirgenliğini azaltarak inflamasyonu baskılayabileceği ve glukoz metabolizması üzerinde düzenleyici etkiler gösterebileceği düşünülmektedir. Canlı mikroorganizma içermemeleri nedeniyle daha stabil olmaları ve güvenlik açısından avantaj sağlamaları, bu ürünleri özellikle son yıllarda öne çıkarmaktadır.

Paraprobiyotikler ise canlılığını kaybetmiş ancak biyolojik etkilerini sürdürebilen mikrobiyal hücrelerdir. Bu hücreler, özellikle hücre duvarı bileşenleri aracılığıyla bağışıklık sistemi üzerinde etkili olabilmekte ve metabolik hastalıklarda potansiyel kullanım alanı sunmaktadır.

Sonuç olarak mikrobiyota, diyabet patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır ve prebiyotikler, probiyotikler ile postbiyotikler bu sistemi modüle ederek metabolik denge üzerinde olumlu etkiler oluşturabilecek potansiyele sahiptir. Özellikle postbiyotikler, stabilite ve güvenlik avantajları nedeniyle gelecekte diyabet yönetiminde daha fazla yer bulabilecek ajanlar olarak dikkat çekmektedir. Ancak bu ürünlerin klinik kullanıma entegrasyonu için optimal doz, kullanım süresi ve hasta seçimi gibi konularda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. PLoS Biol. 2016;14(8):e1002533.

2. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. EBioMedicine. 2020;51:102590.

3. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics

consensus statement on prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(8):491–502.

4. Kassaian N, Feizi A, Aminorroaya A, Amini M. Probiotic and synbiotic supplementation could improve glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Clin Nutr. 2019;38(3):1253–68.

5. Aguilar-Toalá JE, Garcia-Varela R, Garcia HS, Mata-Haro V, González-Córdova AF, Vallejo-Cordoba B, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. Trends Food Sci Technol. 2018;75:105–14.

GLİSEMİ VE KİLO KONTROLÜNÜN ÖTESİNDE ANTİ-DİYABETİKLER; SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ

Prof Dr Emre Bozkırlı
Adana Acıbadem Hastanesi, Adana

Sodyum-glukoz kotransportör 2 inhibitörleri (SGLT 2 inhibitörleri) esas olarak tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ve böbreklerden glukoz atılımını artırarak kan şekeri seviyelerini düşüren bir ilaç grubudur. Başlangıçta tip 2 diyabet tedavisi amacıyla geliştirilmiş olmakla birlikte, günümüzde kardiyovasküler ve renal koruyucu etkileri ile multidisipliner bir tedavi seçeneği haline gelmişlerdir. Proksimal tübülün S1 segmentinde bulunan SGLT-2 proteini böbrekte filtre edilen glukozun yaklaşık %90'ını geri emmekten sorumludur. SGLT-2 inhibitörleri burayı bloke ederek glukozun geri emilimini engeller ve idrarla atılımını sağlar. Bunu yaparken insülinden bağımsız olarak çalışır. Ortalama % 0.6-1.2 arasında HbA1c düşüşü, ve 2-3 kg kilo kaybı sağlarlar. Ayrıca bu ilaçlar; osmotik diürez ve natriürez oluşturur, intravasküler volümü azaltır, miyokardiyal enerji metabolizmasını optimize eder, anti-inflamatuvar ve antioksidan etki gösterir. Bu çok yönlü etkiler, yalnızca glisemik kontrol ile sınırlı kalmayıp sistemik faydalar göstermelerini de sağlar.
Kardiyovasküler etkiler; SGLT-2 inhibitörleri kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki olumlu etkileri sayesinde klinik kılavuzlarda önemli yer edinmiştir. Özellikle Majör advers kardiyovasküler olaylarda (MACE) azalma, kardiyovasküler mortalitede belirgin düşüş, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışlarda azalma gibi etkileri çeşitli büyük ölçekli çalışmalar (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI) ile desteklenmiştir. Kalp yetmezliği tedavisinde ise ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak mortalite ve morbiditeyi azaltması dikkat çekicidir . Düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda yapılan çalışmalar, ölüm ve hastaneye yatış oranlarında diyabet varlığından bağımsız olarak %26–30 azalma göstermiştir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda da benzer şekilde anlamlı klinik iyileşmeler gözlenmiştir.

Renal koruyucu etkiler; SGLT-2 inhibitörlerinin en önemli avantajlarından biri renal fonksiyonlar üzerindeki koruyucu etkileridir. Bu etkiler; intraglomerüler basıncın azaltılması, glomerüler hiperfiltrasyonun önlenmesi, albüminüride azalma ve kronik böbrek hastalığı progresyonunun yavaşlatılması olarak özetlenebilir. CREDENCE, DAPA-CKD ve EMPA-KIDNEY çalışmaları, hem diyabetik hem de diyabetik olmayan bireylerde böbrek fonksiyonlarının korunmasında anlamlı fayda sağladıklarını göstermektedir. KDIGO 2022 kılavuzları, bu ilaçları eGFR >20 ml/dk olan hastalarda diyabet varlığına bakılmaksızın birinci basamak renoprotektif tedavi olarak önermektedir. RAAS blokörleri ile birlikte kullanımı sinerjik fayda sağlar.
Metabolik ve Sistemik Etkiler; SGLT-2 inhibitörleri yalnızca kardiyorenal sistemle sınırlı kalmayıp geniş spektrumlu metabolik etkiler göstermektedir. Örneğin; diüretik benzeri etkiyle sistolik kan basıncında ortalama 4–5 mmHg düşüş sağlarlar. Ürik asit atılımında artışa neden olarak hiperürisemi ve gut riskinde potansiyel azalma yaparlar. Karaciğerde; hepatik yağlanmada azalma, insülin direncinde iyileşme ve karaciğer enzimlerinde düzelmeye neden olurlar. Ortalama 1–3 kg kilo kaybı yaparken, yağ dokusunda inflamasyon azalması olur. Endotel fonksiyonunda iyileşme, arteriyel sertlikte azalma ve inflamatuvar belirteçlerde düşüş sağlarlar. Yeni çalışmalar, SGLT-2 inhibitörlerinin pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp fonksiyonları üzerinde de olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir. Ayrıca antiinflamatuvar etkileri sayesinde sistemik hastalıklarda potansiyel kullanım alanları araştırılmaktadır
Sonuç olarak; SGLT-2 inhibitörleri modern tıpta yalnızca glisemik kontrol sağlayan ilaçlar olmaktan çıkmış, kardiyorenal koruma sağlayan çok yönlü tedavi ajanları haline gelmiştir. Gelecekte yapılacak çalışmalar, bu ilaç grubunun farklı hastalık alanlarındaki yerini daha da genişletebilir.

SEMPTOMATİK NÖROPATİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Prof. Dr. Esen Akbay
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin

Giriş

Diyabetik nöropati, diyabetes mellitusun en sık görülen ve önemli morbiditeye neden olan kronik komplikasyonudur. Diyabetik bir kişide yaşam boyu prevalansın yaklaşık %50 düzeyine ulaşmaktadır. Diyabetik nöropati somatik (duysal ve motor) ve otonom sinirleri etkileyebilmektedir. Genellikle yavaş seyirli, sinsi başlangıçlı ve ilerleyici bir süreçtir; ancak akut ve kendini sınırlayan formlar ya da kronik, sessiz ve ağrısız seyreden tablolar da tanımlanmıştır. Diyabetik nöropatiler, temelinde yatan farklı patolojik süreçler nedeniyle çeşitli ve kendine özgü klinik belirtilerle kendini gösteren heterojen bir grup sendromdur. Bu sendromlar en sık diffüz (yaygın) nöropatiler ve fokal (bölgesel) nöropatiler olmak üzere iki geniş grupta sınıflandırılır. Diffüz diyabetik nöropatiler arasında, distal simetrik polinöropati (DSPN) en sık görülenidir, bunu kardiyak otonom nöropati (KON) dahil olmak üzere gastrointestinal, ürogenital ve sudomotor sistemlerin otonom nöropatileri izler. Fokal nöropatiler, diffüz nöropatilere göre çok daha seyrek görülür ve bir veya daha fazla periferik sinirin izole mononöropatileri şeklindedir; bir veya daha fazla sinir kökünün fokal nöropatileri ise daha da nadirdir ve sırasıyla radikülopati veya poliradikülopati olarak sınıflandırılır. Diffüz nöropatiler içinde en sık görülen form DSPN olup tüm diyabetik nöropatilerin yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. DSPN öncelikle ince lif nöropatisi, öncelikle kalın lif nöropatisi ya da karışık ince ve kalın lif nöropatisi şeklinde görülebilir; en yaygın form miks tutulumdur.

Diyabetli kişilerde diyabetik olmayan nöropatiler de gelişebilir. Bu nedenle diyabetik nöropati bir dışlama tanısıdır. Diyabette sık görülen non-diyabetik nöropatiler arasında bası paralizileri, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, radikülopleksus nöropati ve tedaviye bağlı gelişen akut ağrılı küçük lif nöropatileri yer almaktadır. Rochester Diyabetik Nöropati Çalışması'nda diyabet hastalarındaki periferik nöropatilerin %10 kadarının diyabete bağlı olmadığı gösterilmiştir. Sunumda diyabetik nöropatilerin en sık karşılaşılan formu olan distal simetrik polinöropatiye odaklanılacaktır.

Periferik sinir sistemi; nöronlar, aksonlar, Schwann hücreleri ve bunların oluşturduğu miyelinli ya da miyelinsiz liflerden oluşur. Erlanger ve Gasser sınıflamasına göre A alfa, A beta, A delta, A gama, B ve C lifleri; çap, miyelin varlığı, iletim hızı ve fonksiyon bakımından birbirinden ayrılır. Bu fizyolojik ayrım, diyabetik nöropatinin klinik görünümündeki değişkenliğin nedenlerini anlamak açısından önemlidir. DSPNde ince lif hasarı (C ve Aδ lifleri) genellikle büyük lif hasarından önce ortaya çıkar. İnce lif hasarı genellikle küçük çaplı ve enerji akışına duyarlı liflerin erken dönemde etkilenmesi ile ilişkilidir. Bu lif hasarında ağrı; yanma, elektrik çarpması hissi, batıcı veya bıçak saplanır tarzda olarak tanımlanır. Kalın lif hasarı ise daha çok uyuşma, keçeleşme, karıncalanma, pozisyon duyusu kaybı ve denge bozukluğu ile kendini gösterir. Hastalık ilerledikçe büyük lifler de etkilenmekte; buna bağlı olarak uyuşukluk ve pozisyon hissi kaybı ortaya çıkmaktadır. Semptomların ayaklardan ve ellerden başlayıp yukarı doğru ilerlemesi, distalden proksimale uzanan lif kaybının klinik yansımasıdır. Bu tablo klinikte tipik olarak çorap-eldiven tarzı tutulum ile tanımlanır. Ayaktan başlayıp zamanla bacaklara ilerler, ileri dönemlerde eller de etkilenebilir. İleri diyabetik nöropatide motor nöronların etkilenmesi nedeniyle alt motor tutulumun tabloya eklenebilir. Tabloya otonom disfonksiyonda eşlik edebilir.

Distal simetrik polinöropati epidemiyolojisi

Distal simetrik polinöropatinin yaygınlığı diyabet süresi, incelenen popülasyon, kullanılan tanım ve hastalık şiddetine göre belirgin değişkenlik göstermektedir. Yeni tanı almış tip 2 diyabetli bireylerde prevalansın yaklaşık %10–20 olduğu; tip 2 diyabet süresi 10 yıl ve üzerine çıktığında oranın yaklaşık %50'ye ulaştığı gösterilmiştir. Tip 1 diyabette ise özellikle uzun süreli hastalıkta prevalans %20–40 arasında bildirilmektedir. Genel popülasyon için verilen aralık %30–50'dir. Ayrıca

2017 sonrası çalışmalara dayanan ve 50112 kişiyi içeren bir metaanalizde tip 2 diyabette prevalansın %31,5, tip 1 diyabette ise %17,5 düzeyinde olduğu; ancak ülkeye göre prevalansın %1 ile %80 arasında değişebildiği bildirilmiştir. Bu geniş aralık, DPN tanımındaki farklılıklar, hastalık şiddeti, diyabet süresi ve komorbid durumların özellikle metabolik sendromun etkisiyle açıklanmaktadır. Dolayısıyla epidemiyolojik verileri yorumlarken tek bir prevalans değeri yerine, kullanılan tanı yaklaşımının ve hasta popülasyonunun dikkate alınması gerekmektedir.

Patogenez

Diyabetik nöropatinin temelinde çoklu metabolik ve yapısal süreçlerin yer aldığı bilinmektedir. Yalnızca hiperglisemi değil; metabolik sendrom, obezite, dislipidemi ve diğer kardiyometabolik bozuklukların da periferik sinir hasarına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle diyabetik nöropati sadece glukoz yüksekliğinin periferik nöronlarda oluşturduğu bir hasar olarak değil, daha geniş bir metabolik spektrum içinde ele alınmalıdır.

Moleküler Mekanizmalar

Hiperglisemi ve dislipidemi, bozulmuş insülin sinyalizasyonu ile birlikte nöronlarda, glial hücrelerde ve vasküler hücrelerde çeşitli patolojik değişikliklere yol açar. Başlıca mekanizmalar şunlardır:

a) Oksidatif Stres: Aşırı glikoliz, mitokondriyal elektron taşıma zincirinde aşırı yüklenmeye ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna neden olur. Poliyol yolu aktivitesinin artışı hücresel osmolariteyi artırır, NADPH düzeylerini düşürür ve oksidatif strese yol açar. Hekzozamin yoluna akışın artışı inflamatuvar hasara neden olur.

b) İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs): Reaktif karbonhidrat gruplarının proteinlere, lipitlere veya nükleik asitlere bağlanmasıyla oluşur. AGE'lerin bağlandığı proteinlerin biyolojik işlevi bozulur. Hücre dışındaki AGE'ler, AGEreseptörüne (RAGE) bağlanarak inflamatuvar sinyal yollarını başlatır, NADPH oksidazları aktive eder ve oksidatif stres üretir.

c) Dislipidemi ve Serbest Yağ Asitleri: Serbest yağ asitleri (FFA) hem doğrudan Schwann hücrelerine zarar verir hem de adipositler ve makrofajlardan inflamatuvar sitokin salınımını teşvik eder. Oksitlenmiş veya glikasyonla değiştirilmiş LDL, LOX1, TLR4 ve RAGE gibi reseptörlere bağlanarak NADPH oksidazı aktive eden sinyal yollarını tetikler. Kolesterol, oksisteroller oluşturmak üzere oksitlenebilir ve bunların nöronlarda apopitoza yol açtığı gösterilmiştir.

d) İnsülin Direnci ve Nörotrofik Sinyal Kaybı: İnsülin eksikliği (T1D) veya insülin direnci (T2D) nedeniyle nörotrofik sinyal iletiminde meydana gelen azalma, nöropati patogenezine katkıda bulunur. PI3K/Akt sinyal yolunun inhibisyonu mitokondriyal disfonksiyona ve oksidatif strese de neden olabilir.

e) Mitokondriyal Biyoenerjetik Bozukluk: Metabolik sendromun bileşenleri, aşırı glikoz ve lipitlerden kaynaklanan enerji yüklenmesine neden olarak mitokondriyal depolarizasyon, ATP kaybı ve ROS birikimine yol açar. Bu süreç hücre gövdesinden aksonlar boyunca mitokondriyal taşımayı bozar, endoplazmik retikulum stresine, nöronların apopitozuna ve aksonal yetmezliğe neden olur.

Sağlıklı bireylerde nöron hücre gövdesinde üretilen mitokondriler aksonlar boyunca hareket ederek normal akson fonksiyonu için enerji sağlar. Diyabette ise bu hasara yol açan olaylar zinciri mitokondriyal disfonksiyona, ATP kaybına ve enerji yetersizliği yaşayan aksonların distalden proksimale doğru dejenerasyonuna yol açar.

f) Schwann Hücresi-Akson Etkileşiminin Bozulması: Diyabetik mikro çevrede Schwann hücrelerinde glikoliz ara ürünleri azalırken yağ asidioksidasyonu artar. Bu durum, Schwann hücresinden aksona normal enerji substratı transferinin bozulmasına yol açar. Bozulan metabolik eşleşme, enerji açlığı çeken aksonlar boyunca normal mitokondriyal taşınımı da bozarak DSPN'nin çorap-eldiven belirti ve semptomlarına zemin hazırlar.

Risk faktörleri

Diyabetik periferik nöropati gelişiminde en önemli risk faktörleri kötü glisemik kontrol, diyabet süresi, ileri yaştır. Bunun yanı sıra hipertansiyon, dislipidemi ve obezite önemli ek risk faktörleri arasında yer almaktadır. Özellikle abdominal obezite ve vücut kitle indeksinin fazla olması, hem erişkinlerde hem de genç bireylerde nöropati riskini

artırmaktadır. Metabolik sendromun, özellikle küçük lif nöropatisi açısından kritik bir risk faktörü olduğu ve bileşen sayısı arttıkça riskin yükseldiği bilinmektedir. Fiziksel aktivite azlığı ve tütün kullanımı da nöropati riskini arttıran faktörler arasındadır. Ayrıca genetik ve epigenetik faktörlerin de nöropati gelişiminde rolü vardır. Bu çerçevede semptomatik nöropatili hastada yalnızca glisemik parametrelere değil, metabolik yükün tamamına, yaşam tarzına ve eşlik eden vasküler risk profilinin bütününe odaklanmak gerekmektedir.

Tip 1 diyabette erken tanı ve sıkı glisemik kontrolün nöropati gelişimi ve ilerlemesine belirgin yarar sağladığı, DCCT verilerinde bu etkinin yaklaşık %78 düzeyinde olduğu belirtilmektedir. Buna karşılık tip 2 diyabette glisemik kontrolün yararına ilişkin kanıtlar daha sınırlıdır, glisemik kontrolün tip 2 diyabette nöropati progresyonunu hafif derecede azalttığı vurgulanmaktadır.

Prediyabette nöropati oranının %10–30 arasında verilmesi, periferik sinir hasarının diyabet tanı eşiğine ulaşmadan da başlayabildiğini göstermektedir. Bu bulgu klinik açıdan iki sonuç doğurmaktadır: birincisi, nöropatik semptomu olan bireyde yalnızca belirgin diyabet varlığı değil, prediyabetik metabolik zemin de araştırılmalıdır; ikincisi, özellikle tip 2 diyabette tedavi yaklaşımı sadece HbA1c düşürmeye indirgenmemeli, çok yönlü risk azaltımı hedeflenmelidir.

Semptomatik DSPN

Nöropatik ağrı, genellikle DPN'nin en erken evrelerinde ortaya çıkan küçük sinir lifi hasarıyla ilişkili temel klinik özelliktir. Tipik ağrı bilateral ve çorap-eldiven tarzındadır. Hastalar ağrıyı yanma, batma, karıncalanma, ani elektrik çarpması hissi veya derin sızlayıcı ağrı şeklinde tarif ederler. Gece şiddetlenme karakteristiktir. Hiperaljezi, yani ağrıya abartılı yanıt ve allodini, yani normalde ağrı oluşturmaması gereken uyaranlarla ağrı tetiklenmesi tabloya eşlik edebilir. Nöropatik ağrı özellikle ince lif nöropatilerinde nörolojik muayenede belirgin bulgu olmadan da görülebilir. Ağrı DSPN kişilerin yaklaşık %25–30'unda görülmektedir. Tip 2 diyabette tip 1 diyabete göre daha sıktır; oranlar sırasıyla yaklaşık %35 ve %23 olarak verilmektedir. Kadın cinsiyet, ileri yaş, uzun diyabet süresi ve obezite ağrılı DPN açısından daha yüksek risk ile ilişkilidir. Bazı ırksal ve genetik özellikler de riskli olarak belirtilmiştir.

Asemptomatik DSPN

DSPN hastalarının yaklaşık %50'sinin asemptomatik olduğu veya semptomlarını tanımlayamadığı bilinmektedir. Bazı hastalarda başlangıçta semptomlar bulunmasına rağmen zamanla tüm liflerde duyusal kayıp geliştiği için klinik tablo hissizlik şeklinde ilerleyebilir. Bu durum ülser ve amputasyon riskini daha da artırır. Bazı hastalar tamamen asemptomatik olup ilk kez ayak ülseri gibi ileri komplikasyonlarla başvurabilmektedir. Bu nedenle DPN'nin yalnızca semptom varlığında araştırılması yeterli değildir. Tarama ve düzenli değerlendirme, özellikle ayak komplikasyonlarını önlemek açısından kritik önem taşır.

DSNP riskleri

Diyabetik periferik nöropatinin geniş kapsamlı fonksiyonel ve prognostik sonuçları vardır. Nöropatik bireylerde yaşam kalitesinde bozulma, uyku bozuklukları, depresyon ve anksiyete sık görülen durumlardır. DSPN ile düşme, enfeksiyon ve amputasyon riski belirgin biçimde artmaktadır. Özellikle sarkopeni ve kemik kırılganlığı eşlik ediyorsa düşme ve kırık riskinin 15 kata kadar artabileceği vurgulanmaktadır. Diyabetik ayak ülserine bağlı amputasyon oranları %3–44 arasında verilmektedir. Amputasyonun belirleyicileri arasında erkek cinsiyet, ileri yaş, periferik arter hastalığı ve osteomiyelit yer almaktadır. Ayrıca tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalite riskinde de artış söz konusudur. Bu veriler, semptomatik nöropatili hastaya yaklaşımın yalnızca ağrıyı azaltmaya değil, ayak koruması, düşme önleme ve komplikasyon taraması gibi geniş bir bakım modeline dayanması gerektiğini göstermektedir.

Tanı ve klinik değerlendirme

Tip 2 diyabetli bireylerde tanı anından itibaren, tip 1 diyabetli bireylerde ise tanıdan 5 yıl sonra başlanarak yıllık nöropati değerlendirilmesi önerilmektedir. Prediyabetli hastalar ve semptom ya da bulgu gösteren genç hastalar da değerlendirme kapsamına alınmalıdır.

Değerlendirmede öykü ve yatak başı muayenesi önemlidir. Öyküde kötü glisemi kontrolü, uzun süreli

diyabet, ileri yaş, uzun boy, hipertansiyon, obezite ve metabolik sendrom sorgulanmalıdır. Düşme öyküsü ile yürüme ve denge bozukluğu varlığı, kalın lif nöropatisi için önemli ipuçlarıdır. Semptom sorgulamasında ince lif değerlendirilmesi için özellikle gece şiddetlenen yanma, bıçak saplanır elektrik çarpması tarzında ağrı ve hiperaljezinin olup olmadığı, kalın lif değerlendirmes için uyuşukluk, denge bozukluğu, güçsüzlük sistematik biçimde sorgulanmalıdır.

Muayenede ince lif değerlendirmesi için sıcak-soğuk ayrımı ve iğne batmasını algılama; kalın lif değerlendirmesi için ayak bileği refleksleri özellikle aşil refleksi, vibrasyon algısı, 10 gram monofilament ve propriyosepsiyon kullanılmalıdır. Cilt değişiklikleri, çekiç parmak gibi deformiteler ve kas güçsüzlüğü de mutlaka değerlendirilmelidir. En az iki duyu testi ile refleks değerlendirmesinin tanısal yaklaşımın temelini oluşturur. DSPN in daha sistematik olarak tarama ve değerlendirilmesi için sensitivitesi %80-98, spesifitesi %97-100 e ulaşan bazı ölçekler de kullanılmaktadır. Diyabetik Nöropati Muayene Skoru, Michigan Nöropati Tarama Aracı Muayenesi (MNSI-E), Modifiye Toronto Klinik Nöropati Skoru (mTCNS) ölçek örnekleri arasındadır. Ancak mevcut ölçekler hastalığın doğal seyrini ve tedavi etkilerini her zaman yeterince yansıtmayabilir. Atipik klinik tabloda elektrofizyolojik testler ve ileri incelemeler gereklidir. Sinir iletim çalışmaları yüzeyel veya iğne elektrotları kullanılarak duysal ve motor sinir iletim hızlarının ölçülmesini sağlar. İleri düzey kalın lif nöropatisinde iletim hızları ve amplitüdlerde azalma beklenir. Ancak ince lif nöropatisinde sinir iletim çalışmaları normal olabilir. Bu nedenle intraepidermal sinir lifi yoğunluğunu değerlendiren deri biyopsisi ince lif nöropatisi için tanısal değere sahip olabilir. Korneal konfokal mikroskopi, neuropad gibi ter dedektörleri, kantitatif duyu testleri, mikronörografi ve fonksiyonel MRI da araştırma veya ileri tanı amacıyla kullanılabilir.

Diyabetik periferik nöropati ayırıcı tanısında diğer metabolik, sistemik, enfeksiyöz, inflamutuvar hastalıklar, vitamin eksiklikleri, endüstriyel toksik ajanlar, ilaçlar, ağır metaller ve herditer genetik hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır**.** Her hastada vitamin B12, tiroid hormonları ve protein elektroforezi değerlendirilmelidir.

Tedavinin indüklediği diyabetik nöropati

Tedavinin indüklediği diyabetik nöropati (TIND), akut ağrılı diyabetik nöropati veya diyabetik nöropatik kaşeksi olarak da isimlendirilir. Bu tablo duysal nöropatilerin nadir fakat belirgin bir alt türüdür. İlk olarak tip 1 diyabette insülin nöriti şeklinde tanımlanmış olsa da insülin dışı tedavilerle ve her iki diyabet tipinde de görülebilir. En önemli özelliklerinden biri, çoğunlukla uzun süreli yüksek kan şekeri düzeylerinin hızlı biçimde düşürülmesi sonrasında ortaya çıkmasıdır. Klinik olarak birkaç gün ile birkaç hafta içinde gelişen yaygın, şiddetli yanma ve saplanır tarzda ağrı söz konusudur. Kötü glisemik kontrol ile de ilişkili olabilir; ketoasidoz sonrasında veya eş zamanlı pankreas-böbrek transplantasyonu sonrasında görülebilir. Genç kadınlarda yeme bozuklukları ile ilişkili olabileceği de belirtilmiştir. TIND sırasında nefropati, proliferatif retinopati ve otonom nöropati eş zamanlı gelişebilir veya şiddetlenebilir. Gelişme riski HbA1c'de 3 ay içinde 2 puanlık düşüşte %10, 4 puanlık düşüşte %50 ve 5 puanlık değişimde %90'ın üzerinde olduğu belirtilmektedir. Nöropatik ağrı stabil glisemik kontrol ile zaman içinde düzelebilir ve genellikle 12–24 ay sürer.

DSPN TEDAVİSİ

Ağrılı diyabetik nöropatinin tedavisi nedene yönelik yaklaşım, patogenez odaklı farmakoterapi ve semptomatik tedaviyi birlikte içerir. Nedene yönelik tedavinin temelinde glisemik kontrol ve kilo, lipid ile kan basıncı kontrolünü içeren çok yönlü kardiyovasküler risk azaltımı yer alır. Egzersiz hem nöropatik semptomların hem de denge sorunlarının yönetiminde önemlidir. Düzenli aerobik, güçlendirme ve denge egzersizlerinin; sedanter yaşamın azaltılmasının ve kalori alımını azaltıp bitkisel gıdaları ve çoklu doymamış yağları artırmaya yönelik diyet değişiklikleri olumlu sonuçlar vermektedir.

Patogenez odaklı tedavi ve destek ürünler

Patogenez odaklı tedaviler arasında alfa lipoik asit, benfotiyamin, gama linoleik asit, asetil-L-karnitin, vitamin B12, vitamin D, vitamin E ve magnezyum yer almaktadır. Oksidatif stres üzerine etkili tedaviler arasında ise alfa lipoik asit, benfotiamin, gama linolenik asit ve aldoz redüktaz inhibitörleri sayılabilir.

Alfa lipoik asit, reaktif oksijen türlerini hedef alır ve vücudun antioksidan kapasitesini, özellikle glutatyon düzeylerini artırır. Motor ve duyusal sinir fonksiyonlarını iyileştirir; ağrı, parestezi ve uyuşma gibi nöropatik semptomları azaltır. Kas zayıflığı, refleks kaybı ve sinir hasarı skorlarında düşüş sağladığı; uzun süreli kullanımın güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu etkiler özellikle parenteral formlarının kullanıldığı çalışmalarda gösterilmiştir. Oral olarak 1x600 mg ile 3x600 mg dozlarında kullanılmaktadır. Tedavinin kesilmesinden kısa süre sonra semptomlar yeniden ortaya çıkabilmektedir. Benfotiyamin semptomatik DPN tedavisinde etkin olabileceği ancak randomize kontrollü çalışma verilerinin ALA'ya göre daha sınırlı ve daha kısa süreli olduğu bilinmektedir. Verilen doz 300 mg günde 1–2 kezdir. Vitamin B12 eksikliği yoksa rutin B12 teavisi önerilmemektedir. Vitamin D düzeyi düşükse replasman düşünülmelidir. Vitamin E için yeterli çalışma yoktur, asetil-L-karnitin ve gama linoleik asit için ise kanıtlar zayıftır. Magnezyum desteği hipomagnezemi varlığında veya eksiklik olmadığında normal renal fonksiyonda 350 mg/gün dozunda verilebilir.

Semptomatik tedavi

Nöropatik ağrı tedavisinde etkili görünen üç temel ilaç sınıfı bulunmaktadır: kalsiyum kanalı α2δ ligandları, modülatörleri (pregabalin, gabapentin), serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (duloksetin, venlafaksin) ve trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, nortriptilin, desipramin).

Kalsiyum kanal modülatörleri (gabapentinoidler)

Pregabalin ve gabapentin, nöronların voltaj bağımlı kalsiyum kanallarındaki α2-δ alt birimine bağlanarak hücre içine giren kalsiyumu azaltır; böylece nörotransmitter salınımı ve nöronal aşırı uyarılabilirlik azalır. Pregabalin için çoğu hastada etkili doz aralığı 300–600 mg/gün, gabapentin için 1800–3600 mg/gün'dür. Glomerüler filtrasyon hızı 45 mL/dk altında olanlarda doz ayarlaması gereklidir. Pregabalin uygulamasına genellikle 75 mg günde iki kez başlanmakta; 3–7 gün içinde titre edilerek maksimum 300 mg'a çıkılmakta, klinik duruma doz artımı yapılabilmektedir. Yaşlı hastada 25 mg/gün gibi daha düşük başlangıç dozu önerilmektedir. Yan etkiler arasında uyku hali, baş dönmesi ve özellikle yaşlı hastalarda doza bağlı periferik ödem yer almaktadır. Pregabalin gabapentine göre α2-δ reseptörüne daha spesifitir, bağlanma afinitesi yaklaşık 6 kat daha yüksektir ve etkisi daha hızlı başlar. Gabapentinin ağrı hafifletici etkinin çoğu hastada günde en az 1800 mg bölünmüş dozlarla ortaya çıkar, bazı hastalarda 3600 mg/gün'e kadar gerekebilir. Gabapentinin yan etkileri pregabaline benzerdir.

Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri

Duloksetin, seçici bir serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür. Günde tek doz 60 mg veya 120 mg kullanılabilir. Etkinliği çok sayıda randomize kontrollü çalışmada gösterilmiş; pregabalin ve gabapentin ile benzer etkinlikte olduğu ifade edilmiştir. Ağrısı daha belirgin olan hastalarda daha etkilidir. Ayrıca pregabalin ile kombinasyonunun klinik uygulamada başarılı sonuçlar verir, ancak karşılaştırmalı bir çalışmada her iki ilacın yüksek doz monoterapisi ile standart doz kombinasyonu arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir. Duloksetin ağrılı DSPN'ye depresif semptomların eşlik ettiği hastalarda özellikle yararlı olabilir. En sık yan etkileri bulantı, uyku hali, baş dönmesi, kabızlık, ağız kuruluğu ve iştah azalmasıdır. Duloksetin tolere edilemezse venlafaksin alternatif olarak kullanılabilir.

Trisiklik antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar arasında amitriptilin, imipramin, klomipramin; ayrıca ikinci basamakta nortriptilin ve desipramin yer almaktadır. Kronik nöropatik ağrıda uzun süredir kullanılan ajanlar olmakla birlikte, advers etki profilleri ve kontrendikasyonları nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Kardiyovasküler ve gastrointestinal otonom nöropatiyi kötüleştirebilirler. Kararsız anjina, son altı ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kapalı açılı glokom, kalp yetmezliği, ventriküler aritmi öyküsü, önemli ileti sistemi hastalıkları ve uzun QT sendromu olan hastalarda kontrendikedirler. Bu nedenle dikkatle seçilmesi gereken ajanlardır.

Yönetim algoritmasının temel kuralı, bu sınıflardan birinden tek bir ilaçla başlamak, dozu yan etkiler veya bilinen terapötik doza kadar artırmak ve kısmi klinik fayda varsa farklı sınıftan ikinci bir ajan eklemektir. İkinci ajan da benzer biçimde yavaş titre edilir. Medikal tedavi ile genellikle hastaların en az

üçte ikisinde semptomlarda rahatlama sağlanmaktadır. Yanıtın değerlendirilmesinde ağrıda %50 azalma güçlü yanıt, %30–49 azalma ise klinik olarak anlamlı yanıt olarak kabul edilmektedir. Farmakolojik tedaviye egzersiz eklenmesinin semptomlarda ek iyileşme sağmaktadır.

Opioidler, diğer tedaviler

Opioidlerin şiddetli nöropatik ağrıyı hafifletmede etkili olabildiği kabul edilmekle birlikte; bağımlılık, kötüye kullanım, sedasyon, somnolans, baş ağrısı ve gastrointestinal motilite bozukluğu gibi önemli riskler nedeniyle ağrılı DSPN tedavisinde önerilmemektedirler. Tramadolun bağımlılık riski nispeten daha az, tolerans gelişiminin daha sınırlıdır. Özellikle yaşlılarda opioid kullanımından kaçınılması gerekmektedir.

Topikal tedaviler içinde kapsaisin en çok çalışılan ajan olarak sunulmuştur. Düşük doz topikal kapsaisin krem (%0,075) etkilenen bölgeye günde üç ila dört kez hafifçe uygulanarak nöropatik ağrıda yarar sağlayabilir; ancak geniş yüzeylerde sık uygulama gerekir. Yüksek doz %8 kapsaisin patch uzun etkili bir seçenektir, ülkemizde bulunmamaktadir.

Lidokain hem lokal patch formunda hem de intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilmektedir. İntravenöz lidokain 5 mg/kg dozunda, 30 dakikanın üzerinde infüzyonla (EKG monitorizasyonu ile) uygulanmasının yararını randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Kullanımı dirençli olgularla sınırlıdır. Duyarlı nosiseptör fenotipine sahip hastaların lidokaine yanıt verme olasılığı daha yüksek olabilir.

Farmakolojik olmayan tedaviler ve öneriler

Düzenli aerobik, güçlendirme ve denge egzersizleri, sedanter yaşamın azaltılması ve uygun diyet değişiklikleri bu başlıkta yer almaktadır. Transkutanöz elektriksel sinir uyarımı farmakoterapiye ek olarak düşünülebilir. Akupunktur için küçük ve kontrolsüz çalışmalarda bazı yararlar bildirilmekle birlikte daha büyük kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. FREMS ve spinal kord stimülasyonu gibi yöntemler ise daha seçilmiş, tedaviye dirençli olgularda önerilmektedir.

Ayrıca günlük yaşam düzenlemeleri açısından allodiniyi azaltmak için ipek pijama giyilmesi veya yatakta özel destek kullanılması; yürürken çakıl taşı üzerinde yürüme hissi tarifleyen hastalarda rahat ayakkabıların yarar sağlayabileceği belirtilmektedir. Ağrılı nöropatik ayağın sıcaklığının arteriyo-venöz şantlaşma nedeniyle artar ve ayakları soğuk suya daldırma ağrıyı hafifletebilir.

Ağrılı DPN'nin doğal seyrine ilişkin veriler sınırlıdır. Bununla birlikte şiddetli semptomların genellikle birkaç yıl içinde azaldığı, ancak sinir hasarının devam ettiği bilinmektedir. Bu nedenle farmakolojik tedavinin ömür boyu sabit dozlarla sürdürülmesi gereken bir yaklaşım olarak görülmemesi gerekir. Semptomlarda altı ay boyunca rahatlama sağlandıktan sonra ilaç tedavisinin yavaş ve kademeli olarak azaltılması önerilmektedir. Doz azaltma sırasında semptomlar yeniden ortaya çıkarsa daha düşük bir dozla bir süre devam edilip daha sonra tekrar azaltma denenebilir. Bu yaklaşım, hem gereksiz uzun süreli ilaç yükünden kaçınmak hem de doğal seyirdeki düzelmeyi yakalayabilmek açısından önemlidir.

PREOPERATİF DİYABET KONSÜLTASYONLARINI NASIL DEĞERLENDİRELİM?

Prof Dr. Evrim Çakır
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Diyabetli hastalarda cerrahi müdahale sıklığı, artan mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar nedeni ile yüksektir. Asemptomatik kalp hastalığı riski artmıştır ve enfeksiyona yatkınlık vardır. Preoperatif süreçte glisemik kontrolün sağlanamamasının kardiyovasküler hastalık riskini, derin yara enfeksiyon riskini ve mortaliteyi artırdığı bildirilmektedir. Cerrahi öncesi açlık, cerrahi işlem, anestezi ve postoperatif dönemde inflamasyon, enfeksiyon, glisemik kontrolü etkileyen tedaviler, değişen beslenme düzeni, hiperalimentasyon ve kusma gibi ek faktörlerin bir araya gelmesi, kan glukoz seviyelerinde dalgalanmalara yol açmaktadır. Diyabet yönetimine yönelik rasyonel bir yaklaşım, glukoz seviyelerindeki değişiklikleri önceden tahmin etmeye ve perioperatif glisemik kontrolü iyileştirmeye olanak tanır.

Diyabetli hastalar da dahil olmak üzere tüm hastaların preoperatif değerlendirmesi, kardiyopulmoner risk değerlendirmesini ve riskin azaltılmasına yönelik planlamaları içermelidir. Diyabetin tipi, süresi, komplikasyonları, eşlik eden komorbid hastalıklar ve kişinin aldığı tedaviler gözden geçirilmelidir. Glisemik kontrol değerlendirilmeli ve hipoglisemiye yatkınlık belirlenerek risk altındaki diyabetli bireyler tanımlanmalıdır. İnsülin yetersizliği olan hastalar (tip 1 diyabet veya pankreatik diyabet), hipoglisemi farkındalığı bozulmuş hastalar, nazogastrik veya nazojejunal tüp veya total parenteral nutrisyon ile beslenen hastalar, ileri yaş hastalar ve çoklu komorbiditesi olan hastalar yüksek riskli grupta tanımlanmaktadır [1].

Cerrahinin tipi (majör-minör), süresi, açlık süreci bilinmelidir. Peroperatif süreçte amaç, sıvı ve elektrolit dengesinin korunması, hipoglisemiden ve aşikar hiperglisemiden kaçınılması, ketoasidoz ve hiperozmolar durumların önlenmesidir. Bu dönemde optimal kan glukozu hedefleri net olmamakla birlikte, 110-180 mg/dL (6.1-10 mmol/L) aralığı yaygın olarak önerilmektedir. Daha düşük bir hedef, hipoglisemi riskini artırabileceğinden, hasta özelliklerine göre daha esnek bir hedef belirlenebilir.

Genel anestezi altında cerrahi geçiren bireylerin %20'si kadarında diyabet mevcut olduğu, %23–60'ında ise prediyabet veya tanı konulmamış diyabet bulunduğu tahmin edilmektedir [2,3].

Diyabet ve cerrahi riskin tanımlanması

Cerrahi, anestezi ve hastalık kaynaklı stres, kortizol, glukagon, büyüme hormonu ve katekolaminler gibi kontregülatuvar hormonların artmasına yol açar. Bu süreç, glukoz sentezini artırır, insülin salgılanmasını ve periferik glukoz kullanımını azaltır, insülin direncini artırır ve lipoliz ile proteolizi artırır. Hiperglisemi, osmotik diüreze yol açarak hacim kaybına, glomerüler filtrasyon hızının azalmasına ve hipergliseminin daha da kötüleşmesine neden olur. Hücresel düzeyde, artan kan glukoz konsantrasyonları, reaktif oksijen türleri üreterek mitokondriyal hasara ve nitrik oksit üretimini inhibe ederek endotelyal disfonksiyona yol açar. Ciddi hiperglisemi ile başvuran hastalarda, tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α), interlökin (IL)-6, IL1-ß, IL-8 ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri kontrol grubuna kıyasla iki ile dört kat artmıştır. Hiperglisemi ile artan bu proinflamatuar sitokinler, nötrofil granülosit fonksiyonunda bozulma, dolaşımda artan serbest yağ asitleri ve artan serbest oksijen radikalleri immün yanıtı etkilemektedir. Artan sitokinler insülin duyarlılığını da etkileyerek perifer dokularda glukozun kullanımını bozarak hipergliseminin daha da artışına neden olmaktadır. Bu değişiklikler, enfeksiyon riskinin artması, yara iyileşmesinin bozulması, uzamış hastanede yatış süresi, çoklu organ yetmezliği ve mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur.

Perioperatif değerlendirme; glisemik kontrol ile birlikte, kardiyovasküler, otonom ve renal fonksiyonların değerlendirilmesini, diyabet komplikasyonlarının (nöropati, nefropati vb.) gözden geçirilmesini içermelidir.

HbA1c düzeyi değerlendirilmeli ve optimal düzeyde olup olmadığı kontrol edilmeli, kan glukozu takipleri değerlendirilmelidir. HbA1C değeri > %8.5; cerrahi sırası ve sonrasında yaşanacak hipoglisemi ve

hiperglisemi, enfeksiyon, kötü yara yeri iyileşmesi, uzamış hastanede kalış süresi ile ilişkilidir. Bu nedenle; elektif vakalarda, cerrahi öncesi daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğundan glisemik kontrol optimize edilmelidir. Bazı durumlarda, HbA1c < %8.5 hedefi gerekli veya istenen bir hedef olmayabilir ve cerrahi ve anestezi ekibi ile birlikte risk-fayda değerlendirmesi ile hasta bazında karar verilmelidir. (Tablo 1)

Perioperatif Kapiller Kan Glukozu Hedefleri; Kritik olmayan hastanede yatan hastalarda; hiperglisemi, kan glukozunun 140 mg/dL (7.8 mmol/L) üzerinde olması olarak tanımlanır ve hastaların %20-46'sında bildirilmiştir. Bu hastalar için, ciddi hipoglisemi gelişmeden sağlanabiliyorsa, önerilen glisemik hedef 100-180 mg/dL (5.6-10.0 mmol/L)'dir. [4].

Kritik (yoğun bakım ünitesindeki hastalarda) hastalar için, tedavi başlanmış ise; glisemik hedef olarak 140-180 mg/dL (7.8-10.0 mmol/L) önerilmektedir. Eğer ciddi hipoglisemi gelişmeden sağlanabiliyorsa, belirli kritik hastalar için daha sıkı bireyselleştirilmiş glisemik hedefler uygun olabilir. Tıbbi ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yatan kritik hastalarda gerçekleştirilen Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) çalışması, kritik hastalıklarda, optimal glukoz düşürme hedefinin yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır [5].

Bu çalışmada, yoğun glisemik kontrol (80–110 mg/dL) uygulanan kritik hastalarda, daha ılımlı glisemik hedeflerle (140–180 mg/dL) yönetilen grupla karşılaştırıldığında anlamlı bir tedavi avantajı sağlanamamış ve yoğun tedavi grubunda mortalite oranı hafif ancak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (%27,5'e karşı %25) [5].

Çalışmalarda yüksek perioperatif kan glukozu enfeksiyon, hastanede kalış süresi ve diğer komplikasyonları artırırken [6,7], hipoglisemi ise mortaliteyi belirgin oranda artırmaktadır[8]. Kılavuzlara göre glisemik hedefler tablo1'de paylaşılmıştır.

Acil vakalarda, diyabet yönetimini optimize etmek için cerrahiyi ertelemenin yararları ile cerrahi müdahalenin gerekliliği arasında bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır. [1] Hemodinamik durumu stabilleştirme, glisemik durumu ve metabolik durumu değerlendirilmelidir. Renal fonksiyonlar, kan laktat ve keton düzeyleri gözden geçirilmelidir.[9]

Tablo 1: Cerrahi öncesi glisemik kontrol, açlık süresi ve cerrahi listesi ile ilgili kılavuz önerileri

Tedavi	TEMD[10]	ADA[4]	AAGBI [11]	CPOC[9]
HbA1c	>%8.5 erteleme düşünülebilir, elektif için <%8 altı	<%8, elektif cerrahiler için	>%8.5 ertele, optimize et	>%8.5 ertele, optimize et
Glisemik kontrol	100-180 mg/dl (120-180)*	100-180 mg/dl (cerrahinin 4 saati içinde)	108-180 mg/dl (108-216)	108-180 mg/dl (96-216)
Preoperatif açlık süresi			minimalize edilmeli	minimalize edilmeli
Cerrahi listesi	sabah saatlerinde yapılmalı		ilk hasta olarak alınmalı	
*Ağır otonom nöropati veya nefropati gibi bazı komplikasyonlar nedeniyle hipoglisemiye eğilimli olan hastalarda, glisemi hedefinin 120-180 mg/dL olması, daha emniyetli bir yaklaşımdır.				

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; ADA: American Diabetes Association; AAGBI: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland; CPOC: Centre for Perioperative Care; HbA1c: Hemoglobin A1c

Kan glukozu Yönetimi ve Tedavi Stratejileri

Preoperatif dönemde, oral ilaçların devamı ya da kesilmesi, insülinin azaltılması veya kesilmesi ve ek yönetim stratejilerinin (örn. değişken oranlı intravenöz insülin infüzyon) belirlenmesi ve postoperatif dönemde ilaçların yeniden başlatılması ile ilgili net planların oluşturulması ve bu planların hasta bakımına dahil olan tüm personel tarafından görülebilir olması gereklidir [1]. Yeterli kanıtların olmaması nedeniyle enjektabl ya da oral antidiyabetik tedavilerin kesilmesi ya da devamı ile ilgili hala net görüş birliği bulunmamaktadır.

Bu tedavilerin perioperatif dönemde kullanımında

korkulan hususlar arasında hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz riski bulunmaktadır. Metformin kullanımında laktik asidoz riski endişenin kaynağıdır. Görüntüleme teknikleri sırasında kontrast kullanımı renal fonksiyonu etkileyebileceğinden riski artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Genel görüş operasyondan 24 saat önce kesilmesi yönündedir. Sülfonilüre kullanımında hipoglisemi riskine karşı dikkatli olunmalıdır. Bu konuda operasyon sabahı alınmaması uzlaşıya varılmış noktadır. GLP-1 reseptör analog (GLP-1 RA) tedavilerin perioperatif dönemde güvenli kullanımı ve/veya glisemi kontrolü ve gecikmiş mide boşalması üzerindeki etkileri ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Tip 2 diyabet ve/veya kilo kaybı için GLP-1 RA ve çift etkili glukoza bağımlı insulinotropik polipeptit (GIP)-GLP-1 RA tedavilerinin kullanımının artmasıyla birlikte, bu ilaçların perioperatif dönemdeki güvenliği konusunda endişeler ortaya çıkmaktadır. Temel endişe, genel anestezi ve derin sedasyon sırasında gastrointestinal sistem etkileri nedeni ile pulmoner aspirasyon riskini artırma potansiyeli bulunmasından gelmektedir. Kanıtları beklerken, GLP-1 RA veya çift etkili GIP-GLP-1 RA tedavileri kullanan bireylerin perioperatif yönetimi için multidisipliner ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşım önerilmektedir. Mevcut glisemik yönetim, cerrahi veya prosedür türü ve aciliyeti, anestezi türü, preoperatif mide ultrasonu ile mide içeriğinin değerlendirilmesi ve tam mide önlemlerinin uygulanması gibi faktörler bireyselleştirilmiş yaklaşımı belirleyecektir [4]. Amerikan Anesteziyologlar Derneği, günlük doz ajanlar için prosedür veya cerrahi gününde, haftalık doz ajanlar için ise prosedür veya cerrahiden en az 7 gün önce GLP-1 RA'ların kesilmesini önermektedir [12]. Kesilmesi durumunda glisemik kontrolün bozulması bekleniyorsa, perioperatif glisemik yönetim için alternatif bir strateji (ör. insülin) düşünülmelidir [4]. Sodyum glukoz transporter 2 (SGLT) inhibitörleri ile ilgili cerrahinin, cerrahi stres yanıtının keton üretimini artırması nedeniyle öglisemik diyabetik ketoasidoz riskinin artmasından endişe edilmektedir. SGLT-2 inhibitörü kullanan ve cerrahi girişim geçiren 1307 hastanın retrospektif değerlendirilmesinde, planlı cerrahi işlemlerde öglisemik diyabetik ketoasidoz insidansı %0.2, acil cerrahi işlemlerde ise %1.1 olarak bulunmuştur. Bu durum, planlı cerrahi grubunda SGLT-2 inhibitörünün preoperatif olarak kesilmesi talimatına uyulmasına bağlanmıştır [13]. Centre for Perioperative Care (CPOC) kılavuzu, cerrahiden bir gün önce ve cerrahi günü kesilmesini önermektedir [9]. Buna karşılık, ADA ise artan öglisemik diyabetik ketoasidoz riski nedeniyle planlı cerrahiden 3-4 gün önce kesilmesini tavsiye etmektedir. Bu görüş ayrılığı, bu kılavuzları bilgilendirecek klinik araştırmaların eksikliğini göstermektedir [14]. SGLT-2 inhibitörü kullanan bir hasta cerrahiye ilacı kesmeden giriyorsa, ketoasidoz şüphesinde keton seviyeleri ölçülmeli ve intraoperatif olarak değişken oranlı intravenöz insülin infüzyonu ile keton üretimi kontrol altına alınmalıdır. Cerrahiye devam etme kararı, keton plazma seviyesi, kan gazı parametreleri (pH ve baz fazlalığı/bikarbonat) dikkate alınarak risk-fayda değerlendirmesi yapılarak verilmelidir [14]. Kılavuzların perioperatif dönemde insülin dışı tedavilerin kullanımı ile ilgili önerileri tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2: Perioperatif dönemde insülin dışı antidiyabetik tedavi

Tedavi	TEMD[10]	ADA[4]	AAGBI[11]	CPOC[9]
Metformin	24 saat önce kesilmeli	Cerrahi günü-	+	*2x1 ise devam, 3x1 ise öğle dozu atla
Sülfonilüre	Sabah dozu atla	Sabah dozu atla	Sabah dozu atla	Sabah dozu atla
GLP1 analogları	Operasyon günü verme	Operasyon günü verme	+	+
DPP-4İ	Operasyon günü verme	Operasyon günü verme	+	+
SGLT-2İ	Cerrahiden 1-3 gün	Cerrahiden 3-4 gün önce kes	Cerrahiden önce normal	Cerrahiden 1 gün önce ve cerrahi günü

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; ADA: American Diabetes Association; AAGBI: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland; CPOC: Centre for Perioperative Care; GLP-1: glukagon benzeri peptid-1; DPP-4İ: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü; SGLT-2İ: Sodyum glukoz transporter 2 inhibötörü

Perioperatif dönemde insülin kullanımı ile ilgili normal doz kullanımına göre dozu %25 azaltmak

hipoglisemi riskini azaltmaktadır. Kılavuzların önerileri de bu doğrultudadır. Subkutan insülinin perioperatif yönetimi ve farklı kılavuzlardaki öneriler tablo 3 ve 4'de verilmiştir.

Tablo 3: Cerrahi öncesi ve cerrahi günü insülin kullanımı [1]

İnsülin	Cerrahiden önceki gün	Cerrahi günü	
		Cerrahi sabah ise	Cerrahi öğleden sonra ise
Uzun etkili insülin (gece)	%20 doz azaltımı	Doz değişikliği gerekmiyor	Doz değişikliği gerekmiyor
Uzun etkili insülin (gündüz)	Doz değişikliği gerekmiyor	%20 doz azaltımı	%20 doz azaltımı
Miks insülin (günde 2 doz)	Doz değişikliği gerekmiyor	Gündüz doz %50 azalt, gece değiştirme	Gündüz doz %50 azalt, gece değiştirme
Bazal bolus insülin, gece bazal insülin ile	Kısa/hızlı etkili aynı doz, gece bazal insülin dozu %20 azalt	Gündüz kısa/hızlı etkili doz atla, oral alana kadar	Sabah kahvaltı alacaksa kısa/hızlı etkili aynı doz, öğle doz atla oral alana kadar
Bazal bolus insülin, gündüz bazal insülin ile	Doz değiştirme	Uzun etkili %20 doz azalt gündüz kısa/hızlı etkili doz atla, oral alana kadar	Uzun etkili %20 doz azalt, Sabah kahvaltı alacaksa kısa/hızlı etkili aynı doz, öğle doz atla oral alana kadar

Tablo 4: Farklı kılavuzlarda perioperatif dönemde insülin kullanımı

Tedavi	TEMD[10]	ADA[4]	GGC [1]	CPOC[9]
Uzun etkili insülin (gece)	*bir gece önce orta-uzun; %50-80 dozu	Cerrahi günü %75-80 dozu	Cerrahiden önceki gün %80 dozu	Cerrahiden önceki gün %80 dozu
Uzun etkili insülin (gündüz)		Cerrahi günü %75-80 dozu	Cerrahi günü %80 dozu	Cerrahi günü %80 dozu
Miks insülin (günde 2 doz)	-	-	Cerrahi günü %50 dozu	Cerrahi günü %50 dozu
Pompa	Bazal insülin hızı %25-50 azaltılarak devam edilebilir	Cerrahi sırasında kullanımla ilgili veriler yetersiz	Bazal insülin hızı %25-30 azaltılarak devam edilebilir	Mümkünse devam edilebilir
*Hastada hipoglisemi riski düşükse, kullandığı doz uygunsuz derecede yüksek değilse, uzun etkili insülin dozu aynı bırakılabilir.				

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; ADA: American Diabetes Association; GGC: Greater Glasgow and Clyde; CPOC: Centre for Perioperative Care

Hiperglisemi kontrolü için özellikle kritik hastalarda insülin, hastane ortamında en iyi yöntem olmaya devam etmektedir. Yoğun bakım ünitesinde, önerilen glisemik hedefe ulaşmak için intravenöz insülin uygulaması tercih edilen yöntemdir.

Perioperatif dönemde farklı diyabet tipleri ve farklı insülin duyarlılıkları nedeni ile tek tip bir protokol maalesef mümkün olamamaktadır, bireyselleştirilmiş yaklaşım gerekmektedir.

Tip 1 diyabetli ve latent otoimmün diyabeti olan bireylerde egzojen insülin gerekliliği, hipoglisemi riski göz önünde bulundurulmalı, tip 2 diyabetli bireylerde artan komorbiditeler değerlendirilmeli, pankreatik diyabette egzojen insüline değişken yanıt göz önünde bulundurulmalı, feokromositomalı olgularda tümörün çıkarılması ile birlikte rebaund hipoglisemi yaşanabileceği nedeniyle önlem alınmalı ve takip ona göre planlanmalı, gestasyonel diyabetli kadında kan şekeri yüksekliği ile yeni doğanda hipoglisemi riski bulunduğu bilinerek takip ve tedavi düzenlenmelidir. Ayrıca, postoperatif servislerde yapılan çalışmalarda, sadece kaydırmalı insülin uygulanan hastalarda ortalama kan şekeri düzeylerinin daha yüksek olduğu ve cerrahi alan enfeksiyonlarının daha fazla görüldüğü izlenmiştir. Kaydırmalı insülin, yalnızca kısa etkili insülin ile tek doz düzeltme uygulaması yapılan bir protokoldür. Bu nedenle, postoperatif dönemde yalnızca kaydırmalı insülin yerine bazal-bolus rejimin tercih edilmesini önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Frances McManus AC, Stephen Hickey, Emma Murphy, Myra McAdam, Sonya McKinlay, Amy Brown. Diabetes, Perioperative guideline for the management of Diabetes, Clinical Guideline. Greater Glasgow and Cycle 27 June 2024:1-18. (Guideline).

2. Frisch A, Chandra P, Smiley D, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the

perioperative period in noncardiac surgery. Diabetes Care 2010;33(8):1783-8. DOI: 10.2337/dc10-0304.

3.Todd LA, Vigersky RA. Evaluating Perioperative Glycemic Control of Non-cardiac Surgical Patients with Diabetes. Mil Med 2021;186(9-10):e867-e872. DOI: 10.1093/milmed/usaa467.

4.American Diabetes Association Professional Practice C. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care 2025;48(1 Suppl 1):S321-S334. DOI: 10.2337/dc25-S016.

5.Investigators N-SS, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360 (13):1283-97. DOI: 10.1056 / NEJMoa0810625.

6.Martin ET, Kaye KS, Knott C, et al. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2016;37(1):88-99. DOI: 10.1017/ice.2015.249.

7.Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, et al. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. Ann Surg 2008;248(4):585-91. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818990d1.

8.Johnston LE, Kirby JL, Downs EA, et al. Postoperative Hypoglycemia Is Associated With Worse Outcomes After Cardiac Operations. Ann Thorac Surg 2017;103(2):526-532. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.121.

9.Centre for Perioperative Care Diabetes Guideline Working Group. Guideline for Perioperative Care for People with Diabetes Mellitus Undergoing Elective and Emergency Surgery 4 octaber 2023.

10.TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2024.

11.Membership of the Working P, Barker P, Creasey PE, et al. Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Anaesthesia 2015;70(12):1427-40. DOI: 10.1111/anae.13233.

12.Anesthesiologists ASo. American Society of Anesthesiologists consensus based guidance on preoperative management of patients (adults and children) on glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists 29 June 2023.

13.Mehta PB, Robinson A, Burkhardt D, Rushakoff RJ. Inpatient Perioperative Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Due to Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors - Lessons From a Case Series and Strategies to Decrease Incidence. Endocr Pract 2022;28(9):884-888. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.06.006.

14.Crowley K, Scanaill PO, Hermanides J, Buggy DJ. Current practice in the perioperative management of patients with diabetes mellitus: a narrative review. Br J Anaesth 2023;131(2):242-252. DOI: 10.1016/j.bja.2023.02.039.

DİYABETTE SIK GÖRÜLMEYEN DURUMLARIN TANISI VE YÖNETİMİ-CHARCOT OSTEOARTROPATİS

Prof. Dr. Faruk Kılınç
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Elazığ

ÖZET
Charcot artropatisi (CA), birçok hastalıkla birlikte seyredebilen kronik, ilerleyici ve destrüktif bir eklem hastalığıdır. Özellikle diabetes mellitus (DM) ile birlikte görülmektedir. Diyabetin nadir bir komplikasyonudur ve tüm diyabet hastalarının % 0,2 ile % 3'ünü etkiler. Daha çok ayak eklemlerini ve ayak bileğini tutan bu hastalık genellikle erişkin hastalarda görülür. En sık diyabetik hastalarda komplikasyon olarak görülmekle beraber, enfeksiyon, kronik alkol kullanımı, syringomyeli gibi altta yatan hastalıklar ile ilişkili olarak tanımlanmış olgular da bulunmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde, hastalar ayakta şekil bozukluğu ve şişlik hissederler. Hastalığın ilerlemesi ile kliniğe, ayakta ısı artışı ve ağrı ilave olur. Bu durum, erken evrede tanı koymayı zorlaştırır, geciktirir ve uygun olmayan bir tedaviye başlanmasına sebep olabilir. Geç evrelerde ciltte ülserler, kemiksel çıkıntılar ve ayağın anatomik şeklini ve işlevini bozan eklem instabiliteleri ortaya çıkar. Erken dönemde tanı koymak ise, tedavi başarısını artırmaktadır. Amaç, hastalığın seyri boyunca meydana gelecek yumuşak doku problemlerini ve kemik deformitelerini önlemek ve tedavi sonunda yere taban temasını düzgün yapabilen, stabil bir ayak elde etmektir. Konservatif tedavi yöntemleri ile çoğunlukla yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Hastalığın değişik dönemlerinde, istirahat, seri alçılama ve ortez uygulamaları yapılır. Takiplerde hastalara özel yapım ayakkabılar kullanılabilir. Konservatif tedaviden sonuç alınamadığı durumlarda cerrahi yöntemlere başvurulur. Ülser ve enfeksiyonun eşlik ettiği hastalarda debridman, normal olmayan kemik çıkıntıların bulunduğu ayaklarda bu çıkıntıların (ekzostoz) çıkarılması, deformitenin ileri düzeyde olduğu olgularda ise düzeltme ve artrodez seçenekleri kullanılabilmektedir. Hastalığın seyri yavaş ilerlemektir. Tedavide çeşitli yöntem ve uygulamalar kullanılsa da iyileşmenin zaman alacağı, genel seyrin değişemeyeceği konularının hastaya doğru bir şekilde aktarılması son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Charcot ayak; artropati; diabetes mellitus

GİRİŞ

Alternatif isimler; Charcot eklemi, nöropatik artropati, charcot nöropatik osteoartropati, charcot artropati, charcot osteoartropati, diyabetik charcot ayağı olarak farklı isimlerle litaratürde yer almıştır.

Charcot eklemi veya nöropatik eklem olarak da adlandırılan charcot artropatisi, eklem çıkıkları, patolojik kırıklar ve güçten düşürücü deformitelerle karakterize olan ilerleyici bir kas-iskelet sistemi rahatsızlığıdır. Frenginin, 1936'da Jordan'ın bunu diyabetle ilişkilendirmesine kadar charcot artropatisinin en yaygın nedeni olduğuna inanılıyordu. Diyabet artık charcot artropatisinin en yaygın etiyolojisi olarak kabul ediliyor.

Charcot artropatisi, ağırlık taşıyan eklemlerde kemik ve yumuşak dokuların ilerleyici yıkımına neden olur; en şiddetli formunda, kemiksi mimarinin önemli ölçüde bozulmasına neden olabilir. Charcot artropatisi herhangi bir eklemde meydana gelebilir; ancak en sık alt ekstremitede, ayak ve ayak bileğinde görülür (1, 2).

Anatomi

Klinik, radyografik ve anatomik patolojiye dayalı çok sayıda sınıflandırma sistemi charcot artropatisini tanımlar. Anatomik sınıflandırma sistemleri en sık kullanılanlardır ve sonuç ve prognozu tahmin etme ek faydasına sahiptir. En sık kullanılan anatomik sistem Saunders ve Mrdjencovich tarafından tanımlanmıştır. Artropatinin konumuna göre, sistemleri Charcot artropatisini aşağıdaki beş desene sınıflandırır:

- Desen 1, interfalangeal (IP) eklemleri, falanksları ve metatarsofalangeal (MTP) eklemi içeren ön ayağı içerir.

 Desen 2 tarsometatarsal (TMT) eklemi içerir.

 Desen 3, kuneonaviküler, talonaviküler ve kalkaneoküboid eklemleri içerir.

 Desen 4, tibia, fibula ve talusun eklemlenmesi olan talocrural veya ayak bileği eklemini içerir.

 Desen 5, posterior kalkaneus'u içerir.

Yapılan çalışmalar, 2. ve 3. desenlerin en yaygın olduğunu, vakaların yaklaşık %45'inde 2. desenin, %35'inde ise 3. desenin bulunduğunu göstermiştir.

Yaygın olarak kullanılan bir diğer sınıflandırma sistemi Brodsky ve Rouse sistemidir. Bu sistem üç anatomik charcot eklemini (tip 1, 2 ve 3a ve 3b) tanımlar:

 Tip 1 orta ayağı içerir.

 Tip 2 arka ayağı içerir.

 Tip 3a ayak bileğini içerir.

 Tip 3b os calcis tüberkülünün patolojik kırığıdır.

Çok seviyeli Schön sınıflandırma sistemi de kullanılır; dört tipten oluşur ve Charcot eklemlerini yerleşim yerleri ve tutulum derecesine göre karakterize eder. Dört tipin her birinin, tutulumun ciddiyetine dayalı üç alt grubu vardır (örneğin, tip IA, IB, IC). Dört tip şu şekildedir:

 Tip I - Lisfranc deseni

 Tip II - Küneonaviküler desen

 Tip III - Perinaviküler desen

 Tip IV - Transvers tarsal desen

Schön sınıflandırma sistemi sonuçların öngörülmesine ve tedavi süresinin tahmin edilmesine olanak sağlar (3, 4).

Patofizyoloji

Charcot artropatisinin kesin doğası henüz bilinmemektedir, ancak bu durumun patofizyolojisi ile ilgili iki önemli teori mevcuttur: nörotravmatik ve nörovasküler teorilerdir.

Nörotravmatik teori; Charcot artropatisinin, duyarsız bir ayağa gelen algılanmamış bir travma veya yaralanmadan kaynaklandığını belirtir. Duyusal nöropati, hastanın yürümeyle oluşan kemik yıkımından habersiz olmasına neden olur. Bu mikrotravma, kemik ve eklemlerde ilerleyici yıkıma ve hasara yol açar.

Nörovasküler teori; Altta yatan durumun otonomik nöropatinin gelişmesine yol açtığını ve ekstremiteye artan kan akışı sağladığını ileri sürer. Bu da kemik yıkımı ve sentezinde uyumsuzluğa yol açarak osteopeniye neden olur.

Charcot artropatisi büyük ihtimalle yukarıdaki teorilerde açıklanan süreçlerin bir kombinasyonundan kaynaklanır. Otonomik nöropati anormal kemik oluşumuna yol açar ve duyusal nöropati travmaya duyarlı duyarsız bir ekleme yol açar. Eklemi koruma yeteneği olmayan anormal kemiğin gelişimi, kademeli kemik kırılmasına ve eklemin subluksasyonuna neden olur

Başka bir teoriye göre; RANKL (reseptör aktivator nükleer kappa B ligand) ve dolayısıyla osteoklast fonksiyonu, glikolizasyon son ürünlerinin (*advanced glycolization end products*- - AGE) artması ile de artar. AGE, özellikle hiperglisemi sonrasında ortaya çıkar ve başta kortikal kemik gibi yapım-yıkım hızı yavaş olan dokulardaki kollajeni etkileyerek, kemik sertliğinde azalmaya yol açar (5, 6).

Patogenez

Periferik duyum, propriosepsiyon ve ince motor kontrolünün azalmasına neden olan herhangi bir durum neden olabilir;

 Diyabetli nöropati (bugün ABD'de en yaygın olanıdır, ayak ve ayak bileği eklemlerinin tahribatına yol açar), 600-700 diyabetliden 1'inde charcot eklemleri görülür; uzun süreli yüksek kan şekeri seviyeleriyle ilişkilidir.

 Alkolik nöropati

 Beyin felci

 Cüzzam

 Treponema pallidum organizmasının neden olduğu frengi (*tabes dorsalis)*

- Omurilik yaralanması
- Miyelomeningoseli
- Siringomiyeli
- Eklem içi steroid enjeksiyonları
- Doğuştan ağrıya duyarsızlık
- Peroneal kas atrofisi (7).

Etiyoloji

Duyusal veya otonomik nöropatiye neden olan herhangi bir durum charcot eklemine yol açabilir. Charcot artropatisi diyabet, sifiliz, kronik alkolizm, cüzzam, meningomiyelosel, omurilik yaralanması, siringomiyeli, böbrek diyalizi ve ağrıya karşı doğuştan duyarsızlığın bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Diyabet, charcot artropatisinin en yaygın nedeni olarak kabul edilir. Ayrıca charcot osteoartropatisi ile romatoid artrit (RA) arasında bir ilişki olduğuna dair kanıtlar da vardır (8, 9).

Epidemiyoloji

Charcot artropatisinin yaygınlığı, uzmanlaşmış ayak kliniklerinde %0,1'den %13'e kadar değişmektedir. Diyabetli hastalarda, ayak ve ayak bileğinde Charcot nöroartropatisinin görülme sıklığı %0,1'den %8'e kadar değişmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar akut ve akut sonrası hastalık arasında ayrım yapmaz. Bilateral hastalık hastaların %10'undan azında görülür. Hastalığın tekrarlaması hastaların %5'inden azında görülür. Bazı çalışmalar erkeklerin ve kadınların eşit şekilde etkilendiğini gösterirken, diğerleri erkeklere 3:1 oranında yatkınlık olduğunu bildirir (10, 11).

Prognoz

Charcot artropatisi için sonuçlar acil tanı ve tedaviye dayanır. Eklem yaralanmadan sonraki 2 hafta içinde tedavi edildiğinde ve ağırlık taşıma önlemlerine sıkı sıkıya uyulduğunda daha olumlu bir sonuç elde edilir.

Diyabetlilerde iyileşme süreleri uzar. Hastalığın yeri de sonucu etkiler. Ön ayak artropatileri, aşağıdaki listede gösterildiği gibi, orta ayak, arka ayak veya ayak bileği artropatilerinden daha kısa sürede iyileşir:

- Ayak bileği - Ortalama iyileşme süresi, 83 ± 22 gün
- Arka Ayak - Ortalama iyileşme süresi, 97 ± 16 gün
- Orta ayak - Ortalama iyileşme süresi, 96 ± 11 gün
- Ön Ayak - Ortalama iyileşme süresi, 55 ± 17 gün

Yaralanmanın boyutu da iyileşme süresini etkiler. Yaralanma ne kadar şiddetliyse, iyileşmesi o kadar uzun sürer ve kalıcı deformite olasılığı o kadar artar. Genellikle bir charcot ekleminin aktif fazdan durgunluğa kadar tamamen iyileşmesi 1-2 yıl sürer (12).

Klinik ve tanı yöntemleri

Charcot artropatisi (CA) hastalığın evresine göre, akut veya kronik formu ile karşımıza çıkabilir. Akut form spontan olarak başlayabilir veya minör bir travma sonrasında gelişir. Akut evrede olan hastaların %25-50'sinde hafif bir travma öyküsü alınabilir. Hastalar, ayak ve ayak bileğinin herhangi bir bölgesinde kızarıklık, şişlik ve ağrı şikayeti ile ilk başvurularını yaparlar. Bu esnada, hastaların bir kısmı sellülit ön tanısı ile yanlış antibiyotik tedavisi alırlar. Periferik nöropatiye bağlı olarak hastaların %50'sinde ağrı görülmeyebilir veya beklenenden daha az hissedilir. Bu aşamada, özellikle diyabetik olan hastalarda, tanı için öncelikle hastalıktan şüphe edilmesi gerekir. Klinik tablo sellüliti andırabilir, ancak sistemik enfeksiyon bulgularının olmaması ile sellülitten ayrımı yapılabilir. Periferik nabızlar genellikle hissedilebilir, fakat mevcut şişlik bu durumu zorlaştırabilir. Enfeksiyon ile komplike olmaması durumunda, eritrosit sedimentasyon hızı ve c-reaktif protein seviyeleri normal sınırlar içerisinde bulunur (13, 14).

Hastalığın erken evrelerinde, klinik bulgular gibi radyografik bulgular da tanı koydurucu ipuçları içermeyebilir. Bu hastalarda, iki haftalık takip sonrasında radyografinin tekrar edilmesi durumunda klasik bulgular izlenebilir. CA ile ilişkili karakteristik bulgular arasında; kemiklerde konsolidasyon, subkondral kemikte fragmantasyon, kırıklar, çıkıklar, subluksasyonlar, osteopeni ve osteoliz sayılabilir. Erken evrelerde radyografik bulguların tanı koydurucu olmaması durumunda,

tanı koymak ve diğer olası tanıları ekarte etmek amacıyla ileri tetkikler kullanılabilir.

Manyetik Rezonans (MR); Erken evrede en etkili incelemedir. MR ile, hastalığın erken evrelerinde görülen kemik iliği ödemi gibi bulgular radyografik bulgular vermeden izlenebilir. MR, CA'nın ayırıcı tanıda yer alan osteomiyelit ile ayrımı konusunda da yardımcı olabilir. Juksta-artiküler ödem ve özellikle ayak ortasında birden fazla kemik tutulumunun olması, CA lehine değerlendirilen MR bulgularıdır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT); BT, osteomiyelit tespitinde radyografiden daha hassas olmakla beraber, CA ve osteomiyelit ayrımını net yapamayabilir. Klinik uygulamada, tanı koymadan ziyade tanı almış hastalarda cerrahi planlamasında daha kullanışlıdır.

Nükleer Görüntüleme; Üç fazlı kemik taramaları, kemikteki aktif patolojik süreci göstermede oldukça başarılı olmakla beraber CA hastalarında kullanımı kemik remodelizasyonu ile giden diğer süreçler ile ayrım yapamadığından, bu başarı sınırlıdır. Lökosit işaretli sintigrafi ise, nöropatik bir ayakta osteomiyelit tanısı koymada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ise, özellikle enfeksiyon ve CA ayrımında, MR'den daha üstün olarak kabul edilmektedir. Yine de yüksek maliyeti ve ulaşım zorlukları kullanımını kısıtlamaktadır (15, 16).

Tedavi

CA'nın tedavisinde asıl amaç, ayakkabı içerisine girebilen, tekrarlayan ülserasyonlardan korunmuş, plantigrad basabilen ve stabil bir ayak elde etmektir. Bu amaçla yapılacak tedavi, hastalığın evresine, enfeksiyon olup olmamasına ve ek hastalıklara bağlı olarak değişebilir. Tedavide ekstremiteyi yükten kurtarma ilk ve ana basamağı oluşturur; eklem instabilitesi veya ciddi deformitesi olan kronik hastalarda ise cerrahi tedavi tercih edilir. Takiplerde hastalara özel yapım ayakkabılar kullanılabilir. Tedavide çeşitli yöntem ve uygulamalar kullanılsa da iyileşmenin zaman alacağı, genel seyrin değişemeyeceği konularının hastaya doğru bir şekilde anlatılması ve tedaviye uyum noktasında bilgilendirilmesi önem taşımaktadır.

Charcot artropatisinin tedavisi öncelikle cerrahi olmayan bir şekilde gerçekleştirmek gerekiyor. Tedavi iki aşamada gerçekleştirilir: akut faz ve akut sonrası faz. Akut fazın yönetimi, hareketsizleştirme ve stresin azaltılmasını içerir.

Farmakolojik tedavide amaç, hastalık ile artan kemik yıkımını durdurmaktır. Bu amaçla, bifosfonatlar ve kalsitonin kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bifosfonatlar (pamidronat, alendronat, zoledronik asit gibi), osteoklastik kemik rezorbsiyonunu azaltıp, kemikte osteoblastik aktiviteyi arttırarak fonksiyon görür. CA hastalarında kullanımlarının klinik olarak yarar sağladığını öne süren klinik çalışmalar olmakla beraber, bu çalışmaların metaanalizleri herhangi bir klinik yarar sağlamadıklarını ve hatta CA'nın akut fazında iyileşme süresini uzatabildiklerini ortaya koymuştur. CA hastalarında rutin kullanımları ile ilgili net veriler olmadığından dolayı, ancak hasta bazında ve özellikle diğer konservatif tedavi seçeneklerinden yarar görmeyen hastalarda kullanımları önerilmektedir. Kalsitonin ise, osteoklast sayısını azaltıp aynı zamanda osteoklastik lizozomal enzim aktivitesini kısıtlayarak kemik rezorbsiyonunu azaltır. Ancak, bifosfonatlar gibi kalsitoninin de rutin kullanımını önermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bunlar dışında, kortikosteroidler, TNF-α antagonistleri *(infliximab, etanercept)* ve RANK-L antagonistleri *(denasumab)* gibi ilaçların kullanımı da önerilmiştir; ancak, bu konuda da daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Cerrahi vakaların %25'inden azında gereklidir ve genellikle önleyici bir önlem olarak kullanılır. Cerrahi, bir deformite ekstremiteye ülserasyon riski getirdiğinde ve ekstremiteye akomodatif ayakkabılarla güvenli bir şekilde koruma sağlanamadığında yapılır. Rekonstrüksiyonun amacı, akomodatif ayakkabılarla uygun şekilde korunabilen ve yürümeyi destekleyebilen, stabil, plantigrad bir ayak yaratmaktır. Cerrahi, yanlış hizalanmış, dengesiz veya redükte edilemeyen kırıklar veya çıkıklar için ve medikal yöntemlerin başarısız olduğu vakalarda endikedir. Cerrahi için en büyük kontrendikasyon aktif inflamasyondur. Çalışmalar, akut bir eklemde cerrahi yapıldığında daha az olumlu sonuçlar göstermiştir. Enfeksiyon nedeniyle ciddi ve kontrol edilemeyen sepsis, ciddi periferik arter hastalığı, başarısız cerrahi veya daha kompleks bir cerrahiyi tolere edememe gibi nedenlerden dolayı amputasyon endikasyonu oluşabilir. Çeşitli seviyelerden ampütasyon uygulanabilmekle birlikte, genellikle tercih edilen trans-tibial ampütasyondur (17, 18, 19).

Kaynaklar

1. Pitocco, D.; Scavone, G.; Di Leo, M.; Vitiello, R.; Rizzi, A.; Tartaglione, L.; Costantini, F.; Flex, A.; Galli, M.; Caputo, S.; et al. Charcot Neuroarthropathy: From the Laboratory to the Bedside. Curr. Diabetes Rev 2019;(6): 62-72.

2. Sanders LJ, Edmonds ME, Jeffcoate WJ. Who was first to diagnose and report neuropathic arthropathy of the foot and ankle: Jean-Martin Charcot or Herbert William Page? Diabetologia 2013; 56(9):1873-1877.

3. Patel A, Saini, Edmonds ME, Kavarthapu V. Neuropathic arthropathy of the Knee: Two case reports and a review of the literature. Case Reports in Orthopedics 2018; 8

4. Trepman E, Nihal A, Pinzur MS. Current concepts review: Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle. Foot Ankle Int 2005;26:46–63.

5. Petrova NL, Dew TK, Musto RL, Sherwood RA, Bates M, Moniz CF, et al. Inflammatory and bone turnover markers in a cross-sectional and prospective study of acute Charcot osteoarthropathy. Diabet Med 2015;32(2):267-273.

6. Connors JC, Hardy MA, Kishman LL, Botek GG, Verdin CJ, Rao NM, et al. In Charcot pathogenesis A study of in vivo gene expression. J Foot Ankle Surg 2018; 57(6):1067-1072.

7. Bruhn-Olszewska B, Korzon-Burakowska A, Węgrzyn G, Jak´obkiewicz-Banecka J. Prevalence of polymorphisms in OPG, RANKL and RANK as potential markers for Charcot arthropathy development. Sci Rep 2017;29:7.

8. Sanders LJ, Edmonds ME, Jeffcoate WJ. Who was first to diagnose and report neuropathic arthropathy of the foot and ankle: Jean-Martin Charcot or Herbert William Page? Diabetologia 2013 ; 56(9): 1873-1877.

9. Fabrin J, Larsen K, Holstein PE. Long-term follow-up in diabetic Charcot feet with spontaneous onset. Diabet Care 2000; 23:796-800.

10. Ergen FB, Sanverdi SE, Oznur A. Charcot foot in diabetes and an update on imaging. Diabet Foot Azkle 2013; 4: 21884.

11. Cofield RH, Morison MJ, Beabout JW. Diabetic neuroarthropathy in the foot: patient characteristic and patterns of radiographic change. Foot Ankle Int 1983; 4: 15-22.

12. Bramham R, Wraight P, May K. Management of Charcot neuroarthropathy. Diabet Foot J 2011; 14(4): 163-70.

13. Mascarenhas JV, Jude EB. The Charcot foot as a complication of diabetic neuropathy. Curr Diab Rep 2014;14(12):561.

14. Milne TE, Rogers JR, Kinnear EM, Martin HV, Lazzarini PA, Quinton TR, Boyle FM. Developing an evidence-based clinical pathway for the assessment, diagnosis and management of acute Charcot Neuro-Arthropathy: a systematic review. J Foot Ankle Res 2013, 30;6(1):30.

15. Rogers LC, Bevilacqua NJ. Imaging of the Charcot foot. Clin Podiatr Med Surg 2008; 25(2): 263-74.

16. Ergen FB, Sanverdi SE, Oznur A. Charcot foot in diabetes and an update on imaging. Diabet Foot Ankle 2013; 4.

17. Gouveri E, Papanas N. Charcot osteoarthropathy in diabetes: A brief review with an emphasis on clinical practice. World J Diabetes 2011; 2(5): 59-65

18. Bern R, Jirkovská A, Fejfarová V, Skibová J, Jude EB. Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroosteoarthropathy: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2006; 29(6):1392-1394.

19. Boulton AJ, Jeffcoate WJ, Jones TL, Ulbrecht JS. International collaborative research on Charcot's disease. Lancet 2009; 373(9658): 105-106

.

DİYABETTE KAFALAR KARIŞIK MI: TARTIŞMALI KONULAR OGTT 1.SAAT

Doç.Dr.Filiz Ekşi Haydardedeoğlu
Başkent Üniversitesi Adana Dr.Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana

Özet:
Diyabet prevalansı tüm dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. Prediyabet, ''Intermediate hyperglycemia-IH), ılımlı hiperglisemi, orta düzey hiperglisemi gibi farklı tanımlamaları yapılan evre, glukoz regülasyonundaki bozulmanın erken göstergesidir. OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testi) sırasında 1. saat plazma glukoz (1.saat PG) düzeyinin önemi, son yıllarda yapılan araştırmalarla daha iyi anlaşılmıştır. Diyabet gelişimini önlemek ve komplikasyonları azaltmak için erken tanı kritik öneme sahiptir. OGTT'de 1.saat PG, diyabet ve prediyabetin erken tanısı ile metabolik risklerin belirlenmesinde değerli bir parametre olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle, özellikle risk altındaki bireylerde 1. saat plazma glukoz değerinin dikkate alınması önerilmektedir.

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan küresel bir sağlık sorunudur. Diyabet riski yüksek olan bireylerin erken dönemde tespit edilmesi, bu olguların taranması ve erken müdahale edilmesi uzun dönem komplikasyonlar açısından oldukça faydalıdır.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2021 yılı itibarıyla dünya genelinde 537 milyon kişinin (%10,5) diyabet hastası olduğunu ve bu sayının 2045 yılına kadar 783 milyona (%12,2) ulaşacağını öngörmektedir. Ek olarak, 2021'de 541 milyon (%10,6) kişinin bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olduğu ve bunların T2DM geliştirme riski taşıdığı belirtilmektedir; bu sayının da 2045'te 730 milyona (%11,4) ulaşması beklenmektedir (1). Prediyabet tanısı alan bireylerin yaklaşık üçte biri, 5 yıl içinde normoglisemik değerlere geri dönmekle beraber bu bireylerde bu süreçte Tip 2 diyabet (T2DM) gelişme riski yaklaşık %18 ile %50 arasındadır (2).

Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) dahil olmak üzere prediyabeti olan birçok olgu tip 2 diyabete ilerlemektedir. Diyabetin ilerlemesini önlemede yaşam tarzı değişikliklerinin önemli etkileri olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olsa da, mevcut tanımlamalara göre ''Intermediate hyperglycemia-IH'' (orta düzey hiperglisemi) olarak sınıflandırılan prediyabetik bireylerin çoğu yine de tip 2 diyabete ilerlemeye devam etmektedir. Ne yazık ki risk altındaki bireylerin çoğu zamanında tanımlanamamaktadır. Bu nedenlerle, yüksek riskli bireylerin erken evrede tanımlanmasını sağlayacak daha hassas ve uygulanabilir bir yöntemle taranması öncelikli hale gelmiştir.

Mevcut IH kriterleri çoğu zaman T2DM gelişme sürecinin ileri bir aşamasında tanı konmasına neden olmaktadır. Bu da, özellikle beta hücre fonksiyonu henüz korunmuşken müdahale şansını kaçırmak anlamına gelmektedir. Oysa ki glukoz değerleri BAG ve BGT eşiklerinden çok daha düşük seviyelerde iken dahi beta hücre hasarı başlayabilmektedir (3).

Tanıda sadece açlık plazma glukozu (APG) ve/veya HbA1c' nin değerlendirilmesi, erken teşhis ve müdahale açısından yetersiz kalmaktadır. Farklı etnik köken, cinsiyet ve yaştaki popülasyonlarda yapılan çalışmalarda, diyabeti ve mortalite dahil ilişkili komplikasyonları öngörmede OGTT 'de 1. saat plazma glukozunun (1.saat PG) , açlık plazma glukozu (APG), HbA1c ve 2. saat plazma glukozuna göre üstün olduğu birçok çalışmada doğrulanmıştır (4).

OGTT'de 1.saat plazma glukoz düzeyi, APG veya HbA1c'den daha erken evrede riskli bireyleri tanımlama olanağı sağlamaktadır. Postprandiyal (yükleme sonrası) glukoz düzeyleri, komplikasyonları öngörmede APG'ye kıyasla daha güçlü belirteçlerdir (5).Yapılan birçok sayıda gözlemsel çalışma, OGTT sırasında 1. saat plazma glukozunun ≥155 mg/dL (8.6 mmol/L) olmasının diyabet gelişimiyle doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu ilişkinin, açlık plazma glukozu ya da 2. saat glukoz (2.saat PG) düzeylerine göre daha güçlü olduğu gösterilmiştir.

Diyabet prevalansının hızla artması nedeniyle IH ve T2DM'li bireylerin daha erken dönemde saptanması

önemlidir. OGTT sırasında ölçülen yüksek 1.saat PG değerleri, normal glukoz toleransına sahip ancak diyabet açısından riskli bireyleri daha erken aşamada tespit etmede önemlidir. HbA1c <5.7%, APG <100 mg/dL ve 2.saat PG <140 mg/dL gibi "normal" değerlere sahip bireylerde bile 1.saat PG yüksekliği diyabet gelişimi için önemli bir uyarıdır. OGTT sırasında 1. saat PG ≥ 155 mg/dL (8.6 mmol/L) olan, normal glukoz toleransına (NGT) sahip bireylerin T2DM'ye ilerleme, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, obstrüktif uyku apnesi, kistik fibrozise bağlı diyabet, metabolik disfonksiyona bağlı yağlı karaciğer hastalığı ve ölümler açısından daha yüksek riskli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 1. saat PG ≥ 209 mg/dL (11.6 mmol/L), T2DM açısından tanısal eşik değer olarak belirlenmiştir. Bu eşik değerler, geleneksel 2. saat PG'den daha erken dönemde teşhis konulmasını sağlamaktadır. 1.saat PG yüksekliği çoğu zaman 2.saat PG değerinden 1.6 yıl önce ortaya çıkmaktadır (6-8).

Yapılan çalışmalar Beta hücre disfonksiyonu ve insülin duyarlılığında bozulmanın 1.saat PG ile daha iyi ortaya konduğunu gösterdiğinden, T2DM'ye ilerlemesi muhtemel bireyler erken dönemde tespit edilerek önleyici müdahalelerden faydalanmaları sağlanabilmektedir.

Abdul Ghani ve arkadaşları, yüksek riskli Meksika Amerikan kohortunda 1 saatlik plazma glukozunun, açlık plazma glukozu (APG) ve 2. saatlik plazma glukozu değerleri ile karşılaştırıldığında, 8 yıllık bir süre zarfında diyabet gelişimini öngörmede daha önemli olduğunu göstermiştir. Bu bulgularla, 1.saat PG'nin diyabetin erken tanısı ve önlenmesi açısından önemini vurgulamışlardır (9).

OGTT'de 1 saatlik plazma glukozunun ≥ 155 mg/dL (8.6 mmol/L) değerinin, normal glukoz toleransına (NGT) sahip bireylerde azalmış beta hücre fonksiyonunu tespit ettiğini gösterilmiştir. Orta düzey hipergliseminin (IH) tespiti beta hücre fonksiyonundaki ilerleyici bozulmayı önlemek açısından kritik öneme sahiptir. Yüksek bir 1.saat PG seviyesi, artmış risk altında olan büyük bir nüfusun ve daha önce tanı konmamış T2DM'li bireylerin erken tespiti için bir fırsat sunmaktadır. Bu nedenle, 1.saat PG seviyesi yükseldiğinde, BGT'li bireyler için etkili olduğu kanıtlanmış yaşam tarzı müdahalesinin, beta hücre fonksiyonundaki bozulmayı korumak veya geri çevirmek ve IH ile diyabete ilerlemeyi önlemek için en büyük faydayı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Finlandiya'daki Botnia Çalışması ve İsveç'teki Malmö Önleyici Projesi (MPP), açlık plazma glukozu ve 2.saat plazma glukozunun diyabetin başlangıcını tahmin etme konusunda 1. saat plazma glukozuna kıyasla daha az etkili olduğunu kanıtlamıştır. Bu çalışmalarda 1.saat plazma glukozunun duyarlılığının, hem 2.saat plazma glukozu hem de HBA1c'ye kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, 1.saat PG'nin, T2DM geliştirme riski artmış bireyleri seçmek için daha etkili bir tarama aracı olduğunu da göstermiştir (10).

San Antonio Kalp Çalışması (SAHS) ve Botnia Çalışması'nda, 1 saatlik plazma glukozunun 155 mg/dL (8.6 mmol/L) değerinin, Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ile karşılaştırıldığında gelecekteki T2DM riskini tahmin etmedeki duyarlılığı, özgüllüğü ve pozitif prediktif değerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Her iki çalışmada, diyabeti olmayan bireylerin 7-8 yıl boyunca izlendiği prospektif çalışmalardır (11).

15 çalışmadan oluşan bir meta-analiz, farklı etnik gruplardan toplam 35,551 katılımcıyı inceleyerek, tip 2 diyabet tanısı için altın standart 2 saatlik plazma glukozu 200 mg/dL (≥11.1 mmol/L) ile eşdeğer optimal 1 saatlik plazma glukozu kesim değerini belirlemiştir. 209 mg/dL (11.6 mmol/L) eşik değeri, %0.92 duyarlılık, %0.91 özgüllük, ve %45 pozitif prediktif değer ile belirlenmiştir. 1.saat PG, 32,246 bireyden 31,164'ünü (%91) diyabetik olmayan bireyler olarak doğru bir şekilde sınıflandırırken, mevcut kriterlere göre T2DM olmayan 3,082 bireyi (%9) diyabetik olarak sınıflandırmıştır (12). Meta-analiz bulguları, 1.saat PG'unun T2DM tanısında daha basit ve daha etkili bir tarama aracı olarak kullanılabilme potansiyelini vurgulamaktadır. Böylece zamanında önleyici tedbirlerin alınması mümkün hale gelmektedir.

Özetlenecek olursa, OGTT'de , 1h-PG ≥ 155 mg/dL (8.6 mmol/L) prediyabet tanısı için önerilen eşik değerdir ve bu durum Dünya Sağlık Örgütü (WHO) de dahil olmak üzere birçok kuruluş tarafından (Intermediate Hyperglycaemia" -IH) "orta düzey hiperglisemi (OH)" olarak adlandırılmaktadır. OGTT'de 1h-PG ≥ 209 mg/dL (11.6 mmol/L), T2D tanısı için önerilen eşik değerdir ve tanıyı doğrulamak için testin tekrarlanması

önerilmektedir.Yapılan çalışmalarda OGTT sonrası 1. saat PG değerinin 155 mg/dl üzerinde olmasının T2D'e ilerleme, kardiyovasküler hastalıklar, mikro ve makrovasküler komplikasyonlar metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı ve mortalite ile ilişkili olduğu, 1.saat PG değerinin 209 mg/dl üzerinde olmasının da standart 2.saat eşik değerine göre (200 mg/dl) diyabetin ortalama 1.6 yıl erken saptanmasında etkili olduğu gösterilmiştir (2,4).

Bu nedenle T2DM için yüksek risk altında olduğu tespit edilen bireylere (Aile öyküsü, aşırı kilo veya obezite, 35 yaş ve üzeri, gestasyonel diyabet öyküsü, polikistik over sendromu, hipertansiyon, hareketsiz yaşam tarzı, kardiyovasküler hastalık) OGTT yapılması önemlidir. Sonuçta, 1.saat PG ≥ 155 mg/dL (8.6 mmol/L) olan bireylerin IH olarak kabul edilmesi ve bu bireylere yaşam tarzı değişikliği önerilerek bir diyabet önleme programına yönlendirilmesi gerekmektedir. 1.saat PG ≥ 209 mg/dL (11.6 mmol/L) olan bireylerin ise T2DM olarak kabul edilebileceği ve T2DM tanısını doğrulamak için tekrar test yapılması IDF önerilerinde yer almaktadır (4).

Mevcut tanı kriterlerinin IH ve T2DM'nin erken tespiti için yetersiz olduğu göz önüne alındığında, 75 gramlık OGTT sırasında 1.saat PG seviyesinin, 2 saatlik OGTT'nin yerini alabilecek yeni bir tarama aracı olarak hizmet etmesi önerilmektedir. IDF'e göre, tanısal anlamda 1.saat PG düzeyi, 2.saat PG'una kıyasla ya daha iyidir ya da eşdeğerdir, bu nedenle yalnızca 1saatlik OGTT ninde yeterli olabileceği savunulmaktadır. Ancak, tercih edilirse 2 saatlik OGTT de yapılabileceği önerilmiştir (4).

SONUÇ:

Birlikte ele alındığında, OGTT sonrası 1.saat plazma glukozu, tek başına APG veya HbA1c kullanıldığında glisemik durumun yanlış sınıflandırılmasını önlemek için bir fırsat sunmaktadır. Ayrıca 1.saat PG, T2DM'e ilerlemeyi önlemeye yönelik müdahaleler için yüksek riskli olanların, erken tespit edilmesine olanak tanıyarak bu bireylerde önemli faydalar sağlayacaktır.

Kaynaklar

1-Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2022;183:109119. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119. Epub 2021 Dec 6. Erratum in: Diabetes Res Clin Pract. 2023 Oct;204:110945. PMID: 34879977.

2-Kim, Sun H. "Reframing prediabetes: A call for better risk stratification and intervention." Journal of Internal Medicine 295.6 (2024): 735-747.

3-Bergman M, Buysschaert M, Ceriello A, Hussain A, Mohan V, Sesti G, et al. Current diagnostic criteria identify risk for type 2 diabetes too late. Lancet Diabetes Endocrinol 2023;11(4):224–6.

4-Bergman M, Manco M, Satman I, Chan J, Schmidt MI, Sesti G et al. International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice Diabetes Research and Clinical Practice 209 (2024) 111589.

5-The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care 2003;26(3):688–96.

6- Fiorentino TV, Marini MA, Succurro E, Andreozzi F, Perticone M, Hribal ML, et al. One-hour postload hyperglycemia: implications for prediction and prevention of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2018;103(9):3131–43.

7- Bergman M, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Manco M, Sesti G, Fiorentino TV, et al. Review of methods for detecting glycemic disorders. Diabetes Res Clin Pract 2020;165:108233.

8-BuysschaertM,BergmanM,ValensiP.1-hpost-loadplasmaglucosefordetecting early stages of prediabetes. Diabetes Metab 2022;48(6):101395.

9-Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, DeFronzo RA. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. Diabetes Care 2008;31(8):1650–5.

10-Alyass A, Almgren P, Akerlund M, Dushoff J,

Isomaa B, Nilsson P, et al. Modelling of OGTT curve identifies 1 h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes: results from two prospective cohorts. Diabetologia 2015;58(1): 87–97.

11-Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Stern MP, Karavic J, Tuomi T, Bo I, et al. Two- step approach for the prediction of future type 2 diabetes risk. Diabetes Care 2011;34(9):2108–12.

12- Ahuja V, Aronen P, Pramodkumar TA, Looker H, Chetrit A, Bloigu AH, et al. Accuracy of 1-hour plasma glucose during the Oral glucose tolerance test in diagnosis of type 2 diabetes in adults: a meta-analysis. Diabetes Care 2021;44(4): 1062–9.

DİYABETTE BAĞIŞIKLAMA PROGRAMI

Doç. Dr. Gönül Varan Koç
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara

Giriş: Diyabet mellitus (DM), prevalansı giderek artan, küresel düzeyde ciddi sağlık yükü oluşturan kronik bir hastalıktır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2024 yılı verilerine göre, dünya genelinde 20–79 yaş arası erişkin 588.7 milyon birey diyabet tanısı almıştır. Mevcut eğilimler sürdüğü takdirde, 2050 yılına kadar bu sayının 852.5 milyona ulaşması beklenmektedir. Türkiye'de ise en kapsamlı epidemiyolojik veri olan TURDEP-II çalışmasına göre (2010), diyabet prevalansı genel toplumda %13 olarak bildirilmiştir. Diyabet yıllık 966 milyar dolar seviyesindeki sağlık harcamalarıyla küresel ekonomik yük oluşturan bir hastalık haline gelmiştir. Diyabetin enfeksiyonlara yatkınlıkla seyretmesi, hastalığın sadece metabolik yönleriyle değil, aynı zamanda enfeksiyonlardan korunma stratejileriyle de ele alınmasını zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda immünizasyon, diyabetik bireylerde morbidite ve mortaliteyi azaltan, kanıta dayalı, ucuz ve maliyet etkin önemli bir koruyucu sağlık hizmetidir.

Diyabetli Bireylerde Enfeksiyon Riskinin Artma Nedenleri

Diyabetik hastadaki hiperglisemi, bağışıklık sisteminin çeşitli bileşenlerini olumsuz etkileyerek enfeksiyonlara karşı direnci azaltır. Diyabetik bireylerde immün yanıtın zayıflamasında en önemli faktörlerden biri nötrofil fonksiyonlarındaki bozulmadır. Bu durum, kemotaksis, fagositoz kapasitesi ve mikrobisidal aktivitede belirgin azalma ile karakterizedir. Ayrıca, T lenfositlerin işlev bozukluğuna bağlı olarak hücre aracılı immünite zayıflar; bu da adaptif bağışıklık sisteminin enfeksiyonlara karşı etkin yanıt geliştirmesini engeller. Makrofaj aktivitesinde azalma ve kompleman sistemi komponentlerinin üretiminde düşüş de enfeksiyonlara karşı savunmayı zayıflatan diğer önemli etkenlerdir. Son olarak, diyabete bağlı gelişen mikrovasküler dolaşım bozukluğu, enfeksiyon bölgelerine immün hücrelerin ulaşımını kısıtlayarak lokal immün yanıtın etkinliğini azaltır. Bu çok yönlü immün disfonksiyon, diyabetik bireylerde enfeksiyonların daha sık görülmesine, daha ağır seyretmesine ve tedaviye daha geç yanıt alınmasına neden olur. Bu nedenle, bağışıklama uygulamaları diyabet tedavisinin ayrılmaz bir parçası olarak ele alınmalı ve standart bakım içinde yer almalıdır.

Diyabetli Bireylerde Uygulanması Önerilen Aşılar

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) ve Amerikan İmmünizasyon Danışma Kurulu (ACIP) gibi uluslararası otoritelerin rehberlerinde; ayrıca ülkemizde 2019 yılında yayınlanan Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD), Türkiye Diyabet Vakfı, Türk Diyabet Cemiyeti ve Diyabet Hemşireliği Derneği ortak rehberinde, bazı farklılıklar olmakla birlikte, diyabetli bireyler için influenza, pnömokok, hepatit B, herpes zoster, tetanoz-difteri, COVID-19, Respiratuvar Sinsityal virüs (RSV) aşısı ve yaşa bağlı olarak human papilloma virüs (HPV) aşılarının uygulanması önerilmektedir. Bunlara ek olarak, ulusal aşılama programında yer alan tüm rutin aşıların eksiksiz olarak uygulanması; ayrıca endemik bölgelere seyahat edecek diyabetik bireylere, gidilecek bölgeye özgü gerekli aşılamaların yapılması tavsiye edilmektedir.

İnfluenza (Mevsimsel Grip) Aşısı

Diyabetik bireylerde influenza enfeksiyonu, pnömoni, miyokardit, miyokard enfarktüsü ve inme gibi komplikasyonlar daha sık görülmekte, hastaneye yatış ve yoğun bakım ihtiyacı artmaktadır. Bu grupta influenza ilişkili ölüm riskinin iki kattan fazla olduğu gösterilmiştir. İnfluenza aşılaması sonrasında ise hem morbidite ve mortalitede, hem de hastane yatışlarında anlamlı azalma sağlanmıştır.

İnfluenza aşısının, 6 aylıktan itibaren tüm diyabetik bireylere her yıl, grip sezonu öncesinde—tercihen Ekim ayında olmak üzere—Eylül ile Kasım ayları arasında tek doz olarak uygulanması önerilmektedir. Ancak grip sezonu boyunca Nisan-Mayıs aylarına kadar yapılmasının da fayda sağladığı

belirtilmektedir. Aşının etkinliği, uygulamadan yaklaşık iki hafta sonra başlamakta ve ortalama 6–8 ay sürmektedir. Bununla birlikte, yaşlı bireylerde veya immünsupresif durumda olanlarda bu süre 100 güne kadar düşebilmektedir.

Grip aşısının içeriği her yıl, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından o sezonda dolaşımda olan influenza virüs tiplerinin genetik ve antijenik özelliklerine göre belirlenmektedir. Ülkemizde diyabetik bireyler için ücretsiz olarak temin edilebilen trivalan (iki A tipi ve bir B tipi) ve kuadrivalan (iki A tipi ve iki B tipi) inaktive grip aşıları bulunmaktadır. ACIP, 65 yaş ve üzeri bireylerde, immün yanıtın artırılması amacıyla standart doz inaktive dörtlü grip aşısı yerine; yüksek doz inaktive dörtlü grip aşısı (HD-IIV4), rekombinant dörtlü grip aşısı (RIV4) veya adjuvanlanmış inaktive dörtlü grip aşısı (aIIV4) kullanımını önermektedir. Bu seçeneklerin mevcut olmadığı durumlarda ise standart doz dörtlü aşı uygulanabilir. ADA, nazal canlı atenüe influenza aşılarının diyabetik bireylerde kullanılmamasını tavsiye etmektedir.

Pnömokok Aşısı

Diyabetik bireylerde, Streptococcus pneumoniae'ye bağlı pnömoni, bakteriyemi ve menenjit gibi invaziv pnömokok hastalıklarının insidansı diyabetik olmayan bireylere göre 2 ila 4 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu enfeksiyonlara bağlı olarak hastaneye yatış, yoğun bakım ihtiyacı, komplikasyon gelişimi ve mortalite oranlarında anlamlı düzeyde artış gözlenmektedir. Pnömokok aşısı ile kolay ve etkin bir şekilde korunma sağlanırken morbidite ve mortalite de anlamlı bir şekilde azaltılabilmektedir.

Klinik kullanımda iki çeşit pnömokok aşısı bulunmaktadır. Konjuge pnömokok aşıları (PCV13, PCV15, PCV20, PVC21) T-hücre bağımlı bağışık hafıza yanıtı oluşturarak uzun süreli immünite sağlar. Polisakkarit aşı (PPSV23, Pneumovax23®) ise 23 polisakkarit antijeni içerir ve yalnızca B lenfositlerini uyarır, T lenfosite bağımlı bağışık hafıza oluşturmaz. PCV20, PVC21 geniş serotip kapsamı ve tek doz uygulamayla yeterli bağışıklık sağlaması nedeniyle öncelikli olarak tercih edilmesi önerilmektedir. Ülkemizde ödeme kapsamında PCV13 ve PPSV23 mevcut olup 19-64 yaş tüm diyabetlilere PPSV23 uygulanması, daha güçlü koruma sağlamak amacı ile dual aşılama tercih ediliyorsa önce PCV13, en az 1 yıl sonra PPSV23 önerilmektedir. 65 yaş ve üzerinde daha önce aşılama yapılmamış ise 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. Pnömokok aşısının influenza veya COVID-19 aşıları ile birlikte uygulanmasında klinik sakınca yoktur; farklı enjektör ile farklı enjeksiyon bölgeleri kullanılarak uygulanabilmektedir. İmmun baskılanma durumlarında; nefrotik sendrom, kronik böbrek yetersizliği veya transplantasyonlu hastalarda ilk kez aşı yapılıyor ise PCV20 /21 tek doz veya alternatif: PCV13/15 + (≥8 hafta sonra) PPSV23 yapılması, 5 yıl sonra tekrarı önerilmektedir.

Hepatit B Aşısı

Diyabetik hastalarda akut hepatit B enfeksiyonu 2,1 kat daha fazla görülmüştür. İmmün yanıtın zayıflaması, glukometre ve lanset gibi tıbbi cihazların ortak kullanımı ile diyaliz uygulamaları hepatit B enfeksiyonu bulaş riskini artırmaktadır.

CDC ve ACIP 19–59 yaş aralığındaki tüm diyabetik bireylerin rutin olarak hepatit B aşısı ile immünize edilmesini; 60 yaş ve üzerindeki bireylerde ise, bakım evinde ikamet etme veya diyaliz programında olma gibi yüksek risk faktörlerinin varlığında aşılama önermektedir. Üç doz rekombinant hepatit B aşısı (HBV) standart şemada 0, 1 ve 6. ay olarak uygulanmaktadır. Özellikle zaman kısıtlıysa veya hızlı koruma isteniyorsa 0 – 1 – 2. ay + 12. ayda rapel gibi hızlı şemalar da kullanılabilir. Diyalize giren diyabetiklerde yetersiz yanıt ihtimali daha yüksek olması nedeniyle antijen konsantrasyonları arttırılmış hepatit B aşılaması (HBVAXPRO 40 µg gibi), çift doz uygulama ya da ek doz gibi uygulamalar yapılabilir. Aşı uygulanmasından 4-8 hafta sonra antiHBs kontrolü yapılmalıdır. Anti-HBs ≥10 mIU/mL pozitifliği bağışıklık için yeterli kabul edilir. Yanıt yoksa (anti-HBs <10 mIU/mL) tekrar 3 dozluk aşılama yapılabilir. Diyaliz hastalarında aşılama sonrası antikor seviyeleri daha hızlı düştüğü için yıllık antikor kontrolleri ve gerekirse aşı tekrarı önerilmektedir.

DİĞER AŞILAR

Difteri-Tetanoz- Boğmaca Aşısı

Her ne kadar yaygın bağışıklama programları

sayesinde nadir hale gelmiş olsa da bağışıklığın zamanla azalması erişkin yaşlarda difteri ve boğmaca (Pertussis) duyarlılığını artırabilir. Özellikle yaşlı bireylerde uzamış öksürük nöbetleri, pnömoni ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yol açabilen boğmaca enfeksiyonu, glisemik kontrolü bozabilir ve hastaneye yatışı gerektirecek kadar şiddetli seyredebilir. Diyabetik hastalarda, özellikle diyabetik ayak ülserleri veya yara komplikasyonları varlığında tetanoz riski artmaktadır. Bu nedenle tetanoz bağışıklamasının düzenli olarak güncellenmesi kritik öneme sahiptir.

Eğer birey daha önce hiç aşılanmamışsa veya aşı durumu bilinmiyorsa 3 doz (0, 1, 6-12.ay) yapılır. İlk doz Tetanoz toksoid ve azaltılmış difteroid toksoid aşısı- asellüler boğmaca (Tdap) aşısı sonra tetanoz toksoid ve azaltılmış difteroid toksoid aşısı (Td) veya Tdap yapılır. Bu seriyi tamamlayan bireylerde her 10 yılda bir Td (veya alternatif olarak Tdap) ile rapel yapılır. Eğer birey daha önce Td serisini tamamlamış ve hiç Tdap olmamışsa bir kez Tdap yapılmalı (boğmaca içeriği için, özellikle sağlık çalışanı veya bebek/çocuk teması olanlarda). Sonrasında her 10 yılda bir Td (veya alternatif olarak Tdap) ile devam edilir. 65 yaş ve üstü bireyler torun ya da küçük çocukla teması olanlara boğmaca bulaşını engellemek için Tdap yapılması önerilir.

Herpes Zoster Aşısı

Tip 1 ve Tip 2 diyabetli bireylerde herpes zoster gelişme riski yaklaşık %20 oranında artmaktadır. Ayrıca, herpes zoster enfeksiyonu geçiren bireylerde tanı almamış tip 2 diyabetin saptanma sıklığı da yüksektir Diyabetik hastalarda zona enfeksiyonunun şiddetini azaltılmasında ve postherpetik nevralji gibi komplikasyonların önlenmesinde aşılama kritik bir öneme sahiptir. Diyabetli hastalar, immün yetmezlik, bazı otoimmün hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya kronik böbrek yetmezliği gibi ek hastalıkları bulunan riskli bireylerde 50 yaş ve üzerinde zoster aşısı uygulanması önerilmektedir. Adjuvanlanmış alt birimi inaktive edilmiş rekombinant Zoster Aşısı - RZV (Shingrix®) herpes zoster'e karşı etkili bir koruma sağlamaktadır. İlk dozdan sonra 2-6 ay içinde yapılmak üzere 2 doz şeklinde uygulanmaktadır. Aşı, aktif herpes zoster enfeksiyonu veya hamilelik durumlarında ertelenmelidir. Canlı zayıflatılmış zoster aşısı (Zostavax®) sınırlı etkinliği ve kısa süreli koruyuculuğunun yanı sıra, immünsüprese bireylerde herpes zoster gelişimini tetikleyebilme riski nedeniyle önerilmemektedir.

ACIP 2021 yılında, hastalık veya tedavi nedeniyle bağışıklık yetersizliği olan veya bağışıklık sistemi baskılanmış olan veya olacak olan 19 yaş ve üzeri yetişkinlerde herpes zoster ve buna bağlı komplikasyonların önlenmesi için, önceki herpes zoster geçmişine veya daha önce canlı zoster aşısı yapılmış olmasına bakılmaksızın, 2 doz RZV aşısının yapılmasını önermiştir.

Covid-19 Aşısı

Diyabetli bireylerde görülen hiperglisemi, immün yanıtı zayıflatarak SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı savunmayı azaltmakta; aynı zamanda artmış proinflamatuar sitokin düzeyleri ve vasküler disfonksiyon gibi mekanizmalarla COVID-19'un daha ağır seyretmesine yol açmaktadır. Mevcut veriler, diyabetli bireylerin COVID-19'a yakalanma riskinin arttığını göstermemektedir. Ancak çok sayıda kohort çalışmada diyabetin; hastane yatış süresinin uzaması, yoğun bakım ihtiyacının artması ve mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ADA, TEMD ve T.C. Sağlık Bakanlığı rehberlerinde, diyabetli bireylerin COVID-19 aşılamasında öncelikli risk grubu olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Birincil aşılama serisinin, mRNA temelli aşılar (Pfizer-BioNTech, Moderna) veya inaktif aşılar (Sinovac) ile tamamlanması önerilmektedir. Yeni varyantlara karşı koruyuculuğun sürdürülmesi amacıyla, özellikle son aşı dozunun üzerinden 6 ay geçmiş bireylerde mRNA bazlı hatırlatma (booster) dozlarının uygulanması gereklidir. Omicron ve varyantlarına karşı geliştirilen bivalan mRNA aşılarının öncelikli gruplara uygulanması önerilmekte olup bu uygulamalar ülkelerin güncel rehberlerine göre farklılık gösterebilmektedir. Rapel aşılamaların bivalan mRNA aşısı ile yapılması önerilmektedir. Aşı korumasının ne kadar süreceği ve yıllık yeniden aşılamanın gerekli olup olmadığı henüz belli değildir.

Çalışmalar, mRNA aşılarının diyabetli bireylerde yüksek etkinlik sağladığını ve ciddi advers olayların genel popülasyona benzer oranlarda görüldüğünü göstermektedir. Diyabetik bireylerde COVID-19

aşıları güvenli olup, glisemik kontrol üzerinde belirgin bir bozulmaya yol açmamaktadır. Ancak nadiren, aşı sonrası sistemik reaksiyonlar (ateş, halsizlik) kısa süreli glisemik dalgalanmalara neden olabilir. Bu durumlarda bireylerin kan şekeri izlemi sıklaştırılmalı ve tedavi düzenlemeleri yapılmalıdır. Diyabetli bireylerin COVID-19 aşısına ilişkin bilgi eksiklikleri, aşı tereddütü ve yanlış inançlar göz önünde bulundurularak hekim-birey iletişimi güçlendirilmelidir.

Respiratuvar Sinsityal virüs (RSV) aşısı

Özellikle ileri yaştaki diyabetik hastalarda daha ağır seyretmesi nedeni ile son kılavuzlarda diyabet gibi kronik hastalığı olan 60 yaş üstü yetişkinler için tek doz rekombinant RSV aşısı önerilmektedir.

Human Papilloma Virüsü (HPV) Aşısı

HPV aşısı, HPV'ye bağlı serviks kanseri, baş-boyun kanserleri ve anogenital siğil gibi genital hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. HPV aşısı 9-26 yaş arasında genç diyabetik hastalar için önerilir. Ancak özel hasta gruplarında (örneğin HIV ile yaşayan bireylerde) 45 yaşa kadar genişletilen uygulamalar bulunmaktadır. Aşı, diyabetin immün sistemi nasıl etkilediğini göz önünde bulundurarak, tıpkı diğer bireyler gibi zamanında ve önerilen dozlarda yapılmalıdır. 9-14 yaş arasındaki çocuklar ve gençler için 2 doz aşılama yeterlidir. İlk dozdan 6-12 ay sonra ikinci doz yapılır. 15 yaş ve üzerindeki bireyler için 3 doz aşı gereklidir. İlk dozdan 1–2 ay sonra ikinci doz, 6 ay sonra ise üçüncü doz uygulanır. HPV aşısı, hamilelik sırasında genellikle önerilmez. Diyabetli kadınların hamilelik öncesinde aşılama yaptırmaları önerilir.

Bağışıklama Uygulamalarında Karşılaşılan Güçlükler ve İyileştirme Stratejileri

Diyabetik bireylerde immünizasyon uygulamaları, sağlık sistemindeki yapısal ve davranışsal bazı engeller nedeniyle istenen düzeyde gerçekleştirilememektedir. Bu zorlukların başında hem hastalar hem de sağlık çalışanları arasında aşılamanın önemi konusunda farkındalık eksikliği yer almaktadır. Diyabetin enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu yönündeki bilimsel bilgiye rağmen, birçok hasta aşıların gerekliliği konusunda yeterince bilgilendirilmemekte; sağlık çalışanları da çoğu zaman bu konuyu sistematik şekilde gündeme getirmemektedir.

Bunun yanı sıra, özellikle erişkin aşılamasında yaygın olarak gözlemlenen aşı tereddüdü, diyabetik bireylerde de önemli bir engel oluşturmaktadır. Bilgi eksikliği, yanlış inanışlar, yan etki korkusu ve güvensizlik gibi nedenler aşılamaya karşı olumsuz tutumların gelişmesine neden olabilmektedir. Bir diğer önemli sorun ise zaman yönetimidir. Diyabet hastalarının takiplerinde sıklıkla metabolik parametreler, ilaç düzenlemeleri ve komplikasyon taramaları önceliklendirildiğinden, aşı değerlendirmesi klinik pratikte göz ardı edilmektedir.

Bu zorlukların üstesinden gelebilmek için bazı sistematik yaklaşımlar geliştirilmelidir. Öncelikle, diyabet takip polikliniklerinde bağışıklama durumu rutin olarak sorgulanmalı ve elektronik sağlık kayıtlarına entegre edilerek hatırlatıcı sistemler oluşturulmalıdır. Hastalara aşı kartı verilerek uygulanmış olan aşıların takipleri yapılabilir. Böylece sağlık çalışanları, uygun aşıları zamanında uygulama veya yönlendirme fırsatı yakalayabilir. Ayrıca, birinci basamak sağlık hizmetleri ile etkin bir iş birliği sağlanmalı, tüm bu süreçlerde hasta eğitimi ihmal edilmemeli, aşıların faydaları ve güvenliği hakkında bilimsel temelli bilgilendirme yapılmalıdır.

Sonuç:

Diyabetik bireylerde enfeksiyonlara karşı korunmada immünizasyon hayati öneme sahiptir. Güncel kılavuzlar doğrultusunda yapılan aşılamalar, morbidite ve mortaliteyi azaltmakta, sağlık sistemine olan yükü hafifletmektedir. Aşılamanın diyabet yönetiminin ayrılmaz bir parçası haline getirilmesi için sağlık profesyonelleri arasında farkındalık artırılmalı, sistematik yaklaşımlar benimsenmelidir.

Kaynaklar;

1. Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025 Diabetes Care 2025;48(Suppl. 1): S59–S85. https://doi.org/10.2337/dc25-S004.
2. Wodi AP, Issa AN, Moser CA, Cineas S. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for

Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2025. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2025; 74:30-33.
3. Issa AN, Wodi AP, Moser CA, Cineas S. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2025. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2025; 74:26.
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD). (2024). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu – 2024: Diyabetlilerde aşı uygulamaları (ss. 300–303). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayını. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf
5. Diyabetik birey aşılama rehberi. Türkiye Diyabet Vakfı, Türk Diyabet Cemiyeti, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği ve Diyabet Hemşireliği derneği ortak raporu, 2019.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Riskli Grup Aşılama Genelgesi 2016. https:// dosyaism.saglik.gov.tr/ Eklenti/20721, risk-grubu-asilamalaripdf.
7. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. (2024). *Erişkin Bağışıklama Rehberi 2024*. https://www.ekmud.org.tr/151-eriskin-bagisiklama-rehberi-2024 (Erişim tarihi: 21 Nisan 2025).
8. Saltoğlu N. Diyabetik bireylerde bağışıklama. Saltoğlu N, editör. Diyabet ve Enfeksiyonlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.9-15.
9. Vamos EP, Pape UJ, Curcin V, et al. Effectiveness of the influenza vaccine in preventing admission to hospital and death in people with type 2 diabetes. Canadian Med Assoc J. 2016;188: E342– E51.
10. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes:a population-based cohort study. Thorax 2013; 68:658-63.
11. Yedlapati SH, Khan SU,Talluri S, et al. Effects of influenza vaccine on mortality and cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2021;10: e019636.
12. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. Diabetes Care 2008; 31:1541–1545.
13. Demirci I, Haymana C, Salman S, et al. TEMD Study Group. Rates and associates of influenza and pneumococcus vaccination in diabetes mellitus: A nationwide cross-sectional study (TEMD vaccination study). World J Diabetes. 2021 Dec 15;12(12):2107-2118.

İNSÜLİN SEKRETOGOGLARI

Doç. Dr. Gülay Şimşek Bağır
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D, Adana

İnsülin salgılatıcı ilaçlar, pankreas beta hücrelerinde insülin salınımını artırarak etki ederler. Bu grupta, sülfonilüreler (SU) (glipizid, gliklazid, glimeprid..) ve daha kısa etki süreli glinidler (repaglinid, nateglinid) yer alır.

Pankreas beta hücreleri üzerindeki SUR'a (sulfonilüre reseptörü) bağlanarak insülin sekresyonunu artırırlar. Bu grup ilaçlar, beta hücre membranındaki SUR'a spesifik olarak bağlanıp, K_{ATP} kanallarını kapar. Artan intrasellüler K, hücre membranını depolarize ederek L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını aktive eder ve intrasellüler sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunun artışı insülin salınımını tetikler. Sonuçta sulfonilüre reseptörüne pankreatik beta hücre plazma membranında bağlanan sulfonilüreler, ATP duyarlı K kanallarını kapar ve hücre depolarizasyonu ve takiben de kalsiyum aracılı insülin salınımı gerçekleşir. Bu grup ilaçlar, pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını direk olarak stimüle ederek etki ettiklerinden sadece pankreas beta hücre fonksiyonu yeterli olan hastalarda faydalı olabilirler.

Sülfonilüre reseptörü 2 gen içerir; SUR1 ve SUR2 geni. SUR1, esas olarak pankreatik beta hücrelerinde bulunurken, SUR2, kardiyak ve düz kasda bulunur. Pankreas beta hücresinde SUR-1'in iki farklı bağlanma alanı vardır; SU alanı, meglitinid alanı. Diğer SUR izoformları (SUR-2A ve SUR-2B), nöronlar, miyokard ve vasküler düz kas hücresinde bulunur. Bu bağlanma alanları, her bir ilacın etkinlik ve yan etkilerinin belirlenmesinde önemli olan farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinini belirler.

Glinidler, postprandiyal hiperglisemiyi düşürmede daha etkindir, her ana öğün öncesi alınmaları hastalara doz esnekliği sunar. Öğün öncesi alındıklarında, erken faz insülin sekresyonunu artırılar, kısa yarı ömürleri vardır.

İnsülin sekretogoglarının, maliyet etkin olması, uzun süredir kullanıyor olması ve glukoz düşürücü etkilerinin yüksek olması avantajları arasında yer alırken hipoglisemi ve kilo alımı majör yan etkilerindendir. Özellikle insülin ile birlikte kullanımında hipoglisemi riski açısından dikkatli olunmalıdır. Yaşlı hastalar, kronik böbrek hastaları ve kalp hastalarında hipoglisemi gelişimi oldukça riskli olabilir. Sulfonilürelere bağlı gelişen hipoglisemi oldukça ciddi, 72 saate kadar uzayabilen tedaviye dirençli ve artmış ventriküler aritmi riski ile ilişkili olarak görülebilir. SU'ler SUR 1 dışında cAMP ile aktive edilen bir protein olan Epac2'ye de bağlanırlar. Epac2 reseptörüne bağlanma ile insulin ekzositozunun gerçekleştiği belirtilmekte ve gliklazidin Epac2'ye bağlanmadığı veya aktive etmediği bu nedenle de daha az hipoglisemi yaptığı belirtilmektedir.

İnsülin sekretogogları, monoterapide kullanılabilecekleri gibi, genellikle yaşam tarzı değişikliği ve metforminle yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda kombinasyon tedavisinde kullanılırlar. HbA1c değerinde %1-2'lik bir düşüş sağlarlar.

Genel olarak insülin sekretogoglarının, kardiyovasküler olaylar, kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği progresyonu üzerinde anlamlı bir etkileri bulunmamaktadır. UKPDS ve ADVANCE çalışmalarında, sülfonilürelerin mikrovasküler komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Özellikle tolbutamid (1.kuşak) gibi daha eski grup sülfonilüreler ile artmış kardiyovasküler mortalite riski çeşitli çalışmalarda gösterilmiş iken glimeprid grubunun kardiyovasküler olay gelişimi açısından güvenli olduğu belirtilmektedir. CAROLINA çalışmasında, 6033 hastada ortalama 6,3 yıllık takipte glimeprid, linagliptin ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler olaylar açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Miyokard hücrelerinin iskemiye hazırlanma mekanizmasını bozdukları ileri sürülse de bu etki örneğin gliklazid ile yapılan çalışmalarda gösterilememiştir. Glipizid ve gliklazidin, kardiyak reseptörlere kıyasla pankreas sülfonilüre reseptörleri için oldukça seçici olduğu ve artmış

kardiyovasküler mortalite ile ilişkili görülmediği belirtilmektedir.

Gençlerde görülen erişkin tip diyabeti (MODY) olan hastalarda yani genellikle 25 yaş altında, otozomal dominant geçiş gösteren ve oto-antikorların negatif saptandığı grupta, sık görülenler arasında yer alan HNF1A ve HNF4A genetik varyantına sahip hastalar (MODY subtip 3 ve 1), sulfonilüre monoterapisi ile başarıyla tedavi edilebilirler. Bu grup hastalarda pankreas rezervi iyi durumdadır ve asıl defekt, insülin sekresyon mekanizmasındadır.

Kronik böbrek hastalığında gliburid kullanımı genel olarak önerilmezken, glipizid ve glimeprid kullanılacaksa hipoglisemiden kaçınılacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır. Son dönem böbrek yetmezliğinde ise uzamış etkinlik ve dolayısıyla uzun süreli hipoglisemi riski nedeni ile kullanımları kontrendikedir. Diğer kontrendikasyonları arasında Tip 1 diyabet, LADA, hiperglisemik acil durumlar, gebelik, dekompanse karaciğer hastalığı, ağır enfeksiyonlar, travma, cerrahi stres gibi durumlar yer alır.

Kaynaklar

1- Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025.Diabetes Care 2025;48(Suppl. 1):S181–S206
2- American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm-2023 Update. Endocrine Practice 29 (2023) 305e340
3- İnsülin Dışı Antihiperglisemik İlaçların Kullanım İlkeleri, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, 2024.

4- Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. JAMA 2019; 322:1155.

5- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321(7258):405-12.

6- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560-72.

7- Padhi Santwana, Nayak A, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. Biomedicine & Pharmacotherapy 2020;131:110708.

8- Su J, Xu J, Hu S, et al. Advances in small-molecule insulin secretagogues for diabetes treatment. Biomedicine & Pharmacotherapy 2024;178:117179.

9- DeMarsilis A, Reddy N, Boutari C, et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update and future direction. Metabolism. 2022;137:155332.

10- Mahgoub M, Ali I, Adeghate J, et al. An Update on the Molecular and Cellular Basis of Pharmacotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus. Int. J. Mol. Sci. 2023;24: 9328.

11- Leiter L. Latest Evidence on Sulfonylureas: What's New? Diabetes Ther 2020;11:(Suppl 1):S15–S22.

12- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen O, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal RiskThe CARMELINA Randomized Clinical Trial . JAMA. 2019;321(1):69-79.

13- Riddle M. A Verdict for Glimepiride: Effective and Not Guilty of Cardiovascular Harm Diabetes Care 2019;42:2161–2163.

14- Sahin I, Bakiner O, Demir T, et al. Current Position of Gliclazide and Sulfonylureas in the Contemporary Treatment Paradigm for Type 2 Diabetes: A Scoping Review. Diabetes Ther 2024; 15:1687–1716.

15- Jang K. Monogenic diabetes: recent updates on diagnosis and precision treatment. Precision and Future Medicine 2022;6(4): 209-217.

DİYABET PATOGENEZİNDE FARKLI AKTÖRLER: YAĞ ASİTLERİ VE LİPOTOKSİSİTE

Dr. Hamide Pişkinpaşa
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Giriş

Tip 2 diyabet mellitus (T2DM), insülin direnci ve β-hücre yetmezliği sonucunda hiperglisemi ile seyreden kompleks bir metabolik hastalıktır. Güncel verilere göre T2DM görülme sıklığı giderak artmaktadır ve bunun en önemli nedeni modern yaşam tarzına bağlı artan obezitedir (1). Obezite, özellikle karın bölgesinde (visseral adipozite) yağ birikimi ile karakterizedir ve T2DM gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür (1, 2). Yağ dokusundaki enerji fazlası; adiposit hipertrofisi, kronik düşük düzeyli inflamasyon ve insülin sinyal bozukluğu ile sonuçlanır (1-3).

Diyabet patogenezinde yağ asitleri ve lipotoksisite kavramı, obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi açıklamada giderek önem kazanmıştır. Sağlıklı koşullarda yağ dokusu, fazla enerjiyi trigliserid formunda depolayarak diğer organları yağ birikiminden korur. Ancak obezite ile birlikte yağ dokusunun depolama kapasitesi aşılırsa, serbest yağ asitleri kanda yükselir ve adipoz doku dışı dokularda ektopik yağ birikimi başlar. Bu "taşma" durumu; kalp, karaciğer, pankreas ve iskelet kası gibi organlarda lipitlerin toksik düzeylere ulaşarak hücre fonksiyonlarını bozmasına yol açar – yani **lipotoksisite** gelişir (1-3). Lipotoksisite sonucunda pankreas β-hücrelerinde apoptoz tetiklenebilir, iskelet kasında glukoz alımı ve yanıtı bozulabilir, karaciğerde insülin sinyali ve glukoz metabolizması düzensizleşir (1-3). Özetle, artmış serbest yağ asitleri ve onların toksik metabolitleri, insülin direncinin derinleşmesine ve β-hücre hasarının hızlanmasına katkıda bulunur.

1. Yağ Asitlerinin Sınıflandırılması ve Fizyolojik Roller

Yağ asitleri, uzun hidrokarbon zincirine ve uçta karboksil grubuna sahip organik asitlerdir. Vücuttaki toplam lipidlerin yapı taşı olup trigliseritlerin ve fosfolipitlerin temel komponentidir (2-5). Başlıca fonksiyonları şunlardır:

Enerji Kaynağı: Yağ asitleri, gram başına ~9 kcal enerji sağlayarak en yoğun enerji depolarımızı oluşturur. Özellikle açlık durumlarında ve uzun süreli egzersizlerde yakıt olarak kullanılırlar.

Yapısal Görev: Hücre zarlarının temel bileşenlerinden olup fosfolipit formunda zar bütünlüğünü ve akışkanlığını sağlarlar.

Vitamin Emilimi: Yağda çözünen A, D, E, K vitaminlerinin emilimi ve taşınması için gereklidirler.

Sinyal İletimi: Bazı yağ asitleri ve türevleri hücre içi sinyal yollarını düzenler; örneğin yağ asidi türevi moleküller hormon benzeri etkilere sahip olabilir.

Yağ asitleri, karbon zincirinin uzunluğu ve doygunluk derecesine göre sınıflandırılır:

Doymuş Yağ Asitleri (Satüre): Karbon zincirinde hiç çift bağ içermezler. Genellikle 12-20 karbonlu "uzun zincirli" doymuş yağlar gıdalarda yaygın bulunur (örn. palmitik asit, stearik asit). Oda sıcaklığında katı haldedirler (tereyağı, kuyruk yağı gibi). Fazla tüketimi sağlıksız kabul edilir; uzun zincirli doymuş yağların LDL kolesterolü yükseltip insülin direncine katkıda bulunarak ateroskleroz riskini artırdığı bildirilmektedir (2-4).

Doymamış Yağ Asitleri (Ansatüre): Bir veya daha fazla çift bağ içerirler. Çift bağ, zincirin bükülmesine yol açtığı için bu yağlar oda sıcaklığında daha sıvıdır. İki alt grubu vardır: Tekli doymamış yağ asitleri (MUFA) – tek çift bağ içerir (ör. oleik asit); Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) – birden fazla çift bağ içerir (ör. linoleik asit, omega-6; alfa-linolenik asit, omega-3). İnsan vücudu bazı çoklu doymamış yağ asitlerini sentezleyemez, bunlar esansiyel yağ asitleri olarak diyetle alınmalıdır (omega-3 ve omega-6 serileri). Genel olarak doymamış yağlar kardiyometabolik açıdan daha faydalıdır (5). Örneğin zeytinyağı gibi MUFA yönünden zengin Akdeniz diyetinin LDL'yi azaltıp HDL'yi artırdığı ve kalp hastalığı riskini düşürdüğü gösterilmiştir (5). Benzer şekilde, omega-3 PUFA'ların trigliserid

düzeylerini düşürme, kan basıncını azaltma ve antienflamatuvar etkileriyle kalp-damar sağlığını koruduğu bilinmektedir (2-4). Diyette doymuş yağ yerine çoklu doymamış yağlara yer verilmesi insülin duyarlılığını da iyileştirebilir. Nitekim çalışmalar, doymuş yağdan zengin diyetlerin insülin direncini belirgin kötüleştirdiğini, buna karşın mono/poli-doymamış yağlardan zengin diyetlerin hücre zar yapısını değiştirerek insülin etkisini olumlu yönde etkilediğini ortaya koymuştur (2-5).

Trans Yağ Asitleri: Doğal doymamış yağlarda hidrojen atomları çift bağ etrafında *cis* konumda iken, trans yağlarda bu atomlar karşı konumdadır (6). Trans yağlar endüstriyel kısmi hidrojenasyon işlemiyle bitkisel yağlardan üretilir (margarin, hazır kızartma yağları vb.) ve oda sıcaklığında katıdır. Sağlık açısından en zararlı yağ türü olarak kabul edilirler: LDL kolesterolü yükseltip HDL'yi düşürerek koroner kalp hastalığı riskini belirgin artırırlar ve aynı zamanda diyabet gelişimine yatkınlığı artırdıkları gösterilmiştir (6). Dünya Sağlık Örgütü, trans yağların küresel gıda arzından elimine edilmesi için bir inisiyatif başlatmış ve 2023 itibarıyla dünya nüfusunun neredeyse yarısının (%46) trans yağlardan korunmasını sağlayacak düzenlemeler hayata geçmiştir (2, 3).

2. Yağ Asitlerinin Tip 2 Diyabet Patogenezindeki Rolü

Serbest yağ asitlerinin (FFA) kronik yüksekliği: T2DM gelişiminde önemli bir "bağlantı halkası" olarak kabul edilir. İnsülin direncine sahip obeziteli bireylerde dolaşımdaki FFA seviyeleri genellikle yüksektir ve bu yükseklik kas, karaciğer gibi dokularda glukoz metabolizmasını bozan sinyaller üretir (2, 3). FFA fazlalığı kas, karaciğer ve pankreas üzerinde doğrudan toksik etkiler göstererek insülin direncini ve insülin sekresyon bozukluğunu tetikler. FFA düzeylerinin düşürülmesinin diyabet seyrini iyileştirdiğine dair kanıtlar da güçlüdür (2, 3). Yağ asidi sentezini ve dolaşımdaki FFA'ları azaltan farmakolojik veya diyet yaklaşımları, deneysel modellerde insülin etkisini ve β-hücre sağlığını korumaktadır. Bu nedenle, diyabetin önlenmesi ve tedavisinde yağ asidi metabolizmasını hedef alan stratejiler büyük potansiyele sahiptir.

Adipoz Doku, Serbest Yağ Asitleri ve İnsülin Direnci: Yağ dokusu, diyabet patogenezinde aktif bir endokrin organdır. Yağ dokusundan salgılanan adiponektin ve bazı lipokinler (ör. hidroksi yağ asidi türevleri), periferal dokularda insülin etkisini artırıcı sinyaller gönderir. Tip 2 diyabet geliştiğinde veya öncesindeki obezite durumunda ise adipoz doku fonksiyonel değişikliklere uğrar. Genişlemiş yağ hücreleri (hipertrofik adipositler) ve infiltre olan bağ doku hücreleri nedeniyle yağ dokusu insülin etkisine karşı direnç kazanır (2, 3). Sonuçta insülinin lipolizi baskılayıcı etkisi zayıflar ve yağ hücrelerinden kontrolsüz biçimde serbest yağ asidi salınır. Disfonksiyonel yağ dokusu sağlıklı adipokin üretimini azaltıp yerine pro-inflamatuvar adipokinler salgılar. Retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4), TNF-α, IL-6 ve IL-1β gibi moleküller, diyabette yağ dokusundan fazla salınan ve insülin direnci oluşturan başlıca etkenlerdir.

3. Lipotoksisite Mekanizmaları: ER Stresi, Oksidatif Stres, Seramidler

Lipotoksisitenin hücresel etkileri, çeşitli stres ve sinyal bozukluğu mekanizmaları aracılığıyla ortaya çıkar (2, 3). Başlıca mekanizmalar endoplazmik retikulum (ER) stresi, oksidatif stres ve seramid oluşumudur. Bu alt mekanizmalar birbiriyle ilişkili olup, hücrede bir kısır döngü şeklinde ilerleyerek insülin sinyalini ve hücre canlılığını tehdit eder.

Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi: ER, hücrede protein katlanması ve salgılanmasından sorumlu organeldir. Yağ asitlerinin aşırı birikimi, özellikle pankreas β-hücrelerinde insülin üretimi ile protein katlama yükü arasındaki dengeyi bozarak misfolded/unfolded (yanlış katlanmış) protein birikimine yol açar. Bu durum ER stres yanıtını (UPR) tetikler. Akut UPR, hücreyi korumaya yönelik olsa da stres kronikleşirse pro-apoptotik sinyaller devreye girer. ER stresi ayrıca periferal insülin direncini de güçlendirebilir; örneğin stres kinazı JNK'nın kronik aktivasyonu insülin reseptörü substratlarını inhibe ederek insülin sinyalini bozar.

Oksidatif Stres: Aşırı yağ asitleri, hücre metabolizmasında reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırarak oksidatif hasara yol açar. Mitokondride olması gerekenden fazla yağ asidi oksidasyonunun gerçekleşmesi, elektron taşıma zincirinde "sızıntı" ve serbest radikal üretimini tetikler. Oluşan oksidatif stres, hücrede lipidler, proteinler ve DNA üzerinde yapısal hasar oluşturabilir. Oksidatif stres ile seramid oluşumu arasında da bir ilişki bulunmaktadır; serbest yağ

asitlerinin yol açtığı ROS, hücre zarı sfingolipid metabolizmasını etkileyerek seramid üretimini artırabilir. Özetle, oksidatif stres lipotoksisitenin hem sebebi hem sonucudur ve insülin direnci ile β-hücre ölümü döngüsünü besler.

Seramidler: Sfingolipid yolak üzerinden üretilen lipit sinyal molekülleridir. Doymuş yağ asitleri (özellikle palmitik asit), seramid sentezinin öncül maddelerini sağlar ve lipotoksik ortamda hücrelerde seramid birikimi gözlenir (7). Palmitatın β-hücrelerde seramid oluşumunu artırdığını ve bunun apoptoza yol açtığını raporlamıştır. Seramidler, hücre zarında birikerek membran akışkanlığını azaltır, reseptör ve kanal fonksiyonlarını bozar. Aynı zamanda hücre içinde kinazları aktive ederek veya anahtar insülin sinyal proteinlerini inhibe ederek insülin direncine katkıda bulunurlar (2, 3, 7). Seramidler, hücre içi stres yolaklarını (ör. inflamatuvar NF-κB yolu) tetikleyerek hem insülin direncini hem de hücre ölümünü hızlandırır. Bu nedenle seramidler, lipotoksisitenin önemli biyobelirteçleri ve hedef molekülleri olarak araştırılmaktadır.

Yukarıdaki mekanizmalar, lipotoksisitenin hücre işlevlerini nasıl bozduğuna dair bir bütüncül tablo sunar. Özetle, yağ asidi fazlalığı hücrelerde ER stresi, oksidatif stres ve seramid birikimi gibi olayları tetikleyerek insülin sinyalini çeşitli düzeylerde sabote eder; hedef hücrelerde insülin yanıtı azalırken pankreas β-hücrelerinde programlı ölüm mekanizmaları devreye girer. Bu iç içe geçmiş mekanizmalar, tip 2 diyabetin ilerleyici doğasını açıklar niteliktedir.

4. Klinik ve Farmakolojik Yaklaşımlar (Metformin, GLP-1RA, TZD'ler)

Lipotoksisite ve bunun yol açtığı insülin direnci tedavisinde, yaşam tarzı değişiklikleri temel olmakla birlikte çeşitli farmakolojik yaklaşımlar da önemli yararlar sağlamaktadır. Diyabet tedavisinde yaygın kullanılan bazı ilaçların, glukoz düzeyi kontrolünün ötesinde yağ asidi metabolizması ve lipotoksisite üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır.

Metformin: Biguanid sınıfı bu ilaç, T2DM tedavisinin ilk basamağıdır ve insülin duyarlılığını artırıcı etkisiyle bilinir. Metformin başlıca karaciğerde AMPK enzimini aktive ederek etki gösterir. Sonuç olarak hepatik glukoz üretimini azaltır ve açlık glikozunu düşürür. AMPK aktivasyonu aynı zamanda lipid metabolizmasını da düzenler: Yağ asidi sentezi baskılanır, β-oksidasyon hızlanır. Bu sayede karaciğerde trigliserit birikimi azalır ve hepatik steatoz gerileyebilir.

GLP-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1RA): Pankreatik β-hücre GLP-1 reseptörlerini aktive ederek glukoz-bağımlı insülin salımını artırırlar. GLP-1 agonistleri glisemik kontrol, kilo kaybı ve lipid düşürücü etkileri sayesinde tip 2 diyabette lipotoksisiteyi hafifleten önemli bir tedavi seçeneğidir.

Tiazolidindionlar (TZD'ler): PPAR-γ agonisti bu grup (pioglitazon vb.), insülin direncini kıran ve insülin sensitize edici etkileriyle tanınır. TZD'ler nükleer bir transkripsiyon faktörü olan PPAR-γ'ya bağlanarak glukoz ve yağ asidi metabolizmasını düzenleyen genlerin ekspresyonunu değiştirir. Başlıca etkileri, yağ asidi yeniden dağılımını sağlamaktır: Adipositlerde yağ asidi alımını ve depolanmasını artırırken karaciğer ve kas gibi insüline duyarlı olmayan dokulardaki ektopik yağ birikimini azaltırlar. Ancak TZD'lerin kilo alımı ve ödem gibi yan etkileri, kullanımını kısıtlayabilmektedir. Buna rağmen, doğru hastada TZD kullanımı, lipotoksisiteyi azaltarak β-hücre fonksiyonunu koruma potansiyeline sahiptir.

Bu medical tedavilerin yanında; lipotoksisiteyi hedef alan yeni tedavi yaklaşımları da araştırma aşamasındadır. Örneğin, kimyasal şaperonlar (PBA, TUDCA) ER stresi azaltarak insülin sekresyonunu korumada ümit vadetmiştir (2, 3). Yine, seramid sentez inhibitörleri ve anti-inflamatuvar sitokin inhibitörleri üzerine çalışmalar sürmektedir. Elbette kalorik kısıtlama, sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz gibi yaşam tarzı önlemleri, yağ kütlesini azaltıp pankreas üzerindeki yağ yükünü hafifleterek lipotoksisiteyi önlemenin temel yoludur. Bu nedenle farmakolojik tedaviler, diyet ve egzersiz ile desteklendiğinde en etkili sonucu vermektedir.

Sonuç ve Öneriler

T2DM temelini oluşturan insülin direnci ve β-hücre yetmezliği sürecinde **yağ asitleri kilit bir aktör** konumundadır. Bu alandaki bilimsel farkındalık arttıkça, tedavi yaklaşımları da "glisemi kontrolü" odağının ötesine geçip **yağ metabolizmasının düzenlenmesi** hedefine yönelmektedir. Gelecekte diyabet yönetiminde, hastaların lipid profillerine ve vücut yağ dağılımına göre şekillenen, lipotoksisiteyi

minimize etmeyi amaçlayan bütüncül stratejiler önem kazanacaktır. Diyabet patogenezinde yağ asitlerinin rolüne dair artan bilgi birikimi, hem koruyucu sağlık politikalarını hem de yenilikçi tedavi gelişimlerini yönlendirecek değerli bir rehber niteliğindedir.

Kaynaklar

1. Yang Y, et al. Obesity- and lipid-related indices as a predictor of type 2 diabetes in a national cohort study. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Jan 31;14:1331739. doi: 10.3389/fendo.2023.1331739.

2. Chen B, et al. Lipotoxicity: A New Perspective in Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab Syndr Obes. 2025 Apr 24;18:1223-1237. doi: 10.2147/DMSO.S511436.

3. Yazıcı D, et al. Insulin Resistance, Obesity, and Lipotoxicity. Adv Exp Med Biol. 2024;1460:391-430. doi: 10.1007/978-3-031-63657-8_14.

4. Sivri D, et al. Effect of Fatty Acids on Glucose Metabolism and Type 2 Diabetes. Nutr Rev. 2025 May 1;83(5):897-907. doi: 10.1093/nutrit/nuae165.

5. Telle-Hansen VH, et al. Polyunsaturated Fatty Acids and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. Nutrients. 2019 May 14;11(5):1067. doi: 10.3390/nu11051067.

6. Islam MA, et al. Trans fatty acids and lipid profile: A serious risk factor to cardiovascular disease, cancer and diabetes. Diabetes Metab Syndr. 2019 Mar-Apr;13(2):1643-1647. doi: 10.1016/j.dsx.2019.03.033.

7. Sergi D, et al. Ceramides as the molecular link between impaired lipid metabolism, saturated fatty acid intake and insulin resistance: are all saturated fatty acids to be blamed for ceramide-mediated lipotoxicity? Nutr Res Rev. 2025 Jun;38(1):256-266. doi: 10.1017/S0954422424000179.

ÖZEL DURUMLARDA DİYABET YÖNETİMİ: SEYAHAT VE SPOR

Prof. Dr. Mustafa Kulaksızoğlu
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

Özet

Diyabetli bireylerde seyahat ve fiziksel aktivite, glisemik kontrol açısından önemli fırsatlar ve riskler barındırmaktadır. Seyahat sırasında değişen çevresel koşullar, zaman dilimi farklılıkları ve fiziksel stres faktörleri, özellikle insülin kullanan hastalarda hipoglisemi ve hiperglisemi riskini artırmaktadır. Benzer şekilde egzersiz, insülin duyarlılığını artırarak metabolik fayda sağlarken, uygun yönetilmediğinde ciddi glisemik dalgalanmalara yol açabilir. Bu derlemede, diyabetli bireylerde seyahat ve spor sırasında karşılaşılan fizyopatolojik değişiklikler ve yönetim stratejileri ele alınmıştır.

Giriş

Diyabet yönetimi, farmakolojik tedaviye ek olarak yaşam tarzı düzenlemelerini de kapsar. Seyahat ve egzersiz gibi özel durumlar, glisemik kontrol üzerinde belirgin etkiler oluşturabilir. Günümüzde diyabetli bireylerin yaşam kalitesinin artmasıyla birlikte seyahat ve spor aktivitelerine katılım da artmıştır (1,2).

Seyahat Sırasında Diyabet Yönetimi

Seyahatin Metabolik Etkileri

Uçuş sırasında hipobarik ortam, glukoz ölçüm cihazlarının doğruluğunu etkileyebilir. Glukometrelerin oksijen bağımlı ölçüm prensipleri nedeniyle, yüksek irtifada glukoz düzeyleri olduğundan daha düşük ölçülebilir (3).

İnsülin kullanan diyabetli bireylerde seyahat sırasında hipoglisemi riski artmakta olup, çalışmalarda ilk 24 saat içinde yaklaşık %10 oranında hipoglisemi bildirilmektedir (4).

İnsülin Tedavisinin Ayarlanması

Zaman dilimi değişiklikleri insülin dozlarının yeniden düzenlenmesini gerektirir. Uluslararası kılavuzlar:

- Doğuya seyahatte doz azaltımını
- Batıya seyahatte ek doz planlamasını

önermektedir (1,5).

İnsülin Pompası ve CGM Kullanımı

Uçuş sırasında kabin basıncındaki değişiklikler insülin pompasında hava kabarcığı oluşumuna ve istemsiz insülin salınımına yol açabilir. Bu durum kalkış sonrası hipoglisemi riskini artırırken, iniş sırasında geçici hiperglisemiye neden olabilir (6).

CGM sistemleri hipobarik koşullardan minimal etkilenmekle birlikte, uçuş koşullarındaki performanslarına ilişkin veriler sınırlıdır (3).

Egzersiz ve Diyabet

Egzersizin Metabolik Faydaları

Aerobik egzersiz, insülin duyarlılığını artırır, kardiyovasküler riski azaltır ve glisemik kontrolü iyileştirir (2,7).

Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (HIIT), tip 2 diyabetli bireylerde insülin duyarlılığını artırmada ve glisemik kontrolü iyileştirmede etkili bulunmuştur (8).

Egzersiz Türleri ve Etkileri

- **Aerobik egzersiz:** Glisemik kontrol ve kardiyovasküler fayda
- **Direnç egzersizi:** Kas gücü ve insülin duyarlılığı artışı
- **Esneklik egzersizleri:** Özellikle yaşlı bireylerde mobiliteyi artırır

Direnç egzersizi, tip 1 diyabetli bireylerde egzersize bağlı hipoglisemi riskini azaltabilir (2).

Egzersiz Sırasında Riskler ve Yönetim

Egzersize bağlı hipoglisemi, özellikle insülin tedavisi

alan bireylerde en önemli komplikasyondur. Hipoglisemi egzersiz sırasında veya sonrasında saatler içinde gelişebilir (2,9).

Egzersiz sırasında öneriler:

- 30 dakikada bir glukoz takibi
- 15–30 g karbonhidrat desteği
- Egzersiz sonrası glikojen replasmanı (40–80 g karbonhidrat)

İnsülin dozlarının egzersiz öncesi azaltılması hipoglisemi riskini azaltır (2,9).

Tartışma

Bu derlemede ele alınan bulgular, diyabetli bireylerde seyahat ve egzersizin metabolik kontrol üzerindeki çift yönlü etkisini açıkça ortaya koymaktadır. Her iki durum da uygun yönetildiğinde glisemik kontrolü iyileştirme potansiyeline sahipken, yetersiz planlama ve izlem durumunda ciddi akut komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Seyahat özelinde değerlendirildiğinde, özellikle uzun mesafeli uçuşlar sırasında ortaya çıkan hipobarik ortamın hem glukoz ölçüm cihazları hem de insülin uygulama sistemleri üzerindeki etkisi klinik açıdan önemlidir. Glukometrelerin oksijen bağımlı ölçüm prensipleri nedeniyle yüksek irtifada daha düşük glukoz değerleri göstermesi, hastalarda yalancı hipoglisemi algısına ve gereksiz karbonhidrat alımına yol açabilir. Bu durum, özellikle sık ölçüm yapan ve kararlarını anlık glukoz değerlerine göre veren hastalarda glisemik dalgalanmaları artırabilir. Ayrıca insülin pompası kullanan bireylerde basınç değişikliklerine bağlı oluşan hava kabarcıkları, istemsiz insülin salınımına neden olarak erken dönemde hipoglisemi riskini artırırken, iniş sırasında geçici insülin yetersizliği ile hiperglisemiye zemin hazırlayabilir. Bu fizyopatolojik mekanizmalar, uçuş sırasında daha sık glisemik izlem yapılmasının ve pompa sistemlerinin dikkatli yönetilmesinin gerekliliğini desteklemektedir.

Zaman dilimi değişikliklerinin insülin farmakokinetiği üzerindeki etkisi de önemli bir diğer konudur. Günün uzaması veya kısalması, özellikle bazal insülin uygulamalarında doz ve zamanlama hatalarına neden olabilir. Bu nedenle, bireyselleştirilmiş insülin planlarının oluşturulması ve hastaların bu konuda önceden eğitilmesi kritik öneme sahiptir. Literatürde bu konuda net ve standardize algoritmaların sınırlı olması, klinik kararların büyük ölçüde deneyime dayandığını göstermektedir. Bu durum, gelecekte bu alanda prospektif çalışmaların gerekliliğine işaret etmektedir.

Egzersiz açısından değerlendirildiğinde, fiziksel aktivitenin diyabet yönetimindeki yeri tartışmasız olmakla birlikte, egzersiz tipine, süresine ve yoğunluğuna bağlı olarak glisemik yanıtların oldukça değişken olduğu görülmektedir. Aerobik egzersiz genellikle kan glukozunu düşürürken, yüksek yoğunluklu veya anaerobik aktiviteler geçici hiperglisemiye neden olabilmektedir. Bu farklılıklar, kontrregülatuar hormon yanıtları ve kas glukoz kullanımındaki değişikliklerle açıklanmaktadır. Özellikle tip 1 diyabetli bireylerde egzersize bağlı hipoglisemi riski, yalnızca aktivite sırasında değil, egzersiz sonrası saatler içinde de devam edebilmektedir. Bu gecikmiş hipoglisemi riski, kas glikojen depolarının yeniden dolumu sırasında artan glukoz kullanımı ile ilişkilidir ve gece hipoglisemisi açısından önemli bir klinik sorundur.

Egzersiz sırasında karbonhidrat alımı ve insülin doz ayarlamaları, glisemik kontrolün sağlanmasında temel stratejiler arasında yer almaktadır. Ancak bu stratejilerin standardizasyonu zordur ve bireyler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle sürekli glukoz izleme sistemlerinin kullanımı, özellikle egzersiz sırasında ve sonrasında glisemik dalgalanmaların erken tespiti açısından önemli avantajlar sağlamaktadır. Bununla birlikte, bu sistemlerin doğruluğu ve güvenilirliği, özellikle ekstrem çevresel koşullarda hâlen araştırılması gereken bir konudur.

Diyabetli bireylerde egzersizin uzun dönem etkileri incelendiğinde, düzenli fiziksel aktivitenin yalnızca glisemik kontrolü değil, aynı zamanda kardiyovasküler risk faktörlerini de olumlu yönde etkilediği görülmektedir. İnsülin duyarlılığındaki artış, lipid profilindeki iyileşme ve kan basıncındaki düşüş, egzersizin çok yönlü faydalarını desteklemektedir. Bununla birlikte, özellikle ileri yaş, otonom nöropati ve kardiyovasküler hastalık varlığında egzersiz planlamasının daha dikkatli yapılması gerekmektedir.

Son olarak, hem seyahat hem de egzersiz bağlamında hasta eğitimi kritik bir rol oynamaktadır. Diyabetli bireylerin, kendi tedavi planlarını çevresel ve fizyolojik değişikliklere göre uyarlayabilme becerisi kazanmaları, komplikasyon riskini azaltmada en önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle, multidisipliner yaklaşım ve bireyselleştirilmiş eğitim programları, modern diyabet yönetiminin vazgeçilmez unsurlarıdır.

Sonuç

Diyabetli bireylerde seyahat ve spor, uygun planlama ile güvenli şekilde gerçekleştirilebilir.

Temel yaklaşımlar:

- Zaman dilimine göre insülin ayarlaması
- Düzenli glisemik izlem
- Karbonhidrat ve insülinin bireyselleştirilmesi

Bu stratejiler, hem akut komplikasyonları azaltır hem de uzun dönem metabolik kontrolü iyileştirir.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024.

2. American College of Sports Medicine & American Diabetes Association. Exercise and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010.

3. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guidelines. 2022.

4. Diabetes Australia Travel and Diabetes Study Reports.

5. World Health Organization. International travel and health guidelines.

6. Federal Aviation Administration Medical Guidelines for Diabetes and Flight.

7. European Association for the Study of Diabetes. Physical activity and diabetes position statement.

8. American Heart Association. High-Intensity Interval Training and Cardiometabolic Health.

9. Colberg SR et al. Exercise and Type 1 Diabetes: American Diabetes Association Position Statement. *Diabetes Care*. 2016.

GEBELİK VE DİABETES MELLİTUS - PREKONSEPSİYONDAN POSTPARTUMA GESTASYONEL DM

Prof. Dr. Müjde Aktürk
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, İç Hastalıkları, Ankara

Gestasyonel DM (GDM) gebe kalmadan önce mevcut olmayan, 15. gebelik haftasından sonra teşhis edilen diyabet olarak tanımlanmaktadır. GDM'un hipertansiyon/ preeklampsi, polihidramnioz, fetal makrozomi /gebelik haftasına göre iri bebek (LGA), omuz yaralanması, erken eylem, doğum travması, operasyonla doğum, perinatal mortalite, neonatal metabolik komplikasyonlar (hipoglisemi, hiperbilüribinemi, hipokalsemi vs), obezite gelişmesi, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) gibi potansiyel riskleri vardır. Ancak konjenital malformasyonlar GDM anne bebeğinde normal popülasyondan sık değildir.

Tüm gebelerde ilk prenatal muayenede risk değerlendirmesi yapılmalı ve açlık kan şekeri (AKŞ) ölçülmelidir. AKŞ normalse bile, risk yüksekse 75 g OGTT yapılması ve gebe olmayanlardaki gibi yorumlanması önerilir. Diyabet saptanmazsa daha sonra GDM için tarama yapılmalıdır. Gebeliğin 24 - 28. haftalarında tüm gebelere GDM taraması önerilmektedir. GDM tanısı için iki aşamalı veya tek aşamalı tarama yöntemleri kullanılabilir.

İki aşamalı strateji:

1. Aşama: Daha önce Diabetes Mellitus (DM) tanısı konmamış 24-28. haftalarındaki gebe kadınlara 50 g glukoz içirildikten sonraki 1. saatte plazma glukoz ölçümü yapılır. Hasta aç veya tok olabilir. 1 saat sonra ölçülen plazma glukoz düzeyleri 140 mg/dL (veya 130 mg/dL, 135 mg/dL) ise 2. aşamada 100 g OGTT uygulanır.

2. Aşama: 100 g OGTT hasta açken yapılır. Aşağıda belirtilen plazma glukoz ölçümlerinden (ölçülen açlık ve OGTT sırasında 1 saat, 2 saat, 3 saat) en az iki değer yüksek olursa GDM tanısı konulur. Eşik değerler; açlık

95 mg/dL, 1. saat 180 mg/dL, 2. saat 155 mg/dL, 3. saat 140 mg/dL'dir.

Tek aşamalı strateji:

Daha önce diyabet tanısı konmamış kadınlarda, 24-28. gebelik haftalarında 75 g OGTT uygulanır. Hasta açken ve 75 g glukoz içtikten 1 ve 2 saat sonra plazma glukoz düzeyleri ölçülür. OGTT sabah açlıkta yapılmalıdır. GDM tanısı, belirtilen plazma glukoz değerlerinden tek bir değer yüksek olursa konulur. Eşik değerler; açlık: 92 mg/dL, 1. saat 180 mg/dL, 2. saat 153 mg/dL'dir.

Pregestasyonel diyabet

Pregestasyonel Diabetes Mellitus (PGDM) gebelikten önce tanısı konmuş olan Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM), Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ve daha nadir olan DM tiplerini içerir. Gebelikte diyabet prevalansı, dünya çapındaki obezite yaygınlığına paralel olarak artmaktadır. Bu grup içinde T1DM, T2DM ve monogenik diyabet vb bulunur. PGDM'da erken eylemle ilişkili morbidite, perinatal mortalite, LGA, doğum yaralanması (brakial pleksus zedelenmesi), büyüme geriliği ile ilişkili morbidite (vasküler veya renal hastalığı olan kadınlarda), polistemi, hiperbilüribinemi, kardiyomiyopati, hipoglisemi ve diğer metabolik anormallikler, respiratuar problemler, konjenital anormallikler ve bunların tedavisinden kaynaklanan neonatal komplikasyon riskleri vardır. Uterusta hiperglisemiye maruz kalmak, daha sonraki yaşamda obezite, hipertansiyon ve T2DM riskini arttırır. Fetal-maternal endikasyonlarla preterm eylem olabilir. Preeklampsi riski artmıştır. Diyabetik retinopatinin ilerleme riski mevcuttur. Başlangıçta aşikar nefropatisi olanlarda proteinüri gebelik süresince artabilir. Hiperemezis gravidarum (gastroparezi ile ilişkili), hipoglisemiden habersizlik, ortostatik hipotansiyon, üriner retansiyon ve karpal tünel sendromu gibi gebelik komplikasyonları artar.

PGDM'lu kadınlarda konjenital malformasyon oranı artmıştır. HbA1c normal aralığının %1'den fazla artışı konjenital malformasyon riskini artırır. HbA1c arttıkça risk artar. HbA1c değeri normal sınırının %1 altında (%5-6) olan diyabetli kadınlarda, diyabeti olmayan kadınlara benzer konjenital anomali oranı olduğu bildirilmektedir. PGDM'lı kadınların bebeklerinde büyük damar transpozisyonu, ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, aort

koarktasyonu, situs inversus, akrania, nöral tüp defekti, anensefali, mikrosefali, hemivertebra, kaudal regresyon sendromu, üreteral duplikasyon, renal agenezis, hidrohefrozis, duodenal atrezi, imperforat anüs, küçük sol kolon, tek umblikal arter varlığı gibi konjenital anomaliler bildirilmiştir.

Gebelik Öncesi ve Gebelikte Takip

Diabetik kadınlarda gebelik öncesi değerlendirme büyük önem taşımaktadır. Diyabetli kadınlara planlanmış gebeliğin gerekliliği, kan şekeri (KŞ) kontrolünün önemi konusunda danışmanlık verilmelidir. Bu danışmanlık anne ve fetüs için risklerin açıklanmasını, glisemik hedef belirlemeyi, yaşam tarzı, davranış yönetimi ve tıbbi beslenme tedavisi vb riskleri azaltmanın yollarını içermelidir. Gebelik öncesinde HbA1c değerinin ≤%6.5, hatta tercihen ≤%6.0 olması önerilmelidir. Reprodüktif dönemdeki T1DM ve T2DM olan kadınlara güvenli doğum kontrol yöntemleri uygulanmalıdır. Diyabet alanında önde gelen gruplar tarafından T1DM'lu reprodüktif dönemdeki kadınlarda prekonsepsiyon danışmanlığının pubertede başlaması ve düzenli olarak devam etmesi önerilmektedir. Reprodüktif yaşlarda DM'lu bireyle her karşılaşma gebelik öncesi ziyaret olarak düşünülmelidir. Çünkü gebelik öncesi planlama ve önleme ile riskler azaltılabilir.

PGDM veya GDM öyküsü olanlarda gebelik öncesinde en az 3 ay süreyle yoğun tedavi ile glisemik kontrolün iyileştirilmesi gereklidir. GDM öyküsü olan ve gebelik planlayanlar T2DM yönünden tetkik edilmelidir. T2DM'lu kadınlarda oral antidiyabetik ilaçlar durdurulur. KŞ kontrolü diyet ve egzersizle sağlanamazsa insülin tedavisi başlanmalıdır. Obez ve kilolu kadınlarda gebelik öncesi ideal vucut ağırlığı için yaşam tarzı değişikliklerinin önemi anlatılmalıdır. Sigara alışkanlığı bıraktırılmalıdır. Statin, fibrat ve ACE inhibitörü, anjiyotensin II reseptör blokerleri vb ilaç tedavileri sonlandırılır. Gerekirse fetüs için daha az riskli alfa-metildopa, labetalol, kalsiyum antagonistleri ile değiştirilir.

Diabetik kadınlarda gebelik öncesi retinopati değerlendirilmelidir. Serum kreatinin ve protein atılımını da içeren temel renal fonksiyonlar incelenmeli, TSH, sT4, lipid paneli, kan basıncı, EKG'i içeren tetkikler istenmelidir. Bilinen koroner arter hastalığının yüksek morbidite ve mortalite riskleri oluşturduğu hatırlanmalıdır.

Diyabetli gebelerde kan şekeri açlıkta, yemeklerden önce ve 1 veya 2 saat sonra ölçülmelidir. AKŞ'nin 95mg/dl, 1. saat KŞ'nin 140 mg/dl, 2. saat KŞ'nin 120 mg/dl'nin altında olması hedeflenir. Diyabeti olmayan kadınlarda pik KŞ artışı 1. saat toklukta olduğu bildirilmektedir. 1. saat tokluk kan şekeri fetal karın çevresi, makrozomi, perinatal sonuçlarla daha ilişkili bulunmuştur.

Gebelikte HbA1c ortalama KŞ ölçüsü olsa da, KŞ değişkenliğini veya şiddetli, sık hipoglisemiyi yansıtmaz. Makrozomiyi tetikleyen tokluk hiperglisemisi gözden kaçabilir. KŞ izleminden sonra gebelikte gliseminin ikincil ölçüsü olarak kullanılmalıdır. Düşük doğum ağırlığı riskini artırabilecek önemli hipoglisemi ve ketonüri olmadan, 2.-3. trimesterde Hb1c'nin % 6'nın altında olması halinde gebelik haftasına göre iri bebek, erken doğum ve preeklampsi için risk düşüktür.

T1DM gebe bireylere sürekli glukoz ölçümü (CGM) dünyada pek çok grup tarafından önerilmektedir. CGM kullanımı gebelikte glisemik hedeflere, A1C hedefine ulaşılmasına yardımcı olabilir. Tip 2 DM veya GDM'li gebelerde CGM kullanılıp kullanılmayacağı kararı bireyselleştirilmelidir. Sorunlu, şiddetli hipoglisemileri olan (farkındalık bozulmuş olsun ya da olmasın) veya glisemik kontrolü optimize etme çabalarına rağmen endişeye yol açan oynak KŞ seviyeleri varsa T1DM olmayan insülin tedavisi uygulanan gebeler için de CGM düşünülebilir.

Gebelik süresince hipoglisemiden kaçınılmalıdır. Bir birey önemli hipoglisemi olmadan KŞ hedeflerine ulaşamıyorsa, klinik deneyime ve bakımın bireyselleştirilmesine dayalı daha az katı hedefler uygulanabilir. Hipoglisemi farkındalığında bozulmanın gebelikte daha sık olduğu bildirilmiştir.

Tedavi

Medikal veya obstetrik kontrendikasyon olmayan gebe kadınlara orta düzeyde egzersiz önerilebilir. Egzersiz gebelik öncesi egzersiz yapmayan veya fiziksel performansı iyi olmayan kadınlara önerilmez.

Gebelikte DM yönetiminde tecrübeli 'Beslenme ve diyet uzmanına' yönlendirilir. Maternal obezite, diyabetten bağımsız aşırı fetal büyüme ile ilişkilidir.

T1DM gebe kadınlarda gebelikte bazal-bolus çoklu doz yoğun insulin veya sürekli cilt altı insülin infüzyon sistemleri (insülin pompası-SCİİ) tedavisi uygulanır. T2DM'lu kadınlarda iyi glisemik kontrole diyet tedavisiyle de ulaşılabilir. Eğer başarılamazsa gebelikte KŞ kontrolü insülin tedavisiyle sağlanır. 1. trimestirde insülin ihtiyacı T1DM ve T2DM hastalarında benzerdir. Ancak 3. trimestirde T2DM'lu hastalarda ihtiyacın arttığı gösterilmiştir.

GDM olan hastaların %70-80'den fazlası sadece diyet ve egzersizle hedef KŞ'ne ulaşır. Hedeflere 2 hafta içinde ulaşılamaz veya KŞ yükselirse insülin tedavisine başlanmalıdır. GDM'de insülin ihtiyacı, PGDM'den genelde daha düşük olup hiperglisemi ve obezite derecesine göre değişir. Genellikle gece insülinle başlanır, gerektiğinde öğün öncesine bolus insülin eklenerek çoklu doza geçiş yapılır. Regüler, NPH ve karışım insülinler uzun yıllardır güvenle kullanılmaktadır. Lispro ve aspart gebelikte araştırılmış, kabul edilebilir emniyet profili göstermişlerdir. Uzun etkili insülin analoglarından levemir FDA onaylıdır. KŞ ölçümlerine göre doz ayarlaması yapılır.

Gebelikten önce SCİİ kullanan kadınlar bu tedaviye devam edebilir. SCİİ'nin çoklu günlük insülin enjeksiyon gebelikte tedavisine göre maternal, neonatal yararı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmemiştir. Ancak çalışmalar eski insülin pompa modelleriyle yapılmıştır

PGDM C/S doğum için endikasyon değildir, normal vajinal doğum tercih edilir. Neonatal hipoglisemi ve asidemi riski nedeniyle doğum sırasında maternal hiperglisemiden kaçınılır. Neonatal hipoglisemi çoğunlukla gebelik içi kontrol ile ilişkilidir, ancak intrapartum hiperglisemi de katkıda bulunur. İnsülin kullanan diyabetli gebelerde C/S doğum sırasında ayrı yollardan glukoz ve insülin verilmesi önerilir. Ketogenezi en aza indirmek için 125 ml/saat (500 cc/4 saat) oranında % 5 dekstroz uygulanır. İnsülin tercihen IV infüzyon yoluyla verilir. Glukoz ve/veya insülin infüzyonlarını ayarlamak için KŞ'nin 30-60 dk arayla kontrolü gerekir. Vaginal doğumun aktif fazında kalori alımı azaldığı ve enerji tüketimi arttığı için insülin ihtiyacı genellikle azalır

Postpartum Dönem

Postpartum dönemde fetoplasental yapının ortadan kalkması nedeniyle yarılanma ömrü kısa olan plasental büyüme hormonu ve plasental laktojenin üretimi durduğu için doğum sonrası insülin ihtiyacı aniden düşer. PGDM'da insülin ihtiyacı %30-50 azalabilir veya doğum öncesi düzeylerine dönebilir. İnsülin duyarlılığı gebelik öncesi seviyelere yaklaşır. İnsülin tedavisi uygulanan PGDM olan kadınlarda, doğumdan hemen sonra insülinleri azaltmalı ve uygun dozu bulmak için KŞ'leri izlenmelidir. İnsülin ihtiyacı bu dönemde yeniden hesaplanmalıdır. KŞ hedeflerinin gebelikteki kadar sıkı olmayacağı hatırlanmalıdır. PGDM ve GDM olan kadınlara laktasyon önerilir.

GDM'u olan kadınlarda doğumdan 6-12 hafta sonra 75 g OGTT yapılması önerilir. Uzun süreli takip için onaylanmış bir strateji yoktur. 1-3 yıl arayla değerlendirme önerilir. GDM'den sonra T2DM gelişme riski, yaşamı boyu artar.

Diyabetli kadınların doğru yönetim, ekip yaklaşımı, tıbbi uzmanlıkla sağlıklı gebelikleri olabilir. Diabetli gebe hastanın takip ve tedavisi multidisipliner ekip tarafından yapılmalıdır. Diyabet teknolojisindeki gelişmeler gebelikte DM yönetimi için umut vermektedir.

Kaynaklar

- ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling. Practice Guideline Obstet Gynecol. 2019 Jan;133(1):e78-e89.
- Al Nofal A, Benkhadra K, Abbas A, Nduwimana MJ, Al-Kordi M, Allababidi AK, Wyckoff J, Lapolla A, Prokop LJ, Wang Z, Murad MH. A Systematic Review Supporting the Clinical Practice Guidelines on the Management of Preexisting Diabetes and Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 2025 Aug 7;110(9):e2811-e2832.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S27-S49.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2026 American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care. 2026. 49(Supplement_1):S321–S338.
- Anastasiou E, Farmakidis G, Gerede A, Goulis DG, Koukkou E, Kourtis A, Mamopoulos A, Papadimitriou K, Papadopoulos V, Stefos T. Clinical

practice guidelines on diabetes mellitus and pregnancy: II. Gestational diabetes mellitus. Hormones (Athens). 2020 Dec;19(4):601-607.

 Anastasiou E, Farmakidis G, Gerede A, Goulis DG, Koukkou E, Kourtis A, Mamopoulos A, Papadimitriou K, Papadopoulos V, Stefos T. Clinical practice guidelines on diabetes mellitus and pregnancy: I. Pre-existing type 1 and type 2 diabetes mellitus. Hormones (Athens). 2020 Dec;19(4):593-600.

 Beck RW. Closing in on closed-loop systems for type 2 diabetes. Nat Med. 2023

 Buschur EO, et al. Type 1 Diabetes: Management in Women From Preconception to Postpartum. J Clin Endocrinol Metab. 2021. Mar 25;106(4):952-967.

 Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period NICE guidelines. Published: 25 February 2015. www.nice.org.uk/guidance/ng3

 Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, Asztalos E, Barrett JFR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. Lancet. 2017 Nov 25;390(10110):2347-2359.

 Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bührer C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, Pawlowski B, Schunck KU, Somville T, Sorger M. Diabetes and Pregnancy. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2021 Aug;129(S 01):S1-S8.

 Murphy HR. 2020 NICE guideline update: Good news for pregnant women with type 1 diabetes and past or current gestational diabetes. Diabet Med. 2021 Jun;38(6):e14576.

 Murphy HR. A Diabetes Pregnancy Technology Roadmap: The 2023 Norbert Freinkel Award Lecture. Diabetes Care. 2024 Mar 1;47(3):324-330.

 Rudland VL, Price SAL, Hughes R, Barrett HL, Lagstrom J, Porter C, Britten FL, Glastras S, Fulcher I, Wein P, Simmons D, McIntyre HD, Callaway L. ADIPS 2020 guideline for pre-existing diabetes and pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2020 Dec;60(6):E18-E52. doi: 10.1111/ajo.13265.

 Scifres CM, Lowe WL. Continuous Glucose Monitoring in Pregnancy: New Insights Into Gestational Diabetes With More to Learn. Diabetes Care. 2024 Aug 1;47(8):1319-1321.

 Simmons D. Paradigm Shifts in the Management of Diabetes in Pregnancy: The Importance of Type 2 Diabetes and Early Hyperglycemia in Pregnancy: The 2020 Norbert Freinkel Award Lecture. Diabetes Care. 2021 May;44(5):1075-1081.

 TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2024, https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf

YAŞLI/KIRILGAN HASTALARDA DİYABET YÖNETİMİ

Prof. Dr. Nevin Dinççağ
İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D Emekli Öğretim Üyesi, İstasnbul

Günümüzde giderek iyileşen yaşam koşulları ve artan koruyucu ve tedavi edici sağlık hizmetleri nedeniyle, dünyanın pek çok ülkesinde yaşam süresi uzamış; yaşlı nüfus oranı artmıştır. Kronolojik yaş, bir bireyin hastalık ya da işlevsel durumunu, yaşam beklentisi süresini veya bakım ihtiyaçlarını yansıtan bir parametre değildir; ancak yaşlanmak, yaş almak kaçınılmazdır ve yaşlı bireyler önemli sağlık sorunları ile karşılaşırlar. Bu sorunlardan biri de diabetes mellitustur. Diabetes mellitus, günümüzde giderek artan prevalansı, mortalite ve morbiditeyi arttırıcı komplikasyonlara yol açması ve topluma getirdiği ekonomik yük sebebiyle önemli bir metabolik hastalıktır ve özellikle Tip 2 diyabet (T2DM) yaşlı popülasyonda yaygın bir sağlık sorunudur.

Bu makalede yaşlı diyabetlilerde kişiselleştirilmiş bütünsel diyabet bakımı ve diyabet yönetiminin; palyatif ve yaşam sonu bakım da dahil edilerek; nasıl yapılması gerektiği konusu, öneri ve model stratejileri doğrultusunda özetlenecektir.

Yaşlılık nedir?

Yaşlanma küresel bir olgudur. Sadece gelişmiş ülkeler değil, gelişmekte olan ülkeler de yaşlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO: World Health Organization), biyolojik açıdan yaşlanmayı "Moleküler ve hücresel hasarın kademeli olarak birikmesi sonucunda, fizyolojik yedek kapasitede ve genel olarak bireysel kapasitede azalma ile birçok hastalığın ortaya çıktığı ve ölüm riskinin arttığı durum" olarak tanımlamaktadır.

Yaşlılık patolojik bir durum değil, aslında doğal bir süreçtir; çocukluk ve gençlik döneminde kazanılmış olan tüm vücut kapasitelerinde gelişen fizyolojik değişikliklerin bütünüdür. Bu değişikliklerin oluşumunda bazı hipotezler ileri sürülmüştür. En bilinen olası hipotezler; telomer kaybı, DNA hasarı, oksidatif stres artışı olarak bildirilmektedir. Yaşla birlikte diş sayısında, işitme yetisinde, ciltte kollagen oluşumunda, saçların pigmentasyonu ve sayısında azalma olur. Total vücut suyu, kas kitlesi, kuvveti ve kontraksiyon hızı düşer. Gastrointestinal sistemin motilitesi ve asit sekresyonu azalır; akciğer, renal ve gonad fonksiyonları yavaşlar. Geneldeki yavaşlamanın aksine, bazı hücre ve dokularda da artış görülür; örneğin ellerde pigmentasyon oluşumu artarken, arteriyel ve miyokardiyal yapıda sertleşme olur, sistolik/diyastolik kan basıncı ölçümleri yükselir; total vücut yağı %20-40 oranında artar.

Son yıllarda kullanılan yaşlılık tanımı, WHO ve Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Kurumu (UNESCO: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization) tarafından yapılan tanımlamadır. Yaş sınırı esas alınarak yapılan bu tanıma göre 65 yaş ve üzerinde olmak, yaşlılık olarak kabul edilmiştir. WHO kriterlerine göre yaşlılık tanımında, 65-74 yaş aralığı genç yaşlı, 75-84 yaş aralığı orta yaşlı ve 85 yaş üzerinde olanlar en yaşlı olarak sınıflandırılmıştır. Ancak yaşlılığı "Bir insan konfor alanının dışına çıkamıyorsa yaşlıdır'', "Yeni şeyler öğrenmiyorsa, artık şaşırmıyorsa ve çoğu şeyi bildiğini düşünüyorsa yaşlıdır" şeklinde tanımlayanlar da vardır. Ancak yaş sınırı dışında, üst satırlarda belirtilen, yaşlanmayla beliren bazı belirti ve bulgular da yaşlılık tanımlanmasında yararlandığımız göstergelerdir.

2024 yılında, dünyada yaşı ≥65 olan bireylerin total nüfusa oranı ortalama %10,2'dir. Ülkemizdeki yaşlı nüfus oranı, son yıllarda nüfusumuzun tahmin edilenden daha hızlı yaşlanması, geniş aile yapısından çekirdek aileye geçişimiz, şehirleşme oranının artışı ve tarım toplumundan sanayi toplumuna dönüşüm sürecinin hızlanması gibi faktörler nedeniyle, dünya ortalamasının üzerine çıkmıştır. Türkiye'de yaşlı nüfus oranı ortalama %10,4 dür.

Türkiye İstatistik Kurumu(TÜİK) hayat tabloları, 2022-2024 istatistik verilerinde, doğuşta beklenen yaşam süresi ortalaması, erkekler için 75,5 yıl; kadınlar için 80,7 yıl, Türkiye geneli için 78,1 yıl olarak bildirilmektedir. Yaşlanma bir hastalık değildir ama bu dönemde hastalıkların sıklığı ve sayısı artmaktadır. Bu da toplumda bazı sosyal

problemlere yol açarken; özellikle yaşlıların sağlık ve bakım sorunlarını ön plana çıkarmaktadır.

Yaşlılıkta karbonhidrat metabolizması farklı mıdır?

Bireyler yaşlandıkça, bilinen fizyolojik değişikliklerin en önemlisi karbohidrat metabolizmasında oluşan değişikliklerdir ve en sağlıklı yaşlı bireylerde dahi görülür. Yaşlılıkta, glukoz toleransı bozulur; üçüncü dekattan sonraki her bir dekat için açlık kan şekeri düzeylerinde 1-2 mg/dl, postprandiyal kan şekeri düzeylerinde 15 mg/dl lik bir artış gözlenir. Bu nedenle bazı yazarlar, normoglisemi için kabul edilen kesim değerlerinin, 50 yaşından sonra her dekat için %5 artış toleransı ile kabul edilmesini; kesim değerlerinin yaşa göre revize edilmesini öngörmektedirler.

İnsülin sekresyonu, pankreas beta hücresinin esas olarak glukoz, aminoasid, yağ asidi düzeylerindeki değişiklikler; inkretin hormonlar [glukagon benzeri peptid-1(GLP-1)/glukoz-bağımlı insülinotropik peptid (GIP)] ve parasempatik sistem yoluyla uyarılması sonucu insülin hormonunun sistemik dolaşıma verilmesidir. Salgılama iki fazlıdır; önce sadece birkaç dakika süren ve insülin konsantrasyonlarında belirgin bir zirveye yol açan hızlı bir artış olur (1. Faz); ardından bir dip noktası ve daha sonra glukozun artırıcı etkisini gerektiren daha uzun bir ikincil salgılama fazı (2. Faz) gelir.

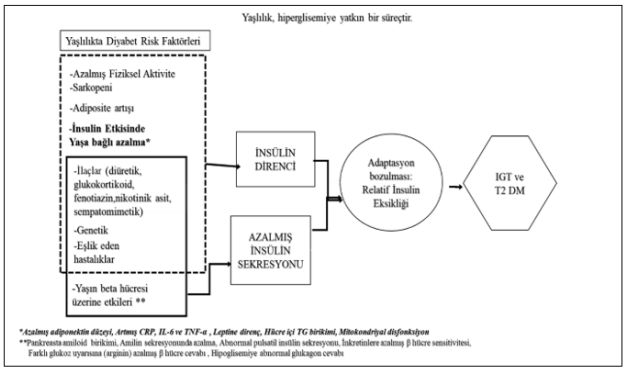
Yaşlılıkta insülin sekresyon paterni bozulmuştur; çünkü yaşa paralel olarak pankreasta amiloid depolanır, beta hücrelerinde apopitoz meydana gelir; amilin sekresyonunda azalmaya bağlı olarak ikinci faz insülin sekresyonu baskılanır ve uzar; yani yaşlı bireyde insülin, pankreas beta hücresinden geç ve yavaş salgılanır. İlaveten yaşlılarda, beta hücresinin inkretin hormon sekresyonuna verdiği yanıtın azalması ve İnsülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1) ve dehidroepiandrosteron sülfat(DHEAS) düzeylerinin düşük oluşu da beta hücresinden insülin salgılanmasını olumsuz etkiler.

Dahası, yaşlılıkta glukoz absorbsiyonu da gecikmiştir; bu durum pankreasta beta hücresinin tetiklenmesini azaltarak, insülin sekresyonunu baskılar. Geciken insülin sekresyonuna cevaben, karaciğerden glukoz çıkışının süpresyonu da gecikir. Böylelikle yaşlılıkta hiperglisemiye zemin hazırlanmış olur.

Bu saydığımız intrensek değişikliklere ek olarak bazı ekstrensek faktörler de; örneğin yaşla birlikte oluşan fiziksel hareketsizlik, yiyecek tüketiminin artışına rağmen kas kitlesinin azalması (sarkopeni), abdominal yağ oranının artışı gibi diyabet gelişiminde rol alan risk faktörleri eklendiğinde, periferik insülin direnci artar. Ayrıca yaşlılıkta karbonhidrat metabolizmasını olumsuz etkileyen bazı ilaçların sık kullanılması, insülin duyarlılığındaki azalmaya katkıda bulunur. Böylelikle yaşlılıkta periferik hücrelerde glukoz kullanımı azalırken, dolaşımdaki glukoz düzeyleri artmaya başlar.

Özetle, yaşlılıkta insülin sekresyonu ve periferik insülin direnci arasındaki denge bozulduğundan, yaşlı birey metabolizması, diyabet gelişmesine yatkın bir duruma kaymaktadır. Diyabetojenik yatkınlık, özellikle yaşa bağlı ortaya çıkan genel rezerv fonksiyonlarındaki azalma hızlı ise daha belirgin olur. Yani yaşlılık, IGT (Bozulmuş Glukoz Toleransı) ve T2DM gelişimi ile ilişkili bir süreçtir (Bkz. Tablo 1). Bu nedenle yaş aldıkça görülen diyabet prevalansı, orta yaş grubuna göre iki kat daha fazladır ve yaşlılarda mental hastalıkların artışı T2DM artışı ile ilişkilidir.

Tablo-1: Yaşlanma ile hiperglisemi ilişkisi



Yaşlılarda diyabet sıklığı nedir?

Kişi yaşlandıkça diyabet sıklığı artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yaşı ≥65 olan bireylerde diyabet prevalansı %26 olarak rapor edilmiştir; 60 yaş üzerindeki nüfusun 1/3'ü prediyabet ve 1/3'ü bilinen diyabetli bireylerden oluşmaktadır. Avrupa'da 9, Asya'da 11 ülkede gerçekleştirilmiş farklı epidemiyolojik çalışmaların meta-analizini kapsayan çalışmalarda diyabet sıklığı benzer bulunmuş; 60-79 yaş arası bireylerde prevalansın %10-20 arasında olduğu belirtilmiştir.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaşlı diyabetli kişi sayısı artmaktadır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği(TEMD), Ulusal Diyabet Çalışma Grubunun, 2015-2021 yıllarına ait Ulusal Diyabet raporuna göre ülkemizde 2021 yılı itibariyle yaşlı T2DM'li sayısı 2.547.019 iken 2030 yılında beklenen T2DM'li yaşlı birey sayısı %45 artış beklentisi ile 3.695.838 olacaktır; 2045 yılında ise artışın % 110, sayının 5.357.063 olacağı tahmin edilmektedir.

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi-II (TURDEP-II) çalışmasına göre toplumumuzda yaşı ≥65 olan populasyonda diyabet prevalansı %34,7 dir. Aynı çalışmada 75 yaş ve üzerinde olan bireylerde bilinen ve yeni tanı alan diyabetli oranının neredeyse yarı yarıya olduğu (%48 bilinen diyabetli; %52 yeni tanı diyabetli kişi); hatta daha önemlisi, diyabet komplikasyonlarının T2DM teşhis edilmeden önce de mevcut olabildiği bildirilmiştir.

Yaşlılıkta süreç ilerledikçe kognitif bozukluk, sarkopeni, malnutrisyon, üriner inkontinens, sık düşme gibi semptomlardan biri ya da birkaçı görülmeye başlar. Geriatrik sendrom olarak tanımlanan bu tablo, yaşlı bireyde kırılganlığa (frailite) yol açar. Kişi yaşlandıkça diyabet sıklığı artarken kırılganlık süreci de hızlanır. Kırılganlık yaşlanmayla ilişkili olarak tükenen fizyolojik rezervler ve azalan biyolojik, psikolojik ve sosyokültürel fonksiyonlar sonucu ortaya çıkan güçsüzlük halidir, dinamik bir süreçtir. Fiziksel, kognitif ve sosyal kırılganlık olmak üzere üç tip kırılganlık tanımlanır. Yaş, cinsiyet, düşük eğitim ve ekonomik düzey, yalnız yaşama, sosyal destek eksikliği gibi bazı sosyodemografik faktörler ve kişide diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, artrit, mide hastalıkları, işitme bozukluğu, düşük bilişsel işlev, depresyon gibi kronik hastalıkların varoluşu kırılganlığa yol açan önemli etkenlerdir. Yapılan bir çalışmada ülkemizde yaşlılıktaki kırılganlık prevalansı %19.2 düzeyinde bulunmuş; oranın ileri yaş, düşük eğitim düzeyi, düşük gelir düzeyi, sürekli ilaç kullanımı ile anlamlı ilişkili arttığı bildirilmiştir.

Geriatrik sendrom ile diyabet belirti ve bulguları etkileşir; bu nedenle diyabet, yaşlıda farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabilir. Örneğin yaşlılarda susama algısı azaldığından dehidratasyon ile birlikte hiperglisemi hızla gelişebilir ve klinik tablo, hiperglisemik hiperosmolar durum (Nonketotik hiperosmolar hiperglisemi, Ketoasidoz koması) ile akut olarak başlayabilir. Ya da depresyon, apati, mental konfüzyon gibi silik belirtilerle ya da kas güçsüzlüğü, kognitif bozukluk, üriner inkontinans, açıklanamaz kilo kaybı, unutkanlık, görme bozukluğu gibi geriatrik sendromlar ile başlayabilir. Veya iyileşmeyen ya da tekrarlayan cilt, ürogenital kaynaklı bakteriyel ve fungal infeksiyonlar diyabet tanısı için klinik ipucu olabilir. Koroner arter hastalığı, nöropati gibi farklı klinik tanılar sırasında da diyabet tanısı konabilir. 80 yaş üzerinde akut miyokard infarktüsü geçirenlerin %34'ünde ve yaş ≥71 olan, akut iskemik inme tanısı alanların %46'sında T2DM tanısı, akut gelişen klinik tablo esnasında konulmuştur. Özellikle yaşlı grupta sıklıkla kullanılan anti-psikotik ilaçların (olanzapin vb.) diyabet riskinde artışla ilişkisi anlamlı bulunmuştur.

Yaşlılıkta tıbbi yaklaşım ve genel bakım nasıl olmalıdır?

Yaşlılık, bir hastalık değildir ama özellikle terminal döneme gidiş sürecinde yaşlıların kompleks ihtiyaçlarını karşılamak, acil sağlık önceliklerindendir. Yaşlı bireyler tıbbi ve psikososyal açıdan gençlerden farklıdır. Birçok yaşlı bireyde; çoklu komorbiditeler, kırılganlık, malnutrisyon/sarkopeni, düşme, polifarmasi gibi yaşlılık dönemine özgü tıbbi problemlere bağlı olarak ağrı, iştahsızlık, uyku bozuklukları, kalça kırığı, demans, depresyon/deliryum gibi duygu durum bozuklukları, bası yaraları görülebilir. Bu semptomlar yaşlı bireylerin günlük yaşamlarını, psikolojik ve sosyal boyutlarını olumsuz etkilemekte; işlevsel bağımsızlıklarını azaltmakta ve kişilerin yardıma ihtiyaçlarını artırmaktadır. Bu süreçte kısa ve uzun dönem kronik hastalıklarının bakımı, yönetimi, tedavisi hakkında bilgi ve karar alma konusunda yardıma gereksinimleri olabilir; özellikle kırılgan yaşlıda palyatif bakım gerekecektir.

Palyatif bakım, sadece doktorun değil; doktor, hemşire, sosyal hizmet uzmanı, psikolog, fizyoterapist, diyetisyen, din adamları, gönüllülerden oluşan bir interdisipliner takımın sorumluluğundadır. Multidisipliner çalışan sağlık ekibinin yaklaşımı, yaşlı hastanın ömrünü uzatmaktan ziyade sağlığını koruyarak fiziksel ve ruhsal yönden rahatlığını sağlamak ve kalan yaşam süresinin kalitesini arttırmak; altta yatan sebebi tedavi etmek yanısıra, aileyi de yapılacaklara dahil ederek gereken tedaviye, gerektiği kadar

yönlenmek olmalıdır. Yaşlılarla ilgilenen hekimler; yaşla ortaya çıkan değişiklikleri, sağlıklı ve başarılı yaşlanma koşullarını, yaşlıda multimorbidite ve hastalıkların ortaya çıkış farklılıklarını bilmeli; yaşlı kişi ile iletişimin, anamnez alma ve fizik muayenenin farklı olduğunun bilincinde olmalıdır. Ayrıca hekimlerin koruyucu hekimlik uygulamaları, palyatif bakım, yaşlıda ilaç metabolizması/geriatrik sendromların ve kronik hastalıklarda terminal dönem yönetimi gibi konularda eğitilmiş olması gerekir.

Diyabetlide tıbbi yaklaşım ve genel bakım nasıl olmalıdır?

Birçok diyabetlinin genel nüfusa göre daha kısa bir yaşam beklentisi vardır; çünkü hastalarda diyabete eşlik eden; örneğin kardiyovasküler hastalık, demans, böbrek hastalığı, kanser gibi yaşam beklentisini kısaltan hastalıkların en az biri, çoğu kez birden fazlası bulunabilir. Diyabetin diğer hastalık süreçleriyle birlikte görüldüğü durumlar, kırılgan hasta sayısında artışa yol açmakta ve diyabetli bireylerin, yaşı ne olursa olsun, palyatif bakım ve yaşam sonu bakım hizmetlerine olan ihtiyacını artırmaktadır.

İdeal olan, yaşamı tehdit eden hastalık tanısı konulduğu andan itibaren hastada palyatif bakıma başlanmasıdır. Palyatif bakım, küratif tedavi ile birlikte devam etmeli; kronik hastalığın kontrol edilebilir yönü azaldıkça hizmet dozu artmalı, terminal dönemde en yüksek düzeye ulaşmalı; hastanın kaybıyla başlayan yas sürecinde de aile ve diğer bakım vericileri destekleyen bir bakımla, sönümlendirilerek sonlandırılmalıdır.

Diyabeti olan bireylerin sağlıklı yaşam için, hayatlarının her anında, vücutlarının optimal metabolik kontrolünü sağlamak ve düzenli takip etmek sorumlulukları vardır, var olmalıdır. Diyabet yönetiminde esas olan öz yönetimdir. Kapsam olarak öz yönetim; sağlıklı beslenmek, fiziksel aktivite yapmak, kan şekerini düzenli izlemek ve hiperglisemi/hipoglisemi durumlarını tanıyıp, yönetmektir. Ancak bu yaklaşım, çoğu kez yeterli değildir; ilişkili komorbiditeleri yönetmek için genellikle polifarmasi şeklinde medikal tedavi gereklidir. Bu da yaşam boyu sürdürülmesi gereken öz yönetimi zorlaştırmakta; bireysel ve toplumsal ekonomik yükünü artırmaktadır.

Ayrıca hastalığın seyri her hastada farklıdır; diyabette prognozu belirlemek zordur. Yaşamlarının sonuna yaklaşan hastaların daha erken teşhis edilmesini ve böylece kişi merkezli, proaktif bir bakımın iyileştirilmesini destekleyen kılavuzlara ihtiyaç vardır. Bu amaçla, Kraliyet Genel Pratisyenler Koleji (UK Royal College of General Practitioners) tarafından, "Altın Standartlar Çerçevesi Proaktif Tanımlama Kılavuzu (Gold Standarts Frame work Proactive Identification Guidance:GSFPIG)" adıyla bir kılavuz hazırlanmıştır. Klinisyenlere yönelik hazırlanan bu kılavuza göre diyabet dahil tüm kronik hastalıkların gidişatında 4 evrenin söz konusu olduğu, klinisyenin doğru tedavi başlaması ve sürdürebilmesi için, öncelikle hastasının hangi dönemi yaşadığını saptaması, kronolojik yaşını dikkate alması, olası problemleri öngörmesi ve bilmesinin önemi vurgulanmaktadır.

Kronik hastalık seyrindeki dönemler:

a. Tanıdan itibaren genellikle yıllarca süren, stabil dönem

b. İlerlemiş hastalıkta, genellikle aylarla sınırlı kararsız dönem

c. Genellikle haftalarca süren, alevlenerek kötüleşen dönem

d. Yaşamın son günlerinin (genellikle günlerle sınırlı)yaşandığı dönem

olmak üzere gruplandırılmıştır.

Kılavuz, her dönemde hekimin yanı sıra, diyabetli bireylerin de hastalık sürecinde karşılaşabilecekleri sorunları ve bu tür sıkıntılarla nasıl başa çıkacaklarını bilmelerini önermektedir.

Diyabet yönetiminde, yaşam sonuna varana dek, her sürecinde hem glukoz değişkenliğini hem de glisemik acil durumları önlemek; yanısıra konforu etkileyen, acıya neden olan ve yaşam kalitesini düşüren yükleri ve zararları yönetmek esas olmalıdır. Bunun için tedavi yaklaşımında, diyabet süresi ve hastanın kronolojik yaşı arttıkça, güvenli bir kan şekeri aralığı belirlemeyi içeren palyatif bir yaklaşıma kademeli olarak geçilmesi gerekir. Diyabet yönetimi; diyabetlinin yaşam sürecinde diyabet bakımı palyatif, yaşam sonu ve terminal dönemler olarak sınıflandırılarak; Tablo 2 de gösterilmiş; her dönemde yapılması gereken

hususlar belirtilmiştir.

Tablo-2: Diyabetli bireyde yaşam sürecindeki diyabet yönetimi

	Genel bilgiler	Akılcı yaklaşım	HbA1c (A1C) hedefi	Açlık ve yemek öncesi glukoz hedefi	Glukoz izleme sıklığı
Palyatif bakım: Diyabet sürecinin herhangi bir döneminde hastanın işlevselliği, bağımsızlığı ve yaşam kalitesini korumaya odaklanıp; ağrıyı yönetmek;fiziksel ve duygusal acıyı değerlendirerek tedavi etmek, yaşam kalitesini arttırmak	-Rehabilitasyon potansiyeli olan bireylerdir -İdeal yaşam ortamı ev olmalıdır	Araya giren ek hastalıklar sıktır. Geçirilen akut bir hastalıktan sonra optimum glisemik kontrole ihtiyaç var	-Geçirilen akut hastalık nedeniyle A1C'ye güvenmekten kaçının -Açlık, yemek önceleri, yatma saatinde glukoz profilini takip edin	110-200 mg/dl	Tedavi rejiminin karmaşıklığına göre izleyin
Yaşam sonu bakım: Önündeki 12 ay içinde ölme olasılığı olan diyabetli kişilerde; hasta/ ailelerini olası ölüme hazırlamaktır	-Sınırlı yaşam beklentisi -Sık görülen ek değişiklikler, glukoz düzeyini etkiler	-Yoğun glisemik kontrolün sınırlı faydaları var -Daha iyi yaşam kalitesine odaklanılması gerekir	7- 8,5% A1C seviyelerini etkileyen birçok durum nedeniyle A1C'yi yorumlarken dikkatli olun	110-200 mg/dl	Tedavi rejimin karmaşıklığına ve hipoglisemi riskine dayalı izleyin
Terminal bakım: Yaşamının son birkaç günü veya saatinde olan diyabetliye sağlanacak bakımdır.	Çok az faydası olan invaziv, tanısal veya terapötik yaklaşımdan kaçının	Semptomatik hiperglisemiden kaçınmak dışında glisemik kontrolün hiçbir faydası yoktur	A1C yi dikkate almayın	110-270 mg/dl Semptomatik hiperglisemiden sakının	Semptomatik hiperglisemiyi önlemek için yalnızca periyodik olarak izleyin

Diyabeti olan yaşlılarda tıbbi yaklaşım ve genel bakım nasıl yapılmalıdır?

Yaşlı diyabetli bir hastanın değerlendirilmesi ve tedavisi; geriatrist, geriatri/halk sağlığı hemşiresi, diyabetolog, diyetisyen, fizyoterapist, sosyal hizmet uzmanı ve psikoloğun içinde bulunduğu multidisipliner ekip tarafından yapılmalıdır. Tedavi hedefi; optimal A1C düzeyi sağlamaktır. Hipoglisemiye yol açmadan glisemi kontrolü sağlamak yanısıra kan basıncı, LDL-kolesterol ve vücut ağırlığı kontrolü de sağlanmalı; egzersiz planlanmalı, sigara yasaklanmalıdır.

Ancak her hasta aynı değildir; tedavi bireyselleştirmeli, hedefi belirlerken tıbbi yönden ve hasta açısından beklenen esasları göz ardı etmemeliyiz. Hasta açısından hedeflerimiz genel iyilik hali ve iyi yaşam kalitesi tesis edilmesidir; hastanın yaşam biçimi değişikliklerine adaptasyonu açısından yeterli bilgi ve beceri sahibi olmasını sağlamalı, diyabetle baş etmesi ve kendi kendine bakımı hususunda hastayı ve yakınlarını yüreklendirmeliyiz.

Tedavi süresince tıbbi açıdan sağlanması gereken esaslar; hiperglisemik semptomların ortadan kaldırılması, istenmeyen kilo kayıplarının önlenmesi, özellikle ilaç yan etkilerinden kaçınmak ve hipoglisemiye yol açmamaktır. Vasküler komplikasyonların taranması ve önlenmesi önemlidir. Kognitif bozukluk ve depresyon, erken dönemde saptanmalı; yaşlı bireyin olası yaşam süresinin sürdürülmesini sağlayabilmeliyiz.

Yaşlı diyabette klinik tablonun heterojen olması sebebiyle hastaya yönelik yapılacak tüm medikal işlemlerde çok daha özenli ve dikkatli olmak gerekir. Bu nedenle ilk vizit sırasında, öncelikle detaylı bir anamnez ve fizik muayene gerçekleştirilmelidir. Değerlendirme sırasında önerilen 4 M kuralıdır. (Bkz Tablo-3)

Tablo-3: Yaşlı diyabetlinin değerlendirilmesinde 4 M kuralı

Mental durumu	**M**edication (İlaç anamnezi)
• İlaçlarını kendisi alabiliyor mu? • Diyabet teknolojisini kullanma yeteneği? • Anksiyete/ depresyon ya da DM stresi var mı? • Hafif kognitif bozukluk ya da demans var mı? • Öz bakım yeteneği hangi düzeyde?	• Tedavi yükünü değerlendir • Sağlık sigortası var mı? • Son dönem hastalık ya da komplikasyon var mı? • Polifarmasi etkileşimini düşün? • Olumsuz ilaç öyküsü var mı? • Sosyal ya da aile desteği yeterli mi? • Hipoglisemi: Riski? Korkusu? Haberdarsızlığı var mı?
Mobilite durumu	What **M**atters most (En önemli şey)
• Ayak komplikasyonları var mı? • İşlevsel yetenek hangi düzeyde • Kırılganlık ve sarkopeni düzeyi? • Bacaklarda güçsüzlük var mı? • Nöropati var mı? • Görme ve işitme bozukluğu var mı?	• Hedef ve beklentilerini sorgula? • Semptom ve hastalık yükünü belirle? • Besin ve tedavide tercihlerini öğren? • Tedavinin yarar-zarar dengesini düşün? • Yaşam kalitesi nasıl? Yalnızlık/ sosyal izolasyon var mı? • Yaşam beklenti süresi nedir?

Son yıllarda yaşlılık tanımlarında ortaya çıkmış, fonksiyonelliği temel alan en güncel yaşlılık terminolojilerinden bir tanesi kırılganlık (frailite)dır. Yaşlı diyabetlilerde kırılganlık daha yüksektir. Oran, hasta ya da ailesinin yeterince bilgili olmamasından dolayı; beslenme, tolere edeceği fiziksel aktivite, çoklu ilaç kullanımı konularında diyabet öz bakımı yetersizliği ve ayrıca emosyonel/sosyal destek sağlanamaması nedeniyle; 3-5 kat daha fazladır. Ülkemizde yapılan bir klinik çalışmada yaşlı T2DM'lilerde kırılganlığın; malnütrisyon, azalan yaşam kalitesi ve artmış depresyon ile ilişkili olduğu belirtilmiş; kırılgan grupta uyku sorunları, düşme korkusu, idrar kaçırma, depresyon skorları anlamlı olarak yüksek ($p<0,05$); beslenme skoru ise anlamlı olarak düşük ($p<0,05$) bulunmuştur. Bir başka çalışmada da kırılganlık; yaş, diyabet süresi, A1C, ilaç sayısı düzeyi ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$).

Kırılganlık ölçütlerinde de her yaşlı aynı değildir; ilk değerlendirmede kişiler frail (kırılgan), prefrail ve nonfrail (zinde, dinç, fit) olarak temelde 3 grupta sınıflanır. Bu kavramdaki en önemli görüş, bir kişi 80 yaşında dinç ve fit olabilirken, 60 yaşında bağımlı, frail, kırılgan olabilmektedir. Kişi yaşlı ve frail ise

tedavi hedeflerinde ve önerilerinde güvenlik, önce zarar vermeme ön planda tutulurken, 80 yaşında ama dinç-fit ve nonfrail olan yaşlılarda tedavi hedeflerine yaklaşım ve öneriler gençlerdeki gibi olabilmektedir.

Bu nedenle tedavi hedefi, hastanın özellikleri (fonksiyonel durum, ko-morbiditeler; özellikle kardiyovasküler hastalık durumu, hipoglisemi riski ve öyküsü, mikrovasküler komplikasyonların varlığı) dikkate alınarak bireyselleştirilmeli, kişiye özel glukoz kontrolü sağlanmalı; bunun yanı sıra kan basıncı ve lipid tedavisi de düzenlenmelidir (Bkz Tablo-4)

Tablo-4: Yaşlı diyabetli bireylerde tedavi hedefleri

Hastanın özelliği/Sağlık durumu	HbA1C hedefi (%)	Açlık-preprandiyal glukoz (mg/dl)	Yatarken glukoz (mg/dl)	Kan basıncı (mmHg)	Lipid Tedavisi
Sağlıklı yaşlı[1] Fonksiyonel ve kognitif kapasitesi normal; yaşam beklenti süresi tedaviden yararlanmayı sağlayacak ölçüde uzun (>10 yıl), kronik hastalık sayısı az olan	7-7.5	80-130	80-180	<130/80	Kontrindikasyon ya da intolerans durumu yoksa Statin önerilir
Sağlığı hafif /orta bozuk[2] Eşlik eden çoklu kronik hastalığı ya da hafif-orta derecede kognitif bozukluk, erken demans, en az 2 yardımcı günlük yaşam aktivitesi etkilenmiş olan	7.5-8	90-150	100-180	<130/80	Kontrindikasyon ya da intolerans durumu yoksa Statin önerilir
Sağlığı ileri derecede bozuk[3] Komplikasyonları ileri evrede, eşlik eden önemli sağlık sorunları bulunan, yaşam beklentisi kısa, kısa/orta-ağır kognitif bozukluğu olan, kırılgan, en az 2 temel günlük yaşam aktivitesi etkilenmiş olan sürekli bakım hastaları	Dikkate alma, Hipoglisemi yaratmadan semptomatik hiperglisemiyi önlemek yeterli	100-180	110-200	<140/90	Statin Gereksiz, Sadece sekonder koruma için

(1)*Bu grupta sürekli glukoz takibi (CGM) kullanıldığında hedefler: A1C <%7,0–7,5 ve/veya*

hedefteki değer (70–180 mg/dL) süresi [TIR]> %70; aralık altında değer(<70 mg/dL) süresi< %4 olmalıdır.

(2) *Bu grupta sürekli glukoz takibi (CGM) kullanıldığında hedefler: A1C <% 8,0 ve/veya*

hedefteki değer (70–180 mg/dL) süresi [TIR]> %50; aralık altında değer(<70 mg/dL) süresi< %1 olmalıdır.

(3) *Bu grupta katı glisemik hedeflere ulaşmaktan ziyade hipoglisemiden ve semptomatik hiperglisemiden kaçınmaya, glukozürinin engellenmesine odaklanmalıdır.*

Yaşlı ve kırılgan T2DM olanlarda bireyselleştirilmiş glukoz kontrolü sağlanmalı; ek olarak hastalar muhtemel depresyon veya nörokognitif bozukluk durumu ile sosyal destek, finans ve sigorta durumu açısından değerlendirilmeli ve sarkopeni açısından düzenli aralıklarla izlenmelidir; huzur evi ya da bakım evinde iseler gereğinde farklı disiplinler tarafından değerlendirilmelidir.

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. İleri yaştaki diyabetlilerin kognitif disfonksiyon, malnutrisyon ve sarkopeni açısından periyodik olarak (yılda bir) değerlendirilmeleri tavsiye edilmektedir. Yaşlı diyabetlilerde kognitif fonksiyonlar, görüldüğü ilk vizitte ve daha sonra her yıl değerlendirilmeli, kognitif disfonksiyon saptandığında diyabet tedavisi mümkün olduğunca basitleştirilmelidir. Bu yaş grubundaki diyabetlilerde düşme riskini artırabilecek sedatifler veya ortostatik hipotansiyon yapabilecek ilaçlardan; hipoglisemiye yol açabilecek yüksek doz diyabet ilaçlarından kaçınılmalıdır.

Periferik nöropati ya da damar hastalığına bağlı yürüme ve denge bozukluğu olan hastalar ilgili disiplinlere (fizik tedavi, damar cerrahisi, ortopedist/podolog vb.) sevk edilmelidir. 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 aşılamaları ihmal edilmemelidir.

Yaşlı diyabetlide tedavi bireyselleştirilmelidir; tedavinin esasları; kişiye özel beslenme tedavisi, egzersiz ve farmakolojik (medikal) tedavidir.

I.Tıbbi Beslenme Tedavisi:

Yaşlı diyabetli bireylerin, yaşlarına uygun yeterli ve dengeli beslenmeleri, ayrıca psikososyal ihtiyaçlarının karşılanması önemlidir. Bütün yaşlılarda beslenme durumu, tanı esnasında, biyokimyasal tetkikler ve beslenme tarama testi (Mini Nutritional Assessment: MNA) ile rutin olarak

değerlendirilmeli; beslenme planları yemek tercihleri, yeme rutinleri, beslenme davranışları (örneğin yutma güçlüğü, protez sorunları, ağız ve diş sağlığı, sindirim sistemi sorunları, psiko sosyal ve ekonomik sorunlar) ve alışkanlıkları saptanmalı; ayrıca gastro intestinal sistem, renal fonksiyonlar, iskelet sistemindeki değişiklikler, diyabete eşlik eden hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı dikkate alınarak, fiziksel aktivite ve mental sağlık durumlarına göre beslenmeleri kişiselleştirilmelidir.

Fonksiyonel açıdan bağımsız diyabetli yaşlılarda, sağlıklı vücut ağırlığını koruyan beslenme programı önerilirken kırılgan yaşlı diyabetli bireyler, özellikle sıcak havalarda, dehidratasyonu önlemek için yeterli miktarda sıvı tüketimi yönünde teşvik edilmelidir; zira sıklıkla hiperglisemi ile ilişkili poliüri, bitkinlik, baş dönmesi, artan inkontinans ve düşme gibi istenmeyen bazı durumlara yol açar. Bu hastalarda yeterli sıvıya, nütrisyonel ve fonksiyonel durumu düzeltmek için yüksek proteinli ve yüksek enerjili besinlere ihtiyaç duyulabilir.

Yetersiz beslenme ayrıca günlük yaşam aktivitelerinde, kavrama gücünde, alt ekstremitelerin fiziksel performansında, bilişte ve yaşam kalitesinde azalmalarla da ilişkilidir, özellikle yetersiz protein alımı, yaşlı yetişkinlerde sarkopeni ve kırılganlık riskini artırabileceğinden, sarkopeni ile ilişkisi göz önüne alındığında, diyabetli yaşlı yetişkinlerde yetersiz beslenmeye veya yetersiz beslenme riskine özel dikkat gösterilmelidir. Yaşlılarda enerji gereksinmesi aynı ağırlıktaki daha genç bireylerden az olabilir. Özellikle, enerji alımı az olan yaşlı diyabetlilere, günlük multivitamin takviyesi uygun olabilir.

Yemek planlamasında yeteri kadar vitamin, mineral, protein ve posa bulunmasına dikkat edilmeli ve ihtiyaçları çeşitli gıdalardan sağlanmalıdır. Aşırı şeker içeren gazsız içeceklerden ve meyve sularından kaçınmaları önerilmelidir. Karbonhidratlar her öğünde bir miktar verilmelidir. Oral anti-diyabetik ve insülin kullanımında ilaçların öğün ile ilişkisine dikkat edilmelidir. Özellikle sülfonilüre ve insülin kullananlarda hasta yakınları ve hasta bakımından sorumlu kişilere hipoglisemi açısından öğünlerin önemi anlatılmalıdır. Yaşlı diyabetli bireylerde, unutkanlık olabileceği göz önüne alınarak 24 saatlik besin tüketimi yazılı istenmelidir.

Demansı olan diyabetli yaşlılarda, yeme güçlüğü göz önünde bulundurulmalı; öğünlerinin tam bitirilmesi açısından bakıcısı eliyle destek sağlanmalıdır. Yaşamın son döneminde bulunan yaşlılarda, beslenme ihtiyaçlarını karşılamak için enteral veya parenteral beslenme gerekebilir.

II. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Egzersizin kanıtlanmış, birçok faydasına rağmen yaşlı diyabetli bireyler için nasıl bir egzersiz programı düzenleneceği yönünde ortak bir görüş yoktur. Ancak tüm yaşlılar sağlık ve fonksiyonel durumları izin verdiği ölçüde aktif olmaya teşvik edilmelidir.

Aktivite programı tavsiye etmeden önce risk değerlendirmesi yapılmalı, fiziksel aktivitenin tipi ve zamanlaması; hastanın ilaç tedavisine (özellikle hipoglisemi riski yüksek anti-diyabetiklere) göre dikkatlice planlanmalıdır. Fonksiyonel açıdan bağımsız yaşlı diyabetli bireyler için, yetişkin diyabetlilere önerilen egzersiz hedefleri geçerli iken fonksiyonel açıdan bağımlı yaşlı diyabetli bireylere, fiziksel performansı düzeltecek, ancak mobiliteyi sağlayacak kadar düşük yoğunlukta ev egzersizleri (alt ekstremiteleri germe ve denge egzersizleri) önerilmeli; gereğinde fizyoterapist desteği alınmalıdır.

III. Farmakolojik Tedavi

Yaşlı/kırılgan diyabetli bireyde bireyselleştirilmiş kan glukoz hedeflerine, yaşam tarzı değişikliği (beslenme ve fizik aktivite) ile ulaşılamamışsa, tedaviye farmakolojik ajanlar eklenmelidir.

Tablo-5 te gösterilen farmakolojik tedavide, ilaç seçimi ve dozu; yaşlı diyabetli bireyin beslenme ve tedaviye olan uyum durumu ve pankreastaki rezerv insülin (C peptid) düzeyi dikkate alınarak, ilaçların yarar-zarar dengesi (yan etki, kilo alımı veya kaybı, renal ya da hepatik fonksiyonlara etkisi, gastrointestinal semptomlar) ve hasta bakıcısının tedaviye katılıp katılmadığı düşünülerek belirlenmelidir. Özellikle hipoglisemi risk faktörleri olan hastalar için, glisemik hedefler dahilinde, hipoglisemi riski düşük olan ilaçlar seçilmeli; her zaman “düşük başla, yavaş git” prensibi benimsenmeli; doz artırımları evde kan glukoz ölçümlerine göre yapılmalı ya da 3 aylık HbA1c takipleriyle karar verilmelidir.

Tablo-5: Yaşlı /kırılgan Tip 2 diyabetli bireylerde farmakolojik (medikal) tedavi seçenekleri

HbA1C	C peptid	Tedavi protokolü	Seçilebilecek ilaçlar	
<%7,5	Yeterli (1.8 ng/ml)	Monoterapi	Metformin	DPP 4 İ
≥% 7.5	Yeterli (1.8 ng/ml)	Kombinasyon tedavisi (İkili ya da üçlü antidiyabetik)	+ DPP4 İ Veya Sekretogoglar* (Glinid/Sulfonilüre) Veya TZD veya SGLT-2 İ** veya GLP-1 RA***	+ Metformin veya Sekretogoglar* (Glinid/Sulfonilüre) veya TZD veya AGI veya SGLT-2 İ** Veya GLP-1 RA***
	Sınırda (0.6-1.8ng/ml)	İnsülin + Kombinasyon tedavisi (İkili ya da üçlü antidiyabetik)	Bazal insülin + Metformin veya DPP4 İ veya Sekretogoglar*(Glinid/ Sulfonilüre) veya GLP-1 RA***	
	Yetersiz (< 0.6 ng/ml)	Bazal-bolüs insülin**** (Çoklu doz insülin modeli) veya Konvansiyonel (Günde 2 kez Karışım insülin)	Orta (NPH)/Uzun (Glarjin, detemir)+ Kısa(regüler)/hızlı-kısa(lispro,aspart,glulisin) veya Sabit doz karışım(NPH/Reg 70/30, NPA/Asp 70/30, NPL/Lis75/25.) insülinler	

**Sulfonilüre grubu(SU) ilaçlara bağlı hipoglisemi riski yaş ile katlanarak arttığından kırılgan ve yaşlı hastalara SU verilmesinden kaçınılmalı; verilmesi gerekiyorsa gençlere verilen dozun yarısı ile başlanmalı, doz artırımı yavaş yapılmalı, hipoglisemi riski daha düşük olduğu bilinen gliclazid MR ve glimeprid tercih edilmelidir. Düzensiz yemek yiyenlerde SU yerine Glinid ya da DPP4 İ grubu ilaçların verilmesi tercih edilmelidir. İnsülin rezervi yetersiz olanlarda sekretogog kullanımı etkisizdir. SU ve Glinidler birlikte kullanılmamalıdır*

**** Sodyum –glukoz kotransporter-2 inhibitörleri(SGLT2 İ): *KVH öyküsü bulunanlarda klinik açıdan uygun ise kardiyovasküler güvenliliği kanıtlanmış olanlar önerilebilir. Renal fonksiyonları hafif/orta derecede azalmış ya da kalp yetersizliği bulunan, yaşı < 75 olan hastalarda SGLT2 İ grubu ilaçlar kronik böbrek yetersizliğine ilerlemeyi yavaşlatabilir ve hastaneye yatış riskini azaltabilir (C tipi kanıt) ancak ilaçların yan etkileri (ortostatik hipotansiyon, öglisemik ketoasidoz, fraktür riski, üriner infeksiyon) göz ardı edilmemelidir.*

**** Glukagon Benzeri Peptid 1 Reseptör analoğu (GLP-1 RA): KVH öyküsü bulunanlarda* ***klinik açıdan uygun*** *ise kardiyovasküler güvenliliği kanıtlanmış olanlar önerilebilir. Ancak açıklanamayan kilo kaybı olan veya yetersiz beslenen, kolelityazis ya da pankreatit öyküsü olan yaşlı yetişkinlerde veya tekrarlayan gastrointestinal sorunları olanlarda GLP-1 RA tercih edilmez. GLP-1 RA ve DPP4 Inhibitörü bir arada kullanılmaz.*

***** Hiperglisemi ve glukotoksisite semptomları ve bulguları mevcut olan, HbA1c düzeyi ≥ %10 olan hastalarda insülin tedavisi ön planda düşünülmelidir.*

T2DM'li bireylerde, hastalık boyunca genellikle basamaklı medikal tedavi uygulanır: başlangıçta tek başına beslenme tedavisi, sonrasında tek bir oral ilaçla (genellikle metformin) tedavi ve ardından A1C'lerine göre belirlenen yoğunlaştırma adımlarında iki veya üç farklı ilaçla kombinasyon tedavisine geçilir. Farmakolojik tedavide insülin dışı ilaçların genel özellikleri Tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo-6 : İnsülin dışı tedavi seçenekleri

Noninsülin tedavi ajanları					
Metformin(MF) • Standard •Uzun salınımlı	Sulfonilüre/ Glinid(SU/MGA) • Gliclazide • Glipizide • Glimepiride •Tolbutamide •Repaglimide •Nateglinid	Pioglitazon	Gliptin • Alogliptin • Linagliptin • Saxagliptin • Sitagliptin	GLP-1 reseptör Agonistleri • Dulaglutide • Exenatide • Liraglutide • Lixisenatide • Semaglutide • Tirzepatide	SGLT2 inhibitorleri • Canagliflozin • Dapagliflozin • Empagliflozin • Ertugliflozin
Monoterapide hipoglisemi riski					
Risk **YOK**	**ORTA** risk	Risk **YOK**	**DÜŞÜK** risk	Risk **YOK**	**DÜŞÜK** risk
Genel bilgiler					
• Ucuz • Kırılgan hastada kilo kaybı GİS semptomları (Bulantı, şişkinlik , karın ağrısı, ishal); • Dozu, böbrek fonksiyonu ile ayarlanır. • eGFR< 30ml/1,73m^2 olduğunda kontrindike • B12 eksikliğine yol açabilir • Gastrointestinal semptom varsa veya uzun salınımlı MF kullanımına rağmen semptomlar sürüyor ise ilaç bırakılmalıdır	• Ucuz • Diyet alımı düzensiz ve/veya önemli kilo kaybı varsa kullanımı tercih edilmez • Böbrek veya karaciğer fonksiyonu kötüleşirse, ya da insülinle kombinasyon tedavisinde insülin dozu>40U/gün ise dozu gözden geçirin, ilacı kesin • Akut hastalık ve zayıflama durumunda dikkatle glukoz takibi yapın	• Ucuz • Son dönem hastalığı olan bireylerde risk-fayda oranını düşün ve yalnızca faydaları açıkça belirli ise kullanılmalı • Mesane tümörü veya kalp yetmezliği veya riski varsa kullanmamalı	• Pahalı • Etkinliği az • Tek doz, • Bazal insülin ile kombinasyonu kullanılabilir, tedavi rejimidir • SU ile kullanımı, hipoglisemi riskini artırır. • Bazı gliptinler böbrek hastalığının tüm evrelerinde kullanılabilir	• Pahalı • İnjeksiyon, haftalık formülasyon da mevcut • Yeme alışkanlıkları değişirse veya iştahsızlık, önemli kilo kaybı meydana gelirse tedaviyi gözden geçirin, ilacı kesin • Karın ağrısı veya pankreatit gelişirse ilacı bırakın.	• Pahalı • Yaşam sonu hastalarda kullanım için sonuç ve kanıtları yok • Üriner inkontinans, pollakiüri, üriner /genital infeksiyon, dehidratasyon ve hipotansiyon açısından izlenmeli • Klinik dehidratasyon, periferik vasküler hastalık, ayak ülseri veya riski olanda ameliyat öncesinde tedaviyi bırakın. • Akut hastalık durumunda keton testi yap. • İnfeksiyon varsa, dehidratasyon riski nedeniyle tedavisiyi kesin.

METFORMİN

Metformin(MF), reçeteli kılavuzlara dikkatlice uyulması halinde T2DM'li yaşlı yetişkinler için bir tedavi seçeneği olmakla birlikte gastrointestinal (GIS) yan etkilere ve bazı yaşlı yetişkinler için sorunlu olabilen iştah azalmasına neden olabilir. GIS yan etkileri en aza indirmek için önerilen günlük 2000 mg/gün dozu, minimalden başlayıp, kademeli olarak artırılmalıdır. Kalıcı GIS yan etkileri yaşayanlar için metforminin azaltılması veya kesilmesi gerekebilir; GIS yan etkileri nedeniyle tedaviyi sürdürmekte zorluk çeken yaşlı yetişkinlerde, uzun, yavaş salınımlı MF formülasyonu kullanılabilir. Kırılgan, malnütrisyonu olan yaşlılarda GIS yan etkileri ve iştahsızlık nedeniyle metformin kullanımı uygun değildir.

Metformin tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı (eGFR) 60 ml/dak/1,73m^2 olan kişilerde güvenle kullanılabilirken, eGFR'si <30 ml/dak/1,73m^2 olanlarda kontrindikedir; 30–45 mL/dak/1,73m^2 olanlarda yarı doz ya da daha düşük dozlarda kullanılabilir. Böbrek fonksiyonlarında düşüş riski olanlarda, her 3-6 ayda bir, eGFR izlenmelidir. Laktik

asidoz riskinin artması nedeniyle hipoperfüzyon, hipoksemi, bozulmuş karaciğer fonksiyonu veya konjestif kalp yetersizliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Metformin, iyotlu kontrast kullanan görüntüleme çalışmaları dahil olmak üzere prosedürlerden önce, hastaneye yatışlar sırasında ve akut hastalığın böbrek veya karaciğer fonksiyonunu tehlikeye atabileceği durumlarda geçici olarak kesilebilir. Ek olarak, metformin tedavisi, B12 vitamini emilimini bozduğundan, iki yıldan daha uzun süreyle MF kullananlar, B12 vitamini eksikliği açısından izlenmelidir.

GLİTAZON=TİAZOLİDİNEDİON (TZD)

Pioglitazon, yaşlı yetişkinlerde çok dikkatli kullanılmalıdır. İnsülin tedavisi görenlerde, konjestif kalp yetersizliği, sıvı tutulumu, kilo alımı, osteoporoz, düşme ya da kırık öyküsü ve/veya makula ödemi, mesane kanseri veya risk altında olanlarda kullanılması önerilmez. Kombinasyon tedavisinde, eğer TZD kullanılacaksa, daha düşük pioglitazon dozları bu yan etkileri hafifletebilir.

SEKRETOGOGLAR(İNSÜLİN SALGILATICI AJANLAR)

Sulfonilüre (SU) ve glinid grubu ilaçlar pankreastan insülin salgılatıcı ajanlardır.

Sülfonilüreler (glipizid, gliclazid, glimeprid, glyburid) hipoglisemi riski ile ilişkilidir ve yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Kullanılacaksa, glipizid gibi daha kısa etkili SU tercih edilmeli ve her ziyarette hipoglisemi sıklığı izlenmelidir. Glyburid daha uzun etkili bir sülfonilüredir ve yaşlı yetişkinlerde kullanmaktan kaçınılmalıdır. Birçok antimikrobiyal ilaç (en yaygın olarak florokinolonlar ve sülfametoksazol-trimetoprim) SU ile etkileşime girerek, SU etkinliğini artırır ve bu da hipoglisemiyi tetikleyebilir. Bu antibiyotikler kullanıldığında, SU dozu azaltılmalı veya geçici olarak kesilmelidir.

Glinidler (repaglinid ve nateglinid), postprandiyal hiperglisemisi ve yeme alışkanlığı düzensiz olan yaşlı diyabetlilerde tercih edilebilir; ancak ilaç etkileşimlerine (özellikle non-selektif beta bloker, salisilat, nonsteroid anti-inflamatuvar tedaviler, makrolid grubu antibiyotikler, ACE-i alanlarda) dikkat edilmelidir. SU grubu ilaçlarla birlikte kullanılmaz.

İNKRETİN BAZLI TEDAVİLER(DPP-4 inhibitörleri ve GLP1 Reseptör Analogları)

Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP4-İ) ya da gliptinler adıyla bilinen alogliptin, sitagliptin, vildagliptin, linagliptin bu sınıftandır; etkileri nispeten zayıf ajanlardır, yan etkileri azdır. Genel olarak major olumsuz kardiyovasküler sonuçları azaltmaz veya artırmaz; minimal hipoglisemi riski vardır. Genel olarak, bu ilaçlar hafif hiperglisemisi olan veya hipoglisemi riski yüksek olan yaşlı yetişkinlerde veya metforminin kontrendike olduğu durumlarda yararlı olabilir. DPP-4 inhibitörleri arasında, linagliptin düşük GFR'li yaşlı yetişkinlerde metformine alternatif olarak kullanılabilir. Pankreatit öyküsü olan yaşlı diyabetli bireylerde kullanılmamalıdır. Maliyetleri, bazı yaşlı yetişkinler için bir engel olabilir. GLP1 RA grubu ilaçlarla birlikte kullanılmaz.

Glukagon Benzeri Peptid 1 Reseptör analoğu (GLP-1 RA) olan Exenatid, Lixisenatid, Liraglutid, Semaglutid, Dulaglutid, Tirzepatid ile yapılan bilimsel çalışmalarda, diyabet ve yerleşik aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASCVD) olanlar ve daha yüksek ASCVD riski olan popülasyonlardaki faydaları gösterilmiştir.

GLP-1 RA denemelerinin sistematik bir meta-analiz çalışmasında, bu ajanların 65 yaş üstü ve altındaki kişilerde majör olumsuz kardiyovasküler olayları, kardiyovasküler ölümleri, felci ve miyokard infarktüsünü aynı oranda azalttığı bulunmuştur. Ancak özellikle yaşlı insanlar için klinikte dikkate alınması gereken bir dizi pratik sorun vardır.

Bu ilaçlar enjekte edilebilir ajanlardır(semaglutidin oral formu vardır) ve uygun uygulama için görsel, motor ve bilişsel beceriler gerektirir, çoğunun haftalık bir dozaj programı vardır; ayrıca mide bulantısı, kusma, ishal veya kabızlık ile ilişkili olabilir ve yavaşça titre edilmelidir. Bu sınıfın GIS yan etkileri göz önüne alındığında, GLP-1 RA'lar açıklanamayan kilo kaybı veya yetersiz beslenme yaşayan yaşlı yetişkinlerde veya tekrarlayan gastrointestinal sorunları olanlarda tercih edilmez. GLP-1 RA'lardan özellikle sorunlu kabızlık, önemli gastroparezi, tekrarlayan ileus veya bağırsak tıkanıklığı olan kişilerde kaçınılmalıdır. Bireyler aşırı kilo kaybı açısından düzenli olarak izlenmelidir.

Tirzepatid, haftada bir kez deri altı enjeksiyon olarak

uygulanan yeni bir çift etkili, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit(GIP) ve GLP-1 RA'dır. Faz 3 denemelerinde, tirzepatid A1C'yi ve kiloyu düşürmektedir. Ülkemizde SGK geri ödeme kapsamında değildir. Genç bireylere kıyasla yaşlı bireylerde de etkinlik, güvenlik, yan etki profili açısından önemli bir farkı olmadığı gösterilmiştir. Ancak yaşlılardaki GLP1RA grubundaki ilaçlar, bireyselleştirilerek, mutlaka yarar-zarar dengesi gözetilerek kullanılmalıdır.

SODYUM –GLUKOZ KOTRANSPORTER-2 İNHİBİTÖRLERİ (SGLT2 İ)

SGLT2 inhibitörleri (Dapagliflozin, Empagliflozin, Canagliflozin, Ertugliflozin) oral olarak uygulanır, bu nedenle diyabetli yaşlı yetişkinler için uygun olabilir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlarda, bu ajanların kardiyovasküler faydaları gösterilmiş; ayrıca kalp yetmezliği olan kişiler için ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için faydalı olduğu bulunmuştur. Bu ilaç sınıfının denemelerinin tabakalı analizleri, yaşlı yetişkinlerin gençlere göre benzer veya daha fazla faydaya sahip olduğunu göstermektedir.

SGLT2 inhibitörleri yaşlı yetişkinler arasında genellikle iyi tolere edilir, ancak yüksek risk altındaki kişilerde olumsuz etkilerden kaçınmak için dikkatli bir hasta seçimi gereklidir. SGLT2 inhibitörleri su hacminde klinik olarak önemli kayıplara neden olabilir, yaşlı yetişkinler bu konuda daha fazla risk altındadır. Zayıf, ortostatik hipotansiyan eğilimli ve idrar tutamama semptomları olan yaşlı yetişkinlerde kullanılmamalıdır.

SGLT2 inhibitörleri, özellikle kadınlarda daha yüksek oranda genital mikotik enfeksiyona neden olur, kesilmesi gerekebilir. Ayrıca tekrarlayan veya ciddi üriner enfeksiyonu olan kişilerde dikkatli olunmalıdır. Çünkü az da olsa, idrar yolu enfeksiyonlarında artışa yol açabilir. Öglisemik diyabetik ketoasidoz, SGLT2 inhibitörleriyle tedaviyle ilişkili nadir ancak potansiyel olarak ciddi bir olgudur. Uzun süreli bakım ortamlarında yaşayan ve enfeksiyonun en yaygın tetikleyici olduğu multi morbiditeye sahip kişilerde SGLT2 inhibitör kullanımının osteoporotik kemik kırıklarında artışa neden olabileceğine dair yeni veriler ortaya çıkmaktadır. Daha fazla veriye ihtiyaç duyulmasına rağmen, yüksek kırık riski olan yaşlı yetişkinlerde SGLT2 inhibitör kullanımını düşünülmemelidir.

Tanıdan itibaren stabil ve bir yıldan uzun süredir prognozu olan T2DM'li hastalarda oral hipoglisemik ajanlarla tedavi, bazı hallerde azaltılabilir ve hatta kesilebilir. İştahı azaldıkça ve kilo düştükçe, tokluk hissi ve kilo kaybını destekleyen GLP-1R Agonisti ilaçlara gerek yoktur. Keza sıvı dengesi ve ürogenital enfeksiyon riski üzerindeki olumsuz etkileri olan SGLT2 İ grubu ilaçlar kırılgan, yaşam sonu bakım alan diyabetlilerde reçete edilmemelidir. Hastanın disfajisi varsa, gerekli ilaçların farklı formülasyonlarını değerlendirmelidir. Diş problemleri yutma sorunlarına katkıda bulunabilir, ancak bu kişiler için sıvı formülasyonda olanlar tercih edilmelidir. Uzun salımlı ilaçlar ve diğer bazı formülasyonlar ezilmemelidir.

Çok ağır komplikasyonu olmayan T2DM'li bireyler, çoğu kez insülin enjeksiyonları olmadan bireyselleştirilmiş glukoz hedeflerine ulaşabilirler. Sürekli semptomatik hiperglisemisi olan yaşlı T2DM li bireylerde insülin tedavisi gerekecektir.

İNSÜLİN

Persistan semptomatik hiperglisemi, diğer tedavilere rağmen bireyselleştirilmiş tedavi hedeflerine ulaşılamayan T2DM'li hastalarda insülin başlanmalı, mümkün olan en basit insülin tedavi modeli uygulanmalıdır Günümüzde kullanılan insülin tipleri, etkinlik ve özellikleri Tablo-7 de; tedavi model seçenekleri Tablo-8 de gösterilmiştir.

Tablo-7: İnsülin tipleri ve özellikleri

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

Tablo-8 : Yaşlı diyabetlide insülin tedavisi uygulamaları

Uygulama	ENDİKASYONLAR	AVANTAJLAR	DEZAVANTAJLAR
Günde 1 KEZ	•Kırılgan hastalar •80 yaş üzeri •Semptomatik kontrol	•Tek uygulama •Hemşire uygulaması kolay	•Kontrol genellikle kötü •Hipoglisemi yaygın
Günde 2 KEZ*	İyi glisemik kontrol için tercih •Uygun tip 1dm	Hipoglisemi riski düşük •Çok yaşlı diabetikler kolay uygular	•Normoglisemiye ulaşma zor •Öğünlerde esneklik zor •Pahalı
BASAL/BOLUS İNSÜLİN	•Uyumlu hastalar •Mikrovasküler komplikasyonları azaltmak	•Sıkı kontrol •Akut hastalıklar •Esnek öğün ihtiyacı	•Hipoglisemiden sakınmak için sık glisemi takibi
İNSÜLİN + OAD kombinasyonu	•OAD'lerle glisemik kontrol sağlanamıyorsa •Obez tip2 diabetiklerde	•Günlük insülin ihtiyacı azalır •Esneklik artar	•Zayıf ve tip1 diabetiklerde insüline geçiş gecikebilir

* *İnjeksiyon yaparken yardımcıya ihtiyaç duyan, farklı kalem takibi yapamayanlara; düzenli yaşam stili ve iki öğünlü beslenme düzeni olanlarda Toplam günlük insülin dozu 0.4-0.6 IU/kg/gün olarak; sabah 2/3 akşam 1/3 pay olacak şekilde başlanmalı ve günlük kan glukoz ölçümlerine gore dozlar ayarlanmalıdır.*

İnsülin tedavisi uygulama modelinin seçimi, diyabetli yaşlı kişinin insülini kendi başına veya bir bakım ortağının yardımıyla uygulayabilme, glukoz seviyelerini izleyebilme ve sonunda hipoglisemiyi tanıyıp tedavi edebilme yeteneğine göre değişir. O nedenle diyabetli bireyde öncelikle kognitif fonksiyonlar ve görsel, motor beceriler değerlendirilmeli; hipoglisemi riski açısından değerlendirilmelidir. Oral hipoglisemik ajanların kesilip insülin tedavisine geçilecek yaşlı hastalarda günde bir kez bazal insülin veya iki kez karışım insülin ile tedavi öncelikli düşünülmelidir. Zira insülin kullanımı, bireylerin veya bakıcılarının insülin kalemleri veya şırıngaları kullanarak uygun insülin dozunu yönetmek için iyi görsel ve motor becerilere ve bilişsel yeteneğe sahip olmasını gerektirir.

Hipoglisemi riski yüksekse bir analog bazal insülin kullanılması uygundur. Günde bir kez uygulanan bazal insülin (NPH, glarjin, detemir) enjeksiyon tedavisi, minimal yan etkilerle ilişkilidir ve birçok yaşlı yetişkinde makul bir seçenek olabilir. Bir bazal insülin seçilirken, uzun etkili insülin analoglarının, NPH insüline kıyasla daha düşük hipoglisemi riskiyle ilişkili olduğu hatırlanmalıdır. Sabah, 0.1-0.3 IU/kg/gün dozunda uzun etkili bazal insülin başlanmalı; kişiselleştirilmiş glisemik hedeflere ulaşmak için, hipoglisemiye yol açmadan, haftalık doz titrasyonu yapılmalıdır. Bazal insüline diğer antidiyabetik ajanlardan biri ya da birkaçı eklenebilir. eGFR<50mL/min/1.73m2 olanlarda insülin dozu ihtiyacının azalacağı unutulmamalıdır.

Beslenme ve tedavi uyumu iyi olduğu halde günlük insülin ihtiyacı ≥ 0.5 Ü/kg/gün olan hastalarda, oral hipoglisemik ilaçlar kesilerek, kısa(veya hızlı-kısa)ve uzun(veya orta) etkili insülinler ile bazal-bolüs (çoklu insülin) tedavi modeline geçilmelidir. İnsülin günlük gereksiniminin yarısı (%40-60) bazal etkili, geri kalan yarısı (%40-60) bolus etkili veya %40 bazal etkili+%20-%20-%20 bolus etkili insülin olarak uygulanmalıdır.

İleri diyabet komplikasyonları, yaşamı sınırlayan kronik hastalıklar veya sınırlı işlevsel statü veya sosyal desteğe sahip yaşlı bir kişi için günde birden fazla insülin enjeksiyonu çok karmaşık olabilir. Hasta çoklu insülin tercihinde isteksiz, farklı kalem takibi yapamıyor, injeksiyon uygulamasında yardıma ihtiyacı varsa ya da iki öğünle besleniyor ve yaşam stili düzenli ise karışım (premixed) insülinler ile konvansiyonel insülin tedavi modeli uygulanabilir. Uygulamada toplam günlük dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam olmak üzere günde iki kez karışım insülin kullanılır.

Bazal-bolüs rejimi uygulayamayan ve tek bir öğünde fazla karbonhidrat tüketen hastalarda, öğün öncesi hızlı ya da kısa etkili insülin ihtiyacı fazladır. Böyle hastalarda bazal-bolus yerine bazal-plus insülin uygulamaları tercih edilebilir.

Yaşlılarda gündüz oral hipoglisemik ilaçlarla birlikte akşam yemeğinde uzun etkili ya da gece ara öğün öncesinde orta etkili insülin uygulanması iyi bir tedavi seçeneği olabilir. (Bkz Tablo-8)

Çok ağır komplikasyonu olmayan yaşlı T2DM'li bireyler, çoğu kez insülin enjeksiyonları olmadan bireyselleştirilmiş glukoz hedeflerine ulaşabilirler. O nedenle gereksiz ya da yüksek doz insülin tedavisinin azaltılması; hatta tamamen kesilmesine çalışılmalı, ancak hasta yakından takip edilerek, glukoz kontrolünde önemli bir bozulma olmadığından da emin olunmalıdır. Kişi kendi enjeksiyonlarını yönetemiyorsa, bir bakıcının veya sağlık uzmanının yardımcı olması gerekecektir.

Tip 1 diyabetli(T1DM) hastalar da uzun yaşamakta; yaşı≥65 olan T1DM sıklığı artmaktadır. T1DM tedavisinde insülin vazgeçilmez tedavidir; yaşlılarda da asla kesilmemelidir. Ancak bazal-bolüs insülin tedavi rejiminde hipoglisem, en sık ve korkulan

komplikasyondur. Yaşlı T1DM'lide diyabet yönetiminde başlangıçta kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılmalı, diyabet komplikasyonları araştırılmalı, ve tedavi hedefleri geriatrik sendrom belirti ve bulgularına göre bireyselleştirilmelidir. Bazal insülin desteğini sağlayarak, hastanın yemek düzenine göre küçük doz kısa(veya hızlı-kısa) etkili insülin verilmesi yeterlidir. Yaşlılıkta iştah ve besin alımı azaldıkça, kilo kaybı devam ettiği sürece insülin ihtiyacı azalacaktır. Yaşlı T1DM hastaları için bile, bazı hallerde Bazal-bolüs insülin tedavi rejiminde hızlı etkili insülinin kesilmesi ve yalnızca bazal insülin kullanılması yeterli olabilir. Renal replasman tedavisi gören, yeme alışkanlıklarında ya da aktivite düzeylerinde değişiklik yaşayan T1DM'li kişilerde; hipoglisemi riski yeniden değerlendirilmeli, insülin dozları değiştirilmelidir.

Günümüzde genç T1DM'liler tarafından Sürekli cilt altı insülin infüzyonu (SCII:İnsülin Pompası Tedavisi) kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Kullanıcıların çoğu, diyabetlerini yönetmede yetkindir, Devamlı Glukoz Ölçüm Sistemleri(CGMS)ne güvenir ve bolus dozlarını yiyeceklerinin karbonhidrat içeriğine göre ayarlayabilirler. Çoğu kez hastalar, mevcut durumlarının, diyabet sürecindeki olası etkisi hakkında önerilere ihtiyaç duyacaklarından, Diyabet Uzman Pompa Ekibinin diyabet bakım sürecine erken katılımı arzu edilir. Hasta eğitimlerinde pompa tedavisinin yalnızca sıkı bir glukoz kontrolü için değil, güvenliğe ve hipoglisemiden kaçınmaya vurgu yapan, farklı bir glukoz hedefi yaklaşımı sunan bir tedavi olduğu vurgulanmalıdır.

Bu yaklaşım çerçevesinde; yaşlı T1DM'lilerde de hastanın bakıcısı ya da yakınları eliyle uygulanması, özellikle yaşam sonu dönemde daha uygun olabilir. Bu teknoloji, yaşam sonunda değişen insülin gereksinimlerine yanıt verme esnekliği sunarak, bireye veya bakıcılarına insülini kullanma becerisi ve desteği sağlar. Kilo kaybı olanlarda (doz azaltma) veya kortikosteroid tedavisindekilerde (doz artışı) nedeniyle değişen insülin gereksinimleri öngörülerek, çeşitli bazal insülin profilleri mevcut olmalıdır. Yemek zamanı ve düzeltme bolus insülinin, insülin duyarlılığındaki öngörülebilir değişiklikleri karşılayacak ve iştah azalmasının etkilerini giderecek şekilde ayarlanması gerekecektir. İnsülin pompa uygulaması pratik uygulamada yaşam konforuna katkı sağlar. Kişi herhangi bir zamanda insülin pompasını kullanmayı bırakmak isterse, bazal insülinin subkütan dozu uygulandıktan bir saat sonra pompa çıkarılmalıdır. Gerektiğinde hızlı etkili insülin reçete edilmelidir. Verilecek insülin dozunun belirlenmesi için uzman diyabet ekibiyle iletişime geçilmelidir.

Özellikle insülin tedavindeki T1DM ve T2DM'li hastalarda düzenli glukoz takibi için sık sık parmak delinmesi can sıkıcı bir uygulamadır. Bunun yerine günümüzde giderek daha fazla kişi, yeni glukoz testi yöntemlerini kullanmaktadır. Periferik kan şekeri testine gerek kalmadan, bir izleme aracı olarak geliştirilen gerçek zamanlı CGMS (rtCGMS) veya İnterstisyel Flash Glukoz İzleme (isCGM) yöntemleri giderek yaygınlaşmaktadır. Sık sık parmak delme testi yapmaya gerek kalmadan, stressiz izlem sağlayan ve bu nedenle daha az invaziv olan bu cihazlar, kullananların kullanımı konusunda eğitim almış olması koşuluyla yararlıdır. Pratik açıdan yararlı olan bu cihazların yaşlı diyabetlilerde kullanımını sağlamak, yardımcı desteği ile mümkün olabilir.

Yaşlı diyabetlilerde 'yaşamın son dönemi ve terminal dönem'de diyabet yönetimi

Palyatif bakımdaki ve yaşam sonu dönemindeki diyabetlilerde, odaklanmamız gereken husus, hipoglisemi yaratmadan hiperglisemik belirti ve bulgularını önlemektir. Glukoz kontrolü kadar önemli olan, kan basıncının optimal sınırlara çekilmesidir. Esas olan zarar vermeden yarar sağlanmaya çalışılmalıdır. Yaşam beklenti süresi kısa olan yaşlılarda lipid düşürücü tedavi ya da aspirin tedavisinin yeri yoktur. Yaşam sonu dönem ve terminal dönemde olan diyabetlilere yaklaşım Tablo-9 ve Tablo-10 da özetlenmiştir.

Tablo-9: "Yaşamın son dönemi" nde(ortalama 12 ay ömrü kalan) T1DM ve T2DM lilerde ,

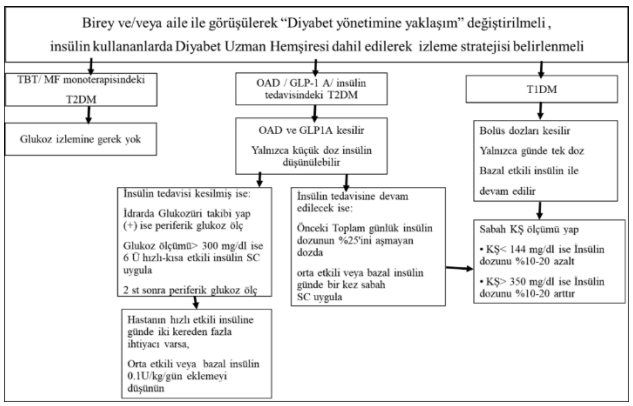
Ya da araya giren başka bir akut hastalık olduğunda diyabet yönetimi

Sadece diyet veya OAD tedavisinde olan T2DM	OAD ve/veya insülin veya GLP1 agonisti kullanan T2DM
-Her zamanki diyabet tedavisi sürdürülmeli -Düzenli olarak saatte 100 ml, şekersiz sıvılar yudumlanmalı, -Sık sık, kolay sindirilen karbonhidratlı yiyecekler veya sıvılar (örneğin çorba, dondurma, sütlü içecekler) tüketilmeli, -Hiperglisemi ve dehidratasyon belirtileri gözlenmeli, -Glukoz ölçümünü yalnızca hiperglisemi semptomlarını doğrulamak için kontrol edin: • Glukoz hedefi 110-270 mg/dl olmalı • Glukoz ölçümü > 270 mg/dl ise insülin başla -Akut bir hastalık varlığında SGLT2 İ ilaçların ve Metforminin kesilmesi gerekir	- Glukoz ölçümünü yalnızca hiperglisemi ve hipoglisemi semptomlarını doğrulamak için kontrol edin -Normal düzende yemek yemiyorsa, öğünlerin yerine sık sık küçük, kolay sındirilebilen karbonhidratlı yiyecekler tüketilmeli. - Gün boyunca 100 ml/st miktarında şekersiz sıvı yudumlanmalı -Glukoz ölçümü >270 mg/dl ise ilaç tedavisi dozları artırılmalı -Glukoz ölçümü < 110 mg/dl ise sulfonilüre, glinid veya insülin dozunu azaltılmalı -Hasta yemek yiyemiyorsa ve glukoz< 270 mg/dl ise ve semptomu yoksa diyabet ilaçları kesilebilir.

T1DM : Özel Öneriler
-Hastada hiperglisemi ve dehidratasyon belirtileri varsa kan keton testi yapın. - İnsülini kesmemeli; her gün uzun etkili bazal insüline devam edilmeli. - Düzenli olarak saatte 100 ml şekersiz sıvılar verilmeli - Her zamanki öğünlerini yiyemiyorsa, çorba, dondurma, sütlü içecekler gibi kolay sindirilebilen yiyecek veya sıvılardan sık sık ve küçük porsiyonlar halinde verilmeli. - Kişide hiperglisemi ve dehidratasyon belirtileri varsa kan keton testi yapın. ➢ Normal ise insülin rejimine devam edin ➢ Pozitif ise, 2 saatte bir kan şekeri ve keton ölçümlerini sürdürün; idrar keton ++ veya daha yüksek ise : mevcut orta etkili insüline ek olarak; 2 saatte bir, total günlük insülin dozunun %10'unu kısa/hızlı etkili insülin olarak uygulanmalı. ➢ Keton seviyeleri iyileşmezse ve kişi kusuyorsa, kişi toplum ortamında bakılıyorsa hastaneye yatırılarak intravenöz insülin ve rehidratasyon başlatılmalı

Tablo-10 : Terminal dönemdeki yaşlı T1DM ve T2DM olan hastalarda

diyabet tedavisi yönetimi algoritması*



**Algoritma uygulamasında önemli bilgiler:*

-Hedef glukoz ölçümleri aralığı 110-270 mg/dl

-KŞ ölçümü sabah-akşam; semptomatik olanda ek ölçüm yapılabilir

-Ölüm öncesi hipo/hiper semptomlarını saptamak zordur; özellikle öncesinde insülin tedavisinde iken insülini kesildiğinde semptomları gözlemleyin.

-Parmak delme testinden kaçınmak için bu bireylerde rtCGMS veya isCGM glukoz takibi faydalı olabilir.

-Kronik böbrek hastalığı, kanser veya zayıflık gibi insülin duyarlılığı riski taşıyan bireylerde insülin dozlarını ayarlarken, doz ayarlamasının özel klinik ihtiyaçlarına uygun olması gerektiğini unutmayın.

Sonuç olarak:

Diyabet, yaşlı yetişkinlerde yaygın, morbiditesi/mortalitesi yüksek ve maliyetli bir hastalıktır. Bu popülasyonun eşlik eden hastalıklar ve genel sağlık durumu açısından heterojen oluşu, diyabet için kişiselleştirilmiş hedeflerde, tedavi uygulanmasını gerektirir. Diyabet yönetimiyle ilgili benzersiz zorluklar mevcuttur; hipoglisemi riski, bu popülasyondaki yıkıcı sonuçları nedeniyle glisemik hedeflerin belirlenmesinde en önemli faktördür. Basitleştirilmiş tedavi rejimleri tercih edilir. Klinik veya ev tabanlı ortamdan bağımsız olarak, diyabetlinin yaşam sürecinde yaşam sonuna gidişi, bakım/yönetim planına olan ihtiyacının erken fark edilmesi önemlidir. Palyatif bakım, kişinin diyabetli yaşam yolculuğu boyunca, ihtiyacın doğduğu herhangi bir zamanda uygulanabilir.

Klinisyenlerin, yaşlı popülasyonla ilgili özellikleri, zorlukları ve engelleri anlamaları önemlidir. Bu anlayış, hasta popülasyonunun yanı sıra sağlık sisteminin işleyişi hakkında da bilgi sahibi olmayı gerektirir. Zorluklar belirlendikten sonra, diyabet yönetimini gerçekleştirirken, hipoglisemi riskini azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için kişiye özel yaklaşımlar tasarlanabilir. Klinisyenlerin, diyabet müdahalelerinin faydaları ile olası prognoz ve tahmini kalan yaşam süresi arasında denge kurma konusunda sürekli bir sorumluluğu vardır. Steroid kullanımının, kilo kaybı, karaciğer veya böbrek hastalığı ile diyabet yönetimi gereksinimlerinin hızla değişebileceğinin bilincinde ve uygulama bilgisine sahip olmak gerekli ve önemlidir. Yaşam sonu yaklaşımları, bireyi gereksiz stresten uzak tutmak için müdahaleleri ve izlemeyi en aza indirirken, güvenliği tehlikeye atmadan (örneğin DKA, HHD, hipoglisemi gibi komplikasyonlardan kaçınmak) yapılmalıdır.

Yaşlılıkta diyabet yönetimi ekip işidir. Özellikle T1DM veya insülinle tedavi edilen T2DM'lilerde tedaviye diyabet uzmanı hemşire ve diyetisyenin aktif katılımı önerilir. Bireyleri ve aileyi de diyabet yönetimi ve tüm yaşam sonu bakım planlaması kararlarına dahil etmek çok önemli ve gereklidir. Terminal hastalarda diyabet yönetimi oldukça karmaşık ve zorlu bir süreçtir ancak sağlık ekibi, hasta ve hasta yakınları iş birliği içinde çalışarak bu süreci başarılı bir şekilde yönetebilirler.

Kaynaklar

1. Davis E, Higginson I.J. Palliative care: the solid facts. World Health Organization. 2004.

http://www.euro.who.int/document/E82931.pdf

2. Moorhouse P, Rockwood K. Frailty and its quantitative clinical evaluation. J R Coll Physicians

Edinb. 2012;42(4):333-40. doi: 10.4997/JRCPE.2012.412.

3. Türkiye İstatistik Kurumu(TÜİK) veri ana portalı. Hayat Tabloları 2022-2024,Yayım tarihi:30 Temmuz 2025, Sayı: 54081, https://data.tuik.gov.tr

4. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. BMJ 2001; 322:1389–1393

5. Faller JW, Pereira DDN, de Souza S, Nampo FK, Orlandi FS, Matumoto S. Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: A systematic review. 2019; PLoS One 14, 4, e0216166

6. Chang A, Halter J B. Aging and Insulin secretion. Am JPhysiol Endocrinol Metab 2003; 284: E7–E12, 10.1152/ajpendo.00366.2002

7. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, TütüncüY, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Özcan C, King H, The TURDEP Group. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25(9):1551–1556 https://doi.org/10.2337/diacare.25.9.1551

8. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5

9. Türkiye Yaşlı Sağlığı Raporu: Güncel Durum, Sorunlar ve Kısa-Orta Vadeli Çözümler. Karan MA, Satman İ (Editörler). Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü Yayını. No: 48569, İstanbul, 2021.

10.Doucet J, Gourdy P, Meyer L, Benabdelmoumene N, Bourdel-Marchasson I. Management of Glucose-Lowering Therapy in Older Adults with Type 2 Diabetes: Challenges and Opportunities Clin Interv Aging. 2023 Oct 9;18:1687–1703. doi: 10.2147/CIA.S423122

11.İdiz C, Yılmaz Ö, Gül N, Tekin S, Çakmak R, Ören M, Gürkaş S, Karan MA, Bahat G, Satman İ. Journal Ist Faculty Med 2021;84(1):1-8 doi:10.26650/IUITFD.2020.0091

12.Merve Anlar. Tip 2 diyabeti olan yaşlı bireylerde kırılganlığın belirleyicileri. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yüksek Lisans Hemşirelik tezi 2023

13.American Diabetes Association Professional Practice Committee for diabetes. Older adults: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care 2026;49(Suppl. 1):S277–S296

14.LeRoith D , Biessels G J, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B , Halter JB, Hirsch B et al. Diabetes in Older Adults Guidelines. J Clin Endocrinol Metab 2019,104(5):1520–1574

15.Kalra S, Sharma SK. Diabetes in the elderly. Diabetes Ther 2018; 9:493–500

16.TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu, Mayıs 2024, 16. Baskı(Güncellenmiş Çevrim içi), BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. ISBN: 978-625-99759-2-4

17.Türkiye Diyabet Vakfı Diyabet Akademisi Yayınları Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, Mayıs 2025, 14. Baskı, İz Reklam ve Tanıtım Hizmetleri, Göksu Matbaa. ISBN 978-625-94103-3-3

18.Çalıkoğlu F, Guzey D, Soyluk Selçukbiricik Ö, Hacışahinoğulları H, Gül N, Çakmak R, Karşıdağ K, Kubat Üzüm A, Yılmaz M.T, Satman İ. Personalized Treatment Selection and Its Effects on Glycemic Control in Older Adults with Diabetes: A Single Center Experience. Med J Bakirkoy 2024;20:7-14 DOI: 10.4274/BMJ.galenos.2023.2023.8-5

19.IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. Diabet Med 2006; 23:579–593

20.Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care 2012;35:2650–2664

21.Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. (MNA-SF). J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M366-M372.

22.Haas L. Management of diabetes mellitus medications in the nursing home. Drugs Aging. 2005;22:209–218

23.Onder G, Landi F, Fusco D, Corsonello A, Tosato M, Battaglia M, Mastropaolo S, Settanni S, Antocicco M, Lattanzio F. Recommendations to prescribe in complex older adults: results of the CRIteria to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients (CRIME) project.

Drugs Aging. 2014 Jan;31(1):33-45. PubMed PMID: 24234805.
24.Germino FW. Noninsulin treatment of type 2 diabetes mellitus in geriatric patients: a review. Clin Ther 2011; 33(12): 1868-82. Review. PubMed PMID: 22136979.
25.O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 2015 Mar;44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145.
26.World Health Organization Definition Of Palliative Care. 2012 http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/. erişim: 1 Aralık 2015

27.Dunning T, Martin P. Palliative and end of life care of people with diabetes: Issues, challenges and strategies. Diabetes Res Clin Pract. Sep 2018;143:454-463. doi: 10.1016/j.diabres.2017.09.018
28.Tekin N. Yaşlılıkta palyatif bakım uygulamaları. İzbırak G (editör). Birinci Basamakta Yaşlı Sağlığı. 1. Baskı. p.130-6. Ankara, 2019.
29.Worldwide Palliative Care Alliance. Global Atlas of Palliative Care at the End of Life. 2014 http://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf. doi:10.1089/jpm.2008.0178.

30.Framework GS. Proactive Identification Guidance Registration Form. Available from www.goldstandardsframework.org.uk/PIG. Accessed May 2020

31.Quinn K, Hudson, Dunning T. Diabetes management in patients receiving palliative care. J Pain Symptom Manage 2006; 32:275–286
32.Dunning T, Duggan N, Savage S, Martin P. Diabetes and end of life: ethical and methodological issues in gathering evidence to guide care. Scand J Caring Sci 2013;27:203–211
33.Ford-Dunn S, Quin J. Management of diabetes in the terminal phase of life. Pract Diab Int June 2004; Vol. 21 No. 5
34.Budge P. Management of diabetes in patients at the end of life. Nurs Stand. 2010;25(6):42-6

AKILCI İLAÇ / SGLT2 İNHİBİTÖRLERİ

Prof. Dr. Nurdan Gül
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Giriş

Sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri, böbreklerden glukoz atılımını artırarak etki gösteren, başlıca tip 2 diyabet tedavisi için geliştirilmiş olmakla birlikte son yıllarda kullanım alanı giderek genişleyen önemli bir ilaç grubudur (1,2).

Sağlıklı bireylerde glomerülden süzülen glukozun (≈160–180 g/gün) neredeyse tamamı geri emilir ve idrarda glukoz saptanmaz. Glukozun %90'dan fazlası, proksimal kıvrımlı tubulusun 1. segmentinde SGLT2 aracılığıyla epitel hücrelerine geri emilir. Kalan %10'dan az kısmı ise proksimal kıvrımlı tubulusun 2. segmentinde ve proksimal düz tubulusun 3. segmentinde SGLT1 aracılığıyla geri emilmektedir. Hücre içine alınan glukoz, 1. segmentte glukoz taşıyıcı protein 2 (GLUT2), 2. ve 3. segmentlerde ise GLUT1 aracılığıyla interstisyel sıvıya ve sistemik dolaşıma taşınır. Plazma glukoz düzeyi ≈180 mg/dl eşiğini aştığında, idrarla glukoz atılımı doğrusal olarak artar; bu eşik değer tip 2 diyabetli bireylerde daha yüksektir (1).

Meyve ağaçlarının, özellikle de elma ağacının kök kabuğunda doğal olarak bulunan bir glikozit olan florizinin insanlarda başlıca böbrek ve ince bağırsak olmak üzere, çeşitli dokularda şeker transportunu engellediği 19. yüzyıldan beri bilinmektedir. Bu etkinin, SGLT2'nin ve daha az oranda SGLT1'in yarışmalı inhibisyonundan kaynaklandığı sonradan anlaşılmıştır. Florizin, zayıf oral biyoyararlanımı ve GLUT1'i güçlü şekilde inhibe etmesi nedeniyle klinik ilaç geliştirme açısından uygun bulunmamış ve ilaç araştırmaları, artırılmış stabilite ve biyoyararlanıma sahip, ayrıca SGLT2'ye karşı daha yüksek seçicilik gösteren florizin türevlerinin geliştirilmesine yönelmiştir (1).

SGLT2 İnhibitörleri ve Etki Mekanizmaları

Yapılan çalışmalar sonucunda geliştirilen SGLT2 inhibitörleri arasında kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin ve beksagliflozin gibi ajanlar yer almaktadır. Bu ilaçlar böbreklerde proksimal tubuluslardan süzülen glukoz ve sodyumu geri emen SGLT2 proteinlerini hedef alır ve SGLT2'yi yarışmalı olarak inhibe ederek glukoz geri emilimini %30-60 oranında azaltır, glukozun böbrekteki eşik değerini düşürür ve idrarla glukoz atılımını artırır (2). Sonuç olarak da SGLT2 inhibitörü kullanan tip 2 diyabetli bireylerde HbA1c 'de %1,0'lere varan azalma sağlanır (3).

SGLT2 inhibitörleri, böbrekte glukoz ve sodyum geri emilimini engelleyerek distal tubulusa daha fazla sodyum ulaşmasını sağlar ve böylece renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılar. Bu durum natriürez ve diürez yoluyla *preload*'u azaltırken, vazodilatasyonla *afterload*'u düşürür, hematokritte artışa yol açar ve kalp hemodinamiğini iyileştirir. Klinik ve deneysel çalışmalar; özellikle empagliflozin ve dapagliflozinin kan basıncını düşürdüğünü, damar fonksiyonunu iyileştirdiğini ve oksidatif stresi azalttığını göstermektedir (2). Tip 2 diyabet hastalarında, kanagliflozinin kardiyak stres belirteçleri olan N-terminal pro–B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) ve yüksek duyarlılıklı troponin I düzeylerindeki artışı azalttığı, CANVAS çalışmasında gösterilmiştir (4). Ayrıca bu ilaçlar miyokard metabolizmasını değiştirerek enerji kullanımını keton cisimlerine kaydırır. Oluşan hafif ketozis, β-hidroksibutiratın daha verimli bir enerji kaynağı olarak kullanılmasını sağlayarak kalp fonksiyonunu artırabilir ve antiaritmik etki gösterebilir (2). DAPA-HF ve EMPEROR-Reduced gibi büyük klinik çalışmalar da bu mekanizmaların sonucunda SGLT2 inhibitörlerinin kalp yetersizliği hastalarında hastaneye yatışı ve kardiyovasküler ölümleri anlamlı şekilde azalttığını ortaya koymuştur (5,6).

SGLT2 inhibitörleri böbrekleri koruyucu etkilerini, distal tubulusa sodyum taşınmasını artırıp tubuloglomerüler geri bildirimi etkileyerek intraglomerüler basıncı düşürmeleriyle gösterir. Bu basınç azalması albüminüriyi azaltır ve kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatır. Ayrıca sodyum ve glukoz geri emilimini azaltarak natriürez oluşturur; dolaşım hacmini, kan basıncını düşürür ve

hafif kilo kaybı sağlar. Hemodinamik etkilerin ötesinde ise inflamasyon ve fibrozisi azaltır, böbrek hipoksisini iyileştirir ve hücresel enerji metabolizmasını olumlu yönde etkiler (2). Bu konuda yapılmış olan CREDENCE, DAPA-CKD ve EMPA-KIDNEY gibi

büyük klinik çalışmalarla böbrek üzerine olan olumlu etkileri kanıtlanmıştır (7-9).

SGLT2 inhibitörlerini kullanan hastalarda keton cisimciklerine yönelen metabolizma değişimi, serum ürik asit düzeyinin azalması, yağ dokusu kaynaklı inflamasyonun ve oksidatif stresin azalması ile ileri glikasyon son ürünlerinin neden olduğu hasarın baskılanması da ek fayda sağlayabilir (1).

SGLT2 İnhibitörlerinin Endikasyonları

SGLT2 inhibitör tedavisinden fayda görebilecek olan hasta grupları aşağıda sıralanmıştır (10);

1) Tip 2 diyabeti olan bireylerde böbrek hastalığı varlığı

- İdrar albümin:kreatinin oranı ≥ 200 mg/g

- Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ≥ 20 mL/dk/1.73 m²

2) Kardiyovasküler riski yüksek tip 2 diyabetli bireyler

- Miyokard enfarktüsü, inme, stabil olmayan anjina veya periferik arter hastalığı öyküsü varlığı

- Çok damar hastalığı veya %50'den fazla darlık olan tek damar hastalığının varlığı

- 50 yaş ve üzeri, en az 2 kardiyovasküler risk faktörü varlığı

3) Tip 2 diyabet olmaksızın böbrek hastalığı varlığı

- İdrar albümin:kreatinin oranı ≥ 200 mg/g

- GFR ≥ 20 mL/dk/1.73 m²

4) Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve diyabet durumundan bağımsız olarak kalp yetmezliği varlığı

- NYHA sınıf II–IV kronik kalp yetmezliği

- Ejeksiyon fraksiyonu <%40 veya >%40

- EF >%40 olanlarda: NT-proBNP > 300 pg/mL (Atriyal fibrilasyon yoksa) veya >900 pg/mL (Atriyal fibrilasyon varsa)

5) Kan şekeri yeterince kontrol edilemeyen tip 2 diyabet hastaları

SGLT2 İnhibitörlerinin Yan Etkileri

SGLT2 inhibitörlerini kullanan hastalarda poliüri, dehidratasyon, baş dönmesi, hipotansiyon, LDL-kolesterol düzeylerinde bir miktar artış, öglisemik diyabetik ketoasidoz (DKA) ve genitoüriner enfeksiyonlar gibi yan etkiler görülebilmektedir. Özellikle kadınlarda genital enfeksiyonlar ve riskli vakalarda ürosepsis ve piyelonefrit bakımından dikkatli olunmalıdır. SGLT2 inhibitörü kullanan hastalarda nadiren Fournier gangreni vakaları bildirilmiştir (2).

Tedavinin başlangıç döneminde kreatinin düzeylerinde artış görülebilir. Eğer bu artış bazal değerlere göre <%30 ise tedaviye devam edilmesinde sakınca yoktur. Eğer kreatinin artışı bazal düzeylerin ≥ %30'u ise ilacın kesilerek akut böbrek hasarı ve hipovolemi gibi sebeplerin araştırılması uygundur (10).

En korkulan yan etkilerden biri olan öglisemik DKA belirgin hiperglisemi olmaksızın (plazma glukozu <200 mg/dL iken bile) görülebilir. Uzun yıllardır diyabeti olan, kötü glisemik kontrollü, β hücre rezervinin ve vücut kitle indeksinin düşük olduğu bireylerde öglisemik DKA riski daha fazladır (10).

Özellikle kanagliflozin ile alt ekstremite ampütasyonlarında artış tespit edilmiştir (4). Bu nedenle öyküsünde periferik vasküler hastalık, nöropati, diyabetik ayak ülseri ve ampütasyon olan bireylerde SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı gerekli ise dikkatli olunması önerilir (2).

SGLT2 İnhibitörlerinin Kontrendikasyonları

Tip 1 diyabeti olan bireylerde DKA riski nedeniyle SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı kontrendikedir. Gebelik ve emzirme döneminde olan ve ilaca karşı ciddi alerjik reaksiyon geliştirmiş hastalarda da bu grup ilaçların kullanımı uygun değildir (10).

GFR <20 ml/dk olduğunda ilacın etkinliği yoktur ve kullanımı önerilmez. GFR düşük ama ≥20 ml/dk olan, hipotansiyona eğilimli, özellikle vajinal kandidiyazis gibi aktif genital enfeksiyonu olan hastalarda ve önceden geçirilmiş DKA öyküsü varlığında SGLT2 inhibitörlerinin kullanılması pek tercih edilmese de mutlak kontrendikasyon olarak değerlendirilmez (10).

Günlük pratikte en çok çekinilen yan etkilerden genitoüriner enfeksiyonlarla ilgili öneriler aşağıda belirtilmiştir (10,11).

-SGLT2 inhibitörü tedavisine başlamadan önce idrar kültürü yapılması gerekli değildir.

-Asemptomatik bakteriürisi olan hastaların SGLT2 inhibitörü tedavisine başlamasında herhangi bir kontrendikasyon yoktur. Bu hastaların, tedaviye başlamadan önce idrar kültürünü sterilize etmek amacıyla antibiyotik kullanması gerekli değildir.

-Daha önce komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonu (İYE) geçirmiş hastalar, SGLT2 inhibitörü tedavisi açısından kontrendikasyon olarak değerlendirilmemelidir.

-Tekrarlayan İYE geçiren hastalar, altta yatan risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir ve genel popülasyonla aynı şekilde yönetilmelidir. Eğer bu hastalar son 1 yıldır İYE geçirmemişse, SGLT2 inhibitörü tedavisi için düşünülebilirler.

-Komplike İYE öyküsü olan hastalar, eğer altta enfeksiyonun gelişmesine neden olan bir risk faktörü varsa ve bu faktör ortadan kaldırılmış ise, SGLT2 inhibitörü tedavisi açısından değerlendirilebilir.

-SGLT2 inhibitörlerinin kullanımı, tip 2 diyabet mellitus hastalarında genital mantar enfeksiyonu riskinde 3-5 kat artış ile ilişkilendirilmiştir. Önceden genital mantar enfeksiyonu geçirmiş ve uygun şekilde tedavi edilmiş hastalara, perineal bölge hijyeni konusunda bilgilendirildikten sonra SGLT2 inhibitörü tedavisi başlanabilir. Hafif enfeksiyonda uygun tedavi yaklaşımı ile devam edilebilir, ancak orta-ağır enfeksiyonda ilacın kesilip tedavi sonrası tekrar başlanması uygundur (10).

Özel Durumlar ve SGLT2 İnhibitörlerinin Kullanımı

SGLT2 tedavisine başlanması planlanan hastalarda daha önce insülin kullanıyor ise ilk aşamada insülin kesilmemeli ve dozunda %20'den fazla azaltma yapılmamalıdır (10).

SGLT2 inhibitörleri, maraton koşusu gibi yoğun fiziksel efor gerektiren durumlar ile planlı invaziv girişimler veya elektif cerrahiler öncesinde kesilmelidir. Hastanın ağızdan alımı normale döndüğünde ve ketoasidoz açısından ek risk faktörleri ortadan kalktığında tedaviye yeniden başlanabilir (10).

Acil cerrahi gereksinimi veya ciddi enfeksiyon, yetersiz kalori alımı, sıvı kaybı ve kritik hastalık gibi aşırı stres durumlarında da SGLT2 inhibitörlerinin derhal kesilmesi önerilir (10).

SGLT2 inhibitörü kullanan hastalar aşırı alkol tüketiminden ve çok düşük karbonhidratlı ya da ketojenik diyetlerden kaçınmalıdır. Uzun süreli Ramazan orucunun öglisemik diyabetik ketoasidoz insidansında belirgin bir artışla ilişkili olmadığı bildirilmekle birlikte, bu dönemde SGLT2 inhibitör tedavisinin akşam saatlerine kaydırılması önerilmektedir (10).

Geriatrik Bireylerde SGLT2 İnhibitörlerinin Kullanımı

Tip 2 diyabeti olan 70 yaş üzeri yaşlı bireylerde SGLT2 inhibitör tedavisi, daha genç çalışma popülasyonundakine benzer fayda ve etkinliğe sahiptir. İleri yaş, SGLT2 inhibitör tedavisine ek bir kontrendikasyon olarak değerlendirilmemelidir. Ancak yaşlı bireylerde SGLT2 inhibitörleri kullanılırken bazı hususlara dikkat edilmelidir. Yaşlı bireylerde genitoüriner enfeksiyonların atipik seyretmesi olasılığı daha fazladır. Hipoglisemi riskinin daha yüksek olması nedeniyle yakın takip gerekebilir. Ek olarak yaşlı bireylerde akut hastalık dönemlerinde gıda ve sıvı alımının azalması, sıvı kaybı riskinin artması nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Eğer diüretik ya da antihipertansif ilaç kullanan bir hasta ise doz ayarı gerekebilir. Polifarmasi nedeniyle yaşlı bireylerde ilacın başlangıçta dikkatle titre edilmesi önerilir (10).

Güncel Klinik Uygulamalar ve Gelecek Öngörüleri

Ülkemizde SGLT2 inhibitörlerinden empagliflozin ve dapagliflozin bulunmaktadır. Uzun yıllardır Tip 2 diyabet hastalarında geri ödeme kapsamında olan

bu iki ilaç, Nisan 2026 itibarıyla belirli koşulları sağlayan kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalarında, tip 2 diyabeti olmasa dahi sağlık kurulu raporu ile geri ödeme kapsamına alınmıştır.

Geleceğe yönelik bakıldığında ise SGLT2 inhibitörlerinin bilinen olumlu etkilerine ek olarak farklı endikasyonlarda kullanım potansiyeline işaret eden yeni etkilerin ortaya çıkması umut vadetmektedir. Empagliflozinin plaseboya göre böbrek taşı riskinde yaklaşık %40 azalma ile ilişkili olduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur (12). Ayrıca empagliflozin kullanan Tip 2 diyabet hastalarında 12 ay sonunda kırık insidensinin %2, kontrol grubunda ise %16,33 bulunması ($p<0,05$), diyabet ve osteoporozu olan bireylerde potansiyel olumlu etkilerine işaret etmektedir (13).

Bunun yanı sıra, empagliflozinin glikojen depo hastalığı Tip Ib' de endikasyon dışı olarak nötropeni ve nötrofil disfonksiyonuna yönelik kullanıldığında nötrofil sayısında, hematokrit ve hemoglobinde artış gibi olumlu etkileri tespit edilmiştir (14). Tüm bu bulgular, SGLT2 inhibitörlerinin gelecekte farklı hastalık alanlarında da terapötik potansiyele sahip olabileceğini düşündürmekte ve ileri klinik çalışmaların önemini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar:

1) Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nat Rev Cardiol. 2020;17(12):761-772. doi: 10.1038/s41569-020-0406-8. PMID: 32665641.
2) Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. sodium-glucose transport 2 (SGLT2) inhibitors. [Updated 2025 Sep 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Erişim: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/
3) Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: Comparison of treatment effects at therapeutic doses. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(5):1213-1223. doi: 10.1002/cpt.1307. PMID: 30457671.
4) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. PMID: 28605608.
5) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. PMID: 31535829.
6) Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. PMID: 32865377.
7) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. PMID: 30990260.
8) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. PMID: 32970396.
9) The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233. PMID: 36331190; PMCID: PMC7614055.
10) Liew A, Lydia A, Matawaran BJ, Susantitaphong P, Tran HTB, Lim LL. Practical considerations for the use of SGLT-2 inhibitors in the Asia-Pacific countries-An expert consensus statement. Nephrology (Carlton). 2023;28(8):415-424. doi: 10.1111/nep.14167. PMID: 37153973.
11) Madero M, Chertow GM, Mark PB. SGLT2 inhibitor use in chronic kidney disease: Supporting cardiovascular, kidney, and metabolic health. Kidney Med. 2024;6(8):100851. doi: 10.1016/j.xkme.2024.100851. PMID: 39822934; PMCID: PMC11738012.
12) Balasubramanian P, Wanner C, Ferreira JP, Ofstad AP, Elsaesser A, Zinman B, et al. Empagliflozin and decreased risk of nephrolithiasis: A potential new role for SGLT2 inhibition? J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(7):e3003-e3007. doi: 10.1210/clinem/dgac154. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(9):e3971. doi: 10.1210/clinem/dgac340. PMID: 35290464; PMCID: PMC9202688.

13) Tan J, Guo A, Zhang K, Jiang Y, Liu H. The effect of empagliflozin (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor) on osteoporosis and glycemic parameters in patients with type 2 diabetes: a quasi-experimental study. BMC Musculoskelet Disord. 2024;25(1):793. doi: 10.1186/s12891-024-07900-5. PMID: 39375646; PMCID: PMC11460138.

14) Shao YX, Liang CL, Su YY, Lin YT, Lu ZK, Lin RZ, Zhou ZZ, Zeng CH, Tao CY, Liu ZC, Zhang W, Liu L. Clinical spectrum, over 12-year follow-up and experience of SGLT2 inhibitors treatment on patients with glycogen storage disease type Ib: a single-center retrospective study. Orphanet J Rare Dis. 2024;19(1):155. doi: 10.1186/s13023-024-03137-6. PMID: 38605407; PMCID: PMC11010294.

KRONOBESLENME

Doç. Dr. Ömercan Topaloğlu
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak

Krono-beslenme, biyolojik sirkadiyen ritimler ile beslenme davranışları arasındaki etkileşimi inceleyen ve metabolik sağlık üzerinde önemli etkileri olan bir yaklaşımdır. Sirkadiyen ritimler, suprakiyazmatik nükleus (SCN) tarafından yönetilen ve periferik dokularla senkronize çalışan 24 saatlik biyolojik döngülerdir. Uyku-uyanıklık, hormon salınımı, glisemik kontrol ve vücut sıcaklığı gibi birçok fizyolojik süreç bu ritimlere bağlıdır. Beslenme ise özellikle periferik saatler için güçlü bir zamanlayıcı (zeitgeber) olup, aynı besinin günün farklı saatlerinde tüketilmesi metabolik yanıtları değiştirebilmektedir. Modern toplumda yeme süresinin uzaması, geç saatlerde yüksek enerji alımı ve uyku düzensizlikleri sirkadiyen uyumsuzluğa yol açarak obezite ve kardiyometabolik hastalık riskini artırmaktadır.

Krono-beslenme kapsamında öğün zamanlaması, enerji dağılımı ve yeme penceresi önemli parametrelerdir. Zaman kısıtlı beslenme (time-restricted eating, TRE), kalori kısıtlaması olmaksızın besin alımının belirli saatlerle sınırlandığı bir yaklaşım olup, özellikle günün erken saatlerine kaydırılan “early TRE” fizyolojik ritimlerle daha uyumlu görünmektedir. Klinik çalışmalar, TRE’nin özellikle obez, prediyabetik veya vardiyalı çalışan bireylerde kan basıncı ve metabolik parametreler üzerinde olumlu etkiler gösterebildiğini, bu etkinin kısmen kilo kaybından bağımsız olabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca yüksek enerjili kahvaltı ve düşük kalorili akşam yemeği modelinin sirkadiyen gen ekspresyonunu olumlu yönde etkileyebileceği bildirilmiştir.

Epidemiyolojik veriler, yeme zamanlamasının vücut ağırlığı ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Yeme penceresinin uzaması, ilk öğünün gecikmesi ve yeme zamanının günün ilerleyen saatlerine kayması daha yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkilidir. Özellikle geç kronotipe sahip bireylerde bu ilişki daha belirgin olup, geç saatlerde beslenme “obezojenik” bir davranış paterni olarak tanımlanmaktadır. Buna karşılık erken saatlerde beslenme ve kısa yeme penceresi kilo kontrolü açısından daha avantajlı görünmektedir.

Krono-beslenmenin metabolik hastalıklar üzerindeki etkileri de dikkat çekicidir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD/MASLD) olan bireylerde aralıklı oruç ve TRE uygulamalarının karaciğer enzimlerinde azalma, lipid profilinde iyileşme ve fibrozis skorlarında düşüş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tip 2 diyabet hastalarında ise TRE, özellikle postprandiyal glukoz yanıtlarını azaltabilirken, egzersizin insülin yanıtı üzerindeki etkisinin daha belirgin olduğu görülmektedir. Ayrıca kahvaltı içeriği ile diyabet prevalansı arasında ilişki bulunmuş; sabah karbonhidrat alımı koruyucu, yüksek lipid alımı ise risk artırıcı bulunmuştur.

Krono-beslenme sadece metabolik sağlıkla sınırlı olmayıp, uyku, kognitif fonksiyonlar, gebelik sonuçları ve kas sağlığı ile de ilişkilidir. Geç saatlerde beslenme ve kahvaltı atlama, uyku kalitesinde azalma ve hormonal ritimlerde bozulma ile ilişkilidir. Gebelikte uygunsuz beslenme zamanlaması gestasyonel diyabet, preterm doğum ve postpartum kilo tutulumu gibi olumsuz sonuçlarla bağlantılıdır. Yaşlı bireylerde ise yeme penceresi ve beslenme zamanlamasının kas kütlesi ve fonksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak krono-beslenme, beslenmenin sadece “ne” ve “ne kadar” olduğu kadar “ne zaman” tüketildiğinin de önemli olduğunu vurgulamaktadır. Sirkadiyen ritim ile uyumlu beslenme stratejileri, kilo kontrolü, glisemik regülasyon ve kardiyometabolik riskin azaltılmasında potansiyel faydalar sağlayabilir. Ancak bireysel özellikler, kronotip, yaş, eşlik eden hastalıklar ve yaşam tarzı faktörleri göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirilmesi gerekmektedir.

Referanslar:

1- Bohmke NJ, et al. Chrono-nutrition for hypertension. Diabetes Metab Res Rev. 2024;40(1):e3760.
2- Castro-Mata PC, et al. Chrononutrition in Chronic Kidney Disease. Nutrients. 2025;17(3):389.
3- Ali T, et al. Chrononutrition in the context of Ramadan: Potential implications. Diabetes Metab Res Rev. 2024;40(2):e3728.
4- Jahrami HA, et al. Does four-week consecutive, dawn-to-sunset intermittent fasting during Ramadan affect cardiometabolic risk factors in healthy adults? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(8):2273–2301.
5- Chen YE, et al. Chrononutrition during Pregnancy and Its Association with Maternal and Offspring Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Ramadan and Non-Ramadan Studies. Nutrients. 2023;15(3):756.
6- Luján-Barroso L, et al. Chrono-Nutrition, Chrono-Type, and the Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus in a Cross-Sectional Study from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. Nutrients. 2024;16(16):2598.
7- Mao Z, et al. The association between chrononutrition behaviors and muscle health among older adults: The study of muscle, mobility and aging. Aging Cell. 2024;23(6):e14059.
8- Demetriou CA, et al. Associations Between Chrono-Nutrition Behaviours and Cognitive Function in Middle-Aged Adults: The NUTRICO Cross-Sectional Cohort Study. Nutr Bull.
9- Maluin SM, et al. Elucidating the chrononutrition patterns and sleep quality among subfertile patients with different vitamin D levels. Sci Rep. 2025;15(1):7719.
10- Saidi O, et al. Chrono-nutrition and sleep: lessons from the temporal feature of eating patterns in human studies - A systematic scoping review. Sleep Med Rev. 2024;76:101953.
11- Marot LP, et al. Impact of Nighttime Food Consumption and Feasibility of Fasting during Night Work: A Narrative Review. Nutrients. 2023;15(11):2570.
12-

DİYABETİK RADİKÜLOPLEKSUS NÖROPATİLERİ VE DİYABETİK AMİYOTROFİ: GÜNCEL LİTERATÜR DERLEMESİ

Doç. Dr. Özden Özdemir Başer
Dokuz Eylül Üniversitesi endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları Kliniği, İzmir

Özet

Diyabetik radikülopleksus nöropatileri (DRPN), diabetes mellitusun nadir ancak yüksek morbiditeye yol açan nörolojik komplikasyonları arasında yer alır. En iyi tanımlanmış formu olan diyabetik lumbosakral radikülopleksus nöropatisi (DLRPN), şiddetli ağrı, ardından gelişen güçsüzlük ve kas atrofisi ile karakterizedir. Bu derlemede DLRPN ve ilişkili radikülopleksus nöropatilerinin klinik özellikleri, patogenezi, tanısal yaklaşımı ve tedavi seçenekleri güncel literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

1. Giriş

Diyabetik nöropatiler klasik distal simetrik polinöropatinin ötesinde heterojen bir spektrum oluşturur. Bu spektrum içerisinde yer alan radikülopleksus nöropatileri, hem kök hem pleksus hem de periferik sinir tutulumunu içeren kompleks bir tabloyu temsil eder [1–3].

2. Tanım ve Sınıflama

DRPN üç ana formda sınıflandırılır:

- Lumbosakral radikülopleksus nöropatisi (DLRPN)
- Servikal (brakiyal) radikülopleksus nöropatisi
- Torasik radikülonöropati [1,3]

DLRPN aynı zamanda:

- Diyabetik amiyotrofi
- Bruns-Garland sendromu
- Proksimal diyabetik nöropati

olarak da adlandırılır [1].

3. Epidemiyoloji

- Diyabetik hastaların yaklaşık %1'inde görülür [1]
- Genellikle:

o Tip 2 diyabet

o 50 yaş üzeri

- İlginç olarak:

o Daha iyi glisemik kontrollü

o Daha kısa diyabet süresi olan hastalarda daha sık görülür [2]

4. Klinik Özellikler

4.1 Tipik Klinik Seyir

DLRPN karakteristik olarak üç fazlıdır:

1. Ağrı fazı

o Ani/subakut başlangıç

o Kalça, uyluk veya belde şiddetli ağrı

o Yanıcı, bıçak saplanır tarzda

o Gece artışı belirgin

2. Motor faz

o Haftalar içinde gelişen güçsüzlük

o Özellikle:

- Kuadriseps
- İliopsoas

o Diz ekstansiyonu bozulur

3. Atrofi fazı

o Kas kaybı

o Fonksiyonel kısıtlılık [1,2]

4.2 Klinik Özellikler

- Başlangıç genellikle **asimetrik**
- Zamanla bilateral yayılım
- Refleksler:

o Patellar refleks ↓ / kayıp

- Duyusal bulgular:

o Proksimal + distal kayıp

- Sistemik bulgular:

o Kilo kaybı (%10'dan fazla)

o Otonom disfonksiyon (ortostatik hipotansiyon vb.) [2,4]

4.3 Varyantlar

- Ağrısız motor form (CIDP ile karışabilir)
- Üst ekstremite tutulumu (nadir)
- Torasik form (gövde ağrısı) [3]

5. Patogenez

Güncel literatür DLRPN'nin temel mekanizmasının:

İmmün aracılı mikrovaskülit olduğunu desteklemektedir

Başlıca mekanizmalar:

- Vasa nervorum tutulumu
- Endonöral iskemi
- Aksonal dejenerasyon [2,3]

Patolojik bulgular:

- İnflamatuar infiltrasyon
- Perinöral kalınlaşma
- Neovaskülarizasyon [2]

6. Tanı

6.1 Klinik Tanı

Tanı büyük ölçüde kliniktir:

- Akut ağrı + proksimal güçsüzlük
- Asimetrik başlangıç

6.2 Elektrofizyoloji

Tipik bulgular:

- Aksonal hasar
- ↓ CMAP amplitüdü
- EMG:

o Fibrilasyon potansiyelleri

o Pozitif keskin dalgalar

o Multifokal dağılım [2,3]

6.3 Görüntüleme

- MRI:
- Kompresyon dışlamak için
- Pleksus kalınlaşması görülebilir

6.4 BOS

- Protein artışı
- Hücre yokluğu

6.5 Ayırıcı Tanı

- Disk hernisi
- Pelvik malignite
- CIDP
- Vaskülitik nöropati
- İnflamatuar miyopatiler [3]

7. Tedavi

7.1 Semptomatik Tedavi

- Analjezikler (çoğu zaman opioid gerekir)

- Fizyoterapi
- Ortez desteği [4]

7.2 İmmünoterapi

Literatür çelişkilidir:

- **D. Kilfoyle ve ark.** çalışması: → Puls metilprednizolon ile iyileşme bildirilmiştir [5]

Ancak:

- Kontrollü çalışmalar sınırlı
- Net fonksiyonel fayda kanıtı yok

Genel yorum:

- Ağrıyı azaltabilir
- Hastalığın seyrini değiştirdiği kesin değildir.

8. Rehabilitasyon

- Erken mobilizasyon
- Kas güçlendirme
- Yürüme eğitimi
- Düşme riskini azaltma [4]

9. Prognoz

- Monofazik seyir
- Aylar–yıllar içinde iyileşme
- Ancak:

o Çoğu hastada kalıcı güçsüzlük

o Fonksiyonel kayıp devam edebilir [1,2]

10. Diyabetik ve Non-diyabetik LRPN Karşılaştırması

Özellik	Diyabetik	Non-diyabetik
Patogenez	Mikrovaskülit	Benzer
Klinik	Aynı	Aynı
Glisemik ilişki	Var	Yok
Prognoz	Benzer	Benzer

11. Tartışma

DLRPN klasik diyabetik nöropatiden farklıdır:

- Metabolik değil → inflamatuar/iskemik süreç
- Daha akut ve dramatik başlangıç
- Tedaviye yanıt belirsiz

CIDP ile karışması klinik açıdan kritik olup yanlış tedaviye yol açabilir.

12. Sonuç

- DLRPN nadir ama ciddi bir diyabet komplikasyonudur
- Tanı klinik + elektrofizyolojik bulgulara dayanır
- Patogenez büyük ölçüde mikrovaskülit ile ilişkilidir
- Tedavi çoğunlukla semptomatiktir
- İmmünoterapinin yeri halen net değildir

Kaynaklar

1. Llewelyn D, Llewelyn JG. Diabetic amyotrophy: a painful radiculoplexus neuropathy

2. Bhanushali MJ, Muley SA. Diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy

3. Rubin DI. Brachial and lumbosacral plexopathies: A review

4. Greenberg JS et al. Evaluation and Rehabilitation of DLRPN

5. Kilfoyle D et al. Pulsed methylprednisolone in diabetic amyotrophy

İNSÜLIN POMPALARI

Prof. Dr. Özen Öz Gül
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

Giriş

Diabetes mellitus (DM), dünya genelinde prevalansı hızla artan, uzun dönem komplikasyonları nedeniyle önemli morbidite ve mortaliteye yol açan kronik bir hastalıktır. Diyabet tedavisinin temel hedefleri; normale yakın glisemik kontrolün sağlanması, hipoglisemiden kaçınılması, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskinin azaltılması ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Özellikle insülin eksikliği olan diyabet tiplerinde, endojen insülin sekresyonunu fizyolojik olarak taklit edebilen tedavi yaklaşımları, uzun dönem klinik sonuçlar açısından belirleyici rol oynamaktadır.

İnsülin tedavisi, tip 1 diyabetli bireylerde vazgeçilmez olup; tip 2 diyabette ise oral antidiyabetiklere ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen glisemik hedeflere ulaşılamayan hastalarda endikedir. Günümüzde insülin tedavisinde iki temel yaklaşım mevcuttur: çoklu günlük insülin enjeksiyonları (multiple daily injections, MDI) ve sürekli cilt altı insülin infüzyonu (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII), yani insülin pompa tedavisi. Teknolojik ilerlemeler, insülin pompa tedavisini yalnızca bir insülin verme yöntemi olmaktan çıkararak, sürekli glukoz ölçüm sistemleri (continuous glucose monitoring, CGM) ve gelişmiş algoritmalarla entegre çalışan, dinamik ve yarı otonom tedavi platformlarına dönüştürmüştür. Bu gelişmeler, “yapay pankreas” veya otomatik insülin iletim (automated insulin delivery, AID) sistemleri olarak tanımlanan yeni bir dönemi başlatmıştır.

İnsülin Pompa Tedavisinin Tarihsel Gelişimi

İnsülin pompa uygulamaları ilk olarak 1970’li yılların sonunda klinik kullanıma girmiştir. İlk nesil cihazlar hacimli, mekanik ve kullanım açısından sınırlı iken; zaman içinde mikroişlemcilerin, dijital ekranların ve daha hassas dozlama mekanizmalarının geliştirilmesiyle güvenlik ve etkinlik önemli ölçüde artmıştır. Bu süreçte, hızlı etkili insülin analoglarının kullanıma girmesi de pompa tedavisinin fizyolojik

insülin salınımına daha yakın bir profil sunmasını sağlamıştır.

Başlangıçta yalnızca sabit bazal hız ve manuel bolus uygulamasına izin veren pompalar, zamanla çoklu bazal paternler, geçici bazal ayarlamalar ve bolus hesaplayıcıları ile donatılmıştır. Bu özellikler; sabah glukoz yükselmeleri, fiziksel aktiviteye bağlı hipoglisemiler ve yüksek yağlı öğünler gibi günlük yaşamın değişken koşullarına daha esnek yanıt verilmesine olanak tanımıştır.

İnsülin Pompa Sistemleri

Güncel insülin pompa sistemleri temel olarak üç ana bileşenden oluşur: pompa ünitesi, insülinin cilt altına iletilmesini sağlayan infüzyon seti (yama pompalar hariç) ve CGM kullanılan sistemlerde sensör-verici bileşeni. Rezervuarlar genellikle 200–300 ünite hızlı etkili insülin analoğu içerir ve 2–3 günde bir değiştirilir. İnfüzyon setleri plastik veya çelik kanüllerden oluşabilir ve çoğunlukla karın bölgesine uygulanır.

Yeni nesil pompaların önemli bir kısmı kablosuz veya Bluetooth bağlantısı ile çalışmakta, ayarlar mobil cihazlar veya özel kontrol üniteleri üzerinden yapılabilmektedir. Bu durum, hem hasta konforunu artırmakta hem de veri paylaşımı ve uzaktan izlem açısından avantaj sağlamaktadır. Pompa sistemleri genel olarak iki ana gruba ayrılabilir: Klasik (tüplü) insülin pompaları, uzun yıllardır klinik kullanımda olan ve geniş hasta deneyimine sahip sistemlerdir. Yama (patch) pompalar ise doğrudan cilt üzerine yapıştırılan, tüpsüz ve daha kompakt cihazlardır. Yama pompalar, ergonomi ve infüzyon setine bağlı komplikasyonların azalması açısından hasta memnuniyetini artırabilmektedir.

İnsülin pompa tedavisindeki en önemli teknolojik gelişme, CGM sistemlerinin klinik rutine girmesiyle yaşanmıştır. CGM, interstisyel sıvıdan glukoz ölçümü yaparak gün boyunca glisemik eğilimler hakkında ayrıntılı bilgi sağlar. Bu verilerin pompa sistemleriyle entegrasyonu, hipoglisemi ve hiperglisemilerin erken saptanmasına ve önlenmesine olanak tanımıştır.

Bu entegrasyon farklı düzeylerde gerçekleşmektedir. Sensörle desteklenmiş insülin

pompaları, CGM verilerine dayalı alarm ve uyarılar sağlarken; sensör entegre pompalar belirli glukoz eşiklerinde insülin infüzyonunu otomatik olarak durdurabilmektedir. Bir sonraki aşama olan AID sistemlerinde ise CGM verileri algoritmalar tarafından analiz edilmekte ve bazal insülin hızı otomatik olarak ayarlanmaktadır.

AID sistemleri kendi içinde hibrit kapalı döngü, tam kapalı döngü ve bihormonal sistemler olarak sınıflandırılmaktadır. Hibrit kapalı döngü sistemlerde bazal insülin otomatik ayarlanırken, öğün boluslarının kullanıcı tarafından girilmesi gerekmektedir. Tam kapalı döngü sistemlerde kullanıcı müdahalesinin en aza indirilmesi hedeflenmektedir. Bihormonal sistemler ise insülinle birlikte glukagon gibi hormonların kullanımını içermekte olup, henüz klinik rutinde yer almamaktadır.

Tip 1 diyabetli bireylerde insülin pompa tedavisinin etkinliği güçlü bilimsel kanıtlarla desteklenmektedir. Randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler, CSII'nin MDI'ye kıyasla HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüş sağladığını göstermiştir. Ayrıca nokturnal hipoglisemi sıklığında azalma ve tedavi memnuniyetinde artış bildirilmiştir. AID sistemlerinin klinik etkileri daha da belirgindir. Bu sistemler ile hedef glisemik aralıkta geçirilen sürenin arttığı, HbA1c'nin düştüğü ve hipoglisemik olayların azaldığı gösterilmiştir. Gerçek yaşam verileri, otomatik mod kullanım süresinin yüksek olduğu hastalarda bu faydaların daha belirgin olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle çocuk ve ergen yaş grubunda hipoglisemi riskinin azalması, bu sistemlerin önemini artırmaktadır.

Tip 2 diyabetli bireylerde insülin pompa tedavisinin yeri daha seçici olmakla birlikte, özellikle MDI ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda faydalı olabilmektedir. Çalışmalar, CSII ile HbA1c'de ek düşüş sağlanabildiğini, ancak hipoglisemi ve kilo artışı açısından belirgin bir fark olmadığını göstermektedir. AID sistemlerinin tip 2 diyabetteki rolü halen araştırılmaktadır. Mevcut veriler, glisemik kontrol ve yaşam kalitesi açısından potansiyel faydalar olmakla birlikte, klinik yararların tip 1 diyabete kıyasla daha sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Bu alandaki devam eden çalışmalar, hasta alt gruplarının daha iyi tanımlanmasına katkı sağlayacaktır.

İnsülin pompa tedavisinde başarıyı belirleyen en önemli faktörlerden biri uygun hasta seçimidir. Klinik endikasyonlar arasında; tip 1 diyabetli ve yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalar, sık hipoglisemi yaşayan veya hipoglisemi farkındalığı olmayan bireyler, MDI'ye rağmen hedeflere ulaşamayan tip 2 diyabetli hastalar ve gastroparezisi olan diyabetik bireyler yer almaktadır. İdeal adaylar; pompa ve CGM kullanımına istekli, eğitim ve takibe uyumlu, karbonhidrat sayımı yapabilen ve teknolojiyi etkin kullanabilecek bireylerdir. Buna karşılık, ciddi psikiyatrik hastalıklar, yetersiz motivasyon ve gerçekçi olmayan beklentiler pompa tedavisi için önemli kontrendikasyonlar arasında değerlendirilmelidir.

Pompa tedavisinde insülin doz ayarlaması manuel veya otomatik modda yapılabilir. Manuel modda toplam günlük insülin dozu bazal ve bolus bileşenlere ayrılır; bazal doz genellikle toplam dozun %40–50'sini oluşturur. Bolus dozları karbonhidrat/insülin oranı ve insülin düzeltme faktörüne göre hesaplanır.

AID sistemlerinde ise bazal insülin algoritmalar tarafından otomatik olarak ayarlanır. Otomatik moda geçiş öncesinde manuel modda yeterli veri toplanması önerilir. Başarılı bir AID kullanımı için otomatik mod kullanım oranının %90'ın üzerinde olması önemlidir.

TEMD 2025 Diyabette Teknolojiler Kılavuzu, AID sistemlerini tip 1 diyabetli bireylerde tercih edilen insülin uygulama yöntemi olarak önermektedir. Tip 2 diyabetli ve MDI kullanan uygun hastalarda da CGM ile birlikte pompa tedavisi önerilmektedir. Teknolojinin hızlı gelişimi, klinik uygulamaların ve kılavuzların sürekli güncellenmesini gerektirmektedir.

Gelecekte daha gelişmiş algoritmalar, çok hızlı etkili insülin analogları ve multihormonal sistemlerle glisemik kontrolün daha da iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Bununla birlikte, teknolojinin tek başına yeterli olmadığı; hasta eğitimi, motivasyonu ve sağlık ekibi desteğinin vazgeçilmez olduğu unutulmamalıdır.

Sonuç

İnsülin pompa tedavisi ve otomatik insülin iletim sistemleri, diyabet yönetiminde fizyolojik insülin

replasmanına en yakın yaklaşımları sunmaktadır. Uygun hasta seçimi, etkin eğitim ve düzenli takip ile bu teknolojiler glisemik kontrolü iyileştirmekte, hipoglisemiyi azaltmakta ve yaşam kalitesini artırmaktadır. Diyabet teknolojilerinin erişilebilirliğinin artırılması ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi, gelecekte diyabet bakımının temelini oluşturacaktır.

Kaynaklar:

1. Boscarl F, Avogaro A. Current treatment options and challenges in patients with Type 1 diabetes: Pharmacological, technical advances and future perspectives. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders (2021) 22:217–240.
2. Baumstark A, Mende J, Uchiyama J, et al. Description of a novel patch pump for ınsulin delivery and comparative accuracy evaluation. J Diabetes Sci Technol 2021, 19; 19322968211000441.
3. Nimri R, Nir J, Phillip M. Insulin Pump Therapy. Am J Ther. 2020 Jan/Feb;27(1):e30-e41.
4. Peters A.L, Ahmann A. J, Battelino T, Evert A, Hirsch I.B, Murad M.H, Winter W.E, Wolpert H. Diabetes technology—continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016, 101(11):3922–3937.
5. Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. Lancet Digital Health 2019; 1: e17–25

6. TEMD. Diyabet Teknolojileri Kılavuzu, 2025.

7. Anandhakrishnan A, Hussain S. Automating insulin delivery through pump and continuous glucose monitoring connectivity: Maximizing opportunities to improve outcomes. Diabetes Obes Metab. 2024 Dec;26 Suppl 7(Suppl 7):27-46.

GLUKOZ METABOLİZMASINI DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN TESTLER (OGTT, AKŞ, PPKŞ, İNSÜLİN, PRO-İNSÜLİN VE C-PEPTİD)

Prof. Dr. Özlem Soyluk Selçukbiricik
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Glukoz Metabolizması

Glukoz, hücreler için primer enerji kaynağıdır ve metabolik dengeyi sağlamak için kan glukoz seviyeleri sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. Glukoz vücutta üç kaynaktan elde edilmektedir:

- Gıdalar aracılığı ile bağırsaktan emilim
- Glikojenoliz (glikojenin parçalanması)
- Glukoneogenez (karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması metabolitlerinden glukoz sentezi)

Glukoz, bağırsaklardan veya karaciğerden hücrelere kan dolaşımı ile taşınmakta ve pankreasta üretilen insülin hormonu aracılığıyla da hücrelerin içerisine alınmaktadır. Glukoz doku hücrelerine alındıktan sonra en önemli enerji kaynağı olan ATP'ye (adenozin trifosfat) dönüştürülmektedir.

Plazma glukoz dengesinin sağlanmasında rol alan en önemli iki hormon; insülin ve glukagon hormonları iken glukoz metabolizmasında görev olan organlar; karaciğer, pankreas, kas, yağ dokusu ve bağırsaktır. Kan glukoz düzeyinin yükselmesi ile pankreastan insülin salınımı artmakta ve artan insülin düzeyi de karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi baskılamak ve karaciğerde glikojenez ile karaciğer, kas ve yağ dokularında glukoz alımını artırmak sureti ile kan glukoz düzeyini düşürücü etki göstermektedir. Diğer taraftan kan glukoz düzeyi düşme eğilimine girdiğinde pankreastan glukagon hormonu salgılanarak insülinin aksine karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi uyararak kan glukoz düzeylerini artırıcı etki gösterir. Glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde ayrıca sempatik sinir sistemi aracılığı ile merkezi sinir sistemi ile büyüme hormonu ve kortizol hormonları da önemli rol oynamaktadır.

İnsülin pankreastaki beta hücrelerinden salgılanmakta olup bu hücreler, çeşitli boyutlarda olan ve birkaç yüz ila birkaç bin endokrin hücre içeren Langerhans adacıklarında bulunmaktadır. Normalde pankreasta toplam 1-2 gram ağırlığında ve pankreas kütlesinin %1-2'sini oluşturan yaklaşık bir milyon adacık vardır. Beta hücrelerinin yaklaşık %70'i adacığın çekirdeğinde, çoğunlukla pankreas arteriyollerinden gelen sistemik kan akışına en yakın olan merkezde bulunur ve glukagon üreten alfa hücreleri ile çevrilidir. Adacığın dış kısmında ise somatostatin üreten delta hücreleri ve pankreatik polipeptit üreten PP hücreleri yer almaktadır. Adacık içindeki periportal kan akışı beta hücrelerinden alfa hücrelerine ve oradan da delta hücrelerine doğrudur. Adacıklar içindeki tüm hücreler birbirleriyle hücre dışı boşluklar ve boşluk bağlantıları aracılığıyla iletişim halindedir.

İnsülin, granüllü endoplazmik retikulumun ribozomlarında preproinsülin olarak sentezlenir. Daha sonra preproinsülin, golgi aygıtına taşınan proinsüline parçalanır. Proinsülin, salgı granüllerinde eşit miktarda insülin ve C-peptide parçalanır. İnsülin salgılanma süreci, salgı granüllerinin hücre zarıyla birleşmesi ve insülin, C-peptid ve proinsülinin ekzositozunu kapsamaktadır.

Kan glukoz konsantrasyonunda hızlı artış olduğunda insülin sekresyonu 3-5 dakika içinde zirveye ulaşıp 10 dakika içinde de hızla azalır. Bu hızlı insülin sekresyon fazı, birinci faz insülin sekresyonu olarak tanımlanmaktadır. Birinci fazda, hücre zarına bitişik granüllerdeki insülin sekresyonu söz konusudur. Kan glukoz konsantrasyonu yüksek seyrettiğinde ise ikinci faz olarak adlandırılan insülin sekresyon artışı devam eder. İkinci faz insülin sekresyonunda hem depolanmış insülinin hem de yeni sentezlenen insülinin sekresyonu söz konusudur. Birinci fazın körelmesi ve ardından yok olması, tip 2 diyabette beta hücre disfonksiyonunun erken bulgusudur.

Karaciğer açlık sırasında, laktat ve amino asitlerden glukoz sentezleyerek glukoneogenez yoluyla glukoz üretmekte olup açlık kan glukoz düzeyinin 70-100 mg/dL arasında tutulmasını sağlar. Kan glukoz düzeyleri genellikle sabahları, günün ilk öğününden önce (gece açlığı) en düşük seviyede olup öğünlerden 1-2 saat sonra yükselmektedir. Yemek

sonrası kan glukoz düzeyi ortalama 120 - 140 mg/dL'ye kadar yükselebilir ancak organizma glukozu 2 saat içinde normal düzeylere indirir. Ortalama normal kan glukoz düzeyi 100 mg/dL civarında olup bu düzey gün içinde dalgalanmaktadır. Glukoz toleransı sirkadiyen döngü ile düzenlenmektedir. Sabah genellikle metabolizma için en yüksek glukoz toleransı var iken öğleden sonra ve akşam oral glukoz toleransı için bir düşüş söz konusudur. Bu durum pankreas beta hücrelerinin sabahları en duyarlı olması ile açıklanmaktadır.

Glukoz metabolizma bozukluğunun en önemli örneği diyabet olup en sık formu olan tip 2 diyabet hem karaciğerde hem de periferik bölgede şiddetli insülin direncinin gelişmesiyle başlar. Bu insülin direnci, ilk dönemlerde pankreas β-hücrelerinden insülin salgılamasının orantılı bir artışıyla tamamen telafi edilir ve normogliseminin devamı sağlanır. İnsülin direnci neredeyse maksimuma ulaştığında, normoglisemiyi korumak için gereken insülin sekresyonunda progresif bir yetersizlik gelişmesi sonucu klinik olarak anlamlı hiperglisemi gelişmeye başlar.

Glukoz metabolizma bozukluklarında optimal tedavi stratejileri geliştirmek için beta hücre fonksiyonu ölçümleri büyük önem taşımaktadır. Beta hücre kütlesi ve fonksiyonunu tahmin etmek için kullanılan testler şunlardır;

- Açlık kan şekeri – Postprandiyal (tokluk) kan şekeri
- Serum insülin – proinsülin konsantrasyonu
- Serum C-peptid konsantrasyonu
- Oral ve intravenöz glukoz tolerans testleri
- Hiperglisemik klemp testi

Hiperglisemik klemp testi, intravenöz glukoz tolerans testleri (IVGTT) ve öğün tolerans testi (MTT) 'nden türetilen insülin salgılama indeksleri, beta hücre fonksiyonunu değerlendirmede üstün yöntemlerdir. HOMA modelinin ve/veya standart oral glukoz tolerans testi (OGTT)'nin uygulanması daha ucuz ve kolay olsa da, hastalık ilerledikçe beta hücre disfonksiyonunun tespiti için daha az hassas yöntemlerdir. Hastalığın ilerleyen aşamalarında, rutin plazma insülin, C-peptid, açlık ve rastgele plazma glukoz seviyelerinin ölçümü ileri beta hücre yetmezliğini göstermesi açısından kıymetlidir. Açlık hiperinsülinemisi ile postprandiyal hiperglisemi genellikle diyabetin ilk bulgularıdır. Belirgin açlık hiperglisemisi daha sonra tabloya eklenir. Hastalık süreci aslında gerçek teşhisten 5-10 yıl önce başlamaktadır.

Açlık Kan Glukozu

Açlık kan glukozu ölçümü, beta hücre kütlesinin duyarsız bir ölçüsü olmakla beraber ölçülmesi daha kolay ve ucuzdur. Diyabet taramasında kullanılan geleneksel bir yöntemdir. Deney hayvanlarında da gösterildiği üzere açlık kan glukozu konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik olmaksızın beta hücre kütlesinin yüzde 70'inden fazlası kaybedilebilir (ör, kısmi pankreatektomi). Açlık plazma gukozu düzeyinin ≥ 126 mg/dL olması diyabet tanısı ile uyumludur. Gliseminin derecesi ile böbrek, retina ve nörolojik komplikasyon riski arasında doğrudan bir ilişki vardır. DCCT çalışmasında tip 1 diyabetlilerde daha düşük ortalama kan glukoz konsantrasyonları, daha az mikrovasküler komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalık varlığı ile ilişkili bulunmuştur. UKPDS çalışmasında da tip 2 diyabetlilerde intensif tedavi ile glisemi ortalaması daha düşük olanlarda mikrovasküler komplikasyonların daha az görüldüğü gösterilmiştir.

Diyabet tanı kriterlerinde belirtilen glukoz eşik değerleri; venöz plazmada; glukoz oksidaz veya hekzokinaz yöntemi ile yapılan ölçümlere göre belirlenmiştir. Açlık kan glukozu ölçümü, gece boyu açlık sonrası (en az 8 saat) alınan sabah açlık kan örneğinde yapılmalıdır. Bu süre içinde su içilmesinde sakınca yoktur. Açlık plazma glukozu düzeyinde diürnal bir değişiklik söz konusudur ve sabahları öğleden sonraya göre daha yüksek olup öğleden sonra açlık plazma glukozu ile taranan kişilerde diyabet tanısı gözden kaçabilmektedir.

Kan örnekleri alınır alınmaz santrifüj edilip ayrıştırılmazsa oda sıcaklığında uzun süre bekleyen örneklerde glukoz düzeyleri düşük çıkar. Eritrositlerin glikoliz için glukoz kullanımı ile 6-10 mg/dL/saat glukoz düzeyinde düşüş gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Böyle bir glukoz düzeyi azalması, diyabet tanısı için gereken kesme noktalarına yakın glukoz konsantrasyonlarına sahip kişilerde diyabet tanısının atlanmasına yol açabilmektedir. Glikoliz, enolazın inhibe edilmesi veya hemen santrifüj yapılması ile azaltılabilmektedir.

Hem diyabet tanısında hem de diyabet hastalarında tedavi takibinde çok sık kullanılan kan glukoz ölçümünün hangi örnekten yapıldığı son derece önemlidir. 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. Açlıkta kapiller tam kanın glukoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir.

Postprandiyal (Tokluk) Kan Glukozu

Tokluk kan glukozu, sıklıkla diyabet varlığının taranması, diyabetli kişinin kan şekeri seviyelerini yönetme yeteneğinin izlenmesi ve diyabetli hastada insülin dozunun etkilerinin izlenmesi için kullanılmaktadır.

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

OGTT, diğer yöntemlerle aşikar diyabet tanısı konulamamış, ancak glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda yapılmaktadır. Tanı için kullanılan 75 g glukoz ile standart OGTT, açlık kan glukozu düzeyine göre daha duyarlı ve spesifiktir ama aynı kişide günden güne değişkenliği yüksek, iş yükü fazla ve maliyetli bir testtir. OGTT hem diyabet tanısında hem de diyabet ve prediyabet taramasında önemli rol oynar. Açlık kan glukozuna göre daha az tekrarlanabilir olsa da prediyabet veya diyabetin tespiti için daha duyarlı bir testtir. Aşikar klinik başlangıcı nedeniyle, tip 1 diyabet tanısı için çok nadir durumlar dışında OGTT yapılması gerekmez. Karbonhidrat kısıtlaması OGTT sırasında kan glukoz düzeylerinde yalancı yükseklikleree neden olabileceği için öncesinde hastalara üç gün boyunca en az 150 g karbonhidrat içeren serbest bir beslenme programı uygulamaları önerilmelidir.

Oral glukoz tolerans testine hazırlık sırasında aşağıdaki durumlara dikkat edilmelidir;

- Öncesinde en az 3 gün yeterli karbonhidrat (150 g/gün) alınıp normal fizik aktivite yapılmalı
- En az 8 saatlik açlık sonrası sabah uygulanmalı
- Önceki akşam 30-50 g karbonhidrat içeren bir öğün tüketilmeli
- Öncesinde ve sırasında su hariç, çay, kahve gibi içecekler veya sigara içilmemeli
- Test sırasında kişi istirahat halinde olmalı
- Karbonhidrat toleransını bozan ilaçların kullanılması, inaktivite ve akut/kronik infeksiyon gibi durumlarda yapılmamalı

OGTT yapılırken açlık kan örneği alındıktan sonra 75 g anhidröz glukoz veya 82.5 g glukoz monohidrat 250-300 mL su içinde eritilip 5 dk içinde içilmelidir. Glukozlu sıvının içilmeye başladığı an, başlangıç kabul edilip bu noktadan 2 saat sonraki kan örneğinde glukoz ölçümü yapılır. Glukoz hemen ölçülemeyecekse, kan örneğinin sodyum florürlü (1 mL tam kan örneği için 6 mg) tüplere alınması, hemen santrifüj edilerek plazmanın ayrılması ve glukoz ölçümü yapılıncaya kadar dondurulması gerekir.

OGTT'de 2. saat plazma glukozunun <140 mg/dL olması normal glukoz toleransını (NGT) temsil etmekle beraber 2. saat kan glukozu 120-139 mg/dL olanlarda beta hücre fonksiyonlarının üçte ikisinin kaybedildiği belirtilmektedir. Buna karşılık bozulmuş glukoz toleransı olanlar içinde ikinci saat kan glukozu 180-199 mg/dL arasında olanlar ise beta hücre fonksiyonlarının %80-85'ini kaybetmişlerdir. Dolayısıyla, tip 2 diyabet tanısı konulduğunda beta hücre fonksiyonlarının %80'inden fazlası kaybolmuştur.

Normal glukoz toleransı olup 1. saat kan glukozu düzeyi yüksek olanlarda da beta hücre hasarı olduğu bilinmektedir. Bu hastaların prediyabet kriterlerine ulaşmadan saptanıp tedavi edilmeleri önerilmektedir. Hatta ara hiperglisemi ve tip 2 diyabet erken tespiti için 75 g glukoz ile OGTT sırasında 1. saat kan glukozu seviyesinin 2. saat kan glukozunun yerini alabilecek yeni bir tarama aracı olarak kullanılması gündemdedir. Nitekim 75 g glukoz ile yapılan OGTT'de 2. saat kan glukozu değeri normal olduğu halde 1. saat kan glukozu değerinin 155 mg/dL ve üzerinde bulunmasının kardiyometabolik risk faktörleri ve hedef organ hasarları ile ilişkili olduğu gösterildi. Uluslararası diyabet federasyonu, 1. saat kan glukozu düzeyi ≥ 155 mg/dL bulunan bireylerin "Ara Hiperglisemi"li olarak kabul edilerek yaşam tarzı değişikliği ile diyabet önleme programına alınmalarını ve 1. saat kan glukozu düzeyi ≥ 209 mg/dL ise ikinci bir test ile tip 2 diyabet tanısı doğrulandıktan sonra diyabet tedavisi düzenlenmesini önermektedir.

C-Peptid

Proinsülin, insülin ve C-peptid moleküllerinden oluşmaktadır. Beta hücreleri genellikle çok az proinsülin salgılarken c-peptid ve insülini ekimolar şekilde salgılar. Dolayısı ile c-peptid ölçümü endojen insülin sekresyonu ve beta-hücre fonksiyonunun göstergesidir. C-peptid insüline göre daha yavaş metabolize olduğu için daha stabil bir ölçüm sağlar. Yarı ömrü, insülinden daha uzundur (C-peptid'in yarı ömrü: 20-30 dakika, insülinin yarı ömrü: 3-5 dakika). Hepatik ekstraksiyonu minimal düzeydedir ve böbreklerde metabolize olarak idrarla atılır. Bu nedenle böbrek yetmezliği yanlış C-peptid ölçümüne neden olabilir. Ayrıca insülinden farklı olarak C-peptid ölçümü ekzojen insülin uygulaması veya anti-insülin antikor varlığından etkilenmez. Neticede endojen insülin üretiminde artışın olduğu durumlarda C-peptid düzeyi de yüksek olur. Bu nedenle genellikle tip 2 diyabette C-peptid yüksek iken tip 1 diyabette de düşük olur.

C-peptid ölçüm yöntemleri;

- Açlık C-peptid testi
- Rastgele C-peptid testi
- Glukagon uyarı testi
- Karışım öğün testi
- OGTT

C-peptid ölçüm testleri içerisinde uyarı testleri daha kıymetli ama uygulaması da daha zor ve zahmetlidir. Glukagon uyarı testi çok daha hızlı bir test olup inkretin etkinin dahil olmadığı bir testtir. Karışım öğün testi ise glukagon uyarı testine göre daha fizyolojik olup tolere etmesi de daha kolaydır. Ayrıca beta hücre fonksiyonu değerlendirmesi için karışım öğün testi ile uyarılmış C-peptid ölçümü (90. dk) altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir.

Açlık veya rastgele C-peptid testlerinin ölçümü ise çok daha kolaydır. Ancak C-peptid düzeyi değerlendirilirken eş zamanlı kan glukozu değerinin düşük olmaması gerekmektedir ve değerlendirme sırasında böbrek fonksiyonları da dikkate alınmalıdır. Sağlıklı kişilerde açlık C-peptid plazma düzeyi 0,3-0,6 nmol/L (0,9-1,8 ng/mL) iken postprandiyal C-peptid plazma düzeyi 1-3 nmol/L (3-9 ng/mL)'dir (1 nmol/L = 3 ng/mL). Aşırı kilolu bireylerde ise daha yüksek seviyeler söz konusudur.

Diyabetik hastada açlık C-peptid düzeyi aşağıdaki şekilde değerlendirilebilir;

- < 0,6 ng/mL ise yetersiz
- 0,6-1,8 ng/mL arası sınırda
- > 1,8 ng/mL ise normal

Ciddi hiperglisemi durumunda bakılan C-peptid düzeyi, glukoz toksisitesinin pankreas beta hücrelerine baskılayıcı etkisi nedeniyle, gerçek endojen insülin rezervini yansıtmayabilir. Glukoz toksisitesi düzeltildikten en az iki hafta sonra ölçüm tekrarlanmalıdır. İnsülin veya sülfonilüre kullanan hastalarda da C-peptid düzeyi ölçümünün son dozdan 24 saat sonra yapılması daha iyi fikir verebilir.

Yemekten sonraki 5 saat içinde rastgele bir C-peptid testi (eşzamanlı glukoz ile), sınıflandırma için klasik bir C-peptid stimülasyon testinin yerini alabilir;

- ≥ 1,8 ng/mL ise test koşullarının önemi yoktur
- < 1,8 ng/mL ise ve eşzamanlı glukoz değeri < 72 mg/dL ise veya kişi uzun süre aç kalmış ise testin tekrarlanması düşünülmelidir

Tip 1 diyabette rutin C-peptid ölçümüne gerek yoktur. Klinik olarak arada kalınan olgularda bazal C-peptid düzeyinin < 0.6 ng/mL'nin altında olması ve adacık otoantikorlarının pozitif bulunması tip 1 diyabet lehinedir. Ancak yeni tanı tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve MODY durumlarında C-peptid düzeyleri çakışabilir. Özellikle uzun süredir devam eden diyabetin ayırıcı tanısında C-peptid düzeyi daha faydalıdır. Geç başlangıçlı otoimmün diyabet (LADA) veya tip 1 diyabetin tip 2 diyabetten ayrımında, insülin tedavisinin gerekli olup olmadığı düşünülen bazı tip 2 diyabet olgularının saptanmasında plazma açlık veya uyarılmış C-peptid düzeyleri yararlı olabilir. Tip 2 diyabette glisemik regülasyon kötüleştiğinde, ilaç değişikliği düşünüldüğünde, insülin alan hastada insülini güvenli bir şekilde diğer tedavilerle değiştirmek için açlık veya uyarılmış C-peptid düzeyleri ölçülmesi yine yarar sağlar.

C-peptid düzeyi hastalık süresi ve tanı yaşıyla da ilişkilidir. Bu nedenle C-peptid diyabetin sınıflandırılmasında yararlı olsa da her zaman hastalığın süresi, eşlik eden hastalıklar ve aile geçmişi gibi klinik verilerle beraber yorumlanmalıdır. Diyabet süresi < 5 yıl olan tip 1 ditabetli bireylerin %48'inde uyarılmış C-peptid düzeyi >0,6 ng/mL (korunmuş beta hücre

fonksiyonu) iken süresi 5-15 yıl olanların %8'inde uyarılmış C-peptid düzeyi > 0,6 ng/mL'dir. C-peptid değeri zamanla azaldığı için diyabet başlangıç yaşıyla önemli ölçüde ilişkildir. Daha genç başlangıç yaşı (< 10 yaş) daha hızlı C-peptid düşüşü ile ilişkilidir.

C-peptid düzeyi diyabet süresinin bir göstergesi olmasının ve insülin ihtiyacının belirlenmesinde kullanılmasının yanı sıra diyabet prognozunun belirlenmesinde de yol göstericidir;

-Tip 1 diyabette C-peptid düzeyi çok düşük (0.15-0.3 ng/mL) olanlarda HbA1c kontrolü daha kötü, glisemik değişkenlik ve hipoglisemi riski daha fazla ve komplikasyon riski daha yüksektir

-Tip 2 diyabette daha yüksek C-peptid seviyelerinin, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek C-peptid seviyeleri insülin direnci ve metabolik sendrom fenotipinin bir belirtecidir.

İnsülin

Yüksek insülin düzeyi, insülin direncinin erken kanıtı olabilir ama beta hücre kütlesi hakkında bilgi vermez. Açlıkta ve glukoz ile beraber bakılmalıdır. İnsülinin %50-60 kadarı sirkülasyona çıkmadan karaciğerde metabolize olur ve insülin yarı ömrü 3-5 dakikadır. İnsülin için kullanılan çalışma kitleri endojen ve ekzojen insülin ayırımını yapamaz ve bu nedenle insülin kullanan hastalarda insülin ölçümü faydalı değildir. İnsülin direncinin doğru ölçümü, hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği gibi karmaşık yöntemlerin kullanımını gerektirir ve bu tekniklerin kullanımı genellikle araştırma laboratuvarlarıyla sınırlıdır. Piyasada bulunan tüm insülin ölçüm yöntemleri insülin analoglarını (örneğin, lispro, aspart, glargine, glulisin, detemir ve degludek) tespit edemez ve bu nedenle düşük insülin seviyelerinin varlığı insülin kullanımını dışlamak için yeterli değildir.

Proinsülin

Beta hücresinden salgılanan ve insülinin öncü hormonu olan proinsülinin hepsi insüline dönüşmez ve salgılama ürününün düşük bir yüzdesi hala proinsülin benzeri moleküller içerir. Proinsülinin biyolojik gücü insülinin sadece %5'i kadardır. Kan konsantrasyonu açısından, proinsülin normal açlık insülininin %10-20'sini oluşturur, ancak tip 2 diyabette %50'ye kadar yükselebilir ve bu da proinsülin'den insüline dönüşümün bu hastalıkta bozulduğuna işaret etmektedir ve bu nedenle açlık proinsülin-insülin molar oranı beta hücre bozulmasının bir belirteci olarak kullanılır. Yüksek plazma proinsülini, diyabet/prediyabet hastalarında beta hücresi disfonksiyonunun bir işaretidir. Yüksek proinsülin, işlevsel olarak azalmış ß-hücrelerinin bulgusu olarak görülür, çoğunlukla kronik hipergliseminin aşırı uyarmasına bağlıdır. İntakt proinsülin, sadece birkaç dakikalık bir yarı ömre sahiptir ve çok spesifik bir testle ölçüldüğünde gerçek ß-hücre fonksiyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilir. Sabah açlık yüksek intakt proinsülinin insülin direnci için dolaylı bir gösterge olduğu bilinmektedir. Diyabetli olmayan hastalarda intakt proinsülin düzeylerinin yükselmesi, 3 kat daha yüksek kardiyovasküler ölüm oranıyla ilişkilidir. OGTT sırasında 2 saatlik yüksek intakt proinsülin düzeylerinin daha sonra tip 2 diyabet gelişimini öngördüğü belirlenmiştir. Proinsülin, insülin veya P/I oranı tüm popülasyonda diyabet gelişiminin zayıf öngörücüleridir.

Neticede yükselmiş proinsülin seviyeleri, bozulmuş beta hücre fonksiyonunun ve insülin direncinin göstergesidir. Proinsülin-insülin oranındaki değişiklikler hem tip 1 hem de tip 2 diyabette beta hücre disfonksiyonu ve insülin direncinin bir belirteci olabilir. Hatta yüksek proinsülin-insülin oranı daha zayıf glisemik kontrol ve diyabetle ilişkili komplikasyonların artmış riskiyle de ilişkilidir.

Proinsülin seviyelerinin veya proinsülin-insülin oranının ölçümü, beta hücre fonksiyonunu, insülin direncini ve diyabet riskini değerlendirmek için diğer belirteçlerle birlikte kullanılabilir. Kan şekeri kontrolündeki rolüne ek olarak, proinsülin daha geniş etkilere de sahip olabilir. Yüksek proinsülin seviyeleri hipertansiyon, dislipidemi ve endotel disfonksiyonu gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili bulunmuştur. Proinsülin düzeyleri genellikle obezite ve metabolik sendromu olan kişilerde de yüksektir ve bu da altta yatan insülin direncini ve beta hücre disfonksiyonunu yansıtır. Proinsülinin işlenmesindeki düzensizliğin, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda da rol oynadığı gösterilmiştir. Glukagon ile uyarılmış proinsülin sekresyonunda gecikme de, prediyabetten önce beta hücresi disfonksiyonunun daha erken bir biyobelirteci olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, Hazzard WR, Ensinck JW, Bierman EL, Porte D. Relationships between fasting plasma glucose and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. J Clin Endocrinol Metab.1976;Feb;42(2):222-9.
2. Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME, Malloy J, Triplitt CL. Assessment of pancreatic β-cell function: review of methods and clinical applications. Curr Diabetes Rev.2014;Jan;10(1):2-42.
3. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM, Kirkman MS. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2023;Oct 1;46(10):e151-e199.
4. TEMD, Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2024
5. Jagannathan R, Sevick MA, Li H, Fink D, Dankner R, Chetrit A, Roth J, Bergman M. Elevated 1-hour plasma glucose levels are associated with dysglycemia, impaired beta-cell function, and insulin sensitivity: a pilot study from a real world health care setting. Endocrine. 2016 Apr;52(1):172-5.
6. Bergman M, Manco M, Satman I, Chan J, Schmidt MI, Sesti G, Vanessa Fiorentino T, Abdul-Ghani M, Jagannathan R, Kumar Thyparambil Aravindakshan P, Gabriel R, Mohan V, Buysschaert M, Bennakhi A, Pascal Kengne A, Dorcely B, Nilsson PM, Tuomi T, Battelino T, Hussain A, Ceriello A, Tuomilehto J. International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2024 Mar;209:111589.
7. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. Diabetes Ther. 2017 Jun;8(3):475-487.
8. Türkiye Diyabet Vakfı, Diyabet tanı ve Tedavi Rehberi – 2025
9. Berger B, Stenström G, Sundkvist G. Random C-peptide in the classification of diabetes. Scand J Clin Lab Invest. 2000 Dec;60(8):687-93.
10.Ludvigsson J. C-peptide in diabetes diagnosis and therapy. Frontiers in Bioscience, Elite. 2013 Jan;5, 214-223.
11.Lin YY, McCrimmon RJ, Pearson ER. Exploring the potential role of C-peptide in type 2 diabetes management. Diabet Med. 2025 Mar;42(3):e15469.
12.Pfützner A, Hermanns I, Ramljak S, Demircik F, Pfützner AH, Kann PH, Weber MM. Elevated Intact Proinsulin Levels During an Oral Glucose Challenge Indicate Progressive ss-Cell Dysfunction and May Be Predictive for Development of Type 2 Diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2015 Sep;29;9(6):1307-12.
13.Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Richard RD. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. Diabetes. 2020 Oct;69(10):2037-2047.
14.Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, Little RR, Leslie RD, Pozzilli P, Buzzetti R. C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective. Diabetes Obes Metab. 2022 Oct;24(10):1912-1926.
15.Li T, Quan H, Zhang H, Lin L, Lin L, Ou Q, Chen K. Subgroup analysis of proinsulin and insulin levels reveals novel correlations to metabolic indicators of type 2 diabetes. Aging (Albany NY). 2020 Jun 12;12(11):10715-10735.
16.Yang Y, Wang M, Tong J, Dong Z, Deng M, Ren X, Li H, Yang J, Meng Z, Sun J, He Q, Liu M. Impaired Glucose-Stimulated Proinsulin Secretion Is an Early Marker of β-Cell Impairment Before Prediabetes Stage. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Oct;1;104(10):4341-4346.

MIKROBIYOTA VE DIYABET

Doç. Dr. Seher Tanrıkulu
İstanbul Acıbadem Ataşehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, İstanbul

İnsan mikrobiyotası, bakteriler, virüsler, mantarlar ve arkelerden oluşan kompleks ve dinamik bir topluluktur ve başta gastrointestinal sistem olmak üzere vücudumuzun farklı anatomik bölgelerde bulunmaktadır. Özellikle bağırsak mikrobiyotası, konak fizyolojisinin düzenlenmesinde merkezi rol oynayan ve enerji homeostazı, metabolizma, immün yanıt ve bağırsak bariyerindeki etkileri nedeniyle fonksiyonel olarak bir "metabolik organ" olarak kabul edilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar diyabet patogenezinde mikrobiyata kompozisyonundaki değişikliklerin (disbiyosis) rol oynayabileceğini göstermiştir. Mikrobiyota disbiyozisi; artmış bağırsak geçirgenliği, metabolik endotoksemi ve kronik düşük dereceli inflamasyon yoluyla insülin direncinin gelişimine katkıda bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda tip 2 diyabette Firmicutes/Bacteroidetes oranının azalması, faydalı metabolitlerin azalmasına yol açarak bağırsak epitel hücre fonksiyonunu ve tight junction proteinlerinin ekspresyonunu bozduğu; böylece mekanik bariyer bütünlüğü zayıflattığı gösterilmiştir. Aynı zamanda mukus proteinleri ve antimikrobiyal peptitlerin azalması bağırsak geçirgenliğinde artışa ("leaky gut") yol açar. Endotoksin (LPS) gibi metabolitler bağırsak bariyerini geçerek TLR4 reseptörlerine bağlanır ve inflamatuar yolakları aktive eder. Bunun sonucunda proinflamatuvar mediyatörler, iNOS ve IFN-γ düzeyleri artar; inflamasyon ve oksidatif stres gelişir. Bu süreç, GLUT4 inhibisyonuna yol açarak insülin direncini artırır ve insülin duyarlılığını azaltır. Buna karşılık Firmicutes/Bacteroidetes oranının ve Akkermansia artışı yararlı metabolitlerin üretimini artırır ve bağırsak epitel hücreleri, tight junction proteinleri ve mukinlerin ekspresyonunu destekleyerek mekanik ve kimyasal bariyerlerin korunmasına katkıda bulunur. Ayrıca bu durum, immün hücreleri uyararak antimikrobiyal peptitlerin salınımını artırır ve immün bariyer dengesinin sürdürülmesini sağlar.

Metagenomik ve metabolomik alanlarındaki gelişmeler, konak–mikrobiyota etkileşiminin büyük ölçüde mikrobiyota kaynaklı biyolojik olarak aktif metabolitler aracılığıyla gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen metabolitlerin başlıcaları kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), safra asitleri (BA'lar), lipopolisakkaritler (LPS), trimetilamin N-oksit (TMAO) ve triptofan türevleri olup, bu moleküller G protein-bağlı reseptörler (GPR41/43), farnesoid X reseptör (FXR) ve Takeda G protein-bağlı reseptör 5 (TGR5) gibi sinyal yolakları üzerinden glukoz ve lipid metabolizması ile inflamatuar süreçleri düzenlemektedir. Mikrobiyotanın metabolik süreçlerdeki etkilerinin gösterilmesi terapötik açıdan da kullanımını gündeme getirmiştir. Mikrobiyota tedavisi obezite, metabolik sendrom, inflamatuar hastalıklar, nörolojik bozukluklar ve onkolojik tedavi yanıtı gibi geniş bir alanda araştırılmaktadır.

Tip 2 diyabette SCFA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Özellikle bütirat intestinal epitel bariyerinde, karaciğer glikojen metabolizması ve mitokondriyal fonksiyonlarda etkilidir. T hücreleri üzerinden etki göstererek GLP-1 artışı yapar, inflamasyonu azaltır. Siptroth ve ark yaptığı 272 tip 2 diyabetli (T2DM) hasta ile 674 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı çalışmada T2DM hastalarda mikrobiyal alfa çeşitlilikte (hem tür sayısını, hem de türlerin dağılım dengesini değerlendirerek mikroorganizma çeşitliliğini ölçer) anlamlı bir azalma olduğu, özellikle bütirat üreten bakterilerde belirgin bir düşüş olduğu gösterilmiştir.

Bağırsak mikrobiyotası (özellikle Clostridium, Enterococcus, Bifidobacterium gibi bakteriler), safra asitlerini sekonder safra asitlerine dönüştürür. Bu safra asitleri TGR5, FXR, VDR, PXR gibi reseptörleri aktive ederek GLP-1 artışı, GLUT4 aktivasyonu sağlar.

T2DM hastalarda 7α-dehidroksilaz aktivitesi azalır, sekonder dönüşüm yavaşlar ve primer safra asitleri genellikle daha yüksek seviyelerde bulunur. Yapılan bir çalışmada probiyotik ile bütirat ve UDCA seviyelerinin arttığı ve bunun glisemik kontrolle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artan bütirat düzeyi ile HbA1c düzeylerinde azalma arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Bu da bize probiyotiklerin sadece bakteriyel kompozisyonla

değil, metabolitleri aracılığı ile glisemik kontrolü etkilediğini göstermektedir. Triptofan metabolitleri de diyabet patogenezinde rol oynamaktadır. Triptofan esansiyel bir amino asit olup mikrobiyota tarafından indol derivelerine (İndol-3 laktat, indol-3 propionik asit, indol-3 asetaldehit) çevrilir. Bu metabolitler yağ akümülasyonu, inflamasyon, kan şekeri, iştah ve gastrit motilitede azalmayı sağlar. Trimetilamin N-oksit (TMAO) düzeylerinin de özellikle hayvansal gıdadan zengin beslenenlerde arttığı ve bu durumun insülin resistansı, bozulmuş glukoz toleransı ve inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Metforminin hayvan çalışmalarında TMAO düzeylerini azalttığı gösterilmiş olup gelecekte diyabet tedavisinde terapötik bir hedef olabileceği öngörülmüştür. Imidazol propiyonat ise prediyabet ve T2DM'de artış gösteren ve insülin sinyalini mTORC1 aracılığıyla bozan yeni nesil mikrobiyal metabolitlerden biridir. Bu nedenle ImP, hem tanısal bir erken biyobelirteç, hem de gelecekte mikrobiyota temelli tedavilerin hedefi olabilir.

Diyabet tedavisinde probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler, fekal mikrobiyota transplantasyonu, bakteriyofajlar ve mikrobiyota hedefli ilaçlar araştırılmaktadır.

Probiyotiklerle ilgili yapılan çalışmalar tablo 1'de özetlenmiştir.

No	Suş	Method	Doz	Önerilen Mekanizmalar	Fizyolojik Değişiklik	Ana Mikrobiyota Değişikliği
1	Lactobacillus paracasei L14	HFD/STZ, Sprague-Dawley sıçanı, T2DM	Günde 10^{10} CFU, 12 hafta	dısbiyozisi↓; β-hücre koruması; oksidatif stres ↓,; inflamasyon↓	↓ FBG; İR ve dislipidemi düzeldi	↑ norank_f_Muribaculaceae; ↓ Lachnospiraceae_NK4A136_group, Turicibacter, Ruminococcus_torque s grubu
2	Bifidobacterium longum D098	HFD/STZ, C57BL/6 J, T2DM	Günde 10^{8} CFU, 3 hafta	Bütirat düzeylerini artırdı; inflamasyonu azalttı; insülin direncini iyileştirdi	↓ FBG; ↓ HbA1c; ↑ İnsülin ve leptin	↑ Bütirat üreten bakteriler
3	Lactobacillus rhamnosusLRa05	HFD/STZ, Kunming fareleri, T2DM	Günde 10^{9} CFU, 6 hafta	Glukagon aracılıklı sinyal yollaklarını düzenledi; mikrobiyotayı yeniden şekillendirdi	↓ FBG; ↑ GLUT2; IR ve inflamasyon azaldı	↑ Firmicutes/Bacteroidetes; ↑ Akkermansia, Parabacteroides
4	Lactobacillus plantarum Probio-093, 095	HFD/STZ, C57BL/6 J, T2DM	Günde 10^{8} CFU, 8 hafta	Mikrobiyota disbiyozisini düzenledi; α-glukosidaz ve α-amilaz enzimlerini inhibe etti	↓ FBG; ↓ vücut ağırlığı; ↓ glukozidaz aktivitesi	↑ Actinobacteria, ↓ Prevotella, Deferribacteres
5	Lactobacillus fermentum CECT5716	HFD, C57BL/6 J, T2DM	Günde 5×10^{8} CFU, 11 hafta	Bağırsak bariyerini korudu; inflamasyon azaltı; adiponektin ekspresyonunu artırdı	↓ OGTT; ↓ LPS; IR ve dislipidemi azaltı	↑ Firmicutes/Bacteroidetes ↑ Akkermansia, ↓ Clostridium spp.
6	Lactobacillus GG	30–60 yaş, T2DM, n= 34	Günde 10^{9} CFU, 8 hafta	Mukus üretimini artırarak bağırsak bariyerini korudu	↓ FBG; ↓ vücut ağırlığı; ↑ Muzin gen ekspresyonu	-
7	Çoklu suş probiyotik	30–70 yaş, T2DM, n= 136	3×10^{10}/gün CFU, 12 hafta	Lactobacillus ve Bifidobacterium destekledi	↓ FBG ve HbA1c; ↓ HOMA-IR; ↑ İnsülin	↑ Lactobacillus, Bifidobacterium
8	Çoklu suş PB+ Metformin	≥18 yaş, T2DM ve pre-T2DM, n=60	5×10^{10}/günCFU, 12 hafta	Bütirat sekresyonu↑,	Plasebo ile anlamlı fark yok, met grubunda ↓ FBG; ↓ HbA1c; IR↓	↑ Bifidobacterium, ↑ Akkermansia, ↓ Clostridium hathewayi
9	Akkermansia muciniphila	HFD/STZ, SD sıçanları, T2DM	Günde 10^{9} CFU, 4 hafta	İnflamasyonu ve oksidatif stresi azaltı, self-recovery	↑ GLP-1, PYY; ↓ LPS, FBG	↑ Actinobacteria, ↓ Verrucomicrobia
10	Faecalibacterium prausnitzii	db/db fare, T2DM	Günde 5×10^{9} CFU, 4 hafta	Bütirat üretimi, bağırsak bariyerini yapılandırma	↓ LPS; ↑ ZO-1	↑ Akkermansia muciniphila, ↑ Firmicutes/Bacteroidetes

Ayrıca 33 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde etkinliğin tedavi süresi ve kullanılan suşa göre değişkenlik gösterdiği bulunmuştur. Üç ay üzeri kullanımda glisemik parametrelerde %83 iyileşme gösterilirken, 3 aydan kısa kullanımda bu oranın %60 olduğu, iki veya daha fazla cins içeren çoklu probiyotiklerin (Lactobacillus ve Bifidobacterium) ve günde 4.0×10^{10} CFU kullanımının daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) sağlıklı bireyden fekal örneğin alınarak oral kapsül, nazogastrik tüp veya kolonoskopi aracılığıyla transferi ile mikrobiyota modifikasyonu yapılmasıdır. Yapılan bazı çalışmalarda FMT ile mikrobiyota kompozisyonunda değişiklik oluştuğu, glukoz metabolizmasında olumlu etkilerinin olduğunu; açlık ve tokluk kan şekeri, HbA1c azalma, LDL, ürik asit sevilerinde düşüş sağladığı gösterilirken, bazı randomize çalışmalarda anlamlı değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir. Fekal virom transplantasyonu (FVT) yapılan farelerde, bir çalışmada Clostridia sınıfında artış, lipid düzeylerinde iyileşme sağlamıştır. FMT sonrası sıklıkla gaz, şişkinlik, abdominal kramp, bağırsak alışkanlıklarının değişmesi gibi gastrointestinal sistem yan etkileri gözlenmiştir. FMT materyalinin, çok bileşenli karmaşık bir yapıya sahip olması ve bireyler arası değişkenlik göstermesi, dışkının temini, hazırlanması ve transferi ile ilgili problemler, uygun donör seçiminin neye göre yapılacağı gibi sınırlılıkları mevcuttur. Ayrıca FMT'da kalıcı kolonizasyon ve etkinlik sorunları olabilmekte olup, hangi bileşenin terapötik etki sağladığı da net değildir. FMT veya FVT ile birlikte patojenik bakteri, virüs (norovirüs, adenovirüs, SARS-CoV-2), parazit veya antimikrobiyal direnç genleri aktarılabilme olasılığı en önemli kısıtlılığıdır.

Mikrobiyotanın diyabet tedavisinde bir başka kullanımı ise mikrobiyota hedefli ilaçlardır. Bu ilaçlarla antibiyotik olmayan ve halihazırda güvenli olarak kullanılan bazı ilaçların, mikrobiyotayı olumlu etkileyip etmediği test edilmiştir. THIP hidroklorid'in Akkermansia ve Verrucomicrobiaceae gibi mukus parçalayan bakterileri azaltarak, SCFA artırdığı gösterilmiştir. Mesna'nın ise proinflamatuvar bakteri olan Desulfovibrionaceae'yi azalttarak SCFA artırıp, endotoksin üretimini azaltarak oksidatif stres ve kronik inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir.

Son yapılan çalışmalar mikrobiyota temelli immünomodülatör yaklaşımların özellikle tip 1 diyabette hastalığın seyrini değiştirme potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmektedir. AG019 (ActoBiotics), genetik olarak modifiye edilmiş *Lactococcus lactis* kullanılarak geliştirilen ve bağırsak ilişkili lenfoid dokuya (GALT) insan proinsülini (hPINS) ve interlökin-10 (IL-10) iletimini sağlayarak antijen-spesifik immün tolerans oluşturmayı hedefleyen yenilikçi bir oral mikrobiyota temelli tedavi yaklaşımıdır. Yakın

zamanda yapılan faz 1b ve faz 2a klinik çalışmalarda, AG019'un hem monoterapi olarak hem de teplizumab ile kombinasyon halinde güvenli ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Monoterapi uygulanan bireylerde, C-peptid düzeyleri ve insülin ihtiyacının ilk 6 ay boyunca stabil seyrettiği, ayrıca HbA1c düzeylerinin 12. aya kadar korunabildiği bildirilmiştir. AG019'un teplizumab ile kombinasyonunda ise metabolik ve immünolojik yanıtların daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu kombinasyon tedavisi ile HbA1c düzeylerinde ve insülin gereksiniminde azalma sağlanırken, C-peptid yanıtının arttığı veya korunduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kombinasyon tedavisinin antijen-spesifik CD8+ T hücre yanıtlarını modüle ederek daha güçlü bir immün düzenleyici etki oluşturduğu ve regulatuar T hücre yanıtlarını artırdığı rapor edilmiştir.

Bağırsak mikrobiyotasının diyabet patofizyolojisindeki rolü, konak metabolizması, inflamatuvar yanıt ve bağırsak bariyer bütünlüğü üzerindeki etkileri aracılığıyla giderek daha iyi anlaşılmakta ve hastalığın gelişimi ile progresyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Mikrobiyota kaynaklı metabolitler yalnızca diyabetin potansiyel biyobelirteçleri olarak değil, aynı zamanda yeni terapötik hedefler olarak da öne çıkmaktadır. Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik uygulamaları ile fekal mikrobiyota transplantasyonu, hem mikrobiyal kompozisyonun hem de metabolik profilin modülasyonunda umut verici yaklaşımlar sunmakla birlikte, bu yöntemlerin klinik etkinlik ve güvenilirliğinin net olarak ortaya konabilmesi için geniş ölçekli, iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Öte yandan, mikrobiyota hedefli farmakolojik ajanlar ile metagenomik, metabolomik ve transkriptomik gibi ileri omik teknolojiler, diyabet tedavisinde bireyselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlayabilecek yeni bir paradigma sunmaktadır. Bu doğrultuda, bağırsak mikrobiyotasının daha iyi anlaşılması, diyabet yönetiminde daha hedefe yönelik ve etkili stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Referanslar

1. Qin L, Fan B, Zhou Y, Zheng J, Diao R, Wang F, Liu J. Targeted gut microbiome therapy: Applications and prospects of probiotics, fecal microbiota transplantation and natural products in the management of type 2 diabetes. Pharmacol Res. 2025 Mar;213:107625. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107625. Epub 2025 Jan 26. PMID: 39875017.

2. Wu J, Yang K, Fan H, Wei M and Xiong Q (2023) Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus. Front. Endocrinol. 14:1114424. doi: 10.3389/fendo.2023.1114424

3. McMurdie PJ, Stoeva MK, Justice N, Nemchek M, Sieber CMK, Tyagi S, Gines J, Skennerton CT, Souza M, Kolterman O, Eid J. Increased circulating butyrate and ursodeoxycholate during probiotic intervention in humans with type 2 diabetes. BMC Microbiol. 2022 Jan 8;22(1):19. doi: 10.1186/s12866-021-02415-8. PMID: 34996347; PMCID: PMC8742391.

4. Semo, D., Reinecke, H. & Godfrey, R. Gut microbiome regulates inflammation and insulin resistance: a novel therapeutic target to improve insulin sensitivity. *Sig Transduct Target Ther* 9, 35 (2024). https://doi.org/10.1038/s41392-024-01746-y

5. Keller-Pintér, A., Korcsmáros, T. & Vellai, T. Managing type 2 diabetes: targeting a microbial enzyme as a novel treatment option. *Sig Transduct Target Ther* 8, 444 (2023). https://doi.org/10.1038/s41392-023-01694-z

6. Młynarska, E.; Wasiak, J.; Gajewska, A.; Steć, G.; Jasińska, J.; Rysz, J.; Franczyk, B. Exploring the Significance of Gut Microbiota in Diabetes Pathogenesis and Management—A Narrative Review. *Nutrients* 2024, *16*, 1938. https://doi.org/10.3390/nu16121938

7. Heba M Ismail, Dimuthu Perera, Rabindra Mandal, Linda A DiMeglio, Carmella Evans-Molina, Tamara Hannon, Joseph Petrosino, Sara Javornik Cregeen, Nathan W Schmidt, Gut Microbial Changes Associated With Obesity in Youth With Type 1 Diabetes, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 110, Issue 2, February 2025, Pages 364–373, https://doi.org/10.1210/clinem/dgae529

8. Koh A, Molinaro A, Ståhlman M et al. Microbially Produced Imidazole Propionate Impairs Insulin Signaling through mTORC1 Cell, 2018; 175, 947-961.e17

9. Paquette, S.; Thomas, S.C.; Venkataraman, K.; Appanna, V.D.; Tharmalingam, S. The Effects of Oral Probiotics on Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM): A Clinical Trial Systematic Literature

Review. *Nutrients* 2023, *15*, 4690. doi 10.3390/nu15214690

10.Luqi Qin, Bei Fan, Yixia Zhou et al. Targeted gut microbiome therapy: Applications and prospects of probiotics, fecal microbiota transplantation and natural products in the management of type 2 diabetes. Pharmacological Research Volume 213, March 2025, doi. 10.1016/j.phrs.2025.107625

11.Barone M, Rampelli S, Biagi E, Bertozzi SM, Falchi F, Cavalli A, Armirotti A, Brigidi P, Turroni S, Candela M. Searching for New Microbiome-Targeted Therapeutics through a Drug Repurposing Approach. J Med Chem. 2021 Dec 9;64(23):17277-17286. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01333. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34846885.

12.Mathieu C, Wiedeman A, Cerosaletti K, Long SA, Serti E, Cooney L, Vermeiren J, Caluwaerts S, Van Huynegem K, Steidler L, Blomme S, Rottiers P, Nepom GT, Herold KC; AG019-T1D-101 Trial Investigators. A first-in-human, open-label Phase 1b and a randomised, double-blind Phase 2a clinical trial in recent-onset type 1 diabetes with AG019 as monotherapy and in combination with teplizumab. Diabetologia. 2024 Jan;67(1):27-41. doi: 10.1007/s00125-023-06014-2. Epub 2023 Oct 2. PMID: 37782353; PMCID: PMC10709251.

13.Habibi, Arman et al. Modulation of inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus through gut microbiome-targeted interventions: An umbrella review on meta-analyses. Clinical Nutrition ESPEN, Volume 65, 93 – 104 https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.11.011

TİP 2 DİYABETTE REMİSYON KRİTERLERİ

Prof. Dr. Selvihan Beysel
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyon

Tip 2 diyabet (T2DM) hastaların bazısında glisemi kendiliğinden veya tıbbi veya cerrahi müdahaleden sonra normale dönebilir. Glikoz düşürücü farmakoterapinin kesilmesinden sonra bile, bazı diyabetli hastalarda normoglisemi devam edebilir. Tanıdan sonraki ilk birkaç yıl içinde hatta prediyabet döneminde (HbA1c % 6,0-6,5) remisyon başarısı daha yüksektir.

Etkili kilo kontrolü, T2DM'li tüm kişilere tanıdan hemen sonra uygulanmalıdır. Diyabeti tedavi etmek için obezite ile mücadele etmek gerekir. 10–15 kg'lık sürdürülebilir kilo kaybı sağlayan tüm müdahaleler HbA1c'yi iyileştirir ve beta hücre kapasitesini korur veya düzeltir, böylece remisyona neden olabilir. Remisyon, diyabetik hastalarda karaciğer ve pankreastaki ektopik yağın kaybıyla gerçekleşir. 10 kg'dan fazla kilo kaybı ve 1-2 yıl süren remisyon, vasküler komplikasyonu geciktirebilir.

Remisyon, diyabet süresi az, HbA1c seviyesi düşük ve glikoz düşürücü ilaçlara ihtiyacı az olan T2DM hastalarında görülebilir. Relaps ise kilo alımı gerçekleşen ve zayıf beta hücre rezervine sahip kişilerde olasıdır. Remisyonun sağlanması, kilo kaybından sonra kilo alımını önleyen yaşam tarzı davranışlarını sürdürmek için hastaları motive edebilir.

Tüm glikoz düşürücü ilaçların yokluğunun, HbA1c üzerindeki etkisini analiz edecek kadar bir süre kesilmesinden sonra remisyon tanısı konulabilir.

Diyabet remisyonu ile ilgili konsensus bildirileri (2021)

1. Remisyon, kendiliğinden veya bir müdahaleyi takiben oluşan ve olağan glikoz düşürücü farmakoterapinin yokluğunda ≥ 3 ay devam eden HbA1c < % 6,5'in geri dönüşü olarak tanımlanır. (ADA)
2. ≥ 6 ay (ABCD/PCDS)
3. HbA1c'nin uzun dönem glisemik kontrolün güvenilir bir belirteci olmadığı durumlarda, açlık plazma glikozunun < 126 mg/dl veya CGMS hesaplanan tahmini HbA1c < %6,5 alternatif kriter olarak kullanılabilir.

T2DM'de metabolik kontrolü hedefleyen tedaviler, önemli kilo kaybına neden olmaktadır. Remisyonun sağlandığı durumlar;

- Kilo kaybına yol açan glikoz düşürücü ilaçlar (metformin, GLP1RA, SGLT2i)

- Bariyatrik cerrahi ve endolüminal müdahaleler
- Yoğun davranışsal yaşam tarzı yönetimi

- Erken yoğun diyabet tedavisi (genellikle insülin tedavisi)

Yaşam tarzı yönetimi olan çok düşük kalorili kısıtlamadan sonra, katılımcıların üçte birinden fazlası 8 yıla kadar remisyon göstermiş. Özellikle birinci faz insülin salgılama kapasitesinin restorasyonu, diyabet remisyonu uzatabilir (1). DİRECT çalışmasında etkili kilo yönetimi ile 2 yıl sonra, katılımcılar ortalama 8 kg kilo kaybetmiş ve % 36 remisyon sağlanmış. 5 yılda ise uzatma katılımcıları ortalama 6,1 kg vermiş ve % 13 diyabet remisyonu gözlemlenmiş. 2. yılda remisyonda olan hastaların %26'sı, 5. yılda da remisyonda ölçülmüş (2). Bariyatrik cerrahiden sonra diyabet remisyon oranı 2. yılda %72,3 ve 15. yılda ise %30,4 bulunmuş. Uzun dönem takipte, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon insidansı sırasıyla 20,6 ve 31,7 oranında görülmüş. Bariatrik cerrahi normal bakıma göre, tip 2 diyabetli obez hastalarda daha sık diyabet remisyonu ve daha az komplikasyonla ilişkili olabilir (3). Diyabet tanısından sonrası ilk 2 yıl içinde, kısa süreli yoğun insülin tedavisi ile erken müdahale sayesinde sürdürülebilir ilaçsız diyabet remisyonu sağlanmış. Yoğun insülin tedavisi, glukotoksisite ve inflamasyonun azalması ile beta hücresinde yeniden farklılaşmaya izin vererek geçici remisyon sağlar (4). Erken kısa dönem yoğun insülin tedavisi ile birlikte GLP1RA eksenatid kullanımı, yeni teşhis konmuş T2DM hastalarının yarısında 1 yıla kadar ilaçsız glisemik remisyonu indüklemiş; ancak bu etki ilaç kesilmesiyle 1 ve 2 yıllık takipten sonra ortadan

kalkmış (5). Look Ahead Research Group çalışmasında, kilo kaybına odaklanan yoğun yaşam tarzı müdahalesi, tip 2 diyabetli obez yetişkinlerde kardiyovasküler olay oranını azaltmamış (6).

Glikoz düşürücü tedaviler başka amaçlarla da kullanılabilir. Kalp yetmezliği veya böbrek koruması için SGLT2i, kardiyovasküler riskin azaltılması veya kilo kaybı için GLP1RA kullanılabilir. Bazı kilo verme ilaçları (orlistat) glikoz düşürücü olarak endike değildir. Remisyon tanısı için hiperglisemiyi yönetmek olmayan tedavilerin kesilmesine gerek yoktur.

Diyabet remisyonun sürekli izleminde; diyabetik komplikasyonu belirleyen rutin testler ile birlikte remisyonun uzun vadede devam edip etmediğini belirleyen testler yılda bir kez yapılmalıdır. Sağlıklı yaşam tarzına sürekli dikkat etmek önemlidir. Kilo alımını veya hiperglisemiyi güçlendiren terapilerden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yaşam tarzı müdahalesi ile 6 ay, cerrahi müdahale ile 3 ay, farmakoterapi kesilmesi ile 3 ay sonra remisyon tanısı konulup takip edilir.

Diyabetli kişiler ve sağlık çalışanları arasında remisyonun mümkün olduğu konusunda farkındalık sağlanırsa, daha erken müdahale olasıdır. Remisyonun devam etmesindeki en büyük zorluk, uzun vadeli kilo kaybının sürdürülebilmesi ve diyabetli kişilerin tercihlerine veya ihtiyaçlarına göre maliyet-etkin yaklaşımların uygulanmasıdır. İlaçsız remisyon sağlama çabasıyla; daha fazla kilo kaybı, daha iyi diyabet kontrolü ve klinik risklerde azalmayı sağlayan farmakoterapinin geciktirilmesi, herkes için uygun olmayabilir.

Kaynaklar:

1. Long-term remission of type 2 diabetes after very-low-calorie restriction and related predictors, Frontiers in Endocrinology 2022.
2. 5-year follow-up of the randomised Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) of continued support for weight loss maintenance in the UK: an extension study, Lancet Diabetes Endocrinol 2024.
3. Association of Bariatric Surgery With Long-term Remission of Type 2 Diabetes and With Microvascular and Macrovascular Complications, JAMA 2014.
4. Predictors of sustained drug-free diabetes remission over 48 weeks following short-term intensive insulin therapy in early type 2 diabetes, BJM Diabe Res Care, 2016.
5. Effect of exenatide after short-time intensive insulin therapy on glycaemic remission maintenance in type 2 diabetes patients: a randomized controlled trial.
6. Look Ahead Research Group (2013) Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes.

DİABETES MELLİTUS YÖNETİMİNDE YENİ PARAMETRELER VE BİYOBELİRTEÇLER

Taner Bayraktaroğlu[1], Kemal Karagözoğlu[2]
1-Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Obezite ve Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi, Zonguldak
2- Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak

Özet

Diabetes mellitus, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen karmaşık ve çok yönlü bir hastalıktır. Etkili bir şekilde yönetilmesi, altta yatan mekanizmalar, bireysel hasta profilleri ve komplikasyonları kapsamlı bir şekilde anlaşılmayı gerektirir. Yönetim stratejileri, glisemik kontrolü değerlendirmek ve tedavi kararlarını bilgilendirmek için kan şekeri seviyeleri ve HbA1c gibi geleneksel biyobelirteçlere dayanmıştır. Biyoteknoloji ve moleküler biyolojideki gelişmelerle diyabet yönetiminde devrim yaratabilecek yeni biyobelirteçler ortaya çıkmaktadır. Bu biyobelirteçler, erken teşhisi geliştirmeyi, tedavi planlarını kişiselleştirmeyi ve uzun vadeli sonuçları iyileştirmeyi vaat etmektedir.

GİRİŞ

Diabetes mellitus, çok faktörlü ve karmaşık bir hastalık olması nedeniyle geleneksel tanı, tedavi, takip ve komplikasyonların yönetiminde açlık kan şekeri ve glikozile hemoglobin (HbA1c) hassasiyetinin yetmediği düşünülmektedir. Hastalığın giderek artan sıklığı, etkilediği kişi sayısı ve komplikasyonların ciddiyeti bakımından global ölçekte bir sağlık sorunu olması nedeniyle tanı ve tedavi sürecinde yeni arayışlara her zaman yönlendirmiştir.

Teknoloji ve bilişim dünyasında gelişmelerle diabetes mellitus yönetiminde sürekli glikoz monitorizasyonu parametreleri ve otomatik insülin iletim sistemleri metabolik kontrolü ve diyabetle yaşamı kolaylaştırmıştır (1,2). Ayrıca diabetes mellitus için farklı yeni moleküler belirteçler adiponektin (3, 4), C-reaktif protein (CRP) (5 - 7), seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) (8, 9), leptin (10, 11), lösin, izolösin, valin (12), kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) (13 - 15), açilkarnitin (16), fruktozamin (1-amino 1 –deoksi früktoz) (17, 18), glikozile albümin (19, 20), mikro RNA'lar (MicroRNA-375, MicroRNA-126, MicroRNA-7a) (21 – 25) genetik belirteçler TCF7L2 geni (26 - 28), obezite ile ilişkisiyle bilinen FTO geni (29, 30), birinci saat plazma glikozu (31), Trigliserit-Glikoz (TyG) İndeksi (32 - 35) ve TG/HDL-C oranı (35), plazma Aterojenik İndeksi(AIP) (36, 37) öne çıkanlardır. Bu yazıda diabetes mellitus yönetiminde güncel yeni parametreler, yeni biyobelirteçler, diabetes mellitusun yönetiminde potansiyeline ilişkin güncel bilgiler incelenmiş ve güncel bir bakış açısı sunulmaktadır.

SÜREKLİ GLİKOZ MONİTÖRİZASYONU (SGM)

Sürekli Glikoz Monitörizasyonu sistemleri cilt altına yerleştirilen küçük bir sensör yardımıyla interstisyel sıvıdan sık bir şekilde glikoz ölçümü yapmayı sağlar. Glisemik değişkenliği ve hipoglisemik olayları daha kolay yakalayabilme imkanı sunar. Kullanıcıları yüksek ve düşük seviyeler konusunda uyarıp insülin dozlarında, diyette ve aktivite seviyelerinde proaktif ayarlamalar yapılmasını sağlar (1, 2).

Endikasyonlarını, yoğun insülin tedavisi alan tüm diyabetli hastalar, sık ve/veya ciddi hipoglisemi yaşayan, gece hipoglisemisi olan, hipogliseminin farkına varamama durumu olan hastalar, aşırı glukoz değişkenliği olan hastalar, gebe veya gebelik planlayan ve insülin kullanan hastalar oluşturmaktadır ve sürekli glukoz ölçüm sistemleri kullanılmaktadır (1,2).

Cihazlarda kullanılan terimler 10 parametre ile standardize edildikten sonra, tüm SGM sistemlerinde kafa karışıklığını önlemek için belirli hedeflerin kullanımı önerilmiş ve daha sonra rapor olarak sunulmuştur (1):

- Cihazın önerilen kayıt aldığı gün sayısı 14 gündür. 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.

- Cihaz, takılı olduğu süredeki cilt altı doku ortalama glukoz düzeyini mg/dl cinsinden verir.

- Glukoz yönetim göstergesi ("Glucose management indicator"-GMI), tahmini HbA1c yerine önerilen ve SGM sisteminden ortalama glukozdan bir formülle hesaplanan göstergedir.

- Glisemik değişkenlik; Kan glukoz düzeylerinin gün içerisinde iniş ve çıkışları, bunların sıklığı ve süresi ile belirlenen bir parametredir. Glisemik değişkenlik düzeyinin diyabet komplikasyonlarının gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

- Varyasyon katsayısı ("Coefficient of variations"-CV) ≤%36 hedeflenmelidir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda hipoglisemi riski olan kişilerde ek önlemler almak kaydı ile glisemik değişkenlik hedefi <%33 olarak önerilmektedir.

- Hedef aralıkta geçirilen süre (HGS)-"Time in range", TIR) hedeflenen glukoz (70-180 mg/dL) aralığında geçirilen sürenin yüzdesini tanımlamaktadır (örneğin, %70-80).

- Hedef altındaki süre (HAS)-"Time below range" (TBR) hedef değerin (70 mg/ dL) altında geçirilen süreyi tanımlamaktadır.

- Hedef üstündeki süre (HÜS)-"Time above range" (TAR) hedef değerin (180 mg/ dL) üzerinde geçirilen süreyi tanımlamaktadır. HAS ve HÜS; seviye 1 ve seviye 2 şeklinde ifade edilmektedir.

Sistem teknolojisinin hızla gelişmesi ile daha uzun süreler takılabilen, daha doğru sonuçlar veren, insülin pompaları ve akıllı cihazlarla entegrasyon sağlayabilen ve kalibrasyon gerektirmeyen cihazlar kullanıma girmiştir. Günümüzdeki SGM sistemleri ile her 5-10 sn de bir glukoz değeri ölçülür, farklı cihazlarda 1-2-3- 5 dk'lik glukoz ortalamaları görülür ve toplamda günlük 288-480-720-1440 okuma izlenir. Sensörler markaya bağlı olarak genellikle 7-10-14-15 gün arasında sürekli glukoz izlemi sağlar. İmplante edilebilen SGM sistemi ise 90-180-365 gün kullanılabilen teknolojiye sahiptir. İmplante edilebilir SGM sistemleri, artık kullanıcının üst koluna, cilt altına küçük bir kesi ile yerleştirilir (1, 2).

Tablo-1: Tip 1 veya Tip 2 Diyabetli Yetişkinler ve Yaşlı/Yüksek Riskli Bireyler ve Gebeler İçin Glisemik Kontrolü Hedefleri

Glisemik Kontrol Hedefleri	Tip 1 ve Tip 2 DM	Yüksek Riiskli T1 ve T2 DM	Gebelik T1 DM	Gestasyonel ve T2 DM
>250 mg/dL	<%5	<%10		
>180 mg/dL	<%25	<%50	<%25	<%5
70 – 180 mg/dL	>%70	>%50	>%70	>%90
<70 mg/dL	<%4	<%1	<%4	<%4
<54 mg/dL	<%1	%0	<%1	<%1

Gestasyonel ve tip 2 diyabet için çalışmalar sınırlı sayıda olduğundan glisemik aralıklar arasında geçirilmesi istenen zamana ait hedef yüzdeleri tahmini değerlerdir (Kaynak 1 ve 2'den uyarlanmıştır))

OTOMATIK İNSÜLİN İLETİM SİSTEMLERİ

Otomatik insülin iletim ("automated insulin delivery", AID) sistemleri, kısmen SGM verilerine dayalı olarak insülin uygulamasının otomatik olarak ayarlanmasını sağlayan bir insülin pompası ve entegre işlevli bir SGM cihazından oluşur. Kısmen otomatik sistemler (Hibrit kapalı loop) ve tam otomatik sistemler (Kapalı loop) klinik kullanım için mevcuttur (1, 2, 38, 39,).

Hibrit kapalı loop insülin pompaları, programlanmış bazal oranlara göre her beş dakikada bir mini boluslar halinde sabit bazal insülin vermek yerine, otomatik olarak SGM sonuçları ve hedef glukoz gibi parametreleri kullanan bir algoritma tarafından belirlenen her beş dakikada bir değişken mini bolus (veya bolus olmadan) hızlı etkili insülin verir. Kullanıcının öğün öncesi insülin boluslarını belirlemesi ve uygulaması gerekir. Tam otomatik sistem (tam

kapalı loop) kullanıcının vücut ağırlığına göre insülin pompası kullanımının başlatılmasını sağlar. Sistem bazal oranları SGM verileri ve algoritmaya göre ayarlamaktadır, ayrıca bu sistemde karbonhidrat alımının yalnızca nitel olarak tanımlanması yeterlidir (az, çok gibi). Karbonhidrat sayımına gerek bulunmamaktadır (2). Gelişmiş sistemlerle beş dakikada bir insülin dozu ayarnaır. En büyük avantajı hasta karbohidrat sayımında hata yapsa veya yemek dozunu unutsa bile otomatik düzeltme bolusları yaparak kan şekerini hedef aralıkta tutmasıdır. Akıllı telefonlar üzerinden kontrol edilebilir. Aktif spor yapanlar ve çocuklar için daha çok tercih edilebilir.

Teknolojinin yardımı ile SGM'den alınan glikoz değerlerine dayanarak glikoz seviyelerini 30 dakika önceden tahmin etmek, yüksek ve düşük kan glikozunu önlemeye yardımcı olmak için bazal insülin iletimini otomatik olarak ayarlamak üzere tasarlananlar mevcuttur. Gerektiğinde saatte bir kez otomatik düzeltme bolusları da sağlayabilir. Bu sistemlerde hasta öğünler için bolus insülin yapmaya devam eder. Biyonik Pankreas Sisteminde hasta sadece kilosunu ve öğünün büyüklüğünü (normal, az, çok) girmelidir. Karbonhidrat sayımı, insülin/karbonhidrat oranı gibi karmaşık ayarlar gerektirmez; sistem tüm kararları kendi verir.(2)

MOLEKÜLER YENİ BİYOBELİRTEÇLER

Adiponektin

Yağ dokusu tarafından salgılanan bir hormon olan adiponektin, glikoz seviyelerinin düzenlenmesinde ve yağ asidi parçalanmasında kritik bir rol oynar. Düşük adiponektin seviyeleri, artmış insülin direnci ve tip 2 diyabet riskinin artmasıyla ilişkilidir. Adiponektin seviyelerinin izlenmesi, tip 2 diyabet riski taşıyan bireylerin belirlenmesine ve hastalığın ilerlemesinin izlenmesine yardımcı olabilir (3, 4). Diabetes mellitus gelişimini azalttığı gösterilen tiyazolidinedionların uygulanmasının, vücut ağırlığını etkilemeden serum adiponektin konsantrasyonlarını artırdığı gözlemlenmiştir (40).

C-reaktif protein(CRP)

C-reaktif protein (CRP), tip 2 diyabet (T2DM) ile ilişkilendirilen bir inflamatuar belirteçtir. Yüksek CRP seviyeleri, T2DM patogenezinin önemli bir bileşeni olan sistemik inflamasyonu gösterir. Yüksek CRP seviyeleri, T2DM hastalarında insülin direnci ve kardiyovasküler komplikasyon riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. CRP seviyelerinin ölçülmesi, T2DM'nin erken teşhisinde ve yönetiminde yardımcı olabilir (5 – 7, 41).

Seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG)

Tip 2 DM için potansiyel bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Düşük SHBG seviyeleri, özellikle kadınlarda T2DM riskinin artmasıyla ilişkilidir. SHBG seviyeleri insülin duyarlılığını yansıtır ve metabolik sağlık hakkında fikir verebilir (8, 9)

Leptin

Leptin, hormon enerji dengesini düzenler ve obezitede sıklıkla yükselir. Artan leptin seviyeleri insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir ve bu da diyabetli hastalarda metabolik sağlığı değerlendirmek için potansiyel bir belirteç haline getirir.(10, 11, 42)

Lösin, İzolösin ve Valin

Lösin, izolösin ve valin gibi dallı zincirli aminoasitler, sürekli olarak insülin direnci ve T2DM ile ilişkilendirilmiştir. Bu amino asitlerin yüksek seviyeleri insülin direnci olan kişilerde ve T2DM geliştirme riski yüksek olan kişilerde bulunur. Bu aminoasitler insülin sinyal yollarını bozarak metabolik düzensizliğe katkıda bulunabilir (12).

Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA)

Bağırsak bakterileri tarafından fermantasyon yoluyla üretilen kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), gelişmiş insülin duyarlılığı ve anti-inflamatuar etkilerle ilişkilendirilmiştir. Kan dolaşımındaki KZYA seviyelerinin ölçülmesi, bağırsak mikrobiyomunun diyabetteki rolüne dair bilgiler sağlayabilir (13 - 15).

Açilkarnitin

Yağ asidi metabolizmasındaki ara maddeler olan açilkarnitinler, insülin direnci olan bireylerde ve T2DM 'li kişilerde daha yüksek seviyelerde gözlenmiştir. Bu metabolitler T2DM

patofizyolojisinin temel özellikleri olan mitokondriyal disfonksiyonu ve bozulmuş yağ asidi oksidasyonunu yansıtır. Seramidler ve fosfolipitler dahil olmak üzere belirli lipid türleri, T2DM için biyobelirteç olarak tanımlanmıştır (16).

Fruktozamin (1-amino 1-deoksi fruktoz)

Fruktozamin, Tip 2 DM'de glisemik kontrolü izlemek için alternatif bir yöntemdir ve prediyabet tanısı için potansiyel taşır (17, 18, 43). Bu biyobelirteç, albumin, globulinler ve lipoproteinler dahil dolaşım proteinlerinin glikasyonundan kaynaklanır. Kanda artan glikoz konsantrasyonu, albumine daha fazla afinite ile serum proteinlerine bağlanmayı artırır. Fruktozamin, testten önceki 2-3 hafta boyunca glikoz profilini yansıttığı için T2DM'de HbA1c ile birlikte kullanılabilir. Ancak karaciğer veya böbrek hastalığı gibi albümin seviyelerini etkileyen durumlar, fruktozamin sonuçlarını değiştirebilir. Bu durumlar, hızlı bir protein dönüşümüne yol açarak yanlış düşük fruktozamin seviyelerine neden olur. Ayrıca yaş, cinsiyet ve çevresel değişkenlerden etkilenen bir süreç olan albümin metabolizmasındaki bireysel farklılıklar fruktozamin seviyelerini etkileyebilir. Özellikle hemoglobinopatileri veya HbA1c doğruluğunu etkileyen diğer rahatsızlıkları olan hastalarda faydalı olabilir. Fruktozamin ölçümünde kullanılan analizler yaygın olarak mevcuttur, otomatikleştirilebilir ve oldukça ucuzdur. Ancak, HbA1c'den farklı olarak, farklı fruktozamin analizleri arasında ciddi bir standardizasyon eksikliği vardır. Diyabeti olmayan bireylerde fruktozamin için referans aralığı genellikle 200 - 285 umol/L'dir. 210-340 umol/L arası değerler diyabet takibinde iyi kontrol, 410 umol/L üzeri değerler ise zayıf kontrol olarak değerlendirilmektedir (17, 18, 43).

Glikozile Albümin

Glikozile albümin seviyeleri 2-3 haftalık glisemik kontrol hakkında bilgi sağlar (19, 20). Klinik faydasına rağmen, glikozile albüminin dikkate alınması gereken sınırlamaları vardır. Hipoalbüminemi, karaciğer hastalığı ve inflamatuar durumlar gibi faktörler, farklı laboratuvarlar ve farklı hasta popülasyonları, sonuçların tutarlı bir şekilde yorumlanmasında zorluklar oluşturmaktadır. Normal değer %14 civarındadır ve diyabet hastalarında %17'nin üzerine çıkar. Diyabet hastalarında değerler normalin üst sınırının iki ila beş katına kadar çıkabilir. Diyabet takibinde <%17 iyi kontrol, %17-21 orta derece kontrol ve >%21 zayıf kontrol olarak kabul edilmektedir (19, 20).

MikroRNA

Spesifik miRNA'ların insülin sinyal yolunda protein kodlayan genleri düzenlediği ve insülinle düzenlenen glikoz homeostazını daha da ileri götürdüğü ileri sürülmektedir (21, 44). miRNA ifadesinin değişmesi glikoz metabolizmasını ve insülin salgılanmasını etkileyebilir. Hedef dokunun insüline verdiği yanıtı daha da değiştirebilir ve insülin direncine yol açabilir. Glikoz homeostazını etkileyen çeşitli miRNA'ların pankreas β hücrelerinde, iskelet kaslarında ve serumda ifade edildiği gösterilmiştir (21, 44).

MicroRNA-375

MicroRNA-375, pankreas adacıklarındaki alfa ve β hücrelerinde ifade edilen bir RNA'dır (22, 44). MiRNA-375, insülin homeostazında önemli bir role sahiptir; son çalışmalar, miRNA-375'in ekzositoz yoluyla insülin salgılanmasına yardımcı olan miyotrofin genini (Mtpn) ve fosfatidilinositol 3-kinaz yolunu (PIK3) aktive eden 3'-fosfoinozitid bağımlı kinaz-1 genini (PDK1) hedefleyerek glikoz kaynaklı insülin salgılanmasını baskılayabileceğini göstermiştir. miRNA-375'in düzensizliği bu hedef genleri etkileyebilir ve yollarının inhibisyonuna veya aşırı ekspresyonuna neden olabilir. Tip 2 DM'de miRNA-375 düzeyinde artış, azalmış β hücresi seviyeleriyle örtüşmektedir. Son deneysel araştırmalar, T2DM başlangıcı çin yüksek riskli hasta gruplarında ve T2DM'li birinci derece akrabaları olanlarda miRNA-375 ekspresyonunun yaygınlığının arttığını gözlemlemiştir. Çalışmalardan elde edilen sonuçlar, miRNA-375'in prediyabeti ve T2DM'yi tahmin etmek ve tespit etmek için güvenilir bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Üstelik, miRNA-375'in OGTT, APG ve HbA1c ile pozitif bir ilişki gösterdiği ve prediyabet ve T2DM için önemli bir tanı yeteneği sunduğu görülmüştür. Ancak, sınırlamalar

miRNA-375'in kliniğe dahil edilmesini geciktirmiştir (22, 44,45).. Yüksek riskli gruplarda miRNA-375'in uygun bir biyobelirteç olarak geçerliliğini doğrulamak için farklı demografik özellikleri göz önünde bulunduran daha büyük örnek grupları üzerinde tamamlayıcı araştırmalara ihtiyaç vardır.

MicroRNA-126

Endotel hücrelerinde bol miktarda bulunan küçük bir moleküldür (23, 44). miRNA-126'nın işlevi, VEGF molekülünü düzenlemek ve inhibe etmek için vasküler endotel büyüme faktörü A (VEGF-A) haberci molekülüne bağlanmayı içerir. Anjiyojenik hücre bakımı, düzenlenmesi ve apoptozunda kritik öneme sahiptir. MiRNA düzeyinde azalma, T2DM mikrovasküler komplikasyonlarında rol oynayan kontrolsüz anjiyogeneze yol açabilir.

Liu ve arkadaşlarının (46) yeni teşhis konmuş T2DM hastaları, bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olan hastalar, bozulmuş açlık glukozu (IFG) olan üç hasta grubunda ve sağlıklı bireylerden oluşan bir kontrol grubunda dolaşımdaki miRNA-126 seviyesini değerlendirdiği çalışmada Sonuçlar, T2DM, bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda miRNA-126 seviyelerinde sağlıklı bireylere göre önemli bir azalma olduğunu göstermektedir. Çalışma, miRNA-126 ekspresyonundaki azalmanın artan glukoz ve baskılanmış insülin salgılanmasıyla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (46). Çalışmalardan toplanan veriler, miRNA-126'nın prediyabet ve T2DM'nin erken tanısında öngörücü bir araç olarak uygulanabilirliğini vurgulamaktadır (23, 24, 44, 46).

MicroRNA-7a

Pankreas adacık hücrelerinde bulunur. Diyabetli hastalarda ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında mikrovasküler komplikasyonları olanlarda miRNA-7 varlığına ilişkin önceki araştırmalar, serum miRNA-7'nin aşırı ifade edildiğini ileri sürmüştür (25). Bir çalışmada, T2DM'li hastalar ile komplikasyonları olan T2DM'li hastalarda serum miRNA-7 düzeylerinde sırasıyla 401 ± 34 fmol/L ve 501 ± 82 fmol/L ($p < 0,001$) şeklinde yüksek çıkarken, kontrol deneklerinde ise 176 ± 17 fmol/L şeklinde çok düşük bulunmuştur (47). miRNA-7'nin yukarı düzenlenmesi, insülin reseptör geni (INSR) ve insülin reseptör substratı 2 (IRS-2) gibi belirli genlerin ifadesini baskılayarak insülin sinyal yolunu düzensizleştirir (25, 47)

GENETİK BELİRTEÇLER

Genetik belirteçler, bir bireyin T2DM'ye yatkınlığı hakkında fikir vererek hedefli önleyici tedbirlere olanak tanır. Ancak, tek genetik varyantların tahmin gücü sınırlıdır. Birden fazla genetik varyantın etkilerini bir araya getiren poligenik risk puanları (PRS), risk tahminini iyileştirmede umut vadetmektedir ve klinik uygulama için araştırılmaktadır (26).

TCF7L2 geni ("Transcription factor 7-like 2")

"Transcription factor 7-like 2" varyantları insülin salgılanmasını ve glikoz üretimini etkileyerek Tip 2DM için güçlü bir genetik belirteçtir (27, 28, 48). TCF7L2'de risk alelleri taşıyan bireylerin, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak T2DM geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (48). Bir meta analizde TCF7L2'nin T2DM vakalarının yaklaşık beşte birinde rol oynadığını öne sürmektedir (28).

Obezite ile ilişkisiyle bilinen FTO geni ("fat mass and obesity-associated")

Obezite ile ilişkisiyle bilinen FTO geni T2DM'de rol oynar. FTO'daki varyantlar, T2DM için önemli bir risk faktörü olan artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ile bağlantılıdır (29, 30).

Çözücü Taşıyıcı Aile 30 Üyesi 8 (SLC30A8) geni

ZnT8'i kodlayan, çözücü taşıyıcı aile 30 üyesi 8 ("solute carrier family 30 member 8", SLC30A8) geni, 8q24.11 kromozomunda yer almaktadır (49, 50). İnsülin granül fonksiyonunda yer alan bir çinko taşıyıcısını kodlar. SLC30A8'deki mutasyonlar insülin salgılanmasını bozabilir ve böylece T2DM riskini artırabilir (49, 50).

Plazma 1.Saat Glikozu

Yapılan çalışmalarda diyabeti ve ölüm de dahil olmak üzere ilişkili komplikasyonları tahmin

etmede plazma birinci saat glukozunun (PG), açlık PG'sine, HbA1c ve 2 saatlik PG'ye göre üstün olduğu ifade edilmektedir (31, 50). Uluslararası Diyabet Federasyonuna göre OGTT sırasında normal glukoz toleransı olan kişilerde, yükleme sonrası 1 saatlik PG ≥ 155 mg/dL (8,6 mmol/L) değerinin, risk faktörleri olan bireylerde tip 2 diyabet, mikro ve makrovasküler komplikasyonlar, obstrüktif uyku apnesi, kistik fibrozise bağlı diyabet, metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı ve mortaliteye ilerlemeyi tespit etmede oldukça öngörücü olduğunu ortaya koymaktadır. Birinci saat PG 209 mg/dL (11,6 mmol/L) değeri de tip 2 diyabet tanısı için yeterlidir. Birinci saat PG değeri ≥ 155 mg/dL (8,6 mmol/L) olan kişiler orta düzeyde hiperglisemiye sahip olarak kabul edilir ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmeli ve bir diyabet önleme programına yönlendirilmelidir. Birinci saat PG değeri ≥ 209 mg/dL (11,6 mmol/L) olan kişiler tip 2 diyabete sahip olarak kabul edilir ve tip 2 diyabet tanısını doğrulamak için tekrar test yapılmalı ve daha sonra daha ileri değerlendirme ve tedavi için yönlendirilmelidir (31, 50).

Trigliserid-Glikoz (TyG) İndeksi ve TG/HDL-C oranı

Trigliserid-Glikoz (TyG) İndeksi, insülin direncini değerlendirmede kullanılan parametrelerden biridir (32 – 34). Trigliseritler ve açlık kan şekeri, TyG indeksini hesaplamak için kullanılan iki düşük maliyetli, yaygın laboratuvar göstergesidir. TyG İndeksi; Ln ((açlık plazma glikozu (mmol/L)×18) × (trigliserit (mmol/L)×88,5)/2) ve TG/HDL-c oranı; (trigliserit (mmol/L) ×88,5)/(yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (mmol/L) ×38,67) formülü ile hesaplanır.

Başlangıç TyG indeksi veya TG/HDL-C oranı, prediyabetik bireylerde diyabet riskinin artmasıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (33 - 35). TyG indeksinin diyabet geliştirme riskini değerlendirmede bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. TyG indeksi >8,97 olanların, TyG indeksi <8,21 olanlara göre diyabet olma riski 5,65 kat daha yüksek saptanmıştır. TyG indeks değeri, pankreatik β hücre fonksiyonu ile negatif korelasyon göstermiştir. TyG indeksinin 9,08 kesme değeri, erken β faz hücre disfonksiyonunun oluşumunu belirlemek için kullanılabilirken, 9,20 kesme değeri ileri β faz hücre disfonksiyonunu değerlendirmek için kullanılabilir(32, 52).

Plazma Aterojenik İndeksi(AIP)

Açlık lipid profilinin komponentlerinden olan Trigliserid (TG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) değerlerinin 10 tabanındaki logaritması [log (TG/HDL)] şeklinde kısa sürede elde edilen bir parametredir (36). Altmışbeş yaş üstü kadınlarda diyabet mortalitesiyle anlamlı ilişki bildirilmiştir (36, 37).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Diabetes mellitus yönetimi, takip ve tedavisinde SGMS kullanımıyla hekimin ve hastanın eli güçlenmiş, insülin pompaları ile entegre olabilen sistemlerin de kullanımıyla özellikle hasta için geniş bir konfor alanı açılmıştır. Bu şekilde tedavide daha başarılı sonuçlar elde edilmesine olanak sağlamaktadır.

Yeni biyobelirteçler, bir kısmı pratikte de kullanılarak hastaya daha geniş bir perspektiften bakmayı sağlamaktadır. Bu açıdan mevcut bireysel risk değerlendirme yöntemleriyle doğru bir şekilde tamamlanabilen biyobelirteç yörünge modelleri geliştirmek önemlidir.

Yeni biyobelirteçler, diyabet yönetiminde daha kişiselleştirilmiş ve etkili bir yaklaşıma zemin hazırlamaktadır. Erken teşhis, tedavi kararlarına rehberlik ve hastalık ilerleyişini izlemeye yardımcı, hastalık sonuçlarını ve yaşam kalitesini iyileştirme potansiyeline sahiptir. Araştırmalar devam ettikçe, biyobelirteçlerin doğrulanması ve uygulanmasıyla ilgili zorlukların ele alınması, klinik uygulamada tam potansiyellerini gerçekleştirmek kritik önem taşımaktadır. Diyabet yönetiminin geleceği, bu yenilikçi biyobelirteçlerin gücünden yararlanarak bu karmaşık hastalığa daha özel ve etkili bir yaklaşım sağlayacaktır.

Kaynaklar

1- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle FJ 3rd, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D,

Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019 Aug;42(8):1593-1603. doi: 10.2337/dci19-0028. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31177185; PMCID: PMC6973648.

2- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2025). Diyabet teknolojileri kılavuzu 2025.

3- Yamauchi T, Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. Int J Obes (Lond). 2008 Dec;32 Suppl 7:S13-8. doi: 10.1038/ijo.2008.233. PMID: 19136982.

4- Kretowski A. Assessment of Novel Biomarkers for Early Diagnosis and Prognosis of Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Med Case Rep 2024;8: 303.

5- Fronczyk A, Molęda P, Safranow K, Piechota W, Majkowska L. Increased concentration of C-reactive protein in obese patients with type 2 diabetes is associated with obesity and presence of diabetes but not with macrovascular and microvascular complications or glycemic control. Inflammation. 2014 Apr;37(2):349-57. doi: 10.1007/s10753-013-9746-4. PMID: 24197824; PMCID: PMC3945480.

6- Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Increased CRP: An extended biomarker of microvascular risk in men with type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2019 Nov;33(11):107413. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107413. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31477553.

7- Pleskovič A, Letonja MŠ, Vujkovac AC, Nikolajević Starčević J, Gazdikova K, Caprnda M, Gaspar L, Kruzliak P, Petrovič D. C-reactive protein as a marker of progression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus. Vasa. 2017 May;46(3):187-192. doi: 10.1024/0301-1526/a000614. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28218562.

8- Gyawali P, Martin SA, Heilbronn LK, Vincent AD, Taylor AW, Adams RJT, O'Loughlin PD, Wittert GA. The role of sex hormone-binding globulin (SHBG), testosterone, and other sex steroids, on the development of type 2 diabetes in a cohort of community-dwelling middle-aged to elderly men. Acta Diabetol. 2018 Aug;55(8):861-872. doi: 10.1007/s00592-018-1163-6. Epub 2018 May 29. PMID: 29845345.

9- Muka T, Nano J, Jaspers L, Meun C, Bramer WM, Hofman A, Dehghan A, Kavousi M, Laven JS, Franco OH. Associations of Steroid Sex Hormones and Sex Hormone-Binding Globulin With the Risk of Type 2 Diabetes in Women: A Population-Based Cohort Study and Meta-analysis. Diabetes. 2017 Mar;66(3):577-586. doi: 10.2337/db16-0473. Epub 2016 Oct 10. PMID: 28223343.

10- Wu XY, Song HB, Wang JW. The association between leptin and diabetes: A meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res. 2024 Jul;50(7):1126-1131. doi: 10.1111/jog.15942. Epub 2024 Apr 9. PMID: 38594218.

11- Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. Acta Pharmacol Sin. 2018 Jul;39(7):1176-1188. doi: 10.1038/aps.2018.40. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29877321; PMCID: PMC6289384.

12- Mosley JD, Shi M, Agamasu D, Vaitinadin NS, Murthy VL, Shah RV, Bagheri M, Ferguson JF. Branched-chain amino acids and type 2 diabetes: a bidirectional Mendelian randomization analysis. Obesity (Silver Spring). 2024 Feb;32(2):423-435. doi: 10.1002/oby.23951. PMID: 38269471; PMCID: PMC10827349.

13- Blaak EE, Canfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G, Nauta A, Scott K, Stahl B, van Harsselaar J, van Tol R, Vaughan EE, Verbeke K. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. Benef Microbes. 2020 Sep 1;11(5):411-455. doi: 10.3920/BM2020.0057. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32865024.

14- Mandaliya DK, Seshadri S. Short Chain Fatty Acids, pancreatic dysfunction and type 2 diabetes. Pancreatology. 2019 Mar;19(2):280-284. doi: 10.1016/j.pan.2019.01.021. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30713129.

15- Pham NHT, Joglekar MV, Wong WKM, Nassif NT, Simpson AM, Hardikar AA. Short-chain fatty acids and insulin sensitivity: a systematic

review and meta-analysis. Nutr Rev. 2024 Jan 10;82(2):193-209. doi: 10.1093/nutrit/nuad042. PMID: 37290429; PMCID: PMC10777678.

16- Coker M, Coker C, Darcan S, Can S, Orbak Z, Gökşen D. Carnitine metabolism in diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002 Jun;15(6):841-9. doi: 10.1515/jpem.2002.15.6.841. PMID: 12099395.

17- Koev D, Angelova-Gateva P. Serumniiat fruktozamin--nov pokazatel za kompensatsiiata pri zakharen diabet [Serum fructosamine--a new index of compensation in diabetes mellitus]. Vutr Boles. 1989;28(3):1-6. Bulgarian. PMID: 2672589.

18- Akhetova N, Zhangentkhan A, Bolshakova S, Beissova A. FRUCTOSAMINE VALUES IN MONITORING COMPENSATION AND EFFICACY OF DIABETES MELLITUS TREATMENT. Pol Merkur Lekarski. 2023;51(4):350-357. doi: 10.36740/Merkur202304109. PMID: 37756455.

19- Anguizola J, Matsuda R, Barnaby OS, Hoy KS, Wa C, DeBolt E, Koke M, Hage DS. Review: Glycation of human serum albumin. Clin Chim Acta. 2013 Oct 21;425:64-76. doi: 10.1016/j.cca.2013.07.013. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23891854; PMCID: PMC3795802.

20- Vaishnav MS, Kumari N, Srikanta S, Simha V, Krishnaswamy PR, Balaram P, Bhat N. Albumin Oxidation and Albumin Glycation Discordance During Type 2 Diabetes Therapy: Biological and Clinical Implications. Metab Syndr Relat Disord. 2024 Jun;22(5):372-384. doi: 10.1089/met.2023.0275. Epub 2024 May 2. PMID: 38696648.

21- Li X, Dai A, Tran R, Wang J. Text mining-based identification of promising miRNA biomarkers for diabetes mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jul 25;14:1195145. doi: 10.3389/fendo.2023.1195145. PMID: 37560309; PMCID: PMC10407569.

22- Pierantoni M, Dell'Aira M, Grassilli S, Brugnoli F, Bertagnolo V. MicroRNA 375 and diabetes: A key regulator of β cell function and a promising non-invasive biomarker. World J Diabetes. 2025 Oct 15;16(10):110097. doi: 10.4239/wjd.v16.i10.110097. PMID: 41113501; PMCID: PMC12531694.

23- Barutta F, Bruno G, Matullo G, Chaturvedi N, Grimaldi S, Schalkwijk C, Stehouwer CD, Fuller JH, Gruden G. MicroRNA-126 and micro-/macrovascular complications of type 1 diabetes in the EURODIAB Prospective Complications Study. Acta Diabetol. 2017 Feb;54(2):133-139. doi: 10.1007/s00592-016-0915-4. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27696070.

24- Pishavar E, Behravan J. miR-126 as a Therapeutic Agent for Diabetes Mellitus. Curr Pharm Des. 2017;23(22):3309-3314. doi: 10.2174/1381612823666170424120121. PMID: 28440196.

25- Latreille M, Hausser J, Stützer I, Zhang Q, Hastoy B, Gargani S, Kerr-Conte J, Pattou F, Zavolan M, Esguerra JL, Eliasson L, Rülicke T, Rorsman P, Stoffel M. MicroRNA-7a regulates pancreatic β cell function. J Clin Invest. 2014 Jun;124(6):2722-35. doi: 10.1172/JCI73066. Epub 2014 May 1. PMID: 24789908; PMCID: PMC4038573.

26- Grant SFA. The *TCF7L2* Locus: A Genetic Window Into the Pathogenesis of Type 1 and Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2019 Sep;42(9):1624-1629. doi: 10.2337/dci19-0001. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31409726; PMCID: PMC6702598.

27- Del Bosque-Plata L, Martínez-Martínez E, Espinoza-Camacho MÁ, Gragnoli C. The Role of *TCF7L2* in Type 2 Diabetes. Diabetes. 2021 Jun;70(6):1220-1228. doi: 10.2337/db20-0573. Epub 2021 May 20. PMID: 34016596; PMCID: PMC8275893.

28- Del Bosque-Plata L, Hernández-Cortés EP, Gragnoli C. The broad pathogenetic role of TCF7L2 in human diseases beyond type 2 diabetes. J Cell Physiol. 2022 Jan;237(1):301-312. doi: 10.1002/jcp.30581. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34612510; PMCID: PMC9292842.

29- Amine Ikhanjal M, Ali Elouarid M, Zouine C, El Alami H, Errafii K, Ghazal H, Alidrissi N, Bakkali F, Benmoussa A, Hamdi S. FTO gene variants (rs9939609, rs8050136 and rs17817449) and type 2 diabetes mellitus risk: A Meta-Analysis. Gene. 2023 Dec 15;887:147791. doi: 10.1016/j.gene.2023.147791. Epub 2023 Sep 9.

PMID: 37696421.

30- Hussain M, Waheed A, Elahi A, Mustafa G. Fat Mass and Obesity-Related (FTO) Gene Variant Is a Predictor of CVD in T2DM Patients. J Diabetes Res. 2024 Sep 2;2024:5914316. doi: 10.1155/2024/5914316. PMID: 39257882; PMCID: PMC11383650.

31- Peng M, He S, Wang J, An Y, Qian X, Zhang B, Zhang L, Chen B, Yang Z, Li G, Gong Q; Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study Group. Efficacy of 1-hour postload plasma glucose as a suitable measurement in predicting type 2 diabetes and diabetes-related complications: A post hoc analysis of the 30-year follow-up of the Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Obes Metab. 2024 Jun;26(6):2329-2338. doi: 10.1111/dom.15547. Epub 2024 Mar 15. PMID: 38488254.

32- Mansoori A, Nosrati M, Dorchin M, Mohammadyari F, Derakhshan-Nezhad E, Ferns G, Esmaily H, Ghayour-Mobarhan M. A novel index for diagnosis of type 2 diabetes mellitus: Cholesterol, High density lipoprotein, and Glucose (CHG) index. J Diabetes Investig. 2025 Feb;16(2):309-314. doi: 10.1111/jdi.14343. Epub 2024 Nov 21. PMID: 39569998; PMCID: PMC11786182.

33- Chen B, Zeng J, Fan M, You Q, Wang C, Wang K, Qin M, Xu S. A longitudinal study on the impact of the TyG Index and TG/HDL-C ratio on the risk of type 2 diabetes in Chinese patients with prediabetes. Lipids Health Dis. 2024 Aug 22;23(1):262. doi: 10.1186/s12944-024-02239-1. PMID: 39175004; PMCID: PMC11340070.

34- Er LK, Wu S, Chou HH, Hsu LA, Teng MS, Sun YC, Ko YL. Triglyceride glucose-body Mass Index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals. PLoS ONE. 2016;11(3):e0149731. 10.1371/journal.pone.0149731

35- Sun Y, Wang Z, Huang Z, Hu H, Han Y. The Association between the Triglyceride-to-High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and the risk of Glycemic worsening to Diabetes from prediabetes: a 5-year Cohort Study in Chinese adults. Front Endocrinol. 2022;13:947157. 10.3389/fendo.2022.947157

36- Won KB, Jang MH, Park EJ, Park HB, Heo R, Han D, Chang HJ. Atherogenic index of plasma and the risk of advanced subclinical coronary artery disease beyond traditional risk factors: an observational cohort study. Clin Cardiol. 2020;43(12):1398–404.

37- Won KB, Heo R, Park HB, Lee BK, Lin FY, Hadamitzky M, Kim YJ, Sung JM, Conte E, Andreini D, Pontone G, Budoff MJ, Gottlieb I, Chun EJ, Cademartiri F, Maffei E, Marques H, de Araújo Gonçalves P, Leipsic JA, Lee SE, Shin S, Choi JH, Virmani R, Samady H, Chinnaiyan K, Berman DS, Narula J, Shaw LJ, Bax JJ, Min JK, Chang HJ. Atherogenic index of plasma and the risk of rapid progression of coronary atherosclerosis beyond traditional risk factors. Atherosclerosis. 2021;324:46–51.

38- Moser O, Zaharieva DP, Adolfsson P, Battelino T, Bracken RM, Buckingham BA, Danne T, Davis EA, Dovč K, Forlenza GP, Gillard P, Hofer SE, Hovorka R, Jacobs PG, Mader JK, Mathieu C, Nørgaard K, Oliver NS, O'Neal DN, Pemberton J, Rabasa-Lhoret R, Sherr JL, Sourij H, Tauschmann M, Yardley JE, Riddell MC. The use of automated insulin delivery around physical activity and exercise in type 1 diabetes: a position statement of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Diabetologia. 2025 Feb;68(2):255-280. doi: 10.1007/s00125-024-06308-z. PMID: 39653802; PMCID: PMC11732933.

39- Eckstein ML, Weilguni B, Tauschmann M, et al. Time in range for closed-loop systems versus standard of care during physical exercise in people with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2021;10(11):2445.

40- Maeda, N., Takahashi, M., Funahashi, T., Kihara, S., Nishizawa, H., Kishida, K., ... & Matsuzawa, Y. (2001). PPARγ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. Diabetes, 50(9), 2094-2099.

41- Long, L., Qiu, H., Cai, B., Chen, N., Lu, X., Zheng, S., ... & Li, Y. (2018). Hyperglycemia induced testicular damage in type 2 diabetes mellitus rats exhibiting microcirculation impairments associated with vascular endothelial

growth factor decreased via PI3K/Akt pathway. Oncotarget, 9(4), 5321.

42- Sochein, N.,(2024), Novel Biomarkers in Diabetes Management: Paving the Way for Precision Medicine, Journal of Diabetes Medication & Care (DOI:10.37532/JDMC.2024.7(5).278-280)

43- Gounden V, Anastasopoulou C, Zubair M, Jialal I. Clinical Utility of Fructosamine and Glycated Albumin. 2025 Sep 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan–. PMID: 29262081.

44- Ahmed S, Adnan H, Khawaja MA, Butler AE. Novel Micro-Ribonucleic Acid Biomarkers for Early Detection of Type 2 Diabetes Mellitus and Associated Complications-A Literature Review. Int J Mol Sci. 2025 Jan 17;26(2):753. doi: 10.3390/ijms26020753. PMID: 39859467; PMCID: PMC11765584.

45- Wu X, Li Y, Man B, Li D. Assessing MicroRNA-375 Levels in Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Patients and Their First-Degree Relatives with T2DM. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021 Mar 29;14:1445-1451. doi: 10.2147/DMSO.S298735. PMID: 33824598; PMCID: PMC8018570.

46- Liu Y, Gao G, Yang C, Zhou K, Shen B, Liang H, Jiang X. The role of circulating microRNA-126 (miR-126): a novel biomarker for screening prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Int J Mol Sci. 2014 Jun 12;15(6):10567-77. doi: 10.3390/ijms150610567. PMID: 24927146; PMCID: PMC4100169.

47- Wan S., Wang J., Wang J., Wu J., Song J., Zhang C.-Y., Zhang C., Wang C., Wang J.-J. Increased serum miR-7 is a promising biomarker for type 2 diabetes mellitus and its microvascular complications. Diabetes Res. Clin. Pract. 2017;130:171–179.

48- Fang X, Miao R, Wei J, Wu H, Tian J. Advances in multi-omics study of biomarkers of glycolipid metabolism disorder. Comput Struct Biotechnol J. 2022 Oct 25;20:5935-5951. doi: 10.1016/j.csbj.2022.10.030. PMID: 36382190; PMCID: PMC9646750.

49- Rutter GA, Chimienti F. SLC30A8 mutations in type 2 diabetes. Diabetologia. 2015 Jan;58(1):31-6. doi: 10.1007/s00125-014-3405-7. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25287711.

50- Huang Q, Du J, Merriman C, Gong Z. Genetic, Functional, and Immunological Study of ZnT8 in Diabetes. Int J Endocrinol. 2019 Feb 26;2019:1524905. doi: 10.1155/2019/1524905. PMID: 30936916; PMCID: PMC6413397.

51- Bergman, M., Manco, M., Satman, I., Chan, J., Schmidt, M. I., Sesti, G., ... & Tuomilehto, J. (2024). International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes. Diabetes research and clinical practice, 209, 111589.

52- Kurniawan LB. Triglyceride-Glucose Index As A Biomarker Of Insulin Resistance, Diabetes Mellitus, Metabolic Syndrome, And Cardiovascular Disease: A Review. EJIFCC. 2024 Apr 11;35(1):44-51. PMID: 38706737; PMCID: PMC11063788.

DİYABETLİ BİREYLERDE METABOLİK DİSFONKSİYONLA İLİŞKİLİ STEATOTİK KARACİĞER HASTALIĞI (MASLD) TEDAVİSİ

Prof. Dr. Ziynet Alphan Üç
Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim Araştırma Hastanesi, Uşak

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer (KC) hastalığı (MASLD), artan yaygınlığı ve tip 2 diabetes mellitus (T2D) ile yakın ilişkisi nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Çünkü T2D'li hastaların %42-65'inde steatoz vardır. Eğer MASLD'ye T2D eşlik ediyorsa metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatite (MASH) ilerleme riski de oldukça yüksek olmaktadır. T2D'nin varlığı ve süresi, MASLD'lı kişilerde fibrozise ilerlemenin ve HCC gelişiminin başlıca belirleyicisidir. T2D ve MASLD-MASH olanlarda KC-fibrozisi %30-38 arasında değişmektedir. Yüz otuz altı bin kişide yapılan bir çalışmada, T2D, MASLD'nin HCC gelişimi için en güçlü bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Ayrıca MASLD'li bireylerde T2D geliştirme riskinin iki ila üç kat daha fazla olduğu saptanmıştır.

Yaşam tarzı değişiklikleri MASLD yönetiminin ana unsurlarıdır. Bununla birlikte uzun dönem idamede zorluklar yaşanmaktadır. Hem KC sağlığı hem de morbidite ve mortalitenin KC dışı nedenlerinin başında gelen kardiyovasküler hastalıkların (KVH) önlenmesi için başta bazı antidiyabetikler olmak üzere farmakolojik ajanların uygun zaman ve endikasyonda kullanımı önerilmektedir. Zira MASLD, obezite ve T2D, insülin direnci ve lipotoksisite gibi ortak altta yatan patofizyolojik özelliklere sahiptir.

1- Yaşam tarzı değişiklikleri: KC-lipid içeriğini azaltmak için> %5, inflamasyonu iyileştirmek için %7-10, fibrozu iyileştirmek için>%10 kilo kaybı önerilmektedir. Normal kilolu bireylerde vücut ağırlığında %3-5 azalma önerilmektedir. Çok çeşitli diyetler olmakla beraber en çok önerilen Akdeniz diyetidir. Ketojenik diyetlerin etkinliği veya güvenliği konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır. MASLD da aralıklı oruç hakkında data yetersizdir. Uzun vadeli uyum, bireyin tercihleri, klinik, kültürel ve ekonomik özellikleri dikkate alınmalıdır. Şekerlerin ve rafine karbonhidratların, doymuş yağların, aşırı işlenmiş gıdaların ve kırmızı ve işlenmiş etin azaltılması önerilmektedir. Meşrubat tüketimi ile MASLD arasında doz-cevap ilişkisi olduğu ve hf >4 porsiyon tüketimin, MASLD geliştirme riskini %45 artırdığı tespit edilmiştir. MASLD'de kahve tüketiminin KC hasarında iyileşmeler ve gözlemsel çalışmalarda KC ilgili klinik sonuçların azalmasıyla ilişkilendirildiği görülmüştür. Probiyotik tedavisi ALT, AST ve hepatosteatozu azaltmış, ancak çalışmalarda sınırlamalar bulunmaktadır (kısa dönem, küçük örneklem boyutu, KC sonuçlarının sınırlı değerlendirilmesi). Ayrıca haftada 150 dakikanın üzerinde orta şiddette ya da 75 dakikanın üzerinde yoğun içerikli egzersiz programları bu hasta grubu için, European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO) gruplarının 2024 yılında yayınladıkları kılavuz tarafından önerilmektedir. Sınıf II-III obezitesi olan bireylerde ise tüm bunlara ilaveten incretin bazlı kilo kaybettirici ajanlar ve bariatrik cerrahi de yine bu kılavuzun öneri arasında yer almaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar (RCT) ve meta-analizler, diyet veya önemli kilo kaybı olmaksızın sadece egzersizin, MASLD'li bireylerde KC yağlanmasını azalttığını göstermiştir.

2- İnkretin Bazlı Tedaviler: Kardiyometabolik sonuçları iyileştirdiği için T2D ve obezite gibi ilgili endikasyonlar için GLP1RA'larının MASH'de (kompanse siroz dahil) kullanımının güvenli olduğuna dair önemli veriler bulunmaktadır. Diğer hormonlar veya bunların analogları GLP1'in (GIP, glukagon, cagrilintid) anoreksijenik etkilerini güçlendirir veya lipolizi, lipit oksidasyonunu ve enerji harcamasını artırma gibi ek etkilere sahiptirler. Geliştirilmekte olan ikili veya üçlü ko-agonistler, bariatrik cerrahi ile benzer oranda kilo kaybına neden olmaktadır.

<u>MASH için çalışılan yeni ilaçlar arasında</u>;

- Semaglutid başta olamak üzere diğer GLP1RA
- Dual GLP1-GIP (tirzepatid),
- Dual GLP1-glukagon (cotadutid, survodutid, efinopegdutid)

• Triple GLP1-GIP-glukagon (retatrutid, efocipegtrutide) agonistleri yer almaktadır.

Hepsinde KC yağ içeriğinde anlamlı azalma tespit edilmiş olmakla birlikte en yüksek etki kombinasyon preparatlarında olmuştur. Devam eden çalışma sonuçlarına göre MASLD-MASH için endikasyon alması muhtemel ilaçlardır (Şekil-1).

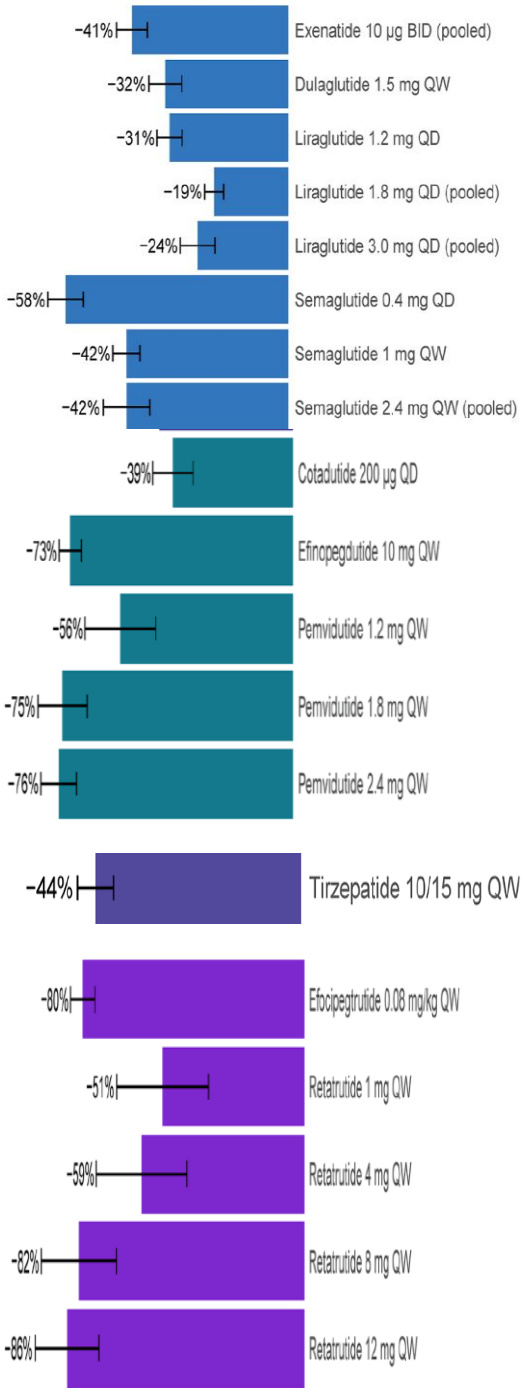
Semaglutid: MASH'de semaglutid ile yapılan 18 aylık plasebo kontrollü bir çalışmada steatohepatitin rezolüsyona uğradığını ancak fibrozda iyileşme olmadığını göstermiştir. Yine MASH ve kompanse sirozlu hastalarda Semaglutid ile yapılan bir faz 2 çalışmada KC fibrozu veya MASH rezolüsyonu üzerinde anlamlı bir etki saptanmamıştır. Ancak KC yağ içeriğinde anlamlı azalma tespit edilmiştir. Yine devam eden faz 3(Essence trial) çalışmasının interim analizlerinde Semaglutid ile plasebo karşılaştırılmış ve fibrozisde kötüleşme olmaksızın steatohepatitde düzelme, steatohepatitde kötüleşme olmaksızın fibrozisde düzelme tespit edilmiş ayrıca non- invaziv KC fibrozis indekslerinde azalma saptanmıştır.

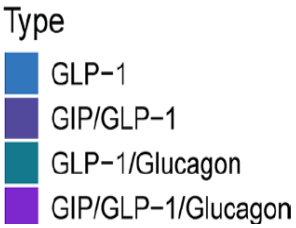
Twincretin (GIP-GLP1RA): Tirzepatid'in T2D'li hastalarda hem KC hem de viseral yağlanmayı azalttığı ve major kilo kaybı sağladığı (bariatrik cerrahiye benzer) gösterilmiştir. Faz II çalışmasında (SURPRASS-3-MRI) steatohepatitin düzelmesine ilişkin ümit verici sonuçlar göstermiştir. Bu çalışmada Tirzepatid insülin degludeg ile karşılaştırılmış ve KC yağ içeriği ve abdominal yağ dokusu üzerine etkileri T2D'li hastalarda değerlendirilmiştir. Tirzepatid anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur. Yine 2024 yılında MASLD'li hastalarda Tirzepatid ile plasebo karşılaştırılmış ve Tirzepatidin tüm formları fibrozisde kötüleşme olmaksızın MASH rezolüsyonuna neden olmuştur.

Dual GLP1-glukagon (GCG) agonistleri (cotadutid, survodutid, efinopegdutid): MASLD'li bireylerde KC steatozisini, KC enzimlerini ve fibroz indekslerini iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu açıdan Semaglutide göre anlamlı olarak daha etkin bulunmuştur. Cotadutid ile yapılan PROXYMO, çalışması biyopsi ile doğrulanmış non sirotik MASH'te fibrozisli hastalarda GLP-1/GCG reseptör ko-agonizminin güvenliği ve etkinliğine dair ön veriler sunarak, bu mekanizmanın MASH'te daha fazla değerlendirilmesini desteklemektedir. Yine pemvidutidin ile plasebo karşılaştırmalı çalışmasında KC yağ içeriği tedavi grubunda anlamlı olarak azalmıştır.

Triple GLP1-GIP-glukagon (retatrutid, efocipegtrutide): Bu ilaçlarla da plaseboya göre KC yağ içeriği anlamlı olarak azalma göstermektedir. Ancak diğer etkileri açısından halen devam eden çalışmaları mevcut olup ümit vaat etmektedirler.

Şekil-1: İnkretin bazlı tedavilerin KC yağ içeriğindeki değişim oranları:





3- Fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF21) Analogları (efruxifermin, pegozafermin): FGF21, yağ dokusu ve KC de dahil olmak üzere enerji metabolizmasında yer alan temel dokularda pleiotropik etkilere sahiptir, yağ asidi oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını uyarır, ayrıca lipid birikiminde ve oksidatif streste azalma sağlar. Uzun etkili rekombinant FGF21 analoğu olan pegozafermin'in erken faz çalışmalarında KC de inflamasyonda iyileşme ve lipid ve glikoz profilinin düzelme saptanmıştır. Faz 2 çalışması fibroziste düzelme olduğunu göstermiştir. Faz 3 çalışmaları devam ediyor.

4- Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonistleri:

Pioglitazon: Non- Sirotik MASH'li yetişkinlerde kullanımı güvenlidir. T2D bireylerde insülin duyarlılığı, glisemik kontrol, serum lipidleri ve KVH önlenmesinde etkindir. KC steatozunu azalttığı saptansada, faz III çalışmalarda steatohepatit ve karaciğer fibrozu üzerinde histolojik etkinliğin gösterilememesi nedeniyle, pioglitazon MASH hedefli bir tedavi olarak önerilmemektedir. Birkaç RCT'de, uzun süreli (3 yıllık) tedaviden sonra fibroz gerilemesi üzerinde net bir etkisi olmaksızın steatohepatitin histolojik özelliklerini iyileştirdiği gösterilmiştir. Ama bu büyük bir faz 3 çalışma ile doğrulanmamıştır. Yan etki profili (kilo alımı, ödem, hemodilüsyon, kemik kaybı ve mesane kanseri riski etrafındaki tartışmalar) MASH için geliştirilmesini sınırlamıştır.

Lanifibranor (pan-PPAR agonist): Pre-klinik çalışmalarda hem anti-inflamatuar hem de antifibrotik özellikler göstermiştir. Büyük bir faz 3 çalışması devam etmektedir.

Çift PPARα/γ agonisti olan **Saroglitazar'ın** insülin direncini, KC yağlanmasını ve KC enzimlerini iyileştirdiği gösterilmiştir ve Hindistan'da T2D ve MASH tedavisi için onaylanmıştır.

5- Metformin: Metforminin tek başına MASH'de histolojiyi iyileştirebileceğine dair bir kanıt yoktur. Bazı çalışmalarda Metforminin ALT de azalma ve insülin duyarlılığını artırıcı etki göstermiştir, ancak bunları yeterince büyük ve iyi yürütülen RCT'ler izlememiştir. Gözlemsel ve vaka kontrol çalışmalarında, T2D ve MASLD ile ilişkili ileri fibroz veya sirozu olan kişilerde metformin'in nakilsiz sağkalımı iyileştirebileceğine ve primer KC ve ekstrahepatik kanser riskini azaltabileceğine dair veriler vardır. Bu nedenle, kompanse sirozu olan kişilerde metformin verilebilmektedir.

6- SGLT2 inhibitörleri: Primer olarak MASH hedefli tedaviler olarak kullanılmasını önermek için yeterli kanıt yoktur; ancak, T2D, kalp yetmezliği ve KBH varsa MASLD'de kullanımı güvenlidir. Kilo kaybı, glukozüri ve yağ kütlesindeki azalmadan kaynaklanmaktadır ve hem viseral hem de abdominal subkutan yağ dokusunda azalmalar tespit edilmiştir. Karaciğer histolojik son noktaları olan kontrollü klinik çalışmalar şu anda mevcut değildir. T2D'de yapılan çalışmalarda (MASLD olan ve olmayan) empagliflozin, dapagliflozin ve licogliflozin ile KC lipid içeriğinde orta düzeyde bir azalma olduğunu göstermiştir.

7-Bariyatrik Cerrahi: Non-sirotik MASLD'li yetişkinlerde KC'e uzun vadeli faydaları olabileceği ve T2D'in remisyonu ve kardiyo-metabolik risk faktörlerini iyileştirilmesiyle ilişkili olduğu için bariyatrik cerrahi uygun endikasyon varsa önerilmektedir. MASLD ile ilişkili kompanse ileri kronik KC hastalığı/kompanse sirozu olanlarda dikkatli bir değerlendirme sonucunda uygun endikasyon varsa kontrollü olarak bariyatrik cerrahi düşünülebilir. Metabolik/bariyatrik prosedürlerin, MASH hedefli tedavi olarak önerilmesi için yeterli veri henüz yoktur. 766 KC biyopsisini içeren 15 çalışmanın analizinde bariyatrik cerrahi steatoz vakalarının %91,6'sında, steatohepatit vakalarının %81,3'ünde ve fibrozis vakalarının %65,5'inde iyileşmeye neden olmuştur.

8- Resmetirom (β-1 selektif TH- beta reseptör agonisti): Tiroid hormon reseptörü beta için selektif olan resmetirom yağ asidi oksidasyonu ve de-novo lipogenezi azaltmaktadır. Ayrıca mitokondriyal biyogenezi artırmakta, plazma LDL-k düzeylerini azaltmaktadır. Resmetiromla steatohepatitde ve fibroziste gerileme olmakta, KC enzimleri ve serum lipitleri de önemli ölçüde azalmaktadır. Glisemik

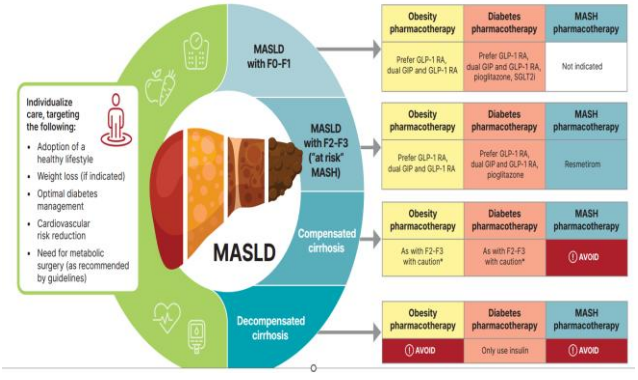
kontrol ve vücut ağırlığı üzerindeki etkiler ise nötrdür. En yaygın yan etkisi; diyare-bulantı-kaşıntı-kusma şeklindedir. Resmetirom tedavisi gören MASLD'li bireyler için histolojik faydaların sürdürülebilirliği, yanıtın bireysel tahmini, karaciğerle ilişkili sonuçlar ve uzun vadeli güvenlikle ilgili veriler şu anda mevcut değildir. Daha uzun süreli tedavinin klinik sonuçları iyileştirip iyileştirmediğini belirlemek için Faz III çalışması devam etmektedir. Ayrıca sirozlu hastalarda da devam eden çalışması mevcuttur. Şu anda sirotik evredeki MASH'li hastalar için MASH hedefli bir farmakoterapi önerilmemektedir (Şekil-2).

- Non-sirotik MASH ile ciddi KC fibrozisi (stage >2) olanlarda Resmetirom düşünülmelidir. (Mart-2024-FDA)
- Non-sirotik MASLD'li hastalarda aşağıdakilerden biri varsa Resmetirom düşünülebilir

a- İleri fibröz
b- Önemli fibrozu olan riskli steatohepati
c- Karaciğerle ilgili olumsuz sonuçlar riski (elastografi veya biyobelirteç tanımlı eşikler ile).

MAESTRO-NASH çalışmasında, MRI-PDFF ile hepatik lipid içeriğinde>%30'luk bir azalma ve SHGB'de %120'lik bir artış, pozitif bir tedavi yanıtıyla ilişkilendirilmiştir. Resmetirom ile özellikle hipofiz-tiroid hormon ekseni üzerindeki etkiler ve SHGB düzeylerindeki artışlar tiroid, gonadal veya kemik hastalıkları açısından yakın takibi gerektirmektedir.

Şekil-2. MASLD Tedavi Algoritması (ADA-2025)



KAYNAKLAR

1-European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024 Sep;81(3):492-542.

2- Castera L, Laouenan C, Vallet-Pichard A, Vidal-Trécan T, Manchon P, Paradis V, Roulot D, Gault N, Boitard C, Terris B, Bihan H, Julla JB, Radu A, Poynard T, Brzustowsky A, Larger E, Czernichow S, Pol S, Bedossa P, Valla D, Gautier JF; QUID-NASH investigators. High Prevalence of NASH and Advanced Fibrosis in Type 2 Diabetes: A Prospective Study of 330 Outpatients Undergoing Liver Biopsies for Elevated ALT, Using a Low Threshold. Diabetes Care. 2023 Jul 1;46(7):1354-1362.

3-Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2021;384(12):1113–1124.

4-Loomba, R.; Abdelmalek, M.F.; Armstrong, M.J.; Jara, M.; Kjær, M.S.; Krarup, N.; Lawitz, E.; Ratziu, V.; Sanyal, A.J.; Schattenberg, J.M.; et al. NN9931-4492 investigators. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: A randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2023, 8, 511–522.

5-Newsome PN, Sanyal AJ, Engebretsen KA, Kliers I, Østergaard L, Vanni D, Bugianesi E, Rinella ME, Roden M, Ratziu V. Semaglutide 2.4 mg in Participants With Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: Baseline Characteristics and Design of the Phase 3 ESSENCE Trial. Aliment Pharmacol Ther. 2024 Dec;60(11-12):1525-1533. doi: 10.1111/apt.18331.

6-Gastaldelli A, Cusi K, Fernandez Lando L, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase SURPASS-3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2022;10(6):393–406.

7-Amjad, W.; Malik, A.; Qureshi, W.; Dennis, B.; Mumtaz, M.; Haider, R.; Jamal, S.; Jaura, F.; Ahmed, A. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors improve liver enzymes in patients with co-existing non-alcoholic fatty liver disease: A systematic

review and meta-analysis. Prz. Gastroenterol. **2022**, 17, 288–300.

8-Harrison SA, Ratziu V, Anstee QM, et al. Design of the phase 3 MAESTRO clinical program to evaluate resmetirom for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2024;59(1):51–63.

9-Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. J Hepatol 2023;78(3):471–478.

10- Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. BMC Med 2019;17(1):95.

11- Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, et al. Effects of mediterranean diet in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, metaanalysis, and meta-regression analysis of randomized controlled trials. Semin Liver Dis 2021;41(3):225–234.

12- Kim D, Murag S, Cholankeril G, et al. Physical activity, measured objectively,is associated with lower mortality in patients with nonalcoholic fattyliver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19(6):1240. 7.e5.

13- Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. Ann Intern Med 2016;165(5):305–315.

14- Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. N Engl J Med 2021;385(17):1547–1558.

15- Gawrieh S, Noureddin M, Loo N, et al. Saroglitazar, a PPAR-a/c agonist, for treatment of NAFLD: a randomized controlled double-blind phase 2 trial. Hepatology (Baltimore, Md) 2021;74(4):1809–1824.

16- Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Desai AP, et al. Long-term metformin use may improve clinical outcomes in diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or compensated cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2019;50(3):317–328.

17- Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, et al. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. J Hepatol 2018;68(3):526–549.

18-Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. Hepatology (Baltimore, Md) 2014;60(6):2008–2016.

19- Nogueiras R, Nauck MA, Tschop MH. Gut hormone co-agonists for the treatment of obesity: from bench to bedside. Nat Metab 2023;5(6):933–944.

20- Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E, Yoneda M, Behling C, Cummings OW, Tang Y, Brouwers B, Robins DA, Nikooie A, Bunck MC, Haupt A, Sanyal AJ; SYNERGY-NASH Investigators. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. N Engl J Med. 2024 Jul 25;391(4):299-310.

21- Ntikoudi, A.; Papachristou, A.; Tsalkitzi, A.; Margari, N.; Evangelou, E.; Vlachou, E. Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and Type 2 Diabetes: Mechanisms, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Interventions. *Diabetology* 2025, *6*, 23.

22- Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. N Engl J Med 2024;390(6): 497–509.

ISBN 978-625-94103-4-0