



17. Baskı (Çevrim içi)

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

**DİABETES MELLİTUS VE
KOMPLİKASYONLARININ
TANI, TEDAVİ VE
İZLEM KILAVUZU
2026**



TEM DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2026

TEM Diyabet Bilimsel Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

Nisan 2026 - ANKARA

ISBN: 978-625-99759-8-6

DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2026

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

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

Bu kılavuzdan kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir.

Atıf için;

TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu - 2026, <https://file.temd.org.tr/Uploads/Publications/guides/documents/diabetesmellitus2026.pdf>, erişim tarihi 28.04.2026



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12, Kızılay 06420, Ankara
Tel. (0312) 425 2072
Faks (0312) 425 2097
<http://www.temd.org.tr>

ISBN: 978-625-99759-8-6

Gözden geçirilmiş 17. Baskı: Nisan 2026 (Güncellenmiş Çevrim İçi Yayın)

bayt

Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

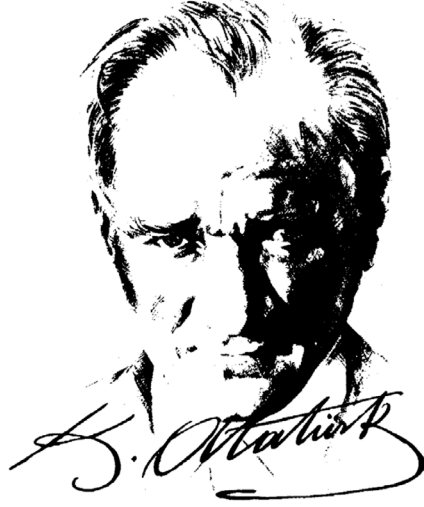
Ziya Gökalp Cad. 30/31

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 431 3062

Faks (0312) 431 3602

www.bayt.com.tr



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

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

OKUYUCULARIMIZIN DİKKATİNE

Bu kılavuzun amacı genel bilgi aktarmaktır. Klinik uygulamada farklı ihtiyaçlar oluşabilir. Takip ve tedavinin sorumluluğu uygulamayı yapan hekime aittir.

TEMĐ diyabet kılavuzu iki yılda bir güncellenmektedir. Kılavuzla ilgili yorum ve önerilerinizi president@temd.org.tr adresine göndermeniz rica olunur.

Saygılarımızla

Yazım Komitesi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	8
SUNARKEN	9
DÜZENLEME KOMİTESİ	10
GÜNCELLEME, YAZIM VE DEĞERLENDİRME KOMİTESİ	10
DAHA ÖNCEKİ BASKILARIN HAZIRLANMASINDA KATKIDA BULUNAN MESLEKTAŞLARIMIZ	11
KANITA DAYALI TIP BİLGİLERİNİN SINIFLANDIRILMASI	14
1. GLİSEMİK BOZUKLUKLARDA TANI, SINIFLAMA VE TARAMA	15
1.1. TANIM	15
1.2. TANI KRİTERLERİ	15
1.3. SINIFLAMA	22
1.4. TİP 1 DİABETES MELLİTUS	22
1.5. TİP 2 DİABETES MELLİTUS	27
1.6. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS	29
1.7. SPESİFİK DİYABET TİPLERİ	30
1.8. TARAMA ENDİKASYONLARI	33
2. DİYABETLİ HASTALARDA STANDART BAKIM İLKELERİ	39
2.1. ANAMNEZ	40
2.2. FİZİK MUAYENE	40
2.3. KONSÜLTASYONLAR	41
2.4. LABORATUVAR İNCELEMELERİ VE RUTİN İZLEM	41
2.5. KOMPLİKASYONLAR	45
2.6. DİYABETLİ BİREYLERDE BAŞLICA KOMORBİD DURUMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	47
2.7. EĞİTİM	48
2.8. DİYABETİN TANI VE TAKİBİNDE RUTİN PARAMETRELER	50
3. DİYABETİ ÖNLEME	53
3.1. TİP 1 DİYABETİ ÖNLEME	53
3.2. TİP 2 DİYABETİ ÖNLEME	56
4. DİYABETLİ HASTALARDA GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ	65
4.1. GLİSEMİK HEDEFLER	65
4.2. EVDE GLUKOZ TAKİBİ (SELF MONITORING OF BLOOD GLUCOSE: SMBG)	70
5. DİYABETTE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ	73
5.1. TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNDE GENEL İLKELER	73
5.2. KARBONHİDRAT SAYIMI TEKNİĞİ	89
6. DİYABETTE EGZERSİZ VE FİZİK AKTİVİTE	95
6.1. GENEL İLKELER	95
6.2. EGZERSİZDE OLASI RİSK VE KOMPLİKASYONLAR	100

7. İNSÜLİN DIŞI ANTİHİPERGLİSEMİK (ORAL ANTİDİYABETİK VE İNSÜLİNOMİMETİK) İLAÇLARIN KULLANIM İLKELERİ	105
7.1. BİGUANİD GRUBU İLAÇLAR	105
7.2. İNSÜLİN SALGILATICI (SEKRETOGOG) İLAÇLAR	107
7.3. TİAZOLİDİNDİON (GLİTAZON) GRUBU İLAÇLAR	108
7.4. ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRÜ GRUBU İLAÇLAR	110
7.5. GLUKAGON BENZERİ PEPTİD-1 RESEPTÖR ANALOGLARI (GLP-1RA)	110
7.6. DİPEPTİDİL PEPTİDAZ 4 İNHİBİTÖRLERİ (DPP4-İ, GLİPTİNLER)	112
7.7. SODYUM GLUKOZ KO-TRANSPORTER 2 İNHİBİTÖRLERİ (GLUKORETİKLER; GLİFLOZİNLER)	113
7.8. KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ANTİDİYABETİK İLAÇLARIN KULLANIMI	114
7.9. MONOTERAPİDE KULLANILAN ANTİHİPERGLİSEMİK İLAÇLARA YANIT	117
7.10. HAZIR ANTİHİPERGLİSEMİK İLAÇ KOMBİNASYONLARI	117
8. İNSÜLİN TEDAVİSİ İLKELERİ	121
8.1. GENEL İLKELER	121
8.2. İNSÜLİN TEDAVİ YÖNETİMİ	126
9. DİYABET TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIM	133
9.1. TİP 1 DİYABETTE GÜNCEL TEDAVİ	133
9.2. TİP 2 DİYABETTE GÜNCEL TEDAVİ	135
10. DİYABET TEKNOLOJİSİ	161
10.1. SÜREKLİ CİLT ALTI İNSÜLİN İNFÜZYONU (İNSÜLİN POMPASI) İLKELERİ	161
10.2. KAPİLLER KAN GLUKOZU ÖLÇÜM CİHAZLARI	167
10.3. SÜREKLİ CİLT ALTI GLUKOZ İZLEM SİSTEMLERİ	168
10.4. YENİ TEKNOLOJİLER	171
11. PANKREAS VE ADACIK TRANSPLANTASYONU	173
11.1. PANKREAS VE ADACIK TRANSPLANTASYONU	173
11.2. DİYABETTE KÖK HÜCRE VE GEN TEDAVİSİ	177
12. DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI	179
12.1. DİYABETİK KETOASİDOZ (DKA)	180
12.2. HİPEROZMOLAR HİPERGLİSEMİK DURUM (HHD)	186
12.3. LAKTİK ASİDOZ (LA)	190
12.4. HİPOGLİSEMİ	192
13. DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI	197
13.1. MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR	197
13.2. MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR	208
14. DİYABETİK AYAK SORUNLARI	231
14.1. DİYABETİK AYAK ÜLSERİNDE ETİYOPATOGENEZ	232
14.2. AYAK ÜLSERİNİN ÖNLENMESİ İÇİN İLKELER	234
14.3. DİYABETİK AYAK ÜLSERİNDE SINIFLAMA	235
14.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME	237
14.5. TEDAVİ	240
14.6. NÜKSTEN KORUMA	243

15. DİYABET VE GEBELİK	247
15.1. PREGESTASYONEL DİABETES	
15.2. GESTASYONEL	
16. DİYABETTE HİPERTANSİYON VE TEDAVİSİ	263
16.1. DİYABETTE HİPERTANSİYONUN NEDENLERİ	263
16.2. HİPERTANSİF DİYABETLİ HASTANIN KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ	264
16.3. DİYABETLİ HASTALARDA KAN BASINCI HEDEFLERİ	265
16.4. TEDAVİ	266
17. DİYABETTE DİSLİPİDEMİ VE TEDAVİSİ	275
17.1. DİYABETİK DİSLİPİDEMİNİN TANIMI	275
17.2. LİPİD HEDEFLERİ	275
17.3. DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİ	277
18. DİYABET VE ÖZEL DURUMLAR	283
18.1. DİYABET VE CERRAHİ	283
18.2. KOLONOSKOPİK İŞLEM UYGULANAN HASTALAR	289
18.3. PET/BT ÇEKİMİ UYGULANAN HASTALAR	290
18.4. TOTAL PARENTERAL VE ENTERAL NUTRİSYON TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALAR	292
18.5. DİYABET VE HASTANEYE YATIŞ	294
18.6. KORTİKOSTEROİD KULLANAN HASTALARDA HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ	298
18.7. YAŞLILARDA DİYABET	299
18.8. DİYABET VE YOLCULUK	302
18.9. DİYABET VE ENFEKSİYON	303
18.10. DİYABETLİLERDE AŞI UYGULAMALARI	306
18.11. DİYABET VE DOĞAL AFET DURUMLARI	309
18.12. DİYABET VE DİNİ GÖREVLER	309
18.13. ÖZEL KOŞULLARDA YAŞAYAN KİŞİLERDE DİYABET BAKIMI	313
19. DİYABET VE KANSER İLİŞKİSİ	315
19.1. EPİDEMİYOLOJİK	
19.2. KANSERLİ HASTADA DİYABET TEDAVİSİ	316
20. DİYABET VE GASTROENTEROHEPATOLOJİ	321
20.1. METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE TİP 2 DİABETES MELLİTUS	321
20.2. DİYABETLE İLİŞKİLİ GASTROİNTESTİNAL SİSTEM SORUNLARI	324
KISALTMALAR	327
EK-1: TÜRKİYE'DE DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR	333
EK-2: LABORATUVAR TESTLERİNİN REFERANS ARALIKLARI	337

Değerli Meslektaşlarım,

Diabetes mellitus, günümüzde yalnızca bireysel bir sağlık sorunu olmanın ötesine geçerek, toplum sağlığını ve sağlık sistemlerini derinden etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de diyabet prevalansının artış eğilimini sürdürmesi, hem diyabet hem de prediyabette erken tanı oranlarının halen istenen düzeylerde olmaması, metabolik kontrol hedef değerlerine ulaşmadaki yetersizlikler, diyabet ve eşlik eden hastalıklara bağlı artan morbidite ile mortalite sıklığı bu alandaki mücadelenin kararlılıkla sürdürülmesi gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun yayınladığı güncel diyabet atlası verilerine göre, 2050 yılı projeksiyonunda 20-79 yaş grubu erişkinlerde ülkemizde diyabet prevalansının %18,6 olması öngörülmektedir. Bu durum, yalnızca ilaç tedavisi ile değil, aynı zamanda önleme stratejilerine de daha fazla odaklanmamız gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır. Sağlıklı yaşam alışkanlıklarının kazandırılması, riskli bireylerin erken dönemde belirlenmesi ve toplum temelli müdahalelerin güçlendirilmesi bu mücadelenin temel taşlarını oluşturmaktadır.

Günümüzde diyabet yönetimi, yalnızca glisemik kontrol ile sınırlı olmayıp, kardiyovasküler hastalık risklerinin azaltılması, böbrek fonksiyonlarının korunması, obezite ile etkin mücadele ve yaşam kalitesinin artırılması gibi çok boyutlu bir yaklaşımı gerektirmektedir. Özellikle yeni farmakolojik tedavi seçenekleri, sürekli glukoz izlem sistemleri, gelişen insülin infüzyon sistemleri ve dijital sağlık uygulamaları diyabet bakımında önemli gelişmeler olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu gelişmelerin etkin bir şekilde uygulanabilmesi için klinik pratiğe doğru ve yaygın biçimde entegre edilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu noktada ise bilimsel veriye dayalı, güncel ve uygulanabilir rehberlerin tüm sağlık profesyonelleri tarafından etkin bir şekilde kullanılması gereklidir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diyabet Bilimsel Çalışma Grubu tarafından hazırlanarak düzenli aralıklarla güncellenen "Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu", ülkemiz koşullarına uygun, kanıta dayalı ve pratik öneriler sunarak sağlık profesyonellerine yol göstermeye devam etmektedir. Kılavuzumuzun 2026 yılı güncellemesi, güncel bilimsel veriler ışığında yeniden gözden geçirilmiş, yeni tedavi yaklaşımları ve teknolojik gelişmeler eklenerek zenginleştirilmiştir.

Bu kılavuzun başta endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzmanları olmak üzere iç hastalıkları uzmanları, aile hekimleri ve diğer disiplinlerde çalışan hekimler, diş hekimleri, hemşireler, tıbbi beslenme uzmanları ve tüm sağlık çalışanları için değerli bir başvuru kaynağı olacağına inanıyoruz. Unutulmamalıdır ki, diyabetle mücadelede disiplinlerarası iş birliği ve ortak akıl başarının temel anahtarlarıdır. Kılavuzun hazırlanmasında ve güncellenmesinde başta Diyabet Bilimsel Çalışma Grubu Başkanı Prof. Dr. Canan ERSOY olmak üzere emeği geçen tüm meslektaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum. Bu kılavuzdan yararlanacak olan tüm sağlık profesyonellerine de çalışmalarında başarılar diliyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Erman ÇAKAL

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı

Değerli Meslektaşlarım,

Diyabet, dünyada ve ülkemizde artan sıklığı, kronik seyri ve oluşturduğu komplikasyonlar ile bireyleri, toplumlari ve sağlık sistemlerini etkilemektedir. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açarak yaşam kalitesini etkileyen, morbidite ve mortaliteyi artıran bu hastalık, erken tanı, etkili tedavi ve düzenli izlem gerektirir. Bu yönüyle diyabet yönetiminin, kanıta dayalı, güncel ve standardize edilmiş yaklaşımlara dayandırılması önemlidir.

Hekimlerin günlük pratiklerinde diyabetli bireylerin tanı, tedavi ve izleminde vermeleri gereken kararların bilimsel veriler ışığında, hasta merkezli ve etkin bir şekilde alınabilmesi için ulusal kılavuzların varlığı büyük önem taşımaktadır. Ulusal kılavuzlar, evrensel bilimsel bilgiyi ülkelerin demografik, sosyokültürel ve sağlık sistemi dinamikleri ile uyumlu hale getirerek klinik uygulamalarda yol gösterici olur. Aynı zamanda farklı basamaklarda hizmet veren hekimler arasında ortak bir dil ve yaklaşım birliği sağlayarak bakım kalitesini artırır.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından hazırlanan Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, güncel bilimsel kanıtlar doğrultusunda oluşturulmuş, ülkemiz koşullarına uyarlanmış kapsamlı bir başvuru kaynağı olarak hazırlanmıştır. Bu kılavuz, hayata geçirildiği ilk günden bugüne diyabetin tanısından tedavisine, komplikasyonların önlenmesinden hasta izlemine kadar geniş bir yelpazede güncel, pratik ve uygulanabilir öneriler sunmayı amaçlamaktadır. Öte yandan, hekimlerin klinik karar süreçlerini destekleyerek daha etkin, güvenli ve standart bir bakım sunulmasına katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2026 yılı güncellemesi her zaman olduğu gibi titizlikle ve diyabet alanında hızla yenilenen güncel bilgiler ışığında hazırlandı. Bu sürece büyük bir özveriyle emek ve destek veren Diyabet Bilimsel Çalışma Grubumuzun değerli üyelerine içtenlikle teşekkür ederim.

Kılavuzumuzun, diyabetle ilgilenen tüm branşlardaki hekimlere ve farklı meslek alanlarındaki sağlık profesyonellerine faydalı bir rehber olmasını diler, saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Canan ERSOY

Diyabet Bilimsel Çalışma Grubu Başkanı

Çalışma grubu olarak bu kılavuzun yazımını başlatan ve uzun yıllar sürdürülmesini sağlayan Prof. Dr. İlhan SATMAN, Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU, Prof. Dr. Candeğer YILMAZ, Prof. Dr. Sema AKALIN ve Prof. Dr. Serpil SALMAN hocalarımıza teşekkür ederiz.

DÜZENLEME KOMİTESİ

Prof. Dr. Canan ERSOY
Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR
Prof. Dr. Gülşah YENİDÜNYA YALIN
Doç. Dr. Murat ÇALAPKULU

GÜNCELLEME, YAZIM VE DEĞERLENDİRME KOMİTESİ*

Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ	Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR
Prof. Dr. Mustafa CESUR	Prof. Dr. Emel ÖZER
Prof. Dr. Erman ÇAKAL	Prof. Dr. Zafer PEKKOLAY
Doç. Dr. Murat ÇALAPKULU	Prof. Dr. Serpil SALMAN
Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN ARSLAN	Prof. Dr. İlhan SATMAN
Prof. Dr. Canan ERSOY	Prof. Dr. Yusuf Alper SÖNMEZ
Prof. Dr. Mustafa Sait GÖNEN	Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN
Prof. Dr. Cem HAYMANA	Doç. Dr. Gülay ŞİMŞEK BAĞIR
Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU	Prof. Dr. Dilek YAVUZ GOGAS
Prof. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM	Prof. Dr. Gülsah YENİDÜNYA YALIN
Prof. Dr. Ayten OĞUZ	Prof. Dr. İlhan YETKİN
Doç. Dr. Arzu OR KOCA	

*Soyadı sırasına göre alfabetik dizin yapılmıştır.

YAZARLARIN ÇIKAR ÇATIŞMASI

‘TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplıkasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2026’ komitelerinde yer alan kişiler, bu kılavuzun hazırlanması, yazılması ve basılması sırasında herhangi bir firma veya grup ile herhangi bir ticari çıkar çatışması içinde bulunmamışlardır.

DAHA ÖNCEKİ BASKILARIN HAZIRLANMASINDA KATKIDA BULUNAN MESLEKTAŞLARIMIZ*

Prof. Dr. Fettah ACIBUCU	Prof. Dr. Cavit ÇULHA	Prof. Dr. Meral MERT
Prof. Dr. Mine ADAS	Prof. Dr. Selçuk DAĞDELEN	Doç. Dr. Türkan METE
Prof. Dr. Sema AKALIN	Prof. Dr. Taner DAMCI	Doç. Dr. Bengüsu MİRASOĞLU
Prof. Dr. Esen AKBAY	Uz. Dr. Fikret DEMİR	Uz. Dr. Ümmü MUTLU
Prof. Dr. Güngör AKÇAY	Doç. Dr. Ferhat DENİZ	Doç. Dr. Mesut MUTLUOĞLU
Doç. Dr. Gamze AKKUŞ	Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ	Prof. Dr. Aslı NAR
Prof. Dr. Şamil AKTAŞ	Prof. Dr. Nevin DİNÇÇAĞ	Prof. Dr. Ayten OĞUZ
Prof. Dr. Müjde AKTÜRK	Prof. Dr. Hatice Sebila DÖKMETAŞ	Doç. Dr. Arzu OR KOÇA
Prof. Dr. Hasan A. ALTUNBAŞ	Prof. Dr. Belgin EFE	Prof. Dr. Zeynep OŞAR SIVA
Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ	Prof. Dr. Gülşah ELBÜKEN	Prof. Dr. Aysin ÖGE
Prof. Dr. Yalçın ARAL	Prof. Dr. Tomris ERBAŞ	Doç. Dr. Mustafa Oral ÖNCÜL
Prof. Dr. Mustafa ARAZ	Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN	Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR
Prof. Dr. Metin ARSLAN	Prof. Dr. Cihangir EREM	Prof. Dr. Emel ÖZER
Doç. Dr. Mehmet AŞIK	Prof. Dr. Canan ERSOY	Doç. Dr. Gökhan ÖZİŞİK
Uz. Dr. Hayati AYAKTA	Prof. Dr. Reyhan ERSOY	Prof. Dr. Mesut ÖZKAYA
Dr. Öğr. Üyesi. Mustafa AYDEMİR	Prof. Dr. Halil Önder ERSÖZ	Prof. Dr. Bilgin ÖZMEN
Prof. Dr. Hasan AYDIN	Prof. Dr. Sibel ERTEK	Dr. Öğr. Ü. Mine ÖZTÜRK
Doç. Dr. Yusuf AYDIN	Prof. Dr. Melek Eda ERTÖRER	Doç. Dr. Ufuk ÖZÜĞÜZ
Prof. Dr. Göksun AYYAZ	Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK	Prof. Dr. Mücahit ÖZYAZAR
Prof. Dr. Ömer AZAL	Prof. Dr. Olcay GEDİK	Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY
Uz. Dr. Afruz BABAYEVA	Doç. Dr. Selda GEDİK ÇELİK	Prof. Dr. Serpil SALMAN
Prof. Dr. Selim BADUR	Prof. Dr. Cumali GÖKÇE	Prof. Dr. Neşe SALTÖĞLU
Diab. Hem. Elif BAĞDEMİR	Prof. Dr. Mustafa Sait GÖNEN	Prof. Dr. Fulden SARAÇ
Prof. Dr. Nazif BAĞRIAÇIK	Doç. Dr. Nurdan GÜL	Uz. Dr. Gökтуğ SARIBEYLİLER
Prof. Dr. Mitat BAHÇECİ	Prof. Dr. Neşe Ersöz GÜLÇELİK	Uzm. Dr. Filiz Mercan SARIDAŞ
Prof. Dr. Okan BAKINER	Prof. Dr. Serdar GÜLER	Prof. Dr. İlhan SATMAN
Prof. Dr. Selçuk BAKTIROĞLU	Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ	Prof. Dr. Füsün SAYGILI
Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI	Prof. Dr. Sadi GÜNDOĞDU	Dr. Öğr. Ü. Hadi SELİMOĞLU
Prof. Dr. Füsün BALOŞ TÖRÜNER	Prof. Dr. Engin GÜNEY	Prof. Dr. Murat SERT
Uz. Dr. Tuğba BARLAS	Doç. Dr. Kağan GÜNGÖR	Doç. Dr. Özlem SOYLUK SELÇUKBİRİCİK
Prof. Dr. Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ	Prof. Dr. Alper GÜRLEK	Doç. Dr. Y. Alper SÖNMEZ
Prof. Dr. Nilgün BAŞKAL	Dr. Öğr. Ü. Hülya HACİŞAHİNOĞULLARI	Prof. Dr. Tümay SÖZEN
Prof. Dr. Firat BAYRAKTAR	Doç. Dr. Cem HAYMANA	Prof. Dr. Numan TAMER
Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU	Uzm. Dr. Erhan HOCAOĞLU	Prof. Dr. Gonca TAMER
Prof. Dr. Fahri BAYRAM	Uz. Dr. Leyla IRAK	Prof. Dr. Refik TANAKOL
Prof. Dr. Dilek BERKER	Doç. Dr. Serhat İŞİK	Doç. Dr. Seher TANRIKULU
Prof. Dr. Erol BOLU	Doç. Dr. Cemile İDİZ	Dr. Öğr. Ü. Sakin TEKİN
Doç. Dr. Ü. Bülent CAN	Prof. Dr. Tamer İLKOVA	Prof. Dr. Tamer TETİKER
Prof. Dr. Selçuk CAN	Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU	Doç. Dr. Melek TEZCAN
Prof. Dr. Soner CANDER	Prof. Dr. Ayşe Nur İZOL TORUN	Prof. Dr. Akın Savaş TOKLU
Prof. Dr. Zeynep CANTÜRK	Prof. Dr. Taylan KABALAK	Prof. Dr. Armağan TUĞRUL
Doç. Dr. Ethem Turgay CERİT	Prof. Dr. Hakkı KAHRAMAN	Prof. Dr. Ercan TUNCEL
Prof. Dr. Mustafa CESUR	Prof. Dr. Züleyha Cihan KARACA	Prof. Dr. Alparslan Kemal TUZCU
Uz. Dr. Meriç COŞKUN	Uzm. Dr. Barış KARAGÜN	Doç. Dr. Y. Alper TÜTÜNCÜ
Prof. Dr. Erman ÇAKAL	Prof. Dr. Ayhan KARAKOÇ	Doç. Dr. Mehmet Ali UÇAR
Prof. Dr. Bekir ÇAKIR	Uzm. Dr. Kadircan KARATOPRAK	Doç. Dr. Alper USLUOĞULLARI
Prof. Dr. Evrim ÇAKIR	Uz. Dr. Hatice KARAKÖSE DOĞAN	Doç. Dr. Ali Rıza UYSAL
Doç. Dr. İlkay ÇAKIR	Prof. Dr. Kubilay KARŞIDAĞ	Prof. Dr. Günalp UZUN
Prof. Dr. Nuri ÇAKIR	Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR	Doç. Dr. Gökhan ÜÇKAYA
Dr. Öğr. Ü. Ramazan ÇAKMAK	Uz. Dr. Bekir KESKİNKILIÇ	Prof. Dr. Kubilay ÜKİNCİ
Dr. Öğr. Ü. Fulya ÇALIKOĞLU	Prof. Dr. Fatih KILIÇLI	Doç. Dr. Muhittin YALÇIN
Uz. Dr. Ayşe Merve ÇELİK	Prof. Dr. Önder KILIÇOĞLU	Uzm. Dr. Müge YAŞAR
Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN	Uz. Dr. Mehmet Sait KOÇ	Prof. Dr. Dilek YAZICI
Prof. Dr. Şevki ÇETİNKALP	Prof. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM	Doç. Dr. Gülşah YENİDÜNYA YALIN
Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ	Prof. Dr. Mustafa KUTLU	Prof. Dr. İlhan YETKİN
Prof. Dr. Ramis ÇOLAK	Prof. Dr. Faruk KUTLUTÜRK	Prof. Dr. Murat YILMAZ
Prof. Dr. Ahmet ÇORAĞCI	Doç. Dr. Ferit Kerim KÜÇÜKLER	Prof. Dr. Candeğer YILMAZ
Prof. Dr. Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ	Uzm. Dr. Hidayet MAMMAZADE	Prof. Dr. Volkan YUMUK

*Soyadı sırasına göre alfabetik dizin yapılmıştır.

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

TEMĐ DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2026'DA YAPILAN DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ

- **Bölüm 1:** Güncel literatür eşliğinde gözden geçirildi.
- **Bölüm 2:** Rutin izlenmesi gereken parametrelere fibrozis-4 (FIB-4) skoru, diyabetik bireylerde başlıca komorbid durumlara cinsel sağlık ve pankreatit konuları ve eğitim ile ilgili öneriler eklendi.
- **Bölüm 3:** Tip 1 diyabetin önlenmesinde "nonfarmakolojik önleme çalışmaları" başlığı ilave edildi. Prediyabetli bireylerde D vitamini replasmanı hakkında güncel bilgiler eklendi.
- **Bölüm 4:** Güncel literatür eşliğinde gözden geçirildi.
- **Bölüm 5:** Güncel literatür eşliğinde gözden geçirildi.
- **Bölüm 6:** Diyabetli bireylerde egzersizin zamanlaması konusuna ekleme yapıldı.
- **Bölüm 7:** Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti grubu ilaçların yan etkileri konusuna arteriyel olmayan anterior iskemik optik nöropati (NAION) ile ilgili bilgi eklendi.
- **Bölüm 8:** Güncel literatür eşliğinde gözden geçirildi.
- **Bölüm 9:** Güncel literatür eşliğinde gözden geçirildi. Bazı tablolar ve şekillerde güncellemeler yapıldı.
- **Bölüm 10:** Sürekli cilt altı insülin infüzyonu bölümü daha ayrıntılı bilgi içerecek şekilde güncellendi. Yeni teknolojiler bölümü gözden geçirilerek güncellendi.
- **Bölüm 11:** Güncel literatür eşliğinde gözden geçirildi.
- **Bölüm 12:** Diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durumda sıvı tedavisi, insülin tedavisi ve potasyum replasmanı bölümleri ve ilgili şekiller güncellendi.
- **Bölüm 13:** Hipertansiyon tedavisi alan diyabetli bireylerde kan basıncı hedefleri, kronik böbrek hastalığı ve mikroalbuminürisi bulunan bireylerde finerenon tedavisi güncel literatür eşliğinde gözden geçirilerek güncellendi.
- **Bölüm 14:** Güncel literatür eşliğinde gözden geçirildi. Periferik nöropati değerlendirmesine Ipswich dokunma testi eklendi.
- **Bölüm 15:** Güncel literatür eşliğinde gözden geçirildi.
- **Bölüm 16:** Diyabetli bireylerde hipertansiyon tedavi algoritması Türk Hipertansiyon Uzlaşa Raporu 2025'e göre güncellendi. Yeni şekil ve tablolar eklendi.
- **Bölüm 17:** Güncel literatür eşliğinde gözden geçirildi. Diyabetli bireylerde kardiyovasküler risk değerlendirmesi ve hedef lipid düzeyleri konusu güncellendi.
- **Bölüm 18:** Güncel literatür eşliğinde gözden geçirildi. Yaşlılarda diyabet konusu detaylandırıldı.

- **Bölüm 19:** Güncel literatür eşliğinde gözden geçirilerek immün kontrol noktası inhibitörleri ve hiperglisemi konusu detaylandırıldı, yaklaşım önerilerini içeren tablo eklendi.
- **Bölüm 20:** Güncel literatür eşliğinde gözden geçirildi. Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı tedavisi kısmı detaylandırıldı.
- **Kısaltmalar, Ek-1 ve Ek-2** gözden geçirilerek gerekli eklemelerle güncellendi.

KANITA DAYALI TIP BİLGİLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

TABLO 1: Bu kılavuzda kullanılan kanıt sistemi

Kanıt Derecesi	Çalışma ve Kanıt Tanımı
A	<ul style="list-style-type: none">❑ Yeterli güçte tasarlanmış, iyi yürütülmüş ve sonuçları genele uyarlanabilir aşağıdaki randomize-kontrollü çalışmalardan elde edilen kesin kanıtlar:<ul style="list-style-type: none">• Çok merkezli çalışmalar• Kalite değerlendirmesi yapılmış meta-analizler❑ Oxford Üniversitesi Kanıtı Dayalı Tıp Merkezi tarafından geliştirilmiş "hepsi ya da hiçbiri" kuralı gibi deneysel olmayan çalışmalardan elde edilen vazgeçilemez kanıtlar❑ Yeterli güçte tasarlanmış ve iyi yürütülmüş aşağıdaki randomize-kontrollü çalışmalardan elde edilen destekleyici kanıtlar:<ul style="list-style-type: none">• Bir veya daha fazla kurumda gerçekleştirilmiş çalışmalar• Kalite değerlendirmesi yapılmış meta-analizler
B	<ul style="list-style-type: none">❑ İyi yürütülmüş, aşağıdaki kohort çalışmalarından elde edilen destekleyici kanıtlar:<ul style="list-style-type: none">• Prospektif kohort ya da kayıt çalışmaları• Kohort çalışmalarının meta-analizleri❑ İyi yürütülmüş, vaka-kontrol çalışmalardan elde edilmiş destekleyici kanıtlar
C	<ul style="list-style-type: none">❑ Yeteri kadar kontrol edilmemiş veya kontrolsüz çalışmalardan elde edilen destekleyici kanıtlar<ul style="list-style-type: none">• Sonuçların doğrulanmasını etkileyebilecek bir ya da daha fazla sayıda majör veya üç ya da daha fazla sayıda minör kusurları olan randomize klinik araştırmalar• Bias olasılığı yüksek (örneğin vaka serisi ile tarihsel kontrol vakalarının karşılaştırılması gibi) gözlemsel çalışmalar• Vaka serileri veya vaka raporları❑ Öneriyi destekleyen kanıtların ağırlığı ile çelişkili kanıtlar
D	<ul style="list-style-type: none">❑ Uzman görüşü ya da kllinik deneyimlere dayanan kanıtlar

GLİSEMİK BOZUKLUKLARDA TANI, SINIFLAMA VE TARAMA

1.1. | TANIM

Diabetes mellitus, rölatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutulumu neden olabilen hiperglisemi ile karakterize bir karbonhidrat (KH) metabolizması bozukluğudur. Sürekli tıbbi bakım gerektiren bu hastalığın yönetiminde akut komplikasyonların ve uzun dönemde hem organ hasarı (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) hem de tedavi maliyetinde artışa neden olan kronik komplikasyonların önüne geçilebilmesi için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır.

Kılavuzun bu bölümünde kanıta dayalı güncel bilgiler ve mevcut uluslararası konsensuslar ışığında, diabetes mellitus tanı, tarama ve sınıflama ilkeleri üzerinde durulacaktır.

1.2. | TANI KRİTERLERİ

1997 yılında geliştirilen ve halen geçerli olan Uluslararası Diyabet Uzmanları Komitesi (International Diabetes Experts Committee: IDEC)'nin kriterleri üzerinde büyük oranda uzlaşya varılmış olmakla birlikte halen kuruluşlar arasında açlık plazma glukozu (APG), 75 g. oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile 2. saat plazma glukozu (2. sa. PG) ve glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) kesim kriterleri bakımından bazı farklılıklar bulunmaktadır. Çeşitli toplumların ileriye dönük çalışmalarının sonuçları göz önünde bulundurulduğunda bu kesim kriterlerinde prediktif değeri daha güçlü olan revizyonlar yapılması gerektiği ortaya çıkmıştır. Bu bağlamda uluslararası ve ulusal organizasyonlar diyabet ve ara hiperglisemik bozukluklarla (prediyabet) ilgili yeni tanı kriterlerini belirleme konusunda çalışmalar yapmaktadır. Burada Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tanı kriterleri üzerinde durulacak ayrıca Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından halen geçerli olan ve aynı zamanda yeni öne sürülen tanı kriterleri sunulacaktır.

A. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus ve prediyabet tanısı; APG (en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen plazma glukoz), 75 g. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasındaki 2. sa. PG düzeyi, HbA1c seviyesi ve klasik hiperglisemi semptomlarının (poliüri, polidipsi, açıklanamayan ağırlık kaybı ya da hiperglisemik kriz) eşlik ettiği durumlarda rastgele PG düzeyleri ile konulabilir. Tanı testlerinin birbirleri ile uyumu yeterli değildir. Bu tetkik sonuçlarından elde edilen değerlerin normalden yüksek ancak diyabet tanısı konulacak seviyenin altında olması topluca "prediyabet" olarak adlandırılır. Prediyabet, kullanılan tanı testine göre APG, OGTT ve HbA1c için sırası ile "Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)", "Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)" ve "Yüksek Risk Grubu (YRG)" ara hiperglisemi kademelerini içerir. Diyabette olduğu

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

	DM	Prediyabet				Ara Hiperglisemi ^A
		İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG	
APG (≥8 sa. açlıkta)	≥126 mg/dL	100-125 mg/ dL ^B	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-	
OGTT 2.sa. PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-	
OGTT 1.sa. PG (75 g glukoz) ^A	≥206 mg/dL ^A					≥155 mg/dL ^A
Rastgele PG	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-	
HbA1c^C	≥%6.5 (≥48 mmol/ mol)	-	-	-	%5.7-6.4 ^D (39-47 mmol/ mol)	

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dL' olarak ölçülür. 'DM' tanısı için tipik DM semptomlarının varlığında APG, OGTT ile 2. saat PG, HbA1c ve rastgele PG gibi dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. ^A 2024 IDF durum raporunda, 75 g glukoz ile OGTT 'de 1. saat PG ≥ 155 mg/dL olması "ara hiperglisemi"; 1. saat PG ≥ 209 mg/dL olması ise ikinci bir test ile doğrulandığı takdirde DM olarak tanımlanmıştır. ^B WHO tarafından BAG kesim değerleri 110-125 mg/dL arasında tanımlanmaktadır. ^C Standardize metodlarla ölçülmelidir. D HbA1c %5,7ñ6,4 (39ñ47 mmol/mol) aralığı ADA tarafından prediyabet olarak tanımlanırken, WHO ve IDF bu aralığı esas olarak diyabet gelişimi açısından artmış risk göstergesi olarak değerlendirmekte ve prediyabet için tanısal bir kriter olarak kabul etmemektedir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.sa. PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin HbA1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu

gibi prediyabette de tanı testlerinin birbirleri ile uyumu oldukça düşüktür. Her bir test farklı fenotipik ve metabolik özellikleri taşıyan bireyleri ayırt etmektedir. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 1.1'de görülmektedir.

Hipergliseminin tipik semptom ve bulgularının olmadığı halde tanı kriterlerinden birinde anormal değer saptanırsa (Tablo 1.2) tanının farklı bir ölçüm yöntemiyle ya da aynı testin farklı bir günde tekrar edilmesiyle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları birbirini desteklemiyor ise sonucu eşik değerinin üstünde çıkan test tekrarlanarak yine yüksek saptanması halinde diyabet tanısı konulmalıdır. Rastgele PG ölçümü günün herhangi bir zamanında açlık ya da tokluk dikkate alınmaksızın yapılan kan glukoz düzeyi ölçümüdür. Diyabet semptomlarının eşlik etmesiyle birlikte rastgele PG ölçümünün 200 mg/dL ve üzerinde olması ile diabetes mellitus tanısı konulabilir.

TABLO 1.2: Diyabet semptomları

Klasik semptomlar	Daha az görülen semptomlar
<ul style="list-style-type: none">• Poliüri• Polidipsi• Polifaji veya iştahsızlık• Halsizlik, çabuk yorulma• Ağız kuruluğu• Noktüri	<ul style="list-style-type: none">• Bulanık görme• Açıklanamayan ağırlık kaybı• İnatçı enfeksiyonlar• Tekrarlayan mantar enfeksiyonları• Kaşınıtı

APG ve HbA1c tanı kriterleri ile diyabet tanısı konulamamış, ancak glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda OGTT yapılır. Tanı için 75 g. glukoz ile standart OGTT yapılması, APG'ye daha duyarlı ve spesifik olmakla birlikte, aynı kişide günden güne

değişkenliğinin yüksek olması, iş yükünü artırması ve maliyetli olması bu testin rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Bununla beraber OGTT'nin hem diyabet tanısında hem de diyabet ve prediyabet taramasında önemli bir rolü vardır. OGTT prediyabet veya diyabetin tespiti için APG'ye göre daha duyarlıdır. Hastalığın aşikâr klinik başlangıcı nedeniyle, tip 1 diyabet tanısı için -çok nadir durumlar dışında- OGTT yapılması gerekmez. KH kısıtlaması OGTT sırasında kan glukoz düzeylerinde yalnızca yüksekliklere neden olabileceğinden OGTT öncesi hastaların üç gün boyunca en az 150 g. KH içeren serbest bir beslenme uygulamaları sağlanmalıdır.

Tanı kriterlerinde belirtilen glukoz eşik değerleri venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Bu nedenle klinikte kullanılan venöz plazmada glukoz ölçüm yöntemleri ile hastaların evde glisemi takibinde kullandıkları kapiller kan glukoz ölçüm yöntemleri arasında fark olduğu unutulmamalıdır. Aşağıdaki formüllerde gösterildiği gibi yöntemler arasında ölçüm farklılığı olup kapiller kan glukoz ölçümleri venöz plazmadan ölçülen glukoz değerine göre biraz daha düşük olma eğilimindedir*. Bu formüllere dayanarak son yıllarda kapiller tam kanda glukoz düzeyini ölçen cihazların PG düzeylerine göre kalibre edilerek kullanılması benimsenmektedir.

Buna göre venöz plazmada 126 mg/dL olarak ölçülen glukoz düzeyi tam kanda ~%11 (112 mg/dL), kapiller kanda ~%7 (118 mg/dL), serumda ise ~%5 (120 mg/dL) daha düşük ölçülür. WHO'ya göre açlıkta kapiller tam kanın glukoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir, ancak toklukta kapiller kanda glukoz düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak %11 daha düşük kabul edilmektedir. Hematokrite (Hct) bağlı olarak bu fark değişir, Hct %55 olan bir kişide fark %15'e yükselir, buna karşılık Hct %30 olan bir kişide fark %8 civarındadır. Geleneksel olarak günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerde açlık ve 2.sa. PG düzeyleri normal, BAG ya da BGT aralıklarında olmasına karşın 2. saatten önceki herhangi bir PG düzeyinin 200 mg/dL'nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bazı araştırmacılar tarafından "Disglisemi" olarak adlandırılan bu tablodaki vakaların, tıpkı aşikâr diyabet gibi takip edilmesi oldukça yaygın kabul gören bir yaklaşımdır.

Bununla birlikte 2024 yılında IDF tarafından yayınlanan durum bildirgesinde yukarıda işaret edilen konu ele alınmıştır. IDF Durum Raporunda, ara hiperglisemi ve tip 2 diyabetin erken tespiti için 75 g. glukoz ile OGTT sırasında yükleme sonrası 1. sa. PG seviyesinin 2. sa. PG'nin yerini alabilecek yeni bir tarama aracı olarak kullanılması önerilmektedir. Buna göre tip 2 diyabet açısından riskli bireylerde 75 g. glukoz ile OGTT yapılarak 1. sa. PG düzeylerinin ölçülmesi ve 1. sa. PG \geq 155 mg/dL bulunan bireylerin "Ara Hiperglisemi" li olarak kabul edilerek yaşam tarzı değişikliği ile diyabet önleme programına alınmaları; 1. sa. PG \geq 209 mg/dL ise ikinci bir test ile tip 2 diyabet tanısı doğrulandıktan sonra diyabet tedavisinin düzenlenmesi tavsiye edilmiştir. IDF tarafından bu önerinin öne sürülmesinde, literatürde mevcut pek çok çalışmada, 75 g. glukoz ile yapılan OGTT'de 2. sa. PG değeri normal olduğu halde 1. sa. PG değerinin 155 mg/dL ve üzerinde bulunmasının kardiyometabolik risk faktörleri ve hedef organ hasarları ile ilişkili olduğunun gösterilmesi etkili olmuştur.

Oral glukoz tolerans testine hazırlık ve testin yapılması

OGTT sırasında dikkate alınması gerekli bazı kurallar aşağıda belirtilmiştir:

*Plazma glukoz (mg/dL) = 0.558 + [20.254 X tam kan glukoz (mg/dL)/18]

Plazma glukoz (mg/dL) = 0.102 + [19.295 X kapiller kan glukoz (mg/dL)/18]

Plazma glukoz (mg/dL) = -0.137 + [18.951 X serum glukoz (mg/dL)/18]

- Testten önce, en az 3 gün yeterli miktarda KH (≥ 150 g/gün) alınmalı ve normal fizik aktivite sürdürülmelidir.
- Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah uygulanır.
- Testten önceki akşam 30-50 g KH içeren bir öğün tüketilmesi önerilir.
- Test öncesinde ve sırasında su içilebilir, ancak çay, kahve gibi içecekler veya sigara içilmesine müsaade edilmez.
- Test sırasında kişinin istirahat halinde olması gerekir.
- KH toleransını bozan ilaçların kullanılması, inaktivite ve akut/kronik enfeksiyon gibi durumlarda OGTT yapılmamalıdır.
- Açlık kan örneği alındıktan sonra standart olarak 75 g anhidroz glukoz (veya 82,5 g glukoz monohidrat) 250-300 mL su içinde eritilip 5 dk. içinde içirilir.
- Glukozlu sıvının içilmeye başladığı an, testin başlangıcı kabul edilir. Bu noktadan 2 saat sonraki kan örneği alınır.
- Glukoz konsantrasyonu hemen ölçülemeyecekse, kan örneğinin sodyum florürlü (1 mL tam kan örneği için 6 mg) tüplere alınması, hemen santrifüj edilerek plazmanın ayrılması ve glukoz ölçümü yapılincaya kadar dondurulması gerekir.

Tanı testi olarak HbA1c

Dünya Sağlık Örgütü'nün, 2011 yılında yayımladığı konsültasyon grubunun raporu sonrasında, tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması ile birlikte HbA1c etkili bir diyabet tanı testi olarak kullanılmaktadır. "Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı" (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Programme) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmiş olması şartıyla HbA1c, diyabet tanısında ilk sıralarda kullanılmaktadır. Test sonuçları anormal saptandığında farklı bir yöntem ile ya da farklı bir günde aynı yöntemin tekrarlanması ile tanı doğrulanmalıdır.

Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: IFCC), ADA, Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (European Association for the Study of Diabetes: EASD) ve IDF'in oluşturduğu IDEC, diyabet tanısı için HbA1c kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. HbA1c, APG ve OGTT ile karşılaştırıldığında ölçüm öncesi açlık gerektirmemesi, günden güne (özellikle stres dönemleri, hastalık ya da diyetdeki değişikliklerle) daha az değişkenlik göstermesi, preanalitik kararlılığının daha iyi olması gibi avantajlara sahiptir. Diğer taraftan belirlenen eşik değerlerde HbA1c sensitivitesinin daha düşük olması, maliyetin daha yüksek olması, bazı gelişmekte olan ülkelerde kolay ulaşılabilmek olmaması, bazı bireylerde HbA1c ile ortalama PG düzeyleri arasındaki korelasyonun sınırlı olması gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Ayrıca bazı HbA1c ölçüm yöntemlerinde hemoglobinin varyantları (hemoglobinopatiler) nedeniyle HbA1c ile PG sonuçları arasında uyumsuzluk görülebilir. Bu durumda diyabet tanısı için interferans yapmayan bir HbA1c ölçüm yöntemi kullanılmalı ya da APG tanı kriteri dikkate alınmalıdır.

Ayrıca eritrosit yaşam döngüsünü hızlandıran orak hücreli anemi, gebelik (özellikle ikinci ve üçüncü trimesterlerde ve postpartum dönemde), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, hemodiyaliz, yakın zamanda kanama geçirilmesi veya kan transfüzyonu yapılması ya da eritropoetin tedavisi, Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome: AIDS) tedavisi gibi durumlar söz konusu ise yalnızca PG

sonuçlarına göre diyabet tanısı konulmalıdır. Hemogloblin varyantlarından bağımsız olarak etnik kökene göre de HbA1c düzeylerinin farklı olabileceği bilinmektedir.

Ulusal (Örn. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması: TURDEP-II) ve uluslararası toplumsal temelli çalışmalar, HbA1c 'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, APG veya OGTT ile tanı alan kişilere göre, metabolik açıdan [vücut ağırlığı, bel çevresi, lipid ve kan basıncı (KB) yönünden] daha olumsuz durumda olduklarını göstermektedir.

Yukarıda bahsedilen TURDEP-II çalışmasında, HbA1c'ye göre "Yüksek Risk Grubu" (YRG: %5.7-6.4; 39-47 mmol/ mol) kategorisinde tanımlanmış grubun metabolik risk profili, "Kombine Glukoz İntoleransı (KGİ = BAG + BGT)" saptanmış grubun risk profiline yakın ölçüde bozulmuş bulunmuştur. Bu durum göz önüne alındığında, testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınması ve tedavi edilmesi, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır.

B. Prediyabet

Plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler "Prediyabet" olarak adlandırılır (IDF, bu kategoriyi "Ara Hiperglisemi" olarak adlandırmaktadır). Buna göre, BGT ve/veya BAG ve/veya YRG saptanan kişilerde prediyabet varlığından söz edilmektedir. Bu faktörler aynı zamanda diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk belirteçleridir ve prediyabet tanılı kişiler kardiyovasküler risk faktörleri açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Tablo 1.1 'den görüleceği üzere, "İzole BAG" için APG 100-125 mg/dL ve 2.sa. PG <140 mg/dL, buna karşılık "İzole BGT" için 2.sa. PG 140-199 mg/dL ve APG <100 mg/dL olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. "BAG + BGT" olarak bilinen durumda ise hem APG 100-125 mg/dL, hem de 2. sa. PG 140-199 mg/dL arasındadır. Bu kategori glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder.

Uluslararası Diyabet Uzmanları Komitesi (IDECO), HbA1c: %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek risk grubunda (YRG) olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Çeşitli toplumlarda ve bu arada Türk toplumunda yapılan çalışmalar (Örn. TURDEP-II çalışması), aslında HbA1c ile YRG kategorisinde olduğu belirlenen bireylerde, glukoz metabolizması bozukluğunun, izole BAG ve izole BGT'den daha ileri ve kombine glukoz intoleransına (KGİ: BAG + BGT) yakın ciddiyette olduğunu ortaya koymuştur. Standart bir yöntemle yapılmış HbA1c testi ile YRG kategorisinde belirlenen kişiler, aşikâr diyabet gelişmesine daha yatkındır ve bu sebeple diyabet önleme çalışmalarına öncelikli olarak dahil edilmelidir. Prediyabet ve diyabet açısından riskli bireylerin, pratik ve düşük maliyetli bir şekilde belirlenmesi amacıyla topluma göre geçerliği kanıtlanmış (valide edilmiş) risk anketlerinden biri (Örn.FINDRISK, Bknz. Bölüm 3 Diyabeti önleme, Tablo 3.1, Tablo 3.2 ya da ADA Risk Anketi) kullanılabilir.

C. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM; gestasyonel diyabet), yani gebelikte ortaya çıkan diyabetin hem anne hem fetüs hem de gebeliğin seyri üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır (Bknz. Bölüm 1.8.3). GDM araştırılması amacıyla gebeliğin 24-28. haftaları arasında tarama ve tanı testleri yapılmaktadır. Geleneksel olarak iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Alternatif olarak 'tek aşamalı' tanı yaklaşımı da uygulanabilir. Gebelikte tanı amaçlı OGTT yapılması gestasyonel diyabetin erken tanısı için mutlaka gereklidir. Böylece annede oluşan glukoz yüksekliği zamanında tespit edilir ve hipergliseminin fetüs üzerindeki zararlı etkilerini engellemek için önlem alınabilir. Aşağıda detayları verilen tarama ve tanı testlerinin yorumlanması Tablo 1.3 'te özetlenmiştir:

TABLO 1.3: Gestasyonel diyabet tarama ve tanı kriterleri*

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

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz ile ölçülür.

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği, EAPM: Avrupa Perinatal Tıp Birliği, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, 1.sa. PG, 2.sa. PG, 3.sa. PG: 1., 2., 3. sa. plazma glukozu.

a. İki aşamalı tanı yaklaşımı

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

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

2) 100 g glukoz ile OGTT: 50 g glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde tanıyı kesinleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. En az iki değer normal sınırı aşması GDM tanısı koydurur (Tablo 1.3).

b. Tek aşamalı tanı yaklaşımı

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

Sonuçları 2008 yılında açıklanan çok merkezli ve prospektif "Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study" (HAPO) çalışması, annedeki hiperglisemi ile bebekte makrozomi, hiperinsülinemi, neonatal hipoglisemi ve seksiyon arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG: The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) ve Avrupa Perinatal Tıp Birliği (European Association of Perinatal Medicine: EAPM), gebeliğin 24-28. haftalarında 75 g glukozlu tek aşamalı OGTT ile GDM tanı testi uygulamasını önermektedir.

Günümüzde gebelik diyabeti tanısında iki aşamalı test yerine, tek aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, IADPSG kriterleri ile (75 g OGTT) GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları beraberinde getireceğine işaret ederek iki aşamalı tanı yaklaşımına devam edilmesini benimsemektedirler. Bu sebeple, TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu olarak, jinekoloji camiası tarafından da benimsenen iki aşamalı tanı yaklaşımını sürdürülmesini önermekle birlikte, kolay uygulanması, GDM tanısına standardizasyon getirmesi ve glukoz kesim noktalarının

doğrudan gebelik sonlanım noktaları ve fetusun komplikasyonlarına dayanarak belirlenmiş olması gibi nedenlerle alternatif olarak, 75 g glukozlu OGTT'nin de GDM tanısında kullanılabileceğini önermekteyiz.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Diabetes mellitus tanısı plazma glukoz düzeylerine ya da HbA1c değerine göre konulabilir. Plazmada glukoz düzeylerinin değerlendirilmesinde APG, OGTT ile 2. sa PG ya da klasik hiperglisemi semptom ve bulgularının eşlik ettiği hastalarda rastgele PG ölçümleri kullanılabilir (A).

Belirgin hiperglisemi semptomlarının eşlik etmediği durumlarda tanının farklı bir ölçüm yöntemiyle ya da aynı testin farklı bir günde tekrar edilmesiyle doğrulanması gerekir (A).

75 g glukozlu OGTT ile 1. sa PG düzeylerine göre Ara Hiperglisemi ya da diyabet tanısı konulması OGTT uygulamalarını kolaylaştırmakla birlikte ülkemizde bu konuda net bir öneri yapılmadan önce çok merkezli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır (D).

2. Tanı için HbA1c yöntemi kullanılacak ise, testin uluslararası kalite-kontrol kurumlarından alınmış, güncel bir yeterlilik belgesi olan laboratuvarlarda, standart bir yöntemle ölçülmüş olması gereklidir (B).
3. Hemoglobinopati varlığında veya eritrosit yaşam döngüsünü hızlandıran (gebelik, yakın dönemde kanama veya kan transfüzyonu, hemodiyaliz, eritropoetin tedavisi vb.) durumlarda tanı testi olarak HbA1c yerine APG kullanılmalıdır (B).
4. Bozulmuş açlık glukozu (BAG, açlık plazma glukoz düzeyinin 100-125 mg/dL arasında olması), bozulmuş glukoz toleransı (BGT, 75 g glukozlu OGTT ile 2.sa PG 140-199 mg/dL arasında olması) ve HbA1c düzeyinin %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) arasında olması durumunda prediyabet tanısı konulur (B).
5. Özellikle HbA1c %5.7-6.4 arasında (yüksek risk grubu) veya kombine glukoz intoleransı (BAG+BGT) olan bireyler, diyabet ve KVH gelişimi açısından daha yüksek risklidir. Bu sebeple diyabet önleme programlarına öncelikli olarak dahil edilmeli ve daha yakından takip edilmelidir (A).
6. Gebelerde GDM tanısı için, gebeliğin 24-28. haftaları arasında iki aşamalı (50 g glukozlu ön tarama testini takiben 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT) ya da tek aşamalı (75 g glukozlu OGTT) tanı yöntemlerinden birisi kullanılabilir (A).
7. Günümüzde GDM tanısı için OGTT dışında, kanıtlanmış başka bir tanı yöntemi bulunmamaktadır (A). Gebeliğin 24-28. haftaları arasında iki aşamalı (50 g glukozlu ön tarama testini takiben 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT) ya da tek aşamalı (75 g glukozlu OGTT) tanı yöntemlerinden birisi kullanılabilir (A).
8. İki aşamalı yöntemde ön tarama testi, günün herhangi bir saatinde 50 g glukoz içirildikten 1 sa. sonra PG ölçülmesi ile yapılır (D). 1.sa. PG 140-179 mg/dL bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 100 g glukozlu OGTT yapılır. OGTT'de açlık, 1.sa., 2.sa. ve 3.sa. PG düzeylerinden en az 2' sinde normal sınır aşılmışsa GDM tanısı konur (A) .
9. 50 g glukozdan sonra 1.sa. PG \geq 180 mg/dL ise OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar GDM gibi yakından takip edilmelidir (A).
10. Tek aşamalı yöntemde ise doğrudan 75 g glukozlu OGTT yapılır (D). Açlık, 1.sa. ve 2.sa. PG düzeylerinden en az birinde normal sınır aşılmışsa GDM tanısı konur (A).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2024;49 (Suppl. 1): S27–S49.
2. Bergman M, Manco M, Satman I, 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 Res Clin Pract. 2024;209:111589.
3. Carstensen B, Lindström J, Sundvall J, Borch-Johnsen K, Tuomilehto J; DPS Study Group. Measurement of blood glucose: comparison between different types of specimens. Ann Clin Biochem. 2008;45(Pt 2):140-8. doi: 10.1258/acb.2007.006212.
4. Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019.
5. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183–1197.
6. HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group, Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. Diabetes Care. 2019 Mar;42(3):372-380.
7. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991-2002.
8. Hod M, Pretty M, Mahmood T; FIGO, EAPM and EBCOG. Joint position statement on universal screening for GDM in Europe European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2018; [228]: 329-330.
9. Idiz C, Karakaş PE, Çalikoğlu BF, et al. Detailed evaluation of FINDRISC questionnaire in diabetes, hypertension and chronic diseases. Endocrinol Res Pract. 2024; 28(1): 12-19.
10. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013;28:169-180.
11. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the HbA1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327-1334.
12. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH Consensus State Sci Statements 2013;29:1–31.
13. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.

1.3. | SINIFLAMA

Diabetes mellitus tanısı konulduktan sonra bireyselleştirilmiş tedavinin düzenlenebilmesi açısından bir sonraki en önemli adım diyabet tipinin doğru olarak sınıflandırılmasıdır. Tablo 1.4 'te özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğerleri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir. Tip 1 ve tip 2 diyabet klinik başlangıç şekilleri ve ilerleme süreçleri itibariyle heterojen hastalıklardır. Geleneksel olarak tip 1 diyabetin çocuk ve gençlerde akut hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başladığı, buna karşılık tip 2 diyabetin erişkinlerde hafif ve nispeten yavaş seyirli olarak başladığı kabul edilse de tanı sırasında bazı olgular bu ayırımı uymaz, bu yüzden kesin tipten ayrılmanın yapılması başlangıçta zor olabilir. Diğer taraftan giderek artan sayıda diyabet vakasının geleneksel sınıflamaya tam olarak uymadığı görülmektedir. Bu nedenle WHO, 2019 yılında yeni bir sınıflama yayımlamış ve hibrid diyabet formları ve sınıflandırılmayan diyabet formları adı altında iki yeni grup tanımlamıştır (Tablo 1.5). WHO 'nun yeni sınıflamasında ayrıca, gestasyonel diyabet genişletilerek "ilk kez gebelikte tespit edilen hiperglisemi" başlığı altında gebelikte diyabet ve gestasyonel diyabet formları tanımlanmıştır.

1.4. | TIP 1 DİABETES MELLİTUS

1.4.1. | FİZYOPAATOLOJİ / ETİYOLOJİ

Tip 1 diyabette mutlak insülin eksikliği vardır ve diyabet olgularının %5-10 kadarını oluşturmaktadır. Hastaların %90 'ında otoimmün (immün aracılı), %10 kadarında ise non-otoimmün (idiyopatik) β -hücre yıkımı söz konusudur. Daha önce kullanılan tip 1A (otoimmün), tip 1B (idiyopatik) ve insülin-bağımlı diyabet terminolojileri artık kullanılmamaktadır.

TABLO 1.4: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)	
Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
Gestasyonel diabetes mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)	
Diğer spesifik diyabet tipleri	
<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20. Kromozom, <i>HNF4A</i>-MODY (MODY1) • 7. Kromozom, <i>GCK</i>-MODY (MODY2) • 12. Kromozom, <i>HNF1A</i> -MODY (MODY3) • 13. Kromozom, <i>PDX1/IPF1</i>-MODY (MODY4) • 17. Kromozom, <i>HNF1B</i>-MODY (MODY5) • 2. Kromozom, <i>NeuroD1</i>-MODY (MODY6) • 2. Kromozom, <i>KLF11</i>-MODY (MODY7) • 9. Kromozom, <i>CEL</i>-MODY (MODY8) • 7. Kromozom, <i>PAX4</i>-MODY (MODY9) • 11. Kromozom, <i>INS</i>-MODY (MODY10) • 8. Kromozom, <i>BLK</i>-MODY (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (<i>INS</i>, <i>Kir6.2</i>, <i>ABCC8</i>, <i>KCNJ11</i> mutasyonları) • 11. Kromozom, <i>KCNJ11</i>-MODY (MODY13) • 3. Kromozom, <i>APLL1</i>-MODY (MODY14) • Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoz • Diğerleri 	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α -interferon • Nikotik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) <p>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti insülin-reseptör antikolları • Stiff-Person sendromu • Diğerleri <p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri <p>H. Enfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • SARS-CoV- 2 • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

HNF4A: Hepatosit nükleer faktör 4A, *GCK*: Glukokinaz, *HNF1A*: Hepatosit nükleer faktör 1A, *PDX1/IPF1*: Pancreatic and duodenal homeobox 1/İnsülin promotör faktör 1, *HNF1B*: Hepatosit nükleer faktör 1B, *NeuroD1*: Nörojenik diferansiyasyon 1, *KLF11*: Kruppel like factor 11, *CEL*: Karboksil ester lipaz, *PAX4*: Paired box 4, *INS*: İnsülin, *BLK*: Beta lenfosit-spesifik kinaz, *ABCC8*: ATP-binding cassette C8 (SUR1), *KCNJ11*: Potassium inwardly-rectifying channel J 11 (Kir6.2), *APPL1*: Adaptör protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, MODY1-14: Gençlerde görülen eriskin tipi diyabet formları 1-14 (maturity onset diabetes of the young 1-14), HIV: İnsan immün eksiklik virusu (human immune deficiency virus), DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), SARS-CoV-2: Sıddetli akut respiratuvar sendrom-koronavirüs 2

TABLO 1.5: Dünya Sağlık Örgütü diyabet sınıflaması (2019)

Tip 1 diyabet
Tip 2 diyabet
Diyabetin hibrid formları Erişkinde yavaş gelişen immün aracı diyabet Ketoza meyilli tip 2 diyabet
Diğer spesifik diyabet tipleri Monojenik diyabet β-hücre fonksiyonunun monojenik defektleri İnsülin etkisinin monojenik defektleri Egzokrin pankreasın hastalıkları Endokrin hastalıklar İlaç veya kimyasal nedenler Enfeksiyonlar İmmün aracı diyabetin sıradışı spesifik formları Diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar
Sınıflanmamış diyabet Bu kategori özellikle diyabet tanısının konulduğu sıralarda, henüz kategorilendirmenin yapılamadığı dönemde geçici olarak kullanılmalıdır
İlk kez gebelikte tespit edilen hiperglisemi Gebelikte diyabet Gestasyonel diyabet

Kaynak: Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organization: 2019. ISBN 978-92-4-151570-2

Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel faktörlerin (virüs, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β-hücre hasarı başlar. β-hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1 diyabetin fizyopatolojisi tip 2 diyabete göre daha iyi araştırılmıştır. Tip 1 diyabetlilerin birinci derece akrabalarının prospektif olarak izlendiği çalışmalarda iki veya daha fazla adacık otoantikorunun sürekli pozitif tespit edilmesinin, klinik hiperglisemi ve diyabet gelişimini öngördüğü bilinmektedir. Klinik diyabete ilerleme hızı otoantikorların sayısı, antikorun kanda ilk saptandığı yaş, antikorun özgüllüğü ve titresine bağlıdır. Glukoz ve HbA1c, DKA gelişmesinden çok önce yükselir. Otoimmün tip 1 diyabet gelişim sürecinin üç evrede tamamlandığı belirlenmiştir (Tablo 1.6). Otoimmünitenin başladığı evre 1 ve evre 2 genellikle asemptomatikken, evre 3'te hiperglisemi ve klinik semptomlar belirginleşir. Evre 3 başlangıcında kanda adacık otoantikorları pozitif bulunur. Bu otoantikorlar kısa süre pozitif kalır ve birinci yıldan sonra kaybolmaya başlar. Otoimmün tip 1 diyabetin klinik evreleri Tablo 1.6'da özetlenmiştir. Tip 1 diyabet klinik olarak akut başladığı için, tanı esnasında HbA1c yüksek olmayabilir. Bu sebeple tip 1 diyabet tanısında HbA1c'den ziyade APG yüksekliği dikkate alınmalıdır.

TABLO 1.6: Tip 1 diyabetin evreleri

	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Fenotipik özellikler	Otoimmünite Normoglisemi Preseptomatik	Otoimmünite Disglisemi Preseptomatik	Otoimmünite Aşikâr hiperglisemi Semptomatik
Tanı kriterleri	≥2 otoantikor pozitifliği* Normal glukoz toleransı	≥2 otoantikor pozitifliği* Disglisemi: BAG / BGT / YRG ya da HbA1c' de bazal değere göre %10 ya da daha fazla artış	Otoantikorlar negatifleşmiş olabilir Diyabetin standart tanı kriterleri (+)

*Bir tanesi anti-glutamik dekarboksilaz (anti-GAD) olmak koşuluyla. BAG: Bozulmuş açlık glukoz, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu.

1.4.2. | ÖZELLİKLER

- Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) olmak üzere üç piki görülür.
- Hiperglisemiye ilişkin semptom ve bulgular (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, ağırlık kaybı ve yorgunluk gibi) aniden ortaya çıkar. Tip 1 diyabetli bireyler DKA'ya daha yatkındır.
- Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Ancak obezite varlığı tip 1 diyabet tanısından uzaklaştırmamalıdır.
- Tip 1 diyabet ile ilişkili fenotipik özelliklere sahip hastalarda (tanı sırasında genç yaş, istenmeyen ağırlık kaybı, ketoasidoz, kısa sürede ortaya çıkan insülin ihtiyacı gibi) diyabet sınıflandırması için standardize edilmiş laboratuvar yöntemleriyle pankreas adacık otoantikörleri araştırılmalıdır. Pankreas adacık otoantikörleri; anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD), adacık hücresi sitoplazmik antikoru (islet cell cytoplasmic antibody: ICA), insülin otoantikörü (insulin autoantibody: IAA) ile anti-tirozin fosfataz, anti-fogrin antikörleri (IA2 ve IA2-β) ve çinko transporter-8 antikörü (anti-ZnT8)'dur.
- Tip 1 diyabette rutin olarak otoantikörlerin ölçülmesine gerek yoktur. Ancak gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti (maturity-onset diabetes of the young: MODY) şüphesinde veya LADA gibi otoimmün diyabet formlarının ayırıcı tanısında yararlanılabilir. Erişkin tip 1 diyabet tanısında klinikte en sık anti-GAD kullanılır ve tanıdan 10 yıl sonra bile pozitif bulunabilir. En uzun süre kalıcı olan otoantikördür. ICA yeni tanı konulan tip 1 diyabette %80-90 gibi oldukça yüksek oranda bulunur ancak genelde 1-2 yıldan sonra dolaşımdan kaybolur.
- Adacık otoantikörlerinin pozitif olması tip 1 diyabet gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Evre-1 için takip eden 5 yıl içinde semptomatik tip 1 diyabet gelişimi riski %44 civarında bildirilmekte olup otoantikör sayısına, titresine, spesifitesine ve genetik risk özelliklerine göre bu oran değişmektedir. Otoantikörlerin pozitif saptandığı bireylerde glukoz toleransının değerlendirilmesine yönelik testler, yakın dönemde tip 1 diyabet gelişimi riskinin öngörülmesi açısından kullanılabilir. İki ve daha fazla otoantikör pozitifliği tespit edilen bireylerin, diyabet gelişiminde gecikmeyi sağlayacak potansiyel tedavi ajanları ile yürütülen klinik çalışmalara erişim olanağı açısından mümkünse gönüllülük esasına göre üst merkezlere yönlendirilmesi düşünülebilir.
- C-peptid düzeyi pankreas β-hücre (endojen insülin) rezervinin değerlendirilmesinde faydalıdır. Tip 1 diyabette rutin C-peptid ölçümüne gerek yoktur. Tanı anamnez ve klinik özelliklere göre konulur. Klinik olarak arada kalınan olgularda bazal C-peptid düzeyinin <0.6 ng/mL'nin altında olması ve adacık otoantikörlerinin pozitif bulunması Tip 1 DM tanısına yönlendirir.
- Tip 1 diyabetli bireylerde Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, gluten enteropatisi, Addison hastalığı, vitiligo, otoimmün hepatit, myastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün bozukluklar ve immün yetersizlik, poliendokrinopati, enteropati gibi bulguların bir arada olduğu sistemik otoimmün ve genetik bozukluklar (monogenik poliglandüler otoimmün sendrom) da kliniğe eşlik edebilir.
- Immün kontrol noktası (checkpoint) inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda DKA ve düşük C-peptid düzeyleri ile birlikte tip 1 diyabet gelişimi görülebileceğinden bu ilaçları kullanmakta olan ya da geçmişte bu ilaçları kullanım öyküsü olan hastalar klinik açıdan dikkatli takip edilmelidir.

- COVID-19 pandemisi sırasında artan DKA ve yeni tanı diyabet oranları; viral hasara bağlı β -hücre ölümü, immun aracılı β -hücre kaybı ve sitokin fırtınası ile ilişkili inflamatuvar durumun da katkıda bulunduğu sürecin diyabet gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Erişkinde görülen latent otoimmün diyabet (LADA)

Klasik tip 1 diyabetin aksine erişkin yaşlarda başlayan ve görece daha yavaş seyreden otoimmün diyabet formu, son birkaç dekadan beri giderek daha sık görülmeye başlamıştır. "Erişkinde Latent Otoimmün Diyabet (latent autoimmune diabetes of adults: LADA)" adı verilen bu formun, çocukluk çağıında (15 yaş altında) ortaya çıkan tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. LADA genellikle 30 yaş sonrasında görülür, ilk 6 ayda vakaların insülin ihtiyacı yoktur. Kanda otoantikörler hastalığın başlangıcında pozitif bulunur. Özellikle anti-GAD antikoru, kanda daha uzun süre pozitif kaldığı için insülin ihtiyacı ortaya çıktığında genellikle pozitif bulunabilir. Vakaların eninde sonunda kalıcı insülin ihtiyacı olduğu ve iyi tedavi edilmediklerinde komplikasyonlar görüldüğü için bu vakaların atlanmaması ve zamanında insülin tedavisine başlanması önem arz etmektedir. Bu nedenle bazı araştırmacılar hastalığın asıl özelliği olan yavaş seyrine vurgu yapmaması, gizli diyabet ifadesinin yanıltıcı olması gerekçesi ile LADA terminolojisinin kullanılmamasını önermektedir.

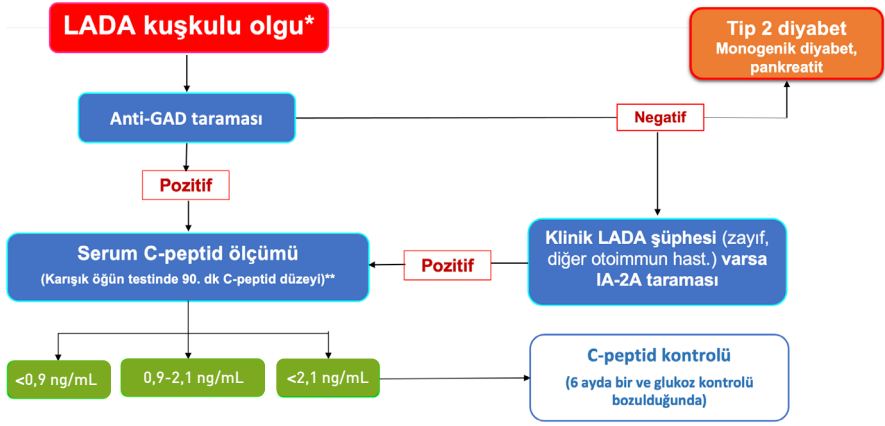
LADA'ya ilişkin fenotipik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1.7'de görülmektedir.

- LADA tanısını standardize etmek amacıyla çeşitli gruplar tarafından algoritmalar geliştirilmiştir. ADA/EASD Uzlaşı Grubu tarafından önerilen tanı algoritması Şekil 1.1'de gösterilmektedir.
- Son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu ya da obeziteli kişilerde görülen ve çeşitli uzman grupları tarafından "Duble Diyabet", "Hibrid Diyabet", "Dual Diyabet" veya "Tip 3 Diyabet" olarak adlandırılan ayrı bir tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. Duple diyabet, genellikle tip 2 diyabet için genetik yatkınlığı olan tip 1 diyabetli bireylerde görülür. Başlangıçta ayırt edici klinik özellikleri gözden kaçsa da, özellikle insülin tedavisi sonrasında hastada kontrolsüz ağırlık kazanımı olduğunda kendisini belli eder.

TABLO 1.7: Latent otoimmün diyabetin klinik ve laboratuvar karakteristik özellikleri

LADA'nın klinik ve laboratuvar özellikleri
• Diyabet başlangıç yaşının 30'un üzerinde olması (genellikle 50 yaşından önce ortaya çıkar)
• Adacık otoantikörlerinin pozitif bulunması (anti-GAD en sensitif belirteçtir. Diğer otoantikörler (ICA, IA-2A, ZnT8A ve tetraspanin 7) daha az sıklıkta pozitif bulunabilir)
• Diyabet başlangıcında insülin gerektirmemesi (diyabet tanısından itibaren 3-6 ay insülin ihtiyacı olmaz)
• Ailede ya da bireyin kendisinde otoimmün hastalık öyküsü olması
• Tip 2 diyabet ile karşılaştırıldığında metabolik sendrom komponentlerinin bulunmaması veya hafif düzeyde olması (HOMA-IR, BKİ ve kan basıncı daha düşük; HDL-kol normaldir)
• Tip 2 diyabete benzer KVH sonuçlarının bulunması
• C-peptid seviyesinin tip 1 diyabete kıyasla daha yavaş azalması
• Tanı sırasında DKA/ketozis bulunmaması

LADA: Erişkin latent otoimmün diyabeti (latent autoimmune diabetes of adult), Anti-GAD: Glutamik asit dekarboksilaz otoantikoru, ICA: Adacık sitoplazmik otoantikoru (islet cell cytoplasmic autoantibody), IA-2A: Adacık antijeni 2 otoantikoru (islet antigen 2; tirozin fosfataz ilişkili adacık-antijeni 2 otoantikoru), Anti-ZnT8: Çinko transporter 8 otoantikoru, HOMA-IR: Homeostatic model assessment insülin resistance, BKİ: Beden Kitle İndeksi, HDL-kot: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (high-density lipoprotein cholesterol), KVH: Kardiyovasküler hastalık.



ŞEKİL 1.1: LADA tanı algoritması

*Diyabet başlangıç yaşı 30-50 arasında olan, obeziteli olmayan, diyabeti ketoasidoz ile başlamayan ve tanıda insülin ihtiyacı olmayan vakalar. **Karışık öğün testinde 90. dk C-peptid düzeyi ölçülmeli, eş zamanlı plazma glukoz düzeyi 80-180 mg/dL arasında olmalıdır. (LADA: Erişkinde latent otoimmün diyabet, Anti-GAD: Glutamik asit dekarboksilaz otoantikor, IA-2A: Adacık antijen 2 otoantikor).

¹Management of LADA: A Consensus Statement From an International Expert Panel. Diabetes. 2020;69(10):2037-47¹ den modifiye edilmiştir.

1.4.3. | TEDAVİ

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

1.5. | TIP 2 DİABETES MELLİTUS

Tip 2 diyabet tüm diyabet olgularının %90-95 kadarını oluşturmaktadır.

1.5.1. | FİZYOPATOLOJİ / ETİYOLOJİ

A. İnsülin direnci

Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz, hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi düzeyde hipoglisemi vardır). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersiz olduğundan hücre içi glukoz alımı (uptake) azalmış ve kan glukoz düzeyleri yükselmiştir.

B. İnsülin sekresyonunda azalma

Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Genellikle insülin direnci, tip 2 diyabet tanısı konulmadan uzun yıllar önce başlayarak tabloya hakim

olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir.

C. Hepatik glukoz üretiminde artma

Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımının artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontrinsüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn: Şafak fenomeni) sorumludur.

D. İncretin hormon yetersizliği

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

Bunların dışında pankreas adacık hücrelerinden glukagon salınımının artması, lipolizin artması ile dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve inflamatuvar sitokinlerde artış, renal glukoz geri emiliminin artması ve nörotransmitter disfonksiyonu da patofizyolojide rol oynar. Ek olarak son yıllarda pek çok çalışma, bağırsak mikrobiyomunu tip 2 diyabet ve obezite gibi yaygın hastalıklar ile ilişkilendirmiştir.

1.5.2. | ÖZELLİKLERİ

- Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son yıllarda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır.
- Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar.
- Hastalar sıklıkla obeziteli veya fazla kiloludur [beden kitle indeksi=BKİ>25 kg/m²]. BKİ ölçümüne göre obeziteli ya da fazla kilolu olmayan hastalarda bile vücut yağ oranında artış (ağırlıklı olarak abdominal bölgede yerleşim gösteren yağlanma artışı) saptanabilmektedir.
- Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur.
- Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir.
- C-peptid düzeyi endojen insülin rezervini yansıtmakla birlikte, ciddi hiperglisemi durumunda glukoz toksisitesinin pankreas β-hücrelerine baskılayıcı etkisi nedeniyle, gerçek endojen insülin rezervini yansıtmayabilir. Bu durumda glukoz toksisitesi (örn. DKA) düzeltildikten en az iki hafta sonra C-peptid ölçümü tekrarlanmalıdır. Ayrıca insülin veya SU kullanan hastalarda ölçümün son dozdan 24 saat sonra yapılması daha iyi fikir verebilir. Uzun süreli tip 2 diyabette açlık C-peptid düzeyinin <0.6 ng/mL olması mutlak insülin ihtiyacı olduğunu düşündürür.
- LADA gibi otoimmün diyabet formlarının tip 2 diyabetten ayrılmasında açlık ve uyarılmış C-peptid düzeylerinin ölçülmesi faydalıdır.
- Ayrıca yoğun insülin tedavisi almakta olan hastalarda insülin tedavi rejiminin basitleştirilmesi (deintensifikasyon) veya insülinin kesilmesi için karar verirken C-peptid ölçümü yol gösterici olabilir.

- Başlangıçta insülin rezervinin yeterli olması nedeni ile DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β -hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir.
- Ancak son yıllarda genç-erişkin yaşta DKA ile başlayan tip 2 diyabet vakaları da artmıştır.

Ketoza eğilimli diyabet

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

1.5.3. | **TEDAVİ**

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

1.6. | **GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS**

Günümüzde obezite ve tip 2 diabetes mellitus prevalansının artması ile birlikte reproduktif dönemdeki kadınlarda tip 2 diyabet tanısı ve dolayısıyla gebeliğin erken dönemlerinden itibaren tanı almamış tip 2 diabetes mellituslu gebelerin sayısında artış görülmektedir. Bu nedenle gebelik planlayan ve diabetes mellitus risk faktörleri olan kadınlarda prekonsepsiyonel dönemde, bu dönemde tetkik edilmemiş olan kadınlarda ise gebeliğin 15. haftasından önceki ilk prenatal vizitte APG ya da HbA1c ölçümü ile glukoz metabolizmasına ait bozukluklar değerlendirilmelidir (pregestasyonel diabetes mellitus). Bu ilk taramada herhangi bir patoloji tespit edilmeyen hastalarda gebeliğin 24-28. haftasında OGTT ile gestasyonel diabetes mellitus (GDM) taraması (tek aşamalı ya da iki aşamalı yaklaşım kullanılarak) yapılmalıdır (Bknz. Tablo 1.3).

1.6.1. | FİZYOPATOLOJİ / ETİYOLOJİ

- Gebeliğe bağlı insülin direnci (gebeliğin ilerleyen haftalarında yükselen kortizol ve östrojen düzeyleri özellikle ikinci ve üçüncü trimesterlerde ortaya çıkan insülin direncine neden olabilmektedir)
- Genetik yatkınlık

1.6.2. | ÖZELLİKLERİ

- Genellikle asemptomatik bir durumdur ve OGTT ile taranarak saptanır.
- Doğumla birlikte sıklıkla düzelir ancak daha sonraki gebeliklerde tekrarlar.
- Genellikle altta yatan bir β -hücre disfonksiyonunun habercisi olup tip 2 diyabetin ilerleyen yıllarda görülmesi bakımından önemli bir risk faktörüdür.

1.6.3. | TEDAVİSİ

- Tıbbi beslenme tedavisi (diyet) ve egzersiz programı ile glisemik kontrolün sağlanamadığı vakalarda insülin tedavisine başlanmalı ve tedavi hasta tarafından yapılacak SMBG ve keton takibine göre düzenlenmelidir (Bknz. Bölüm 15).
- Sık aralıklı insülin tedavisi alan gestasyonel ve pregestasyonel diabetes mellitus tanılı hastalarda sürekli glukoz izlemi sistemlerinin kullanımı düşünülmelidir (continuous glucose monitoring; CGM, Bknz. Bölüm 10)

1.7. | SPESİFİK DİYABET TİPLERİ

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

1.7.1. | MONOGENİK DİYABET SENDROMLARI

Beta hücre disfonksiyonuna neden olan monogenik defektler (neonatal diyabet, MODY) diyabet hastalarının %5' ten azını oluşturmaktadır.

Neonatal Diyabet

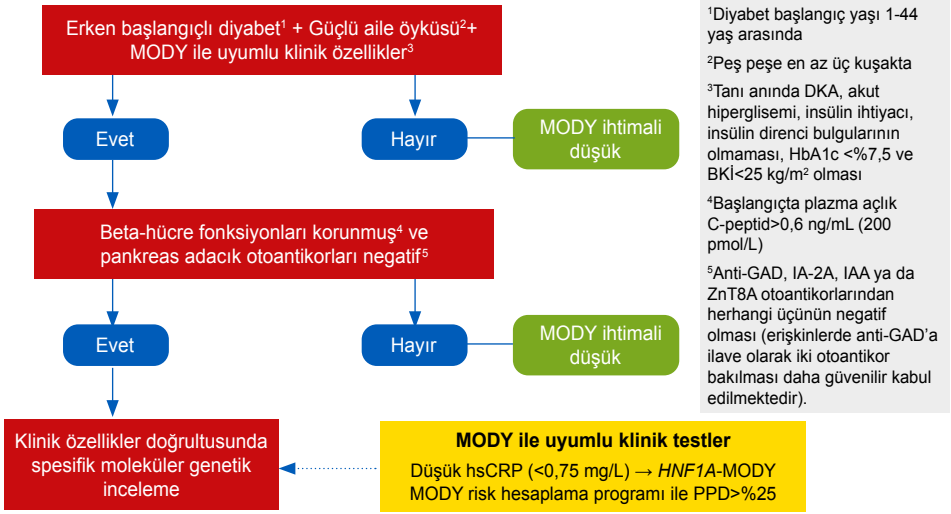
Yaşamın ilk altı ayından önce ortaya çıkan ve %80-85 oranında monojenik defektlere bağlı gelişen diyabet tipidir. Geçici ya da kalıcı olabilir. Kalıcı formlar genellikle β -hücrelerinde yer alan KATP kanallarındaki *Kir6.2* subunit (*KCNJ11*) ve *SUR1* subunit (*ABCC8*) mutasyonları ya da insülin gen (*INS*) mutasyonlarından kaynaklanmaktadır.

Gençlerde görülen erişkin tip diyabet (MODY)

Gençlerde görülen erişkin başlangıçlı diyabet (maturity onset diabetes of the young; MODY) genellikle 25 yaşında önce gelişen monogenik bir diyabet tipidir. Genetik tanı ile doğrulanmış geniş populasyon çalışmalarına dayanılarak tanı yaşının 45 yaşa kadar olabileceği ileri sürülmektedir. Ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli), normal vücut ağırlığına sahip, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Asıl defekt, insülin sekresyon mekanizmasındadır. Bu hastalarda otoantikorlar negatif bulunur. Kan glukoz regülasyonu için çoğu zaman insülin tedavisi gerekmez veya düşük doz insülinle regülasyon sağlanır.

Bu vakalar adolesan çağından sonra ortaya çıkan tip 1 diyabet ya da genç yaşta başlayan tip 2 diyabet vakaları ile karışabilir. Tip 1 diyabet şüphesi varsa C-peptid düzeyi ve otoantikorlara bakılarak ayırıcı tanı yapılmalıdır. Genç yaşta başlamış, insülin direnci saptanmayan,

sulfonilüre (SU) grubu ilaçlara aşırı yanıtı hastalarda MODY akla gelmelidir. MODY şüphesi olan ailelerde genetik tarama testlerinin yapılması mümkündür. Ancak, bu pahalı testlerin yapılabilirdiği merkez sayısı kısıtlıdır. Sık rastlanan MODY tipleri *HNF1A*- MODY (MODY3), *GCK*-MODY (MODY2) ve *HNF4A*-MODY (MODY1) olarak bilinmektedir. Ancak Doğu Avrupa, Akdeniz ve Asya gibi farklı bölgelere ait toplum çalışmaları, farklı toplumlardaki MODY alt tiplerinin sıklığının da farklı olduğunu göstermektedir. *HNF1A* mutasyonuna bağlı MODY 'de (MODY3) yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) düzeyi, tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve diğer MODY tiplerinden daha düşük (<0.3 mg/L) bulunur. Genetik testlere erişimin güç olduğu merkezlerde *HNF1A*-MODY düşünülen vakalarda hsCRP ölçümünden yararlanılabilir. MODY düşünülen hastalarda genetik tarama olanakları mevcut ise diğer formlara göre nispeten daha sık görülen *HNF1A*-MODY (MODY3), *GCK*-MODY (MODY2) ve *HNF4A*-MODY (MODY1) 'in araştırılması uygundur. Tarama için *HNF1A*-MODY ve *HNF4A*-MODY daha önceliklidir. Hafif açlık hiperglisemisi ile kendisini belli eden ve diyetle kontrol altına alınabilen ailevi diyabet veya BGT ya da GDM varsa *GCK*-MODY düşünülebilir. MODY tanı algoritması Şekil 1.2' de gösterilmiştir.



ŞEKİL 1.2: MODY tanı algoritması.

[BKİ: Beden Kitle İndeksi, DKA: Diyabetik ketoasidoz, Anti-GAD: Anti-glutamik asit dekarboksilaz-6, IA2: Adacık antijeni-2 ilişkili otoantikor, IAA: İnsülin otoantikor, Anti-ZnT8A: Çinko transporter-8 antikor, hsCRP: Sensitif C-reaktif protein, MODY: Maturity-onset diabetes of the young, PPD: Pozitif prediktif değer]

1.7.2. | PANKREAS HASTALIKLARINA SEKONDER DİYABET

Diyabet ekzokrin pankreas hastalıkları dahil bazı hastalıkların doğrudan bir sonucu olarak gelişebilir. Ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı diyabet "Tip 3c Diyabet" olarak tanımlanmakta iken güncel olarak "pankreatojen diabetes mellitus" olarak adlandırılmaktadır. Pankreatojenik diyabetin en sık nedenleri kronik pankreatit, pankreasın duktal adenokarsinomu, hemokromatoz, kistik fibroz ve geçirilmiş pankreas cerrahisidir. Kronik pankreatit ve ikinci en yaygın neden olan pankreas kanseri vakaların en büyük bölümünü oluşturur. Pankreatojen diabetes mellitusun tanı kriterleri Tablo 1.8' de gösterilmiştir. Fekal elastaz-1 en duyarlı ve spesifik indirekt pankreas fonksiyon testidir.

Fekal elastaz-1 düzeyinin <200 µg/g olması düşük kabul edilmekte iken 200-250 µg/g arasındaki değerlerde testi tekrarlamak düşünülmelidir. Kronik pankreatit hastalarında yılda bir kez ve akut pankreatit atağından 3-6 ay sonra ve sonrasında da yıllık olarak diyabet taraması yapılmalıdır.

Ülkemizde çok sık görülmesine de kistik fibroz da pankreasın ekzokrin hastalığına bağlı diyabet sebeplerindedir. Kistik fibroz tanısı almış çocuklarda endikasyon varsa veya 10 yaşından itibaren yıllık olarak APG veya OGTT ile diyabet taraması yapılmalıdır. Kistik fibrozlu hastalarda HbA1c ölçümü, sensitivitesinin düşük olması nedeni ile diyabet taramasında kullanılması önerilmemekle birlikte klinik olarak sıklıkla kullanılmakta ve HbA1c için %6,5 üzerindeki değerler tanısız kabul edilmektedir. Kistik fibrozlu hastalarda ortaya çıkan diyabetin, hastaya özgü glisemik kontrol hedeflerine göre insülin ile tedavi edilmesi önerilmektedir. Kistik fibroz ile ilişkili diyabet tanısı almış hastalarda diyabete bağlı komplikasyon riski yüksektir. Bu hastalarda tanıdan itibaren beşinci yılda komplikasyon taramalarına başlanmalıdır.

TABLO 1.8: Pankreatojen diabetes mellitus tanı kriterleri

Major kriterler: Diabetes mellitus tanısına eşlik eden
<ul style="list-style-type: none">• Ekzokrin pankreas yetersizliği bulgusu (fekal elastaz-1 <200 µg/g)• Radyolojik olarak pankreas anomalisi tespit edilmesi• Tip 1 diyabet ile ilişkili otoimmün belirteçlerin negatif olması (anti-GAD, ICA, IA-2, anti-ZnT8)
Minör Kriterler
<ul style="list-style-type: none">• β-hücre fonksiyonlarında azalma, düşük C-peptid düzeyleri• Belirgin insülin direnci bulgularının olmaması• A-D-E-K vitaminlerinin eksikliği• Pankreatik polipeptid ve inkretin sekresyonunda bozulma

1.7.3. | TRANSPLANTASYONLA İLİŞKİLİ DİYABET

Solid organ (böbrek, karaciğer) nakli sonrası çeşitli nedenlerle (kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri ve sirolimus gibi immunosupresifler ve geleneksel diyabet risk faktörleri) diyabet (posttransplant diabetes mellitus: PTDM) ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple organ nakli yapılan hastalarda stabil immunosupresif tedaviye geçildiği ve akut enfeksiyonun olmadığı durumda hiperglisemi taraması yapılmalıdır. Bu hastalarda tanı testi olarak OGTT tercih edilmelidir. İmmunosupresif seçiminde, diyabet riskinden öte, ön planda hastanın yararlanımı dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2024;47 [Suppl. 1]:S11-S19.
2. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. Diabetes. 2020; 69(10): 2037-2047.
3. Cesur M, Cesur A. Double diabetes: possible but unpublished complication of insulin pump therapy. J Diabetes Complications. 2008;22(2):147-149.
4. Covid IAB Registry Project. CoviDIAB Registry. Erişim tarihi 01.03.2024. <https://covidiab.e-dendrite.com/>
5. Çolak R. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde inkretinler. J Exp Clin Med. 2012; 29:30-38.
6. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2013; 36(Suppl. 2):127-138.
7. Emral R. Tip 2 diabetes mellitus patofizyolojisinde insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu dışında kalan sorunlar. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics. 2015;8:15-20.

8. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c)-are we neglecting an important disease? Eur. J. intern. Med. 2013; 24: 203-206.
9. Hadden D. When and how to start insulin treatment in gestational diabetes: a UK perspective. Diabet Med 2001;18:960e4.
10. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1:226-237.
11. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. DiabetesCare 2015;38:1964-1974.
12. Langer O. Management of gestational diabetes. Clin Obstet Gynecol 1999;93:978e82.
13. Leighton E, Sainsbury CAR, Jones GC. A practical review of c-peptide testing in diabetes. Diabetes Ther. 2017;8(2):475-487.
14. Munoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. Endocrinol Nutr. 2016;63:560-568.
15. Republic of Turkey Ministry of Health COVID-19 Information Page. Available at <https://covid19.saglik.gov.tr/>; Erişim tarihi 01.03.2024
16. Rooney MR, Rawlings AM, Pankow JS, Echouffo Tcheguigui JB, Coresh J, Sharrett AR, Selvin E. Risk of progression to diabetes among older adults with prediabetes. JAMA Intern Med. 2021;181(4):511-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.8774.
17. Salman S, Satman İ. Diyabete özgü antikörler ve klinik pratikte kullanımları. Türk Jem 2011;15: 8-12.
18. Satman I. Clinical manifestations and biomarkers of the maturity-onset diabetes of the young. Endocrinol Res Pract. 2023;27(2):98-112.
19. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes. 2017; 66(2): 241-255.
20. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L, et al.; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Incident dysglycemia and progression to type 1 diabetes among participants in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. Diabetes Care 2009;32:1603-1607.
21. Senateş E, Çolak Y. Ekzokrin pankreas yetmezliği. Türkiye Klinikleri J Intern Med. 2017;2:133-138.
22. Tam AA, Ozdemir D, Bestepe N, Dellal FD, Bilginer MC, Faki S, Bicer C, Ersoy R, Cakir B. Low rate of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in patients followed for type 2 diabetes: A single center's experience in Turkey. Arch Endocrinol Metab. 2021 May 18;64(5):584-590.
23. Türk Toraks Derneği. Kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. Türk Toraks Der. 2011; 12,(Suppl.1):13-27.
24. World Health Organization: Classification of Diabetes Mellitus. Geneva; 2019.

1.8. | TARAMA ENDİKASYONLARI

Bu kısımda farklı diyabet sınıfları için tarama endikasyonları özetlenmiş, yukarıdaki kısımlarda bahsedilen tarama testleri ve sınıflamaya ilişkin bilgilerin nasıl yorumlanacağı anlatılmıştır.

1.8.1. | TİP 1 DİYABET TARAMASI

- Rutin tarama için endikasyon yoktur. Ancak çeşitli topluluklarda klinik araştırma amaçlı genel toplum veya aile taramaları (tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılmaktadır.
- Klasik diyabet semptom ve bulguları (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, ağırlık kaybı, bulanık görme vb.) mevcut ise tanı amaçlı kan glukoz ölçümü yapılmalıdır.
- Diyabeti akut veya ağırlık kaybı ile başlayan, zayıf, ailesinde tip 1 diyabet olan kişiler erişkin yaşta da olsalar tip 1 diyabet bakımından araştırılmalıdır.
- Tip 1 diyabetli birinci derece akrabası olan nondiyabetik bir kişide ≥ 2 otoantikörün sebat etmesi, tip 1 diyabet gelişme riskinin yüksek olduğunu gösterir. Eğer bu kişide ilk faz insülin salgısının (IVGTT' de 1.+3. dakika insülin değerleri ile) azaldığı saptanmışsa, tip 1 diyabeti önleme amaçlı olarak tasarlanan klinik çalışmalara gönüllülük esasına göre katılmak için davet edilebilir.

1.8.2. | TİP 2 DİYABET TARAMASI

Tüm yetişkinler -demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak- tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Tip 2 diyabet gelişimi açısından yüksek riskli kabul edilen bireyler Tablo 1.9' da verilmiştir:

Tip 2 diyabet riski yüksek (özellikle obeziteli veya fazla kilolu ve ilave risk faktörleri olan) çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren iki yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır. Bununla beraber yaşlı bireylerde prediyabetin diyabete ilerleme riski düşüktür. Kanıtlar,

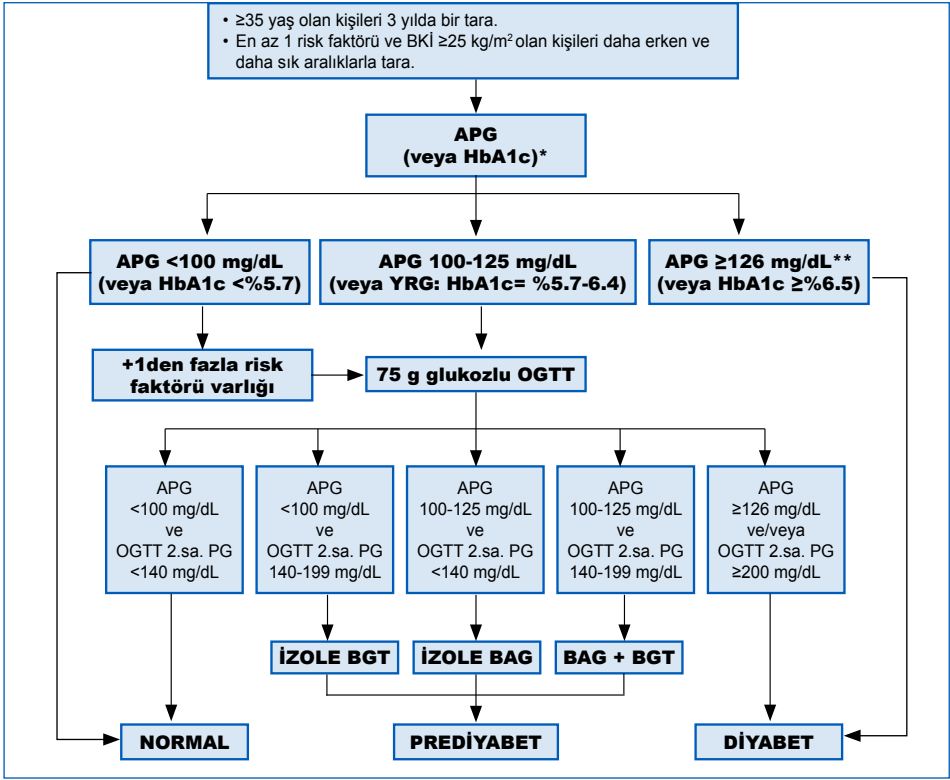
TABLO 1.9: Diyabet riski yüksek bireyler ve önerilen tarama sıklığı

<p>1. Vücut ağırlığı ne olursa olsun, 35 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.</p>
<p>2. BKİ ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.</p> <ul style="list-style-type: none">• Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler• Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler• Makrozomik (doğum tartısı 4 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar• Hipertansif bireyler (KB $\geq 140/90$ mmHg)• Dislipidemikler (HDL-kol <35 mg/dL veya trigliserid ≥ 250 mg/dL)• Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar• İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler• Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar• Düşük doğum tartılı doğan kişiler• Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler• Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar• Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler• Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar• Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar
<p>3. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.</p>
<p>4. GDM tanısı almış kadınlarda doğum sonrası değerlendirmede diyabet saptanmasa da üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.</p>

APG: Açlık plazma glukoz, BKİ: Beden Kitle İndeksi, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, KB: Kan basıncı, HDL-kol: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (APG: 100-125 mg/dL), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (OGTT 2.sa. PG: 140-199 mg/dL), YRG: Yüksek risk grubu (HbA1c: %5.7-6.4; 39-47 mmol/mol).

yaşla birlikte özellikle APG ve HbA1c kriterleri ile tanımlanan prediyabetin tip 2 diyabete ilerleme riskinin azaldığını ve normoglisemiye dönme oranının tip 2 diyabete ilerleme riskinden daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle geriatric popülasyonda rutin diyabet taramasının gerekliliği sorgulanmakta ve bunun yerine kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmaya dayalı yaklaşımların benimsenmesi önerilmektedir.

Erişkinlerde tip 2 diyabet tarama ve tanı şeması Şekil 1.3'te görülmektedir.



ŞEKİL 1.3: Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama

*HbA1c tayinleri uluslararası standartlara uygun bir yöntemle yapılmalıdır. **: Hiperglisemik kriz veya diyabetin tipik semptom ve bulgularının varlığında tek bir kriter tanı için yeterlidir.

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

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Tüm yetişkinler, demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak, tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (B).
2. 35 yaşından itibaren tüm bireylerde (B) ve BKİ ≥ 25 kg/m² olup diyabet risk faktörleri bulunan tüm bireylerde daha erken yaşta itibaren APG düzeyi ölçülmelidir (B).
3. Diyabet semptomları açısından kuşku durumlar ve yüksek riskli kişiler dışında, çocuklar ve gebe olmayan erişkinlerde diyabet taraması ve tanısı için APG tercih edilmelidir (D). Prediyabet tanısı almış ya da GDM öyküsü olan bireyler ise OGTT ile değerlendirilmelidir (D).
4. Kuşku durumlarında ve yüksek riskli kişilerde APG normal sınırlarda olsa bile, tanı için OGTT yapılmalıdır (D).
5. APG 100-125 mg/dL olan bireylere 75 g glukozlu standart OGTT uygulanmalı ve 2.sa. PG düzeyine göre değerlendirilmelidir (D).
6. Güvenilir ve standardize bir yöntemle yapılan HbA1c testi de diyabet taraması ve tanısı için kullanılabilir (D).
7. Tip 1 diyabetli birinci derece akrabası olan nondiyabetik bir kişide ≥ 2 otoantikörün sebat etmesi, klinik tip 1 diyabet riskinin yüksek olduğunu yansıtır. Bu kişiler, eğer mevcut ise, tip 1 diyabeti önleme amaçlı klinik çalışmalara gönüllülük esasına göre katılmak için davet edilebilir (B).

1.8.3. | GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TARAMASI

Bazı durumlarda GDM riski artar (Tablo 1.10). Daha önceden bilinen diyabeti olmayan tüm asemptomatik gebelerde, ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. İlk trimesterde yapılan değerlendirmede APG ≥ 126 mg/dL olan gebelerde daha sonraki gün APG tekrarlanmalı ya da HbA1c veya OGTT ile tanı doğrulanmalıdır. Eğer APG veya OGTT 2.sa. PG ya da HbA1c ile tanı doğrulanırsa daha önceden mevcut ancak tanı almamış diyabet (pregestasyonel diyabet) olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir.

Gebeliğin başlangıcında APG prediyabet sınırlarında (APG 100-125 mg/dL) bulunduğu, tercihen OGTT (veya HbA1c) yapılarak gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalıdır. Bu durumda OGTT 2.sa. PG ≥ 200 mg/dL (veya HbA1c ≥ 6.5) ise 'pregestasyonel diyabet' tanısı konulur. Buna karşılık OGTT 2.sa. PG 140-199 mg/dL (veya HbA1c %5.7-6.4) ise pregestasyonel prediyabet kabul edilmeli ve diyabetli gebeler gibi izlenmelidir. Eğer OGTT veya HbA1c testi normal glukoz metabolizmasını gösteriyor ise daha sonraki trimesterde standart GDM tarama testi protokolü uygulanmalıdır.

TABLO 1.10: Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) risk faktörleri

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü
- Anne yaşının 40'tan ileri olması
- Glukozüri
- Daha önce tespit edilmiş glukoz yükseklığı (prediyabet) öyküsü
- Birinci derece akrabalarda diyabet
- Makrozomik (doğum tartısı 4 kg veya üzerinde olan) bebek doğurmak
- PKOS
- Kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanmak

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

Fetüste makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda -riski olsun olmasın- tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır. GDM araştırması iki aşamalı ya da tek aşamalı olarak yapılabilir (Tablo 1.3).

TEMĐ görüşü gebelikte OGTT'nin mutlaka yapılması şeklindedir. Bu test sırasında bebeğe ihmal edilebilir seviyede glukoz geçişi olur ve tıbbi açıdan olumsuz bir sonuç doğurmaz. Anneye verilen glukozun fetüs için çok yüksek bir miktar olduğu ve toksik etki yapacağı iddiası doğru değildir. Tersine, anneye verilen glukozu yanıt olarak fetüste oluşan glukoz düzeyinin benzer veya %20-30 daha düşük olduğu saptanmıştır. Kan glukoz düzeyi 100 mg/dL olan 80 kg ağırlığındaki bir kadında 5 L, 6 aylık fetüste ise 160 mL kan volümü vardır. Böyle bir kadında kanda toplam glukoz 5 g civarındadır ve OGTT yapıldığında çok düşük bir ihtimal olan 300 mg/dL civarına yükselme olsa bile, annedeki total 15 g glukozdan fetüse

yansıyan glukoz miktarı 0.384 g civarında olacaktır. Bu da kısa süreli ve ihmal edilebilir bir miktardır.

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

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

TEMD ÖNERİLERİ

1. Gebe kalmayı planlayan ve risk faktörleri olan bireylerde standart yöntemlerle diyabet taraması yapılmalı ve gebe olmayan erişkinlerdeki kriterlere göre değerlendirilmelidir (B).
2. Konsepsiyon öncesi diyabet taraması yapılmamış ve risk faktörleri taşıyan bireylerde 15. gebelik haftasından önce veya ilk antenatal ziyarette standart yöntemlerle diyabet taraması yapılmalıdır. APG 110-125 mg/dL veya HbA1c %5,9-6,4 arasında olan bireyler GDM ve neonatal komplikasyonlar bakımından yüksek risklidir (B).
3. Gebelik öncesinde diyabeti bulunmayan tüm gebelere, gebeliğin 24-28. haftalarında iki aşamalı (1. aşama 50 g ve 2. aşama 100 g glukoz ile) ya da tek aşamalı (75 g glukoz ile) GDM taraması yapılmalıdır (A).
4. GDM ile takip edilen bireylere postpartum 4-12. haftalarda 75 g glukozlu standart OGTT testi ile prediyabet ve diyabet taraması yapılmalıdır (B).
5. GDM öyküsü bulunan tüm bireyler yaşam boyu 1-3 yıl aralıklarla prediyabet veya diyabet taramasına tabi tutulmalıdır (B).

KAYNAKLAR

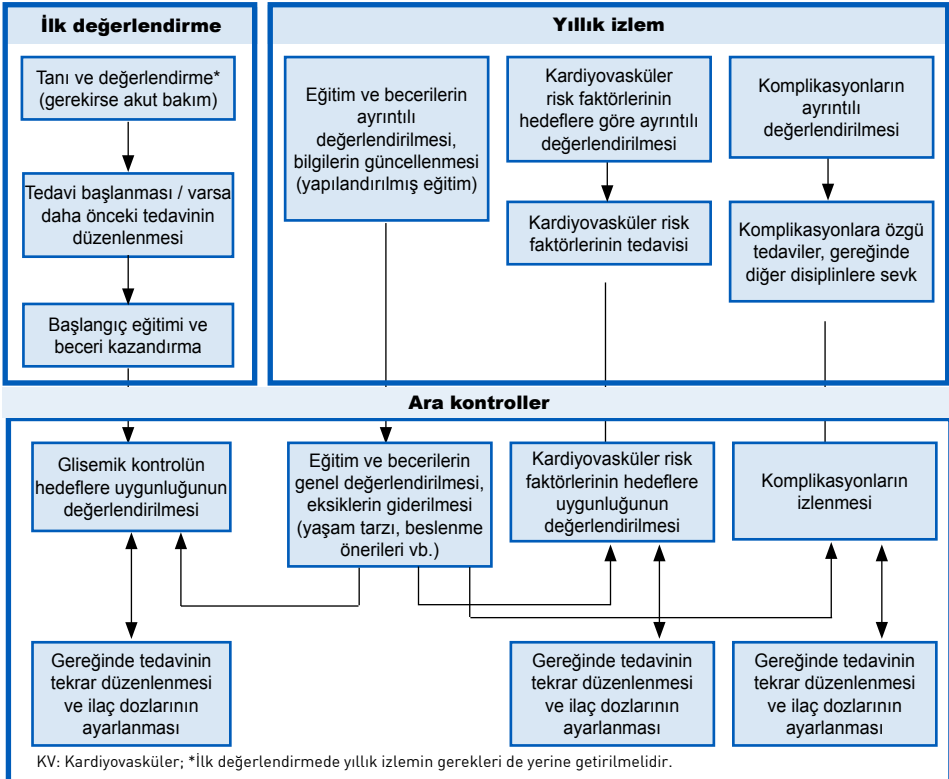
1. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):e49-e64. doi: 10.1097/AOG.0000000000002501. Reaffirmed 2024.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care.* 2026;49(Suppl. 1):S27-S49. doi: 10.2337/dc26-S002.
3. Durnwald C, Beck RW, Li Z, Norton E, et al. Continuous glucose monitoring-derived differences in pregnancies with and without adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2024;144(5):684-96. doi: 10.1097/AOG.0000000000005668.
4. Durnwald C. Gestational diabetes mellitus: Screening, diagnosis, and risk reduction. UpToDate. Wolters Kluwer, 2026.
5. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
6. HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group, Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care.* 2019 Mar;42(3):372-380.
7. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
8. Joint position statement on universal screening for GDM in Europe by FIGO, EBCOG and EAPM, Moshe Hod, Matthew Pretty, Tahir Mahmood et al. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology,* 2018; [228]: 329-330.
9. Karaçam Z, Çelik D. The prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Apr;34(8):1331-1341.
10. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-180.
11. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes* 2017;66(2):241-255.
12. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.

DİYABETLİ HASTALARDA STANDART BAKIM İLKELERİ

Başarılı diyabet yönetimi için tedavi ekibi ile hasta arasında sağlıklı bir iletişim olmalıdır. Bunun için hastanın tercihlerinin, kişisel ve kültürel özelliklerinin çok iyi bir şekilde değerlendirilmesi, hasta ve yakınlarının hastalıkla ilgili eğitilmesi gereklidir. Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi diyabetin yönetiminde de hasta odaklı kişiselleştirilmiş bir yaklaşım tarzının benimsenmesi, hastanın tedavi planına dahil edilmesi, tedavi uyumunu ve başarısını olumlu etkiler.

Diyabet yönetiminde sağlık hizmetini sunan multidisipliner ekibin iletişimi de son derece önemlidir. Ekte diyabet konusunda uzmanlaşmış hekimler (endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzmanı, iç hastalıkları uzmanı veya aile hekimi) dışında diyabet konusunda deneyimli eğitim uzmanı, diyetisyen, diyabet hemşiresi, fizyoterapist, eczacı, diş hekimi ve podolog gibi birçok uzmanlaşmış sağlık personeli bulunmalıdır.

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



ŞEKİL 2.1: Diyabetli erişkinlerde diyabet bakımı

İlk vizitte aşağıdaki maddeler için tam bir tıbbi değerlendirme yapılmalıdır.

- Teşhisin doğrulanması
- Diyabet tipinin belirlenmesi
- Diyabet komplikasyonlarının değerlendirilmesi
- Olası komorbid durumların değerlendirilmesi
- Diyabet tanısı olan hastalarda tedavi durumunun değerlendirilmesi
- Diyabet yönetim planına hasta ve yakınlarının dahil edilmesine başlanması
- Hastanın diyabet eğitiminin değerlendirilmesi ve geliştirilmesi
- Yaşam tarzı değişiklikleri için eğitim ve motivasyon
- Uzun süreli takip için plan oluşturulması

Takip ziyaretlerinde ise ilk vizitte tespit edilen durumların takibi ile birlikte, genel sağlık durumu, diyabet komplikasyonları, kardiyovasküler risk, hipoglisemi riski ve terapötik hedeflerin hasta ile birlikte değerlendirilerek uzun süreli yönetimin devamlılığı sağlanmalıdır.

2.1. | ANAMNEZ

- Diyabet ile ilgili semptomlar
- Yeme alışkanlıkları, beslenme durumu, kilo öyküsü, çocuk ve adolesanda büyüme ve gelişme
- Daha önceki tedavi programlarının detayları [beslenme, evde kan glukoz izlemi SMBG ve devamlı glukoz izlemi (CGM), alışkanlık ve sağlığa ilişkin inançları]
- Almakta olduğu diyabet tedavisi (ilaçlar, öğün planı, SMBG sonuçları)
- Glukoz düzeyini etkileyebilecek diğer ilaçlar
- Egzersiz detayları
- Akut komplikasyon (Diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi) sıklığı, derecesi ve nedenleri
- Daha önceki veya şimdiki enfeksiyonlar (cilt, ayak, diş, genitoüriner)
- Kronik komplikasyonlarla (göz, böbrek, sinir, genitoüriner, gastrointestinal, kalp, vasküler hastalık, diyabetik ayak, serebrovasküler olay) ilişkili belirtiler ve tedavi detayları
- Ateroskleroz risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, obezite, dislipidemi, aile öyküsü)
- Endokrin ve yeme davranışları ile ilgili diğer hastalıklar
- Diyabet takip ve tedavisini etkileyebilecek (yaşam tarzı, çalışma şartları, kültürel, psikososyal, eğitim ve ekonomik) faktörler
- Sigara ve alkol alışkanlığı, madde bağımlılığı
- Kontrasepsiyon, reproduktif yaşam, seksüel anamnez
- Ailede diyabet ve diğer hastalıklar (kronik hastalıklar, endokrinopatiler ve otoimmün hastalıklar) sorgulanmalıdır.
- Daha önceki HbA1c, laboratuvar sonuçları ve muayene bulguları

2.2. | FİZİK MUAYENE

- Boy, kilo ölçümleri (çocuk ve adolesanda büyüme eğrileri ile mukayese)
- Bel çevresi ölçümü (tüm yetişkin diyabetlilerde)
- Seksüel gelişim düzeyi

- Kan basıncı (gerekirse ortostatik ölçüm, yaşa göre normal değerler ile karşılaştırma)
- Göz dibi muayenesi
- Ağız içi muayene
- Tiroid muayenesi
- Kardiyak muayene
- Abdominal muayene (karaciğer palpasyonu)
- Nabız muayenesi (palpasyon ve oskültasyon)
- El/parmak muayenesi (sklerodaktili, Dupuytren kontraktürü ve karpal tünel sendromu yönünden)
- Ayak muayenesi (diyabetik ayak riski yönünden ayak deformitesi, pes planus vs için görsel bakı, deri ısı, nemlilik derecesi, kalluslar, arteriyel nabızlar, vibrasyon ve pozisyon duygusu ve his kusuru değerlendirmesi)
- Cilt muayenesi (akantozis nigrikans, insülin enjeksiyon yerlerinde enfeksiyon, lipoatrofi/lipohipertrofi vb için)
- Nörolojik muayene
- Sekonder diyabet nedeni olabilecek hastalık/durumlara ilişkin bulgular (hemokromatoz, pankreas hastalıkları, endokrinopatiler, genetik sendromlar)

2.3. | KONSÜLTASYONLAR

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

2.4. | LABORATUVAR İNCELEMELERİ VE RUTİN İZLEM

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

- HbA1c 3-6 ayda bir ölçülmelidir.
- Açlık lipid profili (total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-kolesterol, trigliserid): Normal ise yılda bir, hasta antilipemik tedavi altında ise 3 ay-1 yıl ara ile ölçülmelidir. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski açısından ailevi/genetik risk yükünün belirlenmesi amacıyla mümkünse yaşam boyu bir kez olmak üzere lipoprotein (a) ölçümü yapılmalıdır.
- Albuminüri (albumin/kreatinin oranı (AKO) veya üriner albumin atılımı; urinary albumin excretion: UAE): Tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya pubertede, tip 2 diyabette tanıda ve daha sonra her yıl bakılmalıdır. Sabah ilk (veya spot) idrarda değerlendirme tercih edilmelidir.

- Serum kreatinin ve tahmini glomerular filtrasyon hızı (estimated glomerular filtration rate: eGFR): Yılda bir kreatinin ölçülmeli ve eGFR hesaplanmalıdır.
- Karaciğer enzimleri yılda bir ölçülmelidir. Karaciğer enzimleri normal olsa bile tip 2 diyabetli veya prediyabetli hastalarda, özellikle obezite veya diğer kardiyometabolik risk faktörleri veya yerleşik KVH varsa metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH) riski açısından yaş, ALT, AST ve trombosit kullanılarak hesaplanan fibrozis-4 skoru (FIB-4) değerlendirilmelidir.
- Tiroid stimulan hormon (TSH) (tip 1 diyabetli hastaların tümünde ve gerekirse tip 2 diyabet hastalarında bakılmalıdır): TSH normal değilse, serbest T4 bakılmalıdır. Tip 1 diyabette ilk tanıda otoimmün tiroidit yönünden anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (Anti-Tg) antikorları taranmalı, ayrıca metabolik kontrol sağlandıktan sonra TSH kontrolü yapılmalı, test normal ise 1-2 yılda bir, ya da tiroid hastalığına ilişkin semptom oluştuğunda TSH tekrarlanmalıdır.
- Erişkinde elektrokardiyografi (EKG): Yaş >40, veya diyabet süresi >15 yıl ve yaş >30 yıl olan, uç organ hasarı tespit edilmiş (mikro veya makrovasküler), bir veya daha fazla kardiyovasküler (KV) hastalık risk faktörüne (sigara, hipertansiyon, dislipidemi, ailede erken KV hastalık öyküsü, kronik böbrek hastalığı, obezite) sahip hastalarda 1-2 yılda bir EKG çekilmelidir.
- İdrar incelemesi (keton, protein, sediment): Her vizitte yapılmalıdır.
- Metformin kullanan ve pernisiyöz anemi kuşkusu olan bireylerde gerektiğinde vitamin B12 ve folik asit düzeyi ölçülmelidir.
- Serum potasyum düzeyi: Özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-i), anjiyotensin reseptör blokleri (ARB), mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA -finerenon) veya diüretik kullanan hastalarda yılda bir, kronik böbrek hastalığı sürecinde olanlarda ise daha sık (her muayenede) bakılmalıdır.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)

Aşağıdaki formüllerden birisi ile tahmini olarak hesaplanabilir. Hem kreatinin hem de sistatin C'nin birlikte kullanıldığı formül tercih edilir. Ancak sistatin-C ölçümü her zaman mümkün olmadıgından sadece kreatinin temelli formül de kullanılabilir. Bu hesaplamalar oldukça karmaşık gibi görünse de online hesaplama siteleri veya uygulamalar ile kısa sürede hesaplanabilir. Birçok laboratuvar da bu hesaplamalar otomatik olarak yapılmaktadır.

2021 CKD-EPI kreatinin denklemi:

$$eGFR=142 \times \min\{\text{serum kreatinin}/\kappa, 1\}^{\alpha} \times \max\{\text{serum kreatinin}/\kappa, 1\}^{-1.20} \times 0.9938^{Y_{\text{as}}} \times 1.012$$

[kadınlar için]

κ = kadınlar için 0.7, erkekler için 0.9

α = kadınlar için -0.241, erkekler için -0.302

Min: Serum kreatinin / κ minimum değeri veya 1

Max: Serum kreatinin / κ maximum değeri veya 1

2021 CKD-EPI kreatinin-sistatin C denklemi:

$$eGFR=135 \times \min\{\text{serum kreatinin}/\kappa, 1\}^{\alpha} \times \max\{\text{serum kreatinin}/\kappa, 1\}^{-0.544} \times \min\{\text{serum sistatin C}/0.8, 1\}^{-0.323} \times \max\{\text{serum sistatin C}/0.8, 1\}^{-0.778} \times 0.9961^{Y_{\text{as}}} \times 0.0963$$

[kadınlar için]

κ = kadınlar için 0.7, erkekler için 0.9

α = kadınlar için -0.219, erkekler için -0.144

Min: Serum kreatinin / κ minimum değeri veya 1

Max: Serum kreatinin /κ maximum değeri veya 1

2012 CKD-EPI sistatin C denklemi:

eGFR= $133 \times \min(\text{serum sistatin C}/0.8, 1)^{-0.499} \times \max(\text{serum sistatin C}/0.8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{\text{Yaş}} \times 0.932$ [kadınlar için]

Min: Serum kreatinin /κ minimum değeri veya 1

Max: Serum kreatinin /κ maximum değeri veya 1

Serum kreatinine dayalı eGFR formülü özellikle aşağıdaki durumlarda daha uygundur.

- Sigara içenler
- Düşük proteinli, ketojenik, vejeteryen veya yüksek proteinli diyetle beslenenler veya kreatin desteği kullananlar

Serum kreatinin ve sistatin C'ye dayalı eGFR formülü özellikle aşağıdaki durumlarda daha uygundur.

- Sınıf III obezite (BKİ ≥ 40 kg/m²)
- Komorbid hastalığı olan dizüstü amputasyonlu kişiler
- Komorbid hastalığı olan spinal kord hasarı, parapleji/parezi, quaripleji/parezisi olan kişiler
- Kanser
- Kalp yetersizliği
- Katabolik durumlar (Tüberküloz, kazanılmış immün yetmezlik sendromu, hematolojik maligniteler, ağır tutulumlu cilt hastalıkları)
- Kas kaybı yaratan durumlar
- Steroid kullananlar

Sistatin C'ye dayalı eGFR formülü özellikle aşağıdaki durumlarda daha uygundur.

- Yeme bozuklukları
- Ağır spor, egzersiz, vücut geliştirme sporu yapanlar
- Dizüstü amputasyonlu kişiler
- Spinal kord hasarı, parapleji/parezi, quaripleji/parezisi olan kişiler
- Siroz
- Renal tübüler sekresyonu azaltan hastalıklar
- Böbrek dışı eliminasyonu azaltan geniş spektrumlu antibiyotik kullananlar

Ölçüme dayalı (kreatinin vb) klirens özellikle aşağıdaki durumlarda hesaplanmalıdır.

- Malnütrisyon
- GFR'ye dayalı tedavi dozu hesaplanacaksa
 - Kırılgan ve yüksek hücre döngüsü olan kanser hastaları
 - Siroz hastaları
 - Katabolik durumlar
 - Kas kaybı yaratan durumlar
 - Renal tübüler sekresyonu azaltan hastalıklar
 - Böbrek dışı eliminasyonu azaltan geniş spektrumlu antibiyotik kullananlar

2.4.1. | GLİSEMİK KONTROL

Evde kan glukoz takibi (SMBG)

- Evde kendi kendine glukoz ölçüm sıklığı hastaya göre belirlenmeli (bazal-bolus insülin tedavisi altındaki tip 1 diyabetliler, gebeler, insülin pompası kullanılan diyabetliler ve kontrolsüz tip 2 diyabetlilerde kontrol sağlanana kadar her gün; her ana öğün öncesi ve 2. saat (sa.) postprandiyal (PP) , gerekiyorsa gece yatmadan önce ve sabaha karşı (saat 02-04 arası); diğer tip 2 diyabetlilerde haftada 3-4 kez). Bunlara ek olarak hipoglisemiden şüphelenildiğinde, hipoglisemi tedavisinden sonra normoglisemi sağlanana kadar, hiperglisemiden şüphelenildiğinde, araç sürme gibi kritik işleri yapmadan önce ve yaparken, araya giren hastalık durumlarında kan glukoz ölçümü yapılmalıdır.
- Tokluk (postprandiyal) glisemi (PPG): Açlık ve öğün öncesi glukoz düzeyleri kontrol altında olduğu halde, HbA1c hedefine ulaşamayan diyabetlilerde, tokluk glisemisini düzenlemeye yönelik beslenme ve ilaç tedavisi uygulayan diyabetlilerde ölçülmelidir. Genel olarak PPG, bir ana öğünün başlangıcından (ilk lokmanın yutulmasından) 2 sa. sonra ölçülür. Gebelerde ise 1. sa. PPG ölçülmelidir.
- SMBG sonuçlarına göre TBT ve insülin/ilaç doz ayarlamaları öğretilmelidir.
- SMBG tekniği düzenli olarak gözden geçirilmeli, hastalara glukoz test striplerini usulüne uygun olarak kapalı kutuda ve serin bir ortamda muhafaza etmeleri gerektiği hatırlatılmalıdır.

Sürekli glukoz ölçüm sistemi (glukoz sensörleri)

Son yıllarda kullanımları giderek artan bu sistemlerin, özellikle tip 1 diyabetli hastalarda ve pregestasyonel diyabetlilerde hastaların eğitimini kolaylaştırdığı, böylece daha iyi glisemik kontrol sağladığı gösterilmiştir. Birçok kuruluş tarafından tip 1 diyabet için standart glisemik takip metodu olarak kabul edilmiştir (Bknz. Bölüm 10).

Uzun dönem glukoz kontrolü (HbA1c)

- HbA1c, tip 1 diyabetli ve insülin kullanan ya da glisemi kontrolü sağlanamamış olan tip 2 diyabetli hastalarda 3 ayda bir, kontrol altındaki tip 2 diyabetli hastalarda ise 6 ayda bir ölçülmelidir.
- HbA1c sonucu SMBG ile birlikte değerlendirilmelidir.

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

2.4.2. | KAN BASINCI KONTROLÜ

Hedef kan basıncı (KB)

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

Bu konu ayrıntılı olarak Bölüm 16’da açıklanmıştır.

2.4.3. | LİPİD PROFİLİ

Son yıllarda açıklanan uluslararası lipid rehberlerinde, lipid düzeyleri yanında aterosklerotik KV hastalık (ASKVH) risk değerlendirmesi yapılması önerilmektedir. Bu konu ayrıntılı olarak Bölüm 17’de açıklanmıştır.

2.5. | KOMPLİKASYONLAR

2.5.1. | KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARI ÖNLEME

Tip 2 diyabetlilerde daha belirgin olmak üzere, diyabetli hastalarda koroner arter hastalığı riski ve mortalitesi artmış, prognozu kötüleşmiştir. KV sorunları önlemede hipertansiyon, dislipidemi, obezite/kilo fazlalığı ve sigara gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin takip ve tedavisi çok önemlidir. Bu konudaki bilgiler genel olarak Bölüm 13.1, Bölüm 16 ve Bölüm 17’de ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Bu bölümde, sadece kardiyovasküler açıdan değil, genel sağlık için de önemli sorunlar getiren sigara üzerinde durulacaktır.

Sigara bırakma

- Epidemiyolojik olgu-kontrol çalışmaları, sigara kullanımı ile sağlık riskleri arasında neden-sonuç ilişkisi olduğunu net bir şekilde ortaya koymuştur. Gelişmiş ülkelerde istatistikler, her 5 ölümden 1’inin sigara içilmesinden kaynaklandığını göstermektedir.
- Sigara en önemli, değiştirilebilir KV risk faktörüdür.
- Diyabetli hastalarda sigara, KV hastalık morbiditesi ve erken mortalite riskini genel topluma oranla çok daha belirgin olarak artırmaktadır.
- Sigara ayrıca, mikrovasküler komplikasyonların daha erken dönemde gelişmesi ve ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur.
- Bazı ileriye dönük çalışmalarda, sigaranın tip 2 diyabet gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Öte yandan, sigarayı bırakanlarda sigaranın kazandırdığı dudak alışkanlığını yenmek için abur-cubur gıdaların kontrolsüzce tüketilmesi kilo alımına ve diyabete yol açabilmektedir. Bu nedenle, sigara bırakma programlarında fiziksel aktivitenin artırılması ve sağlıklı beslenme gerekliliği üzerinde durulmalı ve hastalara diyetisyen desteği sağlanmalıdır.
- Diyabet ekibinin tüm üyeleri (hekim, hemşire, diyetisyen ve psikolog), diyabetli hastalara her fırsatta ve ısrarla sigarayı bırakmalarını tavsiye etmeli,
- Kullanılan sigara miktarı ve kaç yıldır kullanıldığı sorgulanmalı,
- Sigaraya tekrar başlama riski olan hastalara bu durumu önlemek için destek verilmeli,
- Rutin diyabet bakımı/eğitimi programlarında etkisi kanıtlanmış sigarayı bırakma yöntemlerine de yer verilmelidir.
- Sağlık riskleri azaltılmış tütün ürünleri de (elektronik sigara, ısıtılmış tütün ürünleri, nikotin bantları vb.) zararlı oldukları için önerilmemektedir.

2.5.2. | DİYABETİK AYAK

Genel öneri

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

Amputasyon riski yüksek kişiler

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

Bu konu ayrıntılı olarak Bölüm 14’de açıklanmıştır.

2.5.3. | DİYABETİK RETİNOPATİ

Genel öneri

- Optimal glisemi ve KB kontrolü sağlanmalıdır.

Tarama ve izlem

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

Bu konu ayrıntı olarak Bölüm 13.2.1’de açıklanmıştır.

2.5.4. | DİYABETİK NEFROPATİ

Genel öneri

- Glisemi ve KB kontrolü sağlanmalıdır.

Tarama

1. Albuminüri (AKO veya UAE):

- Diyabet süresi ≥ 5 yıl olan tip 1 diyabetlilerde ve tanı süresinden bağımsız olarak tüm tip 2 diyabetlilerde yılda bir ölçülmelidir.

2. Serum kreatinin yılda bir ölçülerek eGFR hesaplanmalıdır.

Bu konu ayrıntılı olarak Bölüm 13.2.2’de açıklanmıştır.

2.6. | DİYABETLİ BİREYLERDE BAŞLICA KOMORBİD DURUMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.6.1. | OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Tip 1 diyabetli hastalarda otoimmün tiroid hastalıklarına sık rastlanmaktadır, bu nedenle tanıdan sonra ilk vizitte ve sonra aralıklı olarak (yılıda 1 veya semptomatik olduğunda) tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Bazı kaynaklara göre rutin otoantikör ölçümü tedavi yaklaşımını değiştirmeyeceği için önerilmemekle birlikte gelişebilecek tiroid disfonksiyonunun öngörülmesinde özellikle gebelik planlayan kadınlarda yararlı olabilir.

Erişkin tip 1 diyabetlilerde Çölyak hastalığı normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Özellikle gastrointestinal semptomları olanlarda veya laboratuvar parametrelerine göre Çölyak hastalığı düşünülen kişilerde bu açıdan incelemeler yapılmalıdır.

Tip 1 diyabetli hastalarda yaygın görülen durumlardan biri de B12 vitamin eksikliğine bağlı pernisiyöz anemidir ve aralıklı olarak tetkiklerle takip edilmelidir. Addison hastalığı bu hastalarda otoimmün poliglandüler sendromun bir komponenti olarak görülebilir. Ayrıca diğer otoimmün hastalıklar açısından da hasta klinik bulgulara göre takip edilmelidir.

2.6.2. | KANSER

Diyabet, karaciğer, pankreas, endometriyum, kolon/rektum, meme, mide, özofagus, böbrek, over, tiroid ve mesane kanserleri; ayrıca meningiom ve multipl miyelom riskinin artmasıyla ilişkilidir. Diyabetli hastalar yaşa ve cinsiyete göre önerilen kanser taramalarına yönlendirilmeli ve kanserle ilişkili diğer risk faktörlerinin (obezite, sigara kullanımı vb) kontrolü önerilmelidir. Kilo kaybı veya başka bir malignite bulgusu olmadan rutin kanser taraması önerilmemektedir.

2.6.3. | DEMANS

Diyabet orta ve ileri yaşlarda kognitif fonksiyonlarda bozulma ve demans açısından önemli derecede risk artışına yol açmaktadır. Hastalar kognitif fonksiyonlar açısından takip edilmeli ve gerekli olduğunda ilgili uzmanlık branşlarına yönlendirilmelidir. Demans saptanmış hastalarda diyabet tedavisi hipoglisemi riskini minimize edecek şekilde kişiselleştirilmelidir.

2.6.4. | METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

Tip 2 diyabet/prediyaabet ile birlikte yüksek karaciğer enzimleri (alanin aminotransferaz) veya ultrasonografide yağlı karaciğeri olan hastalar metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH) ve karaciğer fibrozu varlığı açısından değerlendirilmelidir. Diyabet, metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığında (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: MASLD) progresyon için önemli bir risk faktörüdür. Diyabetli ve MASLD olan hastalar elastografi gibi noninvazif görüntüleme araçları ile izlenmeli ve fibroz bulguları varlığında gastroenteroloji uzmanlarına yönlendirilmelidir.

2.6.5. | OSTEOPOROTİK KIRIKLAR

Tip 1 diyabet hastalarında osteoporotik kırık riski yaklaşık olarak 4-5 kat, tip 2 diyabetlilerde ise 1.5-2 kat artmıştır. Özellikle yaşlı veya kırık öyküsü olan hastalarda risk değerlendirmesi için kemik mineral dansitesi ölçümü yapılmalı ve kırık önleme için gereken yaklaşımlar yeterli D vitamini sağlanması da dahil olmak üzere titizlikle uygulanmalıdır.

2.6.6. |. **OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS)**

Tip 2 diyabetli hastalarda obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) sıklığı %20'nin üzerindedir. Diğer uyku bozukluğu ilişkili solunum problemleri de eklendiğinde %50 civarına yaklaşmaktadır. Obstrüktif uyku apnesini düşündüren semptomları olan hastalarda (örn. gündüz aşırı uyku hali, horlama) tarama dikkate alınmalıdır. Uyku apnesi tedavisi (yaşam tarzı değişikliği, sürekli pozitif hava yolu basıncı, ağız içi aparatlar ve cerrahi) yaşam kalitesini ve kan basıncı kontrolünü önemli ölçüde iyileştirir.

2.6.7. |. **PERİODONTAL HASTALIK**

Periodontal hastalığı olan kişilerde diyabet sıklığı artmaktadır. Ayrıca diyabetli hastalarda periodontal hastalıklar daha ciddi seyretmekte ve kötü glisemik kontrol ile ilişkili bulunmaktadır. Glisemik kontrolü sağlanamayan hastalarda öncelikli olmak üzere tüm diyabetli hastalar periyodik aralıklarla diş hekimine yönlendirilmelidir.

2.6.8. |. **CİNSEL SAĞLIK**

Diyabetli erkeklerde, libido kaybı ve erektil disfonksiyon riski artmıştır. Tüm hastaların bu açıdan sorgulanması ve hipogonadizm belirti ve bulguları varsa sabah serum total testosteron ölçümü yapılması gereklidir. Özellikle kardiyovasküler riski yüksek, mikro ve makrovasküler komplikasyon gelişmiş, diyabet süresi uzun erkeklerde risk artmıştır.

Diyabetli kadınlarda cinsel işlev bozukluğu sıklığı yüksektir. Özellikle depresyon veya anksiyete varlığında, sık idrar yolu enfeksiyonu geçiren kadınlarda cinsel sağlık sorgulanmalıdır. Postmenapozal kadınlar başta olmak üzere tüm diyabetli kadınlar vajinal kuruluk, uyarılma güçlüğü, orgazm bozukluğu ve disparoni açısından taranmalıdır. Bu durumların fark edilmemesi hastanın yaşam kalitesini, psikososyal iyilik halini ve ilişki dinamiklerini etkilemektedir.

2.6.9. |. **PANKREATİT**

Diyabetli hastalarda egzokrin pankreas disfonksiyonu ve akut pankreatit sıklığı artmıştır. Gastrointestinal bulguları olan diyabetli hastalarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

2.7. | **EĞİTİM**

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

Tip 1 diyabetli hasta

- Neyi ne zaman yiyeceğini,
- Egzersiz esnasında ve sonrasında ne yapacağını,
- Günde 4-8 defa SMBG yapmayı ve CGM için glukoz sensörü takmayı

- Günde 2-5 kez insülin enjeksiyonu yapmayı,
- Hipoglisemi belirtileri ve tedavisini,
- Gereğinde glukagon enjeksiyonu yapmayı,
- Hipoglisemi veya hiperglisemi korkusuna bağlı anksiyete ile baş etmeyi,
- Mikro-/makrovasküler komplikasyonların gelişme riskinden kaynaklanan anksiyete ile mücadele etmeyi,
- Mikro-/makrovasküler komplikasyonlardan korunmayı,
- Ayak bakımını,
- Araya giren hastalıklar ve özel durumlarda diyabetini nasıl regüle edebileceğini, ne zaman sağlık ekibi ile iletişim kurması gerektiğini,
- Reprodüktif yaşlardaki kadın diyabetliler kontrasepsiyon yöntemlerini uygulamayı ve gebelikte glisemik kontrolün önemini bilmek zorundadır.

Tip 2 diyabetli hasta

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

Tüm diyabetli hastalara aşı uygulamaları ve zamanlaması konusunda bilgi verilmelidir (Bknz. Bölüm 18).

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Diyabetlilere ve aile bireylerine diyabet öz-yönetiminde bilgi ve becerilerini artırmak üzere uygun zamanlamada diyabet eğitimi verilmelidir (A).
2. Tüm diyabetlilere ve aile bireylerine evde parmak ucundan kapiller kan glukoz ölçümü yapmaları öğretilmeli ve glukoz sonuçlarına uygun tedavi değişikliklerini yapabilmeleri için eğitim verilmelidir (A).
3. Tüm diyabetli hastalar kilo yönetiminin önemi, ilaçların kullanım şekli, ilaç uyumunun önemi ve ilaçların olası yan etkileri açısından bilgilendirilmelidir (A).
4. Devamlı glukoz izlem sistemleri (CGM) kullanan hastalar verilerin yorumlanması ve uygun müdahalelerin yapılması açısından eğitilmelidir (A).
5. Uygun hastalarda dijital sağlık uygulamaları hakkında bilgi verilmelidir.

2.8. | DİYABETİN TANI VE TAKİBİNDE RUTİN PARAMETRELER

Tablo 2.1’de diyabet tanısı konulduğunda ve takip esnasında rutin olarak, anamnez alınırken hangi sorgulamaların yapılacağı; Tablo 2.2’de ise başlangıçta ve takip sürecinde hangi fizik muayene ve konsültasyonların yapılacağı ve laboratuvarından hangi testlerin ne sıklıkta isteneceği özetlenmiştir.

TABLO 2.1. Diyabetli hastalarda tanı sırasında ve izlem sürecinde sorgulanması gereken parametreler*

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

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

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

TABLO 2.2. Diyabetli hastalarda tanı sırasında ve izlem sürecinde değerlendirilmesi gereken muayene, konsültasyon ve laboratuvar parametreleri*

	Tanıda	Her kontrolde (3-6 ayda bir)	Yılda bir
FİZİK MUAYENE VE KONSÜLTASYONLAR			
Boy/kilo/BKİ	✓	✓	
Bel çevresi	✓		✓
Kan basıncı	✓	✓	
Sistemik muayene	✓	✓	
Göz dibi muayenesi	✓		✓
Ayak/nabız muayenesi	✓	✓	
Sinir sistemi muayenesi	✓		✓
Tiroid muayenesi	✓		✓
Diş muayenesi	✓		✓
Diyetisyen konsültasyonu	✓	✓	
LABORATUVAR MUAYENESİ			
APG/random glukoz	✓	✓	
SMBG	✓	✓	
HbA1c	✓	✓	
Serum kreatinin/eGFR	✓	✓	
Lipid paneli	✓		✓
Karaciğer fonksiyon testleri ve FIB-4 skoru	✓		✓
K	✓		✓
Tam idrar tahlili	✓	✓	
Albuminüri (spot AKO)	✓		✓
TSH	✓		✓
B12-vitami	✓		✓
25OH-vitami	✓		
EKG	✓		**

BKİ: Beden Kitle İndeksi, APG: Açlık plazma glukoz, SMBG: Evde glukoz takibi (self monitoring of blood glucose), HbA1c: Glüközillenmiş HbA1c, eGFR: Tahmini glomerular filtrasyon hızı, ALT: Alanin amino transferaz, K: Potasyum, AKO: İdrarda albumin kreatinin oranı, TSH: Tiroid uyarıcı hormon (tirotropin), EKG: Elektrokardiyogram. *Açıklamalar için ilgili bölümlere bakınız, ** endikasyon olan hastalarda 1-2 yılda bir.

KAYNAKLAR

- Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013; 42:198-201.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 2026;49(Suppl. 1):S61-S88 | <https://doi.org/10.2337/dc26-S004>.
- Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al.; LEAN trial team. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-690.
- Blumenthal RS, Morris PB, Gaudio M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, Blankstein R, Brewer LC, Cho L, de Ferranti SD, Gianos E, Gluckman TJ, Gradney KF, Isaiadino I, Lloyd-Jones DM, Marrs JC, Martin SS, McLain KH, Mehta LS, Mora S, Mulugeta WM, Natarajan P, Navar AM, Orringer CE, Polonsky TS, Reynolds HR, Saseen JJ, Shapiro MD, Soffer DE, Tynes SA, Villavaso CD, Virani SS, Wilkins JT; Peer Review Committee Members. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/Apha/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2026 Mar 13.
- Borgnakke WS, Ylostalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol* 2013;84 (Suppl.):S135-S152.
- Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes— systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460-2469.
- Ellis S, Speroff T, Dittus R, et al. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 2004;52:97-105.
- Hofbauer LC, Busse B, Eastell R, et al. Bone fragility in diabetes: novel concepts and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(3):207-220. doi:10.1016/S2213-8587(21)00347-8
- IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care. <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(45):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
11. Li M, Li X, Lu Y. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Metabolic Diseases. *Endocrinology.* 2018;159(7):2670-2675. doi:10.1210/en.2018-00248.
12. Nederstigt C, Uitbeijerse BS, Janssen LGM, et al. Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol* 2019;180:135-144.
13. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KMV. Effectiveness of self management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001;24:561-567.
14. Pirih FQ, Monajemzadeh S, Singh N, et al. Association between metabolic syndrome and periodontitis: The role of lipids, inflammatory cytokines, altered host response, and the microbiome. *Periodontol* 2000. 2021;87(1):50-75. doi:10.1111/prd.12379
15. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al.; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
16. Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM. Designing health care for the most common chronic condition-multimorbidity. *JAMA* 2012;307:2493-2494.

DİYABETİ ÖNLEME

3.1. | TİP 1 DİYABETİ ÖNLEME

A. RİSKLİ BİREYLERİN BELİRLENMESİ

Tip 1 diyabetin görülme sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Hastalığın erken dönemde yakalanabilmesi ya da en azından riskli bireylerin belirlenebilmesi; hastalığa yol açabilecek olan faktörlerin saptanması ve hastalığı önleyici tedavilerin geliştirilmesi açısından umut verici olmuştur.

Tip 1 diyabet gelişimi ile ilişkili başlıca risk faktörleri; ailede tip 1 diyabet öyküsü bulunması, human lökosit antijen (HLA) sistemine ait yüksek riskli haplotiplerin (özellikle HLA-DR3/DQ2 ve HLA-DR4/DQ8) varlığı, Koksaki B virüsü başta olmak üzere erken çocukluk döneminde geçirilen bazı respiratuvar viral enfeksiyonlar, bebeklik döneminde anne sütü yerine inek sütü proteinine maruz kalma ve D vitamini eksikliğidir. Ayrıca tip 1 diyabetle ilişkili otoantikorların varlığı hastalık gelişimi açısından önemli bir biyobelirteçtir. Bu otoantikorlar arasında glutamik asit dekarboksilaz antikoru (anti-GAD), adacık hücre antikoru (ICA), insülin otoantikorları (IAA), tirozin fosfataz ilişkili adacık antijeni-2 antikoru (IA-2 ve IA-2 β) ve çinko transporter-8 antikoru (anti-ZnT8) yer almaktadır.

Evre 1: En az iki otoantikora sahip, tamamen normoglisemik ve presemptomatik olma

Evre 2: En az iki otoantikora ve prediyabet kriterlerinden herhangi birine sahip, presemptomatik olma

Evre 3: Aşikâr diyabet gelişmiş, otoantikorlara sahip (başlangıçta pozitif olanlar daha sonra saptanamayabilir), semptomatik olma.

Tip 1 diyabet önleme çalışmaları evre 1 hastalarda (primer önleme çalışmaları) hayatın çok erken dönemlerinde diyabet gelişimini durdurma amaçlı , evre 2 hastalarda (sekonder önleme çalışmaları) diyabetin ortaya çıkışını durdurma ya da geciktirme amaçlı ya da evre 3 hastalarda (tersiyer önleme çalışmaları) β -hücre kaybını durdurma ya da geciktirme ve C-peptid düzeylerini koruyabilme amaçlı olarak planlanmaktadır.

B. TİP 1 DİYABETİ ÖNLEME ÇALIŞMALARI

Bugün için kanıta dayalı tıp verilerine göre tip 1 diyabeti radikal biçimde önleyecek etkin ve güvenilir bir yöntem henüz mevcut değildir. Etkin önleme programlarının bulunmaması, tip 1 diyabet gelişme süresinin değişkenliği, aile öyküsü olmayan bireylerde de gelişmesi, risk altındaki bireylerin tanımlanmasındaki zorluklar, maliyet etkinlik ve tarama zamanındaki belirsizlikler prediyabetlileri belirlemeye yönelik aile veya toplum taramalarını etik açıdan tartışmalı kılmaktadır.

- 1. Nonfarmakolojik önleme çalışmaları:** Daha düşük fiziksel aktivitenin, daha yüksek glisemik indeksli beslenme tarzının ve toplam şeker alımı artışının adacık otoantikörlerine sahip bireylerde klinik tip 1 diyabete ilerleme riskini artırdığı gösterilmiştir. TEDDY çalışmasında orta ila şiddetli fiziksel aktivitede geçirilen zaman, çoklu adacık otoantikörlerine sahip 5-15 yaş arası çocuklarda tip 1 diyabete ilerleme riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. DAISY çalışmasında, adacık otoantikörleri olan çocuklarda, yüksek glisemik indeksli gıdaların tüketimi ve total şeker alımı arttıkça tip 1 diyabete ilerleme riskinin arttığı gösterilmiştir. Ancak bunlar gözlemsel çalışmalar olup, evre 1 veya evre 2 tip 1 diyabetli bireylerde bu faktörleri değiştiren yaşam tarzı müdahalelerinin etkinliği henüz bildirilmemiştir.
- 2. Farmakolojik önleme çalışmaları:** İnsülinin subkutan, intravenöz, oral ve hatta intranazal formları ile yapılan primer, sekonder ve tersiyer önleme çalışmalarında bazı umut veren bulgulara rastlansa da genel olarak olumlu önemli bir etki bulunamamıştır. Erken dönem oral insülin tedavisinin, immun toleransı tetikleyerek tip 1 diyabette primer korumada etkili olabileceği hipotezinden hareketle yapılan, adacık hücre otoimmünite gelişimi için artmış genetik yatkınlığı bulunan süt çocukları dahil edilerek, maksimum 6,5 yaşına kadar takip edildikleri oral insülin (Primary oral insülin trial- POInT) çalışmasında, oral insülin ile ≥ 2 adacık otoantikör gelişimi veya klinik diyabet gelişimi açısından plasebo ile anlamlı bir fark saptanamamıştır. Ancak subgroup analizleri, insülin gen polimorfizminin, oral insülininin adacık otoimmünite gelişim riski üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir.

Pankreas β -hücrelerini otoantijenlere karşı duyarsızlaştırmak amacı ile yapılan faz 3 çalışmalardan GAD-alum uygulaması da β -hücre yıkımını ve C-peptid düzeylerindeki azalmayı önleyememiştir. Bu nedenle son dönemde monoklonal antikör çalışmalarına yönelinmiş, bir immunoterapi ajanı olan teplizumab ile evre 2 prediyabetli 76 olguda yapılan önleme çalışmasında aşikâr tip 1 diyabet gelişiminin anlamlı derecede geciktirildiği gözlenmiştir. İmmunolojik tedavilerde amaç tip 1 diyabetteki β -hücre fonksiyonunda azalmayı önleyebilmektir. Günümüzde immunoterapi ile tip 1 diyabet gelişiminin önlenmesi veya geciktirilmesi ile ilgili çalışmalar ilgi odağı haline gelmiştir. Teplizumab (anti-CD3 monoklonal antikör); presemptomatik hastalığı olan bireylerde klinik tip 1 diyabetin başlangıcını geciktirmek için 2022 yılında, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 14 günlük intravenöz infüzyon şeklinde onay almıştır. Altta yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber teplizumabın, pankreas β -hücre destrüksiyonundan sorumlu olan CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinin yüzeyindeki CD3 molekülüne bağlanan bir monoklonal antikör olduğu ve T hücre aracılı pankreas beta hücre hasarlanmasını azalttığı belirtilmektedir. Yüksek riskli bireylerde klinik tip 1 diyabete ilerleme hızını yavaşlatmaktadır. Teplizumab infüzyonu ile pankreas β -hücre hasarının azaltılarak hem tip 1 diyabet başlamasının geciktirildiği hem de metabolik iyileşme sağlandığı çeşitli prelinik ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Teplizumab önleme tedavisi, evre 2 tip 1 diyabeti olan ve 8 yaş üzerindeki seçilmiş bireylerde semptomatik tip 1 diyabetin (evre 3) başlangıcını geciktirmek amacıyla düşünülebilir. Tedavi, bu konuda deneyimli ve uygun şekilde eğitilmiş sağlık personelinin bulunduğu bir sağlık kuruluşunda uygulanmalıdır. En önemli yan etkileri geçici lenfopeni, döküntü, baş ağrısı, geçici karaciğer transaminaz yüksekliği ve bulantıdır.

Yine bir başka immunoterapotik ajan olan abatacept (CTLA4-Ig) ile de tip 1 diyabet erken dönem hastalarında yapılan tersiyer çalışmada β -hücre rezervinin çoğunluğunun korunduğu ve ilaç kesilmesinden 1 yıl sonra bile korunmaya devam ettiği gösterilmiştir. T

hücre aktivasyonunu bloke eden ve erişkin romatoid artrit ve psoriatik artritte onayı olan bu ajanın yeni tanı tip 1 diyabet hastalarında β -hücre kaybını yavaşlattığı gösterilmiştir. Evre 1 tip 1 diyabetlilerde abatacept ile yapılan 12 aylık bir çalışmada, bu ajanın C-peptid cevabını artırdığı ancak anormal glukoz toleransı gelişimine progresyonda anlamlı bir gecikme sağlayamadığı görülmüştür. Abatacept ile yapılan bir başka çalışmada hastaların C-peptid düzeylerindeki düşüşte yaklaşık 10 aylık bir gecikme gözlenmiştir.

Golimumab (TNF- α spesifik monoklonal antikoru); yeni tanı tip 1 diyabetlilerde yapılan tersiyer önleme çalışmasında 52. haftada plasebo grubuna göre β -hücre rezervini korumuş ve ekzojen insülin kullanımını azalttığı gösterilmiştir.

Anti-timosit globülinin (ATG); tersiyer önleme çalışmasında, yeni tanı tip 1 diyabetli (evre 3) 89 bireyde granülosit koloni uyarıcı faktör ile kombinasyonunda insülin sekresyonunu koruduğu saptanmıştır.

Rituximab (anti-CD 20 monoklonal antikoru); yeni tanı tip 1 diyabetli 87 bireyde yapılan tersiyer önleme çalışmasında β -hücre fonksiyonlarında orta derecede iyileşme sağlamıştır.

Janus kinaz (JAK)/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) yolu inhibisyonu; oral JAK1/2 inhibitörü barisitinib yeni tanı tip 1 diyabetli 91 bireyin alındığı çalışmada 48 haftanın sonunda β -hücre rezervini koruduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak immunoterapi ajanları tip 1 diyabet gelişimini önlemede umut veren ancak daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulan ilaçlardır. Klinik olarak tip 1 diyabet tanısı konulduktan sonra β -hücre fonksiyonu korumaya yönelik bir çok tedavi stratejisi denenmiş olup kullanılan ilaçların yan etkileri ve insülin sekresyonunu koruma kapasiteleri göz önüne alındığında Evre 3 tip 1 diyabette kullanılmak üzere onay almış herhangi bir immünomodulator tedavi bulunmamaktadır.

Verapamil, β -hücreleri için toksik olan tioredoksin etkileşimli proteinin (TXNIP) ekspresyonunu azaltır. Yeni başlangıçlı tip 1 diyabetli 32 erişkin hasta üzerinde yapılan küçük ölçekli bir çalışmada, verapamil tedavisi, plaseboya kıyasla 3. ve 12. aylarda uyarılmış C-peptid seviyelerinin daha yüksek kalmasını sağlamıştır. Bu tedaviler β -hücre stresini azaltarak gelecekteki çalışmalarda immunoterapi ile kombinasyon halinde kullanılması ön görülen ilaçlardır.

- Hücresel tedaviler:** Allojenik pankreas adacık hücre tedavisi; kadavra pankreas hücrelerinden yapılan ilk allojenik pankreas adacık hücre tedavisi olan lantidra, FDA tarafından Haziran 2023’de, yoğun diyabet yönetimi ve eğitimine rağmen tekrarlayan şiddetli hipoglisemi epizotları ve HbA1c hedefine ulaşamayan tip 1 diyabetli erişkinlerin tedavisi için onaylanmıştır. Lantidra hepatik portal vene tek bir infüzyon halinde uygulanır. Hastanın başlangıç dozuna verdiği cevaba bağlı olarak ilave bir lantidra infüzyonu yapılabilir. Kısıtlamaları arasında insan adacık hücresi donörlerinin sınırlı sayıda olması, yaşam boyu immünsüpresyona ihtiyaç duyulması ve tam pankreas nakliyle karşılaştırıldığında daha düşük insülin bağımsızlığı oranları yer almaktadır. Adacık hücresi kapsüllemesi, adacık hücrelerini reddedilmekten korumak ve böylece yaşam boyu bağıışıklık sistemini baskılama ihtiyacını ortadan kaldırmak için umut verici bir araştırma stratejisi olarak görülmektedir.

4. **Çevresel faktörlere yönelik araştırmalar:** Epidemiyolojik çalışmalar, anne sütü ile beslenemeyen veya yaşamın ilk 6 ayında inek sütü bazlı hazır mama ile beslenen çocuklarda tip 1 diyabet riskinin yüksek olduğunu göstermiştir. Tip 1 diyabetten korumak için bebeklerin, en azından ilk 6 ay yalnızca anne sütü ile beslenmeleri sağlanmalı, ek gıdalara geçtikten sonra da 2 yaşına kadar emzirmeye devam edilmesi desteklenmelidir. Bu yaklaşım, WHO tarafından önerilmektedir. Bebeğe 4 aydan erken dönemde gluten verilmesinin tip 1 diyabet otoantikör riskini artırdığı gözlemlenmiş ancak daha sonra yapılan prospektif çalışmalarda bu bulgu desteklenememiştir.
5. **Antiinflamatuvar araştırmalar:** Probiyotik ajanlar, omega (n-3) yağ asitleri, D vitamini ve nikotik asit ile yapılan destek tedavisi çalışmalarında kesin kanıt sayılabilecek olumlu bulgular saptanamamıştır. Sonraki yıllarda ısı şok proteinlerine benzer şekilde dizayn edilmiş peptid tedaviler, Koksaki B virüsüne karşı geliştirilmiş aşı uygulaması gibi çalışmaların tamamı tip 1 diyabeti önlemede başarılı olamamıştır.

Tip 1 diyabetin önlenmesi konusunda Amerika'da Juvenile Diabetes Research Foundation (JDFR), National Institute for Diabetes, Digestive and Kidney Disease (NDDK) ve TrialNet Grupları ile onların Almanya, Avustralya, Finlandiya, İsvet ve İtalya'daki işbirliği merkezlerinde 200'den fazla çalışma yürütölmüştür. Bu çalışmalar negatif sonuçlansa da tip 1 diyabeti preklinik evrede tanımaya yönelik önemli bilgiler elde edilmiştir. Günümüzde tip 1 diyabet açasından yüksek riskli bireylerde (örneğin tip 1 diyabetlilerin birinci derece akrabalarında) pankreas adacık hücrelerine yönelik otoantikör(Anti-GAD, IA2 ve IAA) tayinleri ve β -hücre rezervini belirlemeye yönelik i.v. glukoz tolerans testi (IVGTT) ve C-peptid uyarı testleri ile tip 1 diyabeti erken evrede tanımlamak mümkündür. şimdilik bu riskli bireylerin tip 1 diyabet önleme çalışmalarına katılımlarını teşvik etmek dışında bir müdahale yapılması mümkün olmasa da belki de tip 1 diyabeti ketoasidoz (DKA) evresinden önce tanımayı sağlayarak, endojen insülin rezervi tamamen tükenmeden tedaviye başlamak yararlı bir yaklaşım olacaktır.

Klinik tip 1 diyabet gelişimi açasından risk taşıyan bireylerde, serokonversiyonun daha erken yaşta gerçekleşmesi (özellikle 3 yaşın altında), diyabetle ilişkili otoantikör sayısının fazla olması ve adacık antijeni-2'ye (IA-2) karşı otoantikörlerin varlığı, tip 1 diyabetin evre 3'e daha hızlı ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Preseptomatik tip 1 diyabeti olan bireylerde hastalık progresyonunun izlenmesi amacıyla yaklaşık 6 ayda bir HbA1c ölçümü ve yılda bir kez 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilir. Bununla birlikte izlem sıklığı; yaş, otoantikör sayısı ve türü ile glisemik parametreleri içeren bireysel risk değerlendirmesine göre düzenlenmelidir.

3.2. | TİP 2 DİYABETİ ÖNLEME

A. RİSKLİ BİREYLERİN BELİRLENMESİ

Ölkemizde yapılmış olan büyük çaplı tarama çalışmalarında diyabet ve prediyabetik hastaların yarıya yakınının henüz tanı almamış olduğu saptanmıştır. Bu nedenle riskli bireylerin doğru belirlenmesi ve bu bireylere belirli aralıklarla tanısıl tarama testlerinin yapılması gerekmektedir. Riskli bireylerin belirlenmesi için risk skorlama testleri kullanılabilir. Tablo 3.1'de tip 2 diyabet açasından yüksek riskli kişileri belirlemek için geliştirilen ve toplumsal ölçekte kolaylıkla uygulanabilir olan FINDRISK anketi ve Tablo 3.2'de ise ankette sorulan

8 soruya verilen yanıtların değerlendirilmesi görülmektedir. Diyabet risk skoru >20 olan bireyler koruma programlarına alınmalıdır.

TABLO 3.1: Tip 2 Diyabet Risk Anketi (FINDRISK)

1. Yaş 0 puan: <45 yaş 2 puan: 45-54 yaş 3 puan: 55-64 yaş 4 puan: >64 yaş		
2. Beden kitle indeksi (BKİ) 0 puan: <25 kg/m ² 1 puan: 25-30 kg/m ² 3 puan: >30 kg/m ²		
3. Bel çevresi	ERKEK	KADIN
0 puan:	<94 cm	<80 cm
3 puan:	94-102 cm	80-88 cm
4 puan:	>102 cm	>88 cm
4. Ekseri günlerde işte veya boş zamanlarınızda çoğunlukla günde en az 30 dk. egzersiz yapıyor musunuz? 0 puan: Evet 2 puan: Hayır		
5. Hangi sıklıkta sebze-meyve tüketiyorsunuz? 0 puan: Her gün 1 puan: Her gün değil		
6. Kan basıncı yüksekliği için hiç ilaç kullandınız mı veya sizde yüksek tansiyon bulundu mu? 0 puan: Hayır 2 puan: Evet		
7. Daha önce (check-up, hastalık veya gebelik sırasında) kan şekerinizin yüksek veya sınırda olduğu söylendi mi? 0 puan: Hayır 5 puan: Evet		
8. Aile bireylerinizden herhangi birisine diyabet tanısı konulmuş muydu? 0 puan: Hayır 3 puan: Evet, amca, hala, dayı, teyze, kuzen ya da yeğen (İkinci derece yakınlarda) 5 puan: Evet, biyolojik baba, anne, kardeş ya da çocuk (Birinci derece yakınlarda)		

TABLO 3.2: Diyabet risk skoru

Toplam skor	Risk derecesi	10 yıllık risk
<7	Düşük	%1 (1/100)
7-11	Hafif	%4 (1/25)
12-14	Orta	%16 (1/6)
15-20	Yüksek	%33 (1/3)
>20	Çok yüksek	%50 (1/2)

Tip 2 diyabet açısından yüksek riskli bireyler ve tarama esasları Bölüm 1.8’de “Tarama endikasyonları” başlığı altında belirtilmiştir.

B. TİP 2 DİYABETİN ÖNLENMESİ

Yaşam Tarzı Değişikliği

Tip 2 diyabetin gelişmesinde çevresel faktörlerin rolü açıktır. Topluların modern yaşam biçimini benimsemesi, insanları daha az hareket etmeye ve beslenme alışkanlıklarını hızla değiştirmeye yöneltmiştir. Son çeyrek yüzyılda doymuş yağlardan zengin, posadan fakir, kalorisi yüksek ve hızlı hazırlanan beslenme tarzının benimsenmesi, diyabet prevalansında hızlı bir artışa yol açmıştır. Bu nedenle yaşam tarzı değişikliği ile yapılan geniş kapsamlı tip 2 diyabeti önleme çalışmaları bizlere önemli veriler kazandırmıştır. 1997 yılında yayınlanan ‘Da Qing Diyabet ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)’ çalışması, Çin’de yaşayan BGT’li kişilerde diyet ve egzersiz ile tip 2 diyabet riskinin yaklaşık %40 oranında azaltılabileceğini göstermiştir. Sonuçları 2001’de yayınlanan Finnish Diabetes Prevention Study (FDPS) çalışmasında da Finlandiya’da BGT’li kilolu veya obeziteli hastalarda programlı egzersiz ve kalori kısıtlaması ile tip 2 diyabet riskinin %58 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada’da yapılan ve sonuçları 2003 yılında yayınlanan ve yine kilolu veya obeziteli bozulmuş açlık glisemisi (BAG) ya da BGT’li bireyleri kapsayan, Diabetes Prevention Program (DPP) çalışmasında ise diyabet riskinin yoğun yaşam değişiklikleri ile %58, buna karşılık metformin ile %31 oranında azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmaların daha sonra yayımlanan uzun dönem izlem raporlarında koruyucu etkinin yıllar sonra bile devam ettiği gösterilmiştir. Da Qing çalışmasının 30. yılında yaşam tarzı değişikliği uygulanan grupta koruyuculuğun %30, FDPS’nin 7. yılında %43, DPP’nin takip eden 10. yılında (DPPOS) %34 ve 15. yılında %27 devam ettiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmalarda yaşam tarzı değişikliği ile hedeflenen iki ana unsur ilk 6 ay içinde %7 kilo kaybı ve haftada en az 150 dk. orta tempoda egzersizdir (tempolu yürüyüş gibi). Yine kalori hedefleri bireyin günlük beslenme alışkanlıkları ve beden kitle indeksi (BKİ) göz önüne alınarak normalde alınan total kalorinin 500-1000 kilokalori (kcal) altında olacak şekilde planlanmıştır. Egzersiz olarak haftalık ortalama 700 kkal kaybedecek şekilde minimum haftada 3 gün ve totalde 150 dk. uygulanmıştır. Metabolik hedeflere ulaşabilmek adına Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı diyet, bitkisel ağırlıklı diyet ve DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diyeti gibi birtakım beslenme modelleri üzerine çalışmalar yapılmış olup çoğunda benzer olumlu sonuçlar alınmıştır. Yine günümüzde hasta tercihi ile çalışmalarla faydası kanıtlanmış olan teknoloji yardımlı yaşam tarzı değişikliği programlarının özellikle de pandemi dönemi gibi süreçlerde etkin olabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Tip 2 diyabetin önlenmesi için önerilen yaşam tarzı değişiklikleri Tablo 3.3 te özetlenmiştir.

TABLO 3.3: Tip 2 diyabeti önlemede önerilen yaşam tarzı değişiklikleri

Riskli bireylere ve prediyabet tanılı tüm bireylere yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir.
Obezite durumunda ilk altı ay içinde vücut ağırlığının en az %7’sini kaybetmesi hedeflenmelidir.
Herhangi bir beslenme paterninin metabolik riski azaltmada birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Bireyin yaşam tarzı, alışkanlıkları, damak zevki ve öğün sıklığına uyumu göz önüne alınmalıdır. Günlük tüketilen kalorinin 500-1000 kkal altında olacak şekilde beslenme planı yapılabilir.
Haftada en az 150 dk. ve en az 3 gün tempolu yürüyüş gibi orta şiddette egzersiz önerilmelidir.
Günümüzde faydası kanıtlanmış olan teknoloji yardımlı diyabet önleme programları önerilebilir.

Tip 2 Diyabetin Farmakolojik Olarak Önlenmesi

Prediyabetli hasta gruplarında metformin, tiyazolidindionlar, akarboz, orlistat, glukagon benzeri peptid-1 reseptör analoglarının (GLP-1 RA) ve bazal insülin glarginin farklı oranlarda diyabet gelişme riskini veya prediyabet prevalansını azalttığı gösterilmiştir.

Ucuz, etkili, uzun dönemde güvenli ve güçlü kanıtlara sahip olması nedeniyle prediyabetli hastalarda ilk basamak tedavi olarak metformin tercih edilmelidir. Metformin, DPP çalışmasında prediyabetli hastalarda diyabetin önlenmesinde yaşam tarzı değişikliklerine göre daha az etkili bulunmasına rağmen, DPP ve DPPOS 10 yıllık takip periyodunda maliyet etkin olabileceği bildirilmiştir. DPP çalışmasında, metformin BKİ ≥ 35 kg/m² ve yaşı <60 olanlarda ucuz, etkili ve uzun dönemde güvenli olması nedeniyle ilk basamak tedavi olarak önerilmiştir. Metformin 60 yaş üzeri hastalarda etkili bulunmamıştır. Prediyabette metforminin günlük dozu 1000-1700 mg olup, etkin doz 1700 mg/gün'dür. Metformin tedavisine günde iki kez 500 mg olarak başlanması ve tolerans durumuna göre günde iki kez 850 mg'a arttırılması önerilir. Metformin uzun dönem kullanımının B12 vitamini eksikliğine neden olabileceği unutulmamalı ve bu hastalarda yılda bir kez B12 vitamini düzeyi ölçülerek eksiklik durumunda yerine koyma tedavisi uygulanmalıdır.

Fosfatidilinositol 3-kinaz α (PI3K α) inhibitörü (örneğin, alpelisib ve inavolisib) ile tedavi edilen yüksek riskli bireylerde (BKİ ≥ 30 kg/m², eş zamanlı glukokortikoid tedavisi alan, başlangıçta HbA1c $\geq 5,7$ veya açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dL olan) hiperglisemiyi önlemek için metformin kullanımı düşünülebilir.

Yüksek dozda veya uzun süreli glukokortikoid tedavisi alan yüksek riskli bireylerde de glukokortikoid kaynaklı diyabet gelişme riski nedeniyle hiperglisemiyi önlemek için metformin kullanımı düşünülebilir.

Avrupa ülkeleri ve Kanada'da, obeziteli veya kilolu ve BGT'li bireyleri kapsayan STOP-NIDDM (akarboz ile tip 2 diyabetin önlenmesi) çalışmasında akarboz BGT'li kişilerde diyabet gelişimi açısından %25 rölatif risk azalması yapmış, ayrıca kardiyovasküler (KV) olay riskini de düşürmüştür. Bu çalışmada alt analizler yapıldığında, akarbozun özellikle 55 yaş üzerindeki ve BKİ <30 kg/m² olan hastalarda daha etkili olduğu görülmüştür. DPP çalışmasına göre metforminin özellikle BKİ ≥ 35 kg/m² ve 60 yaş altı olgularda faydalı olduğu düşünülürse BKİ düşük hastalarda tedavi başlanması planlanıyorsa akarboz tercih edilebilir.

Diyabet önlenmesinde kullanılması gündeme gelmiş bir diğer ilaç grubu tiyazolidindionlardır. TRIPOD çalışmasında troglitazon ile %50, DREAM çalışmasında rosiglitazon ile %60, ACT-NOW çalışmasında rosiglitazon ile %72 diyabet riskinde azalma saptanmıştır. Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığında ve obeziteli polikistik over sendromu (PKOS) olan hastalarda olumlu etkileri gösterilen bu ajanın uzun dönemde olası yan etkilerinin varlığı diyabet önleme endikasyonunda kullanımını bir miktar kısıtlamaktadır.

2012 yılında sonuçları açıklanan ORIGIN çalışmasında kardiyovasküler riski yüksek prediyabetik veya tip 2 diyabetli hastalar 6 yıldan daha uzun süre ile insülin glargin veya standart tedavi kullanılarak izlenmiş, kardiyovasküler sonlanımlar ve kanser gelişimi bakımından arada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Glargin kullanımında yeni gelişen diyabet sayısı azalmakla birlikte hipoglisemi oranında ve hafif de olsa vücut ağırlığında artış olduğu saptanmıştır.

Fazla kilolu ve obeziteli bireylerde kilo kaybı sağlayan tedavi modalitelerinin (orlistat, phentermin topiramat, liraglutid, semaglutid ve tirzepatid) prediyabetin diyabete progresyonunu azalttığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. BKİ ≥ 35 kg/m² olup metformin

tedavisinden fayda görmeyen prediyabetli hastalarda GLP-1 RA tercih edilebilir. Liraglutid ile yapılan 56 haftalık bir çalışmada olguların %61,2'sinin prediyabetik olduğu, 3 mg/gün dozunda liraglutidin prediyabet gelişimini belirgin olarak önlediği ve prediyabetiklerde anlamlı düzeyde normoglisemik duruma dönüş sağladığı gösterilmiştir. Normoglisemik veya BAG, BGT olan 150 olguda, eksanatidin etkisinin araştırıldığı 24 haftalık çalışmada, eksanatid kullanan olguların %77'sinde normoglisemi sağlanmış olup kilo kaybı daha belirgin bulunmuştur. Fazla kilolu ve obeziteli bireylerde haftalık 2,4 mg semaglutid ile yapılan bir çalışmada ise 68 haftada, prediyabeti olan bireylerin %84,1'inde normoglisemi sağlanırken plasebo grubunda bu oran %47,8 olarak bulunmuştur. Yine fazla kilolu ve obeziteli bireylerde haftalık tirzepatid ile yapılan 72 haftalık bir çalışmada da prediyabeti olanların büyük bir kısmında (%95,3) normoglisemi sağlanırken bu oran plasebo grubunda %61,9 olarak bulunmuştur. Prediyabeti olan bireylerde temel hedef kilo kaybı ise GLP-1 reseptör agonistleri düşünülebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, özellikle semaglutid ve tirzepatid tedavisinin diyabete progresyonu geciktirebildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, yüksek maliyetleri ve tedavi kesildikten sonra yeniden kilo alımının sık görülmesi bu ilaç grubunun önemli kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

Ayrıca obeziteyi (XENDOS çalışması) ve KV sorunları azaltmak (MICRO-HOPE çalışması) üzere planlanmış çalışmalarda BGT'li subgruplarda sırası ile orlistat ve ramipril ile tip 2 diyabet gelişen vakaların plasebodan anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür.

Valsartan ve nateglinid'in kullanıldığı NAVIGATOR çalışmasının sonuçları 6,5 yıllık medyan sürede nateglinidin diyabet insidansını düşürmediğini, buna karşılık valsartanın yeni diyabet vakalarını %16 oranında azalttığını fakat KV olayları azaltmadığını ortaya koymuştur.

Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörlerinin (SGLT2 İ) ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörlerinin (DPP-4 İ) prediyabetin diyabete gidişini önlemede kullanılabilirliği için henüz elimizde yeterli kanıt bulunmamaktadır ancak yakın zamanda yayınlanan DAPA-HF çalışmasında dapagliflozin tedavisi alan ve kalp yetersizliği olan fakat diyabeti olmayan popülasyonda yeni diyabet oluşumunda %32'lik risk azalması olduğu bildirilmiştir. DAPA-CKD ve DAPA-HF çalışmalarında dapagliflozin ile plaseboya göre yeni tanı diyabet sıklığının azaldığı ve bu etkinin özellikle prediyabetli bireylerde daha belirgin olduğu gösterilmiş iken EMPEROR-Preserved ve EMPEROR-Reduced çalışmalarında, empagliflozinin kalp yetersizliği ve prediyabeti olan bireylerde diyabet gelişimini önlemede anlamlı bir faydası gösterilememiştir. Empagliflozin ve dapagliflozin ile yapılan toplam 5655 prediyabetlinin dahil edildiği dört randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde ise prediyabeti ve kalp yetersizliği veya kronik böbrek hastalığı olan bireylerde yeni tanı diyabet gelişiminde anlamlı bir azalma sağlandığı gösterilmiştir.

Prediyabeti olan bireylerde, eşlik eden başka bir klinik endikasyon bulunmadığı sürece rutin olarak serum 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeyinin ölçülmesi ile toplum tabanlı D vitamini taraması önerilmemektedir. Bu yaklaşım, güncel Amerikan Endokrin Derneği (Endocrine Society) klinik uygulama rehberleri ve uluslararası uzlaşma raporları ile uyumludur. Diğer taraftan yaşam tarzı düzenlemelerine (kalori kısıtlaması, kilo kaybı, düzenli fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme) ek olarak D vitamini replasmanının prediyabetli erişkinlerde metabolik sonuçlar üzerinde potansiyel yararlı etkileri olabileceği gösterilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerde D vitamini desteğinin; tip 2 diyabete progresyon riskini azaltabileceği, normoglisemiye geri dönüş olasılığını artırabileceği, insülin sekresyonu ve insülin duyarlılığı gibi metabolik sonlanımları iyileştirebileceği bildirilmiştir. Bu etkinin özellikle başlangıçta düşük veya yetersiz D vitamini düzeyine sahip bireylerde daha belirgin olduğu gösterilmiştir. D vitamini; pankreas β -hücrelerinde vitamin D reseptörü (VDR)

ekspresyonu, inflamasyonun modülasyonu, kalsiyum aracılı insülin sekresyonu ve periferik insülin duyarlılığı üzerindeki etkileri aracılığıyla glukoz metabolizmasını etkileyebilir. Bununla birlikte mevcut kanıtlar, D vitamininin prediyabet tedavisinde birincil tedavi yaklaşımı olarak değil, metabolik risk modülatörü niteliğinde destekleyici bir müdahale olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Prediyabetli bireylerde yürütülen klinik çalışmalarda kullanılan günlük D vitamini dozları yaklaşık 800-7.500 IU arasında değişmekte olup çalışmaların ağırlıklı ortalaması 3.000-4.000 IU/gün civarındadır. Bu nedenle çoklu diyabet progresyon risk faktörü taşıyan prediyabetli erişkinlerde (obezite, yüksek HbA1c, ailede diyabet öyküsü, metabolik sendrom ve düşük fiziksel aktivite gibi) günlük 800-2.000 IU kolekalsiferol eşdeğerinde D vitamini desteği verilmesi düşünülebilir. Bununla birlikte D vitamini replasmanı yaşam tarzı değişikliklerinin yerine geçmez ve temel tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilmemelidir.

Prediyabetin kardiyovasküler riskte anlamlı artışa yol açtığı bilinmektedir. Yoğun yaşam tarzı girişimlerinin diyabet gelişmesini geciktirdiği ya da önlediği gösterilmekle beraber, kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerine hafif etkisi vardır. Ancak KVH'leri azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir. Farmakolojik yaklaşımlarla diyabeti geciktirmeye ya da önlemeye yönelik girişimlerin KVH ve risk faktörlerine etkisi daha da zayıftır.

Sonuç olarak prediyabetin tedavisi öncelikle beslenme alışkanlıklarını düzenleyip ideal kiloyu hedefleyen yaşam tarzı değişikliğidir. Tip 2 diyabetin önlenmesinde henüz FDA tarafından onaylanmış bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır ancak yaşam tarzı değişikliği ile hedeflere ulaşılıyor ise hastaların komorbiditeleri de göz önünde bulundurularak farmakolojik ajanlar denenebilir. Ülkemizde de metformin ve akarbozun prediyabet tedavisinde kullanımı onaylanmış olup diğer ajanların kullanımı ile ilgili önerilerin bilimsel veriler ışığında uzman komite görüşü olduğunu hatırlatmak gerekir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Bugünkü bilgilerimiz ışığında, tip 2 diyabeti önlemek amacı ile yaşam tarzı değişiklikleri ucuz, kolay ve toplumsal ölçekte uygulanabilecek bir yöntem olarak kabul görmektedir ve prediyabetli tüm hastalara önerilmelidir (A).
2. Yaşam tarzı değişikliği uygulayamayan veya yaşam tarzı değişikliği ile 3-6 ay içinde sonuç alınamayan prediyabetli hastalarda farmakolojik tedavi başlanabilir (A).
3. Özellikle 60 yaş altında olanlarda, BKİ ≥ 35 kg/m² olanlarda, daha önce gestasyonel diyabeti olanlarda, birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü olanlarda, hipertansiyon, hipertrigliseridemi veya yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol düşüklüğü olanlarda BAG ve BGT birlikteliği varsa veya HbA1c prediyabet düzeyinde ise yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak metformin başlanması düşünülebilir (A).
4. Metformin kullanan bireylerde B12 vitamin düzeyi belirli aralıklarla ölçülmeli, düzey düşük olduğunda B12 vitamin replasmanı yapılmalıdır (B).
5. Prediyabet artmış kardiyovasküler risk ile birlikte olduğundan, bu olgular kardiyovasküler açıdan değerlendirilmelidir (B).
6. Çoklu diyabet progresyon risk faktörü taşıyan prediyabetli bireylerde ve D vitamini düzeyi düşük veya yetersiz olanlarda, genel replasman önerileri doğrultusunda D vitamini tedavisi değerlendirilebilir (E). D vitamini replasmanı yaşam tarzı değişikliklerinin yerine geçmez ve temel tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes; 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S50–S60. <https://doi.org/10.2337/dc26-S003>
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–1461.
3. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385(16): 1451–1461.
4. Bowie K. Type 1 diabetes: UK approves first drug for delaying onset. *BMJ* 2025; 390:1762.
5. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072–2077.
6. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the prevention of disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1907–1947. doi:10.1210/clinem/dgae290
7. Dietary glycemic index, development of islet autoimmunity, and subsequent progression to type 1 diabetes in young children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3936–3942
8. *Endocr Pract.* 2024 May;30(5):431–440. doi: 10.1016/j.eprac.2024.03.006. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38519028.
9. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, et al. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β -Cell Function. *Diabetes Care* 2023; 46:1848.
10. Ingresso DMF, Quarta MT, Quarta A, Chiarelli F. Prevention of Type 1 Diabetes in Children: A Worthy Challenge? *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2023; 20(11):5962. <https://doi.org/10.3390/ijerph20115962>
11. Jacobsen LM, Haller MJ, Schatz DA, et al. Understanding pre-type 1 diabetes: the key to prevention. *Front Endocrinol (Lusanne)* 2018;9:70.
12. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022; 387: 205–216.
13. Kamrul-Hasan ABM, Mondal S, Nagendra L, Yadav A, Aalpona FTZ, Dutta D. Role of Teplizumab, a Humanized Anti-CD3 Monoclonal Antibody, in Managing Newly Diagnosed Type 1 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis.
14. Kanta A, Lyka E, Koufakis T, Zebekakis P, Kotsa K. Prevention strategies for type 1 diabetes: a story of promising efforts and unmet expectations. *Hormones (Athens).* 2020 Dec;19(4):453–465.
15. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
16. Lamb MM, Frederiksen B, Seifert JA, Kroehl M, Rewers M, Norris JM. Sugar intake is associated with progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Diabetologia* 2015;58:2027–2034
17. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017 8; 389(10077): 1399–1409.
18. Liu X, Johnson SB, Lynch KF, et al.; TEDDY Study Group. 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* 2023;46:1409–1416.
19. Long SA, Buckner JH. Clinical and experimental treatment of type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2022;210(2):105–113. doi:10.1093/cei/uxac077
20. Majety P, Orquera F, Edem D, et al. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol* 2023; 14: 1118848.
21. Marneli C, Triolo T, Chiarelli F, et al. Lessons and gaps in the prediction and prevention of type 1 diabetes. *Pharmacological Research* 2023;193:106792.
22. Misra S, Shukla A. Teplizumab: type 1 diabetes mellitus preventable? *European Journal of Clinical Pharmacology* [2023] 79:609–616
23. Moore HN, Goncalves MD, Johnston AM, et al. Effective strategies for the prevention and mitigation of phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor-associated hyperglycemia: optimizing patient care. *Clin Breast Cancer* 2025;25:1–11
24. Mori Y, Duru OK, Tuttle KR, et al. Sodium- glucose cotransporter 2 inhibitors and new-onset type 2 diabetes in adults with prediabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 108(1): 221–231.
25. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424.
26. Parums DV. Editorial: First Regulatory Approval for Allogeneic Pancreatic Islet Beta Cell Infusion for Adult Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Med Sci Monit.* 2023;29:e941918. Published 2023 Aug 1. doi:10.12659/MSM.941918
27. Piłsniak A, Buczkowska E. Type 1 diabetes – What’s new in prevention and therapeutic strategies? *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2023; 29 (3): 196–201.
28. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, et al. Vitamin D and diabetes risk in prediabetes. *Ann Intern Med.* 2023;176(3):355–363. doi:10.7326/M22-3018
29. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lusanne).* 2020 Jun 2;11:248.
30. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, et al. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes. *Diabetes Care* 2010 ; 33(6): 1173–1175.
31. Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, et al. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabete Endocrinol* 2022; 10(1): 24–34.
32. Rugo HS, André F, Yamashita T, et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2020;31:1001–1010
33. Russell W, Bundy B, Anderson M, et al. Abatacept for Delay of Type 1 Diabetes Progression in Stage 1 Relatives at Risk: A Randomized, Double-Masked, Controlled Trial. *Diabetes Care* 2023;46(5):1005–1013.
34. Samsom S, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2023 Update. *Endocrine Practice* 2023; 29: 305–340.
35. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al; TÜRDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013 Feb; 28 (2): 169–180.
36. Simmons KM, Sims EK. Screening and Prevention of Type 1 Diabetes: Where Are We?. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(12):3067–3079. doi:10.1210/clinem/dgaa328
37. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–1350.

38. Türkiye Diyabet Vakfı, Prediyabet Çalışma Grubu. TÜRKDİAB Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023.
39. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989–1002.
40. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989–1002.
41. Ziegler AG, Achenbach P, Weiß A, et al. Efficacy of once-daily, high-dose, oral insulin immunotherapy in children genetically at risk for type 1 diabetes (POInT): a European, randomised, placebo-controlled, primary prevention trial. *Lancet* 2025; 406:2564.
42. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473–2479.

04

DİYABETLİ HASTALARDA GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

4.1. | GLİSEMİK HEDEFLER

Diyabetli hastalarda belirlenen glisemik hedefler hastanın yaşam kalitesini arttırmaya, diyabete bağlı komplikasyon oluşumunu engellemeye ve bunun için gerekli olan tedavi yönetimini belirlemeye katkı sağlamaktadır. Erişkin ve gebe diyabetliler için glisemik kontrol hedefleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, eşlik eden mikro- ve makrovasküler komplikasyonları veya eşlik eden diğer hastalıklar var ise ya da diyabet kontrolü uzun süredir kötü ise daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir.

TABLO 4.1: Glisemik kontrol hedefleri

	Hedef*	Gebelikte	
		İnsülin kullanmayan	İnsülin kullanan
HbA1c	≤%7 (53 mmol/mol)	<%6-6,5 [42-48 mmol/mol]	<%6-6,5 [42-48 mmol/mol]
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dL	<95 mg/dL	70-95 mg/dL
1. sa. PPG**	-	<140 mg/dL	110-140 mg/dL
2. sa. PPG	<160 mg/dL	<120 mg/dL	100-120 mg/dL

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

**PPG ölçümü için öğüne başladıktan sonraki süre dikkate alınır (öğünü bitirdikten sonraki değil). Gebelerde öğün sonrası 1.sa. PG takip edilmelidir.

[APG: Açlık plazma glukoz, PG: Plazma glukoz, sa.: saat, PPG: Postprandiyal plazma glukoz]

4.1.1. | ÖZEL GRUPLARDA GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

Çocuk ve adolesanlar

- Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda HbA1c hedefi <%7 (53 mmol/mol) olmalıdır. Glisemik hedefler hasta ve ailesinin gereksinimleri ve durumuna göre bireyselleştirilmelidir.
- Hipoglisemi semptomlarını ifade edemeyen veya sık hipoglisemiye giren hastalar için daha az sıkı HbA1c hedefleri [örneğin, <%7,5 (58 mmol / mol)] uygun olabilir.

Yaşlılar veya yaşam beklentisi kısa olan hastalar

- İleri yaştaki kişilerde, 10 yıllık yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, hipoglisemi riski yüksek, uzun süredir kontrolsüz diyabeti olan, diyabete bağlı ilerlemiş komplikasyonları olan ve eşlik eden hastalıkları bulunan diyabetlilerde sıkı metabolik kontrol önerilmez. Sonuçları 2007 ve 2008 yıllarında açıklanan ACCORD ve VADT çalışmalarında, yaşlı ve diyabet süresi 10 yılın üzerinde olan gruplarda sıkı metabolik kontrolün kardiyovasküler (KV) olay riskini artırdığı ve risk artışının hipoglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesinde hastanın kronolojik yaşının ötesinde yaşam beklentisi de dikkate alınmalıdır:
 - Yaşam beklentisi >15 yıl ve majör komorbidite yok ise HbA1c <%7 (53 mmol/mol)
 - Yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta derecede komorbidite var ise HbA1c <%7,5-8,0 (58-64 mmol/mol)
 - Yaşam beklentisi <5 yıl ve majör komorbidite var ise HbA1c <%8,0-8,5 (64-69 mmol/mol) olarak hedeflenebilir.
- Yaşlı diyabetli hastalarda, komplikasyonlar ve komorbid hastalıklar ile diğer riskler de dikkate alındığında, hipoglisemi riski düşük dinç hastalarda HbA1c hedefinin <%7,0-7,5 (53-58 mmol/mol) olması; buna karşılık hipoglisemi ve diğer riskleri yüksek, bakıma ihtiyaç duyan hastalarda HbA1c'nin <%8,0-8,5 (64-69 mmol/mol) hedeflenmesi önerilmektedir.

Gebelik planlayan diyabetli kadınlar

- Hedef HbA1c, pre-konsepsiyon döneminde non-diyabetik normal üst sınırın maksimum 2 standart sapma üstünü aşmamalı, tercihen <%6,0 (42 mmol/mol) hedeflenmeli, bu hedefe ulaşamıyorsa <%6,5 (48 mmol/mol) düzeyi mümkün olduğunca sağlanmalıdır.

4.1.2. | HbA1c ÖLÇÜMÜ VE DEĞERLENDİRME

Diyabetik hastaların glisemik durumlarını göstermede HbA1c ölçümleri günümüzde halen en önemli değerlendirme yöntemlerinden biridir.

Glukoz takip yöntemlerinden sürekli glukoz monitörizasyonu (CGM) veya parmaktan kan glukoz monitarizasyonunun (SMBG) kullanımı diyabetin kişisel yönetimini sağlamakta, beslenme ve fiziksel aktivite değişkenliği ile tedavinin interaktif düzenlenmesine olanak tanımakta ve en önemlisi de hipoglisemi riskini en aza indirmektedir. HbA1c ölçümleri ortalama değerlere dayandığı için hipoglisemik ataklar konusunda yeterli değildir. HbA1c ölçümden önceki 3 aylık dönemdeki ortalama plazma glukoz düzeyini yansıtmaktadır. HbA1c testi için hastanın aç olması gerekmez, günün herhangi bir saatinde yapılabilir.

DCCT çalışmasında kullanılan "yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC)" yöntemine göre normal sınırlar %4.0-6.0 (20-42 mmol/mol) olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmaya dayanarak normal bir kişide ortalama kan glukoz düzeyinin 100 mg/dL olduğu ve bu değerlerin ortalama %5 (31 mmol/mol) civarında HbA1c'ye karşılık geldiği varsayılmış ve %5'in üzerindeki her %1'lik HbA1c artışının ortalama glukozu 35 mg/dL (yaklaşık 2 mmol/L) yükselteceği hesaplanmıştır. Buna göre HbA1c %10 (86 mmol/mol) olan bir hastanın son 3 aylık ortalama glukoz düzeyi tahmini olarak $100 + (5 \times 35) = 275 \text{ mg/dL}$ olmalıdır. DCCT çalışmasının ortalama glukozu, olması gerektiğinden biraz daha yüksek yansıttığı düşünülmektedir. Son 3 aylık glukoz ortalamalarını gerçeğe daha yakın olarak belirlemek için "HbA1c'den Türetilen Ortalama Glukoz" (ADAG) çalışması yapılmıştır.

2008 yılında sonuçları açıklanan bu çalışmaya göre standardize edilmiş ölçümlerde HbA1c'ye karşılık gelen tahmini ortalama glukoz düzeyleri, aşağıdaki regresyon formülü ile hesaplanabilmektedir.

$$^*ADAG \text{ ortalama glukoz} = 28,7 \times HbA1c - 46,7^{**}$$

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

Öte yandan IFCC uzmanları, dünya genelinde HbA1c'nin halen NGSP (%) birimi yerine, mmol/mol birimi ile ifade edilmesine geçilmesini önermektedir. Bazı ülkelerde ise, laboratuvarların sonuç raporlarında her iki birimin birlikte verilmesine başlanmış ve birkaç yıl içinde yalnızca mmol/mol biriminin kullanılmasına karar verilmiştir. Ülkemizde de birçok laboratuvar da her iki birim rapor edilmektedir.

HbA1c'nin % biriminden mmol/mol birimine dönüştürülmesi için geliştirilen regresyon formülü aşağıda verilmiştir:

$$^*IFCC-HbA1c \text{ (mmol/mol)} = [DCCT-HbA1c \text{ (\%)} - 2,15] \times 10,929^{**}$$

HbA1c'yi mmol/mol birimine otomatik olarak dönüştürmek için aşağıdaki web sitesinden yararlanılabilir:

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

Buna göre HbA1c için hedef olarak kabul edilen %7'nin karşılığı 53 mmol/mol ve non-diabetik referans sınır olan %4-6'nın IFCC birimi ile karşılığı ise 20-42 mmol/mol'dür.

Tablo 4.2'de DCCT ve ADAG çalışmalarında HbA1c'ye karşılık gelen tahmini ortalama 3 aylık glukoz düzeyleri ve NGSP'nin % birimi ile ifade edilen HbA1c'nin IFCC'ya göre mmol/mol birimi ile karşılıkları görülmektedir.

TABLO 4.2: HbA1c ile ortalama glisemi ilişkisi ve HbA1c'nin NGSP ve IFCC birim karşılıkları

NGSP - HbA1c (%)	DCCT ortalama glukoz (mg/dL)	ADAG' ortalama glukoz (mg/dL)	IFCC - HbA1c** (mmol/mol)
5	100	97	31
6	135	126	42
7	170	154	53
8	205	183	64
9	240	212	75
10	275	240	86
11	310	269	97
12	345	298	108

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

*ADAG ortalama glukoz = 28,7 x HbA1c - 46,7

**HbA1c (mmol/mol) = [HbA1c (%) - 2,15] x 10,929

Kaynaklar: Hoelzel W, et al. Clin Chem 2004;50:166-174.
Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Diabetes Care 2008;31:1473-1478.

- HbA1c'nin %50'si son bir ayda, %30'u ölçümden önceki ikinci ayda ve geri kalan %20'si ölçümden önceki üçüncü ayda oluşan glisemik değişiklikleri yansıtır.
- HbA1c arttıkça açlık gliseminin katkısı daha çok artar. Buna karşılık HbA1c normale yakınsa tokluk gliseminin katkısı daha ön plandadır.
- HbA1c glisemik değişkenlik (varyabilite) ve hipoglisemileri yansıtmaz.
- Tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde yapılan çalışmalar, özellikle mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin glisemik kontrol derecesi ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Tablo 4.3). HbA1c normale ne kadar yakın ise komplikasyon riski o derece düşüktür.
- Glisemik kontrol hedeflerine ulaşıncaya kadar 3 ayda bir, stabil hastalarda ise 6 ayda bir HbA1c ölçülmelidir.
- HbA1c ölçümünde, eritrosit ömrünü etkileyen hemolitik ve diğer anemiler, G6PD eksikliği, yeni yapılan kan transfüzyonu, eritropoezi etkileyen ilaç kullanımı, son dönem böbrek hastalığı ve gebelik gibi durumlarda hastanın gerçek glukoz ortalaması ile HbA1c arasında uyumsuzluk olabilir.

TABLO 4.3: HbA1c'yi %1 düşürmenin komplikasyon ve ölüm risklerini azaltma oranları

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

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

4.1.3. | FRUKTOZAMİN

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

HbA1c ölçümünün güvenli sonuç vermediği bazı hemoglobinopatilerde tercih edilebilir. Kısa süreli glukoz kontrolünü değerlendirmek amacı ile gebelikte tercih edilmesi önerilmişse de, standardizasyonun yeterli olmaması nedeni ile diyabet takibinde genel olarak kullanımı kısıtlı bir testtir.

4.1.4. | KETONÜRİ VE KETONEMİ TESTLERİ

Keton cisimleri

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

Yöntem

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

Ne zaman ölçülmeli?

- Plazma glukoz (PG) >300 mg/dL (gebelikte PG >200 mg/dL) olduğunda
- SGLT2 İ kullanan hastalarda kan glukozu normal sınırlarda olsa bile şüpheli durumlarda
- Organizmada stres yaratan akut hastalık, travma ve operasyonlarda
- Hiperglisemi semptomlarına bulantı, kusma, karın ağrısı ve ateş eşlik ettiğinde; ayrıca solukta aseton kokusu hissedildiğinde ketona bakılmalıdır.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Tip 1 diyabetli veya kontrolsüz tip 2 diyabetli bireylerde ya da tedavi değişikliği yapıldığında HbA1c düzeyi 3 ayda bir ölçülmelidir (D). HbA1c gereğinde (örn. gebelikte) daha sık bakılabilir (D).
2. Glisemik kontrolü yeterli, yaşam tarzı stabil ve tedavisi uygun olan erişkin hastalarda HbA1c ölçüm sıklığı 6 ayda bir olabilir (D).
3. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda uzun-dönem komplikasyonların azaltılması için glisemik hedefler hastanın özelliklerine ve klinik durumuna uygun olarak bireysel bazda belirlenmelidir (D).
4. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda, hipoglisemi riskini artıran özel bir durum yoksa, yaşam beklentisi yeteri kadar uzun ise, mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için HbA1c hedefi ≤ 7 (53 mmol/mol) olarak belirlenmelidir (A). Hipoglisemi riski düşük olan genç hastalarda, gebelik planlayan veya gebe olan uygun hastalarda HbA1c hedefi ≤ 6.5 (48 mmol/mol) olabilir (C).
5. Tip 1 diyabetlilerde makrovasküler komplikasyonların azaltılması için HbA1c'nin düşürülmesi hedeflenmelidir (C).
6. KV hastalık riski yüksek hastalarda, HbA1c'nin düşük tutulması ile sağlanacak yarar, hipoglisemi ve mortalite risklerini artırmamalıdır [Hipoglisemi için: (A); KV riski yüksek hastalarda mortalite için: (A)].
7. Diyabetli bireylerde HbA1c ≤ 7 (53 mmol/mol) hedefini sağlamak için:
 - Açlık PG (APG) ve öğün öncesi PG düzeyleri 80-130 mg/dL [tip 1 diyabet için: (B); tip 2 diyabet için: (B)].
 - 2.saat PG düzeyleri <160 mg/dL civarında tutulmalıdır [tip 1 diyabet için: (D); tip 2 diyabet için: (D)].
8. Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlarda HbA1c hedefi <7 (53 mmol/mol) olmalıdır. Hasta ve ailesinin gereksinimleri ve durumuna göre glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir (B).

9. Diyabet dışı herhangi bir sağlık sorunu olmayan, fonksiyonel kapasitesi normal yaşlılarda HbA1c hedefi $<7-7,5$ (53-58 mmol/mol) olmalıdır. Eşlik eden hastalıkları olan nörobilişsel fonksiyonu bozulmuş ya da fonksiyonel kapasitesi sınırlı bakım hastalarında HbA1c hedefi $<8.0-8.5$ (64-69 mmol/mol) olmalıdır (C).
10. Tip 1 diyabetlilerde akut hastalık durumlarında PG >300 mg/dL olduğunda ve gebelerde PG >200 mg/dL olduğu zaman kanda veya idrarda keton testi yapılmalıdır (D).
11. Keton cisimlerinin daha erken gösterilmesinde ve tedavi yanıtının takibinde, şartlar uygun ise kanda keton ölçümü tercih edilmelidir (B).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 2026;49(Supplement_1):S297–S320. <https://doi.org/10.2337/dc26-S014>
2. American Diabetes Association. Glycemic Goals, Hypoglycemia, and Hyperglycemic Crises: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S132–S149. <https://doi.org/10.2337/dc26-S006>
3. Bektaş F, Eray O, Sari R, et al. Point of care blood ketone testing of diabetic patients in the emergency department. *Endocr Res* 2004;30:395–402.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1–S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008. PMID: 36272764.
5. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019;42: 416–426.
6. Little RR, Rohlfing CL; National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. *Clin Chem* 2011;57:205–214.
7. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:881–885.
8. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
9. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103–117.
10. 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: 405–412.
11. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
14. Woerle HHJ, Neumann C, Zschau S, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diab Res Clin Pract* 2007;77:280–285.

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

- Tip 1 diyabette evde glukoz takibi (SMBG), tedavinin bütüncü bir parçası olarak uygulanmalıdır.
- Çoklu doz insülin tedavisinde günde 3-4 kez SMBG yapılmalıdır.
- İnsülin pompası kullanan kişiler tercihen her öğün öncesinde ve sonrasında, gece yatmadan önce, egzersiz öncesinde ve sabaha karşı SMBG yapmalıdır.
- İnsülin kullananlar başta olmak üzere, tüm diyabetlilerde hipoglisemi kuşkusuna varsa kan glukoz düzeyi ölçülmeli ve hipoglisemi tedavisini takiben güvenli normoglisemik değerlere ulaşıldığından emin oluncaya kadar kan glukoz düzeyi izlenmelidir.
- Major tedavi değişikliklerinde ve araya giren hastalık durumlarında SMBG sıklığı artırılmalıdır.

- Gebelik planlayan veya halen gebe olan diyabetlilerde SMBG sıklığı artırılmalıdır. Gebelerde açlık ve öğünlerden 1 sa. sonraki postprandiyal glisemi izlenmelidir.
- Günde 1-2 doz insülin veya oral antidiyabetik (OAD) kullanan ya da tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ile izlenen diyabetlilerde glisemik hedeflere ulaşmakta SMBG yararlıdır. Tip 2 diyabetlilerde SMBG sıklığı ve zamanlaması konusunda görüş birliği yoktur, hastanın ihtiyacına göre belirlenmelidir.
- Postprandiyal glisemik hedeflere ulaşmak için SMBG'den yararlanılabilir.
- Hastaya SMBG eğitimi verilmeli ve SMBG tekniği ve ölçüm sonuçlarını tedaviye yansıtılma kabiliyeti rutin olarak gözden geçirilmelidir.

Sürekli cilt altı glukoz izlem sensörleri (CGM: continuous glucose monitoring): İnsülin kullanan hastalar başta olmak üzere tüm diyabetli hastalarda SMBG'ye ilave yarar sağlayabilir. SMBG ve CGM sonuçlarının diyabet yönetimine entegre edilmesi, TBT ve fiziksel aktiviteyi yönlendirmek, hipoglisemiyi önlemek ve ilaçların dozlarının ayarı için yararlıdır. Özellikle hipoglisemi semptomların farkına varamayan (hypoglycemia unawareness), tekrarlayan ciddi veya gece hipoglisemik atakları olan vakalarda CGM kullanılması, hipoglisemilerin azaltılmasını sağlar.

CGM, SMBG'ye ek olarak kullanıldığında; diyabet ve gebelikte HbA1c hedeflerine ulaşılmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, tip 1 diyabetli gebelerde makrozomi ve neonatal hipoglisemiyi azaltabilir.

Bu konu Bölüm 10'da daha ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

TEMD ÖNERİLERİ

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

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S150–S165. <https://doi.org/10.2337/dc26-S007>
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S321–S338. <https://doi.org/10.2337/dc26-S015>
3. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *Am J Med* 1991;90:450-459.
4. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Am J Med* 2001;111:1-9.
5. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, et al; Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Care* 2003;26:1759-1763.
6. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-278.
7. Sheppard P, Bending JJ, Huber JW. Pre- and post-prandial capillary glucose self-monitoring achieves better glycaemic control than pre-prandial only monitoring. A study in insulin treated diabetic patients. *Practical Diabetes Int* 2005;22:15-22.

05

DİYABETTE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

5.1. | TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNDE GENEL İLKELER

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

TBT, dört temel uygulama basamağından oluşmaktadır:

1. Genel değerlendirme

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

2. Beslenme tanısı koyma ve hedef saptama

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

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

3. Beslenme müdahalesi, beslenme öz yönetim eğitimi

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

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

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

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

4. Tedavinin değerlendirilmesi

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

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

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

TABLO 5.1: Tıbbi beslenme tedavisi için değerlendirme kriterleri

Kriter	Zamanlama
Öğün zamanlamasına uyumun kontrolü	Her kontrolde
Evde glukoz izlemi ve besin tüketimi kayıtlarının birlikte değerlendirilmesi	Her kontrolde
Davranış değişikliğinin kontrolü	Her kontrolde
Egzersiz uyumunun kontrolü	Her kontrolde
Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümü	Vücut ağırlığı her kontrolde, boy uzunluğu yılda bir
APG ve PPG kayıtlarının 3 günlük besin tüketimi ile birlikte değerlendirilmesi	Her kontrolde
HbA1c tetkiki	3-6 ayda bir
Açlık lipid profili [LDL-kol., HDL-kol. ve TG] tetkiki	İlk hafta içinde, eğer yüksek ise 3-6 ay sonra; daha sonra yılda bir

TBT: Tıbbi beslenme tedavisi, APG: Açlık plazma glukoz, PPG: Postprandiyal plazma glukoz, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin HbA1c, LDL-kol.: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-kol.: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, TG: Trigliserid.

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

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

5.1.2. | **TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

- Prediyabetli veya diyabetli hastalara bireyselleştirilmiş TBT uygulanmalıdır. Bu tedavi, en iyi biçimde diplomalı bir diyetisyen tarafından verilebilir.
- Beslenme eğitimi prediyabetli veya diyabetli kişinin bireysel ihtiyaçlarına, gerekli değişiklikleri yapabilirlik durumuna, değişime istekliliğine duyarlı olmalıdır.
- Beslenme tedavisi, bireyin tercihlerine ve beslenme gereksinimine göre bireyselleştirilmelidir. Tedavi planı geliştirilirken gıda güvencesizliği ve açlık, sağlıklı besin seçeneklerine erişim ve sağlığı diğer sosyal belirleyicileri göz önüne alınmalıdır.

TBT için toplamda 3-11 görüşmenin 2-16 saat içinde gerçekleştirilmesi vasıtası ile, tedavide kullanılan birçok ilaca benzer şekilde, ilk 6 ayda HbA1c düzeylerinde belirgin iyileşme sağlanabilir. HbA1c'deki bu azalma tip 1 diyabetli bireylerde %1-1,9, tip 2 diyabetli bireylerde %0,3-2 olarak bildirilmiştir. TBT ile hiperlipidemisi olan bireylerde yağ alımı %5-8, doymuş yağ alımı %2-4 ve enerji alımı 232-710 kkal azalmakta ayrıca trigliserid düzeyleri %11-31, Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)- kolesterol düzeyleri %7-22, ve total kolesterol düzeyleri %7-21 oranında azalmaktadır. Prediyabetli bireylerde, TBT ile 12 hafta sonunda ılımlı ağırlık kaybı ile birlikte diyabet risk puanı ve HbA1c düzeylerinde azalma sağlandığı gösterilmiştir.

Metabolik etkinliğinin yanı sıra TBT maliyet etkinliği olan bir tedavidir. Sağlık kurumlarına müracaat ve hekim ziyaretlerine gidiş sıklığının TBT alan bireylerde %9,5-23,5 oranında azaldığı bildirilmiştir. TBT alan diyabetli bireylerin kullandıkları ilaçların çeşitliliğinde, miktarında ve insülin dozunda azalma sağlanabilmektedir.

5.1.3. | KANITA DAYALI TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ ÖNERİLERİ

Kanıtla dayalı TBT önerileri, Amerikan Diyetisyenler Derneği, ADA, İngiliz Diyabet Derneği ve Kanada Diyabet Derneği tarafından yayımlanmıştır. Mevcut kanıtlar ve rehberler ışığında, Diyabet Diyetisyenliği Derneği'nin kanıtla dayalı TBT önerileri aşağıda özetlenmiştir.

A. Enerji dengesi, kilo fazlalığı ve obezite için öneriler

- Fazla kilolu ve obeziteli diyabetli bireylerde kilo kaybını sağlama girişimleri, beslenme alışkanlıklarının değişimi, fiziksel aktivite ve davranış stratejilerine odaklı olmalı, makrobesin ögesi bileşiminden bağımsız olarak 500-750 kkal/gün enerji açığı sağlamalı ve 6 ayda ≥ 16 seans danışmanlık içermelidir. Günlük enerji alımını 500-750 kkal azaltmak vücut ağırlığında ayda 2-3 kg azalma sağlar.
- Kilolu ve insüline dirençli obeziteli bireylerde vücut ağırlığında %5 civarındaki azalma bile insülin direncini azaltır. Bu nedenle, diyabet riski olan kilolu veya obeziteli bireylere vücut ağırlığında azalma sağlanması önerilir.
- Enerjinin %30'undan azının yağlardan karşılanması, düzenli fiziksel aktivite ve düzenli izlemi içeren yaşam tarzı değişikliğine odaklı, yapılandırılmış programlar ile bireyin başlangıçtaki vücut ağırlığı %5-7 oranında azalabilir; bu azalma glisemiyi ve kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirebilir. Vücut ağırlığının >10 oranında azalması tip 2 diyabette remisyon sağlayabilir.
- Fazla kilolu veya obeziteli bireylerde dinlenme metabolik hızının (DMH) hesaplanmasında, mevcut vücut ağırlığını baz alan 'Mifflin-St. Jeor Denklemi' kullanılmalıdır.
DMH (Erkek): $10 \times \text{Ağırlık (kg)} + 6,25 \times \text{Boy (cm)} - 5 \times \text{Yaş} + 5$
DMH (Kadın): $10 \times \text{Ağırlık (kg)} + 6,25 \times \text{Boy (cm)} - 5 \times \text{Yaş} - 161$
- Enerji Gereksinimi = DMH x Fiziksel Aktivite Faktörü (FAF) formülü ile belirlenir. FAF, sedanter bireylerde 1-1,4, düşük aktivitesi olanlarda 1,4-1,6, aktif bireylerde 1,6-1,9, çok aktif olanlarda 1,9-2,5'dir. Formülle saptanan enerji gereksinimi mevcut ağırlığı korur. Vücut ağırlığında 2-3 kg azalma sağlamak için hesaplanan enerji gereksiniminden 500-750 kkal azaltma yapmak gereklidir.
- Günlük KH alımını 130 g'ın altında tutan düşük KH içeren diyetler önerilmez. Düşük KH'li diyetler, düşük yağlı diyetlerle benzer ağırlık kaybı sağlar, ancak LDL-kolesterol düzeylerini yükseltir. Düşük KH'li diyetlerin kısa süreli olan olumlu etkileri uzun vadede korunmamaktadır.
- Düşük KH'li, düşük yağlı, enerji alımı kısıtlanmış diyetler ile lipid profili, böbrek fonksiyonları ve protein alımı (özellikle nefropatili bireylerde) izlenmeli, hipoglisemi riski değerlendirilmelidir.
- Çok düşük kalorili diyetlerle (<800 kkal/gün), kısa süre (3 ay) içinde >5 ağırlık kaybı sağlanması hedeflenen bireyler özenle belirlenmeli ve uygulamalar yakın klinik izlem altında olmalıdır.
- Akdeniz diyeti, Hipertansiyonu Durduran DiyetSEL Yaklaşım (Dietary Approach Stop Hypertension-DASH) ve bitkisel bazlı diyetler sağlıklı beslenme modellerine örnektir; araştırmalarda olumlu sonuçları saptanmıştır fakat bireyselleştirilmiş beslenme planı, belirli beslenme modellerinin uygulanmasından ziyade kişisel tercihler, ihtiyaç ve hedefler üzerine odaklanmalıdır.
- Enerji kısıtlaması ve kilo yönetimi amacıyla öğün planlamasında kullanılan öğün yerine geçen ürünler; bar, içecek veya çorba şeklinde hazırlanmış, belirli miktarda makro ve mikro besin öğeleri içeren önceden paketlenmiş besinlerdir. Bu ürünler; Look AHEAD (Diyabette Sağlık İçin Aksiyon), DiRECT (Diyabet Remisyonu Klinik Deneyi) ve PREVIEW

(Avrupa'da ve Dünyada Yaşam Tarzı Müdahalesi ve Popülasyon Çalışmaları Yoluyla Diyabetin Önlenmesi) dahil olmak üzere birçok klinik çalışmada kullanılmıştır. Çalışma bulgularına dayalı olarak bu ürünlerin kısmi veya tüm öğünlerde kullanımının kilo kaybı için kısa vadeli (<6 ay) bir strateji olabileceği vurgulanmakla beraber beslenme tedavisinin bireye özgü olduğu, tedavide amacın kalıcı sağlıklı beslenme alışkanlıkları oluşturulması olduğu unutulmamalıdır.

- Vücut ağırlığını azaltmaya yönelik girişimlerde, geriatrik popülasyonda sarkopeninin önemli bir sağlık sorunu olduğu unutulmamalıdır. Kas kütleindeki azalmanın 50'li yaşlarda başladığı göz önüne alınarak 65 yaş üstündeki fazla kilolu veya obeziteli diyabetli bireylerde protein ve enerji gereksinimini yeterli düzeyde sağlayacak önerilerde bulunulmalıdır.
- Posa alımı her 1000 kkal enerji alımı için >14 g/gün olmalıdır.
- Fiziksel aktivite ve davranış değişikliği, vücut ağırlığının azalmasını ve vücut ağırlığında sağlanan azalmanın korunmasını hedefleyen programların önemli birleşenleridir.
- Vücut ağırlığı yönetiminde istenen hedeflere ulaşanlarda, ulaşılan vücut ağırlığını korumak için destek sağlanmalı, aylık izlemler sürdürülmelidir.
- İzlem süreci, bireyin kendi kendini izleme stratejilerinin (haftalık vücut ağırlığı izlemi, besin tüketim günlüğü kayıtlarının tutulması) kontrolünü kapsamalı ve düzenli fiziksel aktiviteye katılım teşvik edilmelidir.

Bariyatrik cerrahi: BKİ >35 kg/m² olan tip 2 diyabetli bireylerde cerrahi müdahale düşünülebilir. Prediyabetli ve diyabetli bireylerde bariyatrik cerrahi riski ve uzun dönemli faydaları üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Bariyatrik cerrahi deneyimli hekimin bulunduğu, donanımlı merkezlerde yapılmalıdır. Bu kişilerin, cerrahi öncesinde; daha önceki diyet girişimleri, obeziteye ilişkin sekonder nedenler ve obezite ile ilişkili riskler yönünden multidisipliner, ayrıntılı bir incelemeden geçirilmesi ve perioperatuar dönemden başlayarak metabolik ve spesifik nutrisyonel gereksinimleri açısından ömür boyu takipleri gereklidir. Bu konu Bölüm 9.2.5'te ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

B. Diyabetin önlenmesi için öneriler

- Tip 2 diyabet yönünden yüksek riskli bireylerde, vücut ağırlığında 6 ay içinde %7-10 azalma sağlayacak, vücut ağırlığında sağlanan azalmayı koruyacak, haftada en az 150 dk., 700 kkal/gün enerji harcaması sağlayacak düzenli fiziksel aktivite ile birlikte yağ ve enerji alımını azaltacak şekilde yaşam tarzı değişikliklerini oluşturmayı hedefleyen yapılandırılmış programlarla diyabet gelişme riski azaltılabilir ve kardiyometabolik risk göstergelerinde iyileştirme sağlanabilir.
- Tip 2 diyabet riski olan bireylerde vücut ağırlığında %7-10 oranında azalma sağlamak ve ulaşılan vücut ağırlığını korumak için sağlıklı yaşam tarzı değişikliği ilaç tedavisi ile desteklenebilir.
- Tam taneli tahıllar, kuru baklagiller, yağlı tohumlar, meyveler, sebzeler, az miktarda rafine ve işlenmiş besinlerin tüketimine vurgu yapılarak genel olarak tüketilen besin kalitesinin Sağlıklı Beslenme İndeksi, Alternatif Sağlıklı Beslenme İndeksi, DASH skoru ile değerlendirilmesi önemlidir.
- Tip 2 diyabet yönünden yüksek riskli bireyler, her 1000 kkal için 14 g diyet lifi tüketimi sağlamaları ve tahıl alımının yarısını tam taneli tahıllardan karşılamaları konusunda desteklenmelidir.
- Tip 2 diyabet yönünden yüksek riskli bireylere, şeker ile tatlandırılmış içecek tüketimini sınırlandırmaları için gerekli eğitim verilmelidir.

- Prediyabetli bireylerde Akdeniz tipi beslenme modeli, düşük kalorili, düşük yağlı yeme planı faydalı olabilir. Düşük KH'li (özellikle <%35 KH içeren) beslenme modelinin önerilebilmesi için kanıtlar yetersizdir.
- Düşük glisemik yüklü diyetlerin diyabet riskini azalttığına dair yeterli veri yoktur. Ancak, liften ve diğer önemli besin öğelerinden zengin düşük glisemik indeksli besinlerin tüketimi önerilebilir.
- Yağlı tohumlar, çilek gibi yumuşak meyveler, yoğurt, kahve ve çay tüketimi diyabet riskinin azalması, kırmızı et, şekerle tatlandırılmış içecekler risk artışı ile ilişkilidir.
- Bazı gözlemsel çalışmalar, az miktardaki alkol alımının tip 2 diyabet riskini azaltabileceğini bildirirse de klinik veriler, diyabet riski olan bireylere alkol tüketiminin önerilmesini desteklememektedir.
- Tip 1 diyabetin önlenmesi ile ilişkili herhangi bir beslenme önerisi yoktur. Kohort çalışmaları anne sütü ile beslenen çocuklarda tip 1 diyabet insidansının daha düşük olduğu gösterilmiştir.
- Gençlerde tip 2 diyabetin önlenmesi ile ilişkili spesifik öneri olmamakla birlikte, normal büyüme ve gelişmeyi sağlayacak ve koruyacak beslenme önerileri ile yetişkinler için etkili olduğu gösterilen yaklaşımlar uygulanabilir.

C. Diyabetin tedavisi için öneriler

Diyabet tedavisinde beslenme örüntüsü ve makro besin öğelerinin dağılımı

Beslenme modelleri, beslenme örüntüsü, öğün planı ve öğün planlama yaklaşımları literatürde genellikle birbirlerinin yerine kullanılan terimler olmakla birlikte, birbirinden farklı içerikleri kapsamaktadır. Beslenme tedavisinin öneminin anlaşılmasında ve tedavinin bireyselleştirilmesinde terminolojinin kapsamının netleştirilmesi önem taşır.

Beslenme örüntüsü/Beslenme modelleri: Beslenme örüntüsü belirli bir zaman dilimi boyunca tüketilen tüm yiyecek ve içeceklerin toplamıdır ve bireye özgüdür, ancak aynı zamanda prospektif kohort ve gözlemsel beslenme çalışmalarında beslenme modellerini sınıflandırmak için kullanılan bir terimdir. Örnekler arasında Akdeniz tarzı beslenme, DASH, düşük KH'li, vejetaryen, bitki bazlı beslenme ve aralıklı açlık beslenme modelleri yer almaktadır. Kanıta dayalı olarak önerilen beslenme modelleri arasında sadece Akdeniz tarzı beslenme ve DASH yer almaktadır. Yemek/öğün planı: Geçmiş yıllarda 'diyet' olarak adlandırılan öğün planı, diyabetli birey ve diyetisyen tarafından tamamlanan, günlük bazda ne zaman, neyin, ne kadar yeneceğini planlamak için kullanılan bireyselleştirilmiş bir kılavuzdur. TBT'nin beslenme müdahalesi aşamasında önerilen öğün planı, beslenmenin değerlendirilmesi aşamasındaki değerlendirme verilerine (bireyin mevcut beslenme alışkanlıklarına, kültürel geçmişine, sağlığın sosyal belirleyicilerine ve besin tercihlerine) dayalı olarak planlanır. Öğün planı yaklaşımı: İstenen bir beslenme örüntüsünü bireyselleştirmek ve sağlıklı beslenme örüntüleri geliştirmek için pratik araçlar sağlama yöntemidir. Örnekler arasında tabak yöntemi, değişim listeleri, KH sayımı ve son derece bireyselleştirilmiş davranışsal yaklaşımlar yer almaktadır.

- Prediyabetli ve diyabetli bireylere verilecek önerilerde beslenme örüntüsü nişastasız sebzeleri, tam meyveleri, baklagilleri, kabuklu yemişleri, yağlı tohumları, az yağlı süt ürünlerinin tüketimini kapsamalıdır. Et, şekerle tatlandırılmış içecekler, tatlılar, rafine tahıllar, işlenmiş gıdalar gibi sağlık üzerinde olumsuz etki potansiyeli olan besinlerin tüketimi sınırlandırılmalı, öğün planı sağlıklı beslenme ilkelerini içermelidir.

TABLO 5.2: Enerji gereksinimi ve karbonhidratlar için referans alım aralığına göre yeterli karbonhidrat alımını (≥ 130 g) sağlayan referans alım oranları

Enerji gereksinimi (kcal)	Karbonhidratlar için referans alım aralığı			
	%45	%50	%55	%60
	Karbonhidrat (g)			
800	90	100	110	120
1000	112.5	125	137.5	150
1200	135	150	165	180
1400	157.5	175	192.5	210
1600	180	200	220	240
1800	202.5	225	247.5	270
2000	225	250	275	300
2200	247.5	275	302.5	330

- Mevcut veriler belirli bir makro besin ögesi modelini desteklememektedir. Enerjinin KH, protein ve yağdan sağlanacak oranları, diyabetli bireyin mevcut beslenme alışkanlıklarına, besin kalitesine, enerji gereksinimine, metabolik hedeflere ve diyabetli bireyin tercihlerine göre değişebilir. Standart bir dağılıma göre öneriler yapmak doğru değildir.
- Sağlığın sürdürülmesi ve bazı kronik hastalıkların riskinin düşük olması ile ilişkili olan alım aralığı olarak tanımlanmış olan ve enerji alımının % oranı olarak ifade edilen makro besin öğeleri referans alım aralığı KH'ler için %45-60, yağlar için %20-35, proteinler için %10-20 olarak belirlenmiştir. Diyabetli bireyler için önerilen makro besin ögesi alım aralığı sağlıklı bireylere önerilenden farklı değildir.
- Enerjinin <30 'unun yağlardan, <7 'sinin doymuş yağlardan sağlanması ve trans yağ alımının <1 olması kalp damar hastalıklarının önlenmesinde etkilidir.
- Günlük enerji alımının <26 'sını KH'den karşılayan diyetler çok düşük KH'li diyetler, %26-45'ini KH'den karşılayan diyetler düşük KH'li diyetler olarak tanımlanmaktadır. Düşük ve çok düşük KH'li diyetlerin metabolik kontrol ve vücut ağırlığı yönetimi üzerinde olumlu etkileri olduğu ancak sürdürülebilir olmadığı bildirilmektedir. Alışılmış olan makro besin ögesi alımında yapılan değişiklikler sonucunda bireyler uzun vadede genellikle kendileri için normal olan makro besin ögesi dağılımına geri döner ve bu tür uygulamalar başarısızlıkla sonuçlanır. Bu nedenle önerilen yaklaşım, kişisel tercih ve olağan makro besin ögesi alımıyla daha tutarlı olan bir dağılım ile öğün planını bireyselleştirmektir. Türkiye Beslenme Sağlık Araştırması verilerine göre ülkemizde enerjinin KH'den karşılanma oranının erkeklerde %51, kadınlarda %50 olduğu dikkate alınmalıdır.
- Çok düşük KH'li diyetler, vitamin, mineral, posa ve enerji kaynağı olan çok fazla sayıda besinin tüketimini sınırlandırdığı için önerilmez.
- Glisemik kontrol hedeflerine ulaşmamış veya kullandığı antihiperglisemik ilaçların azaltılması gereken tip 2 diyabetlilerde düşük veya çok düşük KH'li diyetlerin bir seçenek olduğu bildirilmekle birlikte bu tür diyetler uzun vadede sürdürülebilir olmadığı için besin tüketimini düzenli olarak yeniden değerlendirmek ve bireysel beslenme modelini oluşturmak gerekir.

Karbonhidratlar

- Sağlıklı olmak için gerekli beslenme modeli, tam taneli tahıllar, meyveler, sebzeler ve düşük yağlı süt gibi KH'li besinleri içermelidir. Enerji gereksinimi ve KH'ler için referans alım aralığına göre yeterli KH alımını (≥ 130 g) sağlayan referans alım oranları Tablo 5.2'de gösterilmiştir.
- KH'ler için önerilen yeterli alım miktarı minimum 130 g/gün, önerilen referans alım aralığı günlük enerji alımının %45-60'ıdır. Diyabet tedavisinde, günlük KH alımını 130 g'ın altında tutan düşük KH'li diyetler önerilmez. KH alımı gebelerde minimum 175 g/gün, emzikelilerde ise 210 g/gün olmalıdır.
- Sadece TBT alan veya TBT ile birlikte OAD veya karışım insülin kullanan bireylerde glisemik kontrolü sağlamak ve hipoglisemi riskini azaltmak için öğün ve ara öğünlerin zamanı ve tüketilmesi önerilen KH miktarı belirlenmeli, KH alımı günden güne değişmemeli, olabildiğince benzer miktarlarda tüketilmelidir.
- KH sayımı, değişim listeleri veya deneyime dayalı hesaplama yolu ile KH alımının izlenmesi glisemik kontrolün sağlanmasında kilit noktadır.
- Öğün zamanı insülin dozunu kendisi ayarlayan veya insülin pompası kullanan tip 1 ve tip 2 diyabetliler, insülin doz ayarını KH alımına (karbonhidrat/insülin: KH/İ oranı) göre yapmalıdır. Bunun için, bireye KH sayımı ve KH/İ oranının ve insülin duyarlılık faktör (İDF)'nin hesaplanması için ayrıntılı beslenme eğitimi verilmeli, uygulamalar sıklıkla kontrol edilmeli, bireye özgü kan glukoz ölçüm sonuçları ve besin tüketim kayıtları ilişkilendirilerek KH'lerin kan glukozu üzerine etkisi açıklanmalıdır. Diyabetli bireye, KH sayımı yönteminin kendisine KH içeren besinleri, istediği miktarlarda tüketme özgürlüğü vermediği önemle vurgulanmalıdır. KH dışında öğünün protein ve yağ içeriğinin de öğün öncesi insülin dozunu ve insülin uygulama zamanını etkileyebileceği dikkate alınmalıdır.
- Öğün planlama yöntemi olarak KH sayımı uygulayan bireylere, enerji alımındaki artışın vücut ağırlığının artışına neden olacağı, KH dışında protein ve yağ tüketiminin tedavide verilen miktarları aşmaması gerektiği vurgulanmalıdır.
- Alınan günlük toplam KH miktarı yanında, KH'lerin glisemik indeks ve glisemik yükünün dikkate alınması glisemik kontrolde ek yarar sağlayabilir. Düşük glisemik indeks veya düşük glisemik yük kavramlarının, yüksek posalı beslenme ile eş anlamlı olduğu belirtilmelidir.
- Tüketilmemesi önerilmekle birlikte, sakaroz (sukroz) alımı günlük enerji alımının %10'unu aşmamalıdır. Sukroz içeren besinler, öğün planı içinde KH miktarı denk bir besinin yerine kullanılabilir. Diyabetli veya diyabet riski olan bireylere glisemi ve vücut ağırlığının kontrolü, karaciğer yağlanması ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin azaltılması için şekerle tatlandırılmış içecekler yerine su içmeleri önerilmeli, şeker ilaveli besinler sınırlandırılmalı, daha sağlıklı, besin ögesi içeriği zengin besin tüketimi teşvik edilmeli; aşırı enerji alımından sakınılması gerektiği de unutulmamalıdır.
- Meyvelerde doğal olarak bulunan fruktoz, eşdeğer enerji veren sukroz veya nişasta tüketimine kıyasla postprandiyal glukoz (PPG) düzeylerini nispeten daha yavaş yükseltmektedir. Fruktoz tüketiminin, günlük enerjinin %12'sini aşmadığı sürece, trigliserid düzeyleri üzerine olumsuz bir etkisi yoktur. Hipoglisemi tedavisi dışında meyve suyu tüketilmemesi, posa, vitamin ve mineral alımına katkı sağlaması açısından tam meyve tüketimi önerilmelidir.
- Posa tüketimi desteklenmelidir, ancak diyabetli bireylere genel popülasyona önerilen miktarlardan (14 g/1000 kkal/gün, 7-13 g çözünür posa) daha fazla miktarlarda posa tüketimi önermek gerekmez.

- Öğün planındaki KH miktarı ne olursa olsun; odak noktası yüksek kaliteli, minimum düzeyde işlenmiş, besin değeri yüksek ve lif oranı zengin KH kaynakları olmalıdır. Lif, bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunu düzenler ve bağırsaktaki mikrobiyal çeşitliliği artırır. Hem çocuk hem de yetişkin diyabetlilerin; ilave şeker, yağ ve sodyum içeren rafine KH alımını en aza indirmeleri; bunun yerine sebzeler, baklagiller, meyveler, süt ürünleri (süt ve yoğurt) veya zenginleştirilmiş bitkisel süt alternatifleri ile tam tahıllardan gelen KH alımını tercih etmeleri teşvik edilmelidir.

Diyabet tedavisinde yağ ve kolesterol

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

Diyabet tedavisinde protein

- Genel toplumda günlük enerjinin %15-20'sinin [0,8-1 g/kg/gün] proteinlerden karşılanması önerilmektedir. Renal fonksiyonlar normal ise diyabetli bireylerde bu öneriyi modifiye etmeye gerek yoktur.
- Diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde günlük protein alımı 0,8 g/kg/gün olarak sınırlandırılmalıdır. Protein alımının <0,8 g/kg/gün olması; glukoz kontrolü, eGFR hızının azalması veya KV risk faktörleri üzerine ek yarar sağlamayacağı için önerilmemelidir.
- Tip 2 diyabetli bireylerde proteinlerin sindirimi, kan glukoz konsantrasyonunu artırmaksızın insülin yanıtını artırabilir. Bu nedenle, protein içeren KH'lı besinler, akut hipoglisemide veya gece hipoglisemilerinin tedavisinde kullanılmamalıdır.
- Ağırlık kaybı sağlamak için yüksek proteinli diyetler önerilmez. Enerjinin %20'sinden fazla protein alımının diyabet tedavisi ve komplikasyonları üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu tip diyetler kısa dönemde vücut ağırlığında azalma sağlayabilir ve glisemiye iyileştirebilir. Ancak, bu faydaların uzun dönemde de devam ettiği saptanmamıştır. Ayrıca, protein alımındaki artış doymuş yağ alımını da artırmaktadır.

Diyabet tedavisinde mikro besin öğeleri ve takviyeler

- Diyetisyen, beslenme önerilerini ve beslenme eğitimini, diyabetli bireyin vitamin ve mineral gereksinimlerini göz önünde bulundurarak ve uygun gıda seçimlerini temel alacak şekilde bireyselleştirmelidir.
- Yetersizlik belirtileri olmadığı sürece, genel popülasyonda olduğu gibi diyabetli bireylere vitamin ve mineral takviyesi alması veya herhangi bir bitki ya da baharat kullanımının önerilmesini gerektiren açık kanıtlar yoktur. Gebe ve emziren kadınlarda, yaşlılarda, vejeteryen ve veganlarda, çok düşük kalorili ve düşük KH'lı beslenme modelini uygulayanlarda vitamin takviyesi gerekebilir.

- Uzun dönemli kullanımının güvenilirliği ve etkinliği ile ilişkili kanıtlar yetersiz olduğundan vitamin E, C gibi antioksidanların rutin takviyesi önerilmez. Beta karotenin akciğer kanseri ve kardiyovasküler mortalite risk artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.
- Diyabetli bireylerde glisemik kontrolü iyileştirmek amacı ile tarçın, zerdeçal, aleo vera, D vitamini, krom gibi bitkisel desteklerin ve mikro besin öğelerinin rutin kullanımının önerilmesini destekleyen kanıtlar yetersizdir.
- Selenyum, çinko, magnezyum, n-3, koenzim Q10, konjuge linoleik asid, karnitin takviyelerinin diyabetlilerde kullanımı ile ilgili yetersiz kanıt mevcuttur.
- Diyabetlilerde mikrobiyotanın önemine ilişkin bilgiler her geçen gün artmaktadır. Sağlıksız beslenmeye bağlı olarak oluşan mikrobiyal disbiyozisin önlenmesi ve tedavisi için probiyotik beslenme sağlıklı beslenme önerilerinin önemli bir parçası haline gelmiştir. Fakat probiyotik ajanların takviye olarak kullanımı ile ilgili yeterli kanıt oluşmamıştır.

Diyabet tedavisinde yapay tatlandırıcılar

1. Besleyici değeri olan tatlandırıcılar: Sorbitol, mannitol, ksilitol, eritritol, D-tagatoz, izomalt, laktitol, maltitol ve hidrojenize nişasta hidrolizatları enerji değerleri 0,2-3 kkal/g arasında değişen tatlandırıcılardır.
2. Besleyici değeri olmayan tatlandırıcılar: Sakarin, aspartam, asesulfam K, neotam, Luo Han Guo, stevia ve sukraloz enerji içermeyen (besleyici değeri olmayan) ve FDA tarafından onaylanmış olan tatlandırıcıdır. Bu grup tatlandırıcılar için kabul edilebilir günlük alım miktarları Tablo 5.3'te verilmiştir.

TABLO 5.3: Enerji içermeyen tatlandırıcıların kabul edilebilir günlük alım miktarları

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

Yapay tatlandırıcı kullanımı için öneriler

- Tatlandırıcı içeren ambalajlı gıdaların ürün etiketlerinde enerji (kkal) değerlerinin görünür şekilde yazılması sağlanmalı, prediyabetli ve diyabetli bireylere ürün bilgilerini okuma alışkanlığı kazandırılmalıdır.
- Besleyici değeri olmayan tatlandırıcıları içeren bir gıda şekerle tatlandırılmış besleyici değeri olan bir gıda yerine kullanıldığında, enerji alımını ve KH alımını azaltacak miktarda tüketiliyor ise tercih edilebilir.
- Enerji değeri olan ve olmayan tatlandırıcıların fazla kilolu ve obeziteli bireylerde kilo kaybı sağlamak veya diyabeti önlemek amacıyla kullanım endikasyonları bulunmamaktadır.
- Fruktoz içeren tatlandırıcılar fazla miktarda kullanıldığında hipertrigliseridemiye neden olabilir.
- Mannitol ve sorbitol gibi tatlandırıcılar özellikle çocuklarda diyareye neden olabilir.
- Aspartam türevleri fenilketonüri çocuklarda hastalığı alevlendirebilir.
- Şeker alkolleri ve besin değeri olmayan tatlandırıcıların, FDA tarafından kullanımları onaylanmış sınırlar içinde tüketilmeleri emniyetlidir.

Diyabet ve alkol

- Mevcut kanıtlar içki içmeyen kişilere alkol alımının önerilmesini desteklememektedir. Genel popülasyona olduğu gibi diyabetli bireylere alkol alımı önerilmez.
- Alkol alımı ile ilişkili riskler arasında hipoglisemi ve/veya gecikmiş hipoglisemi, vücut ağırlığında artış, fazla alım sonucunda hiperglisemi yer almaktadır. Diyabetli bireyler bu riskler konusunda eğitilmeli, potansiyel riskleri en aza indirmek için alkol alımından sonra sık sık kan glukoz izlemi yapmaları önerilmektedir.
- Alkol alımı glisemik kontrolü kötü, hipoglisemi riski yüksek veya kontrolsüz hiperlipidemisi olan diyabetli bireylerde çeşitli (ağır hipoglisemi, ketoz, akut KV olaylar, pankreatit, karaciğer yağlanması vb. gibi) sağlık sorunlarına yol açabilir.
- Yukarıda bahsedilen riskleri olmayan diyabetli bir yetişkin alkol alımını tercih ediyor ise, haftada 2 günü geçmemesi koşulu ile, yetişkin erkekler günde 2 birim veya daha az, yetişkin kadınlar günde 1 birim veya daha az olacak şekilde alkol alımını sınırlandırılmalıdır. 1 birim 360 mL bira, 150 mL/1 kadeh şarap eşdeğeridir.
- İnsülin veya insülin sekretogoglarını kullanan bireylerde noktürnal hipoglisemi riskinin azaltılması için alkol, besinler ile birlikte alınmalıdır.
- Diyabetli bireylerde az miktardaki alkol tüketiminin glukoz ve insülin konsantrasyonları üzerine tek başına etkisi yoktur. Ancak KH içeren alkollü içkiler (bira, likör, meyve suyu laveli kokteyl, v.b) kan glukozunu yükseltebilir.

D. Diyabet tedavisinde beslenme modelleri

- Tip 2 diyabetin ve prediyabetin yönetiminde çeşitli beslenme modellerinin (Akdeniz beslenme modeli, düşük ve çok düşük yağlı beslenme modeli, düşük ve çok düşük KH'li beslenme modeli, yüksek proteinli beslenme modeli, aralıklı açlık diyeti, DASH beslenme modeli, ilk çağ beslenme modeli, vegan veya bitkisel bazlı beslenme modeli) etkinliğini karşılaştıran araştırmalar ve meta analizler literatürde yer almaktadır. Akdeniz ve DASH beslenme modelleri kanıta dayalı beslenme modelleri arasında yer alırken, diğer modellerden herhangi birinin diğerine göre üstünlüğü saptanmamıştır.
- Akdeniz beslenme modelinin ve DASH beslenme modelinin sağlıklı beslenme alışkanlıkları kazandıran, sürdürülebilir ve metabolik etkinliğe sahip beslenme modelleri olduğu bildirilmiştir. Düşük ve çok düşük KH'li diyetlerin, düşük yağlı veya yüksek proteinli diyet modellerinin, aralıklı açlık diyetlerinin kısa vadede vücut ağırlığında azalma sağladığı ve bu etkisine dayalı olarak glisemik kontrol üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmekle birlikte uzun dönemli etkilerini gösteren çalışmalar yetersizdir ve ayrıca çeşitli diyet modellerinin olumlu etkisinin makro besin ögesi kompozisyonundan ziyade enerji alımının kısıtlanmasından kaynaklandığı da vurgulanmıştır. Bu diyet modellerine uygun beslenme alışkanlığı olmayan diyabetli bireylerde, diyet modelleri ile ilişkili yeme davranışının sürdürülebilir olmadığı, beslenme alışkanlıklarında sağlıklı ve kalıcı bir iyileşme sağlanamayacağı belirtilmiştir.
- İki veya daha fazla beslenme modelini karşılaştıran çalışmalarda araştırmacıların beslenme modelinin özelliklerini tanımlaması ve katılımcıların beslenme modeline uyumlarını değerlendirmedeki etkinlikleri ile değerlendirmenin doğruluğu, katılımcıların özellikleri, araştırma süreleri farklılık gösterebilmektedir. Henüz kanıta dayalı beslenme önerileri arasında Akdeniz ve DASH beslenme modelinden başka bir beslenme modeli bulunmamaktadır.
- Kanıta dayalı beslenme tedavisi önerilerine göre beslenme tedavisi bireye özgüdür. Bireyin beslenme alışkanlıklarına, tercihlerine, beslenme alışkanlıklarında yapabileceği

değişikliklere, sağlıklı besine ulaşma durumu gibi bireye ait birçok parametreye dayalı olarak planlanmalı ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazandırılmasını sağlamalıdır.

E. Spesifik popülasyonlar için beslenme

Tip 1 diyabetlilerde beslenme

- Tip 1 diyabetlilerde insülin tedavisi bireyin beslenme ve fiziksel aktivite tarzına entegre edilmelidir.
- Enjeksiyon veya insülin pompası ile hızlı etkili (analog) insülin kullanan bireyler öğün ve ara öğünde yapacağı insülin dozunu öğün ve ara öğünün KH içeriğine göre ayarlamalıdır.
- Karışım insülin kullanan bireylerin günler arasında KH alımı, zaman ve miktar yönünden uyumlu olmalıdır. İnsülin enjeksiyon zamanı ve öğün zamanı günden güne değişmemeli mümkünse aynı olmalıdır.
- Yoğun insülin tedavisi alanlarda insülin dozu ile diyetle alınan KH miktarının eşleştirilmesi KH alımına ve öğün zamanlamasına esneklik getirmenin yanı sıra, öğün zamanlarının düzenlenmesi ve belirli bir öğün planına uygun glisemik yanıtların sağlanması için önemlidir.
- Öğünün protein ve yağ içeriği postprandial glisemiyi etkileyebilir. Protein ve yağ alımı yüksek olan öğünlerde gecikmiş postprandial hiperglisemiyi önlemek için diyabetli bireyin öğün zamanı dozunda veya insülin uygulama zamanlarında değişiklik yapması gerekebilir.
- Çoklu doz insülin enjeksiyonu yapan veya insülin pompası kullananlar, insülin uygulamasını öğüne başlamadan önce yapmalıdır. İnsülin enjeksiyonundan sonraki ilk iki saat içinde egzersiz planlanmış ise insülin dozunun azaltılması hipoglisemi riskini azaltır.
- Egzersiz nedeni ile gelişebilecek hipoglisemi riskini azaltmak veya egzersiz esnasında gelişen hipogliseminin tedavisinde kullanmak amacı ile diyabetli birey yanında en az 15 g KH içeren besin (kesme şeker, lif içermeyen meyve suyu) bulundurmalıdır.
- Diyetisyen dışındaki diyabet ekibinin tüm üyeleri de besin, beslenme ve öğün zamanı davranışlarına yönelik uyumlu ve açık mesajlar vermelidir.

Tip 2 diyabetlilerde beslenme

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

Diyabetli gebe (pregestasyonel/gestasyonel) ve emziren annelerde beslenme

- Gebelerde uygun ağırlık artışı gebelik öncesi beden kitle indeksi (BKİ) değerlerine göre belirlenmektedir. Gebelik boyunca alınması önerilen vücut ağırlığı artışı şu şekildedir; BKİ <18,5 kg/m² için 12,5-18 kg, BKİ 18,5-24,9 kg/m² için 11,5-16 kg, BKİ 25-29,9 kg/m² için 7-11,5 kg, BKİ ≥30 kg/m² için 5-9 kg.
- Gebelikte obezitenin spesifik riskleri nedeniyle gebe olmayı planlayan diyabetli kadınların obezitenin önlenmesi ve tedavisi için diyetisyene sevkı önerilir.
- Gebelik planlayan diyabetli kadında kapsamlı olarak beslenme değerlendirilmesi yapılmalıdır. Beslenme öz yönetim eğitimi glisemik kontrolün sağlanması için verilecek öneriler ile birlikte vücut ağırlığı yönetimi, öğün planlaması, beslenme yetersizliklerinin düzeltilmesi, kafein alımı ve güvenli yemek hazırlama tekniklerini kapsamalıdır.
- Gebelikte 2. trimesterde 340 kkal/gün, emzilikte 450 kkal/gün ek enerji alımı önerilir. Beslenme planı, fetal/neonatal ve anne sağlığını geliştirmek, glisemik hedeflere ulaşmak ve gebelik için uygun vücut ağırlığı artışını teşvik etmek için yeterli enerji alımı sağlanmalıdır.
- Gebelikte uygun ağırlık artışını sağlayacak yeterli enerji alımı olmalıdır. Gebelerde zayıflama diyetleri ve düşük KH'li diyetler önerilmez, ancak fazla kilolu veya obez GDM'li kadınlar için hafif- orta derecede enerji ve KH kısıtlaması uygun olabilir.
- KH alımı gebelikte ≥175 g/gün, emzilikte ≥210 g/gün protein alımı en az 71 g, posa alımı en az 28 g olmalıdır.
- Sabah glukoz tolerans azalmış olduğundan kahvaltıda ≤45 g KH önerilir.
- DKA nedeniyle oluşan ketonemi veya açlık ketozundan sakınmak gerekir.
- Gebelikte glisemik hedefler gebelik öncesine göre daha katı olduğundan diyabetli kadınların gereksinimlerine uygun miktarda KH tüketmeleri, saptanan K/İ oranını uygulamaları, hipoglisemi ve hiperglisemiden sakınmaları gerekir. Bir öğün planı oluşturmak ve K/İ oranını saptamak, vücut ağırlığı artışındaki hedefleri belirlemek için diyetisyene yönlendirilmesi önerilir.
- GDM'lilerde TBT, vücut ağırlığında gebeliğe uygun artış, normoglisemi ve idrarda ketonların bulunmamasına yönelik besin seçimi üzerine odaklıdır.
- GDM, ilerleyen yaşlarda gelişebilecek tip 2 diyabetin risk faktörü olduğu için, doğumdan sonra, kilo kaybını ve fiziksel aktivitenin artırılmasını hedefleyen yaşam tarzı değişiklikleri önerilir.

Diyabetli yaşlılarda beslenme

- Yaşlı yetişkinlerde vücut bileşimindeki değişiklik nedeniyle bazal metabolizma hızının azalması enerji gereksinimini azaltır.
- Yaşam kalitesi, fiziksel işlevsellik, kardiyometabolik risk faktörleri üzerindeki olumlu etkileri göz önüne alınarak, tip 2 diyabetli, fazla kilolu veya obeziteli, güvenli egzersiz yapma kapasitesine sahip yaşlı bireylerde vücut ağırlığında %5-7 oranında ağırlık kaybı sağlayan, fiziksel aktivite ile desteklenen yaşam tarzı müdahalesi önerilir.
- Özellikle enerji alımı az olan yaşlı diyabetlilere günlük multivitamin takviyesi uygun olabilir.
- Diyabeti olmayanlara kıyasla diyabetli yaşlılarda kas dokusu kaybı daha hızlıdır. Vücut ağırlığını azaltmaya yönelik girişimlerde, geriatrik popülasyonda sarkopeninin önemli bir sağlık sorunu olduğu unutulmamalıdır. Kas kütleindeki azalmanın 50'li yaşlarda başladığı göz önüne alınarak 65 yaş üstündeki fazla kilolu veya obez diyabetli bireylerde protein ve enerji gereksinimini yeterli düzeyde sağlayacak öneriler verilmelidir.

F. Diyabet komplikasyonlarının tedavisi ve kontrolü için beslenme önerileri

Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabet ve kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinde protein alımı 0,8-1 g/kg/gün vücut ağırlığı olacak şekilde azaltılır. Kronik böbrek yetersizliğinin geç dönemlerinde 0,8 g/kg protein alınması renal fonksiyonları (UAE ve GFR'yi) iyileştirebilir.
- Diyalize girmeyen diyabetik böbrek hastalarında protein alımı yaklaşık 0,8 g/kg/gün olarak önerilir. Diyalize giren hastalarda kas kütlelerini ve fonksiyonunu korumak için diyaliz türüne bağlı olarak protein alımı artırılır.
- KVH risk faktörlerine olumlu etkisi olan TBT'nin retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara da olumlu etkisi olabilir.
- Kronik böbrek hastalığının 3.-5. evrelerde hipoalbuminemi ve enerji alımı izlenmeli, muhtemel malnutrisyon riski önlenmelidir.

Kardiyovasküler hastalık riskinin tedavisi ve yönetimi

- Önemli bir hipoglisemiye neden olmamak koşulu ile, HbA1c değerlerinin mümkün olduğunca normale yakın düzeylerde olması hedeflenmelidir.
- Diyabetli bireylerde sebze ve meyveler, tam taneli tahıllar ve kabuklu yemişlerden zengin diyet KVH riskini azaltabilir.
- Diyabet ve semptomatik kalp yetersizliği olan bireylerde sodyum alımının günde 2000 mg'dan az olması semptomları azaltabilir.
- Normotansif ve hipertansif bireylerde, meyve, sebze ve düşük yağlı süt ürünlerinden zengin bir diyetle sodyum alımını azaltmak (<2300 mg/gün) KB değerlerini düşürür.
- Çoğu kişide, az miktarda ağırlık kaybı sağlanması KB değerlerinin düşmesinde faydalıdır.
- Dislipidemisi olan diyabetli bireylerde kan lipid düzeylerini iyileştirmek için gereğinde vücut ağırlığında azalma sağlayacak; doymuş yağ, kolesterol ve trans yağ alımını düşürecek; sebze ve meyve tüketimini (≥5 porsiyon/gün); ayrıca n-3 yağ asitleri, çözünür posa ve bitkisel stanol/sterol alımını ve fiziksel aktivite düzeyini artıracak yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.
- LDL-kolesterolün azaltılması için önerilecek makro besin ögesi alımı ~2 g/gün bitkisel stanol veya sterol ile birlikte 10-25 g/gün çözünür posa içermelidir.

Hipoglisemi

- Hipoglisemi anında 15-20 g glukoz alımı tercih edilen tedavi olmakla birlikte, aynı miktarda glukoz içeren meyve suyu (lif içermeyen), sofa şekeri (toz şeker, kesme şeker), limonata gibi bir KH kaynağı da kullanılabilir.
- Hipoglisemi tedavisine verilen yanıtın 10-20 dk. içinde görülmesi gerekir. Hipoglisemik ataktan 1 saat sonra kan glukoz düzeyi tekrar ölçülmeli ve gerekirse ilave bir tedavi yapılmalıdır.
- Hipoglisemi atağından sonra tekrar gelişebilecek hipoglisemi riskini azaltmak için hipogliseminin tedavi edildiği zaman ile bir sonraki öğün zamanı arasındaki süre dikkate alınmalıdır. Bir sonraki öğüne 30 dk. veya daha fazla bir zaman varsa 15-20 g KH içeren bir ara öğün alınması gerekebilir. Bir sonraki öğüne 30 dakikadan az zaman varsa öğün öne çekilebilir.

G. Akut hastalıklar ve sağlık bakımı uygulamaları

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

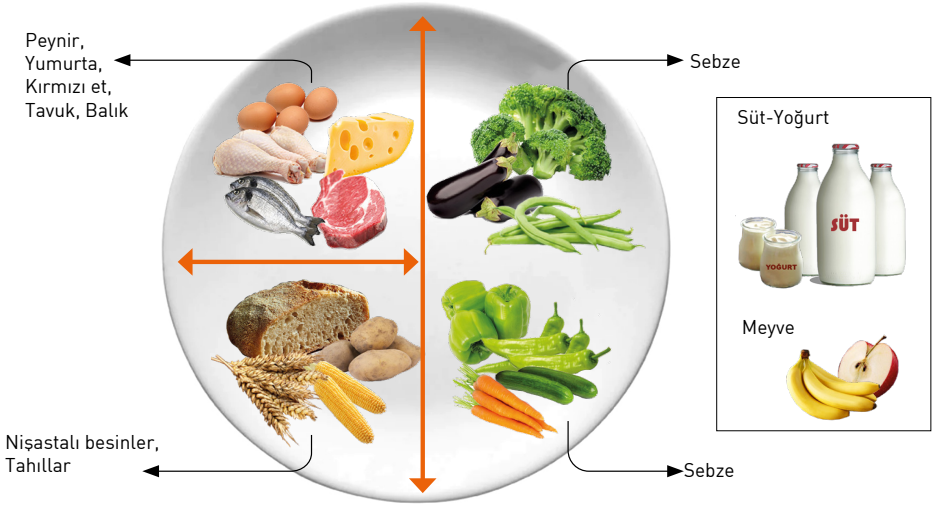
H. Uzun dönemli sağlık bakımı uygulamaları

- Diyabetli bireylere KH miktarı ve zamanlaması uygun bir menü hazırlanmalı ve servis edilmelidir.
- Diyabetli bireylerde TBT'yi tıbbi tedavi ile bütünleştirmek için interdisipliner bir ekip yaklaşımı gereklidir.
- Diyabetlilerin konsantre şeker yememesi, yemeklerine şeker katılmaması gibi önerileri içeren diyet reçetelerini destekleyen kanıtlar yoktur.
- İyatrojenik malnutrisyon riski göz ardı edilmemelidir. Glukoz, lipid ve KB kontrolü için, aşırı besin kısıtlaması yapmak yerine gerekli durumlarda ilaç tedavisi değiştirilmelidir.
- Hastanede yatan diyabetli bireylere KH sayımı 1. düzey eğitimi verilebilir. Eğer diyabetli birey evde KS'ye göre öğün planlaması yapıyor, K/İ oranı ve İDF'i kullanıyor ise mevcut bilgisi ve uygulama becerisi değerlendirildikten ve KH sayımı eğitimi tekrarlandıktan sonra hastane koşullarında 2. ve 3. düzey KH sayımı uygulamasının yapılması uygun olabilir.
- Enteral beslenme uygulanan diyabetli bireylere enteral beslenme ürününün içerdiği her 10-15 g KH için 1 Ü insülin uygulaması önerilmekle birlikte enteral ürünün infüzyon hızı ve KH içeriği farklılık gösterir. İnsülin doz ayarlaması yapılırken enteral ürünün besin ögesi içeriği göz önüne alınmalıdır.
- Hastaneden taburcu olması planlanan diyabetli bireyin evde sağlıklı besin seçimi ve öğün planlaması yapılabilmesi, bireyselleştirilmiş beslenme tedavisi alması için diyetisyene yönlendirilmesi önerilir.

5.1.4. | ÖĞÜN PLANLAMASINDA KULLANILAN YÖNTEMLER

- Diyetisyen, kişiselleştirilmiş bir beslenme planı oluşturmak için diyabetli bireyle iş birliği içinde çalışarak öğün planlamasının nasıl yapılacağını öğretir. Bunun için bireyin yaşam tarzını, tedavi planını, eğitim düzeyini, uygulama becerilerini, aritmetik ve besin okuryazarlığı düzeyini göz önüne alarak tabak modeli, değişim listeleri, beslenme piramidi, KH sayımının 1. düzeyi gibi farklı öğün planlama yöntemlerini ve eğitim araçlarını kullanabilir. Planın uygulanmasında ortak karar verme mekanizmasının kullanılması genellikle beslenme bakım sürecinin bir parçasıdır.
- Hızlı etkili insülin veya insülin pompası kullanan diyabetlilerin ihtiyaçları ve tercihlerine dayalı olarak KH, protein, yağ ve posanın glisemik etkisine ilişkin eğitim verilmesi, K/İ oranının ve İDF'in saptanabilmesi için KH sayımının 2. ve 3. düzey eğitimine geçilebilir.
- Öğün planlamasında belirlenecek öğün sayısı diyabetin tipine, alınan medikal tedaviye (insülin tipine), fiziksel aktivite düzeyine, o andaki kan glukoz düzeyine ve her şeyden önemlisi yaşam tarzına bağlı olarak değişir.

- Tabak yöntemi, sağlıklı beslenme prensiplerinin anlatılmasında, KH alımının sınırlandırılmasında görsel olarak kullanılan ve kısa sürede bilgi vermeyi sağlayan bir yöntemdir. Ev dışında yemek yeme sıklığı fazla olan, diğer yöntemleri uygulamada zorluk yaşayan, eğitim düzeyi düşük olan, besin tüketiminde protein ve KH alımının fazla olduğu saptanan veya yeni tanı alan diyabetli bireylerde tabak modelinin kullanılması tercih edilebilir (Şekil 5.1).
- Özellikle HbA1c düzeyi %7-10 olan diyabetli bireylerde HbA1c'nin iyileşmesinde etkili olan öğün planlama yöntemi tabak yöntemi ve KH sayımı yöntemidir.
- Beslenme piramidi ise besin gruplarının tanıtılmasını sağlayan görsel bir araçtır.



ŞEKİL 5.1: Diyabet beslenmesinde tabak modeli

Değişim Listeleri

Değişim listeleri, diyabetli bireylere seçenekler sunarak, enerji ve makro besin ögesi alımı aynı kalmak koşulu ile, kendi seçimlerine göre menü planlaması yapmalarına olanak sağlar.

Değişim, aynı besin grubu içinde bir başka besin ile yapılır.

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

5.2. | KARBONHİDRAT SAYIMI TEKNİĞİ

Öğün vakitlerinde insülin kullanan tip 1 veya tip 2 diyabetli bireylere, insülin uygulamasını KH alımıyla eşleştirme gerekliliği konusunda kapsamlı ve sürekli eğitim verilmelidir. Öğün saatleri veya KH alımı değişken olan kişiler için, KH alımı ile insülin ihtiyacı arasındaki ilişkinin eğitimi büyük önem taşır. KH sayımı, daha iyi glisemi kontrolü sağlamak için öğünde tüketilecek olan KH miktarının ayarlanmasına, tüketilecek KH miktarına uygun insülin doz ayarı yapılmasına veya öğün öncesi kan glukoz düzeyine göre insülin dozunun ayarlanmasına olanak sağlayan bir öğün planlama yöntemidir. Bu yöntem ile, diyabetli bireyler tükettikleri KH miktarının veya KH içeren bir besinin tüketilen miktarının kan glukoz düzeylerine etkisini kolaylıkla öğrenir, yaşantılarındaki günlük değişikliklere göre öğün planı yapma becerisi kazanırlar. KH sayımını kullanmak, diyabetli bireyin tükettiği besinler, yapmış olduğu aktiviteler ve glukoz ölçüm sonuçları arasındaki ilişkiyi öğrenmesini sağlar, böylece diyabet tedavisinde uygun ayarlamaları yapmasına olanak tanır.

- Basit, orta ve ileri olmak üzere üç düzeye ayrılan KH sayımı yönteminin her bir düzeyinin öğretilmesi için diyetisyen (tercihen diyabet diyetisyeni), diyabetli birey ile 1-3 kez görüşmelidir. 1. düzey 1-4 hafta aralıkla 30-90 dk., 2. ve 3. düzeylerin her biri, 1-2 hafta aralıkla 30-60 dk. süren seanslarda verilebilir.
- KH sayımı öğün planlama yöntemini kullanacak diyabetli bireyin okur yazar olması, sık aralıklı kontrollere gelmesi, evde mutfak tartısı ile besin miktarlarına yönelik pratik yapması, besin tüketim listesi yazması, belirlenen zamanlarda kan glukoz ölçümü yapması, ölçüm sonuçlarını kaydetmesi, besin etiketlerini okuması, yöntem için gerekli matematik işlemlerini yapması gerektiğinden, yöntemin önerileceği birey özenle belirlenmelidir.
- KH sayımının 1. düzeyinde diyabetli bireyin KH gereksinimi belirlenir. Bireyin yaşam koşullarına, tercihlerine ve medikal tedaviye bağlı olarak belirlenen öğün ve ara öğün sayısına göre saptanan KH miktarının öğünlere dağılımı yapılır. Diyabetli bireye KH alımını nasıl sağlayacağı anlatılır. 15 g KH içeren besinler ile günlük yaşamında tükettiği besinlerin porsiyon ölçülerine/miktarlarına göre içerdikleri KH miktarı öğretilir. Bu düzeyin eğitimi alan diyabetli bireyin yöntemi öğrenmeye istekli olması son derece önemlidir. Aşağıdaki tabloda 15 g KH içeren bazı besinlerin servis ölçüsü verilmiştir (Tablo 5.4).
- KH sayımının 1. düzeyini, tip 1 ve tip 2 diyabetliler, diyabetli gebeleri, GDM tanısı konulmuş kadınlar, diyabet riski olanlar ve hatta reaktif hipoglisemili bireyler kullanabilir.
- KH sayımının 2. düzeyinde diyabetli bireyden besin tüketimini, oral antidiyabetik ilaç ve/veya insülin tedavisini uyguladığı zamanları ve farklı öğünlerde öğün öncesi ve tokluk kan glukoz ölçüm sonuçlarını kayıt altına alması istenir. Mevcut kayıtlardan önerilen düzeyde KH alımının sağlama, insülin uygulaması ve öğün zamanlamasını öneriler doğrultusunda uygulama, sağlıklı beslenme prensiplerine dayalı olarak öğün planlaması yapma becerisini kazanmış olma durumu ve uygulamalarının kan glukoz düzeyine etkisi değerlendirilir. Bireyin tüketmeyi tercih ettiği besinlerle aldığı KH miktarı, öğünün protein, yağ ve posa içeriği ile glisemi değerleri arasındaki ilişki örneklerle açıklanır. Gereksinimine uygun KH alımı ve hekimin önerdiği medikal tedavi ile glisemik regülasyon sağlanana kadar 2. düzey vizitleri ve KH sayımı eğitimi devam eder. Bu düzeyde KH dışındaki besin öğelerinin ve posanın kan glukoz düzeyine etkisi, besin etiketlerini okuma, ev dışında yemek yerken öğün planlamasının yapılmasına ilişkin eğitim verilir. 2. düzeyin izlemi tüketilen KH miktarı ve uygulanan medikal tedavi sonucunda hedeflenen glisemi değerlerine ulaşılması ile sonlandırılır.

TABLO 5.4: 15 gram karbonhidrat içeren çeşitli besinlerin/içeceklerin servis ölçüsü ve miktarı

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

- Hızlı etkili insülin analogları, özellikle de insülin pompası kullanan diyabetlilere insülin ile KH eşitlenmesini sağlayacak 3. düzey eğitiminin verilmesi gereklidir. Hazır karışım insülin preparatlarını kullanan diyabetliye ise ileri düzey KH sayımı eğitimi önerilmemektedir.
- İleri düzey KH sayımı eğitimine başlayabilmek için diyabetli bireyin glisemi kontrolünün sağlanmış ve bazal insülin dozunun iyi ayarlanmış olması şarttır. Bu düzeyde, insülin pompası veya sık aralıklı (çoklu doz) insülin tedavisi alan diyabetli bireye KH/İ oranının hesaplanması öğretilir ve kullanılması gereken durumlar açıklanır. Saptanan KH/İ oranı diyetisyen tarafından hekim ile paylaşılır, izlem dosyasına veya hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden kayıt edilir. İleri düzey KH sayımı eğitiminin diyabet ve beslenme tedavisi konusunda bilgili ve deneyimli bir diyetisyenden sağlanması ve diyetisyenin hekim ile koordineli olarak tedaviyi yönetmesi gerekir.

- Yöntem, diyabetli bireyde "istediğim miktarda KH içeren besin tüketebilirim ve buna bağlı olarak insülin dozunu ayarlarım" algısını oluşturmamalıdır. Uygulamalar KH miktarı hesaplanmış besin tüketim kayıtları, kan glukoz ölçüm sonuçları, hipoglisemi sıklığı, vücut ağırlığı değişimi yönünden sık aralıklı kontrollerde değerlendirilmelidir.
- KH/İ oranı saptanmış olan diyabetli bireyin uygulamalarının doğruluğu onaylandıktan sonra 'İnsülin Duyarlılık Faktörü' (İDF) 'nü hesaplanması ve kullanılması öğretilmelidir. Diyetsiyen hesapladığı İDF düzeyi bilgisini hekim ile paylaştıktan sonra izlem dosyasına veya HBYS 'ye kayıt etmelidir.
- Hastanın deneyimli bir diyetsiyenden eğitim almasının mümkün olmadığı durumlarda 15 g KH 'a eşdeğer gelen gıdalar (örneğin 25 g 'lık 1 dilim ekmekek, 3 kaşık pilav, 3 kaşık makarna, 300 mL yoğurt, 300 mL süt, 1 adet orta boy meyve vb.) üzerinden KH sayımı hakkında basitçe bilgi verilebilir.
- KH sayımı öğretilen diyabetli bireye, protein ve yağ tüketiminin de önemli olduğu mutlaka anlatılmalıdır. Aksi takdirde, sadece KH tüketimini dikkate alan bir beslenme davranışı oluşabilir. KH içeriği ile birlikte öğünün yüksek proteinli ve/veya yüksek yağlı olması durumunda insülin doz ayarlaması gerektiğini bildiren çalışmalar olmasına karşın optimal insülin dozu ve uygulama stratejisini belirlemek için kanıtlar yetersizdir. Yağ ve protein tüketimi, öğün sonrası erken ve geç dönemde glisemiye etkileyebilir. Yüksek yağlı ve/veya yüksek proteinli öğüne yanıt olarak gelecek gecikmiş hiperglisemiyle başa çıkmak için insülin dozlarını artırmaya yönelik girişimlerde dikkatli olunması önerilir. İnsülin pompası kullanan bireylerde, yayılmış bolus özelliği yüksek yağlı ve/veya yüksek proteinli karışık öğünler için daha iyi bir insülin kapsamı sağlayabilir.

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

- ***KH/İ oranı = Öğünde tüketilen KH (g) miktarı veya KH porsiyon sayısı / kısa veya hızlı etkili insülin dozu (IU)*** veya klasik olarak ***'KH/İ = 500/TİD'*** formüllerinden biri ile hesaplanır (TİD: günlük toplam insülin dozu).
- KH/İ oranının belirlenmesi ve öğünde tüketilecek KH miktarına uygun insülin doz ayarının yapılması için diyabetli bireyin öğün öncesi ve öğün sonrası kan glukoz sonuçlarının hedeflenen düzeylerde olması gerekmektedir. Kan glukoz kontrolü sağlanamayan ve KH alımı öğünden öğüne veya günden güne farklılık gösteren diyabetli bireylerde KH/İ oranı hesaplanmamalıdır.
- Diyabetli bir bireyde her ana öğün için saptanan KH/İ oranı aynı olabilirken bir başka bireyde her öğün için farklı KH/İ oranı saptanabilir. Bu nedenle KH/İ oranı her ana öğün için ayrı ayrı hesaplanır. Bazı diyabetli bireylerde KH/İ oranının ara öğün için de belirlenmesi gerekebilir. KH/İ =500/TİD formülü ile hesaplanan oran her öğün için tek bir değer verir. Öğün bazında tüketilen KH alımı ve uygulanan insülin dozu farklı olduğu için KH/İ 'nin her öğün için ayrı ayrı değerlendirilmesi KH sayımı ile glisemik regülasyonun sağlanmasında önemlidir.
- KH/İ oranının beslenmeye dayalı olarak henüz belirlenemediği durumlarda KH/İ oranı klasik anlamda kabaca ***'KH/İ = 500/TİD'*** formülü ile hesaplanması önerilmektedir. Ancak, bu formül her diyabetli için geçerli olmayabilir. Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği ve Amerikan Endokrinologları Derneği (AAACE/ACE) tarafından 2014 yılında güncellenen 'İnsülin Pompası Uygulama Rehberi'nde, KH/İ oranının, obeziteli veya insülin direnci olan hastalarda ***'KH/İ = 300/TİD'*** ve zayıf veya insüline duyarlı hastalarda ise ***'KH/İ = 450/TİD'*** formülü ile hesaplanması önerilmiştir. KH/İ oranı alternatif olarak ***'KH/İ = 5,7xAgırlık (kg)/TİD'*** formülünden de hesaplanabilir. İnsülin

pompası kullanan tip 1 diyabetli bireylerde ise ' $KH/i=300-400/TiD$ ' formülünün daha geçerli olduğu bildirilmektedir.

5.2.2. | İNSÜLİN DUYARLILIK FAKTÖRÜ

İnsülin Duyarlılık Faktörü (İDF)'nün hesaplanabilmesi için K/İ oranının saptanabileceği koşulların sağlanmış olması gerekir. K/İ oranının ve İDF'in glisemi regülasyonu sağlanmadan hesaplanması ve bilginin diyabetli bireye aktarılması hipoglisemi, hiperglisemi ve vücut ağırlığı artışına neden olabilir. 1 IU hızlı veya kısa etkili insülinin etkilediği kan glukoz (mg/dL) miktarı olarak tanımlanır. İDF, '*düzeltilme faktörü*', '*düzeltilme bolusu*' veya '*ekleme faktörü*' olarak da isimlendirilir. KH sayımının 3. düzeyi, KH/İ oranını saptamanın dışında, kan glukoz düzeyini hedeflenen sınırlara getirecek hipoglisemi ve hiperglisemi gelişimini önleyecek insülin miktarının hesaplanmasını da sağlar.

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

KH/İ oranı ile birlikte İDF'nin hesaplanması sonucunda;

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

TEMD ÖNERİLERİ

1. Diyabetli bireylere HbA1c'nin düşürülmesi için TBT verilmelidir. Beslenme tedavisi diyabet beslenmesinde deneyimli, uzman bir diyetisyen tarafından verilmelidir; [tip 1 diyabetliler için: (A); tip 2 diyabetliler için (A) , gestasyonel diyabetliler için (A)].
2. Fazla kilolu veya obez diyabetli bireyler, sağlıklı vücut ağırlığına ulaşmak ve bu ağırlığı sürdürmek için, günlük enerji alımını azaltmalı ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarını kazanmalıdır (A).
3. Sık aralıklı insülin enjeksiyonu yapan veya insülin pompası kullanan diyabetli bireylerin gereksinimlerine, tercihlerine göre öğün zamanı insülin dozu optimizasyonu için KH sayımı eğitimi verilmeli (A), veya bu mümkün değilse, öğünlerde sabit miktarlarda KH almaları önerilmelidir (B). Hastanın deneyimli bir diyetisyenden eğitim almasının mümkün olmadığı durumlarda 15 g KH'a eşdeğer gelen besinler üzerinden KH sayımının 1. düzeyi hakkında basitçe bilgi verilmelidir (B).
4. Optimal glisemik kontrolün sağlanabilmesi için tip 2 diyabetli bireylere öğün zamanlamasına uygun, düzenli yemek yemeleri önerilmelidir (B).
5. Glisemik kontrolü yeterli olmayan tip 1 ve tip 2 diyabetli bireylere, düşük glisemik indeksli besinleri, yüksek olanlara tercih etmeleri önerilmelidir (D).

6. Glisemik kontrolü yeterli olan diyabetli bireylerde günlük toplam enerjinin %10'unu aşmayacak şekilde sukroz veya sukroz içeren besin tüketilmesi glukoz ve lipid kontrolünü bozmaz (B).
7. Erişkin diyabetli bireylerin doymuş yağ alımları günlük toplam enerji ihtiyacının %7'sini aşmamalı (C); ayrıca trans yağ asitleri alımı kısıtlanmalıdır (D).
8. Tip 1 diyabetli bireyler, alkol aldıklarında geç hipoglisemi riskinin artacağı konusunda bilgilendirilmelidir (C). Alkol alımına bağlı hipoglisemi riskini azaltmak için alkol alımının sınırlandırılması, ilave KH alımı, insülin dozunun düşürülmesi ve daha sık SMBG gibi tedbirler alınmalıdır (D).

KAYNAKLAR

1. Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the academy of nutrition and dietetics: interventions for the treatment of overweight and obesity in adults. *J Acad Nutr Diet* 2016;116:129-147.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 3. Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 2026;49(Suppl. 1):S50-S60
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 5. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl.1): S89-S131.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 2026;49(Suppl. 1):S166-S182
5. American Diabetes Association. Foundations of care: education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychosocial care, and immunization. Sec. 4. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2015*. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1):S20-S30.
6. American Diabetes Association. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl.1):S46-S60.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 13. Older adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S195-S207.
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S232-S243.
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S244-S253
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024; 47 (Suppl.1): S77-S110.
11. Bell KJ, Fio CZ, Twigg S, et al. Amount and type of dietary fat, postprandial glycemia, and insulin requirements in type 1 diabetes: A randomized within-subject trial. *Diabetes Care*. 2020;43(1):59-66.
12. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, et al. Nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2018;42:S54-S63.
13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
14. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015;351:h3978.
15. Diabetes UK Nutrition Working Group. Evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes March 2018. Erişim: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/position-statements-reports/food-nutrition-lifestyle/evidence-based-nutrition-guidelines-for-the-prevention-and-management-of-diabetes>.
16. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıtla Dayalı Beslenme Tedavisi Önerileri-2019. İstanbul.
17. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. *Diabetes Care* 2019;42:731-775.
18. Franz MJ, Monk A, Barry B, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of noninsulin-dependent diabetes mellitus: A randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc* 1995;95:1009-1017.
19. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2018 executive summary. *Endocr Pract* 2018;24:91-120.
20. Gillespie SJ, Kulkarni K, Daly A. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc* 1998;98:897-905.
21. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(6):CD011737.
22. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, et al. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 1990;51:241-247.
23. Özer E. Diyabetle Yaşamı Kolaylaştırma Kılavuzu. Hayy Kitap, İstanbul, 2007.
24. Özer E. Karbonhidrat Sayımı. Türkiye Diyabet Vakfı, Gri Tasarım, İstanbul, 2003.
25. Scavone G, Manto A, Pitocco D, et al. Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in type 1 diabetic subjects: A pilot study. *Diabet Med* 2010;27:477-479.
26. Sievenpiper JL, Chan JB, Dworatzek PD, et al. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2018. Clinical practice guidelines. Nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2018;42:S64-S79.
27. Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, et al. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:291-304.
28. The Look Ahead Research Group, Wing RR. Long term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes: Four year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-1575.
29. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA), T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Yayın No 1132, Ankara, 2019.
30. Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015, T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara 2016.

DİYABETTE EGZERSİZ VE FİZİK AKTİVİTE

6.1. | GENEL İLKELER

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

6.1.1. | DİYABETTE EGZERSİZİN YARARLARI

- Egzersiz doku düzeyinde insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrole yardımcı olur. İnsülin kullanan hastalarda insülin ihtiyacını azaltır.
- Diyabetli bireyde egzersiz kan basıncını ve trigliserid düzeylerini düşürür, vücut ağırlık kaybına ve kaybedilen ağırlığın da korunmasına katkıda bulunur.
- Egzersiz diyabetli hastalarda kronik komplikasyon gelişimini önlerken, kardiyovasküler hastalık riskini ve genel mortaliteyi azaltır.
- Diyabetli hastalarda sıklığı arttığı bilinen sarkopeni ve kemik kaybı üzerine özellikle direnç egzersizlerinin önemli derecede olumlu etkileri vardır.

Özetle egzersiz, diyabetli hastalarda kan glukozu üzerine olan faydalı etkileri nedeniyle diyabetin önlenmesi ve tedavisinde tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ve ilaç tedavisinin yanında önemli bir bileşen olarak kabul görmektedir.

6.1.2. | EGZERSİZ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Diyabet hastalığı egzersiz için başlı başına bir risk faktörüdür. Diyabetli bir birey egzersize başlamadan önce mutlaka doktor kontrolünden geçmelidir. Egzersiz yapmanın sağlık açısından risklerini değerlendiren bir kademeli egzersiz testi yapılması egzersiz esnasında oluşabilecek komplikasyonları değerlendirmek bakımından önemlidir. American College of Sports Medicine (ACSM) diyabetli hastaların egzersize başlamadan önce yüksek kardiyovasküler, renal, nörolojik ve göz problemleri riski nedeniyle iyi bir medikal değerlendirmenin yanında egzersiz testine de tabi tutulmaları gerektiğini bildirmektedir.

Egzersiz tedavisi planlanan bir hastanın öğün sıklığı, tedavisi ile ilgili ayrıntılar, glukometre kullanım becerileri, glisemik kontrol düzeyi gibi faktörler son derece önemli olduğundan,

egzersiz öncesi değerlendirmede anamnezdeki bu ayrıntıların hekim tarafından sorgulanması ve kaydedilmesi gerekir. Ayrıca planlanan egzersizin zamanlaması açısından da bu bilgiler büyük önem taşır. Zira oral hipoglisemik ajan kullanan tip 2 diyabetlilerde egzersiz, öğünden sonra yapıldıysa kan glukozunu düşürebilir. Tip 1 diyabette ise egzersize kan glukoz yanıtı değişkendir. Bu durum aktivitenin tipi, zamanı ve süresi gibi faktörlerin de etkisiyle oldukça bireyseldir. Ayrıca egzersiz sırasındaki plazma insülin konsantrasyonu ve son yapılan insülin enjeksiyonunun yeri ve zamanı ile de ilişkilidir. Egzersiz kan glukozunu serum insülin konsantrasyonu yeterli, iyi kontrollü tip 1 diyabet olgularında diyabetli olmayan kişilere göre daha çok düşürür. Bunun nedeni dolaşımdaki ekzojen insülinin kaslarda glukoz alımını uyarmaya ve karaciğerden de glukoz çıkışını inhibe etmeye devam etmesidir. Egzersizle artan vücut sıcaklığı ve kan akımı, subkütan dokudan insülin emilimini artırarak serum insülin düzeylerinin her zamankinden daha hızlı artmasına neden olur. Bu durum özellikle insülin enjeksiyonunu yeni yapmış ya da egzersiz sırasında kullanılan kol veya bacak gibi bir bölgeye veya yanlışlıkla kas içine yapmış olgularda daha belirgin izlenir. Plazma glukoz (PG) >250 mg/dL, hipoinsülinemik ve ketonüresi olan olgularda ise egzersiz paradoks olarak kan glukoz düzeylerinde yükselmeye neden olur. Bunun nedeni insülin eksikliğine bağlı olarak kas tarafından glukoz kullanımının azalmasına karaciğerden glukoz çıkışının eşlik etmesidir. Ayrıca stres hormonlarının egzersiz yaparken uyarılması ile hiperglisemi ve keton oluşumunda daha çok artış olur.

Ancak belirtmek gerekir ki, fiziksel aktivite her olguda farklı glisemik yanıtlara neden olur. Bu nedenle uzun süreli aerobik aktivitelerde sık kan glukozu takibi ile hastaların karbonhidrat (KH) alımını artırması veya dolaşımdaki insülin seviyelerini azaltmaları gerekebilir.

Diyabetli bir hastada egzersiz planlaması yapılırken hastanın mevcut fiziksel aktivite düzeyi, hastada metabolik başka bir hastalık ve böbrek hastalığının bulunması ya da bu hastalıklara işaret eden semptom veya bulguların varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bahsi geçen hasta faktörlerinin yanı sıra, planlanan egzersizin tipi de özel bir değerlendirme yapıp yapılmayacağına yön verir. Örneğin Amerikan Diyabet Derneği (ADA) düşük-orta düzey bir egzersiz planlanan diyabetli hastalarda özel bir değerlendirmeye gerek olmadığını bildirmektedir. Ancak eğer hastaya daha yüksek şiddetli bir egzersiz planlanıyorsa ya da hastada yüksek risk taşıyan başka hastalıklar ve/veya bu hastalıklara ait semptomlar varsa, bu durumda egzersiz öncesi değerlendirme yapılması önerilir. Bu değerlendirmeler şu şekilde özetlenebilir;

- Kardiyovasküler (KV) sistem muayenesi yapılır ve istirahat elektrokardiyografisi (EKG) çekilir. Kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörleri (hipertansiyon, dislipidemi, sigara, aile öyküsü) ve semptomlar değerlendirilir. Aşağıdaki gruplara dahil diyabetlilerde efor testi ve/veya diğer ileri kardiyovasküler incelemeler yapılmalıdır:
 - Koroner arter hastalığı riski bulunanlar
 - Koroner arter hastalığı açısından şüphe uyandıran semptomları olanlar
 - İstirahatte çekilen EKG´de anormallik saptananlar
 - Periferik damar hastalığı, mikrovasküler hastalığı, otonom nöropatisi veya çok sayıda diyabet komplikasyonu olanlar
 - Uygulamakta olduğu egzersizden daha yüksek şiddette egzersiz yapmayı planlayanlar
- Nörolojik muayene, kas-iskelet sistemi ve ayak muayenesi yapılmalıdır
- Fundus incelemesi yapılmalıdır.

6.1.3. | **EGZERSİZ PROGRAMININ YAPILANDIRILMASI VE DİYABETLİ BİREYDE EGZERSİZ ÖNERİLERİ**

Diyabetli olgularda egzersiz tedavisi diyabetin tipi, önerilecek olan egzersizin tipi, süresi, hastanın almakta olduğu tedavi ve tedavinin zamanlaması ve hastada diyabet komplikasyonlarının varlığı göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir.

Egzersiz reçetesinin hazırlanması

Egzersiz türlerini genel olarak aerobik egzersiz, direnç egzersizi ve esneklik egzersizleri olarak sınıflayabiliriz. Aerobik egzersizler ile KV dayanıklılığı geliştirebilir, direnç egzersizleri ile kas kitlesini koruyarak ya da artırarak, kandaki glukozun kaslarda kullanılma potansiyeline katkı sağlayabiliriz. Esneklik egzersizleri ile eklem açıklığını artırıp kasları egzersize hazırlar, sakatlıklara karşı kas-tendon uyumunu güçlendirebiliriz. İyi hazırlanmış bir egzersiz programında bu egzersiz türleri kombine edilerek kullanılmalıdır. Egzersiz reçetesinin egzersiz tipi, şiddeti, süresi ve sıklığı gibi bileşenleri göz önünde bulundurularak yapılandırılması, bunun yanında egzersizin kişiye özel olması ve düzenli olarak yapılması gereklidir.

Egzersiz tipleri

Aerobik egzersizler büyük kas gruplarını içeren, tekrarlı ve uzun süreli egzersizlerdir. Vücut oksijen alımı, dağıtımı ve kullanımını artırır. Direnç egzersizleri ise bir yüke karşı ya da tanımlanmış ağırlıklarla yapılan kas kuvvetlendirme hareketleridir. Yüksek şiddetli aralıklı antrenmanlar ise, kalp hızını artıran ve azaltan periyotların birbirini izlediği antrenmanlar olup, uygun hastalarda devamlı aerobik egzersize bir alternatiftir.

Diyabetlilerde, daha çok aerobik egzersizler (tempolu yürüme, koşma, yüzme) ve kas gücünü artıran direnç egzersizleri önerilir. Bu tür egzersizler tip 2 diyabette glisemik kontrolü iyileştirir, tip 1 diyabette ise glisemik kontrol üzerine olumsuz bir etkisi yoktur. Direnç ve aerobik egzersizlerin kombine edilmesi, insülin duyarlılığını arttırmada bu egzersizlerin tek başına yapılmasına göre daha etkilidir. Yürüyüş, koşu, bisiklet sürme gibi aerobik egzersizler genellikle akut dönemde kan glukozunu düşürürken, basketbol, tenis, dans, yüzme, yoga gibi hem aerobik hem anaerobik özellikler içeren egzersizler ise kan glukozunu düşürebilir veya yükseltebilirler. Ağırlık kaldırma, kısa mesafe hızlı koşu, futbol, güreş, dalış ve tırmanma gibi çoğunlukla anaerobik olan egzersizler ise akut dönemde kan glukozunu genellikle yükseltirler. Çok yüksek şiddetli egzersizler de egzersiz süresine bağlı olarak kan glukozunu yükseltir veya sabit tutabilirler. Hangi tür egzersiz olursa olsun yarışmalı tüm sporlar, neden oldukları stres dolayısıyla kan glukozunu genellikle yükseltirler.

Egzersiz süre, sıklık ve şiddeti

Egzersizin şiddetini belirleyen parametre o egzersizi yapabilmek için gereken enerjidir ve MET (metabolik eşdeğer), kilokalori, joule, oksijen tüketim yüzdesi, maksimum kalp hızı yüzdesi gibi belirteçlerle ifade edilir. Bunlar içerisinde en pratiği maksimum kalp hızı olduğundan en sık kullanılan belirteçtir (Tablo 6.1). Maksimum kalp hızı kabaca "220-yaş" formülü ile belirlense de bazı riskli diyabetli olgularda egzersiz stres testi ile maksimum kalp hızının belirlenmesi gerekebilir.

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

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

Diyabetli hastalara 48 saatten (sa.) fazla ara vermeksizin, haftada en az 150 dk. ve orta-yüksek şiddette aerobik egzersiz önerilir. Kontrendikasyon yoksa buna ek olarak ardışık olmayan günlerde olacak şekilde, haftada 2-3 gün de direnç egzersizi önerilir. Tablo 6.2’de 70 kg ağırlığında yetişkin bir kişinin 150 kkal enerji harcaması için yapması gereken aktivite örnekleri verilmiştir.

TABLO 6.2: Erişkinlerde 150 kkal enerji harcanmasını sağlayacak fiziksel aktivite örnekleri

Egzersiz tipi	Miktar	Süre
Yürüme	5 km	40 dk.
Bisiklete binme	8 km	30 dk.
Dans ve masa tenisi	-	30 dk.
Yüzme ve basketbol oynama	-	20 dk.
Bisiklete binme	6 km	15 dk.
İp atlama	-	15 dk.
Koşma	2.5 km	15 dk.
Merdiven çıkma	-	15 dk.

Egzersiz tedavisinin en önemli noktası sürdürülebilirlik olduğundan, hastanın yapmaktan keyif alacağı bir egzersizi seçmesine yardımcı olunmalı ve hasta her fırsatta düzenli egzersiz yapması konusunda teşvik edilmelidir. Orta şiddette bir egzersiz temposuna ulaşana dek egzersiz yoğunluğu ve süresi hastanın toleransına göre yavaşça artırılmalıdır.

Direnç egzersizleri: Bu grup egzersizler, serbest ağırlıklar (dambıl), ağırlık makineleri, elastik bantlar, sağlık topları gibi farklı yöntemler kullanılarak, kasın belli bir yüke karşı koyma prensibi ile kas kuvvetini ve dayanıklılığını arttırmayı hedefleyen egzersizlerdir. Direnç egzersizleri yapılırken, büyük kas gruplarının çalıştırıldığı, 8-10 hareket içeren, her hareketin set başına 10-15 kez tekrar edildiği, toplamda 1-3 setten oluşan bir program uygulanması önerilir. Direnç egzersizleri tip 1 diyabet olgularında egzersize bağlı hipoglisemi riskini azaltabilir. Bu nedenle aerobik egzersiz ve direnç egzersizinin kombine edildiği bir seansa direnç egzersizi ile başlanmasının glisemik açıdan daha güvenli bir yaklaşım olabileceği bildirilmektedir.

Kombine egzersizler

Pek çok fiziksel aktivite rehberinde diyabetli bireyler için hem aerobik hem de direnç egzersizleri önerilmektedir. Diyabetli bireylerde haftada 3 kez kombine egzersiz uygulanması, aerobik veya tek başına direnç egzersizine göre bozulmuş glukoz kontrolünde daha faydalı olabilir. Tip 2 diyabetli hastalarda haftada 3 gün 6 ay süre ile yapılan aerobik ve direnç egzersizlerinin her birinin glisemik kontrolü iyileştirdiği, ancak, egzersizler kombine edildiğinde [Diabetes Aerobic and Resistance Exercise (DARE)] bu etkinin daha da büyük olduğu tespit edilmiştir. Aynı egzersiz seansında hem aerobik hem de direnç egzersizlerinin birlikte uygulandığı kombine egzersizlerde kalori harcama miktarı diğer egzersiz modellerine göre yüksek bulunmuştur.

Yaşlı diyabet olgularında daha da önemli olmak üzere, diyabetli olguların haftada 2-3 seans tai-chi, yoga ve pilates gibi germe ve denge egzersizi yapması önerilir. Bu egzersizler hem eklem hareket açıklığını koruması ve yürüyüşün dengesini sağlaması hem de düşmeleri önlemesi açısından yararlıdır. Bu egzersizlerin glisemik kontrol üzerine de olumlu etkileri vardır.

Özellikle tip 1 diyabet hastalarında derin suya dalış, dağa tırmanış gibi spor türleri emniyet açısından önerilmez.

Egzersiz yanı sıra gün içinde sedanter olarak geçirilen zamanın azaltılması hem glisemik kontrol hem de kardiyovasküler sağlık açısından yararlıdır. Adım sayısında günlük 500 adım artışın dahi KV morbidite ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı bildirilmektedir. Bu nedenle her 30 dakikada bir, 1-3 dk. süren hafif aktiviteler yapılması önerilir.

Egzersiz zamanlaması

Egzersiz çok açken veya yemekten hemen sonra yapılması sakıncalıdır. Egzersiz için günün hangi saatinin ideal olduğu konusunda bir görüş birliği yoktur. Ancak sabah saatlerinde kortizol düzeyi daha yüksek olduğundan, sabah egzersizlerinde öğleden sonra yapılanlara göre hipoglisemi riski daha düşük olabilir. Öte yandan, hipertansiyonu olan ve KV riski yüksek olan olgularda stres hormonlarının yüksek olduğu sabah saatlerinde egzersiz yapılmasının, miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay, hipertansif kriz gibi durumlara neden olabileceğine dair kuşku da vardır. İnsülin kullanmayan diyabetli hastalarda açlık glukozunu düşürme bakımından öğleden sonra-akşam üstü egzersiz özellikle daha etkilidir. Tokluk glukozunun azaltılmasında ise öğünden sonraki ilk 0-30 dakikada 10-15 dakikalık yürüyüşler daha etkilidir. Tüm bu nedenlerle egzersizin zamanlaması konusunda hastanın koşulları belirleyici olmakla beraber, ideal olarak ana öğünden 1-3 saat sonra yapılması önerilebilir.

Diyabetli gebelerde fiziksel aktivite

Gebelik sırasında uygulanan fiziksel aktivite ve egzersizin, KV ve genel sağlığı iyileştirerek preeklampsi ve sezaryen doğum gibi komplikasyon riskini azaltarak fayda sağladığı gösterilmiştir. Gebelik sırasında düzenli fiziksel aktivite aynı zamanda gestasyonel diyabet gelişme riskini de azaltır. Gebelere mümkünse haftanın her günü olacak şekilde günlük en az 20-30 dk. orta yoğunlukta egzersiz programları önerilir. Gestasyonel diyabet tanısı konanlarda aerobik veya direnç egzersizi yapmak insülin etkisini ve glisemik kontrolü iyileştirebilir. Gestasyonel diyabetli kadınlarda, özellikle aşırı kilo alma olasılığını azaltabilir. İdeal olarak, gestasyonel diyabet riskini azaltmaya yönelik olarak fiziksel aktiviteye başlamak için en iyi zaman gebelikten öncedir. İnsülin kullanan gebe diyabetikler, özellikle ilk trimesterde egzersizin insülin duyarlılaştırıcı etkilerinin ve artan hipoglisemi riskinin farkında olmalıdır.

Özetle diyabetli hastalara egzersiz önerisi şu şekilde yapılabilir;

- Erişkin diyabet olgularına 48 saatten fazla ara verilmeyecek biçimde, haftada en az 3 gün ve toplam 150 dk., orta şiddette (maksimum kalp hızının %60-75'i, yaşlılarda %50-70'i kadar) egzersiz önerilmelidir.
- Egzersiz şiddeti başlangıçta hafif olmalı, orta şiddete doğru yavaş yavaş artırılmalıdır.
- Herhangi bir kontrendikasyon yoksa haftada 2-3 gün direnç egzersizi önerilmelidir.

- Ek yararları nedeniyle, aerobik ve direnç egzersizlerini aksatmamak koşuluyla haftada 2-3 gün esneklik ve denge egzersizlerinin önerilmesinde fayda vardır.
- Gün içinde hareketli olmak açısından 30 dakikadan fazla hareketsiz kalınmaması, kısa süreli de olsa ayağa kalkılarak dolaşılması önerilmelidir.

6.1.4. | DİYABETLİ BİREYLERDE GÜVENLİ EGZERSİZ AÇISINDAN GENEL ÖNLEMLER

- Egzersiz yapacak hastanın üzerinde, görünür bir şekilde olmak üzere diyabetli olduğunu belirten bir takı (bilezik, kolye vb.) kullanması veya kimlik kartı taşıması önemle önerilmelidir.
- Egzersiz öncesi ve sırasında yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır.
- Hastanın egzersize glisemik yanıtını görmek için egzersiz sırası ve sonrasında sık glukoz takibi yapması önerilmelidir. Böylece hastanın bu kayıtları sayesinde sonraki egzersiz seansındaki glisemik değişiklikler öngörülebilir ve kullanmakta olduğu antidiyabetik tedaviler egzersize özgü bir biçimde düzenlenebilir. Bu da hipoglisemik olayları önleyerek daha güvenli bir egzersiz deneyimi sağlar.
- Yaşlı, otonom nöropatisi, KV hastalığı veya pulmoner hastalığı olan diyabet hastaları, çok sıcak veya nemli havalarda açık havada egzersiz yapmamaları konusunda uyarılmalıdır.
- Hastalar aşırı yorgunluk veya aşağıdaki bulgular varsa egzersizi hemen bırakmaları konusunda uyarılmalıdır;
 - Baş dönmesi ve sendeleme
 - Göğüste sıkıntı, dolgunluk, ağırlık hissi, rahatsızlık veya ağrı
 - Beklenmedik ve ciddi nefes darlığı
 - Bulantı

6.2. | EGZERSİZDE OLASI RİSK VE KOMPLİKASYONLAR

Hipoglisemi

- Egzersiz sırasında kas dokuda insülin duyarlılığı ve glukoz kullanımı artar. Bu durum özellikle insülin veya insülin salgılatıcı ilaç kullanan hastalarda tedavi dozu veya KH tüketimi değiştirilmemiş ise hipoglisemiye neden olabilir. İnsülin veya insülin salgılatıcı ilaç kullanmayanlarda hipoglisemi riski düşük olduğundan bu hastalarda özel bir önleme gerek yoktur.
- Vücut aktivitesi ve sıcaklığının artması insülinin etkisini hızlandırır. Bu da beklenmeyen anda hipoglisemilere neden olur.
- Egzersiz artan insülin duyarlılığı ve egzersiz sırasında tüketilen glikojenin egzersiz sonrası yeniden depolanması nedeniyle hastalarda geç (6-15 sa. sonra) veya noktürnal hipoglisemi görülebilir. Bu durum özellikle öğleden sonra veya akşam yapılan egzersizlerde daha sıktır. Egzersize bağlı hipoglisemi riski 48 saate kadar uzayabilir. Bu durumun önlenmesi için, geceyi kapsayan bazal insülin dozunu yaklaşık olarak %20 oranında azaltmak, yoğun insülin tedavisi alanlarda son prandiyal bolus insülin dozunda azaltma yapmak, egzersizden hemen sonra glisemik indeksi düşük KH tüketmek, gece ara öğün almak, sürekli glukoz takip (CGM: Continuous glucose monitoring) sistemi kullanmak önerilebilir.
- Orta şiddetli aerobik egzersiz programına aralıklı olarak yüksek şiddetli egzersizin eklenmesi veya aerobik egzersiz öncesi direnç egzersizi yapılması hipoglisemi olasılığını azaltabilir.

- İnsülin kullanan hastalarda son bolus insülin dozundan sonraki 2-3 sa. içinde aerobik egzersiz yapılması durumunda egzersiz şiddetine göre bolus insülin dozunun %25-75 oranında azaltılması önerilebilir.
- Egzersiz öncesi son bolus insülin dozu egzersiz sırasında kullanılacak kaslardan uzak bir bölgeye yapılmalıdır (örn. bisiklet sürme için kol, tenis için karın uygun olabilir)
- Egzersiz öncesi güvenli kan glukoz düzeyi 90-250 mg/dL 'dir.
- Eğer kan glukozu <90 mg/dL ise egzersizden önce egzersiz süresi ve şiddetine göre 15-30 g hızlı emilen KH (glukoz tablet, glukoz jel, kesme şeker veya meyve suyu) alınması önerilir. Egzersiz sırasında da kan glukozu takibine göre her 30-60 dakikada bir tekrar 15-30 g KH alınması gerekebilir (Orta şiddette egzersiz için 0.5 g/kg/sa., yüksek şiddetli egzersiz için 1 g/kg/sa. KH).
- Hastanın egzersiz yaparken yanında kan glukoz düzeyini hızla yükseltebilecek KH kaynakları bulunmadıkça, özellikle insülinin pik etkisinin olduğu zamanlarda egzersizden kaçınması önerilir.
- Egzersiz sırasında hipoglisemi semptomları gelişirse, mümkünse hemen kapiller kan glukoz ölçümü yapılması ve KH içeren sıvı ya da besin tüketilmesi önerilir

Bütün bu önlemlere rağmen hipoglisemi ihtimalinin olabileceği akılda tutulmalı ve bu konuda hastalar uyarılmalıdır. Hipoglisemi riskine karşı diyabetli bireylerin, yalnız egzersiz yapmamaları, egzersiz öncesi, sırası ve sonrasında kan glukoz düzeylerini ölçmeleri, gerekirse egzersiz öncesi ve sonrası insülin dozlarını azaltmaları önerilmelidir.

Hiperglisemi

- Hipoglisemi korkusuyla egzersiz öncesi insülin dozunun fazla azaltılması ya da aşırı KH tüketilmesi egzersiz sırası veya sonrasında hiperglisemiye yol açabilir.
- Çok yoğun egzersiz sırasında, özellikle de egzersiz öncesi plazma glukoz seviyesi yüksekse kan glukoz seviyesi daha da yükselebilir.
- Kan glukozu >250 mg/dL ve keton (+) ise keton kayboluncaya kadar egzersiz yapılmamalıdır.
- Kan glukozu >250 mg/dL ve keton (-) ise, hasta kendini iyi hissediyor ve yeterli hidrasyonu sağlamışsa ek KH almaksızın hafif şiddette egzersiz yapılabilir.
- Egzersiz sonrası gelişen hiperglisemi için az miktarda insülin düzeltme dozu veya soğuma amaçlı ek aerobik egzersiz yapılabilir.
- Egzersiz öncesi, sırası ve sonrasında bol sıvı tüketilmelidir.

Sonuç olarak;

Diyabetin önlenmesinde ve tedavisinde fiziksel aktivite ve egzersiz oldukça önemli bir yere sahiptir. Egzersizin diyabet hastaları üzerinde kısa ve uzun süreli etkileri artık iyi bilinmekte ve egzersiz diyabet tedavisinde yer almaktadır. Diyabet hastalarına, komplikasyonları da dikkate alınmak suretiyle aerobik, direnç ya da her iki egzersiz türünün birlikte kombine edildiği egzersizler önerilebilir. Bu egzersizlerden maksimal düzeyde kazanım elde edebilmek için, egzersizlerin şiddeti, süresi, sıklığı, tekrar sayısı, set sayısı gibi bileşenleri kişiye özel olarak ayarlanmalı ve egzersizin düzenli olarak yapılmasına özen gösterilmelidir.

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Diyabetli bireyin fiziksel aktivitesini artırması, PG ve lipid düzeyleri ile kan basıncı kontrolünün sağlanmasını kolaylaştırır (D).
2. Fiziksel aktiviteyi artırmayı hedefleyen bir egzersiz programına başlamadan önce, diyabetli bireyin, egzersizin olası yan etkileri ve kontrendikasyonları yönünden dikkatli bir şekilde araştırılması gereklidir. KV hastalık riski yüksek ve sedanter yaşam süren hastalarda egzersize başlamadan önce eforlu EKG yapılmalıdır (D).
3. Egzersiz, kişisel gereksinimler, sınırlamalar ve kişisel performansa göre bireyselleştirilmelidir (D).
4. Prediyabetli ve diyabetli (özellikle tip 2) bireylerin, kilo vermeye yönelik olarak planlanan kalori kısıtlaması ile birlikte haftada toplam en az 150 dk. orta şiddette aerobik fiziksel aktivite (örn. tempolu yürüme) programı uygulamaları gereklidir (A).
5. Egzersiz programı haftada en az 3 gün olmalı ve egzersizler arasında 2 günden fazla boşluk olmamalıdır (Tip 1 diyabetliler için: C; tip 2 diyabetliler için: B).
6. Diyabetli bireylerin, ayrıca bir kontrendikasyon yoksa, haftada 2 gün hafif direnç egzersizleri de yapmaları önerilmelidir (B).
7. Egzersiz programı mümkünse bir egzersiz uzmanı tarafından, bireye uygun olarak düzenlenmeli ve başlangıçta uzman gözetimi altında yapılmalıdır (D).
8. Egzersiz sırasında hastanın kendi kalp hızını izlemesi ve maksimum kalp hızının (Maksimum kalp hızı = 220 - yaş) %50-75'i civarında olacak şekilde egzersiz şiddetini ayarlaması önerilir. İstirahat kalp hızına göre egzersiz kalp hızı bireysel olarak ayarlanabilir (D).
9. Egzersiz öncesinde ve sonrasında ısınma ve soğuma egzersizleri ihmal edilmemelidir (D).
10. İnsülin kullanmayan diyabetli hastalarda öğleden sonra-akşam üstü egzersiz açlık glukozunu düşürmede daha etkilidir. Öğünden sonraki ilk yarım saatteki 10-15 dakikalık yürüyüşler tokluk glukozunu düşürmede faydalıdır. Hasta özellikleri ve koşullarına göre değişmekle birlikte egzersizin ana öğünden 1-3 saat sonra yapılması önerilebilir (D).
11. Egzersiz öncesi, sırası ve sonrasında kan glukoz takibi yapılmalı, özellikle insülin ve insülin salgılatıcı ilaç kullananlarda hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır (A).
12. Diyabetik kadınlara gebelikten önce ve gebelik sırasında düzenli fiziksel aktivite yapmaları önerilmelidir (C).
13. Gestasyonel diyabetli veya gestasyonel diyabet riski taşıyan gebe kadınlara -mümkünse haftanın her günü- günlük 20-30 dakikalık orta yoğunlukta egzersiz yapmaları önerilmelidir (B).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S89-S131.
2. Berger M, Berchtold P, Cuppers HJ, et al. Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type 1 diabetes. Diabetologia 1977; 13:355-365.
3. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25:2335-2341.
4. Church TS, Blair SN, Cocroham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 304:2253-2262.
5. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2016; 39:2065-2079.
6. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. American College of Sports Medicine, American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and The American Diabetes Association: Joint Position Statement Executive Summary. Diabetes Care 2010; 33:2692-2696.
7. Colberg SR. Key points from the Updated Guidelines on Exercise and Diabetes. Frontiers in Endocrinology 2017; 8; 33.
8. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25:1729-1736.

9. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes- 2020 Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1): S48–S65.
10. Galassetti P, Riddell MC. Exercise and type 1 diabetes (T1DM). Compr Physiol. 2013 Jul;3(3):1309-1336.
11. Hashimoto K, Dora K, Murakami Y, Matsumura T, Yuuki IW, Yang S, Hashimoto T. Positive impact of a 10-min walk immediately after glucose intake on postprandial glucose levels. Sci Rep. 2025 Jul 2;15(1):22662.
12. Kucuk Yetgin M. Exercise Prescription for Diabetic Patients. Klinik Tip Bilimleri. 2017; 5(4): 65-70.
13. Kucuk Yetgin M. Pre-Exercise Assessment of the Obese Individual and Exercise Prescription. Turkish Journal of Diabetes and Obesity. 2020; 2019(3):115-122.
14. Lu X, Zhao C. Exercise and Type 1 Diabetes. Adv Exp Med Biol. 2020; 1228:107-121.
15. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. Am J Epidemiol 1993; 137:74-81.
16. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 May;5(5):377-390.
17. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic exercise training, resistance exercise, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 147:357-369.
18. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. Diabetes Care 2006; 29:2518-2527.
19. Wasfy MM, Baggish AL. Exercise Dose in Clinical Practice. Circulation. 2016 Jun 7;133(23):2297-2313.

07

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

Ülkemizde bulunan insülin dışı antihiperglisemik ilaç grupları; biguanidler, insülin salgılatıcılar (Sekretogoglar), tiazolidindionlar (TZD), inkretin bazlı ilaçlar [Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP-4 i)] ve glukagon benzeri peptid 1 reseptör analogları (GLP-1 RA)], alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2 i; glukoretikler; gliflozinler) 'dir.

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

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

7.1. | BIGUANİD GRUBU İLAÇLAR

Biguanid grubundan günümüzde kullanımda olan tek ilaç olan metformin, 60 yılı aşkın bir süredir diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. Metformin, hücresele düzeyde 5'-adenozin monofosfat-aktive protein kinaz (AMPK) enzimini dolaylı yoldan aktive etmek ve kısmen de mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz (mGDP) enzimini inhibe etmek suretiyle etki gösterir. Tip 2 diyabette, karaciğerde artmış olan glukoneogenezi inhibe eder, mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I (Mitochondrial respiratory chain complex I) 'in geçici inhibisyonu yoluyla lipid ve kolesterol biyosentezi üzerine de baskılayıcı etkisi vardır. Buna karşılık "kas içine glukoz alımını" ve yağ asidi oksidasyonunu bir miktar artırdığı, dolayısı ile insülin direncini azalttığı yönündeki klasik bilgiler tartışmalıdır. Metformin, ayrıca barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır ve iştahı (muhtemelen sindirim üzerine olan yan etkileri ve belki de GLP-1' i artırıcı etkileri nedeniyle) kısmen baskılar. Son yıllarda mikrobiyota üzerine de olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Uzun süredir kullanımda bulunması ve düşük maliyetli olması nedeniyle, metformin ile geniş bir klinik deneyim mevcuttur. Hipoglisemi riskinin düşük olması ve kilo açısından nötr olması ya da hafif kilo kaybı etkisinin olması ile avantaj sağlar. Kardiyovasküler (KV) olay riskini azalttığı da gösterilmiştir (UKPDS).

Metforminin klinik kullanımı ile ilgili bilgiler Tablo 7.1' de gösterilmiştir. Metforminin prediyabette endikasyonu bulunmaktadır ve bu durumda pozoloji 2 doza bölünmüş olarak günde 1000-1700 mg' dır. Metforminin prediyabetin tip 2 diyabete ilerlemesini önlemede etkin olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Bknz: Bölüm 3.2. Tip 2 diyabeti önleme.

TABLO 7.1: Biguanidlerin (Metforminin) özellikleri

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

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

7.1.1. | METFORMİNİN YAN ETKİLERİ

- Gastrointestinal iritasyon (Gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle geçicidir). Dozun yavaş bir şekilde artırılması gastrointestinal tolerabiliteyi iyileştirebilir.
- Abdominal kramp
- Diyare
- Ağızda metalik tad
- B-12 vitamin eksikliği (Vakaların %16´sında görülür). Periyodik olarak B-12 vitamin düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir. Düzeyin düşük olduğu, özellikle nöropati gelişmiş vakalarda B-12 vitamin replasmanı gerekir.
- Laktik asidoz (İnsidans <10/100.000 hasta yılı)
- Çok miktarda iyotlu kontrast madde kullanılarak anjiyografik inceleme yapılacak diyabet hastalarında, metformin, işlemden 24 saat önce kesilmeli, hasta hidrate edilmeli ve 24-48 saat sonra serum kreatinin düzeyinin ölçülmesini takiben, herhangi bir sorun tespit edilmezse tekrar başlanmalıdır. Bazı merkezlerde hidrasyona dikkat edilerek kontrast madde uygulanması kararı alınabilirse de Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabet Çalışma grubu olarak metforminin işlemden 24 saat önce kesilmesini önermekteyiz. Benzer şekilde, major cerrahiye alınacak hastalarda operasyon günü metformin kullanımına ara verilmelidir.

7.1.2. | METFORMİNİN KONTRENDİKASYONLARI

- İleri derecede renal fonksiyon bozukluğu varsa (eGFR <30 mL/dk ise) metformin kontrendikedir. eGFR 30-45 mL/dk ise metformin başlanmamalı, metformin kullanmakta olan hastalarda ise eGFR bu aralığa düşmüşse metformin dozu (Örn. yarı yarıya) azaltılmalıdır. Metformin dozunun azaltılması ya da kesilmesinin sebebi ilacın nefrotoksik olması değil, renal klirensinin azalmasından ötürü dolaşımda birikmesidir.
- Karaciğer yetersizliği
- Laktik asidoz öyküsü
- Ağır hipoksi, dehidratasyon
- Kronik alkolizm, akut alkol intoksikasyonu
- KV kollaps, akut miyokard infarktüsü (MI)
- Ketonemi ve ketonüri
- Tedaviye dirençli, (New York Kalp Cemiyeti´nin kriterlerine göre sınıf 4) konjestif kalp yetersizliği
- Kronik akciğer hastalığı (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
- Periferik damar hastalığı
- Major cerrahi girişim

- Gebelik ve emzirme dönemi (Gebelikte metformin kullanımına ilişkin çalışmaların sayısı artmakla birlikte, metformin plasentadan geçmekte ve metformin kullanan annelerin çocuklarında uzun döneme ait yeterli veri bulunmamaktadır. Laktasyon döneminde metformin alımından sonra 3-4 saat süre ile bebeğin emzirilmemesi önerilmektedir).

7.2. | İNSÜLİN SALGILATICI (SEKRETOGOG) İLAÇLAR

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

TABLO 7.2: İnsülin salgılatıcı (Sekretogog) grubu ilaçların özellikleri

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Sulfonilüre grubu (III. kuşak SU grubu ilaçlar)			
Glipizid	5 mg tb	2,5-10 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınlı form	2,5, 5, 10 mg tb	5-10 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Gliklazid	80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınlı form	30, 60 mg tb	30-120 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	2,5, 3,5, 5 mg tb	2,5-10 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	25 mg tb	12,5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar)			
Repaglinid	0,5, 1, 2 mg tb	1,5-6 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	60, 120, 180 mg tb	180-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

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

Uzun süredir kullanımda bulunmaları ve maliyetlerinin düşük olması nedeniyle, SU ile geniş bir klinik deneyim bulunmaktadır. SU grubu ilaçların mikrovasküler komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (UKPDS ve ADVANCE çalışmaları). Öte yandan miyokard hücrelerinin iskemiye hazırlanma (Myocardial ischemic preconditioning) mekanizmasını bozdukları ileri sürülmekte ise de, özellikle gliklazid ile yapılan çalışmalarda bu kaygıların kliniğe yansımaları gösterilememiştir. Güncel kullanımdaki SU grubu ilaçların etkileri, birinci ve ikinci kuşak SU'lere kıyasla daha kısa süreli ve daha stabildir. Diğer SU'lere kıyasla modifiye salınlı gliklazid ile hipoglisemi ve kilo artışı riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.

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

7.2.1. | İNSÜLİN SALGILATICI İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ

- Hipoglisemi
- Kilo artışı

- Seyrek olarak alerji, deri döküntüleri (Sülfonamid alerjisi olanlarda daha sık)
- Nadiren hepatotoksisite, hematolojik toksisite (Agranülositoz, kemik iliği aplazisi), porfiri atağının uyarılması

7.2.2. | İNSÜLİN SALGILATICI İLAÇLARIN KONTRENDİKASYONLARI

- Tip 1 diabetes mellitus (Özellikle LADA ile ayırıcı tanının iyi yapılması gerekir)
- Sekonder diyabet (Pankreas hastalıkları vb. nedenler)
- Hiperglisemik acil durumlar (DKA, HHD)
- Gebelik
- Travma, stres, cerrahi müdahale
- Ağır enfeksiyon
- SU grubu ilaçlara alerji
- Ağır hipoglisemiye yatkınlık
- Dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek hastalığı (SU'lerin etkisi geriatric yaş gruplarında, karaciğer ve böbrek yetersizliği olanlarda uzun süreli devam edeceği için bu bireylerde SU kullanımı sırasında şiddetli ve uzun süreli hipoglisemi gelişebilir)

7.2.3. | SULFONİLÜRELER İLE ETKİLEŞEN İLAÇLAR

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

TABLO 7.3: Sulfonilüreler ile diğer ilaçların etkileşimleri

Hipoglisemi yapanlar	Hiperglisemi yapanlar
<i>Albumine bağlananlar:</i> Aspirin, fibrat, trimetoprim	<i>SU metabolizmasını artıranlar:</i> Barbitürat, rifampin
<i>Kompetitif metabolik inhibitörler:</i> Alkol, H-2 reseptör blokerleri, antikoagülanlar	<i>SU etkisini antagonize edenler:</i> β-blokerler
<i>Böbrek atılımını inhibe edenler:</i> Probenesid, allopurinol	<i>İnsülin sekresyon/etkisini bloke edenler:</i> Diüretikler, β-blokerler, kortikosteroidler, östrojen, fenitoin
<i>Kontrregülatuar antagonistler:</i> β-blokerler, sempatotikler	-

7.3. | TIAZOLIDİNDİON (GLİTAZON) GRUBU İLAÇLAR

Bu grup ilaçlar, insülin etkisini artırmak suretiyle periferik dokularda glukoz alımını artırır, hepatic glukoz üretimini ise bir miktar düşürürler. Bu etkilerini, hücresele düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-γ (Peroxisome proliferator-activated receptor-γ)'yı aktive etmek suretiyle gösterirler (PPAR-γ agonisti). Böylece periferik dokularda -kas, karaciğer ve yağ dokusunda- insülin direncini azaltır, kısmen insüline duyarlılığı artırır. Yağ dokusunda adiposit diferansiyasyonunu artırmak suretiyle etki ederler. Biyopsi ile kanıtlanmış metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH) hastalığında pioglitazon tedavisi ile olumlu etkiler bildirilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda birkaç mmHg'lık KB azalması sağladıkları gösterilmiştir. Uzun süreli etkinlikleri kanıtlanmıştır (ADOPT çalışması).

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

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

TABLO 7.4: Tiazolidindion (Glitazon) grubu ilaçların özellikleri

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

*Ülkemizde kullanımdan kaldırılmıştır.

7.3.1. | TIAZOLIDİNDİONLARIN YAN ETKİLERİ

- Ödem
- Anemi
- Konjestif kalp yetersizliği (Özellikle yoğun insülin tedavisi ile birlikte kullanıldığında)
- Sıvı retansiyonu
- Kilo artışı
- LDL-kolesterol artışı (Rosiglitazonda daha fazla)
- Transaminazlarda yükselme
- KV olay (Fatal ve nonfatal MI) riskinde artış yönünden bu grup ilaçlar halen sorgulanmaktadır. Rosiglitazonun bazı meta-analizlerde MI riskini artırdığı belirlenmiştir. Bu kuşuklar nedeniyle rosiglitazon, Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde 2010 yılında kullanımdan kaldırılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri ve diğer bazı ülkelerde ise, seçilmiş vakalarda rosiglitazon kullanımına kontrollü olarak devam edilmektedir.
- Graves oftalmopatisi olan hastalarda, TZD grubu ilaçlar oftalmopatiyi alevlendirebilir.
- Postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artışa ve kemik kitlesinde azalmaya yol açtıkları bildirilmiştir.

7.3.2. | TIAZOLIDİNDİONLARIN KONTRENDİKASYONLARI

- Alanin amino transferaz yüksekliği (ALT >2,5 x normal üst sınır) olan vakalar
- Konjestif kalp yetmezliği
- Kronik ileri böbrek hastalığında kontrendike değildir fakat ödem riski nedeniyle tercih edilmemelidir.
- Gebelik
- Tip 1 diyabetliler
- Maküla ödemi riski bulunan kişiler
- Adölesanlar ve çocuklar
- Mesane kanseri, nedeni araştırılmamış makroskopik hematüri: Gözlemsel çalışmalarda, pioglitazonun erkeklerde mesane kanseri riskinde minimal bir artışa neden olduğu ileri sürülmüşse de daha sonra açıklanan çalışmalar bu kaygıları büyük ölçüde gidermiştir. Ancak yine de, aktif mesane kanseri bulunan hastalarda pioglitazon kullanılmaması; mesane kanseri öyküsü bulunan veya kronik hematürisi olan hastalarda ise pioglitazon kullanımına, risk-yarar oranına bakılarak karar verilmesi, mümkünse kullanımından kaçınılması tavsiye edilmektedir.

7.4. | ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRÜ GRUBU İLAÇLAR

Alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ), intestinal α -glukozidazı kompetitif olarak inhibe etmek suretiyle polisakkaridlerin enzimatik degradasyonunu azaltarak karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirir. Başlıca avantajları; tokluk kan glukozunu düşürmesi, hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo açısından nötr olması ve sistemik etkilerinin bulunmamasıdır. Akarboz'un KV olay riskini azalttığı gösterilmiştir (STOP-NIDDM çalışması). Akarboz'un sistemik etkilerinin olmaması bir avantajdır; ancak günde üç kez ana öğünlerden önce almayı gerektirmesi, glisemiyi düşürmede orta etkinlikte olması ve gastrointestinal yan etkileri dolayısıyla hasta uyumunun düşük olması gibi nedenlerle uzun süreli kullanımı zordur (Tablo 7.5).

TABLO 7.5: Alfa glukozidaz inhibitörlerinin özellikleri

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

7.4.1. | ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ

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

7.4.2. | ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİNİN KONTRENDİKASYONLARI

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

7.5. | GLUKAGON BENZERİ PEPTİD-1 RESEPTÖR ANALOGLARI (GLP-1RA)

Bu grup ilaçlar, GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas β -hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır, α -hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini artırır. Eksenatid GLP-1 analogu (GLP-1A), grubun diğer temsilcileri ise GLP-1 reseptör agonisti (GLP-1 RA) yapısındadır. İnsülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırdıkları için hipoglisemi riski düşüktür. Ek olarak bu ilaçlar, sistolik KB'yi birkaç mm Hg düşürürler ve aynı zamanda kilo kaybı da sağlarlar. Liraglutid semaglutid ve hem GLP-1 hem glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) reseptör agonisti olan tirzepatidin diyabetten bağımsız obezite tedavisi için endikasyonu da bulunmaktadır. Biyopsi ile kanıtlanmış MASH'de liraglutid ve semaglutid tedavisi ile olumlu etkiler bildirilmiştir. GLP-1 RA'leri ile kanıtlanmış aterosklerotik KVH olan ya da KVH için yüksek riskli hastalarda olumlu sonuçlar vardır, bu grup hastalarda önceliklendirilebilir. Obeziteli hastalarda eksinatid, liraglutid ve liksisenatidin bazal insülin ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda sonuçlar, hem daha düşük insülin dozlarında glisemik kontrol sağlandığını hem de insüline bağlı kilo artışının olmadığını ya da minimal olduğunu göstermektedir. .

GLP-1 RA'ların yüksek maliyetli olmaları dezavantajlarıdır. Eksenatidin ilaç bedeli diyabetli hastalarda belirli koşullarda sosyal güvenlik kurumu ödeme kapsamındadır.

Tablo 7.6'da diyabet tedavisinde kullanılan GLP-1 RA grubu ilaçların özellikleri özetlenmiştir.

TABLO 7.6: GLP-1 RA grubu ilaçların özellikleri (dozlar diyabet tedavisi için verilmiştir)

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma şekli
Eksenatid	5, 10 µg kartuş	Başlangıç dozu: 10 µg İdame: 20 µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. enjeksiyon
Eksenatid XR*	2 mg flakon, kartuş	2 mg	Haftada 1 kez, yemekten bağımsız s.c. enjeksiyon
Liraglutid	6 mg/mL kartuş	Başlangıç dozu: 0,6 mg İdame: 1,2-1,8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. enjeksiyon
Liksisenatid	150 mg/3 mL hazır kalem	10-20 mg	Günde 1 kez, sabah veya akşam yemekten 1 sa. önce s.c. enjeksiyon
Albiglutid*	30-50 mg kartuş	30-50 mg	Haftada 1 kez, herhangi bir zamanda, yemekten bağımsız s.c. enjeksiyon
Dulaglutid	0,75 mg/0,5 mL, 1,5 mg/0,5 mL tek doz hazır kalem	0,75-1,5 mg	Haftada 1 kez s.c. enjeksiyon
Semaglutid enjektabl	1,34 mg/mL, 0,25-0,5 mg ve 1 mg dozlu kalem	Başlangıç dozu: 0,25 mg İdame: 0,5-1 mg	Haftada 1 kez s.c. enjeksiyon
Semaglutid oral*	3,7,14 mg tablet	Başlangıç dozu günde 3 mg, 1 ay sonra 7 mg, doz yetersizse 1 ay sonra 14 mg p.o.	Günde 1 kez p.o.

GLP-1 RA: Glukagona benzer peptid-1 reseptör analogları, Eksenatid XR: Uzun salımlı (etkilil) eksenatid.

*Ülkemizde bulunmamaktadır

7.5.1. | GLP-1 RA GRUBU İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ

- Bulantı, kusma (genellikle zamanla hafifler)
- Diyare
- Daha az sıklıkta; konstipasyon, karın ağrısı
- Kalp hızında minimal artış
- Pankreatit ve safra taşı oluşumu: Bu ilaçların kullanımı sırasında pankreatit vakaları, ayrıca liraglutid ile akut komplikasyonlu safra taşı hastalığı bildirilmiştir. Esasen bu hastalıkların, diyabetli hastalarda zaten artmış olması nedeni ile, konu kesinlik kazanmamış olsa da GLP-1 RA grubu ilaçlar pankreatit yönünden ek izlemeye tabidir. Şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular doğrultusunda akut pankreatit şüphesi varsa ilaç derhal kesilmelidir. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu, pankreatit için risk taşıyan hastalarda GLP-1 RA grubu ilaçların tercih edilmemesini, safra kesesinde taş olan hastalarda ise dikkatli kullanılmalarını önermektedir.
- Gastroparezi ve ileus: Bu grup ilaçların gastrik boşalmayı yavaşlatıcı etkisi, oral uygulanan tıbbi ürünlerin emilim miktarını ve hızını değiştirebilmektedir. Gecikmiş mide boşalması, genel anestezi ve derin sedasyon sırasında mide içeriğinin regürjitasyonu ve pulmoner aspirasyon riskini artırabilir, bu nedenle anestezi öncesi mümkünse kullanılmamaları, kullanımları gerekiyorsa dikkatli olunması önerilmektedir.
- Liraglutid ile yapılan deneysel çalışmalarda tiroid bezinde C-hücre hiperplazisi tespit edilmiştir. Her ne kadar bu durumun, kemirgenlere özgü olduğuna dair veriler varsa da GLP-1 RA grubu ilaçlar medüller tiroid kanseri bakımından ek izleme kapsamına alınmıştır. Şüpheli hastalarda kalsitonin bakılması ve gereğinde ileri tetkik yapılması

- önerilmektedir ancak kalsitoninin bir tarama ve takip testi olarak kullanımı önerilmez.
- Semaglutid ile diyabetik retinopatide kötüleşme bildirilmiştir.
- Arteriyel olmayan anterior iskemik optik nöropati (NAION), saatler ile günler içinde gelişen, genellikle ağrısız akut görme kaybı ile karakterize bir durumdur. Retrospektif bir çalışmada semaglutid kullanan hastalarda NAION riskinin arttığı bildirilmiştir. Ancak daha sonra yapılan randomize klinik çalışmalarda ve metaanalizlerde GLP-1 RA kullanımı ile NAION arasında nedensel bir ilişki gösterilememiştir.

7.5.2. | GLP-1 RA GRUBU İLAÇLARIN KONTRENDİKASYONLARI

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

7.6. | DİPEPTİDİL PEPTİDAZ 4 İNHİBİTÖRLERİ (DPP4-İ, GLİPTİNLER)

İnkretin artırıcı ilaçlar, endojen inkretinlerin yemek sonrası yıkımını, DPP-4'ü inhibe etmek suretiyle geciktirerek endojen GLP-1 ve GİP düzeylerini yükseltir, insülin sekresyonunu glukozu bağımlı olarak artırır, alındıktan sonraki postprandiyal glukoz düzeyini ilımlı miktarda düşürür ve glukagon sekresyonunu baskırlar. Bu grupta yer alan DPP4-İ'ler (Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir. Genellikle günde bir kez (Vildagliptin iki kez) kullanılırlar; kilo açısından nötr etkili olmaları ve hipoglisemi yapmamaları en önemli avantajlarıdır. Klasik OAD'lere (SU, metformin) göre daha maliyetli ilaçlardır.

Tablo 7.7'de DPP-4 İ ilaçların özellikleri özetlenmiştir.

TABLO 7.7: DPP-4 inhibitörü ilaçların özellikleri

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma şekli
Sitagliptin	25, 50, 100 mg tb	100 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Vildagliptin	50 mg tb	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
Saksagliptin	2,5, 5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Linagliptin	5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Alogliptin*	6,25, 12,5-25 mg tb	25 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

*Ülkemizde bazı formları mevcut değildir.
DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri

7.6.1. | DPP-4 İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ

- Üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri yakınmalar, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı
- Eklem ağrıları
- Baş ağrısı
- Saksagliptin ile kalp yetersizliği nedeni hastaneye yatış riskinde artış

- Nadiren pankreatit, büllöz pemfigoid, kutanöz vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı, artrit
- Şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular doğrultusunda akut pankreatit düşündürülen bulgular saptandığı takdirde ilaç hemen kesilmeli ve hasta pankreatit yönünden detaylı olarak değerlendirilmelidir.

7.6.2. | DPP-4 İNHİBİTÖRLERİNİN KONTRENDİKASYONLARI

- Karaciğer yetersizliği
- Son dönem böbrek hastalığı (Linagliptin hariç)
- Gebelik ve laktasyon
- Kalp yetersizliği (Özellikle saksagliptin ve alogliptin için)
- Pankreatit öyküsü olan kişilerde kullanılmamalıdır.

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

Glukoretikler veya gliflozinler diye de adlandırılan sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri, renal proksimal tubulusda SGLT2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz atılımını artırır. İnsülin bağımsız olarak etki gösterdiklerinden metforminden sonra diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler. SGLT2-İ grubu ilaçların kullanım özellikleri Tablo 7.8’de görülmektedir.

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

Bu grup ilaçlardan kanagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozinin HbA1c’yi düşürmekteki etkinlikleri birbirlerine yakındır. Kontrendikasyon yoksa, SGLT2-İ grubu ilaçların kanıtlanmış aterosklerotik KVH olan ya da KVH bakımından yüksek riskli hastalarda, ve diyabetik böbrek hastalığı olan kişilerde kullanımı öncelikli olarak tercih edilir. Bu ilaçların kalp yetersizliği (New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre sınıf II-IV) azalmış ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, diyabet endikasyonundan bağımsız olarak kullanım onayı da bulunmaktadır (Bknz Bölüm 9).

7.7.1. | SGLT2 İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ

- Poliüri
- Sıvı kaybı
- Hipotansiyon
- Öglisemik ketoasidoz: Sıvı kaybına bağlı olarak atipik (öglisemik veya hafif-orta derecede hiperglisemik) DKA gelişebileceği bilinmektedir. İnsülin kullanan hastalarda, tedaviye SGLT2-inhibitörleri eklendiğinde, kan glukoz düzeyleri normale yaklaşırsa bile insülin tamamen kesilmemeli ve kuşkulu vakalarda ketoasidoz araştırılmalıdır.
- Loop diüretikleri kullananlarda ve yaşlı hastalarda dehidratasyon yönünden dikkatli olunmalıdır.
- Baş dönmesi
- LDL-kolesterol ve serum kreatinin düzeylerinde bir miktar (Başlangıçta geçici olarak) artış

- Genitoüriner enfeksiyonlar: Özellikle kadınlarda genital enfeksiyonlar, riskli vakalarda ürosepsis ve piyelonefrit bakımından dikkatli olunmalıdır.
- Nadiren Fournier gangreni vakaları bildirilmiştir.
- Major cerrahi (1-3 gün önce), ciddi hastalık veya enfeksiyon durumlarında bu ilaçların kesilmesi önerilmektedir.

7.7.2. | SGLT2 İNHİBİTÖRLERİNİN KONTRENDİKASYONLARI

- eGFR <20- 25 mL/dk olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Tip 1 diyabet
- Gebelik ve laktasyon
- İleri yaşta kullanılırken kilo kaybı ve sarkopeni açısından dikkatli olunmalıdır.

TABLO 7.8: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri SGLT2 İ

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

*Ülkemizde ruhsatlı değildir.

7.8. | KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA ANTİDİYABETİK İLAÇLARIN KULLANIMI

Antihiperglisemik ilaçlar böbrek yetersizliğinde dikkatle kullanılmalıdır. Bazı ilaçların dozunun azaltılması, bazılarının ise kullanılmaması gerekir. Yakın dönemlerde sonuçları açıklanan uzun süreli KV güvenilirlik çalışmalarının sonuçları; KV güvenliliği kanıtlanmış bazı ilaçların renal korumayı da sağladıklarını ortaya koymuştur. Bu sebeple kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda (GFR'nin uygun olması koşulu ile) SGLT2 inhibitör grubu veya GLP-1 RA grubu ilaçların kullanılması gündemdedir. Çalışmalara göre antihiperglisemik ilaçların hangi GFR aralığında kullanılabilecekleri aşağıda özetlenmiştir (Önerilen eGFR değerleri mL/dk/1.73 m² vücut yüzey alanı için verilmiştir). Bazı çalışmalarda insülin dışı antihiperglisemik ilaçların bir kısmının diyaliz tedavisi altındakiler dahil olmak üzere son dönem böbrek yetersizliği hastalarında kullanılabileceği gösterilmiş olsa da TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu olarak, tip 2 diyabetli son dönem KBH'de sadece insülin kullanımını öneriyoruz:

Sulfonilüreler;

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

Glinidler;

- Repaglinid: eGFR <30 mL/dk ise tercihen kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalara göre doz ayarlamasına gerek olmadığı bildirilmiştir.

- Nateglinid: eGFR <15 mL/dk ise kontrendike, eGFR 15-30 mL/dk aralığında doz, tercihen %50 oranında azaltılmalıdır.

Metformin;

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

Pioglitazon;

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

Akarboz;

- eGFR<25 mL/dk ise kontrendikedir.

DPP-4 inhibitörleri;

- Sitagliptin: eGFR <30 mL/dk ise mümkünse kullanılmamalıdır. Bununla beraber klinik çalışmalarda eGFR <30 mL/dk olduğunda doz, %75 oranında azaltılarak (25 mg/gün) verilebilir, eGFR 30-45 mL/dk aralığında ise doz %50 oranında azaltılmalıdır (50 mg/gün).
- Vildagliptin: eGFR <15 mL/dk ise tercihen kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalara göre eGFR <30 mL/dk olduğunda doz, %50 oranında azaltılarak (50 mg/gün) verilebilir.
- Saksagliptin: eGFR <15 mL/dk ise kontrendike, eGFR 15-45 mL/dk aralığında ise doz %50 oranında azaltılmalıdır (2.5 mg/gün).
- Linagliptin: Çalışmalara göre diyaliz uygulanan hastalar dahil olmak üzere doz ayarlamasına gerek olmadan tüm hastalarda kullanılabilir.
- Alogliptin: eGFR 30-50 mL/dk ise doz %50 azaltarak (12,5 mg/gün), eGFR 15-30 mL/dk ise %75 azaltılarak (6,25 mg/gün) verilebilir. eGFR <15 mL/dk olan vakalarda alogliptin kullanılmamalıdır.

GLP-1 Reseptör Analogları;

- Eksenatid: eGFR <30 mL/dk ise kullanılmamalıdır, eGFR 30-50 mL/dk aralığında 5 µg'dan 10 µg dozuna çıkılırken dikkatli olunması önerilmektedir.
- Liksisenatid: eGFR <15 mL/dk ise kullanılmamalıdır.
- Liraglutid: eGFR <15 mL/dk ise kullanılmamalıdır.
- Dulaglutid: eGFR <15 mL/dk ise mümkünse kullanılmamalı, gerektiğinde doz azaltılmalıdır.
- Albiglutid: Hafif veya orta derecede KBH'de doz ayarlaması önerilmemektedir. eGFR <15 mL/dk ise kullanılmamalıdır.
- Semaglutid (Enjektabl ya da oral): eGFR <15 mL/dk ise mümkünse kullanılmamalıdır.
- Tirzepatid: eGFR <15 mL/dk ise mümkünse kullanılmamalıdır

SGLT2 İnhibitörleri;

SGLT2 inhibitör grubu ilaçlarla eGFR <45 mL/dk altında antidiyabetik etki azalır.

- Dapagliflozin: Kalp yetersizliği veya KBH endikasyonu ile kullanılacaksa eGFR 25-45 mL/dk olan hastalarda antidiyabetik etkinin yetersiz kalabileceği bilinmeli, ek tedavi

düşünülmelidir. Kalp yetersizliği ve/veya KBH endikasyonu ile kullanılıyor ise eGFR < 25 mL/dk olan hastalarda dapagliflozin tedavisine başlanması önerilmez.

- Empagliflozin: eGFR 45-60 mL/dk olan hastalarda antidiyabetik amaçla başlanması önerilmez, hasta empagliflozin almakta ise ilaca 10 mg dozunda devam edilir. Kalp yetersizliği endikasyonu ile kullanılıyor ise eGFR <20 mL/dk olan hastalarda empagliflozin tedavisine başlanması önerilmez.
- Kanagliflozin: eGFR <30 mL/dk ise kullanılmamalıdır.

İnsülin;

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

TEMD ÖNERİLERİ

- TEMD, ileri derecede böbrek yetersizliği (eGFR <15 mL/dk) olan veya diyalize giren vakalarda insülin dışında, herhangi bir antihiperglisemik ilaç kullanımını önermemektedir [D].
- Kardiyovasküler olay öyküsü bulunan hastalarda bazı GLP-1 RA ve SGLT2 İ grubu ilaçların kardiyovasküler faydaları kanıtlanmıştır [A].
- SGLT2 inhibitör grubu ilaçların kronik böbrek hastalığında renal sonuçları üzerine olumlu (kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatıcı) etkisi bir sınıf etkisi olarak kabul edildiğinden kronik böbrek hastalığında kullanım endikasyonları vardır [A].
- SGLT2 inhibitör grubu ilaçlar kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltır [A]. Bu ilaçlardan dapagliflozin ve empagliflozinin azalması ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde kullanım endikasyonu vardır [A].

KAYNAKLAR

1. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes [SUSTAIN 3]: A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):258-266.
2. American College of Radiology, ACR Manual on Contrast Media Version, https://www.acr.org/-/media/acr/files/clinical-resources/contrast_media.pdf, 2024
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S158-S178.
4. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al.; LEAN trial team. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-690.
5. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-2307.
6. Bertoluci MC, Salles, JEN, Silva-Nunes J. et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 12, 45 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00551-1>
7. Capehorn MS, Catargi AM, Furberg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes [SUSTAIN 10]. *Diabetes Metab*. 2020;46(2):100-109.
8. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2072e2077.
9. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364: 1104e1115.
10. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Lipscombe L, Booth G, Butalia S, et al. 2018 Clinical Practice Guidelines: Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. *Can J Diabetes* 2018;42:S88-S103.
11. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm- 2018 executive summary. *Endocr Pract* 2018;24:91-120.
12. Hughes S, Neumiller JJ. Oral Semaglutide. *Clin Diabetes*. 2020;38(1):109-111.
13. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374:1321-1331.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(5S):S1-S127.
15. Klein SR, Hobai IA. Semaglutide, delayed gastric emptying, and intraoperative pulmonary aspiration: a case report. *Can J Anaesth*. 2023;70(8):1394-1396.
16. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
17. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.

18. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
19. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al.; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:275-286.
20. Silveira SQ, da Silva LM, de Campos Vieira Abib A, et al. Relationship between perioperative semaglutide use and residual gastric content: A retrospective analysis of patients undergoing elective upper endoscopy. *J Clin Anesth.* 2023;87:111091.
21. Ushakumari DS, Sladen RN. ASA Consensus-based Guidance on Preoperative Management of Patients on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Anesthesiology* 2024; 140:346-348.
22. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2019;380:347-357.
23. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.

7.9. | MONOTERAPİDE KULLANILAN ANTİHİPERGLİSEMİK İLAÇLARA YANIT

Tip 2 diyabetlilerde tek başlarına kullanıldıklarında, çeşitli tedavi seçeneklerinin glisemi ve HbA1c üzerindeki etkileri Tablo 7.9'da görülmektedir. Burada verilen rakamlara ilişkin veriler farklı çalışmalardan alınmıştır, yorum yapılırken bu husus dikkate alınmalıdır. Başlangıçta alınan iyi yanıtlar, diyabet süresi ilerledikçe azalır ve kombinasyonlar gündeme gelir. TZD grubu ilaçlara yanıt 10-12 günde başlar ve ilaç kesildikten sonra da 2-3 hafta daha devam eder.

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların, metabolik etkileri, maliyet, etkinlik; farklı durum ve komorbiditelerde kullanımları; yan etkiler yönünden özellikleri ise 9. Bölüm'de Şekil 9.1 ve Tablo 9.1'de özetlenmiştir.

TABLO 7.9: Monoterapide anti-hiperglisemik ilaçlara yanıt

	APG'de azalma	HbA1c'de azalma
Yaşam tarzı değişimi	40-60 mg/dL	%1-2
Metformin	50 mg/dL	%1-1,5
İnsülinler	50-80 mg/dL	%1,5-2,5
Sulfonilüreter	40-60 mg/dL	%1-2
Glinidler	30 mg/dL	%0,5-1,5
Tiazolidindionlar	25-55 mg/dL	%0,5-1,4
Alfa glukozidaz inhibitörleri	20-30 mg/dL	%0,5-0,8
GLP-1 reseptör analogları	20-30 mg/dL	%1-1,5
DPP-4 inhibitörleri	20-30 mg/dL	%0,5-0,8
SGLT2 inhibitörleri	20-40 mg/dL	%0,7-1,2

OAD: Oral antidiyabetik, APG: Açlık plazma glukoz, HbA1c: Hemoglobin HbA1c, GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1, DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4, SGLT2: Sodyum glukoz kotransporter 2

7.10. | HAZIR ANTİHİPERGLİSEMİK İLAÇ KOMBİNASYONLARI

Tip 2 diyabette, doğal sürecin sonucu olarak, monoterapiler zamanla yerlerini kombinasyon tedavilerine bırakır. Hastalığın fizyopatolojik temelini uygun olarak, insülin duyarlılaştırıcı ve insülin salgılatıcı ilaçlar kombine edilir. Maliyet ve deneyim süresi göz önüne alındığında en çok metforminli kombinasyonlar tercih edilmelidir. Hastanın özelliklerine göre, metformin genellikle SU, GLN, DPP4-İ, pioglitazon veya SGLT2 inhibitörleri ile kombine edilebilir. Benzer şekilde, GLP-1 RA grubundan ilaçların bazal insülinlerle hazır kombinasyonları mevcuttur. Hastanın tedaviye uyumunu artırmak amacı ile, farklı antihyperglisemik gruplardan ilaçların hazır kombinasyonları üretilmiştir (Tablo 7.10).

TABLO 7.10: Hazır antihiperглиsemik kombinasyon preparatları

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Oral kombinasyonlar			
Glibenklamid/ Metformin*	1,25/250, 2,5/400, 2,5/500, 5/500 mg tb	2,5/500 - 10/2000 mg	Günde 1-2 kez, yemekte
Glipizid/ Metformin**	2,5/250, 5/250, 5/500 mg tb	2,5/250 - 10/2000 mg	Günde 1-2 kez, yemekte
Gliklazid/ Metformin	30/500 mg tb	30/500 mg - 60/1000 mg	Günde 1-2 kez, yemekle
Pioglitazon/ Metformin	15/500 mg, 15/850, 15/1000, 30/500, 30/1000 mg tb; 15/1000 mg XR tb	15/500 - 30/2000 mg	Günde 1-2 kez, yemekte
Pioglitazon/ Glimepirid	30/2, 30/4 mg tb	15/2 - 30/4 mg	Günde 1 kez, yemekte
Repaglinid/ Metformin	1/500, 2/500, 1/1000, 2/1000 mg tb	2/1000 - 6/2000 mg	Günde 2-3 kez, yemekten önce veya yemekte
Sitagliptin/ Metformin	50/500, 50/850, 50/1000 mg tb	100/1000 - 100/2000 mg	Günde 2 kez, yemekte
Vildagliptin/ Metformin*	50/500, 50/850, 50/1000 mg tb	100/1000 - 100/2000 mg	Günde 2 kez, yemekte veya yemekten hemen sonra
Saksagliptin/ Metformin*	2,5/500, 2,5/850, 2,5/1000 mg tb; 2,5/1000, 5/500, 5/1000 mg XR tb	2,5/1000 - 5/2000 mg	Günde 2 kez, yemekten bağımsız (metformin XR formu ise günde 1 kez)
Linagliptin/ Metformin*	2,5/500, 2,5/850, 2,5/1000 mg tb; 2,5/1000, 5/1000 mg XR tb	5/1000 - 5/2000 mg	Günde 2 kez, yemekten bağımsız (metformin XR formu ise günde 1 kez)
Dapagliflozin/ Metformin*	5/850, 5/1000, 10/1000 mg tb; 5/500, 10/500, 2,5/1000, 5/1000, 10/1000 mg XR tb	5/1000 - 10/2000 mg	Günde 2 kez, yemekte (metformin XR formu ise günde 1 kez)
Empagliflozin/ Metformin*	5/500, 5/1000, 12,5/500, 12,5/1000 mg tb; 5/1000, 10/1000, 12,5/1000, 25/1000 mg XR tb	10/1000 - 25/2000 mg	Günde 2 kez, yemekte (metformin XR formu ise günde 1 kez)
Empagliflozin/ Linagliptin**	10/5, 25/5 mg tb	10/5 - 25/5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Enjektabl kombinasyonlar			
İnsülin glargin/ liksisenatid***	100 U/mL + 33 µU/mL 100 U/mL + 50 µg/mL	Hastanın ihtiyacına göre değişken	Günde 1 kez, yemekten önceki 1 saat içinde, s.c.
İnsülin degludec/ liraglutid	100 U/mL + 3,6 mg/mL	Hastanın ihtiyacına göre değişken	Günde 1 kez, s.c.
Tirzepatid (GIP/ GLP-1 RA)	2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15 mg, tek doz hazır kalem	Başlangıç dozu: 2,5 mg 4 hafta İdame: 5 mg (4 haftalık aralarla 2,5 mg artırılabilir, maksimum doz 15 mg)	Haftada 1 kez s.c. enjeksiyon

*Bazı formlar ülkemizde bulunmamaktadır. **Ülkemizde ruhsatlı değildir. *** Ülkemizde iki ayrı konsantrasyon içeren iki ayrı kalem formunda bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Baruah MP, Makkar BM, Ghatnatti VB, Mandal K. Sodium Glucose Co-transporter-2 Inhibitor: Benefits beyond Glycemic Control. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(1):140-149.
2. Feld S. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: The AACE System of Intensive Diabetes Self-Management - 2002 Update. *Endocrine Practice: January 2002;8, Suppl. 1:40-82.*
3. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(5):457-466.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):193-203.

İNSÜLİN TEDAVİSİ İLKELERİ

8.1. | GENEL İLKELER

İnsülin 1921 yılında keşfedilmiş, 1922’de tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Tıp dünyasının en önemli gelişmelerinden biri olan insülin tedavisi sayesinde tip 1 diyabetliler başta olmak üzere diyabetlilerin yaşam süresi ve kalitesi artmıştır.

İnsülin tedavisi, insülinin keşfinden bu yana büyük bir araştırma ve geliştirme (AR-GE) alanı olarak önemini korumaktadır. İlk insülin hayvan pankreasının ham bir özünden elde edilerek kullanıma girmiş, zaman içinde, fizyolojik insülin sekresyon dinamiğini daha iyi taklit eden insülin analogları ve yeni tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Böylece, daha iyi zaman-etki profili sağlanmış, daha düşük hipoglisemi riski ve daha başarılı glisemik kontrol olanaklı hale gelmiştir. Günümüzde glisemik değişkenliği en aza indirmeye, kan glukozu izleminde hedefte geçen zaman oranını ise optimize etmeye yönelik insülinlerin geliştirilmesi amaçlanmaktadır. Glukoza duyarlı analoglar, yolak spesifik analoglar ve de organ hedefli analog tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Bu bölümde insülin endikasyonları, insülinlerin klinik, farmakolojik özellikleri ve genel olarak tedavi modelleri hakkında bilgi verilecektir.

8.1.1. | İNSÜLİN TEDAVİSİNİN AMAÇLARI

İnsülin tedavisine başlarken iki amaç gözetilmektedir;

1. İnsülin eksikliğini replase etmek (yerine koymak);

Tip 1 diyabetlilerde veya insülin rezervi azalmış tip 2 diyabet hastalarında uygulanır. Vücudun normal insülin sekresyonunu taklit etmek amacı ile genellikle bazal-bolus uygulama şeklinde tasarlanır ve uygulanır. İnsülin replasman tedavisi bazal insülin, öğün zamanı insülini ve düzeltme insülinini içerir.

2. İnsülin desteği sağlamak;

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

Tanıdan itibaren iyi glisemik kontrol sağlanması diyabete ilişkin yaşam kalitesini artırır, komplikasyon gelişme riskini azaltır. Gerek glisemik kontroldeki yetersizlik, gerekse eşlik eden sağlık sorunları nedeni ile, tip 2 diyabet tedavisinde sıklıkla insüline ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak, bu tedavinin başlatılması hastaların önemli bir kısmında gecikmektedir.

8.1.2. | İNSÜLİN ENDİKASYONLARI

- Tip 1 diabetes mellituslu hastalar,
- Başlangıçta yavaş seyirli yetişkinin otoimmün diyabeti (Latent autoimmune diabetes of adults: LADA)
- Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda insülin tedavisi gerektiren durumlar;
 - İnsülin dışı anti-hiperglisemik ilaçlarla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması [örn. HbA1c \geq %9 (86 mmol/mol) ve/veya glisemi \geq 300 mg/dL olan kişiler]
 - İnsülin eksikliği düşündürülen bulgular (aşırı kilo kaybı, ağır hipertrigliseridemi ve ketozis)
 - Ağır hiperglisemik semptomlar (poliüri, polidipsi)
 - Hiperglisemik aciller (DKA ve HHD)
 - Akut miyokard infarktüsü (Mİ)
 - Akut, ateşli ve sistemik hastalıklar
 - Major cerrahi operasyonlar
 - Gebelik ve laktasyon
 - Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği
 - Pankreas yetersizliği (Pankreatektomi, kronik pankreatit vb)
 - İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlara alerji ve ağır yan etkiler
 - Klinik olarak ciddi insülin rezistansı
 - Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı
- Diyet ile kontrol altına alınamayan gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

8.1.3. | İNSÜLİNİN ETKİ MEKANİZMASI

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

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

8.1.4. | İNSÜLİN KAYNAKLARI

- Rekombinant deoksiribonükleik asit (DNA) tekniği (insan insülini, insülin analogları)
- Siğir ve domuz insülini ile domuzdan elde edilen semisentetik insülin (ülkemizde kullanılmamaktadır)

8.1.5. | İNSÜLİNİN ABSORPSİYONU

İnsülinler genel olarak cilt altı (subkutan: sc) enjeksiyon yolu ile kullanılır. Subkutan enjeksiyon yerine kazara yapılan kas içi (intramüsküler: im) enjeksiyon, öngörülemez insülin emilimine ve kan glukoz seviyesini etkileyerek sık ve açıklanamayan hipoglisemiye neden olur. Kas içi insülin uygulaması riski, genç ve zayıf bireylerde, enjeksiyon uzuvlara yapıldığında ve uzun iğne uçları kullanıldığında artar.

Aşağıda sıralanan nedenlerle insülin absorpsiyonu hastadan hastaya değişebilir:

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

8.1.6. | İNSÜLİN PREPARATLARI

İnsülinin etki gücü

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

İnsülinin tipi ve etki profili

Etki profillerine göre çok hızlı etkili, hızlı etkili, kısa etkili, orta etkili, uzun etkili ve çok uzun etkili insülinler bulunmaktadır. İnsülin tedavisi prandiyal ve/veya bazal insülin gereksinimini karşılamak üzere planlanır. Kısa, hızlı, çok hızlı etkili insülinler ve inhaler insülinler prandiyal insülin ihtiyacını karşılamaktadır. İnsülin aspartla kıyaslandığında, çok hızlı etkili aspartın etkisinin 5 dk erken başladığı, insülin lispro ile kıyaslandığında çok hızlı etkili lispronun etki başlangıcının 11-14 dk daha erken olduğu bildirilmektedir. Orta etkili, uzun etkili ve çok uzun etkili insülinler ise bazal ihtiyaç için kullanılmaktadır. Sadece haftada bir doz uygulanan çok uzun etkili insülin icodec ve efsitora alfa, bazal insülin tedavisinde alternatif bir seçenek olarak görülmektedir. İnsülin icodec ile en yüksek glukoz düşürücü etki, ikinci gün (haftalık etkinin %16,1’i) görülürken, en düşük etki yedinci gün (%12) izlenmiştir. Ortalama yarı ömrü 196 saat olarak saptanmış ve 1 haftalık dozlama aralığı boyunca glukoz düşürücü etkinin neredeyse eşit şekilde dağıldığı görülmüştür. Tip 2 diyabetli bireylerde insülin degludec, insülin glargin U-100 ve U-300 formları ile kıyaslanan çalışmalarında benzer etki profili ve hipoglisemi riski izlenmiştir. Tip 1 diyabette de insülin degludec ile kıyaslanmış ve etkin olduğu gözlenmiştir. Ancak klinik olarak önemli veya şiddetli hipoglisemi tip 1 diyabetli bireylerde İcodec insülin ile daha sık gözlenmiştir. Yine haftada bir kez uygulanan insülin efsitora alfanın yaklaşık 17 günlük (408 saat) bir yarı ömrü vardır. Tip 2 diyabetli hastalarda günde bir kez uygulanan bazal insülinlerle karşılaştırılabilir etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir. HbA1c’yi düşürme, vücut ağırlığındaki değişim, beden kitle indeksi değişiklikleri, HbA1c < %7 ulaşan hasta oranı, açlık plazma glukozundaki değişim ve hipoglisemik olayların yanı sıra advers olaylar ve ciddi advers olayların sıklığı günde bir kez uygulanan bazal insülinlerle benzer bulunmuştur. Haftada bir kullanılan insülinlerden icodec hem FDA hem de EMA’dan tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmak üzere onay almıştır, efsitora alfa ise henüz inceleme sürecindedir. Hipoglisemi riski nedeniyle haftalık insülinlerin tip 1 diyabetlilerde kullanımı onaylı değildir.

Bazal insülin öğün öncesi dönemde glukoneogenezi ve ketogenezi baskılar, öğünle birlikte yapılan insülin ise hem hiperglisemiyi düzeltir hem de öğünle alınan karbonhidratı karşılar. Halen kullanılmakta olan insülin preparatları ve subkutan uygulamada etki profilleri Tablo 8.1’de görülmektedir. İnsülinler plasentadan geçmemekle beraber insan insülinleri ve

TABLO 8.1: İnsülin tipleri ve etki profilleri*

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi	Görünüm
PRANDİYAL (ÖĞÜN ÜZERİNE ETKİLİ) İNSÜLİNLER				
ÇOK HIZLI ETKİLİ				
Çok Hızlı Etkili Aspart**	16-20 dk	1,5-2,2 sa.	5 sa.	Berrak
Çok Hızlı Etkili Lispro**	20 dk	2-2,9 sa.	5 sa.	Berrak
HIZLI ETKİLİ				
Lispro U100 & U200	15-30 dk	30 - 90 dk	3 - 5 sa.	Berrak
Biyobenzer İnsülin Lispro U100**	<15 dk	30 - 90 dk	3 - 5 sa.	Berrak
Glulisin	15 - 30 dk	30 - 60 dk	4 sa.	Berrak
Aspart	15 dk	1 - 3 sa.	3 - 5 sa.	Berrak
Regüler İnhaler İnsülin**	12 dk	30 - 50 dk	3 sa.	Toz
KISA ETKİLİ				
Regüler U100	30 - 60 dk	2 - 4 sa.	5 - 8 sa.	Berrak
BAZAL ETKİLİ İNSÜLİNLER				
ORTA ETKİLİ				
Regüler U500**	30 dk	2 - 4 sa.	<24 sa.	Berrak
NPH	1 - 2 sa.	4 - 10 sa.	>14 sa.	Bulanık
UZUN ETKİLİ				
Detemir	3 - 4 sa.	6 - 8 sa. [=Piksiz]	20 - 24 sa.	Berrak
Glargin U100/Biyobenzer İnsülin Glargin U100	90 dk	Piksiz	24 sa.	Berrak
ÇOK UZUN ETKİLİ				
Glargin U300	90 dk	Piksiz	24-36 sa.	Berrak
Degludec U100 & U200**	30 - 60 dk	Piksiz	<42 sa.	Berrak
DUAL İNSÜLİNLER				
KARIŞIM				
NPH/Reg 70/30	30 dk	2 - 4 sa.	14 - 24 sa.	Bulanık
NPA/Asp 70/30	6 - 12 dk	1 - 4 sa.	18 - 24 sa.	Bulanık
NPL/Lis 75/25	15 - 30 dk	30 - 150 dk	14 - 24 sa.	Bulanık
NPL/Lis 50/50, NPA/Asp 50/50	15 - 30 dk	30 - 180 dk	14 - 24 sa.	Bulanık
NPA/Asp 30/70**	10 - 20 dk	1,6 - 3,2 sa.	14 - 24 sa.	Bulanık
KO-FORMÜLASYON				
Deg/Asp 70/30***	14 - 72 dk	2 - 3 sa.	>24 sa.	Berrak

*Etki başlangıcı, pik etki ve etki süresi hastaya özgü nedenlerle değişim gösterebilir. Pik etki ve etki süresi bağımlı olup yüksek dozlarda etki süresi uzar. Bu tablodaki bilgiler KÜB (kısa ürün bilgisi) metinlerinden alınmış, KÜB 'de aranan bilgi yoksa literatürden yararlanılmıştır. Veriler kıyaslamalı çalışmalara ait olmadığı için grupların etki profillerinde tutarsızlık var gibi görünebilir.

Ülkemizde ruhsatlı değildir veya satışa sunulmamaktadır. *Diğer dual insülinlerden farklı olarak içerisindeki bazal insülinin etki süresi daha uzundur ve kısa/hızlı etkili insülin ile bu insülinin protaminle etkisinin uzatılmış halinin karışımını değil, iki ayrı insülin preparatının karışımını içermektedir.

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

bazı analog insülinler (lispro, aspart ve detemir insülin) dışında, yeni insülinlerin gebelikte kullanımına dair yeterli veri mevcut değildir. Ülkemizde henüz bulunmayan çok hızlı etkili aspart ve lispro formları ile ilgili veriler yetersiz olduğundan, bu insülinlerin kullanımları da gebelikte onaylanmamıştır. Son on yılda patent süresi biten analog insülinlerin biyobenzerleri üretilmiştir. Biyobenzer analog insülinler, orijinal insüline benzer etki profiline sahiptir.

8.1.7. | İNSÜLİN KULLANIM YOLLARI

- Genel kullanımda insülinler cilt altına enjekte edilir.
- Hızlı/kısa etkili insülinler, im ve intravenöz (iv) infüzyon şeklinde de verilebilir. Orta/uzun etkili insülinlerin iv kullanımı kontrendikedir.
- Ülkemizde henüz bulunmayan ve dünyada da kullanımı kısıtlı olan diğer yöntemler; İnhaler insülinler ve implante edilen insülin pompası veya intraperitoneal katetere bağlanan port vasıtası ile peritoneal uygulamadır.

8.1.8. | İNSÜLİN TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

- **Hipoglisemi:** İnsülin tedavisinin en önemli ve en sık görülen komplikasyonudur. Sıkı glisemik kontrol ve uzun diyabet süresi ile ilişkilidir. Bazal-bolus insülin tedavisi uygulanan tip 1 diyabetlilerde daha sık görülür. DCCT çalışmasında yoğun insülin tedavisi grubunda hipoglisemi sıklığı, konvansiyonel tedavi grubuna göre üç kat daha fazla görülmüştür. İnsülin analogları ile hipoglisemi riski, insan insülinlerine göre biraz daha düşüktür. Tip 1 diyabetli yetişkinlerde hipoglisemi riskini azaltmak için insülin analogları ve inhaler insülinler insan insülinlerine tercih edilebilir.
- **Vücut ağırlığında artış:** İnsülin tedavisinin başlangıcında kaybedilmiş yağ ve kas dokusunun yeniden kazanılması, su ve tuz tutulumu olması ve glukozürinin azalmasına bağlı olarak birkaç kg kadar artış beklenir. Daha sonra hipoglisemi korkusu ve dengesiz beslenme kilo artışının sürmesine neden olabilir.
- **Masif hepatomegali:** Glikojen depolarının dolmasına bağlıdır ve günümüzde nadir görülmektedir.
- **Ödem:** Ozmotik diürezin azalması ve Na⁺ tutulumuna bağlı olarak başlangıçta ödem görülebilir.
- **İmmünojenisite:** Günümüzde insan insülinleri ve analog insülin kullanımı ile insülin antikortarı gelişimi ve alerji gibi immünojenisite sorunları artık nadiren görülmektedir.
- **Lipohipertrofi-atrofi:** Sürekli aynı bölgeye enjeksiyon yapılması ve doğru rotasyon yönteminin uygulanmaması sonucu sıklıkla lipohipertrofi görülmektedir. Lipohipertrofi, birden fazla enjeksiyon noktasındaki insülinin adipojenik etkilerine yanıt olarak deri altı yağ birikimi şeklinde ortaya çıkar. Lipohipertrofi, genişliği birkaç santimetre olan yumuşak, düz yükseltilmiş alanlar olarak görünür, düzensiz insülin emilimine, artan glisemik değişkenliğe ve açıklanamayan hipoglisemik ataklara yol açabilir. Enjeksiyon veya infüzyon bölgesi rotasyonu, lipohipertrofiyi önlemek için gereklidir. İnsülin enjeksiyon bölgelerinin lipohipertrofi varlığı açısından incelenmesi, uygun insülin enjeksiyon veya infüzyon tekniği eğitimi ve hastaların düzenli aralarla takibi gereklidir.
- **Kanama, sızma ve ağrı:** Enjeksiyonun kapiller damarlanmanın görünmediği bir bölgeye yapılması ile kanama önlenir. Enjeksiyon bittikten sonra iğnenin 5-10 saniye kadar cilt altında bekletilmesi veya uzun iğne kullanılması ile insülinin sızması azaltılabilir. Özellikle asit insülinler (örneğin glargin) ile enjeksiyon sırasında hafif ağrı hissedilebilir ve önemsizdir.
- **Hiperinsülinemi ile ateroskleroz ve kanser riski:** Deneysel çalışmalar hiperinsülinemi - ateroskleroz ilişkisine işaret etse de bu konudaki klinik kanıtlar yeterli değildir. Glargin insülin kullanımı ile malignite riskinde artış bildirilmiş ancak kanıtlanmamıştır.

İnsülin anabolizan bir hormondur. İnsülin reseptörleri yapısal olarak insülin benzeri büyüme hormonlarına (örneğin IGF-1) benzer. İnsülinin etki gücü, reseptöre olan afinitesi

ile paraleldir. Bazı güçlü insülinlerin insülin ve IGF-1 reseptörlerine affinitesi yüksektir. Bu nedenle uzun yıllar insülin kullanımı ile kanser riski arasında ilişki olabileceği ileri sürülmüştür. Çoğu kesitsel veya kısıtlı süreli çalışmalara dayalı çelişen veriler nedeniyle, konu hakkındaki tartışmalar sürmektedir. Bununla beraber, bu konuda yapılmış çok uzun süreli (>5 yıl) kullanıma dayalı klinik randomize çalışma bulunmamaktadır.

8.2. | İNSÜLİN TEDAVİ YÖNETİMİ

8.2.1. | İNSÜLİN TEDAVİ PROTOKOLLERİ

İnsülin destek tedavisi

Bazal veya bifazik insülinler kullanılarak insülin destek tedavisi yapılmaktadır.

Bazal insülin desteği

Bazal analog ve NPH insülin sıklıkla günde bir kez kullanılsa da, günde 2 kez kullanımlarında daha esnek uygulama ve daha etkin rejim sağlanabilir. Daha uzun etkili bazal analog insülinlerin, ilk geliştirilen bazal analog ve NPH insüline göre çalışmalarda daha az hipoglisemiye neden oldukları gösterilmiştir.

Bifazik karışım insülin tedavisi

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

Bazal insülin ve GLP-1 reseptör analogu hazır kombinasyonu

Bazal insüline ek olarak glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogu (GLP-1 RA) kullanımı planlanan hastalarda hazır kalem şeklindeki sabit oran kombinasyonu tedavisi seçilebilir (Bknz. Tablo 7.10). Tip 2 diyabetli hastalarda, günde bir kez uygulanabilecek bir tedavi şeklindedir. Doz titrasyonu açlık kan glukozu değerlerine göre bazal insülin dozu üzerinden yapılmalıdır.

İnsülin replasman tedavisi

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

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

- Günde üç kez öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde bir kez orta/uzun etkili (bazal) insülin
- Günde üç kez öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde iki kez orta/uzun etkili (bazal) insülin
- Bazal-bolus insülin tedavisini farklı insülin preparatları ile uygulamakta zorluk çeken bazı diyabetlilerde (özellikle tip 2 diyabetli), günde üç doz analog karışım insülin seçeneği düşünülebilir. İnsülin degludec/aspart kombinasyonunun günde üç kez kullanımı uygun değildir.

- Bazal insülin tedavisinin yeterli olmadığı tip 2 diyabetli hastalarda bazal-bolus insülin tedavisine kademeli olarak da geçilebilir. Bu durumda günde bir kez (en büyük öğün öncesinde) bolus insülin dozu eklenmesi ile başlanarak (bazal+plus) bu yetmediğinde, sırası ile ikinci ve üçüncü bolus insülin dozları (bazal + iki plus, bazal + üç plus) eklenebilir (Bknz. Bölüm 9, Şekil 9.5).

Sürekli cilt altı insülin infüzyonu tedavisi

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

8.2.2. | İNSÜLİN DOZUNUN HESAPLANMASI VE AYARLANMASI

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

- Tip 1 diyabette 0,4-1,0 IU/kg/gün
- Tip 2 diyabette 0,3-1,2 IU/kg/gün
- Bazal-bolus insülin rejimlerinde, günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, geri kalan yarısı (%40-60) ise bolus olarak hesaplanır.
- Daha önce insülin kullanmamış hastalarda, bazal insülin desteği 0,1-0,2 IU/kg/gün dozunda başlanabilir.
- Bazal insülini tek başına veya oral antidiyabetiklerle kullanan hastalarda glisemik regülasyon için uygun dozun ötesinde bazal insülin verilmesi aşırı bazalizasyon olarak ifade edilir.
- Hastanın APG değeri hedefte olsa bile HbA1c değeri hedef değer üzerindeyse, bazal insülin dozu >0,5 IU/kg/gün ve postprandial hiperglisemi varsa insülin tedavisinin yoğunlaştırılması düşünülmelidir.

TABLO 8.2: İnsülin başlangıç dozunun hesaplanması

Fenotip	İnsülin dozu (IU/kg/gün)*
Normal kilolu	
Fizik aktivitesi yoğun	0,3
Fizik aktivitesi orta derecede	0,4
Fizik aktivitesi hafif	0,4
Obeziteli	
Fizik aktivitesi yoğun	0,5
Fizik aktivitesi orta derecede	0,6
Fizik aktivitesi hafif	0,8
Böbrek yetersizliği	- 0,2
Hipoglisemi riskini artıran durumlar	- 0,2
Fazla yemek yiyenler (kilo artışı hedeflenenler)	+ 0,1
Yeni başlayan tip 1 diyabet (<30 yaş)	0,3

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

İnsülin enjeksiyon zamanı

İnsülinin tipine göre enjeksiyon zamanı değişir.

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

8.2.3. | İNSÜLİN UYGULAMA YÖNTEMLERİ

Kalem

Pratik, güvenli ve doğru insülin uygulama olanağı sağlar, bu nedenle daha çok tercih edilmektedir. Genellikle 100 IU/mL konsantrasyonda 3 mL hacimli insülin içeren, kartuşu değişebilen, akıllı veya dispozabl insülin kalemleri kullanılmaktadır.

Akıllı insülin kalemleri, ne kadar insülin enjekte edildiğini ve ne zaman enjekte edildiğini kaydeden, tekrar kullanılabilir, otomatik enjeksiyon kalemleridir. Elde edilen veri, uyumlu bir akıllı telefon uygulamasına bağlanabilir, böylece verilerin takibi ve paylaşımı yapılabilir. Bolus insülin dozu hesaplama özelliği bireye kolaylık sağlar. Isı algılayıcı sensörleri bulunur. Hatırlatıcı özelliği doz atlanmasının önüne geçebilir.

Konsantre insülinler olan glargin U300, 300 IU/mL konsantrasyonda ve 1,5 mL hacimli kullanıma hazır kalem veya kartuşlar halinde, lispro U200 ise 200 IU/mL konsantrasyonda ve 3 mL hacimli kullanıma hazır kalem halinde satılmaktadır. Kalemler 1 IU'lık aralıklara göre ayarlanmıştır, çocuklar için 0,5 IU'lık kalemler mevcuttur.

İnsülin kalem iğneleri 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm veya 12,7 mm'lidir. İnsülin enjeksiyonu sc yağ dokuya yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda obeziteli hastalarda 4-5 mm'lik iğnelerin 8 mm'lik iğnelerle benzer performansa sahip oldukları, zayıf ya da normal kilodaki (BKİ <25 kg/m²) hastalarda 8 mm veya daha uzun olan iğnelerin, özellikle dik olarak kullanıldığında, im enjeksiyon riskinin olduğu, bu sebeple hipoglisemiye neden olabilecekleri gösterilmiştir. Genel kullanımda 4-6 mm'lik iğneler tercih edilir. İleri derecede obeziteli hastalarda 8 mm'lik iğnelerin kullanılması gerekebilir.

Enjektör

Bu yöntem, ülkemizde giderek daha az kullanılmaktadır. Enjektörler genel olarak 1 IU taksimatlıdır; 0,3, 0,5 ve 1 mL'lik enjektörler de mevcuttur. Çocuklar ve insüline duyarlı bireyler için 0,5 IU'ye ayarlanmış enjektörler tercih edilebilir. Genel olarak 8 mm'lik iğneli enjektörler kullanılmaktadır, ayrıca 4, 5, 6 ve 12 mm'lik iğneli enjektörler de bulunmaktadır. Enjektörler için 10 mL'lik (1000 IU insülin içeren) flakonlar kullanılmaktadır.

Pompa

Sürekli cilt altı insülin infüzyon pompaları bir diğer insülin uygulama yöntemidir. Bu konu Bölüm 10’da anlatılmıştır.

İnhaler insülin

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

8.2.4. | İNSÜLİNİN SAKLAMA KOŞULLARI

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

8.2.5. | İNSÜLİN PREPARATLARININ KARIŞTIRILMASI

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

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

8.2.6. | İNSÜLİN ETKİSİNİ DEĞİŞTİREBİLEN İLAÇLAR

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

TABLO 8.3: İnsülinin etkisini değiştiren ilaçlar

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

*Hipogliseminin düzelmesini geciktirebilir. **Bazen hipoglisemiyi takiben hiperglisemi olur.

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Tip 1 diyabetli bireyler, çoklu insülin tedavisi (günde birden fazla prandiyal ve bazal insülin enjeksiyonu) veya sürekli subkutan insülin infüzyonu ile tedaviye ihtiyaç duyarlar (A).
2. Tip 2 diyabetli bireylerde kilo kaybı gibi katabolik süreci gösteren bulgular varsa, hiperglisemi semptomları varsa ya da HbA1c seviyeleri >%9 veya kan glukoz seviyeleri ≥ 300 mg/dL ise insülinin erken uygulanması düşünülmelidir (E). Tedavi hedeflerine ulaşamayan Tip 2 diyabetli bireylerde tedavi yoğunlaştırma önerisi ertelenmemelidir (A).
3. İnsülin analoglarının HbA1c'yi düşürme açısından, insan insülinlerine üstünlüğü yoktur (A). Bununla birlikte, hipoglisemi riskini azaltmak ve PPG kontrolünü sağlamak için, hızlı etkili insülin analogları (aspart, glulisin, lispro) tercih edilir (A).
4. Bazal insülin desteği için, NPH insüline alternatif olarak, uzun etkili insülin analogları (glargin ve detemir) kullanılabilir (B). Bazal insülin analogları ile ciddi hipoglisemi ve gece hipoglisemi risklerinin, NPH insüline kıyasla biraz daha düşük olduğu gösterilmiştir (B).
5. İnsülin kullanan tüm bireyler hipoglisemi riski açısından değerlendirilmeli, insüline bağlı hipoglisemiden korunmak için bilgilendirilmeli ve ağır hipoglisemiye sebep olabilecek risk faktörleri belirlenerek tedavi edilmelidir (D).
6. İnsülin korkusu olan hastaların endişelerinin giderilmesi için yeterli zaman ayrılmalı ve ihtiyacı olan hastalar insülin kullanımı için ikna edilmelidir (D).

7. Enjeksiyon hataları gözden kaçırılmamalı, eğitim tekrarı sağlanmalıdır (D).
8. Aşırı bazal insülinizasyon açısından dikkatli olunmalıdır. Bazal insülin kullanımı 0,5 ünite/kg'dan daha fazla, glisemik değişkenlik fazla, hipoglisemi saptanıyor, yatma zamanı kan glukozu yüksek ise aşırı bazal insülinizasyon düşünülmelidir (E).
9. İnsülin kullanan hastalarda tedavi zaman zaman gözden geçirilmeli, tip 2 diyabetli hastalarda yoğunlaştırılmış tedaviye ihtiyaç kalmamışsa bazal insülin veya bifazik insülin tedavisine geçilmesi ve hatta insülinin kesilmesi dikkate alınmalıdır (D).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 2026; 49 [Supplement_1]: S183–S215. <https://doi.org/10.2337/dc26-S009>
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes; 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 2026; 49 [Supplement_1]: S150–S165. <https://doi.org/10.2337/dc26-S007>
3. Bajaj HS, Goldenberg RM. Insulin Icodec Weekly: A Basal Insulin Analogue for Type 2 Diabetes. *touchREV Endocrinol.* 2023; 19(1):4–6.
4. Bergenstal RM, Strock ES, Peremislav D, et al. Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4 mm pen needle in obese patients with diabetes. *Mayo Clin Proc* 2015;90:329–338.
5. Bergenstal RM, Strock ES, Peremislav D, et al., Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4mm pen needle in obese patients with diabetes. *Mayo Clin Proc* 2015;90: 329–338.
6. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004;64:2577–2595.
7. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, et al. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocr Rev.* 2020;41(5): 733–755.
8. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2021 Nov;44(11):2589–2625.
9. Kumar A, Awata T, Bain SC, et al. Clinical use of the co-formulation of insülin degludec and insülin aspart. *Int J Clin Pract.* 2016;70(8):657–667.
10. Lingenfelter T, Buettner U, Martin J, et al. Improvement of impaired counterregulatory hormone response and symptom perception by short-term avoidance of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1995;18:321–325.
11. Liu D, McManus RM, Ryan EA. Improved counter-regulatory hormonal and symptomatic responses to hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus after 3 months of less strict glycaemic control. *Clin Invest Med* 1996;19:71–82.
12. Liu Y, Chen D, He K, et al. Efficacy and safety of insulin esifitora in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1608458. doi: 10.3389/fendo.2025.1608458.
13. Monnier L, Owens DR, Bolli GB. The new long-acting insulin glargine U300 achieves an early steady state with low risk of accumulation. *Diabetes & Metabolism* 2016;42:77–79.
14. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29:1607–1619.
15. Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, et al., Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9(1):e002301.
16. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:1337–1344.
17. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleateau R, et al., Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. *Lancet* 2023;402(10413):1636–1647.
18. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003287.
19. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385–397.
20. Speight J, Choudhury P, Wilmet EG, et al., Impact of glycaemic technologies on quality of life and related outcomes in adults with type 1 diabetes: A narrative review. *Diabet Med* 2023;40: e14944.
21. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-independent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
22. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, et al. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004;8:1–57.

DİYABET TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIM

9.1. | TİP 1 DİYABETTE GÜNCEL TEDAVİ

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

Tip 1 diyabet tedavisinin ana hatları aşağıda özetlenmiştir:

Glisemik kontrol hedefleri: Tip 1 diyabetli yetişkinlerde hemoglobin A1c (HbA1c) hedefi $\leq\%7$ (58 mmol/mol), açlık ve öğün öncesi plazma glukozu (PG) 80-130 mg/dL ve öğün sonrası 2.sa. PG ise <160 mg/dL olmalıdır. Diyabet süresi kısa, komplikasyonları olmayan, genç veya gebelik planlayan ya da halen gebe olan tip 1 diyabetlilerde glisemik hedefler daha sıkı (Örn. HbA1c $<\%6-6,5$; 42-48 mmol/mol); buna karşılık ileri yaşta, hipoglisemi riski yüksek, komplikasyonları ve eşlik eden sağlık sorunları bulunan hastalarda glisemik hedefler daha esnek (Örn. HbA1c $<\%7,5-8,5$; 58-69 mmol/mol) tutulmalıdır. Tip 1 diyabetli hastalarda 3 ayda bir HbA1c bakılmalıdır. Günlük glisemik değişkenliğin artmasının komplikasyon gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle diyabet tedavisinde gün içi glisemik değişkenliğin az olması hedeflenmektedir. Son yıllarda günlük glisemik değişkenliği gösteren sürekli glukoz monitorizasyon sistemlerinin (CGM) kullanımının artması hedefte geçirilen zaman (Time in range-TIR) kavramını öne çıkarmaktadır. TIR, bireyin hedeflenen glukoz aralığında (Genellikle 70-180 mg/dL) geçirdiği zamanın oranı ve süresidir. Gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabette TIR $>\%70$ (>16 saat 48 dk) olarak hedeflenmektedir (Bknz. Bölüm 10.3.3).

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

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

Meta-analizler, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi ile SCIİ tedavisi arasında glisemik kontrol ve ciddi hipoglisemiler açısından, pompa lehine minimal bir fark olduğunu göstermektedir. Son yıllarda geliştirilen sensör destekli ve düşük glisemi eşliğinde durma özelliği olan otomatize yarı kapalı insülin pompa sistemlerinin uygulamaya girmesi ile tip 1 diyabetli hastalarda HbA1c artışı olmaksızın, noktürnal hipoglisemi sıklığının azaldığı gösterilmiştir.

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

İnsülin dozu: Genel olarak tip 1 diyabette insülin ihtiyacı 0,4-1,0 IU/kg/gün arasında değişir. Ortalama doz 0,5 IU/kg/gün civarındadır.

Takipte insülin doz ayarı hastanın kan glukozu izlemi, yaşam tarzı gibi veriler dikkate alınarak yapılır. Özellikle kan glukozu değişken seyreden hastalarda, doz değişikliği yapılmadan önce, tedaviye uyumun yeterliliği kontrol edilmelidir.

Bazal insülin: Günden güne emilim değişkenlikleri NPH insüline göre daha az olduğu ve pik yapmadıkları için bazal insülin olarak uzun ve çok uzun etkili insülin analogları tercih edilmelidir. Bu insülinler ile yapılan randomize-kontrollü çalışmalarda, glisemik kontrolde (HbA1c düzeylerinde) büyük bir fark olmasa bile noktürnal hipoglisemilerin azaldığı bildirilmiştir.

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

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

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

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

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

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

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

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

İnsülin dışı tedaviler: Tip 1 diyabette insülin ihtiyacını azaltmak ve glisemik kontrolü iyileştirmek amacı ile metformin, akarboz, pramlintid, glukagon benzeri peptid 1 reseptör analogu (GLP-1 RA), dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü (DPP4-i), pioglitazon veya sodyum-

glukoz kotransporter 2 inhibitörü (SGLT2 İ) gibi antihiperglisemik ilaçların, insüline ek olarak kullanılabilmesi yönünde çalışmalar sürmektedir.

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

Tip 1 diyabetlilerde SGLT2 İ kullanımı ülkemizde onaylı değildir. Endikasyon dışı kullanımı halinde, glisemik değerler çok yüksek olmamasına rağmen ketozis ve ketoasidoz (öglisemik ketoasidoz) gelişebileceği unutulmamalıdır.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Tip 1 diyabetli tüm hastalarda bazal-bolus insülin tedavisi uygulanmalıdır (A).
2. Analog insülinler, insan insülinlerine göre, daha az hipoglisemiye sebep oldukları için tercih edilmelidir (B).
3. Tip 1 diyabetli tüm hastalara KH sayımı eğitimi verilmelidir (B).
4. Tip 1 diyabetli tüm hastalara SCİİ tedavisi önerilmelidir. Otomatize hibrid kapalı devre sistemler tercih edilir (A).
5. Özellikle nokturnal hipoglisemileri olan hastalarda sensör destekli ve düşük glukoz düzeylerinde insülin infüzyonunu durdurma özelliği olan pompaların kullanılması gece hipoglisemilerini azaltabilir (B).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Supplement_1):S150-S165
2. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. N Engl J Med 2013;369:224-232.
3. Moreno-Fernandez J, Chico A, Martínez-Brocca MA, Beato-Vibora PI, Vidal M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus patients: results from the Spanish National Registry. Diabetes Technol Ther. 2022; 24 (12): 898-906. <https://doi.org/10.1089/dia.2022.0207>
4. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: Meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. BMJ 2011;343:d3805.
5. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ 2009;180:385-397.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-986.
7. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157:336-347.

9.2. | TİP 2 DİYABETTE GÜNCEL TEDAVİ

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

Algoritmalarda, randomize-kontrollü (bazen de gözlemsel) çalışmaların sonuçlarına dayanan öneriler sunulmakta ise de; aslında uzmanlar, çoğu kez belirli özelliklere sahip hastaların dahil edildiği bu çalışmaların sonuçlarından yola çıkarak geniş hasta gruplarına yönelik genelleştirme yapmak zorunda kalmaktadır. Daha önceki yıllarda algoritmalarda glisemik kontrol hedeflerinin daha aşağı çekilmesi vurgulanmakta iken, güncel algoritmalarda glisemik kontrol hedeflerinin hastanın özelliklerine uygun

olarak bireyselleştirilmesi ve hasta merkezli tedavi yaklaşımı (tedavi seçiminde hastanın özelliklerinin dikkate alınması) benimsenmektedir. Genel olarak bu şekildeki yaklaşımda, geleneksel basamaklı tedavinin yerine birbirini tamamlayan kombinasyon tedavilerine daha erken başlanması önerilmektedir.

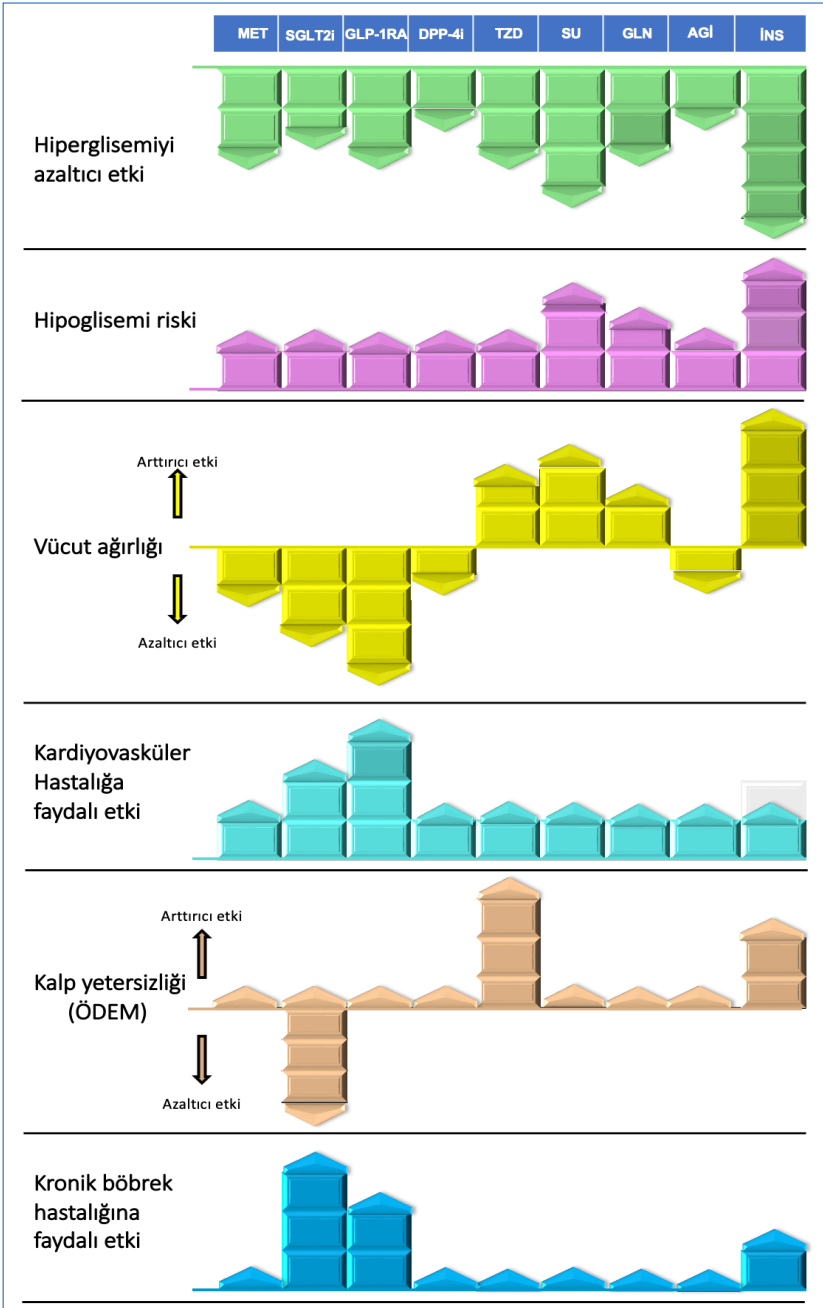
Günümüzde yayımlanan tüm uluslararası ve ulusal kılavuzlarda diyabet tedavisinin, hastanın yaşam tarzı, alışkanlıkları, kalp yetersizliği (KY), aterosklerotik kalp hastalığı (ASKVH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH), metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: MASLD), metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH) başta olmak üzere eşlik eden sorunları, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonlarının varlığı, tedavi maliyeti, diyabet süresi ve daha önceki glisemik kontrol derecesi gibi özelliklerine uygun şekilde ve hastanın da tercihi dikkate alınarak planlanması önerilmektedir.

Bu bölümde tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş yeni ilaç gruplarının faz 3 ve faz 4 çalışmaları ile özellikle KV güvenlilik açısından yapılan ve sonuçları açıklanan randomize-kontrollü klinik çalışmalar meta-analizler ışığında, uluslararası kabul gören güncel yaklaşımlar ve ülkemizin gerçekleri de dikkate alınarak ana hatları ile anlatılmıştır. Ayrıca, obeziteli tip 2 diyabetli hastalar için bir seçenek haline gelen obezitenin cerrahi tedavisine de ana hatları ile yer verilmiştir.

Şekil 9.1 ve Tablo 9.1’de ilaçların özel hasta gruplarında ve eşlik eden sağlık sorunlarında tercih edilme durumları özetlenmiştir. ‘TEM-2026 Tip 2 Diyabet Tedavi Algoritması’ Şekil 9.2 ve 9.3’te özetlenmiştir.

9.2.1. | GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

- Tip 2 diyabetli hastalarda glisemik hedefler, hastanın özelliklerine uygun olarak bireysel bazda belirlenmelidir.
- Tip 2 diyabetli hastalarda, hipoglisemi riski düşük ve yaşam beklentisi uzunsa, mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için HbA1c hedefinin ≤ 7 (53 mmol/mol) olarak belirlenmesi tercih edilmelidir. Bazı özel durumlarda (Örn. gebelikte, mikrovasküler komplikasyonları bulunmayan genç hastalarda) HbA1c hedefi < 6.5 (42-48 mmol/mol) olarak belirlenebilir.
- HbA1c hedefinin düşük tutulması ile sağlanacak yarar, özellikle kardiyovasküler hastalık (KVH) riski yüksek olan hastalarda hipoglisemi ve mortalite risklerini artırmamalıdır.
- Yaş ≥ 65 olan diyabetlilerde HbA1c hedefi, hastanın diyabet durumu, ek sağlık sorunları ve fonksiyonel kapasitesine göre %7,5-8,5 (58-69 mmol/mol) olacak şekilde bireyselleştirilebilir.
- Tedavi seçiminde, -konu hakkında yeterince bilgilendirilmiş olması koşulu ile- hastanın tercihi de dikkate alınmalıdır.
- Genel olarak HbA1c > 7 (53 mmol/mol) ise veya hastaya özgü (bireysel) glisemik hedefler sağlanamıyorsa, öncelikle yaşam tarzı sorgulanmalıdır. Yaşam tarzı düzenlemelerine rağmen HbA1c hedef değerinde ise tedavide yeni düzenlemeler yapılması gereklidir.
- Glisemik kontrolün sağlanmasında öncelikle açlık ve öğün öncesi PG yüksekliklerinin düzeltilmesi hedeflenmelidir (Hedef 80-130 mg/dL)



ŞEKİL 9.1. Antihiperglisemik ilaçların özellikleri*

MET: Metformin, SGLT2 İ: Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörü, GLP-1 RA: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogu, DPP-4 İ: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü, TZD: Tiazolidindion, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, AGI: Alfa glukozidaz inhibitörü, İNS: İnsülin

* Bazı antihiperglisemik ilaç gruplarının alt gruplarında olumlu ve olumsuz etkiler farklılık gösterebilir, bu şematik gösterim antihiperglisemik ilaç gruplarının genel etkilerini göstermek amacıyla düzenlenmiştir. Ayrıntılar için metin içinde ilgili konuya bakılması önerilir.

TABLO 9.1. Antihiperglisemik ilaçların özellikli durumların ve yandaş hastalıkların varlığına göre kullanımları

ÖZELLİKLİ DURUMLAR*	MET	SGLT2İ	GLP-1RA	DPP-4İ	TZD	SU	GLN	AGİ
İleri yaş	√	√	√	√√	√!	√!	√!	√
KVH/yüksek KVH riski	√	√√	√√	√	√	√!	√	√
Kalp yetersizliği	√	√√	√	√	X	√!	√	√
Hiperlipidemi/dislipidemi	√√	√	√	√	√!	√	√	√
Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı	√	√	√√	√	√√	√!	√	√
Kronik böbrek hastalığı eGFR ≥15-30 ml/dk/1,73 m ² **	√!/X	√√	√	√!	√!/X	√!	√	√!/X
İleri düzeyde diyabet komplikasyonları	√	√	√	√	√!	√!/X	√!	√!

MET: Metformin, SGLT2İ: Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörü, GLP-1 RA: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogu, DPP-4 İ: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü, TZD: Tiazolidindion, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü, KVH:Kardiyovasküler hastalık, !: Dikkatli kullanılmalı, X: Kullanılmamalı

*Bazı antidiyabetik ilaç gruplarının alt gruplarında olumlu ve olumsuz etkiler farklılık gösterebilir, metin içinde yer alan detaylı bilgilere başvurulması önerilir.

**eGFR ≥ 15-30 ml/dk/1,73 m² olduğunda ilaç tercihi için metin içinde yer alan detaylı bilgilere bakınız. TEMD Diyabet Çalışma Grubu eGFR <15 ml/dk olan veya diyalize giren vakalarda insülin dışında herhangi bir antihiperglisemik ilaç kullanımını önermemektedir.

- Açlık ve öğün öncesi PG değerlerinde hedeflere ulaşıldığı halde HbA1c >%7 (53 mmol/mol) ise tokluk PG kontrolü gereklidir (2. saat tokluk PG hedefi <160 mg/dL)

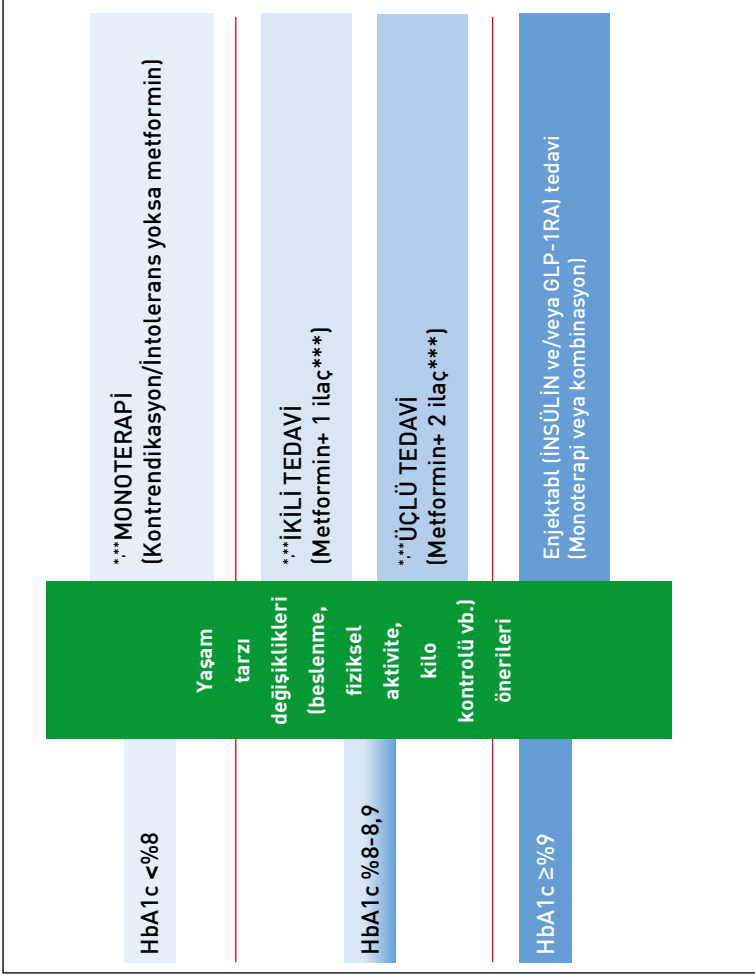
9.2.2. | TEDAVİ SEÇİMİ

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

Antihiperglisemik tedavi seçiminde tercih edilecek ilacın, 7. ve 8. Bölümlerde anlatılan glukoz düşürücü özelliklerinin (Tablo 7.9 ve Tablo 8.1) yanısıra, Şekil 9.1 ve Tablo 9.1'de özütlenen, yan etki profili, özel hasta gruplarında kullanım tercihi, güvenlik ve tolerabilite özellikleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

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

ŞEKİL 9.2: Yeni Tanı Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Algoritması*



Takip:
3 ay sonra HbA1c kontrol
(Bknz Şekil 9.3)

*İnsülin endikasyonu varsa (Bknz. Bölüm 8)
HbA1c kaç olursa olsun insülin tedavisi ile başlanır.

** Yandaş hastalıkları olan tip 2

diyabetlerde tedavi bireyselleştirilmelidir.

***Avantaj/dezavantajları (Bknz Tablo 9.1)
dikkate alınarak, uygun kombinasyon (Bknz Tablo 9.2) yapılır.

ŞEKİL 9.3: Takip Altındaki Tip 2 Diyabetli Hastalarda Tedavi Algoritması



*Tip 2 diyabet tedavisinde glisemik regülasyon sağlandıktan sonra hastaların bir kısmında çoklu antidiyabetik ilaç veya insülin tedavisine ihtiyaç azalabilir. Takipte metabolik kontrolün bozulmasına neden olmamak koşulu ile, gerektiğinde ilaç dozları ve sayısında azaltma yapılmalıdır.

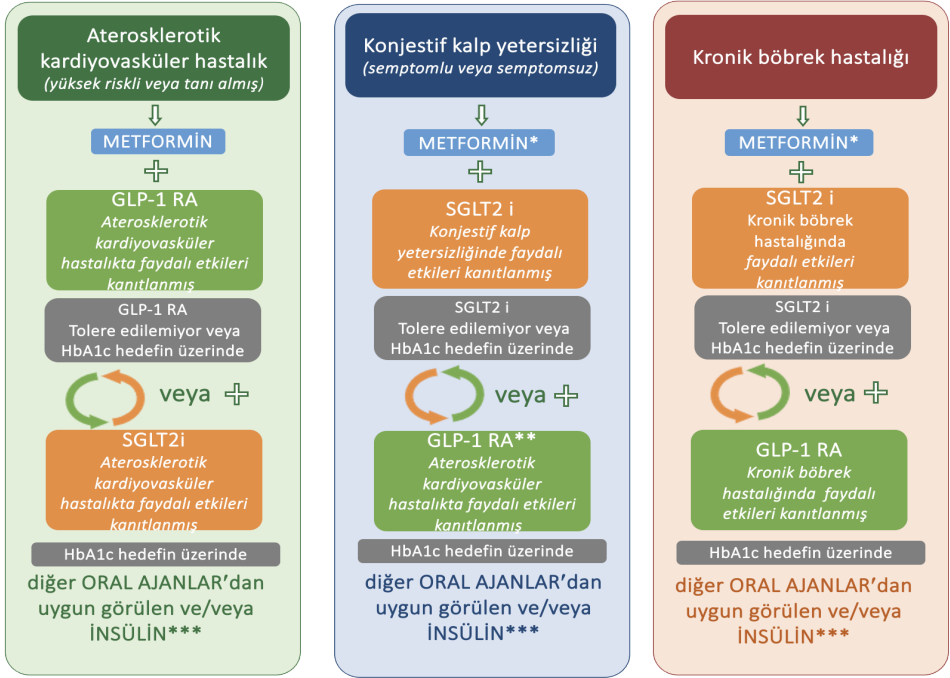
9.2.3. | GLİSEMİK KONTROL-HbA1c ODAKLI YAKLAŞIM

Yeni tanı konulan hasta

- Yeni tip 2 diyabet tanısı konulan ve başlangıçtaki HbA1c <8 [64 mmol/mol] olan hastalarda yaşam tarzı düzenlemeleri ile eş zamanlı olarak herhangi bir kontrendikasyon veya ciddi intolerans durumu olmaması koşulu ile metformin başlanmalıdır.
- Metformine 1x500 mg veya 2x500 mg olarak başlanmalı ve 1-2 haftada bir 500 mg artırılarak 1-2 ay içinde optimal doz olan 2x1000 mg'a çıkılmalıdır.
- Metformini tolere edemeyen veya ilacın kontrendike olduğu durumlarda, zayıf diyabetlilerde veya hızlı yanıt istenen durumlarda, diğer antihiperglisemik ilaç gruplarından herhangi biri ile tedaviye başlanabilir. Metformin yerine insülin sekretogogu bir ilaç verilecekse uzatılmış salınımlı glükazid ya da glimepid gibi görece kısa etki süreli bir sulfonilüre (SU) veya kısa etki süreli bir glinid (GLN) tercih edilmelidir.
- Başlangıçta haftada 3 gün açlık plazma glukozu (APG) ölçülmeli, daha sonra da seçilen ilaçların gerektirdiği şekilde kapiller kan glukoz izlemi (self-monitoring of blood glucose: SMBG) uygulanmalıdır.
- Kilolu veya obeziteli tip 2 diyabet hastalarında hiperglisemi veya eşlik eden hastalıklar için ilaç seçiminde, ilacın kilo üzerindeki etkileri de dikkate alınmalıdır.
- Diyabet başlangıcında HbA1c $8-8,9$ [64-75 mmol/mol] olan hastalarda tedaviye metformin ile birlikte ikinci bir insülin dışı antihiperglisemik ilaç ya da bazal insülin kombinasyonu ile başlanması önerilmektedir.
- Metformin ile birlikte verilecek ikinci ilacın seçiminde hastaya ve hastalığa özgü faktörler dikkate alınmalıdır. Hastada eşlik eden aterosklerotik kalp hastalığı (ASKVH) varsa glukagon benzeri peptid 1 reseptör analogları (GLP-1 RA) veya sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri (SGLT2 İ), konjestif kalp yetersizliği (KKY) varsa SGLT2 İ, kronik böbrek hastalığı (KBH) varsa SGLT2 İ veya GLP-1 RA ve MASLD varsa pioglitazon veya GLP-1 RA kullanımı önerilen yaklaşımdır (Şekil 9.4). Ciddi hiperglisemik semptomları bulunmayan hastalarda kilo üzerine etkisi nötr ve hipoglisemi riski düşük olan DPP4-İ grubundan bir ilaç seçilebilir. Aşikâr insülin direnci olan hastalarda pioglitazon, obeziteli hastalarda kilo verdirici özelliği belirgin olan GLP-1 RA grubundan bir ilaç tercih edilebilir.
- Metformin ile birlikte sekretogog (SU/GLN) ya da insülin verilen durumlarda hipoglisemi ve kilo alımı yönünden hasta yakın takip edilmeli ve glisemik kontrol sağlandığında gerekiyorsa dozlar azaltılmalıdır. Metformine hipoglisemi riski düşük bir bazal insülin eklenmesi tedaviye uyumu artırır.
- Başlangıçtaki HbA1c ≥ 9 [75 mmol/mol], APG >250 mg/dL veya random PG >300 mg/dL olan ya da poliüri, polidipsi ve noktüri gibi hiperglisemik semptomları bulunan; kilo kaybı olan veya klinik tablosu katastrofik (hipertrigliseridemi, diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperozmolar durum (HHD)) hastalarda, tedaviye insülin ile başlanmalıdır. Bu durumdaki bazı hastaların aslında daha önce fark edilmemiş tip 1 diyabetli vakalar olması muhtemeldir. Bazıları ise ciddi insülin eksikliği olan tip 2 diyabetli olgulardır. Bu hastalarda insülin tedavisi tercihen bazal-bolus insülin ile yapılmalı ve beraberinde mümkünse metformin de verilmelidir.

HbA1c hedefine ulaşılamamış, takipteki hasta

- Daha önceden tanı konulmuş tip 2 diyabetli hastada, HbA1c hedefine ulaşılamazsa veya glisemik hedefler sürdürülemiyorsa kısa sürede (3 ayda) ilaç dozları artırılmalı veya yeni



ŞEKİL 9.4. Yandaş hastalıkları olan tip 2 diyabetlilerde tedavi algoritması

GLP-1 RA: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogu, SGLT2 İ: Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörü

veya + İlaç değiştirin veya ekleyin

*Evr 4 konjestif kalp yetersizliğinde veya eGFR ≤ 30 ml/dk/1,73 m² olanlarda kullanımı uygun değildir, ayrıntılı bilgi için ilgili bölüme bakılması önerilir.

**Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarını azaltığına dair veri olmasa da aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlarda ek fayda sağlayabilir, ayrıntılı bilgi için ilgili bölüme bakılması önerilir

***İlaç tercihleri konusunda ayrıntılı bilgi için ilgili bölüme bakılması önerilir

tedavi rejimlerine geçmelidir. Yaşam tarzı değişikliği ve 2000 mg/gün dozunda metformin ile 3 ay sonra HbA1c hedefte değilse yaşam tarzı yeniden gözden geçirilmeli, yaşam tarzı düzenlemelerine rağmen bireysel glisemik hedeflere ulaşılamazsa tedaviye ikinci bir ilaç eklenmelidir.

- İkinci ilaç seçimi yukarıda da bahsedildiği gibi hastanın bireysel özelliklerine ve eşlik eden hastalıklarına göre yapılmalı, etkililik ve güvenilirlik yanında, maliyet de göz önünde bulundurulmalıdır.
- Metformine eklenen insülin dışı antihiperglisemiklerin HbA1c'yi düşürmeye katkısı, bu ilaçların tek başına kullanımındaki etkiye kıyasla genellikle biraz daha zayıftır (ortalama %0,8-1 azalma).
- Metabolik dekompanyasyonu olan tip 2 diyabetli hastalarda, insülin başlanması en etkili yoldur. Özellikle HbA1c ≥ 8 (64 mmol/mol) ise tercihen bazal insüline başlanmalıdır. Uygun vakalarda hazır karışım bifazik- insülin de verilebilir. Seçilecek insülin tedavisinde hipoglisemi riski, kilo artışı ve hastanın uygulama becerisi dikkate alınmalıdır.
- HbA1c %7,5-8 (58-64 mmol/mol) ise, hastanın durumuna göre, tedaviye SU, GLN, dipeptidil peptidaz inhibitörü (DPP-4 İ), alfa-glukozidaz inhibitörü (AGİ), GLP-1 RA, pioglitazon veya SGLT2 İ eklenebilir.

- Özellikle tokluk glisemi kontrolü hedefleniyorsa GLN, DPP-4 İ, AGİ veya GLP-1 RA seçilebilir. Alternatif olarak kısa/hızlı etkili veya karışım insülin eklenmesi de düşünülebilir. Ancak maliyet, insülin seçiminde hipoglisemi ve kilo artışı, ve AGİ ya da GLP-1 RA tercihinde gastrointestinal yan etkiler dikkate alınmalıdır. DPP4-İ ve AGİ grubu ilaçların kilo artırıcı etkisi yoktur.
- Özellikle kilo kaybının yararlı olacağı düşünülen hastalarda GLP-1 RA veya SGLT2 İ kullanılabilir. GLP-1 RA kullanan hastalar pankreatit riski yönünden izlenmelidir. SGLT2 İ tercih edilmiş ise genitoüriner (özellikle mikotik) enfeksiyonlar, nadiren ürosepsis ve piyelonefrit ile DKA yönünden dikkatli olunmalıdır.
- Tiazolidindion (TZD) grubundan pioglitazonun ödem, KKY ve kırık riskini artırdığı yönündeki kaygılar dikkate alınarak, vakaların dikkatle takip edilmeleri gereklidir.
- SU/GLN grubu en ucuz seçenektir. HbA1c'yi düşürme gücü birçok antihiperglisemik ilaç grubuna göre daha yüksek ise de hipoglisemi ve kilo artışı gibi riskleri dikkate alınmalıdır.
- Metformine ikinci bir antidiyabetik ilaç eklendikten 3 ay sonra HbA1c >%8 (64 mmol/mol) ise veya hastaya özgü glisemik hedeflere ulaşamıyorsa ve hasta fazla kilolu veya obeziteli ise enjeksiyon tedavisi olarak GLP-1 RA tercih edilmesi, ciddi hipoglisemi riskine yol açmadan ve vücut ağırlığını da azaltarak HbA1c'yi etkin bir şekilde düşürebilir. Gastrointestinal yan etkiler ve maliyet uzun süreli kullanımını sınırlamaktadır.
- Buna karşılık hiperglisemik semptomları olan, zayıf ya da GLP-1 RA tolere edemeyen hastalarda zaman kaybetmeden insülin tedavisine geçilmelidir.
- Önceki aşamalarda insülin kullanmamış hastalarda, tedaviye bazal insülin (alternatif olarak hazır karışım insülin) eklenmelidir.
- Metformin ile birlikte DPP-4 İ, SGLT2 İ veya GLP-1 RA kullanan obeziteli hastalarda tedaviye bazal insülin eklenmesi uygun olabilir.
- Önceki aşamalarda bifazik insülin kullanan hastalarda; insülin tedavisi yoğunlaştırılmalıdır.
- Pioglitazon ile birlikte insülin kullanıldığında hastalar, ödem ve KKY riski açısından yakından izlenmelidir.
- Kontrendikasyon gelişmedikçe insülin kullanan hastalarda metformine devam edilmelidir. Metformin ile birlikte SU veya GLN kullanmakta olan hastalarda HbA1c hedefine ulaşamadığında bazal insülin tedavisinin eklenmesi düşünülmelidir. İnsülinle birlikte hipoglisemi ve kilo artışı görülme riski artacağından sekretagoglar özellikle SU'ler kesilmeli veya doz azaltılmalıdır.
- Metformine iki ilaç eklenmesinden sonra HbA1c %7,1-8 (54-64 mmol/mol) ise tedaviye üçüncü bir antidiyabetik ilaç eklenebilir. Ancak, bu durumda tedavi maliyeti yükselir. Ayrıca böyle bir tedavinin etkinliği insüline kıyasla daha düşüktür (Tedaviye üçüncü bir antidiyabetik ilaç eklenmesi, HbA1c'yi ancak %0,3-0,5 kadar düşürebilir).

Anti-hiperglisemik tedavide kombinasyona uygunluk Tablo 9.2'de özetlenmiştir.

Tip 2 diyabette insülin tedavisi yaklaşımı Şekil 9.5'te özetlenmiştir.

TABLO 9.2: Anti-hiperglisemik tedavide kombinasyona uygunluk

	MET*	SGLT2 İ	DPP-4 İ	GLP-1 RA	SU	GLN	PIO	AGi	Baz-INS	Karışım INS	Baz-Bol INS	INS Pompa
MET												
SGLT2 İ												
DPP-4 İ												
GLP-1 RA												
SU												
GLN												
PIO												
AGi												
Baz-INS												
Karışım INS												
Baz-Bol INS												
INS Pompa												

*MET kontrendike ise veya MET intoleransı varsa SGLT2 İ, DPP-4 İ, SU/GLN, GLP-1RA veya TZD (PIO) grubu ilaçlardan biri seçilebilir.

■ Güvenli seçim ■ Dikkatle kullanın ■ Birlikte kullanmayın

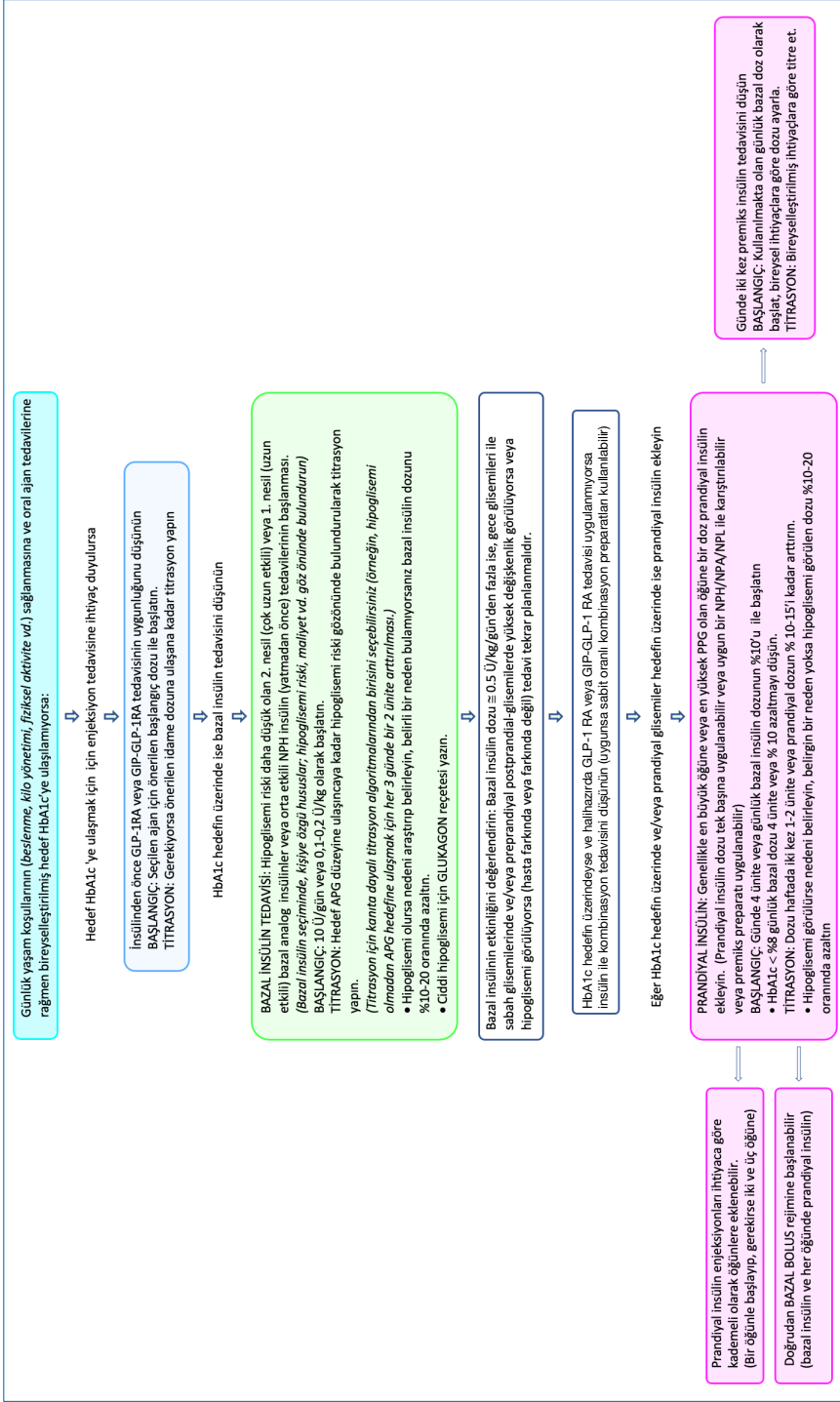
9.2.4. | TİP 2 DİYABETLİ HASTADA EŞLİK EDEN SORUNLARA ODAKLI / BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ TEDAVİ

Kardiyovasküler sorunlar ve kalp yetersizliğine yönelik yaklaşım

2007 yılında TZD grubu ilaçlardan rosiglitazonun KV olay ve KV ölüm riskini artırdığına yönelik meta-analizler yayınlanmış ve sonrasında ilaç, dünyanın pek çok ülkesinde kullanımdan kaldırılmıştır. Bu deneyim sonrasında, FDA ve EMA tarafından diyabet tedavisinde kullanılacak yeni ilaçların randomize-kontrollü, uzun süreli KV güvenlik çalışmalarının (major kardiyovasküler istenmeyen olaylar-MACE çalışmaları) yapılması istenmeye başlamıştır. Bu doğrultuda, son yıllarda hem KV hem de renal sonuçlara ilişkin önemli bir bilgi birikimi sağlanmış, böylece tedavi yönetiminde bazı ilaçlar ön plana çıkmıştır.

Günümüzde SU ve metformin grubu geleneksel ilaçlarla yüksek KV riski olan tip 2 diyabetli hastalarda yapılmış randomize-kontrollü, uzun süreli KV güvenlik çalışmaları mevcut değildir. Bununla birlikte glisemik kontrol odaklı çalışmalarda KV sistem ve böbrek fonksiyonları ile ilgili veriler bulunmaktadır;

- ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease-PreterAx and DiamicroN Controlled Evaluation) çalışmasında SU grubundan uzatılmış salımlı glüklazidin kullanıldığı yoğun müdahale kolunda, nefropatide ilerlemenin yavaşladığı bildirilmiş ancak daha sık hipoglisemi görülmüştür.



ŞEKİL 9.5: Tip 2 diyabette insülin tedavisi yaklaşımı

HbA1c: Hemogloblin A1c, GLP-1RA: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogü, GIP: Glukoz bağımlı insulotropik polipeptid, APG: Açlık plazma glukoza, PPG: post prandiyal glukoza, NPH: Nötral protamin Hagedorn, NPA: Nötral protamin aspart, NPL: Nötral protamin lispro

- ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) çalışmasının yoğun glisemik müdahale kolunda retinopati, nefropati ve nöropati riski ve/veya ilerlemesinde azalma bildirilmiş fakat bu grupta mortalite artışı görülmüştür. Mortalite artışından KV otonom nöropati ve hipoglisemi sorumlu tutulmuştur.
- VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) çalışmasının yoğun müdahale kolunda ASKVH sonlanımlar, KV ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölümler standart müdahale kolundan farklı bulunmamış ancak 10 yıllık izlem sonrasında yoğun müdahale grubunda KV olayların daha az olduğu bildirilmiştir.
- PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) çalışmasında da makrovasküler olay kanıtları olan tip 2 diyabetli hastalarda pioglitazon ile sekonder sonlanım (herhangi bir nedene bağlı ölüm, nonfatal MI, inme) riskinde anlamlı azalma görülmüştür.
- Prediyabetli [STOP-NIDDM (Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: Study to prevent NIDDM) çalışması] ve tip 2 diyabetli hastaların dahil edildiği klinik çalışmalarda, akarbozun KVH yönünden yararlı olduğu bildirilmiştir.
- Meta-analizlerde metformin, SU´ye göre KV olay yönünden daha güvenli bulunmuştur.

Tip 2 diyabet tedavisinde son yıllarda kullanıma giren ilaçların (DPP-4 İ, GLP-1 RA ve SGLT2 İ) uzun süreli randomize kontrollü KV ve renal güvenlik çalışmalarının sonuçları Tablo 9.3´de özetlenmiştir. Bu tablo değerlendirilirken çalışmaların; hem dahil edilen hasta grupları (bilinen KVH yüküsü olan hastalar ve/veya KVH risk faktörleri olan hastalar) açısından hem de primer ve sekonder sonlanım (KV, renal ve diğer) kriterleri açısından standart olarak dizayn edilmedikleri göz önünde tutulmalıdır. Tabloda belirtilen bazı çalışmalarda çalışma popülasyonları diyabetik olan ve olmayan kişileri içermektedir. Bu çalışmalarda tabloya sadece diyabetli olan grupların verileri dahil edilmiştir. Bütün bu çalışmaların ışığında aşağıdaki çıkarımları yapmak mümkündür:

- DPP-4 İ grubu genellikle KV açıdan nötr (güvenli) ilaçlardır, ancak standart tedaviye göre KV koruma yönünden üstünlükleri yoktur. Bu gruptan saksagliptin (ve muhtemelen alogliptin) kalp yetersizliği riskini artırmaktadır, sitagliptin ve linagliptin nötr etkilidir.
- GLP-1 RA grubundan liraglutide, semaglutide, dulaglutide, epeglanatide, uzatılmış salınımlı eksenatid (kısmen) ve albiglutidin üçlü birleşik major KV olay (nonfatal MI, nonfatal inme ve KV ölüm) riskini azalttıkları gösterilmiştir. Major KV olaylar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; liraglutidin KV ölüm riskini, dulaglutid ve semaglutidin inme riskini, albiglutidin ise nonfatal MI riskini azalttığı; liraglutid ve uzatılmış salınımlı eksenatidin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi düşürdüğü bildirilmiştir. Daha yeni çalışmalar, bu sınıfın böbrek koruyucu etkilerini de desteklemekte olup özellikle albuminüri progresyonunu yavaşlatma ve KBH ilerlemesini azaltma yönünde fayda sağladıkları gösterilmiştir. Ayrıca çift inkretin agonisti olan tirzepatidin de major KV olaylar üzerinde nötr ya da olumlu etkiler gösterdiği, güçlü glisemik ve kilo verdirici etkilerinin yanı sıra kardiyometabolik risk profilini iyileştirdiği; devam eden ve yeni tamamlanan çalışmaların KV sonuçlar açısından ek faydaları daha net ortaya koyduğu bildirilmektedir.
- SGLT2 İ grubundan empagliflozin, kanagliflozin ve sotagliflozinin üçlü birleşik major KV olay (nonfatal MI, nonfatal inme ve KV ölüm) riskini düşürdükleri; KV olaylar ayrı ayrı incelendiğinde empagliflozinin KV nedeni ölüm riskini düşürdüğü; ayrıca empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin ve sotagliflozinin kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riski ile nefropatinin ilerlemesini (eGFR üzerinden) yavaşlattıkları; ek olarak empagliflozinin tüm nedenlere bağlı ölüm riskini düşürdüğü bildirilmiştir.

TABLO 9.3: Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan yeni antihiperglisemik ilaçların kardiyovasküler ve renal sonuçları^{*, +, **, †††}**

Çalışma, İlaç	3'lü MACE	Mİ	İnme	KV Ölüm	KKY Hastane Yatış	Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm	KBH İlerleme
DPP-4 inhibitörleri							
SAVOR-TİMİ 53, Saksagliptin	1,00 [0,89-1,12]	0,95 [0,80-1,12]	1,11 [0,88-1,39]	1,03 [0,87-1,22]	1,27 (1,07-1,51)	1,11 [0,96-1,27]	1,08 [0,96-1,22]
EXAMINE, Alogliptin	0,96 [≤1,16]	1,08 [0,88-1,33]	0,91 [0,55-1,50]	0,79 [0,60-1,04]	1,07 [0,79-1,46]	0,88 [0,71-1,09]	-
TECOS, Sitagliptin	0,99 [0,89-1,10]	0,95 [0,81-1,11]	0,97 [0,79-1,19]	1,03 [0,89-1,19]	1,00 [0,83-1,20]	1,01 [0,90-1,14]	-
CARMELINA, Linagliptin	1,02 [0,89-1,17]	1,12 [0,90-1,40]	0,91 [0,67-1,23]	0,96 [0,81-1,14]	0,90 [0,74-1,08]	0,98 [0,84-1,13]	1,04 [0,89-1,22]
GLP-1 reseptör analogları							
ELİXA, Liksisenatid	1,00 [0,90-1,11]	1,03 [0,87-1,22]	1,12 [0,79-1,58]	0,98 [0,78-1,22]	0,96 [0,75-1,23]	0,94 [0,78-1,13]	SKrX2: 1,16 [0,74-1,83] Y-MA: 0,81 [0,66-0,99]
LEADER, Liraglutid	0,87 [0,78-0,97]	0,88 [0,75-1,03]	0,89 [0,72-1,11]	0,78 [0,66-0,93]	0,87 [0,73-1,05]	0,85 [0,74-0,97]	0,78 [0,67-0,92]
SUSTAIN-6, Semaglutid/s.c.	0,74 [0,58-0,95]	0,74 [0,51-1,08]	0,61 [0,38-0,99]	0,98 [0,65-1,48]	1,11 [0,77-1,61]	1,05 [0,74-1,50]	0,64 [0,46-0,88]
EXSCEL, Eksenatid/hf,	0,91 [0,83-1,00]	0,97 [0,85-1,10]	0,85 [0,70-1,03]	0,88 [0,76-1,02]	0,94 [0,78-1,13]	0,86 [0,77-0,97]	-
HARMONY, Albiglutid	0,78 [0,68-0,90]	0,75 [0,61-0,90]	0,86 [0,66-1,14]	0,93 [0,73-1,19]	-	0,95 [0,79-1,16]	0,87 [0,75-1,02]
REWIND, Dulaglutid	0,88 [0,79-0,99]	0,96 [0,79-1,15]	0,76 [0,62-0,94]	0,91 [0,78-1,06]	0,93 [0,77-1,12]	0,90 [0,80-1,01]	0,85 [0,77-0,93]
PIONEER 6, Semaglutid, oral	0,79 [0,57-1,11]	1,18 [0,73-1,90]	0,74 [0,35-1,57]	0,49 [0,27-0,92]	0,86 [0,48-1,55]	0,51 [0,31-0,84]	-
SOUL, Semaglutid, oral	0,86 [0,77-0,96]	0,74 [0,61-0,89]	0,88 [0,70-1,11]	0,93 [0,80-1,09]	-	0,91 [0,80-1,02]	-
FLOW, Semaglutid, haftalık	0,82 [0,68-0,98]	0,80 [0,55-1,15]	1,22 [0,84-1,77]	0,71 [0,56-0,89]	-	0,80 [0,67-0,95]	0,76 [0,66-0,88]
AMPLITUDE-O, Epeplenatid	0,73 [0,58-0,92]	0,75 [0,54-1,05]	0,74 [0,47-1,17]	0,72 [0,50-1,03]	0,61 [0,38-0,98]	0,78 [0,58-1,06]	0,68 [0,57-0,79]
SGLT-2 inhibitörleri							
EMPA-REG OUTCOME, Empagliflozin	0,86 [0,74-0,99]	0,96 [0,79-1,15]	1,18 [0,89-1,56]	0,62 [0,49-0,77]	0,65 [0,50-0,85]	0,68 [0,57-0,82]	0,54 [0,40-0,75]
CANVAS Program, Canagliflozin	0,86 [0,75-0,97]	0,85 [0,69-1,05]	0,90 [0,71-1,15]	0,90 [0,71-1,15]	0,67 [0,52-0,87]	0,87 [0,74-1,01]	0,60 [0,47-0,77]
DECLARE-TİMİ 58, Dapagliflozin	0,93 [0,84-1,03]	0,89 [0,77-1,01]	1,01 [0,84-1,21]	0,98 [0,82-1,17]	0,73 [0,61-0,88]	0,93 [0,82-1,04]	0,53 [0,43-0,66]
CREDESCENCE Canagliflozin	0,80 [0,67-0,95]	-	-	0,78 [0,61-1,00]	0,61 [0,47-0,80]	0,83 [0,68-1,02]	0,66 [0,53-0,81]
DAPA-CKD, Dapagliflozin	0,64 [0,52-0,79] ^{††}	-	-	0,85 [0,59-1,21]	0,70 [0,53-0,92] [†]	0,74 [0,56-0,98]	0,57 [0,45-0,73]
DAPA-HF, Dapagliflozin	0,75 [0,63-0,90] ^{†††}	-	-	0,79 [0,63-1,01]	0,76 [0,61-0,95]	0,78 [0,63-0,97]	0,72 [0,37-1,40]
DELIVER, Dapagliflozin	0,83 [0,70-0,97] ^{†††}	-	-	0,85 [0,67, 1,08]	0,81 [0,67-0,98]	0,91 [0,77- 1,07]	-
EMPEROR- Reduced, Empagliflozin	-	-	-	0,92 [0,71-1,20]	0,65 [0,50- 0,85]	-	0,53 [0,31-0,90]
EMPEROR- Preserved, Empagliflozin	-	-	-	0,99 [0,77-1,27]	0,73 [0,57- 0,94]	1,05 [0,88-1,26]	1,00 [0,72-1,38]
EMPA Kidney, Empagliflozin	-	-	-	-	-	-	0,63 [0,52- 0,76]
SCORED, Sotagliflozin	0,84 [0,72-0,99]	-	-	0,90 [0,73-1,12]	0,67 [0,55-0,82]	0,99 [0,83-1,18]	0,71 [0,46-1,08]

TABLO 9.3: Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan yeni antihiperglisemik ilaçların kardiyovasküler ve renal sonuçları^{*,†,††,†††}

***Çalışmalar; gerek dahil edilen hasta grupları (bilinen KVH ve/veya KVH riski yüksek), gerekse KV ve renal sonuçları açısından standart olarak dizayn edilmemiştir. Verilen rakamlar çalışmalar arasında kıyaslama amaçlı değildir. Bazı çalışmalarda çalışma popülasyonları diyabetik olan ve olmayan kişileri içermekte olup tabloya sadece diyabetli olan grupların verileri dahil edilmiştir.**

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

† Bileşik sonuçların noktası (Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış veya kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm)

†† Tip 2 diyabette bileşik birincil sonuç [eGFR^{*}’de düşüş ($\leq 50\%$), son dönem böbrek hastalığı, böbrek veya kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm]

††† Tip 2 diyabette bileşik birincil sonuç (Kalp yetersizliğinin kötüleşmesi veya kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm)

MACE: Major kardiyovasküler istenmeyen olaylar [major adverse cardiovascular events: nonfatal miyokard infarktüsü + nonfatal inme + kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm], MI: Miyokard infarktüsü, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, nd.: Nedenler, KBH: Kronik böbrek hastalığı, DPP-4: Dipeptidil peptidaz 4, GLP-1: Glukagon benzeri peptid 1, SKRX2: Bazal serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkması, Y-MA: Yeni ortaya çıkan makroalbuminüri, SGLT-2: Sodyum-glukoz kotransporter 2, s.c.: Cilt altı enjeksiyon formu, hf: Haftada bir uygulanan formu.

SAVOR-TIMI 53: Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53

EXAMINE: Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care

TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin

CARMELINA: Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin

ELIXA: Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome

LEADER: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results

SUSTAIN 6: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

EXSCEL: Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering

HARMONY: Cardiovascular Outcome Study of Albiglutide

REWIND: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes

EMPA-REG OUTCOME: Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

CANVAS: Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study

DECLARE-TIMI 58: Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events and Thrombolysis in Myocardial Infarction 58

CREDESCENCE: Empagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation

PIONEER 6: Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment 6

SOUL: Semaglutide cardiovascular Outcomes trial

FLOW: Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly

AMPLITUDE-O: Effect of Efpeglenatide on Cardiovascular Outcomes

DAPA-CKD: Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease

DAPA-HF: Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure

DELIVER: Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction

EMPEROR-Reduced: Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

EMPEROR-Preserved: Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction

EMPA-Kidney: Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

SCORED: Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Participants with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment who are at Cardiovascular Risk

Bu çıkarımlara dayalı olarak:

- Tip 2 diyabet tedavisinde ilk ilaç olarak tercih edilen metformin; KY bulunmayan veya KY stabil durumda olan ve eGFR >30 mL/dk/1,73 m² olan hastalarda kullanılabilir. Tedaviye dirençli ciddi KY olanlarda metformin kontrendikedir.
- Pioglitazon, KY veya ağır koroner yetersizliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Yoğun insülin tedavisi uygulanan hastalarda daha bariz olmak üzere ödem gelişme ihtimali bilinmeli ve ilaç dikkatli kullanılmalıdır.
- KVH öyküsü olan ya da KVH bakımından yüksek riskli, metformin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda, KV güvenliliği kanıtlanmış GLP-1 RA veya SGLT2 İ grubu ilaçların tedaviye eklenmesi tercih edilmelidir.
- KY açısından yüksek riskli olan tip 2 diyabetli hastalarda tedaviye SGLT2 İ eklenmesi, KY nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltabilir.
- eGFR >20-25 mL/dk/1,73 m² olan diyabetli bireylerde KY yönelik olarak SGLT2 İ'nin verilmesi önerilir. Bu ilaçların KY (New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre sınıf II-IV) ve azalmış ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda, diyabet endikasyonundan bağımsız olarak (dapagliflozinin azalmış ejeksiyon fraksiyonlu

KY, empagliflozinin ise hem korunmuş hem de azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY) kullanım onayı bulunmaktadır.

- KY olan hastalarda kullanılan antidiyabetik ilaçların glisemik regülasyon etkisi yetersiz kaldığı taktirde DPP-4 İ grubu ilaçlardan sitagliptin veya linagliptin tedaviye eklenebilir.

Renal korumaya yönelik yaklaşım

Glomerüler filtrasyon hızı azalmış tip 2 diyabetli hastalarda antihiperglisemik ilaç tedavisinde seçim ve doz ayarları Bölüm 7’de anlatılmıştır.

Renal korumaya yönelik veriler başlangıçta MACE çalışmalarından yapılan alt analizlere dayalı bildirilmiştir. Daha sonra renal koruma-hastalığı yavaşlatma merkezli çalışmalar dizayn edilmiştir. Bu çalışmalardaki ana bulgular Tablo 9.3’de verilmiştir.

- GLP-1 RA grubu ilaçların kullanıldığı çalışmalarda liraglutid, semaglutid, dulaglutid ve efpeglenatid ile nefropati gelişiminde azalma veya var olan nefropatinin seyrinde yavaşlama olduğu bildirilmiştir.
- Çalışmalarda empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin ve sotagliflozinin nefropati gelişimini veya kötüleşmesini anlamlı şekilde azalttıkları gösterilmiştir.

Bu bilgiler doğrultusunda;

- Özellikle proteinüri varlığında eGFR azalmış olan tip 2 diyabetli hastalarda tedaviye SGLT2 İ eklenmesi, nefropatinin ilerlemesini yavaşlatabilir ve GFR >15 mL/dk/1,73 m² ise kullanılabilir. Ancak SGLT2 İ grubu ilaçların GFR azaldıkça antihiperglisemik etkilerinin azaldığı dikkate alınmalıdır. Kanıtı olan GLP-1 RA grubu ilaçlar böbrek koruma/nefropati seyrini yavaşlatma amacı ile SGLT2 İ’den sonraki antidiyabetik ilaç seçeneği olarak konumlandırılabilir. Ayrıca dapagliflozinin tip 2 diyabetli KBH hastalarında tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azalttığı bildirilmiştir.

Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığına (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASLD) yönelik yaklaşım

Diğer hasta gruplarında olduğu gibi, MASLD ve onun alt grubu olan metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MASH)’te farmakoterapiden çok daha etkin ve öncelikli olan tedavinin fazla kilonun verilmesi ve fiziksel aktivitenin artırılması olduğu hatırlanmalıdır.

- Pioglitazon ile ilk olarak 2006 yılında, prediyabet veya diyabetin eşlik ettiği biyopsi ile verifiye 55 MASH (önceki isimlendirme ile nonalkolik steatohepatit; NASH) hastasının dahil edildiği grupta olumlu etkiler bildirilmiştir. Bu bilgi 2016 yılında yapılan, obezite ile birlikte prediyabet veya diyabeti olan 101 hastanın dahil edildiği bir grupta biyopsi ile teyit edilmiştir. Pioglitazon ile yapılan çalışmalar, ilacın karaciğer yağlanmasını azalttığını, hastalık aktivitesini iyileştirdiğini (MASLD/MASH aktivite skorunu azalttığını) göstermiştir.
- GLP-1 RA çalışmaları MASLD/MASH verileri bakımından heterojen olup birçoğu biyopsi ile verifiye edilmemiştir. Bununla birlikte GLP-1 RA grubu ilaçların aminotransferaz düzeylerinde iyileşme ve görüntülemeye karaciğer yağ içeriğinde azalma sağladıkları gösterilmiştir. 2016 yılında yayınlanan, 52 hastanın dahil edildiği biyopsi destekli bir çalışmada, plaseboya kıyasla liraglutid ile fibroz progresyonunun yavaşladığı bildirilmiştir. Yakın zamanda 320 hastalık daha geniş bir seride semaglutid ile steatohepatitte iyileşme olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada fibroz evresi değişmese de, doz yükseldikçe progresyonun daha yavaş seyrettiği saptanmıştır.

- SGLT2 İ grubu ile yapılan çalışmalarda karaciğer yağlanması azaldığı bilinmekte; ancak hastalık aktivitesine ilişkin yeterli kanıt bulunmamaktadır.
- DPP-4 İ grubundan sitagliptin ve vildagliptin ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda karaciğer yağlanmasında bir değişiklik saptanmamıştır, ayrıca hastalık aktivitesi üzerinde bir etki bildirilmemiştir.
- Metformine ilişkin veriler karaciğer yağlanmasında önemli bir düzelme olmadığını; ayrıca hastalık aktivitesi üzerine olumlu ya da olumsuz bir etki bulunmadığını göstermektedir.
- İnsülin kullanımında karaciğer yağlanması azalmakta ise de hastalık aktivitesine yönelik bir çalışma bulunmamaktadır.
- Diyabeti olmayan bireylerde E vitamininin steatohepatit üzerine olumlu etkisi olduğuna ilişkin randomize kontrollü çalışma vardır. Ancak tip 2 diyabetlilerdeki veriler yeterli değildir.
- Bariyatrik cerrahi vücut ağırlığını azaltarak karaciğer yağlanması, steatohepatit ve kısmen de olsa fibrozu geriletmektedir. Ancak, siroz gelişmiş hastalarda özellikle dekompanse vakalarda postoperatif komplikasyon ve mortalite artışı görülebilmektedir. İyi değerlendirilmeden operasyona alınan bir hastada sirozun gözden kaçması olası bir durumdur.

Bu bilgiler doğrultusunda;

- Tip 2 diyabetli hastalarda pioglitazon ve GLP-1 RA grubu ilaçlar biyopsi ile veriye edilmiş MASH vakalarının tedavisinde önerilmektedir.
- Aminotransferazlar ve noninvazif testlere göre MASH bakımından yüksek riskli bulunan hastalarda ise biyopsi yapılmamışsa da pioglitazon ve/veya GLP-1 RA kullanımının dikkate alınabileceği bildirilmektedir.
- AACE/AASLD 2022 kılavuzu, tip 2 diyabetli MASH hastalığı olan bireylerde kardiyometabolik riskin yüksek olduğunu dikkate alarak, GLP-1 RA, pioglitazon ve hatta steatohepatite ilişkin fayda yönünden SGLT2 İ grubu ilaçların öncelikli olarak tercih edilebileceğini önermektedir.
- Metformin, akarboz, DPP-4 İ ve insülin grubu ilaçların hiperglisemi tedavisi için kullanılıyorsa devam edilmesinin uygun olduğu, ancak steatohepatit tedavisinde yararlarına ilişkin kanıt olmadığı bildirilmektedir.
- MASH tedavisinde E vitamininin, tip 2 diyabette karaciğer fibrozu için kanıtı yoktur.
- Tip 2 diyabeti ve obezitesi olan hastalarda liraglutid ya da semaglutid kullanımı ağırlık kaybının desteklenmesi yönünden yararlıdır, gerektiğinde bariyatrik cerrahi de dikkate alınabilir.
- Bariyatrik cerrahi düşünülen hastalarda postoperatif dekompanse, morbidite, mortalite riski dikkate alınmalı, öncesinde MASH hastalığının evrelemesi dikkatle yapılmalıdır.

9.2.5. | DİYABETTE OBEZİTE VE TEDAVİSİ

Obezite tüm dünyada ve ülkemizde prevalansı giderek artan ciddi bir halk sağlığı sorunu olup günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar diyabetli hastalarda fazla kilolu veya obeziteli birey oranının %80-90 arasında olduğunu göstermektedir. TEMD Obezite Çalışmasında da tip

2 diyabetli hastaların %59'unun obezitesi, %31'nin ise fazla kilosu olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada HbA1c kontrolünün kilo ile ilişkili olduğu ve obezitesi olan bireylerde hedef HbA1c'ye ulaşma oranının daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmalar fazla kilosu ya da obezitesi olan tip 2 diyabetli bireylerde yaşam tarzı değişiklikleri ile sağlanan orta dereceli ağırlık kaybının glisemik kontrolü ve kan basıncını iyileştirdiğini, serum trigliserid düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olduğunu göstermektedir.

Diyabeti ve obezitesi olan hastaların tedavisinde tıbbi beslenme, egzersiz ve davranış terapisinden oluşan yaşam tarzı değişiklikleri temeldir. Yaşam tarzı değişiklikleri ile hedeflere ulaşamayan hastalarda, uygun endikasyon varlığında, yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak medikal tedavi ve bariatrik cerrahi uygulanabilir. Hastanın beden kitle indeksi (BKİ)'ne göre önerilen tedavi seçenekleri Tablo 9.4'te özetlenmiştir. Ayrıntılı bilgi için ayrıca TEMD Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda ilgili bölüme başvurulabilir.

Diyabette eşlik eden durumlara göre bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı günümüzde ön plana çıkmıştır ve obezitesi olan diyabetli hastaların da bu bağlamda değerlendirilmesi gerekir. Tip 2 diyabeti ve obezitesi olan hastalarda diyabeti olmayan obeziteli hastalarda uygulanan tedavi prensipleri geçerlidir. Bununla birlikte tip 2 diyabetli hastada obezite öncelikli bireysel hedef ise farmakolojik ilaç seçiminde buna dikkat edilmesi gerekir. Ayrıca obezitesi olan diyabetli hastada ağırlık kaybı sağlandığında hipoglisemi eğiliminin artabileceği dikkate alınarak hastanın kullandığı antidiyabetik ilaçların ve özellikle insülin dozlarının buna göre tekrar gözden geçirilmesi gereklidir.

TABLO 9.4: Beden kitle indeksine göre fazla kilolu veya obeziteli olan tip 2 diyabetli bireylerde önerilen tedavi

	Beden kitle indeksi (kg/m ²)		
	25-26,9	27-34,9	≥35
Yaşam tarzı değişiklikleri	+	+	+
Medikal tedavi		+	+
Bariatrik cerrahi			+

Yaşam tarzı değişiklikleri

Fazla kilosu (BKİ 25-29,9 kg/m²) ve obezitesi (BKİ ≥30 kg/m²) olan tüm diyabetli hastalara kalori kısıtlatmalı tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve davranış tedavisinden oluşan yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Look AHEAD çalışması 8 yıllık yoğun yaşam tarzı değişiklikleri uygulaması ile tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık yarısında ≥%5, yaklaşık üçte birinde ise ≥%10 oranında kalıcı kilo kaybı sağlandığını göstermiştir.

Kalori kısıtlaması, vücut ağırlığında azalma sağlamak için uygulanacak tıbbi beslenme tedavisinin en önemli basamağıdır. Günlük kalori alımının 500-750 kkal/gün enerji eksiği olacak şekilde kısıtlanması önerilmekte olup total kalori ihtiyacı bireyin vücut ağırlığı ve fiziksel aktivite düzeyine göre hesaplanmalıdır. Çalışmalar, diyabetli hastalarda farklı makro besin oranları içeren diyetlerin ağırlık kaybı açısından belirgin fark sağlamadığını göstermektedir. Bu nedenle uygulanacak diyetin makro besin içeriğinin bireyin ihtiyaç ve özellikleri doğrultusunda bireyselleştirilmesi akılcı bir yaklaşımdır. Bu bireylerin kontrendikasyon bulunmayan durumlarda aktif kilo verme fazında haftada en az 150 dk, kilo korunma fazında ise haftada 200-300 dk olacak şekilde aerobik egzersiz yapması teşvik edilmelidir. Obezite tedavisinin önemli basamaklarından bir diğeri de davranış tedavisi olup başarı için obeziteye neden olan davranış ve tutumların değiştirilmesi gerekmektedir.

Medikal tedavi

BKİ ≥ 27 kg/m² olan diyabetli hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ile hedeflenen ağırlık kaybına ulaşamadığında obeziteye yönelik farmakoterapi planlanabilir. Ülkemizde obezite tedavisinde kullanılabilen ilaçlar bulunmaktadır. Bunlar; bir lipaz inhibitörü olan orlistat, GLP-1 RA olan liraglutid ve semaglutid ve GLP-1 ve gastrik inhibitör polipeptid (GIP) RA olan tirzepatiddir. Orlistat intestinal yağ emilimini azaltarak etki gösterir ve $<1\%$ ’den azı sistemik dolaşıma geçer. GLP-1 RA ve dual GLP-1-GIP RA’leri gastrik boşalmayı geciktirerek ve hipotalamustaki merkezi etkileri yoluyla tokluğu artırarak kilo kontrolü sağlar. Randomize kontrollü klinik çalışmalarda obezitesi ve diyabeti olan bireylerde plasebodan üstün olduğu ve ortalama %6 oranında ağırlık kaybı sağladığı, ağırlık kaybının sürdürülmesinde etkin olduğu, yeni diyabet gelişimini azalttığı ve diyabetli hastalarda ağırlık kaybının yanı sıra HbA1c kontrolünü sağladığı gösterilmiştir. (Detaylı bilgi için Bknz. TEMD Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu)

Obeziteli tip 2 diyabet hastalarında antidiyabetik ilaç seçimi

Tablo 9.5’de antidiyabetik ilaçların vücut ağırlığı üzerine etkileri gösterilmiştir. Buna göre GLP-1 RA, GLP1/GIP dual etkili analog, SGLT2 İ grubu ilaçlar ve ilk başlangıçta metformin hastalarda ağırlık kaybı sağlarken akarboz (AGİ), ve DPP4-İ grubu vücut ağırlığına etki açısından nötr olarak kabul edilmektedir. Buna karşın GLN, SU, pioglitazon ve insülinin ise kilo aldırıcı özellikleri bulunmaktadır.

Obezitesi ve diyabeti olan bireylerde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda liraglutid ve dulaglutidin orta düzeyde ağırlık kaybı sağladıkları gösterilmiştir. Liraglutid günlük, dulaglutid ise haftalık ciltaltı enjeksiyonlarla uygulanmaktadır. Semaglutid ve daha sonra FDA onayı almış olan dual inkretin etkili analog tirzepatidin klinik çalışmalarında diyabetli hastalarda ağırlık kaybı üzerine etkisi daha belirgin bulunmuştur. Uzun etkili (eksenatid haftalık, liraglutid, semaglutid ve dulaglutid) ile kısa etkili (eksenatid günde iki enjeksiyon) GLP-1 RA’ların karşılaştırıldığı bir çalışmada uzun etkili analogların HbA1c kontrolü ve kilo kaybı açısından daha yüksek etkinliğe sahip oldukları gösterilmiştir (Tablo 9.5).

Tip 2 diyabetli ve obezitesi olan hastalarda SU/GLN kullanımından ve kesin gereklilik yoksa yoğun insülin tedavilerinden kaçınılmalıdır.

TABLO 9.5: Antidiyabetik ilaçların ağırlık kaybı sağlama yönünden etkilerinin sınıflandırılması

	Ağırlık kaybı üzerine etki sınıfı					
	Yüksek	Orta-yüksek	Düşük-orta	Düşük	Nötr	Olumsuz
İlaçlar/ilac grubu	Tirzepatid Semaglutid	Liraglutid Dulaglutid	Eksenatid Liksisenatid SGLT2 İ	Metformin	DPP-4 İ AGİ (akarboz)	İnsülin TZD SU GLN

Bariyatrik cerrahi

Günümüzde pek çok güncel kılavuz tarafından standart bariyatrik cerrahi yöntem olarak kabul edilen dört yöntem; ayarlanabilir gastrik band (AGB), sleeve gastrektomi (SG), Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) ve biliopankreatik diversiyon ± duodenal switch (BPD-DS)’dir. Glukoz metabolizması üzerine olan hızlı ve güçlü etkileri nedeni ile bariyatrik cerrahinin, bazı kılavuzlarda “metabolik cerrahi” olarak adlandırılması önerilmektedir.

Bunun dışındaki girişimlerin etkinlik güvenilirlik çalışmaları yeterli değildir. Bariyatrik cerrahi girişimlerinin diyabetli hastalarda remisyona sağladığı bildirilmekle beraber uzun süreli sonuçlar remisyona sürdürülmesi açısından tutarlı gözükmemektedir. Buna karşın randomize kontrollü çalışma sonuçları glisemik ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolü açısından, konvansiyonel tedavilere kıyasla bariyatrik cerrahinin daha etkin bir tedavi olduğunu düşündürmektedir. Laparoskopik tekniklerin kullanılması ve cerrahi deneyim bu operasyonlara bağlı erken dönem morbidite ve mortalite oranlarını azaltmıştır. Ancak yine de bu operasyonlardan sonra nutrisyonel eksiklikler, osteoporoz, anemi, dumping sendromu, diyare ve konstipasyon gibi gastrointestinal yakınmalar, hipoglisemi, alkol ve madde bağımlılığı, depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir.

Tip 2 diyabette bariyatrik cerrahi endikasyonları

1. BKİ ≥ 40 kg/m² olan tip 2 diyabet tanılı hastalar; glisemik kontrol durumlarından ve kullanmakta olduğu glukoz düşürücü tedavisinden bağımsız olarak
2. BKİ ≥ 35 kg/m² olup yeterli medikal tedaviye rağmen optimal glisemik kontrol sağlanamayan tip 2 diyabet tanılı hastalar

Tip 2 diyabet tedavisinde bariyatrik cerrahinin etkisini değerlendiren kısa ve orta dönem sonuçlar bulunmakla birlikte çok uzun dönem sonuçları halen belirsiz ve tartışmalıdır. Potansiyel yararların yanı sıra uzun dönemde bariyatrik cerrahinin getirdiği pek çok risk dikkate alınmalıdır. Ek olarak deneyimsiz merkezlerde bariyatrik cerrahiye bağlı morbidite ve mortalite oranları beklenenden yüksek olabilmektedir. Bu nedenle cerrahi kararı verilirken multidisipliner bir anlayışla (mümkünse taraf disiplinlerin katılımı ile yapılacak konseylerde tartışılarak) titiz bir değerlendirme yapılması şarttır. Obezitesi olan tip 1 diyabetli bireylerin tedavisinde bariyatrik cerrahi, faydalarının net olarak gösterilememiş olması nedeniyle, önerilmemektedir.

Kontrendikasyonlar

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

9.2.6. | **TİP 2 DİYABETTE ENJEKTE EDİLEN İLAÇLAR (İNSÜLİN VE GLP-1 RA) İLE TEDAVİ**

Günümüzde çok sayıda insülin-dışı oral antihiperglisemik (OAD) ilaç mevcut olmakla birlikte, metformine ek olarak kullanılan ikinci OAD'nin HbA1c'yi %0,8-1 civarında, üçüncü OAD'nin ise HbA1c'yi %0,3-0,5 oranında düşürebileceği göz önüne alındığında; HbA1c değeri belirlenen hedefin $>1,5$ üzerinde olan vakalarda çok sayıda ilacın kombine kullanılmasından kaçınılması ve enjeksiyonlu (insülin ya da GLP-1 RA) tedavilerden birinin tercih edilmesi rasyonel görünmektedir. Bu durumda insülin tedavisi gerekiyorsa geciktirilmemelidir.

1) GLP-1 RA tedavisi

Metformin ile glisemik kontrol sağlanamayan ve HbA1c değeri hedeflenen değerin $>1,5$ üzerinde olan tip 2 diyabetli kilolu/obeziteli ya da bilinen ASKVH olan hastalarda GLP-1 RA kullanılması, hipoglisemi riskinin düşük olması, etkinliği ve kilo verdirmeye özelliği nedeniyle tercih edilebilir. Ancak gastrointestinal yan etkiler ve maliyet sorunları bu grup ilaçların yaygın kullanımını sınırlamaktadır. Gastrointestinal yan etkilerin azaltılması için ilaca düşük dozdan başlanmalı ve doz tedricen artırılmalıdır.

2) İnsülin tedavisi

Tip 2 diyabetin seyri sırasında, herhangi bir zamanda insülin tedavisine geçilmesi gerekebilir. Hekimin, insülin tedavisini, hastaya bir tehdit ya da cezalandırma aracı olarak göstermemesi gerekir. Tip 2 diyabetli hastalarda insülin tedavisine nasıl başlanacağı ve nasıl yoğunlaştırılacağı Şekil 9.5'te özetlenmiştir.

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

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

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

Bazal insülin olarak; gece, akşam ya da sabah uzun etkili analog (glargin veya detemir) insüline 0,2 (obeziteli hastalarda 0,3-0,4) IU/kg dozunda başlanır. Bazal insülinlere erişimin kısıtlı olduğu durumlarda, gece tek doz NPH insülin 0,1-0,2 IU/kg verilebilir. Semptomatik hipoglisemi ve gece hipoglisemisi riski biraz daha düşük olduğu için, hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda, NPH yerine, uzun etkili insülin analogları (glargin, detemir) tercih edilmelidir.

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

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

Tedavinin yoğunlaştırılması: Bazal insülin gereksinimi yüksek ($>0,5$ IU/kg) olan hastalarda, insülin tedavisi yoğunlaştırılmalıdır. Tedaviyi yoğunlaştırmak için bazal plus, bifazik insülin tedavisi veya daha önce kullanılmamışsa GLP-1 RA eklenmesi düşünülebilir. Hiperglisemi semptomları bulunan hastalarda ise bazal-bolus insülin rejimine geçilmesi tercih edilmelidir.

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

Hazır bazal analog insülin+ GLP-1RA sabit doz kombinasyonları (degludec+ liraglutid ve glargin+ liksisenatid) tek enjeksiyonla tedaviye uyumu arttırabilirler.

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

Bazal insülin tedavisine başladıktan sonra gün içinde tokluk glisemi (2.sa. PPG) hedefleri karşılanamıyor veya HbA1c $>7,5$ (58 mmol/mol) ise; en yüksek öğünden başlayarak, PPG ölçümüne göre 4 IU hızlı/kısa etkili insülin başlanır, PPG ≤ 160 mg/dL) olana kadar 3 günde bir 2 IU artırılır.

Bazal insüline bir doz bolus insülin eklendiği halde, HbA1c $>7,5$ (58 mmol/mol) veya bireysel hedeflere ulaşılamamış ise ikinci doz bolus insülin eklenebilir. Böylece, kademeli olarak 2.sa. PPG düzeyine göre hızlı/kısa etkili (aspart, glulisin, lispro veya regüler) insülin enjeksiyonlarının sayısı artırılarak bazal-bolus insülin tedavisi yoğunlaştırılabilir.

HbA1c değeri hedeflenen düzeyin $>1,5$ üzerine yükselmiş ya da hiperglisemik ciddi semptomları olan bazı hastalarda doğrudan bazal-bolus insülin tedavisine geçilmelidir. Bu durumda toplam dozun yarısı günde üç kez bolus insülin olarak verilmelidir.

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

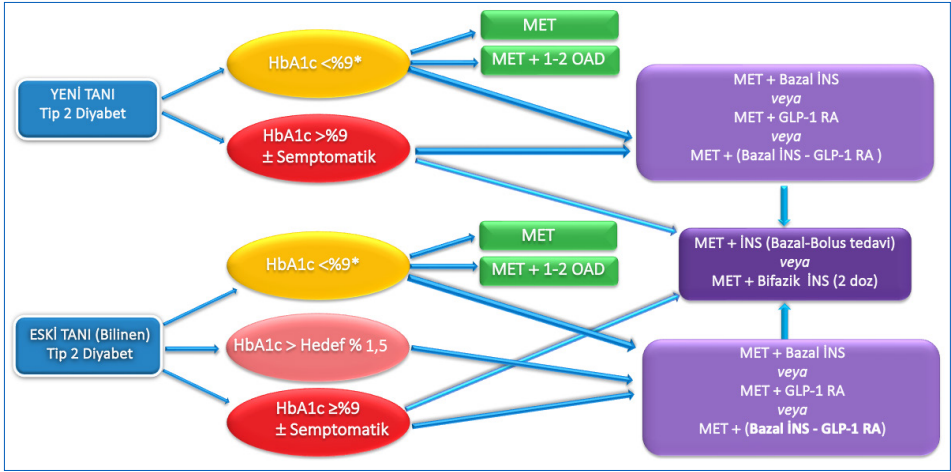
Özellikle hızlı/kısa etkili insülinler kullanıldığında, insülin salgılatıcı ilaçlar SU/GLN kesilmelidir.

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

İnsülin tedavisine GLN, pioglitazon, DPP4-İ, SGLT2 İ veya GLP-1 RA eklendiğinde, hipoglisemi riskine karşı insülin dozları düşürülmelidir.

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

Tip 2 diyabette enjeksiyon (GLP-1 RA ve insülin) tedavisi Şekil 9.6 'da özetlenmiştir.



ŞEKİL 9.6: Tip 2 Diyabette enjeksiyon (GLP-1 RA ve insülin) tedavisi

MET: Metformin, OAD: Oral antidiyabetik ilaç, İNS: İnsülin, GLP-1 RA: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogu

*HbA1c <math>< 9\%</math> olmasına rağmen hedef değerin üzerindeyse, hasta özellikleri dikkate alınarak bazal insülin, GLP-1RA veya bazal insülin-GLP-1RA kullanımı değerlendirilir

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Tip 2 diyabetli hastalarda farmakolojik tedavi seçimi, hipergliseminin derecesine, diyabet süresine, ilaçların özelliklerine (etkinliği, gücü, yan etkileri, KV güvenliliği, kontrendikasyonları, hipoglisemi riski ve maliyeti), mevcut diyabet komplikasyonlarına, eşlik eden diğer hastalıklara, hastanın yaşam beklentisine ve hastanın tercihine bağlı olarak her hasta için bireysel bazda yapılmalıdır (D).
2. Yeni tanı almış tip 2 diyabetli hastalarda, yaşam tarzı düzenlemeleri ile birlikte, herhangi bir kontrendikasyon yoksa metformine başlanmalıdır (Obeziteli hastalar için: A, obeziteli olmayan hastalar için: D).
3. Tanıda HbA1c >math>> 9\%</math> (>75 mmol/mol) olan ve hiperglisemik semptomları bulunan hastalarda, yaşam tarzı düzenlemeleri ile birlikte öncelikle insülin tedavisi tercih edilmelidir (D).
4. Glisemik kontrol hedefleri hastayı hipoglisemi riskine sokmayacak şekilde bireysel olarak belirlenmelidir (D).
 - Hastaların büyük çoğunluğu için optimal HbA1c hedefi ($\leq 7\%$; 53 mmol/mol) benimsenmelidir (A).
 - İlk 3 ay sonunda yaşam tarzı değişiklikleri ve metformine rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamazsa, HbA1c %7,5-8 (58-64 mmol/mol) ise farklı bir gruptan bir antihiperglisemik; HbA1c hedefin %1,5 üzerinde ise tedaviye GLP-1 RA veya bazal insülin eklenmelidir (D).
5. KV olay geçirmiş olan hastalarda, birleşik KV olay ve KV ölüm riskini azaltıklarına ilişkin kanıtı olan GLP-1 RA ve SGLT2 i grubu ilaçlar tercih edilmelidir (A).
6. eGFR yeterli olan diyabetlilerde kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için SGLT2 i kullanılmalıdır. eGFR 45 mL/dk/1,73 m²'nin altındaki hastalarda glisemik regülasyon üzerine etkinin azaldığı dikkate alınmalıdır.
7. KY bulunan veya KY açısından yüksek riskli olan hastalarda SGLT2 i kullanılmalıdır (A).
8. Metformine ek olarak iki farklı tip OAD kullandığı halde HbA1c hedefi >math>> \%1,5</math> olan hastalarda, tedaviye GLP-1 RA eklenmesi hipoglisemi ve kilo artışını engeller, glisemik kontrol sağlayabilir (D).

9. Tip 2 diyabetli hastalarda, araya giren ve insülin ihtiyacını artıran (enfeksiyon, hastalık, ağır insülin direnci, DKA, HHD, cerrahi, gebelik veya diyabet komplikasyonlarının ilerlemesi vb. gibi) durumlarda hiç vakit kaybedilmeden bazal-bolus insülin tedavisine başlanmalıdır (D).
10. Yukarıdaki durumlar dışında, tip 2 diyabette insülin tedavisine başlarken, öncelikle bazal insülin (uzun etkili analog/NPH) tercih edilir. İnsülin ihtiyacı yüksek fakat kademeli bazal-bolus insülin tedavisini uygulayamayacak bazı hastalarda, günde 1-3 (genellikle 2 doz) doz hazır karışım insülin de kullanılabilir (D).
11. Bazal insülin uygulanan ve hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda semptomatik hipoglisemi ve gece hipoglisemi riski biraz daha düşük olduğu için; NPH yerine uzun ve çok uzun etkili insülin analogları (glargin, detemir, degludec) tercih edilebilir (A).
12. PPG kontrolü sağlamak için aşağıdaki ilaçlar kullanılabilir (ilaçlar, genellikle alındıkları zamanı izleyen öğünde etkilidirler): Hızlı etkili insülin analogları (B), kısa etkili insülinler (B), hazır karışım insülin analogları (B), hazır karışım insülinler (B), kısa etkili GLP-1 RA (A), GLN (B), AGİ (B) veya DPP4-İ (B).
13. İnsülin veya insülin salgılatıcı ilaç kullanmakta olan tip 2 diyabetli bireyler hipoglisemi riski açısından değerlendirilmeli, ilaca bağlı hipoglisemiden korunmak için bilgilendirilmeli, hipoglisemiye sebep olabilecek risk faktörleri belirlenerek tedavi edilmelidir (D).
14. OAD kombinasyonları ile glisemi kontrolü sağlanamayan ve katastrofik durumda olmayan obeziteli hastalarda 'metformin + bazal insülin + GLP-1 RA veya SGLT2-İ' kombinasyonu klinik yarar sağlayabilir (A).
15. Ağırlık fazlalığı veya obezitesi olan tüm diyabetli bireylere tıbbi beslenme, egzersiz ve davranış değişikliğinden oluşan yaşam tarzı değişiklikleri önerilmeli ve en az %5 ve üzerinde ağırlık kaybı sağlanması hedeflenmelidir (B).
16. Kilo fazlalığı olan tip 2 diyabetli hastalarda antidiyabetik ilaç seçiminde ağırlık kaybı sağlayıcı etkisi yüksek olan antidiyabetik ilaçlar öncelikle tercih edilmelidir (A).
17. Tirzepatid ve semaglutidin ağırlık kaybı sağlama etkisi yüksek iken diğer uzun etkili GLP-1 RA'lar da orta-yüksek ağırlık kaybı sağlar, bu nedenle ağırlık fazlası olan tip 2 diyabetli hastalarda antidiyabetik tedavide tercih edilebilirler (B).
18. Kısa/orta vadeli randomize kontrollü çalışmalar obezitesi olan tip 2 diyabetli hastalarda bariyatrik cerrahinin glisemik kontrol ve kardiyovasküler risk faktörlerinin iyileştirilmesi açısından bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir ancak bu girişimlerin çok uzun süreli sonuçları net değildir (D).

KAYNAKLAR

1. Abdul-Hafez HA, Awashra A, Bdir S, et al. Tirzepatide and Cardiovascular Outcomes: A Narrative Review of Mechanisms, Efficacy and Implications for Heart Failure Management. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2026;9(1):e70152. doi: 10.1002/edm2.70152.
2. Aldekhail NM, Logue J, McLoone P, et al., Effect of orlistat on glycaemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2016;16:1071-1080.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes; 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care* 2026; 49 (Supplement_1): S166-S182.
4. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Bariatric surgery procedures. Gainesville (FL): American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. 2016. Available at: <https://asmbs.org/patients/bariatric-surgery-procedures>.
5. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
6. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021 Jan 26;143(4):337-349. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824.
7. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, doubleblind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679e690.
8. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2297e2307.

9. Boehm BO, Home PD, Behrend C, et al. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2002;19:393-399.
10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S144-S174.
11. Ceriello A, Catrinou D, Chandramouli C, et al; D&CVD EASD Study Group. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):218.
12. Chiasson J-L, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121:928-935.
13. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZL, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation.* 2020;142(23):2205e2215.
14. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), *Endocrine Practice*, 2022, 28;528-562.
15. 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):305e315.
16. Dani, S, Makwana, B, Khadke, S. et al. An Observational Study of Cardiovascular Outcomes of Tirzepatide vs Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. *JACC Adv.* 2025; 4 (5) . <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101740>
17. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(7):687-699.
18. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care.* 2019 May;42(5):731-754.
19. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, et al. Lifestyle weight-loss intervention reviews in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447-1463.
20. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care Of Patients With Obesity. *Endocr Pract.* 2016 Jul;22 Suppl 3:1-203.
21. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-130.
22. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. Glycemic control, preexisting cardiovascular disease, and risk of major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials and intensive glucose control trials. *J Am Heart Assoc* 2019;8(12):e012356.
23. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-242.
24. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;372:2197-2206.
25. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436e1446.
26. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-1529.
27. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-1239.
28. Horvath K, Jentler K, Berghold A, et al. A long-acting insulin analogue versus NPH insulin [human isophane insulin] for type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005613.
29. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841e851.
30. Inzucchi SE, Cloggett BL, Vaduganathan M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(12):869-81. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00308-4
31. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387(3): 205-216. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
32. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2017;8:389(10077):1399-1409.
33. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
34. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.
35. Marx N, Deanfield JE, Mann JFE, et al; SOUL Study Group. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in People With Type 2 Diabetes, According to SGLT2i Use: Prespecified Analyses of the SOUL Randomized Trial. *Circulation.* 2025;151(23):1639-1650. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074545.
36. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet* 2019;10208:1519-1529.
37. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726.
38. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4-131.

39. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995e2008.
40. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract* 2013;19(2):337-372.
41. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 2016;39(6):861-877.
42. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2009;160:909-917.
43. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(11):859-869.
44. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal event in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
45. 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):1113e1124.
46. Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. TEMD 2019, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu.
47. Obezite, Lipid Metabolizması ve Hipertansiyon Çalışma Grubu. TEMD 2019, Bariyatrik Cerrahi Kılavuzu.
48. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326e336.
49. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;25:608-613.
50. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306.
51. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024;391(2):109-121. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.
52. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA*. 2020;323(14):1353-68. doi: 10.1001/jama.2020.1906. Erratum in: *JAMA*. 2021 Apr 6;325(13):1335. doi: 10.1001/jama.2021.2802.
53. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrom. *N Engl J Med* 2015;373:2247-2257.
54. Roach P, Yue L, Arora V. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. *Humalog Mix25 Study Group*. *Diabetes Care* 1999;22:1258-1261.
55. Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L, et al. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patient treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000;37:41-46.
56. 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(12):1155e1166.
57. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69-79.
58. Sabuncu T, Kiyıcı S, Eren MA, et al. Summary of Bariatric Surgery Guideline of the Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey. *Turk J Endocrinol Metab* 2017;21:140-147.
59. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-180.
60. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326.
61. Shaw JA, Cooper ME. Contemporary Management of Heart Failure in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43 (12): 2895-2903
62. Solomon SD, McMurray JVV, Claggett B, et al; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 ;387(12):1089-1098.
63. Sonmez A, Ozdogan O, Arici M, et al. Turk J Endocrinol Metab. Consensus Statement of Endocrinology, Cardiology, and Nephrology (ENCARNE) Experts on Prevention, Diagnosis, and Management of Cardiovascular and Renal Complications of Diabetes.2021; 25: 392-411. DOI: 10.25179/tjem.2021-85173
64. Sonmez A, Yumuk V, Haymana C, et al. (TEMĐ Study Group). Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMĐ Obesity Study). *Obesity Facts* 2019;12(2):167-178.
65. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
66. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
67. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-259.
68. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
69. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
70. Verma S, Bain SC, Monk Fries T, et al. Duration of diabetes and cardiorenal efficacy of liraglutide and semaglutide: A post hoc analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(7):1745-1751.

71. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):22-31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7.
72. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-1335.
73. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384(11):989-1002.
74. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al.; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-154.
75. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;392:1519-1529.
76. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al, Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015;8(6):402-424.
77. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al.; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385: 2067-2076.
78. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; for the EMPA-REG OUTCOMES Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.

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

Diyabet teknolojilerinin kan glukozu ölçüm cihazları, atılabilir enjektörler ve insülin kalemleri ile başlayan diyabet yönetimine katkıları sürekli glukoz izlem (Continuous glucose monitoring-CGM) sistemleri (sensörler) ve insülin infüzyon pompaları ile birlikte belirgin olarak artmıştır. İnsülin pompası tedavisi olarak ifade edilen sürekli cilt altı insülin infüzyonunda (SCİİ; insülin pompası) bir rezervuarda bulunan insülin, kanül yoluyla subkutan dokuya ulaşır ve bu yolla sürekli insülin uygular. Bazal ve bolus insülin miktarı manüel olarak ayarlanır. Diyabet teknolojileri ile ilgili daha ayrıntılı bilgiye 2025 yılında yayımlanan TEMD Diyabet Teknolojileri Kılavuzu'ndan ulaşılabilir.

CGM teknolojilerinin gelişmesi ile pompa tedavisinde de yenilikler olmuştur. Sensör destekli pompalar [kısmi kapalı devre sistemler] bağımsız çalışan bir insülin pompası ve CGM cihazından oluşur. Bunlardan bazıları glukoz düşüğe insülin infüzyonunu durdurur. Bazı sensör destekli pompa modellerinde ise daha hipoglisemi gelişmeden hipoglisemi gelişebileceği öngörülerek uyarı verilir ve/veya insülin iletimi durdurulur. Cihazların marka ve modellerine göre değişmekle birlikte kan glukoz düzeyi, pompanın programında önceden hipoglisemi için belirlenmiş eşik değerin 20 mg/dL üzerinde ölçüldüğünde (20-30 dk. içinde kan glukoz düzeyinin hipoglisemi değerine ineceği öngörüldüğü ise) sistem devreye girmekte ve pompa, bazal insülin göndermeyi en az 30 dk. süreyle durdurmaktadır. Eğer 30 dakikada bu değerin 20 mg/dL üzerine çıkacağını gösteren bir değişim olmaz ise; sistem, tekrar bazal insülin göndermeyi başlatmamaktadır. Bu şekilde, kullanıcı tarafından müdahale edilmediği takdirde; sistem, en fazla 2 saat süre ile bazal insülin göndermeyi durdurmaktadır. Düşük kan glukozu öncesi insülin infüzyonunu duraklatma özelliği olan sensör destekli bu pompalar ile hipoglisemilerin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Özellikle gece hipoglisemi yaşayan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir.

Otomatik insülin veren sistemler (hibrid kapalı devre sistemler) ise sensör ile elde edilen glukoz verilerini kullanarak insülin dozunu ayarlayan sistemlerdir. Bunların hepsi bazal insülin dozunu gerçek zamanlı olarak ayarlarken, bazıları otomatik olarak düzeltme dozu da göndermektedir. Böylece glukoz değerleri yükselmeye başladığında pompanın gönderdiği bazal insülin hızı artırılarak hiperglisemi önlenebilmektedir. Öğün öncesi uygulanması gereken insülin miktarını ise diyabetli bireyin kendisi belirler. İsterse alacağı KH miktarını hesaplayarak yapması gereken insülin miktarını belirlemek için pompadan destek alabilir. Bu sistemler ile HbA1c'de ve hedefte geçirilen sürede (HGS, time in range-TIR) iyileşme sağlandığını, hipoglisemileri de belirgin olarak azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Doğrudan flaster şeklinde cilt üzerine yerleştirilen, cep telefonu benzeri bir cihaz ve kablosuz kumanda ile cilt altına insülin gönderen sistemler de insülin pompa tedavisi seçenekleri arasındadır. Patch pompa olarak tanımlanan bu pompalar 200 U'ya kadar insülin depolayabilir ve 3 günde bir değiştirilir.

Pompa seçiminde maliyet, yaşam tarzı, ulaşılabilirlik, CGM cihazlarıyla uyumluluk ve bireysel tercih gibi farklı faktörler gözönünde bulundurulmalıdır.

Sürekli cilt altı insülin infüzyon tedavisinin hedefleri

- Normale yakın glisemi hedeflerine ulaşmak
- Hipoglisemi azaltmak
- Diabetes mellitusun kronik komplikasyonlarını azaltmak
- Yaşam kalitesini artırmak ve ömrü uzatmak

10.1.1. | SCİİ ENDİKASYONLARI

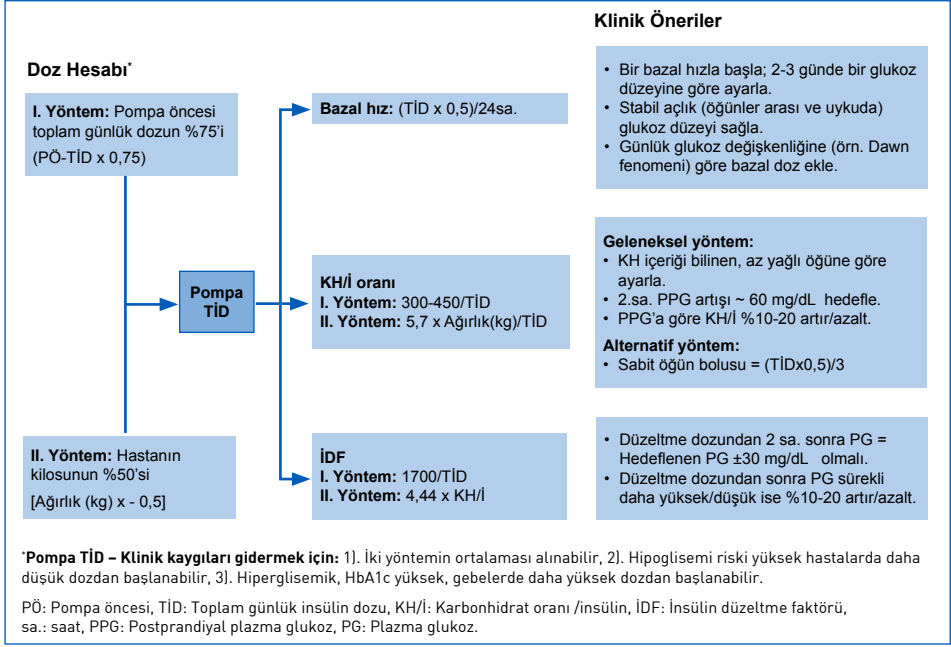
Tip 1 diyabetli tüm bireylere ve çoklu insülin kullanan tip 2 diyabetli bireylere insülin pompa tedavisi önerilmelidir. Otomatik insülin veren sistemler (hibrid kapalı sistemler), basit pompa tedavisine ve sensör destekli pompalara tercih edilir. Özellikle insülin pompa tedavisi önerilmesi gereken hasta grupları aşağıda özetlenmiştir:

1. Çoklu doz (bazal-bolus) insülin enjeksiyon rejimleri ve günde 4 defadan fazla kendi kendine glukoz monitorizasyonu (self-monitoring blood glucose- SMBG) uygulamasına rağmen glisemik kontrol sağlanamayan tüm diyabetli hastalar
2. Bazal insülin kullanan ancak glisemik hedeflere ulaşamayan tip 2 diyabetli hastalar
3. Şafak olayı (Dawn fenomeni; sabah açlık plazma glukoz (APG) düzeyleri >140-160 mg/dL)
4. Kan glukoz düzeylerinin günden güne belirgin değişkenlik gösterdiği durumlar (Brittle diyabet, tekrarlayan ciddi hipoglisemiler)
5. Tekrarlayan ve üçüncü kişilerin yardımını gerektiren hipoglisemi öyküsü
6. Gebe kalmayı planlayan ya da gebe olan diyabetli kadınlar (fetal anomalileri ve spontan abortusları önlemek için sıkı glisemik kontrolün konsepsiyondan önce sağlanması zorunludur. Dolayısıyla SCİİ'ye gebelikten birkaç ay önce başlanması önerilmektedir. Otomatik insülin iletim sistemlerinde gebeliğe özgü glukoz hedeflerini sağlamak için geliştirilmiş algoritmaların olmadığı bilinmelidir.)
7. Yaşam düzeni esneklik gerektiren (vardiyalı sistemde çalışan, sık seyahat etmek zorunda olan veya güvenliğinin önemli olduğu işlerde çalışan) hastalar

10.1.2. | SCİİ KONTRENDİKASYONLARI

İnsülin pompa tedavisinin uygun olmadığı hastalar aşağıda özetlenmiştir:

1. Günde 4-6 kez glisemi ölçümü yapmaya hazır olmayan, SMBG konusunda eğitilmemiş, karbonhidrat (KH) sayımı tekniğini öğrenememiş veya bu teknikleri kullanmaya istekli olmayan hastalar,
2. Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine uyumu yeterli olmayan hastalar,
3. Hastanın yakın takibinin mümkün olmaması (doktor, diyabet hemşiresi ve diyetisyenden oluşan diyabet ekibi tarafından düzenli izlenmeye razı olmayan hastalar),
4. Düzenli olarak destekleyici bir çevrede yaşamayan hastalar,
5. Düşük sosyoekonomik düzeyi olanlar,



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

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

- Eğitim düzeyi ve motivasyonu düşük olan hastalar,
- Entellektüel kapasitesi yeterli olmayan hastalar,
- Psikoz ve ağır depresyonda olan hastalar,
- Pompa kullanımının yaşam düzenini olumsuz etkileyeceği yönünde ciddi endişeler taşıyan (temas sporları ile uğraşan sporcular, dalgıçlar, pompa kullanımının cinsel yaşam üzerine olumsuz etkili olabileceğini düşünen) hastalar,
- İnsülin pompasını kullanmaktan fiziksel veya duygusal rahatsızlık duyan hastalar
- İnsülin pompası tedavisinden gerçekçi olmayan beklentileri olan (örneğin pompa taktırmakla hastalık ile ilişkili sorumluluklarından kurtulacaklarını düşünen) hastalar.

10.1.3. | SCİİ TEDAVİSİNİN DÜZENLENMESİ

Ön gereksinimler

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

SCİİ’de kullanılan insülinler

Monomerik insülinler (kristalize; regüler insülin, insülin lispro, insülin aspart ve insülin glulisin) SCİİ’de kullanılabilir. Hızlı etkili insülin analoglarının, kristalize insüline göre glisemi düzeyini daha kararlı bir şekilde tutması ve bolusların öğünün hemen öncesinde

yapılabilmesi gibi üstünlükleri vardır. Dolayısıyla, kullanımı teknik olarak mümkün olmakla birlikte, kristalize insülin, SCİİ'den beklenen faydaları sağlamakta yetersiz kalacağı için tercih edilmemektedir. İnsülinler bazen kateterde çökme yapabilir; bu durum insülin akışında bozulma ve kateterde tıkanıklığa yol açabileceğinden, hastanın kateter kontrolü konusunda iyi eğitilmesi gerekir.

Başlangıç insülin dozu

İnsülin pompa tedavisine başlarken bazal ve bolus dozlarının hesaplanması Şekil 10.1'de gösterilmiştir. Toplam insülin dozu (TİD), hastanın SCİİ tedavisinden önce aldığı toplam insülin dozu %25 oranında azaltılarak ya da hastanın kilosunun %50'si baz alınarak hesaplanabilir. Klinik kaygıları gidermek için iki yöntemin ortalaması alınabilir.

- Hipoglisemi riski yüksek hastalarda daha düşük dozdan,
- Hiperglisemisi olan, HbA1c değeri yüksek veya gebe hastalarda daha yüksek dozdan başlanabilir.

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

1. Bazal infüzyon dozlarının hesaplanması

- Toplam bazal doz 24'e bölünerek, saatlik insülin infüzyon hızı hesaplanır. Bazal doz ayarı sağlanıncaya kadar başlangıçta ara öğün verilmez.
- Önce tek bazal hız ile başlanır, 2-3 günde bir glukoz düzeyine göre doz ayarı yapılır. Hedef, stabil açlık (öğünler arasında ve uykuda) glukoz düzeyinin sağlanmasıdır. Günlük glukoz değişkenliğine (örn. Dawn fenomenine) göre farklı bazal dozlar eklenir.
- Bazal ve bolus dozların yeterliliği, yemek öncesi, öğünlerden sonraki 2. saatte (sa.) gece sa. 24'te ve sa. 03'te ölçülen glisemi düzeylerine göre değerlendirilir.
- Hedef, bazal düzeyler arasındaki farkın (öğün önceleri, gece ve sabaha karşı glisemi düzeylerindeki artma ve azalmanın) <35 mg/dL ve öğün sonrası 2. sa. glisemi düzeylerinin <180 mg/dL (tercihen <140 mg/dL) olmasıdır.
- Bazal glisemideki oynamaları 35 mg/dL'nin altında tutmak için bazal insülin infüzyon hızlarında 0,05-0,10 IU/sa.'lik değişiklikler yapılır. Bu değişikliğe yükseklik/düşüklük olan saatten 2 sa. önce başlatmak gerekir. Örneğin kahvaltıdan önce APG düzeyi ile sa. 03.00'de ölçülen düzey arasındaki fark 35 mg/dL'den daha yüksekse kahvaltıdan 2-3 sa. önce başlayarak bazal infüzyon hızı 0,05-0,10 IU/sa. olarak artırılır

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

- Öğün öncesi ve öğün sonrası plazma glukoz (PG) izlemine devam edilirken bazal infüzyon hızının uygunluğunun değerlendirileceği öğünde gıda alınmaz (gıda alınmadığı için o öğünde bolus uygulanmaz).
- Atlanan öğün saatinde, 2 sa. sonra ve bir sonraki öğünden önce PG düzeyleri ölçülür. Öğün öncesi, bundan 2 sa. sonra ve bir sonraki öğünden önce ölçülen kan glukoz düzeyleri arasındaki farkın <35 mg/dL olması beklenir; fark daha fazla ise bu öğünü etkileyen bazal insülin infüzyon hızı uygun şekilde değiştirilir.
- Her gün bir öğün atlanır, atlanan öğün öncesi ve öğün sonrası PG kontrolüne devam edilir.

- Bazal insülin dozlarının uygunluğunu değerlendirmek için gıda alımından sonra en az 4 sa. beklenmelidir.

2. Bolus insülin dozlarının hesaplanması

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

Karbonhidrat/İnsülin oranı

KH sayımı: Daha önce Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT) (Bknz: Bölüm 5) bahsinde anlatılan KH sayımı tekniği, tüm SCIİ hastalarına öğretilmelidir. KH/İ oranı (KH: g, insülin: IU) hastanın aldığı KH miktarı için ne kadar insülin gerektiğini gösterir.

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

KH/İ oranının pratik olarak hesaplanması:

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

II. Yöntem: **"5,7 x Ağırlık (kg)/TİD"** denklemi kullanılarak KH/İ oranı hesaplanabilir.

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

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

$$\text{"Sabit Öğün Bolusu} = (\text{TİD} \times 0,5) / 3"$$

İnsülin düzeltme faktörü

'İnsülin duyarlılık faktörü' olarak da adlandırılır. **"İDF = 1700/TİD"** veya **"4,44 x KH/İ"** formüllerinden biri ile hesaplanır (İDF hesaplama için insüline dirençli bireylerde 1500, insüline duyarlı bireylerde 1800 sayıları 1700 yerine seçilebilir).

- Düzeltme dozundan 2 sa. sonraki PG, hedeflenen PG düzeyinden ± 30 mg/dL farklı olmalıdır.
- Düzeltme dozundan sonraki PG düzeyi sürekli olarak yüksek ya da düşük ise İDF %10-20 artırılır ya da azaltılır.

10.1.4. | GEBELİKTE SCIİ TEDAVİSİ

Gebelik, hızlandırılmış bir ketozis durumudur. Pompadaki teknik aksaklık veya uygulama hataları nedeniyle insülin desteği kesilirse, birkaç saat içinde ağır hiperglisemi, ketozis veya DKA gelişerek intrauterin fetüs kaybına yol açabilir. Bu sebeple, SCIİ tedavisi uygulanacak gebelere yoğun eğitim verilmesi ve bu hastaların yakından izlenmesi şarttır. Bazı araştırmacılar hastayı, gece pompanın inefektif olması gibi risklerden korumak için, 2. trimesterden itibaren gece yatmadan önce 0,1 IU/kg NPH injeksiyonu yapılmasını ve sabaha karşı pompanın infüzyon hızının azaltılmasını önermektedir.

Gebelere SCIİ protokolü Tablo 10.1 'de özetlenmiştir.

TABLO 10.1: Tip 1 diyabetli gebede SCİİ tedavisi protokolü

Gebelik dönemi	Toplam bazal insülin dozu (IU/kg)
Gebelik öncesi	0,30
Birinci trimester	0,35
İkinci trimester	0,40
Üçüncü trimester	0,45
Miadına yakın (>38 hafta)	0,50
Gün içindeki zaman dilimi	Bazal infüzyon hızı* (toplam doz /24 sa.: IU/sa.)
Sa. 00-04	Hesaplanan dozun 1/2'si
Sa. 04-10	Hesaplanan dozun 1+1/2'si (1,5 katı)
Sa. 10-18	Hesaplanan doz (egzersiz/stres durumuna göre ayarlama gerekebilir)
Sa. 18-00	Hesaplanan doz (egzersiz/stres durumuna göre ayarlama gerekebilir)
Gebelik dönemi	Bolus dozları (IU/kg; toplam bolus dozu 3'e bölünmelidir)
Gebelik öncesi	0,30
Birinci trimester	0,35
İkinci trimester	0,40
Üçüncü trimester	0,45
Miadına yakın (>38 hafta)	0,50

*Gece infüzyon setinde insülin çökmesi durumundan kuşku duyuluyorsa, ikinci trimesterde gece yatarken 0,1 IU/kg NPH s.c. verilebilir. Bu takdirde sabaha karşı saatlerde bazal infüzyon hızı azaltılmalıdır.

SCİİ: Sürekli cilt altı insülin infüzyon tedavisi, sa: saat.

10.1.5. | SCİİ TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

Hipoglisemi

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

Ketoasidoz

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

İnfüzyon yerinde enfeksiyon

Çoklu doz insülin tedavisinde olduğundan daha sıktır. Yüz hasta yılında 7.3-11.3 oranında görüldüğü bildirilmiştir. En sık saptanan enfeksiyon etkenleri *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Mycobacterium fortuitum*'dur. Enfeksiyon bazen cerrahi tedavi gerektiren sellülit ve abseye ilerler. İnfüzyon setinin 2-3 günde bir değiştirilmesi,

setin tekrar kullanılmaması, iğne veya kateteri yerleştirmeden önce ellerin yıkanması ve iğnenin üzerine steril flaster konulması gibi önlemler uygulama yeri enfeksiyonlarını azaltabilir.

Pompa ve setlerle ilgili teknik sorunlar

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

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

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

10.2. | KAPİLLER KAN GLUKOZU ÖLÇÜM CİHAZLARI

Diyabetli bireylerin parmak ucu kan örneklerinde kendi kan glukoz ölçümlerini yaparak izlemelerinin faydaları iyi bilinmektedir ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle insülin kullanan diyabetlilerde kendi kendine takip teşvik edilmelidir.

Yapılan ölçümler hem hekimin tedaviyi yönlendirmesinde, hem de diyabetlinin acil tedavi kararları almasında kullanıldığından, bu cihazların doğru ölçüm yapıp yapmadıklarının kontrol edilmesi önemlidir. Örneğin; Avrupa Birliği ülkelerinde, kan glukozu ölçüm cihazlarının kullanımına onay verilmesi için, ölçüm doğruluğunu değerlendiren ISO 15197:2013 standartlarını karşılaması gereklidir. Bu standartlara uyumu değerlendirmek için bağımsız denetim kurumlarınca yapılan değerlendirmede elde edilen ölçümlerin %95'inin referans kan glukozu <100 mg/dL olduğunda arada en fazla 15 mg/dL'lik bir fark olması, referans kan glukozu ≥ 100 mg/dL ise arada en fazla %15'lik bir fark olması istenmektedir. Bu nedenle ülkemizde diyabet izlemi için kullanılan kan glukozu ölçüm cihazlarının hastanelerde kan glukozu ölçümü için kan alındığında yapılan eş zamanlı ölçümler ile ölçüm doğruluklarının değerlendirilmesi uygun olur.

Parmak ucu kan glukozu ölçüm metodunda cihaz, hasta ya da çevresel koşul kaynaklı nedenlerle ölçüm hatalı sonuçlanabilir. Glukoz ölçüm cihazı kullanımında dikkate alınması gereken noktalar şunlardır;

- Reaktif eksik, yüzeyi hasarlı ya da kullanım süresi geçmiş olan striplerle kan glukozu ölçümü hatalı yüksek ya da düşük bulunabilir.
- Yüksek sıcaklığa maruz kalan striplerle veya yüksek irtifada glukoz oksidaz yöntemiyle kan glukozu ölçümü hatalı yüksek sonuçlara neden olur.
- Glukoz oksidaz yöntemi ile kan glukozu ölçümü sonuçları asetaminofen kullanımında, trigliserid yüksekliğinde ve ürik asit yüksekliğinde hatalı düşük, düşük oksijen seviyesinde ise hatalı yüksek bulunabilir.

- Hematokrit yüksekliği kan glukozunun hatalı düşük ölçümüne, artmış askorbik asid tüketimi ve L-Dopa kullanımı hatalı düşük veya yüksek ölçümüne neden olur.
- Örnekleme alanına kontaminasyon (meyve suyu v.b. ile) yüksek ölçüme, yetersiz kan örneği alımı veya sribin cihaza doğru yerleştirilmemesi düşük ölçüme, cihazın kalibre edilmemesi hatalı düşük ya da yüksek ölçüme sebep olur.

10.3. | SÜREKLİ CİLT ALTI GLUKOZ İZLEM SİSTEMLERİ

10.3.1. | SÜREKLİ GLUKOZ İZLEM SİSTEMLERİ (CGM) TİPLERİ

Glukoz izleminde uzun yıllardır kullanılan evde kapiller glukoz ölçümlerinden sonra, geliştirilen CGM teknolojisi, diyabetin yönetilmesinde çığır açmıştır. Ambulatuvar glukoz takip sistemi olarak da adlandırılan bu sistemler, cilt altı dokudaki interstisyel sıvıdan gün boyu sürekli glukoz ölçümü yapar ve kayıt alırlar. Yapılan ölçüm sayısı cihaza göre 24 saat içerisinde 288-1440 arasında değişir. Diyabet teknolojileri ile ilgili daha ayrıntılı bilgiye 2025 yılında yayımlanan TEMD Diyabet Teknolojileri Kılavuzu'ndan ulaşılabilir.

İlk geliştirilen CGM cihazları sağlık profesyonellerine restrospektif veri değerlendirme imkânı sağlayan kapalı sistemlerdir. Bu sistemlerde glukoz takibine ilişkin anlık veri aktarımı yoktur. Bilgi sezici (sensör) tarafından alınıp depolanır ve takip süresinin sonunda (genelde 6-7 gün) okuyucu vasıtası ile rapor elde edilir. Halen hastanın glisemik değişimi görüp müdahale etmesinin istenmediği durumlarda kullanımı tercih edilmektedir. Günümüzde genellikle daha ileri teknoloji ürünü olan, bireysel kullanıma yönelik CGM sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistemlerde hasta cilt altı dokudaki glukoz değerini, kan glukozunun o andaki düşme veya yükselme meyline ilişkin cihaz uyarılarını (ekrandaki değişim hızı veya trend okları), gün içindeki glisemik değişiklikleri görüp gıda alımı ve tedavisini yönetmeye yönelik kararlar alabilir. Cihazların bir çoğu verilerin aile bireyleri veya sağlık profesyonelleri ile sürekli paylaşımına da (uzaktan izleme) imkân verir. Tüm cihazlarda sezici tek kullanımlıktır. Bireysel kullanıma yönelik iki tip CGM sistemi vardır:

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

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

Yakın zamanda uzun süreli implante edilebilen CGM'ler kullanıma girmiştir. Cilt altına lokal anestezi altında cerrahi müdahale ile implante edilen bu cihazlar 90 gün, 180 gün ve 365 gün süreyle sürekli glukoz izlemi yapabilir.

Uygun ve düzenli bir şekilde kullanıldığında bu cihazların HbA1c düşürülmesinde ve hipogliseminin azaltılmasında etkin oldukları gösterilmiştir. Ek olarak, belirli gruplarda diyabetik ketoasidoz, diyabet ilişkili koma, hipoglisemi ve hiperglisemi nedeniyle hastaneye yatış oranlarının da azaldığı bildirilmiştir.

CGM cihazlarının bazılarında düzenli aralıklarla parmak ucu kan glukozuna göre kalibrasyon gerekliliği vardır. Bununla birlikte tüm CGM sistemlerinde özellikle hipoglisemi ve hiperglisemi durumlarında ölçülen değer ile klinik bulgular uyşmuyorsa glukometre ile doğrulama yapılmalıdır.

CGM kullanan tüm hastaların aynı zamanda parmak ucu glukoz ölçümü yapabilmesi için glukometreleri olmalıdır.

Bazı ilaç veya maddelerin CGM sistemlerinin ölçümünü etkileyebileceği bilinmelidir. Cihaza göre değişiklik göstermekle birlikte ölçümü etkileyebilecek başlıca ilaçlar asetaminofen, askorbik asit (Vitamin C), hidroksiüre, mannitol ve sorbitoldür. Bu maddeler genellikle gerçek glukoz değerlerinden daha yüksek değerler ölçülmesine neden olabilir.

CGM sistemleri deri ile temas ettiğinden bazı hastalarda kontakt dermatit, alerjik reaksiyona yol açabilir.

10.3.2. | **CGM SİSTEMLERİNİN KULLANIM ENDİKASYONLARI**

CGM sistemleri aşağıdaki hasta gruplarında önerilmelidir.

- Yoğun insülin tedavisi alan tüm diyabetli hastalar
- Sık ve/veya ciddi hipoglisemi yaşayan, gece hipoglisemisi olan, hipoglisemi farkına varamama durumu olan hastalar
- Aşırı glukoz değişkenliği olan hastalar
- Gebe veya gebelik planlayan ve insülin kullanan hastalar

Bunların dışında

- Glukoz seyrini etkileyen değişken/yoğun günlük aktivitesi olan
- Daha iyi glisemik kontrol hedefleyen
- Eğitim (örn. glukoz kontrolünü etkileyen davranışları öğrenmek) amacı ile
- CGM sistemlerini kullanmaya istekli olan
- Gebe veya gebelik planlayan ancak insülin kullanmayan hastalara da önerilebilir.

10.3.3. | **GLUKOZ İZLEMİNDE YENİ KAVRAMLAR VE CGM RAPORUNU DEĞERLENDİRME**

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

Cihazın kayıt aldığı gün sayısı: Önerilen süre 14 gündür.

Takılı olduğu sürece cihazın aktif olduğu zaman yüzdesi: Cihaz kaydında zaman zaman

kopmalar olabilmektedir. Uygun bir değerlendirme yapılabilmesi için 14 günlük sürenin >70 'ine ait glukoz izlem verisi olmasıdır.

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

Glukoz yönetim göstergesi (Glucose management indicator-GMI): Cihazdaki ölçüm sonuçlarına dayanarak hesaplanan tahmini hemogloblin A1c (eHbA1c, eA1C) raporlarda bildirilmektedir. Ancak, bu verilerle gerçek HbA1c ölçümü arasında uyumsuzluk olabildiğinden, CGM'den üretilmiş ortalama glukozu belirlemek için mevcut CGM sistemleri kullanılarak ve son klinik deneylere dayanarak yeni bir hesaplama yöntemi geliştirilmiş ve eA1C terminolojisinden vazgeçilerek bu değer GMI olarak adlandırılmıştır. Bununla birlikte henüz raporlarda genellikle eA1C bildirilmektedir. eA1C özellikle gebelerde güvenli bir gösterge olarak değerlendirilmemelidir.

Glisemik değişkenlik: Kan glukoz düzeylerinin gün içerisinde iniş ve çıkışları, bunların sıklığı ve süresi ile belirlenen bir parametredir. Son dönemde yapılan çalışmalar glisemik değişkenlik düzeyinin diyabet komplikasyonlarının gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir. Glisemik değişkenlik, HbA1c ölçümlerinin ötesinde glisemik kontrolü değerlendirmek için ek bilgi vermektedir. Sağlıklı bireylerde fizyolojik sistem kan glukoz düzeyi için bir denge durumu yaratmıştır. İyi glisemik kontrolün hedefi de diyabetli bireylerde kan glukoz değerlerindeki sapmaları olabildiğince sağlıklı bireylerdeki seyre yakın tutabilmektir. Devamlı glukoz ölçümleri ile daha ayrıntılı, dinamik seyri de yansıtacak glisemik değişkenlik ile ilgili parametreler hesaplanabilmektedir. Bunlar standart sapma, varyasyon katsayısı (Coefficient of variations-CV) ve glukoz iniş-çıkışlarının ortalama boyutudur. Stabil glukoz seyrinde CV ≤ 36 'dır, bu düzey hedeflenmelidir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda hipoglisemi riski olan kişilerde ek önlemler almak kaydı ile glisemik değişkenlik hedefi <33 olarak önerilmektedir.

Hedefin üzerinde geçirilen süre (HÜS) (Time above range-TAR):

Düzy 2: Glukoz >250 mg/dL olarak geçirilen sürenin oranı: <5 (<1 sa. 12 dakika (dk.) olmalıdır.

Düzy 1: Glukoz >180 mg/dL olarak geçirilen sürenin oranı: <25 (<6 sa.) olmalıdır.

Yaşlı ve yüksek riskli hastalarda glukoz >250 mg/dL olan sürenin <10 (<2 sa. 24 dk) bulunması yeterli kabul edilir.

Hedefte geçirilen süre (HGS) (Time in range-TIR): Bireyin hedeflenen glukoz aralığında (genellikle 70-180 mg/dL) geçirdiği süredir. Güncel tedavide ana hedeflerden biridir. Gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabette HGS >70 (>16 sa. 48 dk) hedeflenir. Yaşlı ve yüksek riskli hastalarda hedef >50 (>12 sa.) yeterli kabul edilir.

Hedefin altında geçirilen süre (HAS) (Time below range-TBR):

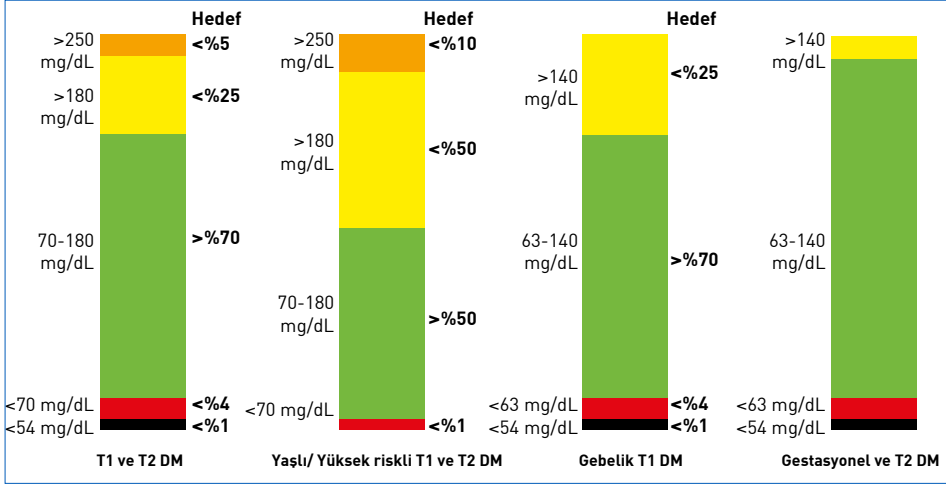
Düzy 1: Glukoz <70 mg/dL olarak geçirilen sürenin oranı: <4 (<1 sa.) olmalıdır.

Düzy 2: Glukoz <54 mg/dL olarak geçirilen sürenin oranı: <1 (<15 dk) olmalıdır.

Yaşlı ve yüksek riskli hastalarda glukoz <70 mg/dL olan sürenin <1 (<15 dk) bulunması istenir.

Şekil 10.2'de farklı diyabet gruplarında CGM temelli hedefler görülmektedir. CGM sistemi ile yapılan ölçüm verileri değerlendirilirken, SMBG ile takipte olduğu gibi öncelik

hipoglisemilerin düzeltilmesi olmalı, ilk olarak gece dönemi, ardından sabah açlık ve öğün önceleri, en son postprandial dönem değerlendirilmeli ve tedavi değişiklikleri bu sıra ile planlanmalıdır. Cihazlar hastaya özel (örn. gebelikte) hedef glukoz ayarı yapmaya imkân vermektedir, gerekli durumlarda 70-180 mg/dL dışındaki bir aralık seçilebilir.



ŞEKİL 10.2: Farklı Diyabet Gruplarında CGM Temelli Hedefler

*Gestasyonel ve tip 2 diyabet için çalışmalar sınırlı sayıda olduğundan hedefte geçirilmesi istenen süreye ait yüzdelik oranlar verilmemiştir
 *Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care 2019;42(8):1593-1603'dan alınmıştır.

10.4. | YENİ TEKNOLOJİLER

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

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

Nörostimülasyon cihazları, spinal kord uyarı sistemleri: Ağrılı periferik diyabetik nöropatide ağrı sinyallerinin beyne ulaşmadan önce bloke edilmesi amacıyla geliştirilen cihazlardır. Güvenli ve uzun süreli fayda sağlanabileceğine dair veriler mevcuttur.

Retinopati tarama cihazları: Yapay zekayı da kullanarak uzaktan fundus fotoğrafları ile diyabetik retinopati varlığı ve düzeyi hakkında ön bilgi verebilen cihazlardır. Teknolojik gelişmelerle tanı için oldukça yüksek hassasiyete ulaşan bu yöntemlerle retinopati taramasına erişilebilirlik artırılabilir.

Diyabetik ayak teknolojileri: Teknolojideki gelişmeler diyabetik ayak ülserlerinin erken teşhis ve tanısında da fayda sağlayabilir. Sıcaklık izleme cihazları, basınç sensörleri, görüntüleme teknikleri, giyilebilir cihazlar, teletıp ve yapay zeka destekli tedavi gibi hasta sonuçlarını iyileştiren farklı yöntemler geliştirilmeye devam etmektedir. Ek olarak, yapay deri, gelişmiş yara iyileşmesi, negatif basınçlı yara tedavisi ve lazer ve elektrik terapisi gibi

diyabetik ayak tedavisine katkıda bulunabilecek teknolojik çözümler üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

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

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Tip 1 diyabetli erişkinlerde ve β -hücre rezervi tükenmiş tip 2 diyabetlilerde glisemik kontrolü sağlamak için, koşulları uygun hastalarda SCİİ tedavisi uygulanabilir (tip 1 diyabetliler için: A, tip 2 diyabetliler için: C).
2. SCİİ tedavisine deneyimli merkezlerde başlanmalı ve bu hastalar aynı merkezler tarafından takip edilmelidir (D).
3. Tip 1 ve tip 2 diyabetli erişkinlerin SCİİ tedavisinde, tercihen hızlı etkili insülin analogları kullanılabilir (B).
4. Hipoglisemi riski yüksek olan tip 1 diyabetli bireylerde, -glukoz düşme eğilimine girdiğinde-insülin infüzyonunu duraklatma özelliği olan sensör destekli pompa kullanılması hipoglisemileri azaltabilir (B).
5. CGM sistemleri tip 1 ve insülin kullanan tip 2 diyabetlilerde hipoglisemiyi önlemede (B) ve daha iyi kan glukozu kontrolü sağlamada (tip 1 diyabetliler için B, tip 2 diyabetliler için C) etkindirler.
6. Preprandiyal ve postprandiyal SMBG'ye ek olarak kullanıldığında, CGM diyabet ve gebelikte HbA1c hedeflerine ulaşılmasına yardımcı olabilir (B).

KAYNAKLAR

1. American Association of Clinical Endocrinologists Insulin Pump Management Task Force. Insulin pump management. *Endocr Pract* 2010;16:746-762.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 1 January 2026; 49 [Supplement_1]: S150-S165.
3. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(1):42-57.
4. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42(8):1593-1603.
5. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2018;41:2275-2280.
6. Bode B, Weinstein R, Bell D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:439-444.
7. DeVries JH, Lindholm A, Jacobsen JL, et al; Tri-Continental Insulin Aspart Study Group. A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003;20:312-318.
8. Dias de Oliveira TC, de Oliveira AF, Araújo LC, et al. Digital Health Technologies for Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review of Clinical Evidence, Access Inequities, and Public Health Integration. *Int J Environ Res Public Health.* 2025 Sep 13;22(9):1430. doi: 10.3390/ijerph22091430.
9. Grunberger G, Abelseth JM, Bailey TS, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology insulin pump management task force. *AAACE/ACE Consensus Statement.* *Endocr Pract* 2014;20 (No. 5): 1-27.
10. Grunberger G, Sherr J, Allende M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: The Use of Advanced Technology in the Management of Persons With Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 2021;27(6):505-537.
11. Kong M, Song SJ. Artificial Intelligence Applications in Diabetic Retinopathy: What We Have Now and What to Expect in the Future. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2024 Jun;39(3):416-424. doi: 10.3803/EnM.2023.1913. Epub 2024 Jun 10.
12. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240-1247.
13. Sidhu AS, Harbuzova V. Emerging technologies for the management of diabetic foot ulceration: a review. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2024 Nov 12;5:1440209. doi: 10.3389/fcdhc.2024.1440209.
14. TEMĐ Diyabet Bilimsel Çalışma Gurubu. Diyabet Teknolojileri Kılavuzu-2025. Çevrimiçi erişim: 20 Nisan 2025. TEMĐ Yayınları, Ankara.
15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
16. Zinman B, Tildesley H, Chassin JL, et al. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997;46:440-443.

PANKREAS VE ADACIK TRANSPLANTASYONU

11.1. | PANKREAS VE ADACIK TRANSPLANTASYONU

11.1.1. | PANKREAS TRANSPLANTASYONU

Diyabet tedavisindeki yeni oral ve enjektabl tedavilere rağmen iyi bir kan glukoz regülasyonu birçok olguda sağlanamamaktadır. Fizyolojik insülin etkisini en iyi şekilde elde etmenin yolu insülin üreten β -hücrelerinin nakledilmesi veya yeni β -hücresi elde edilmesidir. Genellikle tip 1 diyabetlilerde tercih edilen pankreas nakli bu konuda en etkili tedavilerden biridir. Pankreas ve adacık naklinde hedef glisemik regülasyonun sağlanması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, mikro ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesidir. Ayrıca, yoğun insülin tedavisi, yapılandırılmış diyabet eğitimi, sürekli glukoz izleme ve otomatik insülin verme sistemlerine rağmen tekrarlayan ciddi hipoglisemi yaşayan, hipoglisemi farkındalığı bozulmuş olan veya ileri derecede glisemik değişkenlik yaşayan seçilmiş bireylerde pankreas transplantasyonu gündeme gelebilir. Bununla birlikte cerrahi morbidite ve yaşam boyu immünsupresyon gereksinimi nedeniyle yarar-zarar dengesi dikkate alınarak karar verilmelidir.

Pankreas nakli; böbrek nakli ile beraber eş zamanlı (Simultaneous Pancreas-Kidney-SPK); canlı donörden böbrek nakli yapılmış hastalara sonradan (PAK-Pancreas after Kidney) veya tek başına pankreas nakli (PTA-Pancreas Transplantation Alone) şeklinde yapılmaktadır. Literatürde SPK'nın greft ve hasta sağ kalım oranlarının PAK'dan daha iyi olduğu bilinmektedir. Bir yıllık hasta sağ kalımı her üç grup için %95'den fazla iken, beş yıllık hasta sağ kalımı SPK için %87, PAK için %83, PTA için %89'dur. Bu nedenle pankreas nakillerinde doku uyumları gözetilerek SPK'ya öncelik verilmesi uygundur. Pankreas nakli greft böbreğin sağ kalımı üzerine de olumlu etki yapmaktadır. İleri evre böbrek yetersizliği olmayan ve sadece pankreas nakli yapılacak olan hastalarda fayda-risk analizi iyi değerlendirilmeli, immunsupresif tedaviler ile gelişebilecek nötropeni, anemi, osteoporoz, sekonder enfeksiyon ve malignite riskleri de göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Adacık nakli ile pankreastan izole edilmiş adacık hücrelerinin transplantasyonu eş zamanlı böbrek nakli yapılması planlanmayan hastalarda PTA ve PAK nakline göre daha az invaziv bir alternatif sağlamakla birlikte glisemi regülasyonunun sağlanmasındaki uzun dönem başarı oranları daha düşük olmaktadır. Günümüzde sürekli glukoz izlem sistemleri ve otomatize insülin pompa sistemlerinin kullanımıyla glisemi regülasyonunun daha etkili yapılabilmesi ile böbrek nakli olmaksızın yapılan izole pankreas transplantasyonları azalmıştır.

Kimler pankreas nakline adaydır?

Tip 1 diyabetik olup son dönem böbrek hastalığı nedeniyle böbrek nakli gereken hastalara eş zamanlı (SPK) veya önceden canlı donörden böbrek nakli yapılmış ve immunsupresif tedavi almakta olan hastalara sonradan pankreas nakli (PAK) yapılabilir. Tek başına pankreas nakli (PTA) ise sık hipoglisemi veya ketoasidoz atakları geçiren, hızlı ilerleyici kronik komplikasyonları olan, intensif insülin tedavisine rağmen glisemi regülasyonu sağlanamayan ve yaşam kalitesi ileri derecede bozulmuş tip 1 diyabetik bireylerde

düşünülebilir. Bunun için en uygun adaylar nispeten genç olan (50 yaş altı), koroner arter hastalığı olmayan ve beden kitle indeksi (BKİ) $<30 \text{ kg/m}^2$ olan hastalardır. SPK için insülin kullanan, diyabetik nefropatisi olan, kreatinin klirensi $20 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ den düşük veya zaten hemodiyaliz veya peritoniyalizi yapılan, cerrahi ve immunsupresyonu tolere edebilecek, tıbbi önerilere ve tedavilere geçmişte uyum göstermiş, potansiyel morbidite ve mortaliteyi anlamış hastalar uygun olabilir. Altmış yaş üstü veya BKİ 30 kg/m^2 üzerinde olan hastaların uzun dönem sonuçlarının daha olumsuz olduğu görülmüştür. Son yıllarda yüksek dozda insülin ihtiyacı olan ancak insülin direnci nispeten az olan ve obezitesi olmayan tip 2 diyabetlilerde de pankreas nakli uygulanmakta ve tip 1 diyabetli bireylere benzer başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Pankreas nakli için diyabetik adayın değerlendirilmesi

Hastalar glisemi regülasyonu, diyabete ait komplikasyonlar, kardiyovasküler hastalıklar (koroner arter hastalığı, serebrovasküler ve perifer arter hastalıkları), aktif enfeksiyon ya da kronik ülseratif lezyonların varlığı (iyileşmemiş diyabetik ayak ülseri gibi), kalp yetersizliği, malignite, psikososyal durum açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Diyabetin süresi ve diyalize giren hastalarda diyalizin süresi, sigara, hipertansiyon, dislipidemi, yaş (55 yaş üstü), geçirilmiş koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı (amputasyon, periferik by-pass, serebrovasküler komplikasyonlar), düşük ejeksiyon fraksiyonu, kalp kapak hastalığı gibi kardiyovasküler risk faktörleri mutlaka gözden geçirilmelidir. Pankreasın vasküler anastomozları için alıcının iliak arter/ven duvar özellikleri ve kalsifikasyonlar değerlendirilmelidir. Bu amaçla femoral arter palpasyonu, Doppler ultrasonografi ve/veya nonkontrast bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır. Bu kriterlere göre nakil için uygun olduğu düşünülen hastalar listeye alınır ve 6 ayda bir kontrole gelerek kayıtlarını güncel tutmaları istenir. Kendilerine ulaşılabilecek telefon numarası alınır ve telefonlarını devamlı açık tutmaları istenir.

Hasta tercihi sırasında; yaşı daha genç olanlar, kardiyovasküler hastalığı olmayan ve kardiyovasküler risk faktörleri daha az olanlar, diyabete ait ilerlemiş mikrovasküler komplikasyonları olmayan ya da daha hafif düzeyde olanlar, ilk kez pankreas nakli yapılacaklar (önceden yapılmış ve kaybedilmiş pankreası olana göre), obezitesi olmayanlar, medikal tedavi ve takiplerine uyum gösterebilecek olanlar, glisemi regülasyonu daha bozuk olanlar, yakın zamanda böbrek nakli yapılmış olanlar (PAK değerlendirmeleri yeni yapıldığı için), sağ iliak arterde daralma veya duvar kalsifikasyonu olmayanlar, aspirin ve/veya antikoagülan kullanmayanlar (kanama riski) daha öncelikli olarak tercih edilen hastalardır. Bu hastalar arasından etik ve tıbbi olarak en uygun olan adaya nakil yapılması planlanır. Hastanın nakil merkezine en kısa zamanda ulaşması için gerekli planlamalar ve uyarılar yapılır. Nakil merkezine ulaşan hastanın anamnezi alınır, ayrıntılı muayenesi yapılır ve diyabetle ilişkili komplikasyonlar, kullandığı ilaçlar ve insülin tedavi protokolü gözden geçirilir. Aktif enfeksiyon olup olmadığı kontrol edilir. Operasyondan önce hastanın oral alımı kesilir ve kan glukozuna göre insülin ihtiyacı intravenöz insülin ve glukoz infüzyonu ile sağlanır.

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

Hangi pankreas donörleri uygundur?

Travma sonrası, genç yaşta (10-40 yaş) kadavra olan, BKİ $< 27,5 \text{ kg/m}^2$, serebrovasküler olay dışında bir nedentle beyin ölümü gerçekleşen veya soğuk iskemi süresi kısa (pankreas

kadavradan alındıktan sonra nakle kadar geçen süre <12 sa.) olan donörlerden yapılan nakillerin sonuçları daha iyidir. Yağlı infiltrasyon ve pankreatit riski nedeniyle BKİ >30 kg/m² olan donör pankreaslarının adacık trasplantasyonu için değerlendirilmesi daha uygundur. Donörün hemodinamik açıdan stabil ve normoglisemik olması, diyabetli olmaması tercih edilir. Donörde hiperglisemi varsa daha önce tanı konulmamış diyabetten mi yoksa stres hiperglisemisinden mi olduğu HbA1c ölçümü ile anlaşılabilir.

Pankreas donörü aynı zamanda karaciğer donörü olduğundan ortak portal sisteme zarar gelmemesi için organlar deneyimli bir cerrah tarafından özenle çıkarılmalıdır. Nakillerde Human lökosit antijen (HLA) uyumu istenmesine rağmen pankreas nakli için HLA-A, B, DR arasından 6'da 5-6 uyumsuzluk bile kabul edilmekte, çoğu kez sadece kan grubu uyumu aranmaktadır. Kadavra donör böbrek nakli için en az 2/6 oranında doku grubu (HLA) uyumu istenmektedir.

Pankreas trasplantasyonu cerrahisi

Pankreas nakli genellikle alıcının sağ iliak damarlarının kullanıldığı heterotopik bir nakil türüdür. Nakil sırasında vericinin iliak arter Y grefti, greft pankreasın superior mezenterik ve splenik arteri arasına interpoze edilerek alıcının eksternal veya ortak iliak arterine ve greft pankreasın portal veni ise alıcı eksternal iliak venine anastomoz edilmektedir.

Pankreas nakli planlanan veya ileride yapılabilecek hastalara böbrek nakli söz konusu olduğunda böbreğin sol tarafa takılması gereklidir. Çünkü pankreas grefti için sağ iliak fossa uygundur. Aksi durum, yani böbreğin sağa, pankreasın sola takılması cerrahi açıdan zorluklar içermekte, postoperatif tromboz gibi sorunlara neden olmakta ve bu nedenle çoğu kez böbreği sağda olan kişinin pankreas nakli için seçilmemesine neden olmaktadır.

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

Pankreas naklinin metabolik etkileri

Ekzojen insülin ihtiyacında azalma, glukoz metabolizması, HbA1c düzeyleri, glisemi regülasyonu, intravenöz glukozu akut insülin yanıtı ve insülin aracılı hipoglisemiye glukagon yanıtı gibi metabolik faaliyetlerde iyileşme görülür. Hipoglisemiye karşı gelişen glukagon ve epinefrin gibi kontrreguluar sistem yanıtları pankreas nakli sonrasında belirgin olarak düzelir. Plazma trigliserid, LDL ve HDL kolesterol seviyeleri olumlu olarak etkilenir.

Pankreas naklinin diyabet komplikasyonları üzerine etkisi

1. Mikrovasküler komplikasyonlar

Diyabetik retinopatide çoğu hastada stabilizasyon ve bir kısmında düzelme bildirilmiştir. Retinopatiye bağlı lezyonlardaki gerileme genellikle 3 yıldan sonra görülmektedir. Pankreas nakli körlüğü geri döndürmez. Kalsinörin inhibitörleri ve steroid kullanımı nedeniyle katarakt görülebilir. Pankreas nakli ile diyabetik nefropatinin önlendiği, stabilize olduğu ve hatta düzeldiği görülmüştür. Duyusal ve motor nöropatide belirgin düzelme olurken,

gastrik boşalmanda değişiklik olmamaktadır. Önceden hipoglisemi semptomlarının farkına varamayan hastaların bu semptomları tekrar fark edebildikleri görülmüştür.

2. Makrovasküler komplikasyonlar

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

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

11.1.2. | PANKREAS ADACIK TRANSPLANTASYONU

Pankreasın yaklaşık %1'ini oluşturan adacıkların pankreas dokusundan ayrıştırılması, saflaştırılması ve alıcıya steril koşullarda uygulanması teknik olarak zor ve zaman alıcı bir süreçtir. Adacık izolasyonu; pankreas dokusunun ekzokrin bölümünden mekanik ve enzimatik yöntemlerle ayrılması, dansite gradienti kullanılarak saflaştırılması, kısa süreli kültür ortamında bekletilmesi ve ardından transplantasyon aşamalarından oluşur. Bu işlemlerin tamamı Good Manufacturing Practice (GMP) standartlarına uygun laboratuvar koşullarında ve steril ortamda gerçekleştirilir. Adacıkların elde edildiği pankreasın kaynağı çoğunlukla kadavra donörlerdir (allojenik transplantasyon). Bununla birlikte, pankreas organ naklinin yüksek başarı oranları nedeniyle sınırlı sayıdaki donör pankreasın büyük bölümü organ transplantasyonu amacıyla kullanılmakta, bu durum adacık izolasyonu için kullanılabilir donör sayısını kısıtlamaktadır. Başarılı bir adacık transplantasyonu için alıcının kilogramı başına yaklaşık 9.000 adacık eşdeğeri (islet equivalent, IEQ/kg) gerekmektedir. Bu miktar çoğu zaman tek bir donörden elde edilemediğinden, gerekli adacık sayısına ulaşmak için iki veya daha fazla pankreastan elde edilen adacıkların kullanılması gerekebilmektedir. 2025 yılında yayımlanan FORWARD çalışmasında, tam farklılaşmış kök hücre kaynaklı adacık hücre tedavisinin (Zimislecel) adacık hücre fonksiyonunu iyileştirebildiği ve glisemik kontrol üzerinde olumlu etkiler sağlayabildiği gösterilmiştir. Bu yaklaşım, kadavra donörlerine bağımlı klasik adacık transplantasyonunun temel sınırlamalarından biri olan donör yetersizliği sorununu aşabilecek potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilmektedir. Donör pankreasından izole edilen adacık hücreleri genellikle perkütan transhepatik kateter aracılığıyla portal ven sistemi üzerinden karaciğere infüze edilir. Alternatif olarak portal dolaşıma ulaşmak için mezenterik ven yoluyla da infüzyon yapılabilir. Adacık transplantasyonu sonrasında greft fonksiyonunun korunabilmesi için hastalarda immünsupresif tedavi uygulanması gerekmektedir. Genetik olarak modifiye edilmiş allojenik β -hücrelerin sistemik immünsupresyon olmaksızın yaşatılabildiği olgu çalışmaları devam etmektedir.

Ekzojen insülin bağımsızlığı tam olarak sağlanamayan olgularda bile metabolik kontrolün daha iyi olması, glisemik değişkenliğin azalması, hipogliseminin daha az görülmesi gibi faktörler kriter alınırsa adacık transplantasyonu başarılı bir işlem olarak görülmektedir. Pankreas adacık naklinin sık hipoglisemiye giren, diyabetin ilerleyici kronik komplikasyonlarına sahip olan, yaşam kalitesi düşük olan ve ayrıca renal transplantasyon yapılmış olan tip 1 diyabetik hastalarda zaten immünsupresif tedavi kullanıldığı için ve transplante bôbreğin hiperglisemiye maruz kalmasını engellemek amacıyla tercih edilmesi mantıklı görülmektedir.

Adacık ototransplantasyonu

Kronik pankreatit nedeniyle total pankreatektomi yapılacak hastalarda çıkarılan pankreas adacıklarının benzer bir şekilde ayrıştırılması ve hastaya verilmesi diyabet gelişmesini önlemek için kullanılmıştır. Bu yöntemde normogliseminin birkaç yıl süre ile sağlanabildiği bildirilmiş ve allograft adacık transplantasyonuna göre, adacıkların kadavra pankreasından elde edilene göre daha kısa sürede hazırlanması, β -hücrelerine karşı otoimmün saldırının ve immunsupresif kullanma gereğinin olmaması nedeniyle daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

11.2. | DİYABETTE KÖK HÜCRE VE GEN TEDAVİSİ

Pankreas veya adacık nakli, donör pankreas sayısının azlığı nedeniyle sınırlı sayıda bir hastaya umut olabilir. Tip 1 diyabette kök hücrelerin, özellikle mezenkimal kök hücrelerin (MSC) kullanılması, hücre bazlı tedavi için umut verici bir araç olarak görülmektedir ve bu yolla daha geniş bir hasta grubuna ulaşılma şansı olabilir. MSC'ler çeşitli sitokinler ve büyüme faktörlerini oluşturur, farklılaşma yetenekleri fazladır ve insülin üreten hücrelere farklılaşabilir. Tip 1 diyabet tedavisinde gen tedavisi potansiyel terapötik alternatiflerden biri olarak ortaya çıkmıştır. Bu konuda çok sayıda hayvan modeli çalışmaları ve preklinik çalışmalar yapılmıştır. Bu tür tedavilerin insanlarda güvenilirliği henüz belirlenmemiştir. Tip 2 diyabetik hastalarda ise mezenkimal kök hücreler ve adipoz doku kaynaklı kök hücreler ile insülin sensitivitesinin iyileştirilmesi, pankreas ve adipoz dokudaki inflamasyonun azaltılmasına yönelik araştırmalar devam etmektedir.

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

TEMD ÖNERİLERİ

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

KAYNAKLAR

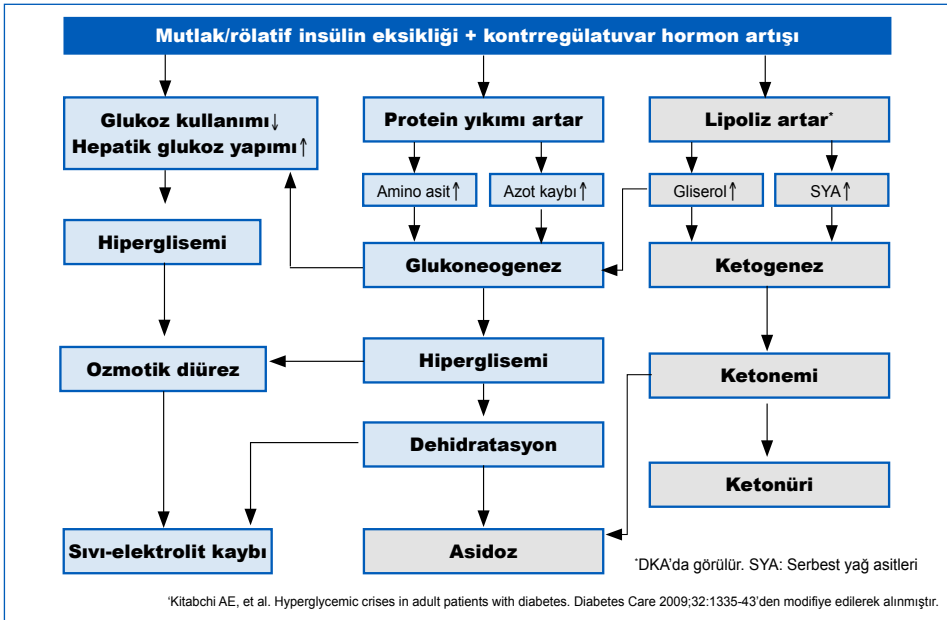
1. Alhamad T, Kunjal R, Wellen J, et al. Three-month pancreas greft function significantly influences survival following simultaneous pancreas-kidney transplantation in type 2 diabetes patients. *Am J Transplant*. 2020 Mar;20(3):788-796.
2. Carlsson PO, Hu X, Scholz H, Ingvast S, Lundgren T, Scholz T, Eriksson O, Liss P, Yu D, Deuse T, Korsgren O, Schrepfer S. Survival of Transplanted Allogeneic Beta Cells with No Immunosuppression. *N Engl J Med*. 2025 Sep 4;393(9):887-894. doi: 10.1056/NEJMoa2503822. Epub 2025 Aug 4. PMID: 40757665.
3. Gruessner AC, Gruessner RW. Long-term outcome after pancreas transplantation: a registry analysis. *Curr Opin Organ Transplant* 2016;21:377-385.
4. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021; 44:2589.
5. Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: pancreas. *Am J Transplant*. 2015 Jan;15 Suppl 2:1-20.
6. Kukla A, Ventura-Aguar P, Cooper M, et al. Transplant Options for Patients With Diabetes and Advanced Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis* 2021; 78:418.
7. Lombardo C, Perrone VG, Amorese G, et al. Update on Pancreatic Transplantation in the Management of Diabetes. [Updated 2021 Aug 17]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278979/>
8. Maffi P, Scavini M, Socci C, et al. Risks and benefits of transplantation in the cure of type 1 diabetes: whole pancreas versus islet transplantation. A single center study. *Rev Diabet Stud* 2011; 8:44.
9. Papageorge CM, Bolognese AC, Odorico JS. Expanding access to pancreas transplantation for type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Organ Transplant*. 2021;26(4):390-396.
10. Reichman TW, Markmann JF, Odorico J, Witkowski P, Fung JJ, Wijkstrom M, Kandeel F, de Koning EJP, Peters AL, Mathieu C, Kean LS, Bruinsma BG, Wang C, Mascia M, Sanna B, Marigowda G, Pagliuca F, Melton D, Ricordi C, Rickels MR; VX-880-101 FORWARD Study Group. Stem Cell-Derived, Fully Differentiated Islets for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025 Sep 4;393(9):858-868. doi: 10.1056/NEJMoa2506549. Epub 2025 Jun 20. PMID: 40544428.
11. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1318-1330.
12. Tasyurek HM, Altunbas H, Balci MK, Griffith TS, Santiloglu S. Therapeutic Potential of Lentivirus-Mediated Glucagon-Like Peptide-1 Gene Therapy for Diabetes. *Hum Gene Ther* 2018;29(7):802-815.
13. Vantyghe C. Advances in b-cell replacement therapy for the treatment of type 1 diabetes *Lancet* 2019;394(10205):1274-1285.
14. Ward C, Odorico JS, Rickels MR, et al. International Survey of Clinical Monitoring Practices in Pancreas and Islet Transplantation. *Transplantation* 2022; 106:1647.

DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

Diyabetik aciller, takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen halen morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Diyabetin akut komplikasyonları dört ana başlık altında incelenebilir.

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

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



ŞEKİL 12.1: DKA ve HHD patogenezi

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

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

12.1. | DİYABETİK KETOASİDOZ (DKA)

DKA, çoğunlukla tip 1 diyabetli hastalarda görülse de tip 2 diyabetli hastalarda veya gestasyonel diyabeti olanlarda da görülebilir. Tip 1 diyabetli çocukların çoğunda DKA ilk klinik bulgudur. Tip 1 diyabetli erişkin hastaların da %20-25'inde DKA hastalığının ilk bulgusu olabilir.

12.1.1. | HAZIRLAYICI FAKTÖRLER

DKA'ya yol açabilen başlıca hazırlayıcı faktörler aşağıda özetlenmiştir:

- Enfeksiyonlar
- Yeni başlayan tip 1 diyabet (%20-25 vakada)
- İnsülin tedavisindeki hatalar (insülini kesme, doz atlama, doz yetersizliği, hatalı enjeksiyon tekniği, insülinin miadının geçmiş olması, cilt altı pompa tedavisi ile ilişkili mekanik bozukluklar vb.)
- Diyet sırasında yapılan hatalar
- Serebrovasküler olay
- Alkol, kokain kullanımı
- Pankreatit
- Miyokard infarktüsü
- Travma, yanık
- Karbonhidrat metabolizmasını bozan ilaçlar (kortikosteroidler, tiyazid grubu diüretikler, adrenerjik agonistler, antipsikotikler, antikonvülzanlar, immün kontrol noktası (checkpoint) inhibitörleri)
- Yeme bozuklukları (özellikle tekrarlayan DKA öyküsü olan tip 1 diyabetli genç kızlarda kilo alma korkusu, hipoglisemi korkusu)
- Karbonhidrat metabolizmasını bozan endokrinolojik hastalıklar (hipertiroidi, akromegali, feokromositoma, Cushing sendromu)

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

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

12.1.2. | TANI

Belirti ve bulgular

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

TABLO 12.1: Diyabetik ketoasidozun belirti ve bulguları

Semptomlar	Fizik Muayene Bulguları
<ul style="list-style-type: none">• Halsizlik• İştahsızlık, bulantı, kusma• Ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri• Karın ağrısı, kramplar• Nefes darlığı• Kilo kaybı• Bilinç bulanıklığı	<ul style="list-style-type: none">• Taşikardi• Mukoz membranların kuruluğu, deri turgorunda azalma• Sıcak ve kuru cilt• Dehidratasyon, hipotansiyon• Takipne, Kussmaul solunumu• Batında hassasiyet• Ağızda keton kokusu• Letarji, zihinsel küntleşme, koma

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

Laboratuvar

- Plazma glukoz düzeyi >200 mg/dL
- Serum b-hidroksi bütirat (b-OHB) ≥ 3 mmol/L, idrarda keton $\geq 2+$
- Kan pH ≤ 7.30
- Serum bikarbonat (HCO_3^-) düzeyi ≤ 18 mEq/L
- Serum ozmolalitesi biraz yükselmiş olmakla birlikte, yine de HDD kadar yüksek değildir (<320 mOsm/L)
- Anyon açığı artmıştır (genellikle >12)
- DKA veya HDD hastalarının pek çoğunda dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derecede lökositoz ($10.000-15.000/\text{mm}^3$) görülebilir. Eşlik eden enfeksiyon lökositozu artırabilir.
- Nadiren serum amilaz ve lipaz düzeyleri normal üst sınırın 2-3 katını aşmayacak şekilde yükselebilir.
- DKA'lu hastaların yaklaşık %2,6-3,2'si "öglisemik DKA" adı verilen 200 mg/dL altında plazma glukoz değerleri ile de başvurabilir. Bu durum hastaneye başvurmadan hemen önce insülin kullanılması, gebelik, alkol kullanımı, karaciğer hastalıkları, uzun süre aç kalma ve SGLT2 İ kullanımı ile ilişkili olabilir.

Tablo 12.2'de DKA ve HDD'de tanı kriterleri ve sıvı-elektrolit değişiklikleri kıyaslamalı olarak gösterilmiştir.

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

Parametre	DKA			HDD
	Hafif	Orta	Ciddi	
Plazma glukoz (mg/dL)	>200	>200	>200	>600
Arteriyel pH	7,25-7,30	7,00-7,24	<7,00	>7,30
Serum bikarbonat (mEq/L)	15-18	10-15	<10	≥ 15
İdrar ketonu	$\geq 2+$	$\geq 2+$	$\geq 2+$	<2+
Serum beta-hidroksibütirat (mmol/L)	3-6	3-6	>6	<3
Serum ozmolalitesi (mOsm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon açığı (mmol/L)	>10	>12	>12	Değişken
Defisit değerleri				
Toplam su (L)		6		9
Su (mL/kg)		100		100-200
Na ⁺ (mEq/kg)		7-10		5-13
Cl ⁻ (mEq/kg)		3-5		5-15
K ⁺ (mEq/kg)		3-5		4-6
PO ₄ (mmol/kg)		5-7		3-7
Mg ⁺⁺ (mEq/kg)		1-2		1-2
Ca ⁺⁺ (mEq/kg)		1-2		1-2
DKA: Diyabetik ketoasidoz, HDD: Hiperozmolar hiperglisemik durum. Anyon açığı = $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$, Etketif serum ozmolalitesi = $[2 \times \text{Na}^+ (\text{mEq/L}) + \text{Glukoz} (\text{mg/dL}) / 18]$				

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

TABLO 12.3: DKA ve HHD tanı ve takibinde kullanılan formüller

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

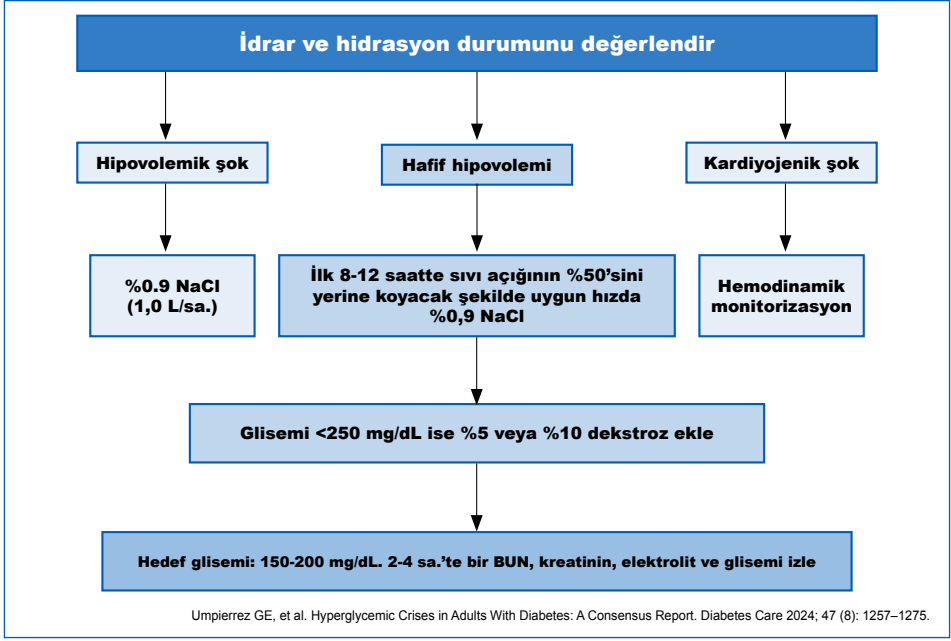
S_{osm}: Serum ozmolalitesi, TVS: Total vücut suyu. *Düzeltilmiş Na⁺ için bazı kaynaklar, özellikle PG >400 mg/dL olduğunda, her 100 mg/dL glukoz artışı için serum Na⁺ düzeyine 2.4 mmol/L eklenmesini önermektedir.

12.1.3. | KLİNİK SEYİR

- DKA seyrinde genellikle anyon açığı artmış metabolik asidoz vardır ve serum HCO₃⁻ düzeyi orta-ciddi derecede azalmıştır. Bazı vakalarda tedavinin ilk 8 saatinde, hiperkloremik metabolik asidoz gelişebilir. Bir kısım olguda ise mikst asidoz söz konusudur.
- DKA'da ortalama 5-7 litre sıvı açığı vardır.
- Hiperglisemi nedeniyle suyun ekstraselüler alana yer değiştirmesi sonucunda serum sodyum (Na⁺) düzeyi başlangıçta azalabileceğinden, tedavide "düzeltilmiş Na⁺" düzeyi dikkate alınmalıdır.
- Bazı vakalarda ise serum Na⁺ düzeyi, eşlik eden ağır hipertrigliseridemi nedeniyle yanlış olarak düşük ölçülebilir (*psödohiponatremi*).
- İnsülin eksikliğine bağlı olarak hücre içi potasyum (K⁺) azalmıştır fakat K⁺'un hücre dışı alana kaçıışı, dehidratasyon, hipertonsite, asidoz, böbrek yetersizliği gibi nedenlerle serum K⁺ değeri normal veya yüksek ölçülebilir. İlk ölçülen K⁺ düzeyinin normalin alt sınırında veya düşük bulunması, ağır bir K⁺ eksikliğini düşündürmelidir. Bununla birlikte başlangıç serum K⁺ değeri normal olan DKA'lı bir hastada hücre içi K⁺'un düşük olduğu ve insülin tedavisi ve hipergliseminin düzeltilmesi ile daha da düşeceği tahmin edilmelidir.
- DKA'da ayrıca, kalsiyum, fosfat ve magnezyum eksiklikleri de görülebilir. Hücre içi fosfat düşük olsa da hücre dışı sıvıya kaçış, dehidratasyon gibi farklı nedenlerle fosfat düzeyi normal veya artmış ölçülebilir.
- Takipte 2-4 saatte (sa.) bir serum elektrolitleri, glukoz, üre, kreatinin, ozmolalite ve kan pH değerlendirilmelidir. Başlangıçta arteriyel pH ölçülmesi önerilir, ancak takipte venöz pH kullanılabilir. Pratik olarak venöz pH değerine 0.03 eklenmesi ile arteriyel pH bulunur.

12.1.4. | TEDAVİ

DKA/HHD'da tedavinin hedefleri; dolaşım hacmini ve doku perfüzyonunu düzenlemek, serum glukoz ve ozmolalitesini normal sınırlara getirmek, idrar ve serumdaki keton



ŞEKİL 12.2: DKA tedavisi: sıvı replasmanı

Sa: saat, Na⁺: Sodyum, NaCl: Sodyum klorür, BUN: Kan üre nitrojen

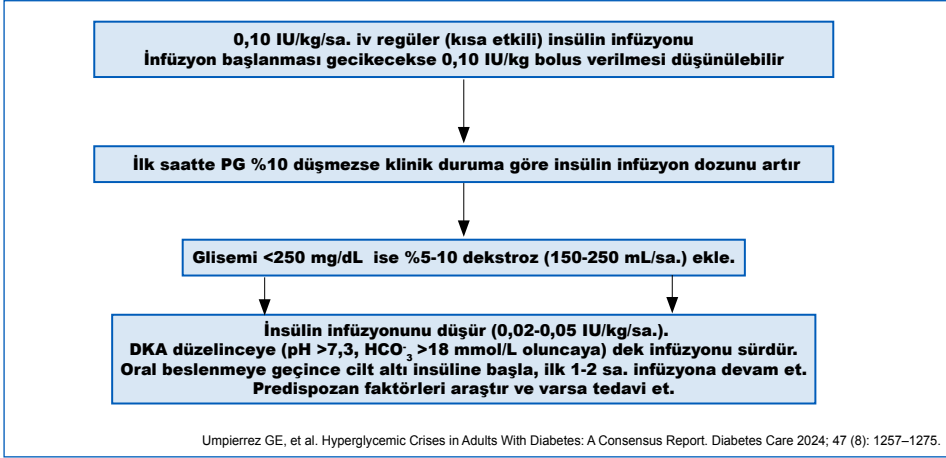
cisimlerini temizlemek, elektrolit dengesini düzeltmek ve metabolik dekompanzasyona neden olan kolaylaştırıcı faktörleri tanımlayarak tedavi etmektir.

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

Sıvı tedavisi

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

- DKA'lı erişkinde sıvı tedavisi ile intra ve ekstrasellüler volümün artırılması ve renal perfüzyonun düzeltilmesi amaçlanır.
- Kardiyak bir sorunu olmayan şoka eğilimli hastalarda, tedavinin ilk 2-4 saatinde 500-1000 ml/sa. %0,9 NaCl verilmelidir. Sonrasında sıvı verilme hızı hidrasyon durumu ve idrar durumuna göre ayarlanır. İlk 24-48 saatte sıvı ve elektrolit eksiklikleri düzeltilmelidir.
- Yaşlı, gebe, kalp ve böbrek yetmezliği veya diğer ciddi komorbiditeleri olan hastalar gibi sıvı yüklenme riski olan hastalarda sıvı replasmanı yapılırken dikkatli olunmalıdır.
- Kan glukozu 250 mg/dL altına düştüğünde hipoglisemiyi önlemek ve ketonemi düzeline kadar insülin infüzyonuna devam etmek için %0,9 NaCl infüzyonuna ek olarak %5-10 dekstroz infüzyonu eklenmelidir.
- Öglisemik DKA'da %5-10 dekstroz infüzyonu %0,9 NaCl ve insülin tedavisi ile birlikte başlanması gerekebilir.



ŞEKİL 12.3: DKA tedavisi: insülin infüzyonu

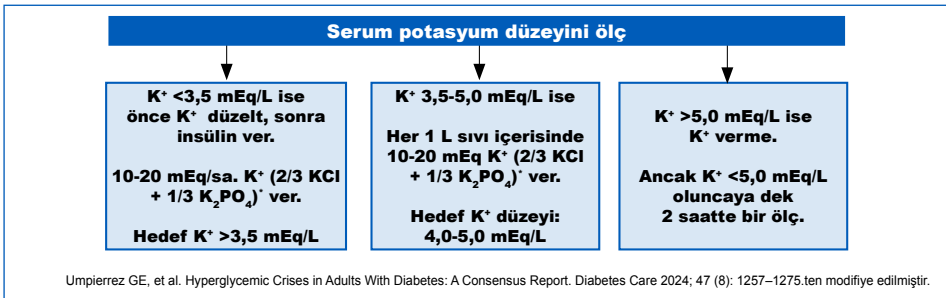
i.v.:intravenöz, sa.:saat, PG: plazma glukoz, DKA: diyabetik ketoasidoz

İnsülin tedavisi

- İnsülin eksiğinin yerine konulması için sürekli intravenöz (iv) insülin infüzyonu tercih edilmelidir. DKA'da insülin tedavisi Şekil 12.3'te görülmektedir.
- Ağır vakalarda, K⁺ >3,5 mEq/L olduğundan emin olmak şartı ile, başlangıçta 0,10 IU/kg ile iv bolus kısa etkili (regüler) insülin verilebilir.
- Erişkin yaştaki hastalarda başlangıçta sürekli iv insülin infüzyon dozu 0,10 IU/kg/sa. tir.
- İlk saatte plazma glukoz (PG) konsantrasyonunda 50-75 mg/dL (veya başlangıca göre %10) azalma sağlanamazsa ve hidrasyon durumu iyi ise insülin infüzyon dozu klinik duruma göre arttırılır.
- Glisemi 250 mg/dL'nin altına indiğinde iv insülin dozu 0,05 IU/kg/sa. indirilir ve %5-10 dekstroz infüzyonuna başlanır.
- Hastanın asidoz durumu düzeline kadar, kan glukoz düzeyi 150-200 mg/dL civarında tutulacak şekilde dekstroz ve insülin dozları ayarlanarak, infüzyona devam edilmelidir.

Potasyum replasmanı

Renal fonksiyonlar ve idrar durumu değerlendirildikten sonra infüzyona K⁺ eklenmelidir (Şekil 12.4).



ŞEKİL 12.4: DKA tedavisi: Potasyum replasmanı

- Başlangıçta K^+ normalden ($<3,5$ mEq/L) düşük ise önce K^+ düzeltilir.
- DKA'da, hiperkloremik asidoz ile birlikte hipofosfatemi bulunmaktadır. DKA'da ortaya çıkan fosfat açığını karşılamak için verilecek K^+ 'un $2/3$ 'ünü KCl, $1/3$ 'ünü K_2PO_4 formunda vermek önerilir. Sadece KCl kullanarak potasyum replasmanı yapmak hiperkloremik metabolik asidoz, sadece K_2PO_4 kullanarak potasyum replasmanı yapmak ise hipokalsemi riskini beraberinde getirebilir. Bu yönden dikkatli olunmalıdır.
- Replasman için genellikle bir ampulde 10 mEq K^+ içeren %7,5 KCl tercih edilir.
- Serum K^+ düzeyi 2-4 saatte bir ölçülmeli, gerekli vakalarda elektrokardiyografi (EKG) monitorizasyonu ile intrasellüler K^+ izlenmelidir.
- Serum K^+ düzeyi normal ise her 1 lt sıvı içinde 10-20 mEq, düşük ise saatte 10-20 mEq olacak şekilde KCl replasmanı sağlanmalı, K^+ düzeyi yüksek ise replasmana ara verilmelidir.
- K^+ desteği, hastanın durumu stabil hale gelinceye ve oral alımı başlayınca dek sürdürülmelidir. İnsülin verildikçe, hücre içine geçiş nedeni ile K^+ düzeyinin düşeceği dikkate alınmalıdır.

Fosfat replasmanı

İnsülin tedavisi ile serum fosfat azalır. DKA'lu hastalarda fosfat replasmanı çoğunlukla gerekmez. Bununla birlikte serum fosfat 1.0 mg/dL'nin altında olan hastalarda kardiyak disfonksiyon, solunum depresyonu gibi klinik bulgular varsa fosfat replasmanı yapılabilir.

Glukoz infüzyonu

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

Bikarbonat tedavisi

DKA tedavisinde HCO_3^- verilmesi genellikle önerilmemektedir. Genel olarak insülin tedavisine başlanması ile birlikte lipoliz baskılanacağı için HCO_3^- desteğine gerek kalmadan DKA düzelir. HCO_3^- verilme prensipleri aşağıda özetlenmiştir.

- pH <7.0 ise $NaHCO_3$ 100 mmol, 400 mL izotonik sıvı içinde ve 200 mL/sa. hızında verilir.
- 2 saatte bir pH ölçülür, pH >7.0 oluncaya dek $NaHCO_3$ infüzyonu tekrarlanır.
- pH >7.0 ise $NaHCO_3$ verilmez.

Ketoneminin düzeltilmesi

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

DKA'dan sonra diyabetin idame tedavisi

- Glisemi <200 mg/dL, serum $\text{HCO}_3^- \geq 18$ mEq/L, venöz pH >7,30 ve plazma ketonu <0.6 mmol/L olduğunda DKA düzelmiştir.
- Hasta ağzından gıda alabilecek durumda ise bazal-bolus çoklu doz sc insülin enjeksiyon tedavisine başlanır.
- İnsülin desteğinde bir kesintiye yol açmamak için ilk sc insülin dozundan 1-2 sa. sonraya kadar iv insülin infüzyonuna devam edilmelidir.
- Yeni tanı almış tip 1 diyabet vakalarında sc insülin dozu 0,5-0,8 IU/kg/gün olarak hesaplanmalıdır.
- Yeni tanı almış tip 2 diyabet vakalarında da en az birkaç ay süreyle insülin tedavisine devam edilmesi akılcı bir yaklaşım olarak ileri sürülmektedir.

12.2. | HİPEROZMOLAR HİPERGLİSEMİK DURUM (HHD)

Diyabet nedeniyle hospitalize edilen hastaların yaklaşık olarak %1'inde HHD mevcuttur. Vakaların 1/2'sinde salt HHD vardır. Bununla beraber 1/3 vakada asidoz (pH <7.30) da söz konusudur. Son yıllarda HHD'nin spesifik bir sendrom olmayıp metabolik dekompanseasyonun bir ucu olarak geliştiği düşüncesi hakimdir. Genel olarak 45 yaşın üzerindeki kişilerde görülür. Olguların %25-35'i daha önceden tanı almamış olan tip 2 diyabetli hastalardır.

12.2.1. | HAZIRLAYICI FAKTÖRLER

- Enfeksiyonlar
- Miyokard infarktüsü
- Merkezi sinir sistemi hastalıkları (serebrovasküler olay)
- Gastrointestinal sorunlar
- Böbrek yetersizliği
- Karbonhidrat metabolizmasını bozan endokrinolojik hastalıklar (Hipertiroidi, akromegali, feokromositoma, Cushing sendromu)
- Karbonhidrat metabolizmasını bozan ilaçlar (kortikosteroidler, tiyazid grubu diüretikler, adrenerjik agonistler, antipsikotikler ve antikonvulzanlar)
- Bakımsızlık veya uygulama hataları nedeniyle tedavinin yetersiz olması

12.2.2. | PROGNOZ

- HHD mortalitesi eşlik eden hastalıklar ve ilk başvurudaki klinik durumun ciddiyetine bağlı olarak değişmekle birlikte %10-20 civarındadır.
- Yaşı >70 yıl olan ve bakım evlerinde kalan hastalarda mortalite daha yüksektir.
- Kliniğin DKA'ya göre daha yavaş seyirli olması (klinik seyir, birkaç günden birkaç haftaya kadar uzayabilir), vakaların hastaneye daha geç ulaşmasına yol açar, bu da prognozu kötüleştirir. Bu hastalar genellikle tip 2 diyabetli ve ileri yaş hastalar olduklarından

eşlik eden komorbidite sıklığı daha fazladır. Bu da mortalitenin DKA 'a göre daha yüksek olmasına neden olur.

12.2.3. | TANI

- Plazma veya idrarda keton bileşiklerinin görülmemesi, plazma glukoz düzeyi ve ozmolaritesinin çok yüksek olması ile DKA 'dan kolaylıkla ayırt edilebilir.
- Plazmada glukoz düzeyi >600 mg/dL ve ozmolarite ≥ 320 mOsm/kg olması tanı için yeterlidir.
- PG düzeyinin ve ozmolaritenin çok yüksek olması kötü prognoz işareti olarak kabul edilir.
- Kan gazında genellikle pH $>7,3$ ve serum bikarbonat >15 mEq/L 'dır. Ancak bazı olgularda eşlik eden akut böbrek hasarı, ciddi sepsis gibi nedenlerle hafif metabolik asidoz ve değişken derecelerde anyon açığı artışı görülebilir.
- Bazı kişilerde şiddetli hipertonsite, ketoz ve asidoz birlikte bulunabilir. Bu hastalar karışık DKA ve HHD olarak kabul edilebilir. Bu durumun, geçici glukotoksisite ve aşırı insülin karışı hormon üretiminin bir sonucu olarak β -hücre rezervinin tükenmesi ve göreceli bir insülin eksikliği oluşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

12.2.4. | KLİNİK SEYİR

Belirti ve bulgular

- Belirti ve bulgular DKA ile benzer olmakla birlikte bulantı, kusma ve karın ağrısı daha az sıklıkla görülür. Fokal nörolojik bulgular ve nöbet daha siktir. HHD ile başvuran hastalarda az da olsa insülin rezervinin olması, lipolizi baskılamak ve ketogenezi önlemek için yeterlidir.
- Yaşlanma ve demans durumuna bağlı susama hissinin ve böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneğinin azalması, DKA 'ya göre dehidratasyonun daha belirgin olmasına yol açar.
- Ketozun tetiklediği kusmanın olmaması, hastanın sıvı kaybı açısından uyarılmasını engeller.
- Diyabetli olsun ya da olmasın, merkezi sinir sistemi fonksiyonlarında akut veya subakut kötüleşme olan ve dehidratasyon görülen her yaşlı olguda HHD aranmalıdır.
- Kan basıncı düşüktür ya da daha önceden hipertansiyonu olduğu bilinen bir hastada kan basıncı normal sınırlarda bulunabilir.

Laboratuvar bulguları

- HHD 'de su ve elektrolit kayıpları DKA 'ya göre çok daha ön plandadır.
- Ortalama su kaybı 8-10 litre civarındadır.
- Na^+ , K^+ , klor, magnezyum, kalsiyum ve fosfat kayıpları vardır.
- Katabolizma artışına bağlı olarak tiamin ve B-kompleks vitamin kayıpları olabilir.
- Başvuruda çoğu kez PG düzeyi 1000 mg/dL ve ozmolarite 360 mOsm/kg 'a dayanmıştır.
- Serum Na^+ düzeyi genellikle >140 mEq/L olmasına rağmen, ağır hiperglisemi ve hipertrigliseridemi nedeniyle Na^+ , olduğundan daha düşük ölçülebilir (*psödohiponatremi*).
- Serum K^+ düzeyi, başlangıçta normal ya da yüksek olsa da, sıvı ve insülin tedavisi ile birlikte azalır.
- Prerenal azotemi (ileri yaş, eşlik eden sorunlar ve dehidratasyona bağlı) gelişebilir.

- Dehidratasyona bağlı olarak orta derecede lökositoz ve hematokrit artışı görülebilir.
- Eşlik eden hepatosteatoz, transaminazların yükselmesine yol açabilir.
- Ötiroid hasta sendromu nedeniyle düşük tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) düzeylerine eşlik eden uygunsuz normal ya da düşük tiroid stimulan hormon (TSH) olabilir, ancak hasta klinik olarak ötiroiddir.
- Pankreas enzimlerinde hafif artış görülebilir.
- Kreatinin fosfokinaz düzeyleri %25 olguda yükselir ve hatta 1000 U/L üzerine ulaşabilir.

12.2.5. | TEDAVİ

Hiperozmolar hiperglisemik durumda tedavi prensipleri ana hatları ile DKA'daki gibidir. Vakaların yaşları da göz önüne alınarak, tedavi sırasında gerekiyorsa nazogastrik aspirasyon, idrar sondası ve lomber ponksiyona başvurulmalı, havayolu desteği sağlanmalıdır. Osmolalitenin normal sınırlara çekilmesi ve bilinç durumunun düzelmesi tedavinin başarılı olduğunu gösterir.

Sıvı ve elektrolit tedavisi

- Tedavide en kritik unsur, replasman sıvısının seçimi ve verilme hızıdır.
- Sıvı replasmanı DKA ile benzerdir.
- Serebral ödemi ve nörolojik komplikasyonları önlemek için glukoz seviyesindeki azalma saatte 90-120 mg/dL, serum sodyum seviyesinde azalma 24 saatte 10 mmol/L'yi geçmemelidir.
- Tedavinin başlangıcında hiperglisemi ve osmolarite azaldıkça su hücre içine kayacağından serum sodyumunda geçici bir artış görülebilir. Bu durum hipotonik sıvı gerekliliğini göstermez.
- Uygun sıvı dengesi sağlanmasına ve yeterli insülin verilmesine rağmen osmolalite düşmüyorsa hipotonik sıvı (%0,45 NaCl) verilebilir.
- Hipotansiyon düzelmezse kolloid veya pressör ajanlar kullanılabilir.
- Yaşlı ve kardiyak sorunları olan hastalarda santral venöz basınç izlemi ile sıvı replasmanı yapılmalıdır.
- Hastada böbrek yetersizliği varsa verilecek sıvı miktarını azaltmak gerekir.
- K⁺ ve diğer elektrolit kayıplarının replasmanı için DKA'daki kurallar geçerlidir.
- Glisemi 250 mg/dL'ye düştüğünde, verilen sıvıya %5-10 dekstroz eklenmesi uygun olur.
- Tromboembolik komplikasyonları önlemek için, herhangi bir kontrendikasyon yoksa, konvansiyonel heparin veya düşük moleköl ağırlıklı heparin verilmesi önerilmektedir.

İnsülin tedavisi

- DKA'daki gibi düzenlenir, regüler insüline iv infüzyon olarak 0,05 IU/kg/sa. hızında başlanır.
- İlk saatte glisemi 50-75 mg/dL azalmaz ise infüzyon hızını artırmak gerekir.
- Hastanın mental durumu ve hiperozmolar durum düzeline kadar, kan glukoz düzeyi 200-250 mg/dL civarında tutulacak şekilde dekstroz ve insülin dozları ayarlanarak, infüzyona devam edilmelidir

12.2.6. | HİPERGLİSEMİK KRİZLERDE (DKA VE HHD) KOMPLİKASYONLAR

Hiperglisemik krizlerde en sık rastlanan komplikasyonlar:

- Aşırı insülin verilmesine bağlı hipoglisemi
- İnsülin tedavisine ve HCO_3^- verilmesine bağlı hipopotasemi
- Sıvı yüklenmesi
- Beyin ödemi
- Cilt altı insüline başlanmadan iv insülin infüzyonunun kesilmesine bağlı hiperglisemi
- Özellikle DKA tablosu düzelirken, izotonik NaCl'nin aşırı miktarda verilmesine bağlı olarak gelişen hiperkloremi ve geçici hiperkloremik asidoz (anyon açığı olmayan metabolik asidoz).

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

Beyin ödemi

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

- Baş ağrısı
- Tekrarlayan kusmalar
- Kalp hızında yavaşlama
- Kan basıncında artış
- Oksijen saturasyonunda azalma
- Solunum güçlüğü
- Nörolojik değişiklikler (huzursuzluk, iritabilite, uyuklama, inkontinans)
- Spesifik nörolojik bulgular (Örn. konvülsiyonlar, kraniyal sinir felçleri, pupilla reflekslerinde bozulma ve postür değişiklikleri)
- Şuur bozukluğu, letarji ve uyarılmada azalma ile karakterizedir.

Beyin ödeminin mekanizması:

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

Beyin ödeminin tedavisi:

Bu hastalar entübe edilmelidir. Mannitole (0,26-1,0 g/kg) hemen başlanmalıdır. Alternatif olarak hipertonic tuzlu sıvı (%3 NaCl 5-10 mL/kg/30 dk) kullanılabilir.

- Beyin ödeminden kaçınmak için su ve Na^+ açıklarının hızlı bir şekilde yerine konmasından kaçınılmalıdır.
- Serum ozmolalitesinin 3 mOsm/kg H_2O /sa. civarında azalmasına müsaade edilmelidir.
- Özellikle HHD vakalarında glisemi 250 mg/dL civarında tutulacak şekilde dekstroz infüzyonu yapılmalıdır.

12.3. | LAKTİK ASİDOZ (LA)

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

12.3.1. | TANI VE KLİNİK BULGULAR

Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen, dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Laktik asit birikimi, laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder.

- Kan laktat düzeyinin >5 mmol/L olması laktik asidoz olarak ifade edilir. (Normalde $0,5 - 1$ mmol/L'dir. Laktat >2 mmol/L ise hiperlaktatemi kabul edilir).
- pH $<7,30$ bulunur.

Çoğunlukla serum bikarbonat <10 mmol/L, anyon açığı >16 mEq/L ve hiperkalemi vardır. Serum sodyum normaldir. Biguanid kullanan diyabetlilerde nadir görülen bir komplikasyondur. Metformine bağlı laktik asidoz insidansı çok düşüktür ($4,3/100.000$ hasta/yılı), ancak mortalitesi %50'ye yakındır. Metformin kullanan hastalarda plazma metformin konsantrasyonu tanıya yardımcı olsa da nadiren ölçülebilmektedir, hastalığın ciddiyeti ile korele değildir ve tedaviyi değiştirmez. Bu vakaların çoğu, aslında metformin kullanımının kontrendike olduğu hastalardır. İlaç birikimine neden olan ve/veya laktat temizlenmesini azaltan durumlarda laktik asidoz riski artar. Bu nedenle aşağıda belirtilen durumlarda metformin kullanımı önerilmemektedir.

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

12.3.2. | TEDAVİ

Akut gelişen ağır laktik asidozda prognoz, altta yatan hastalığa bağlı olarak genellikle kötüdür.

- Laktik asidoz olguları yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmelidir.
- Tedavinin temelini altta yatan kolaylaştırıcı faktörün ortadan kaldırılması oluşturur. Öncelikle hemodinamik stabilizasyon sağlanmalıdır ve maske ile oksijen tedavisi yapılmalıdır.
- Alkali tedavisinin yararları konusundaki tartışma ve belirsizliklere rağmen, ağır laktik asidoz (pH $<7,2$) olan olgularda kan pH'sini yükseltmek için masif dozlarda iv NaHCO_3 kullanmak gerekebilir.
- Tedavide hedef 48 saatte laktat düzeyini ≤ 3 mmol/L'ye indirmektir.
- Bu hastalarda ortaya çıkabilecek su ve Na^+ yüklenmesini tedavi etmek için hemodiyaliz önerilmektedir. Hemodiyaliz ayrıca, metformine bağlı laktik asidozda ilacın uzaklaştırılmasını sağlar.
- Piruvat dehidrogenazı uyarıcı *dikloroasetat* (Carbicarb) gibi alternatif ajanların tedavide kullanımları tartışmalıdır.
- En mantıklı yaklaşım laktik asidoza yatkın tip 2 diyabetli hastalarda riskli ilaç kullanımından kaçınmaktır.

TEMD ÖNERİLERİ

1. DKA gelişen hastalarda üniteye özgü standart tedavi protokolü uygulanmalıdır. HHD gelişen hastalarda da benzer bir tedavi protokolü uygulanmalı, ancak burada PG düzeylerine göre insülin dozları dikkatle ayarlanmalıdır (D).
2. DKA 'da ilk 2-4 saatde 500-1000 ml/sa. %0,9 NaCl verilmelidir (B). Şoktaki DKA olgularında daha hızlı (1-2 L/sa.) sıvı verilmelidir (D). HHD 'de ise sıvı replasmanı DKA ile benzer olmakla birlikte hastanın gereksinimine göre düzenlenmelidir (D).
3. DKA 'lı hastalarda kısa etkili insülin, 0,1 IU/kg/sa. dozunda iv infüzyon olarak verilmelidir. İnfüzyon başlanması gecikecekse ve ağır vakalarda 0,1 IU/kg iv bolus insülin verilebilir. İnsülin infüzyonu asidoz ve hiperglisemi durumu düzelinceye (B) ve anyon açığı kayboluncaya kadar sürdürülmelidir (D).
4. Hipoglisemiden korunmak için, DKA ve HHD tedavisi sırasında PG 250 mg/dL düzeyine indiğinde, iv dekstroz vermeye başlanmalıdır (D).
5. SGLT2 i kullanan ve DKA belirtileri gösteren hastalar, kan glukoz düzeyi yüksek olmasa bile DKA yönünden değerlendirilmelidir (D).
6. DKA ve HHD 'da potasyum replasmanı başlangıç serum K⁺ değerlerine göre planlanmalı ve tedavi ile zaten düşük olan total vücut K⁺ daha da azalabileceği unutulmamalıdır.
7. DKA 'da HCO₃⁻ tedavisi pH <7.0 ise verilmelidir.
8. DKA 'da PG <200 mg/dL, serum HCO₃⁻ ≥18 mEq/L, venöz pH >7,30 ve plazma ketonu <0,6 mmol/L olması, HHD 'da ise osmolalitenin normale dönmesi ve mental durumun düzelmesi remisyonu gösterir.
9. Beyin ödemi hiperglisemik krizlerin nadir ancak mortalitesi yüksek bir komplikasyonudur. Bundan korunmak için serum osmolalitesinin ve hipergliseminin çok hızlı düzeltilmesinden kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Abbas E, Kitabch, Guillermo E, et al. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1335-1343.
2. Aldhaefi M, Aldardeer NF, Alkhani N, et al. Updates in the Management of Hyperglycemic Crisis. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2022;2:820728.
3. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, et al. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 21;(1):CD011281.:677-695.
4. Corwell B, Knight B, Olivieri L, Willis GC. Current diagnosis and treatment of hyperglycemic emergencies. *Emerg Med Clin North Am.* 2014 May;32(2):437-452.
5. Dhatriya KK; Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. The management of diabetic ketoacidosis in adults-An updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care. *Diabet Med.* 2022;39(6):e14788.
6. Dhatriya KK. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;155:107797.
7. El-Remessy AB. Diabetic Ketoacidosis Management: Updates and Challenges for Specific Patient Population. *Endocrines.* 2022; 3(4):801-812.
8. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. [Updated 2021 May 9]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052/>
9. Maletkovic J, Drexler A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(4):677-695.
10. Mustafa OG, Haq M, Dashora U, et al; Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care Group. Management of Hyperosmolar Hyperglycaemic State (HHS) in Adults: An updated guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care Group. *Diabet Med.* 2023;40(3):e15005.
11. Nasa P, Chaudhary S, Shrivastava PK, Singh A. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A missed diagnosis. *World J Diabetes.* 2021;12(5):514-523.
12. Parihar R, Pigeyre M, Rodríguez-Gutiérrez R, et al. Lactic Acidosis. *McMaster Textbook of Internal Medicine.* Kraków: Medycyna Praktyczna. <https://empendium.com/mcmtxtbook/chapter/B31.II.13.3.3>.
13. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1687-1693.
14. Tran TTT, Pease A, Wood AJ, et al. Review of Evidence for Adult Diabetic Ketoacidosis Management Protocols. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:106.
15. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, Fadini GP, Galindo RJ, Hirsch IB, Klonoff DC, McCoy RG, Misra S, Gabbay RA, Bannuru RR, Dhatriya KK. Hyperglycemic Crises in Adults With Diabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care.* 2024;47(8):1257-1275.
16. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004;117:291-296.

12.4. | HİPOGLİSEMİ

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

12.4.1. | TANI VE KLİNİK BULGULAR

- Genel olarak, nondiyabetiklerdeki hipoglisemi tanısı için 'Whipple triadı' (glisemi <50 mg/dL bulunması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi) bulunması yeterlidir.
- Ancak pek çok diyabetli, 50 mg/dL'nin altına inmeyen PG düzeyinde de semptom hissetmekte ve tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu durum, özellikle glisemi kontrolü iyi olmayan, uzun süre hiperglisemik kalmış bireylerde görülür.
- Diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırının <70 mg/dL olarak kabul edilmektedir.

Akut hipoglisemi semptomları

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

1. Adrenerjik belirti ve bulgular

Otonom sinir sistemi ve adrenal medullanın aktivasyonuna bağlı olarak gelişir.

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

2. Nöroglükopenik belirti ve bulgular

Serebral kortekse glukoz sunumunun azalmasına bağlı olarak gelişir.

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

Sınıflama

Klinik olarak hipoglisemi hafif, orta ve ağır (ciddi) olmak üzere üç derecede gelişebilir. Hafif hipoglisemide sadece nörojenik belirtiler vardır, orta derecedeki hipoglisemide nörojenik ve nöroglükopenik semptomlar mevcuttur.

- Hafif ve orta derecedeki hipoglisemiyi, hasta kendisi tedavi edebilir.
- Orta derecedeki hipogliseminin hafif hipoglisemiden farkı, hastanın aktivitelerini belirgin şekilde etkilemesidir.

- Ağır hipoglisemi ise hastanın dışarıdan yardım almasını ve parenteral tedavi edilmesini gerektiren ve komaya neden olabilen bir tablodur.

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

TABLO 12.4: Hipoglisemi sınıflaması

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

KH: Karbonhidrat, PG: Plazma glukozu.

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

12.4.2. | HAZIRLAYICI FAKTÖRLER

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

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

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

- Halihazırda düşük HbA1c (<%6)
- Hipoglisemiden habersizlik
- Yoğun veya uzun süreli insülin tedavisi
- 75 yaş ve üstü hastalar
- Artmış glisemik değişkenlik
- Otonom nöropati
- Nefropati, kronik böbrek hastalığı
- Retinopati
- Kardiyovasküler hastalık
- Gastroparezi
- Düşük eğitim seviyesi, düşük gelir durumu

- Nörobilişsel bozukluklar, ciddi mental hastalık
- Enjeksiyon bölgesinde lipohipertrofi
- Ciddi hepatik disfonksiyon
- Malnütrisyon
- Alkol kullanımı
- Terminal hastalık
- Aşırı egzersiz
- Bağırsak rezeksiyonu içeren bariyatrik cerrahi
- Polifarmasi

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

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

12.4.3. | TEDAVİ VE KORUNMA

1. Bilinci açık ve yutabilen hasta

- 15-20 g glukoz (tercihen 3-4 glukoz tablet/jel, 4-5 kesme şeker veya 150-200 mL meyve suyu ya da limonata) oral yolla verilir.
- Çikolata, gofret gibi yağ içerikli ürünler kullanılmamalıdır.
- Hipoglisemik atak sonrası, hastanın öğün planında 1/2 sa. içinde yemek programı yoksa ek olarak 15-20 g kompleks KH alınmalıdır.
- Alfa glukozidaz inhibitörü kullanan hastalarda sukroz gibi karbohidratların parçalanması inhibe olduğundan saf glukoz tercih edilmelidir.

2. Çiğneme-yutma fonksiyonları bozulmuş, şuuru kapalı hasta

- Parenteral tedavi uygulanmalıdır.
- *Glukagon enjeksiyonu*: Tip 1 diyabetli hastalarda ağır hipoglisemi durumunda, hasta yakınları tarafından uygulanabilen 1 mg glukagon hayat kurtarıcı olabilir; iv, im, hatta sc uygulanabilir. Ancak SU'ya bağlı hipoglisemilerin tedavisinde, insülin sekresyonunu artıracığı için, glukagon enjeksiyonu yapılması uygun değildir. Glukagon ile tedavide alınacak yanıtın geçici olduğu unutulmamalıdır. Bu sebeple hastanın klinik tablosunun ağırlığına göre, glukagon yapıldıktan sonra dekstroz infüzyonu veya oral gıda alımı planlanmalıdır.
- Hastane koşullarında ise hastaya iv 10-25 g glukoz (%50 dekstroz 20-50 mL veya %20 dekstroz 50-150 mL veya %10 dekstroz 100-250 mL) uygulanır.
- SU grubu ilaçlara bağlı gelişen ve glukoz infüzyonu ile kontrol edilemeyen ciddi hipoglisemilerde, insülin sekresyonunu inhibe eden diazoksit veya oktreotidin dekstroz infüzyonu ile birlikte verilmesi yararlı olabilir.

3. Korunma

- Her hipoglisemik atak tedavi edildikten sonra nedenleri gözden geçirilmeli, gerekiyorsa eğitim tekrarlanmalıdır.
- Hipoglisemi riski yüksek olan veya sık hipoglisemi yaşayan hastalarda CGM kullanımı hipoglisemilerin önlenmesinde faydalı olabilir.
- Diyabetli hastalarda her ziyarette kognitif fonksiyonlar ve hipoglisemi riskini arttırabilecek faktörler değerlendirilmelidir.
- Özellikle uzun etkili klasik SU kullanımına bağlı hipoglisemi saptanan tip 2 diyabetli, yaşlı hastaların 24-72 sa. süreyle hastanede izlenmesi gerekir.
- *Hipoglisemi semptomlarını hissedememe (hypoglycemia unawareness):* Uzun süreli diyabet, sıkı glisemik kontrol, yoğun alkol alımı, tekrarlayan gece hipoglisemileri, hipogliseminin ön belirtilerini hissedememe durumuna yol açabilir. Bu sebeple çocuk ve yaşlı hastalarda, ileri evre nefropati ve otonom nöropati olgularında, sıkı glisemik kontrol hedeflerinden kaçınılmalıdır. Hipoglisemi semptomlarını hissedemeyen hastalarda glisemik kontrol birkaç hafta süre ile gevşetildiğinde sorun büyük ölçüde düzelmektedir.

TEMD ÖNERİLERİ

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

KAYNAKLAR

1. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1622-1630.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 6. Glycemic Goals, Hypoglycemia, and Hyperglycemic Crises: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 1 January 2026; 49 [Supplement_1]: S132–S149.
3. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S1–S325.
4. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, et al. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2016;39:1230–1240.
5. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240–1247.
6. Paluchamy T. Hypoglycemia: Essential Clinical Guidelines. In: Szablewski L, editor. *Blood Glucose Levels* [Internet]. London: IntechOpen; 2019 [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/69258> doi: 10.5772/intechopen.86994
7. Paty BW, Lanz K, Kendall DM, et al. Restored hypoglycemic counterregulation is stable in successful pancreas transplant recipients for up to 19 years after transplantation. *Transplantation* 2001;72:1103–1107.
8. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1384–95. 1:45[Supplement_1]:S83–S96.
9. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. *Arch Intern Med* 1990;150:589–593.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

13.1. | MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

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

Makrovasküler komplikasyonlar akut koroner sendrom (AKS), miyokard infarktüsü (Mİ) öyküsü, stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak (TİA) veya periferik arter hastalığı (PAH), aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) olarak kabul edilmektedir. Diyabetlilerde kalp yetersizliği (KY), KVH'den kaynaklanan önemli bir komplikasyondur. KY nedeniyle hastaneye yatış oranları, diyabetli kişilerde iki kat daha yüksektir. ASKVH ve KY, diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Ayrıca diyabetin maliyetini doğrudan ve dolaylı olarak artırmaktadır. Diyabetli hastalar için kardiyovasküler (KV) risk faktörlerinin kontrolü, ASKVH'nın önlenmesi veya geciktirilmesinde hayati öneme sahiptir. Özellikle, birden fazla risk faktörünün eş zamanlı olarak kontrol altına alınması, sağlık açısından büyük yararlar sağlamaktadır.

Diyabetli bireylerde KV açıdan takip ve tedavinin amaçları KV olay ve ölüm riskini ve KY gelişmesini veya ilerlemesini önlemektir.

13.1.1. | RİSK FAKTÖRLERİ

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

Kardiyoprotektif özelliklere sahip glukoz düşürücü ajanların uygun hasta gruplarında erken kullanımı ile glisemi kontrolü, kan basıncı (KB) kontrolü, lipid düzeylerinin yönetilmesi ve KV ve renal yararları gösterilmiş özel tedavi ajanlarının kullanılması diyabetli bireylerde global risk azaltılması için temel unsurlardır.

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

- Makrovasküler hastalık (sessiz Mİ, sessiz iskemi, PAH, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)
- Diğer hedef organ hasarı (özellikle nefropati ve retinopati)

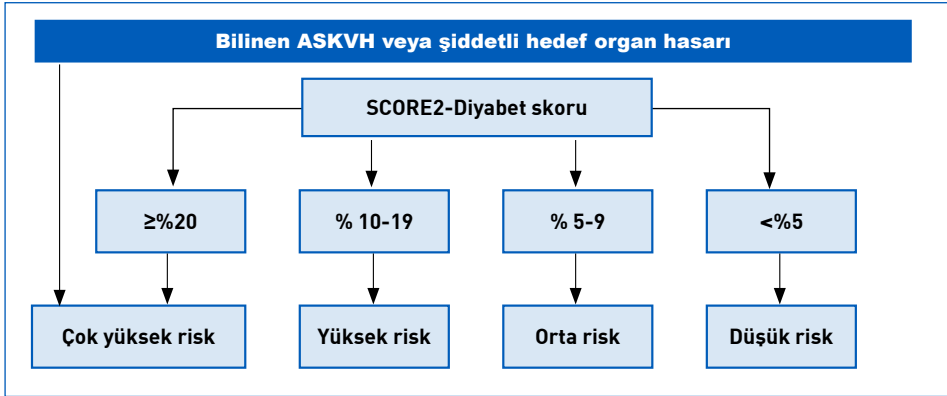
Diyabetli bir bireyde aşağıdakilerden birinin varlığı şiddetli hedef organ hasarı olarak tanımlanır:

1. Albüminüriden bağımsız olarak tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) $<45 \text{ mL/dk} / 1.73 \text{ m}^2$
 2. eGFR $45-59 \text{ mL/dk} / 1.73 \text{ m}^2$ ve mikroalbüminüri (idrar albümin-kreatinin oranı [AKO] $30-300 \text{ mg/g}$)
 3. Proteinüri (AKO $>300 \text{ mg/g}$)
 4. En az üç farklı mikrovasküler hastalık varlığı (albüminüri, retinopati ve nöropati)
- KVH açısından 3 veya daha fazla sayıda risk faktörü bulunması (yaş, HT, dislipidemi, obezite, sigara, ailede erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay)
 - >20 yıl tip 1 diyabet

Diyabet süresi 10 yıl veya üzerinde olup hedef organ hasarı olmayan ve herhangi bir ek KV risk faktörü olan hastalar KVH açısından **yüksek riskli** (10 yıllık KV ölüm riski %5-9) kabul edilmelidir.

Diyabet süresi 10 yıl altında olan ve herhangi bir risk faktörü olmayan 35 yaş altında tip 1 diyabetli veya 50 yaş altı tip 2 diyabetli hastalar KVH açısından **orta riskli** (10 yıllık KV ölüm riski %1-4) kabul edilmelidir.

2023 yılında SCORE2-Diyabet Çalışma Grubu, tip 2 diyabette KV risk gruplarının değerlendirilmesi için Türkiye'nin de içinde yer aldığı Avrupa popülasyonlarında, 40 yaşın üzerinde ve bilinen ASKVH öyküsü olmayan diyabetli bireylerde 10 yıllık KVH riski tahmin etmek için SCORE2-Diyabet'i geliştirmiştir. SCORE2-Diyabet skorlaması konvansiyonel KVH risk faktörlerinin yanı sıra diyabet ile ilgili spesifik bilgiler içermektedir. SCORE2-Diyabet; yaşanan bölgenin KVH riskini (çok yüksek, yüksek, orta ve düşük risk), hastanın cinsiyet, yaş, diyabet süresi, sigara, sistolik KB, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol, HbA1c, eGFR gibi özelliklerini dikkate alarak 10 yıllık KVH riskini hesaplamaya yönelik bir yöntemdir (Şekil 13.1).



ŞEKİL 13.1: Tip 2 Diyabetli hastalarda kardiyovasküler risk kategorileri

ESC Guidelines. European Heart Journal (2023) 44, 4043–4140'den modifiye edilmiştir.

13.1.2. | TARAMA VE TANI TESTLERİ

Laboratuvar

Uzun süreli diyabet öyküsü bulunan, hipertansiyonu veya obezitesi olan ya da albüminüri veya kronik böbrek hastalığı eşlik eden diyabetli bireylerde asemptomatik KY'nin erken dönemde saptanması amacıyla BNP veya NT-proBNP ölçümü ile tarama yapılması önerilir. Bu biyobelirteçlerin ölçümü, sol ventrikül disfonksiyonu veya erken evre KY'nin saptanmasına yardımcı olabilir.

Elektrokardiyografi (EKG)

Diyabetli hastalarda EKG takibinin önerilme amaçları sessiz Mİ'yi saptamak ve kalp hızında artış ve olası aritmileri değerlendirmektir. Diyabet tanısı konulduğunda bazal istirahat EKG'si çekilmesi ilerideki EKG'ler ile karşılaştırma yapılabilmesini ve sessiz Mİ'ye bağlı bulguların saptanabilmesini sağlar. Aşağıdaki durumlarda bazal EKG sonrası 1-2 yılda bir EKG çekiminin tekrarlanması önerilir.

- Yaş >40,
- Diyabet süresi >15 yıl ve yaş >30,
- Uç organ hasarı (mikro veya makrovasküler)
- Bir veya daha fazla KVH risk faktörü (sigara, HT, dislipidemi, ailede erken KVH öyküsü, KBH, obezite) olan hastalar.

Stres testi (Eforlu EKG)

Diyabet hastalarında şu durumlarda stres testi yapılmalıdır;

- İskemi veya infarktüs düşündürülen bazal EKG anormallikleri (Q dalgaları gibi), kardiyak semptomlar (açıklanamayan dispne, göğüste sıkıntı hissi, efor kapasitesinde azalma)
- Yarışmalı, yoğun sporlar yapacak asemptomatik diyabet hastaları
- Orta- yüksek riskli cerrahi girişim öncesi
- Daha önce sedanter olup, yoğun egzersiz programına başlayacak olan hastalar

Eşlik eden PAH inme ya da TİA hikayesi nedeniyle egzersiz testi yapılamıyorsa ya da bazal EKG'de anormallikler mevcutsa (sol dal bloğu ve ST/T değişiklikleri gibi) farmakolojik stres ekokardiyografi ya da farmakolojik stres nükleer görüntüleme önerilir.

Ekokardiyografi

Diyabetli bireylerde ekokardiyografi endikasyonları şunlardır;

- İstirahatte nefes darlığı ya da yakın zamanda efor kapasitesinde bozulma
- Hipervolemi bulguları varlığı (ödem, boyun venöz dolgunluğu)
- Anjinal yakınma varlığı
- EKG'de dinamik iskemik değişiklikler saptanması
- EKG'de aritmi saptanması
- Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY tanısı için
 - Kanda yüksek NT-proBNP varlığı ve aşağıdaki EKG kriterlerinden en az birinin saptanması durumunda

- Sol ventrikül hipertrofisi kriterleri
- Atrial dilatasyon bulguları
- Sinüzal taşikardi varlığı

13.1.3. | KORONER ARTER HASTALIĞI

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), 'Diyabetlilerde Standart Bakım Kılavuzu'nda, KV sonlanımlarda düzelmeye sağlayamayacağı için, aterosklerotik KV risk faktörleri tedavi edildiği sürece, asemptomatik diyabetli bireylerde KAH açısından tarama yapılmasını önermemektedir. Benzer şekilde ESC'de 2023 raporunda asemptomatik hastalarda KAH için rutin tarama önermemektedir. Hastanın sistem sorgulamasında kardiyak soruna ilişkin şikayetlerinin (anjina, nefes darlığı, efor intoleransı, aritmi, presenkop, senkop) olması, karotid arter üzerinde üfürüm duyulması, geçirilmiş TIA öyküsü veya intermitan klodikasyon olması ya da istirahat EKG'sinde anormallikler bulunması (Q dalgaları gibi) KAH açısından araştırılmayı gerektirir.

KAH açısından yüksek riskli kişilerin belirlenmesi için yapılacak değerlendirmelerde, KV yükü (dispne, göğüs ağrısı), yaşam tarzı düzensizliği (sigara, sedanter yaşam, dengesiz beslenme), uzun diyabet süresi, impotans öyküsü, abdominal obezite, lipid profili, KB değeri, PAH ve retinopati varlığı, glisemik kontrol derecesi, EKG, sabah ilk idrarda AKO ve eGFR dikkate alınmalıdır.

Diyabetli hastalarda KAH taraması istirahat EKG'si ile yapılmalıdır. Asemptomatik DM hastalarında EKG dışındaki girişimsel olan veya olmayan görüntüleme yöntemleriyle rutin KAH taraması önerilmez. İhtiyaç varsa, farmakolojik stres ekokardiyografi, koroner arter kalsiyum skorlama, nükleer görüntüleme gibi daha ileri tetkikler hastanın izlendiği merkezin imkanlarına ve hastanın klinik durumuna göre planlanır.

Klinik tablo

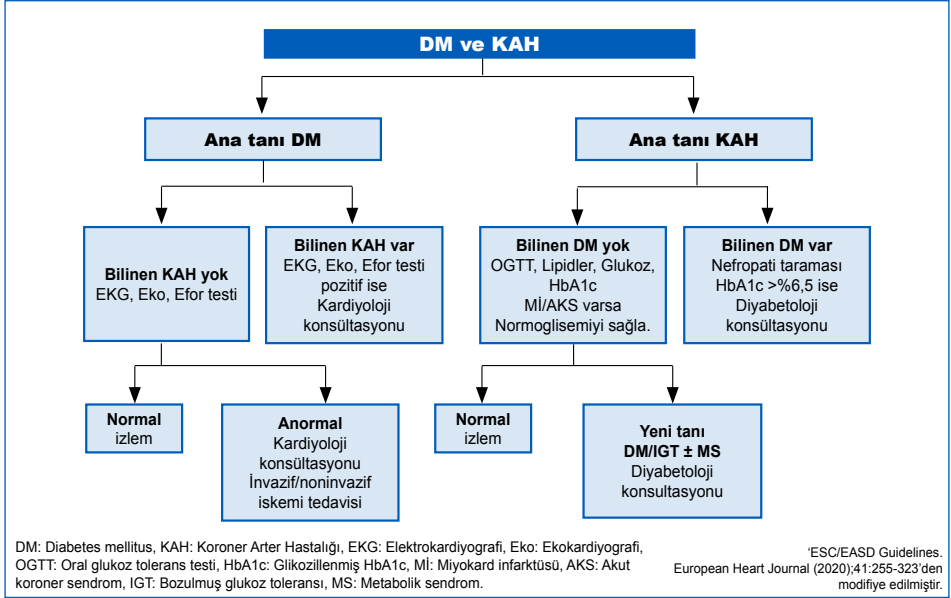
Hastalarda aşağıdaki klinik özelliklerin birkaçı bir arada bulunabilir:

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

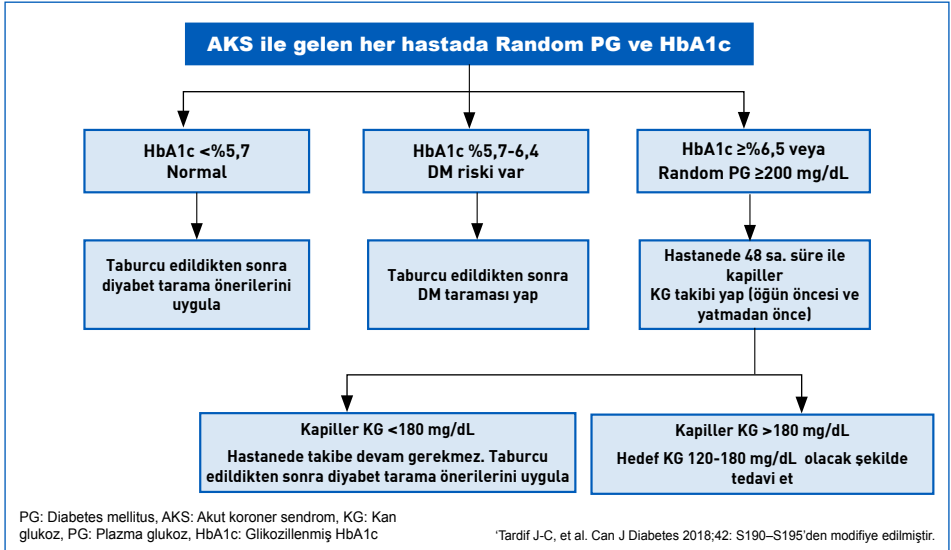
AKS nedeniyle yoğun bakım ünitelerine başvuran KAH hastalarının yarısından çoğunda BGT veya yeni diyabet saptanmaktadır. Diyabet veya KAH olan hastalarda diğerinin araştırılması sırasında izlenecek algoritma Şekil 13.2'de görülmektedir.

Bilinen diyabeti olmayan ve AKS belirtileri ile başvuran hastaların bir kısmında başlangıçta stres hiperglisemisi mevcut olabilir. Bu hastalarda hiperglisemi birkaç gün içinde gerileyebilir. Bu sebeple AKS ön tanısı ile acil kliniğe veya hastaneye başvuran her hastada random PG ve HbA1c ölçülmelidir. Şekil 13.3'te gösterildiği gibi:

- HbA1c <%5,7 ve yoğun bakım ya da hastane izleminde PG düzeyleri normal sınırlarda bulunan hastalar hastaneden taburcu olduktan sonra rutin diyabet tarama önerilerine göre izlenmelidir.



ŞEKİL 13.2: Diyabet ve koroner arter hastalığı hastalarında araştırma algoritması



ŞEKİL 13.3: Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda tip 2 diyabet araştırması algoritması

- HbA1c %5,7-6,4 aralığında olan hastalara, taburcu edildikten sonra diyabet taraması yapılmalı ve diyabet açısından riskli bulunmayanlar rutin diyabet tarama programına göre takip edilmelidir.

- HbA1c \geq 6,5 veya random PG \geq 200 mg/dL bulunan hastalarda, 2 gün boyunca her öğün öncesi ve gece yatma zamanında olmak üzere kapiller kan glukoz takipleri yapılmalıdır.
- Kapiller glukoz sonuçları tümüyle $<$ 180 mg/dL olan hastalarda rutin diyabet tarama programına uygun hareket edilmelidir.
- Kapiller glukoz düzeyleri $>$ 180 mg/dL olan hastaların hedef PG düzeyleri 120-180 mg/dL olacak şekilde uygun tedavi verilmelidir.

13.1.4. | **KALP YETERSİZLİĞİ**

KY, kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel anormallikleri sonucu gelişen klinik bir sendromdur. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (LVEF) göre düşük ejeksiyon fraksiyonlu (LVEF \leq %40), korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (LVEF \geq %50) ve hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu (LVEF %41-49) olarak sınıflandırılır, ancak sadece ejeksiyon fraksiyonuna göre değerlendirme yapılmaması gerektiği bilinmelidir. Ciddi KY olan hastaların önemli bir kısmında ejeksiyon fraksiyonu normal olabilir.

KY diyabetli bireylerde ortaya çıkan ilk KV komplikasyon olabilir. Veriler diyabetli bireylerde HT, koroner kalp hastalığı veya kalp kapak hastalığı olmasa bile KY'nin gelişebileceğini ve bu nedenle bu hassas popülasyonda majör bir KV komplikasyonu temsil ettiğini ileri sürmektedir. Diyabetli hastalarda hem düşük hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Tip 2 diyabetlilerin %40'ında KY olduğu ve diyabetin KY riskini erkeklerde 2 kat, kadınlarda 5 kat artırdığı gösterilmiştir. Akut veya kronik şeklinde karşımıza çıkabilir. Diyabet varlığı KY nedeniyle hastaneye yatış riskini, hastanede kalma süresini ve mortaliteyi artıran bir durumdur.

Diyabet süresi, insülin kullanımı, kötü glisemik kontrol, obezite, mikroalbuminüri, KBH, iskemik kalp hastalığı ve PAH KY gelişimini etkileyen faktörlerdir. Diyabetli hastalarda KY, HT ve KAH ile ilişkili olabileceği gibi belirli bir neden olmadan da gelişebilir (diyabetik kardiyomyopati).

Diyabetli bireylerde asemptomatik KY'nin saptanması ve klinik KY'nin önlenmesi için hem ADA hem de Avrupa kılavuzu KY belirti ve bulguları olanlarda öncelikle EKG çekilmesini önermektedir. Anormal EKG'si olanlarda ise öncelikle BNP ve NT-proBNP ölçümü ile diyabetli yetişkinlerin taranması önerilmektedir. Anormal değerler için biyobelirteç eşiği, BNP düzeyinin \geq 35 pg/mL ve NT-proBNP \geq 125 pg/mL olmasıdır. Ancak değerlendirme sırasında KBH, pulmoner HT, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apne sendromu, SVH, atriyal fibrilasyon (AF) ve anemi durumunda bu belirteçlerin artabileceği, obezitede ise azalabileceği gözönünde bulundurulmalıdır. Diyabetli ve anormal natriüretik peptid düzeyleri olan asemptomatik bireylerde, bir sonraki basamakta KY'yi tanımlamak için ekokardiyografi yapılması önerilmektedir.

Diyabetli hastalarda KY riskini azaltmak için KB optimizasyonu, yaşam tarzı değişikliği, istirahat halinde EKG çekilmesi, rutin mikroalbuminüri ve eGFR ölçümü, KB kontrolü için renin anjiyotensin aldosteron sistem blokajı, obezitenin önlenmesi/tedavisi önerilmektedir.

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY olan hastalarda ACE-İ, ARB, beta bloker, mineralokortikoid reseptör antagonisti, direk sinüs nod inhibitörleri (ivabradin), sacubitril/valsartan tedavilerinin KV olay sıklığını azalttığı bilinmektedir. Son yıllarda SGLT2 İ'lerinin KY nedeniyle hastaneye yatışı ve majör KV olay riskini azalttıklarının gösterilmesi üzerine hem KV olay riski olan hem de hafif düşük /düşük ejeksiyon fraksiyonu olan diyabetli

hastalarda bu grup ilaçların kullanılması önerilmektedir.

KY olan diyabetli bireylerde glisemik kontrolün sağlanması için kontrendikasyon yoksa seçilecek farmakolojik ajanlar arasında;

KY nedenli hospitalizasyon riskini azaltan SGLT2 İ'leri ilk seçenek,

Hospitalizasyon riski için nötral etkili olan glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogları (GLP-1 RA) (lixisenatid, liraglutid, semaglutid, exenatid-LAR, dulaglutid, efpeglenatid), Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4 İ) (sitagliptin ve linagliptin), metformin ve bazal insülinler (glarjin ve degludec) ise ikinci seçenek olarak önerilmektedir.

Tip 2 diyabet, obezite ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (HFpEF) bulunan erişkinlerde tedavi planına, KY semptomlarını azaltmada yararı gösterilmiş bir GLP-1 reseptör agonisti (GLP-1 RA) veya çift etkili GIP/GLP-1 reseptör agonisti dahil edilebilir.

13.1.5. | ATRIAL FİBRİLASYON

Epidemiyolojik çalışmalar hem diyabet hem de diyabet süresinin yüksek AF riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Diyabetli bireylerde her yıl AF riskinde %3 risk artışı ortaya çıkmaktadır. Diyabet ve AF birlikteliği, KV prognozu kötüleştirmekte ve tüm nedenlere bağlı ölüm, KV ölüm, inme, renal hastalık ve KY riskini oldukça artırmaktadır. Bu nedenle AF diyabetli bireylerde olumsuz sonuçların bir belirteci olarak görülmeli ve asemptomatik bireyler taranmalıdır. Asemptomatik (sessiz) AF'nin tespiti için, 65 yaş ve üzeri tüm diyabetli bireyler ve risk faktörü olan <65 yaş olan diyabetliler nabız palpe edilerek veya EKG ile yılda bir AF açısından taranmalıdır.

13.1.6. | DİYABETLİ HASTADA KARDİYOVASKÜLER KORUMA

Diyabet hastalarında KAH'da primer ve sekonder korunmaya yönelik genel yaklaşım biçimi aşağıda özetlenmiştir:

Yaşam tarzı değişimi

Bu hastalarda vücut ağırlığı için hedef belirlenmeli; hastaların bu hedefe ulaşmaları ve sürdürmeleri için sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişimi programlarını uygulamaları sağlanmalıdır.

Glisemik kontrol

- Asemptomatik hastalarda, 10 yıllık KVH risk durumuna göre uygun tedavi yapılmalıdır.
- KAH riski olan diyabetli hastalarda, optimal glisemik kontrol (HbA1c < %7) hedeflerinin sağlanmasına çalışılmalıdır. Ancak, ACCORD, ADVANCE ve VADT gibi çalışmaların sonuçları, tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrolün makrovasküler olay riskini azaltmadığını, aksine ciddi hipoglisemi riskindeki artışa bağlı olarak makrovasküler olay ve mortalite riskini artırabileceğini ortaya koymuştur. Bu sebeple, özellikle ileri yaşta, diyabet süresi uzun olan, komorbiditeleri ve hipoglisemi riski yüksek olan tip 2 diyabetlilerde daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.

Kan Basıncı Kontrolü

KB her rutin klinik vizitte veya en az 6 ayda bir ölçülmelidir. Güvenli bir şekilde sağlanabiliyorsa, tedavi altındaki KB hedefi <130/80 mmHg olmalıdır. Kardiyovasküler hastalık veya KBH açısından yüksek riskli bireylerde, tolere edilebiliyorsa bireysel fayda

zarar değerlendirmesine göre sistolik KB<120 mmHg hedeflenmesi düşünülebilir. KB kontrolü Bölüm 16´da anlatılmıştır.

Statin tedavisi

Statin tedavisi Bölüm 17´de anlatılmıştır.

Anti-agregan tedavi

Primer koruma;

Son yıllarda aspirinin diyabetli hastalarda primer korumada yararı ile ilgili çelişkili sonuçlar alınmıştır. Ayrıca özellikle gastrointestinal kanama olmak üzere majör kanama riskinde artış ile ilişkili olduğu da bilinmektedir. Bu nedenlerle;

- KVH riski orta derecede (10 yıllık KV olay riski <%5) olan kişilerde aspirin önerilmez.
- KVH riski yüksek (10 yıllık KV risk %5-10) ve çok yüksek (10 yıllık KV risk >%10) olan diyabetli hastalarda, primer koruma amacı ile aspirin (75-150 mg) verilmesi düşünülebilir.

Sekonder koruma;

- Diyabeti ve ASKVH olanlarda sekonder koruma amacı ile aspirin (75-150 mg) verilmelidir.
- Aspirine alerjisi olan kişilerde klopidogrel (75 mg) kullanılabilir.
- AKS geçirmiş kişilerde aspirin ve klopidogrel, 1-2 yıl kadar birlikte kullanılabilir.
- Önceden koroner girişimi olan, yüksek iskemik riskli ve düşük kanama riskli hastalarda major KV risk önlenmesi için dual tedavinin uzun süre kullanılması düşünülebilir.
- Stabil KAH veya PAH´da kanama riski düşük ise aspirin ve düşük-doç rivaroksaban kombinasyonu tedavisi düşünülmelidir.

13.1.7 | DİYABETLİ HASTALARDA KARDİYOLOJİ KONSÜLTASYONU İSTENMESİ GEREKEN DURUMLAR

- Tipik veya atipik kardiyak belirtiler (açıklanamayan dispne, göğüste sıkıntı)
- Yakın zamanda efor kapasitesinde azalma, anormal istirahat EKG´sı
- Damar hastalığı öyküsü, veya belirti ve bulguları (TİA, inme, periferik damar hastalığı, öyküsü, klodikasyon, karotis arterde üfürüm vb)
- Daha önce sedanter yaşayan ve yüksek KV riski olan bir hastanın yoğun egzersiz programına alınmasından önce
- Çarpıntı varlığında olası aritmileri saptamak amacıyla kardiyoloji konsültasyonu istenmelidir.

13.1.8 | ANTI-HİPERGLİSEMİK İLAÇLAR VE KARDİOVASKÜLER GÜVENLİK

2007 yılında tiazolidindion (TZD) grubu ilaçlardan rosiglitazonun KV olay ve KV lm riskini artırdığına yönelik meta-analizlerin yayımlanmasından sonra, 2008 yılından beri, FDA ve EMA tarafından diyabet tedavisinde kullanılacak yeni ilaçların randomize-kontrollü, uzun süreli KV güvenlik çalışmalarının yapılması istenmektedir. Bu doğrultuda biriken veriler, tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan bazı yeni ilaçların KV koruma bakımından olumlu

etkilerini göstermiş ve bu nedenle özellikle yüksek riskli hastaların tedavisinde öncelikli seçilmelerine yol açmıştır. Bunun da ötesinde, SGLT2 İ grubundan bazı ilaçlar, KY olan nondiyabetik hastalarda endikasyon almıştır.

Bu konu ayrıntılı olarak Bölüm 9’da anlatılmıştır.

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Diyabet komplikasyonlarının önlenmesinde öncelik, kapsamlı ve çok yönlü bir yaklaşım ile KV riskin azaltılmasına verilmelidir (Tüm diyabetli hastalar için: D, 40 yaş üzeri, albuminürisi bulunan tip 2 diyabetli hastalar için: A).
2. Tip 2 diyabette primer ve sekonder KVH riskini azaltmak için aşağıdaki yaklaşım benimsenmelidir (A)
 - Yaşam tarzı değişimi (sağlıklı kiloya ulaşılması ve bunun sürdürülmesi, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması) (A).
 - Optimal KB kontrolü. Güvenli bir şekilde sağlanabiliyorsa, tedavi altındaki KB hedefi <130/80 mmHg olmalıdır. Kardiyovasküler hastalık veya KBH riski yüksek olan bireylerde, tolere edilebiliyorsa bireysel fayda zarar değerlendirmesine göre sistolik KB <120 mmHg hedeflenmesi düşünülebilir (A).
 - Optimal glisemik kontrol
 - KV risk değerlendirmesine göre statin tedavisi
 - Endikasyon varsa anti-agregan kullanımı
3. Aşağıdaki özellikleri olan diyabetli hastalarda istirahat EKG’si çekilmeli ve 1-2 yılda bir tekrarlanmalıdır (D):
 - Yaş >40,
 - Diyabet süresi >15 yıl ve yaş >30,
 - Uç organ hasarı (mikro veya makrovasküler)
 - Bir veya daha fazla KVH risk faktörü (sigara, HT, dislipidemi, ailede erken yaşta KVH öyküsü, KBH, obezite) olan hastalar.
4. Aşağıdaki durumlarda kardiyoloji konsültasyonu yapılmalıdır
 - Tipik veya atipik kardiyak belirtiler (açıklanamayan dispne, göğüs sıkıntısı)
 - Yakın zamanda efor kapasitesinde azalma, anormal istirahat EKG’si
 - Damar hastalığı öyküsü, veya belirti ve bulguları (TİA, inme, periferik damar hastalığı öyküsü, klodikasyon, karotis arterde üfürüm vb)
 - Daha önce sedanter yaşayan ve yüksek KV riski olan bir hastanın yoğun egzersiz programına alınmasından önce
 - Çarpıntı varlığında olası aritmileri saptamak amacıyla
5. KV açıdan yüksek riskli kabul edilen diyabetli hastalar, vasküler koruma için uygun görülen dozlarda ACE-İ veya ARB kullanılmalıdır (vasküler hastalığı bulunan hastalar için: A, diğer yüksek riskli hastalar için: B)
6. MI geçirmiş hastalarda beta blokerlere olaydan sonra 3 yıl devam edilmelidir (B). Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY olan hastalar, kontrendikasyon yoksa beta bloker ile tedavi edilmelidir (A).
7. Stabil KY olan tip 2 diyabetli hastalarda metformin, GFR >30 mL/min/1,73 m² olduğu sürece devam edilmeli, ancak anstabil veya hospitalize olmuş hastalarda kesilmelidir. (B)

8. Stabil KV hastalığı bulunan diyabetli kişilere düşük doz aspirin (75-150 mg/gün) verilebilir (A). ASKVH ve belgelenmiş aspirin alerjisi olan kişiler için klopidoğrel (75 mg/gün) kullanılmalıdır (B). KV olaylara karşı primer koruma amacı ile anti-trombosit tedavi uygulanması kararı bireyselleştirilmelidir (D).
9. KVH olan tip 2 diyabetli hastalarda kontrendikasyon yoksa, SGLT2 İ ve GLP-1 RA grubundan KV güvenilirliği kanıtlanmış antihiperglisemik ilaçlar tercih edilmelidir (A). SGLT2 İ grubu ilaçların KY için hastaneye yatış riskini azalttığı gösterilmiştir, KY riski bulunan hastalarda tercih edilebilir (A).
10. Tip 2 diyabet, obezite ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (HFpEF) bulunan erişkinlerde, KY semptomlarını azaltmada yararı gösterilmiş dual etkili GIP/GLP-1 reseptör agonisti veya GLP-1 reseptör agonisti tercih edilebilir (A).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S216-S245. doi: 10.2337/dc26-S010. PMID: 41358899; PMCID: PMC12690187.
2. Bacci S, Vilella M, Vilella A, et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. *Eur J Endocrinol* 2002;147:649-654.
3. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36.
4. Ceriello A, Catrinou D, Chandramouli C, et al; D&CVD EASD Study Group. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):218.
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group . 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
6. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
7. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2025;152:e114-e218
8. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al.; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024;390:1394-1407
9. Lie'vre MM, Moulin P, Thivolet C, et al; DYNAMIT investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and metaanalysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011;12:23.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4-131.
12. Nikolaus M, Massimo F, Katharina S, et al. ESC Scientific Document Group . 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 39, 14 October 2023, Pages 4043-4140.
13. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al.; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2025;392:427-437
14. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018;392:477-486.
15. Shaw JA, Cooper ME. Contemporary Management of Heart Failure in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43 (12): 2895-2903.
16. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-185.
17. Sonmez A, Ozdogan O, Arici M, et al. Turk J Endocrinol Metab. Consensus Statement of Endocrinology, Cardiology, and Nephrology (ENCARNE) Experts on Prevention, Diagnosis, and Management of Cardiovascular and Renal Complications of Diabetes. 2021; 25: 392-411. DOI: 10.25179/tjem.2021-85173
18. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-1961.
19. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004;25:543-550.

13.1.8. | PERİFERİK ARTER HASTALIĞI

PAH, aorta, koroner arterler ve intrakranial arterler dışındaki tüm arterleri etkileyen durumlar olarak tanımlanır. Diyabetli hastalarda PAH riski 2 kat artmıştır.

Karotid arter hastalığı olan diyabetli hastalarda tanı ve tedavi diyabeti olmayan hastalarla benzerdir.

Alt ekstremitte arteriyel hastalığı diyabetin sık görülen bir vasküler komplikasyonudur.

Klinik bulgular progresif daralmaya bağlı intermitan klodikasyon, istirahatte ağrı, ülserasyon ve gangrenidir.

Periferik arter hastalığı tarama ve tanı

- Diyabetli hastalarda yılda bir hikaye, semptom değerlendirme ve nöropati muayenesi ile alt ekstremitte arteriyel hastalık taraması yapılmalıdır.

- Alt ekstremitte arteriyel hastalık taraması için ayak bileği-brakial basınç indeksi (ABİ) kullanılmaktadır.

- Tipik veya atipik alt ekstremitte semptomları olan hastalarda ilk basamakta bu yöntem önerilir.

- Semptomu olmayan diyabetli hastalarda ABİ ile tarama yapılması tartışmalıdır. 50 yaş üstü tüm diyabetlilerde ve 50 yaş altında olup PAH için ek risk faktörü (sigara, HT, dislipidemi, diyabet süresi >10 yıl) olanlarda semptom olmasa da ABİ ile tarama öneren ekoller olmakla birlikte tedavi ve klinik sonuçları üzerinde etkisi olmadığı için rutin kullanımını önermeyen ekoller de vardır

- ABİ ≤ 0.90 olması alt ekstremitte arteriyel hastalık düşündürür. Bununla birlikte diyabetli hastalarda tanılabilir değerin daha düşük olduğu bilinmelidir. Medial kalsinozis (ABI >1,40) nedeniyle ABİ ölçümü zor olabilir; bu durumda, ayak bileği arterlerinin duplex US analizi veya ayak başparmağı-brakial indeksi (toe-brachial index: TBI) gibi diğer testler PAH tanısı için faydalı olabilir çünkü medial kalsinozis dijital arterleri çok az etkiler. TBI <0,70 olması alt ekstremitte arteriyel hastalığı için tanısaldır.

- Aralıklı klodikasyonu olan hastalarda yürüme mesafesinin değerlendirilmesinde koşu bandı testi faydalıdır.

Periferik arter hastalığı tedavi

Diyabetli hastalarda alt ekstremitte arteriyel hastalığa yaklaşım ve medikal tedavi genel popülasyonla benzerdir. Bu yaklaşımlar;

- Sigaranın bırakılması
- Diyet ve egzersiz
- Antiplatelet tedavi
- KB kontrolü
- Glisemik kontrol
- Lipid düşürücü tedaviler.
- Ciddi kanama riski olan hastalar dışında düşük doz rivaroksaban ve aspirin düşünülebilir.

İntermitan klodikasyonu olan hastalar egzersiz programına alınmalıdır. Düzenli yoğun egzersiz yürüme mesafesini iyileştirdiğinden, aralıklı klodikasyonu olan hastalara egzersiz eğitim programlarına (30-45 dk., haftada en az üç kez) katılmaları önerilmektedir.

Kronik iskemi varsa revaskülarizasyon düşünülmelidir. Revaskülarizasyon öncesi doppler ultrasonografi, BT, MR anjiyografi veya konvansiyonel anjiyografi ile damar yapısı değerlendirilmelidir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Diyabetli hastalarda PAH sıklığı artmıştır ve daha yaygın ve ciddi tutulum ile prezente olur.
2. Diyabetli hastalar en az yılda bir kez hikaye, semptom, nabız ve nöropati muayenesi ile alt ekstremitte arteryel hastalık açısından taranmalıdır (C).
3. Tipik veya atipik alt ekstremitte semptomları olan diyabetli hastalarda arteryel hastalık taraması için ankle-brakial indeks kullanılır.
4. Semptomu olmayan diyabetli hastalarda 50 yaş üstünde ve 50 yaş altı olup ek PAH risk faktörü olanlarda ankle-brakial indeks ile tarama yapılabilir.
5. Diyabetli hastalarda karotid arter hastalığı ve alt ekstremitte arteryel hastalığa yaklaşım genel popülasyonla benzer şekilde risk azaltılması (sigaranın bırakılması, antiplatelet tedavi, KB kontrolü, kan glukoz kontrolü, statin tedavisi) ve gerektiğinde revaskülarizasyondur.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S216–S245.
2. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet 2013; 382:1329.
3. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2017; 69:e71.
4. Hinchliffe RJ, Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020;36(51):e3276.
5. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for peripheral artery disease and cardiovascular disease risk assessment with the ankle-brachial index in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2013; 159:342.

13.2. | MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Kronik hiperglisemi, mikrovasküler komplikasyonlar açısından en önemli risk faktörüdür. Glisemik kontrolün optimize edilmesi, diyabette mikrovasküler hastalığın önlenmesi veya geciktirilmesi açısından önemli etkiye sahiptir. Tip 1 diyabetli bireylerde yapılan Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) çalışmasında, yoğun tedavi (HbA1c %7 [53 mmol/mol]) ile konvansiyonel tedavi (HbA1c %9 [75 mmol/mol]) karşılaştırıldığında mikrovasküler komplikasyonlar üzerindeki erken faydalı etkilerin, EDIC takip döneminde iki grubun HbA1c düzeyleri eşitlendikten sonra bile yaklaşık 10 yıl boyunca devam ettiği gösterilmiştir. Bu etki metabolik hafıza olarak adlandırılan bir kavramı ortaya koymaktadır.

13.2.1. | RETİNOPATİ

Diyabetik retinopati vasküler bir komplikasyon olup, diyabet süresi ve glisemik kontrol ile ilişkilidir. Ek risk faktörleri; HT, dislipidemi, gebelik gelişimi, diyabet ilişkili nefropati ve nöropati varlığıdır.

Gelişmiş ülkelerde, 20-74 yaş grubunda en önemli körlük nedenidir. Diyabetlilerde; glokom, katarakt gibi diğer göz problemleri daha erken ve oldukça sık görülür. Prospektif randomize

çalışmalarda; yoğun diyabet tedavisiyle normale yakın glisemi düzeyiyle, diyabetik retinopatinin önlenemediği veya geciktirilemediği gösterilmiştir.

Tarama

- Tip 1 diyabetli hastalarda (10 yaş veya üzeri) retinopati taraması, tanıdan 5 yıl sonra başlayarak yılda bir yapılmalıdır. Hastaların büyük çoğunluğunda; tanıdan 15- 20 yıl sonra çeşitli derecelerde diyabetik retinopati görülebilir.
- Tip 2 diyabetlilerde, tanıda retinopati taraması yapılmalı; başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normalse, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse, takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir.
- Gebelik planlayan veya gebe olan tip 1 veya tip 2 diyabetli kadınlarda, kapsamlı bir görme ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Muayene her trimesterde tekrarlanmalı ve retinopatinin derecesine göre postpartum en az bir yıl takip edilmelidir.
- Gestasyonel diyabetli kadınlarda; gebelik süresince diyabetik retinopati gelişme riski görülmez ve göz muayenesi gerekli değildir.
- Bazı ülkelerde eğitilmiş kişilerce çekilen retinal fotoğrafların göz hastalıkları uzmanları tarafından değerlendirilmesi şeklinde uzaktan tarama yapılmaktadır. Bu yöntemin diyabetik retinopati taraması için uygun olduğu ve ulaşılabilirliği artırdığı belirtilse de ülkemizde böyle bir uygulama yaygın değildir.

Klinik değerlendirme

Dilate edilmiş pupillalarda, indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirilir. Diyabetik retinopati klinik olarak 2 evrede incelenir.

1. *Non-proliferatif retinopati*: Mikroanevrizmalar, sert eksüdalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)
2. *Proliferatif retinopati*: Patolojik preretinal neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, fragil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir. Erken, orta risk ve şiddetli olarak derecelendirilebilir. Erken evreden, yüksek riskli evrelere ilerlemesinin 5 yıllık riski %75'tir.

Diyabetik retinopatinin bir diğer önemli klinik bulgusu maküla ödemidir. Maküla ödemi, kan-retina bariyerinde bozulma nedeniyle makülada diffüz veya fokal vasküler sızma görülmesidir. Sıvının nöral retinaya sızması anormal retinal kalınlık ve çoğunlukla makülada ödeme neden olur. Diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde görülebilir ve görme keskinliğinde azalmaya yol açar.

Maküla ödemi, proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom diyabetik retinopatide en önemli görme kaybı nedenleridir.

Erişkin diyabetlilerde diyabetik retinopati değerlendirmesi Tablo 13.1'de özetlenmiştir.

Korunma ve tedavi

Glisemi kontrolü: Optimal glisemik kontrolün sağlanması, diyabetik retinopati riskini azaltır veya retinopati gelişim sürecini yavaşlatır ancak HbA1c'deki hızlı azalmalar retinopatinin başlangıçta kötüleşmesiyle ilişkilendirilebileceğinden, glukoz düşürücü

tedaviler yoğunlaştırılırken retinopati durumu değerlendirilmelidir. Bazı randomize kontrollü çalışmalar, GLP-1 RA kullanımının, retinopatinin kötüleşme riskinde artış, nonarteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION), yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile ilişkili olabileceğini bildirmekte olup mevcut veriler sınırlıdır ve daha uzun takipli ek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Retinopati durumunun; GLP-1 RA kullanımı öncesi değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Kan basıncı kontrolü: Retinopati riskini azaltmak veya gelişim sürecini yavaşlatmak için optimal KB kontrolü sağlanmalıdır. Ancak, sistolik KB'nin 120 mmHg düzeylerinden daha aşağıya indirilmesinin ek yarar sağlamadığı gösterilmiştir.

TABLO 13.1: Tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik retinopati değerlendirmesi

Rutin izlem yöntemleri	Oftalmoloji uzmanına sevk	Acil oftalmoloji konsültasyonu
<p>Göz dibi incelemesi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tanı sırasında - Daha sonra yılda bir kez • Rutin görme keskinliği testleri • Eğitilmiş personel tarafından uygun cihaz ile çekilecek retina fotoğrafı ile de takip yapılabilir. 	<p>I. Makülopati bulguları varsa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fovea merkezinden bir disk çapı mesafede eksüda veya retina kalınlaşması - Maküla içinde halka şeklinde veya grup eksüdalar bulunması* - Fovea merkezinden bir disk çapı mesafede anevrizma veya kanama nedeniyle en iyi görme keskinliğinin 6/12 veya daha düşük bulunması <p>II. Ciddi nonproliferatif retinopati bulguları varsa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Venöz boncuklanma - Venöz halka veya reduplikasyon- İntraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) - Çok sayıda derin, yuvarlak veya leke şeklinde kanamalar <p>III. Görme keskinliğinde açıklanamayan azalma olması</p>	<p>Aşağıdaki durumlarda oftalmolog tarafından acil muayene gerekir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ani görme kaybı - Rubeosis iridis - Proliferatif retinopati bulguları - Pre-retinal ve vitreus kanaması - Retina dekolmanı - Yeni damar oluşumları

*Burada merkezi fovea olan ve çapı optik diskin temporal kenarı ile fovea arasında olan daire maküla olarak tanımlanmıştır.

Lipid düşürücü tedavi: Lipid düzeyleri yüksek hastalar, retinopati açısından yüksek risklidir. Lipid düzeylerinin kontrol altında tutulması diyabetik retinopatinin gelişimini veya hastalığın ilerlemesini azaltır. Peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR)-alfa agonisti olan fenofibrat, retinopatili hastalarda progresyonu yavaşlatır. Bu nedenle retinopatili olan diyabetli hastalarda statin tedavisine ek olarak fenofibrat kullanılabilir. Statin kullanımıyla, diyabetik maküla ödemi riskinin azaldığı saptanmıştır.

Yaşam tarzı değişiklikleri: Diyabetik retinopati insidansını veya ilerleme hızını azaltabilir. Düzenli egzersiz ve artmış fiziksel aktivite retinopatili hastalarda; valsava manevrasıyla sonuçlanan aktiviteler sırasında vitreus hemorajisinin gelişebileceği unutulmamalıdır.

Uyku apnesi, artmış retinopati ile ilişkilidir. Obstrüktif uyku apnesinin tedavisiyle; retinopatinin gelişme riski ve ilerleme hızı yavaşlatılabilir. KBH olan vakalarda, hemodiyaliz ve periton diyalizi başladığında; volüm ve üremik durumun tedavisiyle, diyabetik maküla ödeminin azaldığı gösterilmiştir. Maküla ödemi olan diyabetik hastalarda TZD'ler kullanılmamalıdır.

Proliferatif retinopatide; lazer fotokoagülasyon, vitrektomi ve anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) gibi tedaviler uygulanmalıdır. Non-proliferatif retinopatide; anti-VEGF tedavisi, retinal vaskülarizasyon gelişimini azaltmıştır. Ancak, görme ile ilişkili sonuçlarda iyileşme olmadığı gösterilmiştir. Diyabetik maküler ödemin tedavisinde, anti-

VEGF ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Bu sebeple, maküla ödemi olan diyabetli hastalarda, monoterapi ya da lazer ile kombine intravitreal anti-VEGF kullanılması standart tedavi olarak önerilmektedir. Maküler fokal/grid fotokoagülasyon ve intravitreal kortikosteroid enjeksiyonları, anti-VEGF kullanımı uygun olmayan kişilerde veya kullanılmasına rağmen inatçı diyabetik maküla ödemi olan kişilerde tercih edilen tedavilerdir. Fovea santralini etkileyen diyabetik maküla ödemi tedavisinde kullanılan anti-VEGF'ler; bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, brolucizumab ve faricimabtır. Ancak, diyabetik gebelerde; fetüste vasküler yapıda risk oluşturabilmesi nedeniyle önerilmez.

Retinal kanama riskini artırmadığından proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda primer/sekonder KV koruma için aspirin kullanılmasında bir sakınca yoktur.

TEM D ÖNERİLERİ

1. Optimal glisemik kontrol, retinopati riskini veya ilerleme hızını azaltır (A).
2. Optimum KB ve serum lipid kontrolü; retinopati riskini veya ilerleme hızını azaltır (A).
3. Tip 1 diyabetlilerde, tanıdan 5 yıl sonra (B), tip 2 diyabetlilerde tanıda, oftalmolog tarafından retinopati taraması başlatılmalı ve yılda bir kontrol yapılmalıdır (B).
4. İki yıl arka arkaya retinopati görülmeyen ve iyi glisemik kontrolü olan hastalarda tarama aralığı 1-2 yılda bir olabilir(B).
5. Diyabetik retinopatinin taranmasına erişimi iyileştirmek için retinal fotoğraflama (uzaktan okuma veya doğrulanmış bir değerlendirme aracıyla) kullanan programlar uygun olabilir. Endikasyon varlığında, kapsamlı bir göz muayenesi olanağı sağlanmalıdır(B).
6. Tip 1 veya tip 2 diyabetik gebe olan ya da gebelik planlayan kadınlarda; diyabetik retinopati gelişimi ve/veya ilerleme riski değerlendirilmelidir (B).
7. Göz muayenesi gebelik öncesi veya önceden tip 1 veya tip 2 diyabeti bilinen hastalarda birinci trimesterde yapılmalıdır. Sonrasında, her trimesterde ve postpartum 1. yılda, retinopatinin derecesine göre değerlendirme yapılmalıdır(B).
8. Diyabetik maküla ödemi, orta veya ileri evre nonproliferatif diyabetik retinopati veya proliferatif retinopatili hastaların göz muayenesi tecrübeli oftalmolog tarafından yapılmalıdır (A).
9. Görmeyi tehdit eden retinopatide; panretinal lazer fotokoagülasyon, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) tedavileri uygulanabilir. Diyabetik makülopatide; körlük riskinin gelişimini engellemek için anti-VEGF, grid/fokal lazer fotokoagülasyon veya intravitreal kortikosteroid enjeksiyonları uygulanabilir (A).
10. Retinopati varlığında, KV koruma için aspirin kullanımı konrendike değildir, retinal hemoraji riskini arttırmaz (A).

KAYNAKLAR

1. Abràmoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. NPJ Digit Med. 2018;1:39.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S261–S276
3. Braffett BH, Bebu I, Lorenzi GM, et al.; DCCT/EDIC Research Group. The NIDDK takes on the complications of type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. Diabetes Care 2025;48:1089–1100
4. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: The Actionto Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. Ophthalmology 2014;121:2443–2451.
5. Chung YR, Park SW, Choi SY, et al. Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. Cardiovasc Diabetol 2017; 16:4.

6. Cunningham ET Jr, Adams AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-1757.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
8. Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB, et al. Risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients prescribed semaglutide. *JAMA Ophthalmol* 2024;142:732-739
9. Hwang H, Chae JB, Kim JY, et al. Changes in optical coherence tomography findings in patients with chronic renal failure undergoing dialysis for the first time. *Retina* 2019; 39:2360.
10. Katz BJ, Lee MS, Lincoff NS, Abel AS, Chowdhary S, Ellis BD, Najafi A, Nguyen J, Seay MD, Warner JEA. Ophthalmic Complications Associated With the Antidiabetic Drugs Semaglutide and Tirzepatide. *JAMA Ophthalmol*. 2025 Mar 1;143(3):215-220.
11. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-1697.
12. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989;107:237-243.
13. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:520-526.
14. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 1989;107:244-249.
15. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. VII. Diabetic nonproliferative retinal lesions. *Ophthalmology* 1987;94:1389-1400.
16. Lakhani M, Kwan ATH, Mihalache A, et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with optic nerve and retinal adverse events: a population-based observational study across 180 countries. *Am J Ophthalmol* 2025;277:148-168
17. Loprinzi PD, Edwards MK, Frith E. Review of the literature examining the association between physical activity and retinopathy. *Phys Sportsmed* 2018; 46:123.
18. Maturi RK, Glassman AR, Josic K, et al.; DRCR Retina Network. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor vs sham treatment for prevention of vision-threatening complications of diabetic retinopathy: the Protocol W randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2021;139:701-712.
19. Mehta H, Hennings C, Gillies MC, et al. Anti-vascular endothelial growth factor combined with intravitreal steroids for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4:CD011599.
20. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
21. Ntentakis DP, Correa VSMC, Ntentaki AM, et al. Effects of newer-generation anti-diabetics on diabetic retinopathy: a critical review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2024;262:717-752
22. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: The RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014;121:1045-1053.
23. Shor R, Mihalache A, Noori A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of neovascular age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2025;143:587-594
24. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:412-418.
25. Tan NYQ, Chew M, Tham YC, et al. Associations between sleep duration, sleep quality and diabetic retinopathy. *PLoS One* 2018; 13:e0196399.
26. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment Study findings. *Ophthalmology* 1978;85:82-106.
27. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Study report 5. *Arch Ophthalmol* 1990;108:958-964.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
29. Wang W, Lo AC. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6). pii: E1816.
30. Yoshida Y, Joshi P, Barri S, et al. Progression of retinopathy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiovascular benefits in type 2 diabetes—a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2022;36:108255

13.2.2. | NEFROPATİ (DİYABETİK BÖBREK HASTALIĞI)

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz sonuçlarına dikkat çekmek için artık nefropati yerine 'diyabetik böbrek hastalığı' teriminin kullanılması önerilmektedir. Diyabetik böbrek hastalığı, böbrek hasarının diğer birincil nedenlerinin belirti veya semptomlarının yokluğunda albüminüri ve/veya azalmış eGFR'nin varlığına dayanarak yapılan klinik bir tanıdır.

TABLO 13.2: Albuminürinin değerlendirilmesi

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

⁽¹⁾Son 3-6 ayda yapılan 3 ölçümden en az 2'si normalden yüksek ise mikroalbuminüri kabul edilir. Son 24 saatte yoğun egzersiz yapılmışsa veya enfeksiyon, yüksek ateş, konjestif kalp yetersizliği, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon varsa UAE yüksek çıkabilir.
UAE: Üriner albumin ekskresyonu (üriner albumin atılımı), AKO: Albumin/kreatinin oranı

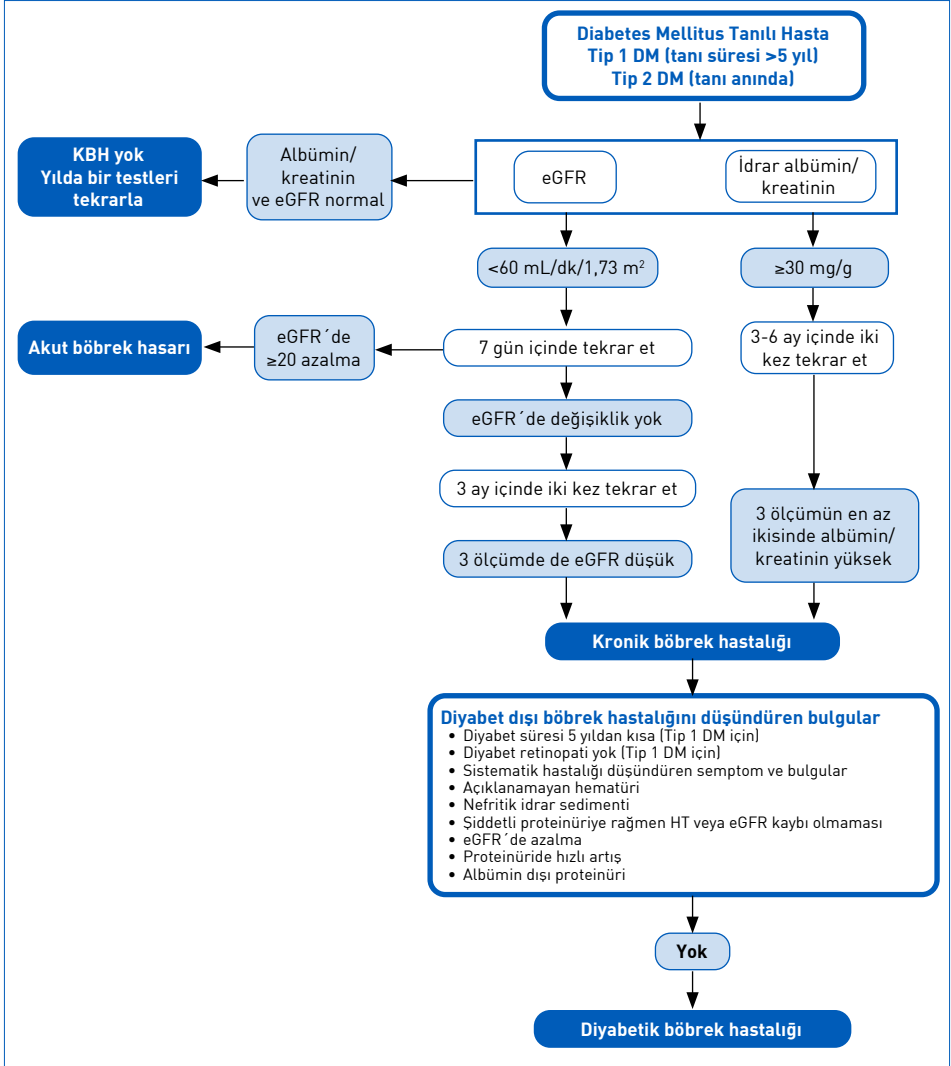
Tanı

- Erken dönem nefropatiyi araştırmak için albuminüri ölçümü ile birlikte eGFR hesaplanması gerekir.
- Albuminüri taraması için
 - Sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalıdır.
 - Sürekli bir işlevi yansıttığı için, günümüzde albuminüri, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri şeklinde kategorize edilmemektedir. İdrarda albumin/kreatinin oranının <30 mg/g olması normal, ≥30 mg/g olması yüksek idrar albumin atılımı olarak tanımlanır. Eski terminolojiyi de kapsayan şekilde albuminüri değerlendirmesi Tablo 13.2'de gösterilmiştir.
 - 3-6 aylık zaman aralığında bakılan 3 idrar örneğinde albumin/kreatinin oranının en az 2'sinin anormal olması albuminüri tanısı koydurur.
- eGFR hesabı için serum kreatinin düzeyinin ölçülmesi gerekir. Günümüzde, CKD-EPI formülü tercih edilmektedir (Farklı yöntemlerle eGFR hesabı "Diyabetik hastalarda standart bakım ilkeleri" başlığı altında anlatılmıştır. Bknz. Bölüm 2).

Tarama

- Her vizitte tam idrar tetkiki yapılmalıdır
- Diyabetik nefropati taraması tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren yapılmalıdır.
- İdrar albümin/kreatinin oranı
 - Tanı anında ve daha sonra yılda bir
 - KBH varsa 3-6 ayda bir tekrarlanır
- Serum kreatinin ölçümü ve eGFR hesaplaması
 - Tanı anında ve daha sonra yılda bir
 - eGFR <60 mL/dk/1,73 m² ise akut böbrek hasarını dışlamak için ölçüm 1 hafta içinde tekrarlanmalıdır
 - Tekrarlanan ölçümle önceki arasında anlamlı fark yoksa, KBH tanısı için 3 ay içinde en az iki ölçüm daha yapılmalıdır
 - KBH varsa eGFR ölçümleri 3-6 ayda bir tekrarlanır

Albuminüriye veya eGFR düşüklüğüne sebep olabilecek geçici sorunlar (kontrolsüz HT, üriner enfeksiyon, hipovolemi, son 24 saatte yoğun egzersiz, yüksek ateş, belirgin hiperglisemi, dekompanse KY vb.) varsa, bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılmamalıdır. Erişkin diyabetli hastalarda böbrek hasarının nasıl değerlendirileceği Şekil 13.4’te özetlenmiştir. Sistatin C, eGFR için farklı bir belirteç olup, serum kreatinin ölçümleriyle birlikte kullanılması tanının güçlendirilmesini sağlayabilir.



ŞEKİL 13.4: Diyabetik böbrek hastalığı tanı algoritması

[DM: Diabetes mellitus, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, HT: Hipertansiyon]
Referans: ENKARNE uzlaşma raporu, 2021

Evreleme ve prognoz

Nefropatinin en önemli sonucu, son dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır. Diyabetli hastalarda kronik böbrek hastalığı (KBH), non-diyabetik hastalardaki gibi, idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre belirlenmiş böbrek hasarına dayanarak aşağıda belirtilen eGFR evrelerine göre değerlendirilir:

1. Evre: eGFR ≥ 90 mL/dk/1,73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
2. Evre: eGFR 60-89 mL/dk/1,73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
3. Evre: eGFR 30-59 mL/dk/1,73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
4. Evre: eGFR 15-29 mL/dk/1,73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
5. Evre: eGFR <15 mL/dk/1,73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem KBH vardır.

2022 yılında ADA ve Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes-KDIGO) tarafından hazırlanan bir fikir birliği raporu: KBH' de diyabet yönetimi raporunda belirlenen eGFR ve albüminüriye göre KBH ilerleme riski, ziyaret sıklığı ve nefrolojiye sevk önerisi Tablo 13.3'de gösterilmiştir. Kutulardaki renkler tarama veya izleme sıklığına ilişkin bir görsel sunmaktadır. Hasta takiplerinin genel olarak yeşil ve sarı kategoride yılda bir kez, turuncu kategoride iki kez, kırmızı kategoride ise üç-dört kez yapılması önerilir.

Herhangi bir eGFR'de, albuminürinin derecesi; KVH riski, KBH progresyonu ve mortalite ile ilişkilidir.

TABLO 13.3: eGFR ve albuminüri kategorilerine göre KBH prognozu

				Persistan albüminüri kategorileri Tanım ve aralık		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
eGFR kategorileri (mL/dk/1,73 m ²) Tanım ve aralık	E1	Normal veya yüksek	≥ 90	Yeşil	Sarı	Kırmızı
	E2	Hafif azalmış	60-89	Yeşil	Sarı	Kırmızı
	E3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59	Sarı	Turuncu	Kırmızı
	E3b	Orta-ciddi derecede azalmış	30-44	Turuncu	Kırmızı	Kırmızı
	E4	Ciddi derecede azalmış	15-29	Kırmızı	Kırmızı	Kırmızı
	E5	Böbrek yetersizliği	<15	Kırmızı	Kırmızı	Kırmızı

Yeşil: Düşük risk (başka nedenli böbrek hastalığı yoksa, KBH yok), Sarı: Orta derecede artmış risk, Turuncu: Yüksek risk, Kırmızı: Çok yüksek risk

Kaynak: Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care 2022;45:3075-90.

Diyabeti olan bireyler, diyabeti olmayanlara göre akut böbrek hasarına daha fazla duyarlıdır. Diyabet dışı risk faktörleri; önceden KBH olması, böbrek hasarına neden olan ilaçların (nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar) kullanılması, intravenöz radyokontrast madde veya renal kan akımını değiştiren ilaçların kullanılması olarak sayılabilir.

Klinik

- HT, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir.
- Diyabetik nefropati dışı böbrek yetersizliği şüphesi varsa hasta nefroloji uzmanı ile konsülte edilmelidir (Bknz. Nefroloji konsültasyonu istenilmesi gereken durumlar).

Korunma ve tedavi

Antihiperglisemik tedavi: Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda nefropatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için, glisemik kontrolün en iyi şekilde sağlanması gereklidir. Son yıllarda kullanıma giren bazı antidiyabetik ajanların diyabetli hastalarda hiperglisemi kontrolü ötesinde renal fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Bknz. Bölüm 9). Bu kanıtlar ışığında SGLT2 İ grubu ilaçlar ve GLP-1 RA grubundaki bazı ilaçlar nefropatiyi yavaşlatmak amacı ile verilebilir. Proteinüri varlığında SGLT2 İ öncelikle tercih edilmelidir. Ayrıca SGLT2 İ'lerinin; oksidatif stresi %50'den fazla ve artmış anjiotensinojen aktivitesini azalttığı saptanmıştır. SGLT2 İ ile ilişkili bilgiler hızla değişmektedir ve bu nedenle söz konusu ilaçların kullanım endikasyonları ve izin verilen eGFR limitleri zaman zaman güncellenmektedir. SGLT2 İ; eGFR \geq 20 mL/dk/1,73 m² olan bireylerde kullanılır. Bu ilaçlar; glukoz tedavisinden bağımsız olarak; böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatır ve KY riskini azaltır. Ancak, bu ilaçların glisemi regülasyonu üzerindeki etkilerinin eGFR <45 mL/dk/1,73 m² olduğunda azaldığı bilinmelidir. Renal koruma için kanıtı olan GLP-1 RA'lerinin hipoglisemi, KV olay riski ve KBH progresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Düşük eGFR'de kullanıldıklarında uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

Kan basıncı ve lipid kontrolü: HT, KBH gelişimi ve progresyonu açısından kuvvetli bir risk faktörüdür. KB kontrolü sağlanması, diyabetik nefropati riskini azaltır ve ilerlemesini yavaşlatır. KV mortaliteyi azaltmak ve KBH progresyonunu yavaşlatmak amacıyla KB <130/80 mmHg hedeflenmelidir. Daha düşük KB hedefleri (örneğin sistolik KB<120 mmHg) bireysel fayda ve riskler göz önünde bulundurularak değerlendirilebilir. Özellikle, şiddetli albuminürisi (\geq 300 mg/g kreatinin) olan kişilerde; daha düşük KB hedefleri uygun olabilir.

- Hipertansif, eGFR <60 mL/min/1,73 m² ve üriner albumin \geq 300 mg/g kreatinin olan diyabetik hastalarda; KB kontrolü için, ACE-İ ve ARB ilk tercih edilecek ilaçlardır. KBH progresyonunu önlemedeki yararları kanıtlanmıştır.
- Diyabet hastalarında KB normal, albuminüri yok (AKO <30 mg/g ise) ve eGFR normale nefropatiden primer korunma amacı ile ACE-İ veya ARB kullanılması önerilmemektedir.
- AKO persistan olarak yüksek (30-299 mg/g) ise, HT olmasa bile, KBH'yi geciktirmek için ACE-İ veya ARB verilmesi düşünülebilir. Fakat bu yaklaşımın renal sonlanımı iyileştirdiğine dair kesin kanıt yoktur.
- AKO \geq 300 mg/g ise ACE-İ veya ARB verilmelidir.
- İlave klinik yarar sağlayamayacağı ve yan etki riski artacağı için ACE-İ ve ARB'nin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
- ACE-İ/ARB veya diüretik kullanan hastalarda, tedaviye başladıktan veya doz titrasyonu yapıldıktan sonraki 2-4 hafta içinde, ayrıca akut hastalık durumlarında serum kreatinin

ve potasyum düzeyine bakılmalıdır. Eşlik eden hipovolemi yoksa serum kreatinin seviyesinde $< \%30$ artma ACE-İ/ARB kesilmesini gerektirmez.

- Gebe kalması muhtemel kadınlara, fetüste malformasyona sebep olabilecekleri için ACE-İ veya ARB verilmemeli, bu grup ilaçları kullanan kadınlarda gebelik planlanıyorsa, ilaçlar konsepsiyondan 2 ay önce kesilmelidir.
- Ateşli hastalıklar veya diyare gibi akut hastalık durumlarında, özellikle intravasküler volüm azalmasından kuşku duyulduğunda, ACE-İ/ARB ve diüretik tedavileri kesilebilir.
- Sodyum ve su retansiyonu, hiperpotasemi ve KB kontrolü için tiyazid grubu diüretikler kullanılabilir. Bu tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda furosemide geçilebilir veya kombine edilebilir.
- Mineralokortikoid reseptör antagonistleri dirençli HT tedavisinde etkilidir, ancak hiperpotasemi riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.
- Diyabetik böbrek hastalığı olan kişilerde lipid düşürücü tedavi ihmal edilmemelidir Bu tedavilerin diyaliz hastalarında etkinliği kanıtlanmadığından, diyaliz tedavisi altındaki hastalara yeni lipid düşürücü tedavi başlanması önerilmemektedir. Ancak, diyalize başladıkları sırada lipid düşürücü tedavi almakta olan hastalarda ilaçlara devam edilmelidir.
- Nonsteroid mineralokortikoid reseptör antagonisti (nsMRA) finerenonun, tip 2 diyabet ve KBH bulunan, maksimum tolere edilen dozda ACE inhibitörü veya ARB tedavisine rağmen persistan albüminüri (AKO ≥ 30 mg/g) olan ve eGFR'si ≥ 25 mL/dak/1,73 m² olan bireylerde KBH progresyonu ile kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir. Bu etkinlik, FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD ve FIDELITY analizlerinde, eGFR ve albüminüri düzeylerinden bağımsız olarak doğrulanmıştır. Finerenon tedavisi ACE inhibitörü veya ARB tedavisi alan hastalarda potasyum düzeylerinin kontrol edilmesinden sonra başlanmalı ve tedaviye başlandıktan 1 ay sonra hiperkalemi açısından potasyum düzeyleri kontrol edilmelidir.

Beslenme: Diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde günlük protein alımının yüksek olmaması sağlanmalı, 0,8 g/kg/gün'le sınırlandırılmalıdır. Ancak protein alımının daha fazla azaltılmasının ($< 0,8$ g/kg/gün) glukoz kontrolü, KV risk faktörleri veya eGFR azalma hızı üzerine yararı olmayacağı için önerilmez. Günlük sodyum alımının azaltılması (< 2300 mgr/gün); KB kontrolü ve KV riski azaltmak için faydalı olacaktır. (Bknz. Bölüm 5). Sodyum ve potasyum alımı; kişinin komorbiditesine, KB'ye, kullandığı ilaçlara ve biyokimyasal ölçümlerine göre bireyselleştirilir. Diyalize giren hastaların malnütrisyonun önlenmesi için daha yüksek protein almaları önerilir.

Kemik koruma: KBH gelişen hastalarda D-vitamini eksikliği varsa düzeltilmeli, gereğinde aktif D vitamini geçilmelidir. Kalsiyum, fosfor, PTH ve kemik yoğunluk ölçümleri uygun aralıklarla yapılmalıdır.

KBH'ye eşlik edebilecek komplikasyonların prevalansı eGFR ile korelasyon gösterir. eGFR < 60 mL/min/1,73 m², olduğunda KB artışı ($> 130/80$ mmHg), volüm artışı, elektrolit anormallikleri, metabolik asidoz, anemi ve metabolik kemik hastalığı gibi komplikasyonlar için tarama yapılmalıdır. KB ve volüm açısından değerlendirme her muayenede, komplikasyonlara yönelik ihtiyaç duyulan laboratuvar değerlendirme; evre 3 KBH için 6-12 ayda bir, evre 4 KBH için 3-5 ayda bir ve evre 5 KBH için 1-3 ayda bir yapılmalıdır.

Nefroloji konsültasyonu istenilmesi gereken durumlar

- Böbrek hastalığı etyolojisinin belirsiz olması
 - Diyabet süresi 5 yıldan kısa olan tip 1 diyabet olgularında böbrek fonksiyon bozukluğu
 - İdrarın mikroskopik incelemesinde dismorfik eritrositler ve/veya eritrosit silendirleri
 - ACE-İ veya ARB başlandıktan veya dozu artırıldıktan sonra 4 hafta içinde serum kreatinin düzeyinde $>30\%$ artış
 - Sistemik hastalık düşündürülen semptom ve bulgular (cilt döküntüsü, hemoptizi, artralji/artrit, ateş, vb.)
- Hızlı ilerlemekte olan veya ilerlemiş böbrek hastalığı
 - Akut böbrek hasarı şüphesi veya eGFR 'de beklenmeyen ani azalma
 - KBH 'de hızlı progresyon (eGFR 'de yılda 5 mL/dk/1,73 m² 'den daha fazla azalma)
 - eGFR <30 mL/dk/1,73 m²
 - İdrar AKO >300 mg/g kreatinin (veya protein/kreatinin oranı >500 mg/g kreatinin) olması
- Tedavide zorluklar
 - Dirençli HT
 - Elektrolit bozuklukları
 - Anemi
 - Sekonder hiperparatiroidi
 - Metabolik kemik hastalığı

TEMD ÖNERİLERİ

1. Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda KBH 'yi önlemek ya da geciktirmek için glisemik kontrolün en iyi şekilde sağlanması şarttır (A).
2. Erişkinlerde KBH taraması için albumin/kreatinin ölçümü yapılmalı ve eGFR hesaplanmalıdır (B). Tarama:
 - Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez,
 - Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez yapılmalıdır (B).
3. Diyabetik böbrek hastalığı bulunan hastalarda 3-6 ayda bir albumin/kreatinin ölçümü ile birlikte eGFR 'nin hesaplanması gerekir (B).
4. AKO persistan olarak yüksek ise, HT olmasa bile, KBH 'yi geciktirmek amacı ile ACE-İ veya ARB verilebilir (tip 1 ve tip 2 diyabette ACE-İ ve tip 2 diyabette ARB için: A; tip 1 diyabette ARB için: (D); AKO 30-300 mL/dk/1,73 m² (B); AKO >300 mL/dk/1,73 m² (A).
5. KBH riskini azaltmak veya varsa progresyonunu önlemek için optimal KB kontrolü sağlanmalıdır. KBH olan bireylerde güvenli bir şekilde sağlanabiliyorsa tedavi sırasında hedef KB $<130/80$ mmHg olmalı, tolere edilebiliyorsa sistolik KB <120 mmHg hedeflenmeli ve KB değişkenliğinin azaltılması teşvik edilmelidir (A).
6. ACE-İ/ARB alan hastalarda serum kreatinin ve potasyum düzeyi kontrol edilmelidir (B).
7. KBH bulunan diyabetlilerde, gereğinde tiazid grubu diüretikler veya furosemid kullanılabilir (D).

8. İnvasküler volüm azalmasından kuşku duyulduğunda, ACE-İ/ARB/diüretik tedavileri kesilmelidir (D).
9. Eşlik eden hipovolemi yoksa, serum kreatinin seviyesinde <%30 artma ACE-İ/ARB kesilmesini gerektirmez (A).
10. Diyabetlilerde KB normal, albuminüri yok (AKO <30 mg/g ise) ve eGFR normale; nefropatiden primer korunma amacı ile ACE-İ veya ARB kullanılması önerilmez (A).
11. Diyabetik böbrek hastalığı olan, eGFR ≥ 20 mL/dk/1,73 m² tip 2 diyabetli hastalarda KBH progresyonunu ve KV riski azaltmak amacıyla SGLT2 İ kullanılması önerilir (A). GFR azaldıkça bu grup ilaçların glisemik regülasyon etkisinin azaldığı dikkate alınmalıdır.
12. Tip 2 diyabeti ve KBH olan bireylerde, böbrek hastalığı progresyonunu ve KV riski azaltmak amacıyla, bu popülasyonda faydası gösterilmiş bir GLP-1 RA kullanımı önerilmektedir (A).
13. KBH ve albüminüri bulunan, eGFR ≥ 25 mL/dk/1,73 m² olan, maksimum tolere edilen dozlarda ACE inhibitörü veya ARB tedavisi alan bireylerde, KBH progresyon riskini azaltmak ve KV sonuçları iyileştirmek amacıyla etkinliği gösterilmiş nonsteroid mineralokortikoid reseptör antagonisti (nsMRA) olan finerenon tedavisi önerilmektedir (A). Tedaviden önce ve tedavi başlatıldıktan 1 ay sonra hiperkalemi açısından potasyum düzeyleri kontrol edilmelidir.
14. Aşağıdaki durumlarda nefroloji konsültasyonu istenmelidir;
 - Sürekli artan üriner albumin veya azalan eGFR düzeyleri ya da eGFR<30 mL/dk/1,73 m² olduğunda; nefroloji konsültasyonu uygundur (A). Böbrek hastalığının etiyolojisinin belirsiz olduğu durumlarda, tedavide zorluk yaratan durumların varlığında (direnci hipertansiyon, elektrolit bozuklukları, anemi, sekonder hiperparatiroidi, metabolik kemik hastalığı) veya böbrek hastalığında hızlı progresyon saptandığında hastanın gecikmeksizin bir nefroloji uzmanına yönlendirilmesi önerilir.
 - Tip 1 diyabet süresinin 5 yıldan kısa olduğu olgularda böbrek fonksiyon bozukluğu, idrar mikroskopisinde dismorfik eritrositler veya eritrosit silindirleri, ACE inhibitörü veya ARB tedavisi başlandıktan ya da doz artırıldıktan sonraki 4 hafta içinde serum kreatinin düzeyinde >%30 artış veya cilt döküntüsü, hemoptizi, artralji/artrit, ateş gibi sistemik hastalık bulgularının varlığı diyabetik böbrek hastalığı dışı etiyolojileri düşündürmeli ve nefroloji uzmanına yönlendirme yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-379.
2. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 302-308.
3. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016; 316:602-610.
4. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al.; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474-484
5. Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, et al.; CONFIDENCE Investigators. Finerenone with empagliflozin in chronic kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025;393:533-543
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S246-S260
7. Bandak G, Sang Y, Gasparini A, et al. Hyperkalemia after initiating renin-angiotensin system blockade: the Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) project. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005428.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
9. Collard D, Brouwer TF, Peters RJG, Vogt L, van den Born BH. Creatinine rise during blood pressure therapy and the risk of adverse clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2018;72:1337-1344.
10. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7: 115-127.
11. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014;311:2518-2531.

12. DCCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2014;37:24–30.
13. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022; 45:3075–3090.
14. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA* 2011;305:2532–2539.
15. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2021;143:540–552.
16. Gomes MB, Gonçalves MF. Is there a physiological variability for albumin excretion rate? Study in patients with diabetes type 1 and non-diabetic individuals. *Clin Chim Acta* 2001; 304:117–123.
17. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al.; FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:1651–1658.
18. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56:457–466.
19. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:607–625.
20. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, et al. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:245–252.
21. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US Renal Data System 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2021;77(Suppl. 1):A7–A8.
22. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995;99:497–504.
23. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al.; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–147.
24. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis* 2020;75:84–104.
25. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.
26. Malhotra R, Craven T, Ambrosius WT, et al.; SPRINT Research Group. Effects of intensive blood pressure lowering on kidney tubule injury in CKD: a longitudinal subgroup analysis in SPRINT. *Am J Kidney Dis* 2019;73:21–30.
27. Mann JFE, Rossing P, Bakris G, et al. Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *Nat Med* 2024;30:2849–2856
28. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844.
29. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
30. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011;80:1122–1137.
31. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40–51.
32. Naresh CN, Hayden A, Weening A, Craig JC, Chadban SJ. Day-to-day variability in spot urine albumin-creatinine ratio. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:1095–1101.
33. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
34. Nilsson E, Gasparini A, €Arnl€ov J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol* 2017;245:277–284.
35. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878.
36. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
37. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252–2263
38. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Int Med* 1993;118:577–581.
39. Simms-Williams N, Treves N, Yin H, et al. Effect of combination treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on incidence of cardiovascular and serious renal events: population based cohort study. *BMJ* 2024;385:e078242
40. Sonmez A, Ozdogan O, Arici M, et al. Turk J Endocrinol Metab. Consensus Statement of Endocrinology, Cardiology, and Nephrology (ENCARNE) Experts on Prevention, Diagnosis, and Management of Cardiovascular and Renal Complications of Diabetes.2021; 25: 392–411. DOI: 10.25179/tjem.2021-85173
41. Strippoli GF, Craig MC, Schena FP, et al. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(suppl 2):S153–S155.
42. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47:1703–1720.
43. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
44. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M; National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Practical approach to detection and management of chronic kidney disease for the primary care clinician. *Am J Med* 2016;129:153–162.e7.

45. Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-678.
46. Vistisen D, Andersen GS, Hulman A, Persson F, Rossing P, Jørgensen ME. Progressive decline in estimated glomerular filtration rate in patients with diabetes after moderate loss in kidney function-even without albuminuria. *Diabetes Care* 2019;42:1886-1894.
47. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-1309.
48. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
49. Yarnoff BO, Hoerger TJ, Simpson SK, et al.; Centers for Disease Control and Prevention CKD Initiative. The cost-effectiveness of using chronic kidney disease risk scores to screen for early-stage chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2017; 18:85.
50. Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on cardiovascular outcomes according to baseline kidney function and albuminuria status in patients with type 2 diabetes: a prespecified secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2021; 6:801-810.
51. Zhou J, Liu Y, Tang Y, et al. A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *Int Urol Nephrol* 2016;48:125-132.
52. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.

13.2.3. | NÖROPATİ

Diyabetik nöropati, diyabetin en yaygın görülen kronik komplikasyonlarından biridir. Sinir sisteminin farklı bölümlerini etkileyebilir. Diyabetik nöropatiler, çeşitli klinik bulgularla seyreden heterojen bozukluklardır. İyi glikemik ve metabolik kontrolle diyabetik nöropatinin gelişiminin önlenmesi, geliştirse erken tanı ve uygun tedavi önemlidir. Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle, her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir. Diğer nöropati nedenlerinin dışlanması sonrasında, diyabetli hastalarda sinir disfonksiyonuna bağlı semptom veya bulguların saptanmasıyla tanı konur.

Diyabetik nöropati saptanan hastalar, sistematik bir yaklaşımla tedavi edilmelidir. Glikemik ve metabolik kontrol sağlanmalı, ayak bakımını içeren diyabet eğitimi verilmeli, ağrı tedavisi yapılmalıdır.

Diyabetik nöropatilerin sınıflandırılması:

A. Diffüz nöropatiler

- Distal simetrik sensoriyel polinöropatiler
- Otonom nöropatiler
 - Kardiyovasküler
 - Gastrointestinal
 - Ürogenital
 - Sudomotor disfonksiyon
 - Hipogliseminin farkına varamama
 - Pupiller disfonksiyon

B. Mononöropatiler (fokal nöropatiler)

- İzole kraniyal veya periferik mononöropatiler
- Mononeuritis multipleks

C. Radikülopati veya poliradikülopatiler

A. Diffüz nöropatiler

• Distal simetrik sensoriyel polinöropatiler

En yaygın görülen diyabetik nöropati tipidir. İlerleyici bir tablodur. Geniş lif nöropatilerinde basınç ve denge, küçük lif nöropatilerinde nosisepsiyon ve koruyucu duyu etkilenir. Küçük ve geniş lif nöropatilerinin birlikte görülmesi en yaygın şekildir.

- Dengesiz ve ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür.
- Proprioepsiyon (pozisyon ve hafif dokunma) duyularının azalması ile ilişkilidir.
- Ağrı ve ısı duyuları da azalmıştır.
- Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler (alodini, ağrı), zamanla duyu kaybına ilerleyebilir.
- El ve ayaklarda distalden proksimale doğru "eldiven-çorap" tarzı tutulum tipiktir.
- Hafif temas ile aşırı hipersensitivite, yüzeysel yanma, zonklayıcı ağrı, kemiklerde hissedilen derin ağrı ve yırtıcı tarzda ağrılar, özellikle geceleri oldukça sıkıntılı ve huzursuz edici bir hal alır.
- Ayak ülserleri, enfeksiyonlar ve nöro-osteo-artropati (Charcot ayağı: eklem erozyonları; farkına varılmamış, tekrarlayan, küçük fraktürler; kemikte demineralizasyon bozukluklarına bağlı ayakta ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları ile karakterizedir) gelişebilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal simetrik sensoriyel polinöropati, enfeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli diyabetik ayak gelişimi ve ayak amputasyonu nedenidir. Uygun ayak bakımı ile risk azaltılabilir.
- Hastaların yarısına yakını asemptomatiktir. Semptomatik olduğunda kendi kendini sınırlayıcı veya ilerleyici bir klinik tablo gösterebilir.

Tanı

- Tanı için nöropatiye yönelik hikaye alınır, sensoriyel ve motor bulgular incelenir.
- Küçük lif fonksiyonu için sıcak-soğuk ve iğne batma hissi değerlendirilmelidir.
- Geniş lif fonksiyonu için ayak bileği refleksi, titreşim (128-Hz diyapazon ile vibrasyon) algısı, 10 g monofilaman testi ve propriyosepsiyon değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Kullanılan testler sadece disfonksiyonun varlığının taranmasını sağlamaz, gelecekteki komplikasyon riskini de öngördürür.
- Nöropatinin diğer nedenleri [toksinler (alkol), nörotoksik ilaçlar (kemoterapötik), vitamin B12 eksikliği, hipotiroidi, KBH, maligniteler (multipl myelom, bronkojenik karsinom), enfeksiyonlar, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, kalıtsal nöropatiler, vaskülit]] ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.
- Tanının belirsiz olduğu durumlarda, diyabet dışı bir nöropati nedeni düşünülüyorsa veya atipik klinik bulgular varsa elektrofizyolojik çalışma ve nöroloji konsültasyonu yapılmalıdır.

Tedavi

- Erken ve doğru tanı konulmalıdır.
- Nöropatik ağrı tedavisi yapılması hastanın yaşam kalitesini yükseltir. Nöropatik ağrı şiddetli düzeyde olabilir. Yaşam kalitesini ve hareketi etkileyerek depresyon ve sosyal izolasyona neden olur. Ağrı tedavisi ile hastanın ağrı hissinde %30-50 azalma sağlanabilir. Tablo13.4 'te belirtilen ilaçlar tek başlarına veya gereğinde kombine olarak kullanılabilirler. Nöropatik ağrı tedavisinde alfa-lipoik asitin etkinliği konusundaki klinik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Erişkin diyabetli hastalarda nöropatik ağrı tedavisi Şekil 13.5 'te özetlenmiştir.

TABLO 13.4: Diyabetik nöropatide ağrı tedavisi

Basamak	Sınıf	Örnek	Önerilen dozlar*
I. Basamak	Trisiklik antidepressan ilaçlar	Amitriptilin Nortriptilin İmipramin	Gece 10-100 mg Gece 25-75 mg Gece 25-75 mg
	5-hidroksitriptamin ve norepinefrin re-uptake inhibitörleri	Duloksetin Venlafaksin	1 x 30-120 mg 2 x 37,5-150 mg
	Antikonvülfif ilaçlar	Gabapentin Pregabalin Karbamazepin Valproik asit	2-4 x 300-600 mg 2 x 75-300 mg 3 x 200-400 mg 2 x 250-500 mg
II. Basamak	Opioidler	Dekstrometorfan Morfin SR Oksikodon ER Tapendatol ER Tramadol	4 x 100-200 mg 2 x 15-60 mg 2 x 10-40 mg 2 x 100-250 mg 4 x 40 mg
Diğer Tedaviler	Substans-P inhibitörü**	Kapsaisin %0,075 krem	%0,025-0,075 Haricen günde 1-3 kez
	İsosorbid dinitrat**	İsosorbid topikal krem/30 mg sprey	Haricen günde 1-2 kez
	Transkütan elektrik stimülasyon (TENS)	-	-

*Doz yanıtı değişkendir. En düşük dozdan başlanıp yavaş yavaş artırılmalıdır.

**Ülkemizde mevcut değildir.

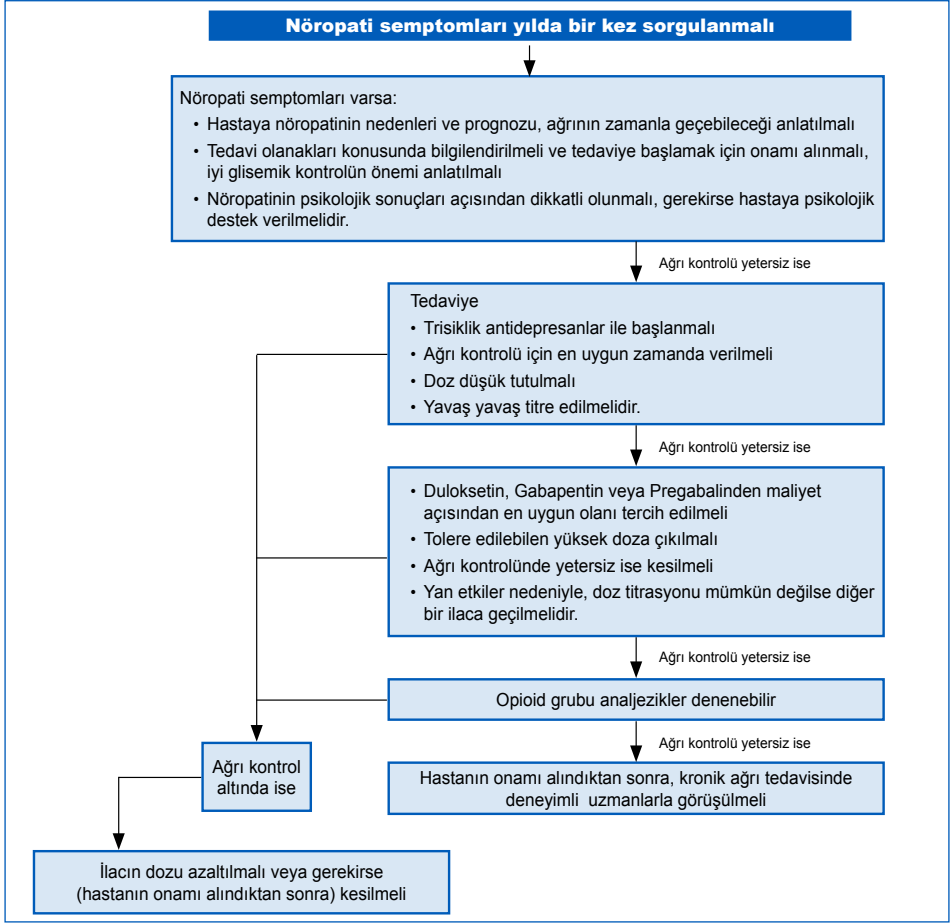
Korunma

- Optimal glisemik ve metabolik kontrol sağlanmalıdır. Sıkı glisemik kontrolün tip 1 diyabetli hastalarda otonom ve periferik nöropati riskini azalttığı, tip 2 diyabetli bazı hastalarda ise gelişim sürecini yavaşlattığı gösterilmiştir.
- Ayak bakımı ihmal edilmemelidir.

• Otonom nöropatiler

Diyabetli hastalar otonom nöropati ile ilgili belirti ve bulgular açısından sorgulanmalıdır. Klinik olarak otonom nöropati etkilenen organ sistemlerine bağlı olarak farklı şekillerde görülebilir.

- Kardiyovasküler otonom nöropati (kardiyak denervasyon sendromu): KV refleksleri etkiler. Diğer KV risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite ile ilişkilidir. Erken dönemde tamamen asemptomatik olabilir ve yalnızca derin nefes almayla kalp atış hızı değişkenliğinin azalmasıyla tespit edilebilir. Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir.
 - Disritmiler [sıklıkla istirahat taşikardisi (> 100 atım/dk)], QT uzaması ve ventriküler repolarizasyon değişikliği,
 - Ortostatik hipotansiyon (ayağa kalkınca, kalp hızında beklenen artış olmaksızın, KB 'de sistolik 20 mmHg, diyastolik 10 mmHg düşme),
 - Egzersiz toleransında azalma,
 - Sessiz (ağrısız) Mİ,
 - Ani ölüm görülebilir



ŞEKİL 13.5: Erişkin diyabetli hastalarda nöropatik ağrı tedavisi

- Gastrointestinal otonom nöropati: Gastrointestinal traktüsün bir ya da birkaç bölgesi tutabilir. En sık rastlanan sorunlar;
 - Özofagus dismotilitesi (yutma güçlüğü),
 - Mide boşalmasında gecikme (gastroparezi),
 - Motilitede azalma (yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı, kusma),
 - Alınan gıdaların absorpsiyonunda gecikme (Brittle diyabet: Gastroparezinin de katkısı ile tekrarlayan hipo ve hiperglisemiler nedeniyle diyabet regülasyonu bozulur)
 - Konstipasyon (kolon atonisi),
 - Fekal inkontinans,
 - Gece diyareleri
 - Kolesistit, safra çamuru (safra kesesi atonisi) 'dir
- Ürogenital otonom nöropati: Aşağıdaki sorunlara yol açabilir.
 - Mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinans, enfeksiyon)
 - Kadınlarda cinsel uyarılma güçlüğü, ağrılı cinsel temas
 - Erkeklerde erektil disfonksiyon, retrograd ejakülasyon ve infertilite

Diyabetli erişkinlerde seksüel fonksiyon durumu periyodik aralıklarla incelenmelidir. Erektile disfonksiyonu bulunan hastalarda ilk basamak tedavi fosfodiesteraz-5 inhibitörleridir. Tedaviye cevap vermeyen hastalar üroloji uzmanına yönlendirilmelidir. Erektile disfonksiyon için fosfodiesteraz-5 inhibitörleri dışında intrakorporeal veya intraüretral prostoglandinler, vakum cihazları veya penis protez implantasyonu uygulanabilir.

Gereğinde hasta hipogonadizm yönünden incelenmelidir. Semptomatik hipogonadizmi olanlar, seksüel fonksiyon, kas gücü, kas kitlesi ve kemik yoğunluğu artışı bakımından testosteron replasmanından fayda görebilirler. Fosfodiesteraz-5 inhibitörü kullanımının kontrendike olduğu, retrograd ejakülasyonu olan, fertilitte isteyen ve gonad hormon düzeyleri normal olan hastalar ise, konusunda uzman bir ürolog veya androlog tarafından değerlendirilmelidir.

- Sodomotor disfonksiyon: Ter bezlerinin sempatik aktivitesinin azalması ile ilişkilidir. Aşağıdaki sorunlar görülebilir.
 - Anhidroz: Ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığı
 - Gustator terleme (santral hiperhidroz): Özellikle yemekten hemen sonra görülen, göğüsün üst kısmı, boyun ve yüzde ortaya çıkan terleme ve vazodilatasyon (flushing)
 - Sıcağa tahammülsüzlük
 - Cilt kuruluğu
- Hipogliseminin farkına varamama (hypoglycemia unawareness): Hipoglisemiye kontrregülatuar hormon (epinefrin, glukagon) yanıtı körelmiştir.
- Pupiller disfonksiyon: Pupillomotor fonksiyonun bozulmasından kaynaklanır. Karanlıkta pupilla çapı genişleyemez. Bazen de pupilla ışığa yanıt vermezken, mesafeye yanıtının korunduğu görülür (Argyll Robertson belirtisi). Bu durumda pupillalar çoğu kez miyotiktir.

Tanı

- Otonom nöropati tanısında semptomlara yönelik hikaye alma ve tutulan sistemlere özgü tanı yöntemleri kullanılır.
- Diyabetli hastalarda istirahat taşikardisi olup olmadığı kontrol edilmelidir. Kardiyovasküler otonom nöropati tanısında kullanılan başlıca testler ayağa kalkma ve handgrip dinamometre ile kas kontraksiyonuna KB cevabının değerlendirilmesi, valsalva, ayağa kalkma, ekspiryum-inspiryum gibi çeşitli manevralarla kalp hızı değişkenliğinin (EKG'de R-R aralıklarının ölçülmesi) ölçülmesidir.
- Gastrointestinal nöropati tanısında sintigrafik olarak mide boşalma zamanının belirlenmesi kullanılabilir.

Diyabetli hastalarda otonom nöropatiye yaklaşım Tablo 13.5'te özetlenmiştir.

B. Mononöropati (fokal nöropati)

Hızlı, birdenbire başlayan, genellikle birkaç hafta ya da ay içinde kendiliğinden gerileyebilen özelliğindedir.

- İzole kraniyal veya periferik mononöropatiler
 - Kraniyal mononöropatiler: Kafa çiftlerinden 3., 4., 6. veya 7. sinirler tutulabilir. En sık görüleni 3. kraniyal sinir felcidir. Tek taraflı gözde ağrı, diplopi ve pitoz ile karakterizedir, pupilla fonksiyonları korunmuştur.

TABLO 13.5: Diyabetli hastalarda otonom nöropatiye yaklaşım

Tutulan sistem	Tedavi yaklaşımı ve öneriler
Hipoglisemiden habersizlik Hipoglisemiyi fark edememe	Hipoglisemiyi fark edemeyen hastalarda sempatik sinir sistemi hasarı düşünülmelidir. Sık hipoglisemiye giren hastalarda hipoglisemiden habersizlik gelişebilir. Birkaç hafta süre ile glisemik kontrolü gevsetmek durumun düzelmesine katkıda bulunabilir.
Kardiyak otonom nöropati - Ortostatik hipotansiyon - Postprandiyal hipotansiyon - İstirahat taşikardisi - Perioperatif unstabilite - Sessiz miyokard iskemisi - Egzersiz intoleransı - QT intervalinde uzama - Sol ventrikül disfonksiyonu ve hipertrofisi, - Non-dipping vb	Duruma göre kardiyak otonom refleks testleri (Valsalva manevrasına yanıt vb) ve diğer spesifik incelemeler yapılır. Probleme yönelik tedaviler planlanır. Örneğin; - Ortostatik hipotansiyonda yeterli sıvı ve tuz alımı, hipotansiyonu arttıracak ilaçlardan kaçınma, kompresyon çorapları, yatak başını yükseltmek önerilir. Bunlarla yeterli yanıt alınmadığı durumlarda midodrin, droksidopa, düşük doz fludrokortizon başlanabilir. -İstirahat taşikardisi için kardiyoselektif beta blokerler kullanılabilir.
Gastroparezi - PG kontrolünün hipo ve hiperglisemiler ile bozulması - Açıklanamayan şekilde mide şişkinliği ve kusma	Uygun beslenme önerileri verilmelidir. Tedavi seçenekleri; metoklopramid (Ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle >12 hafta kullanımı önerilmez), domperidon, eritromisin, gastrik elektrik uyarı Ayırıcı tanıda kuşku, sürekli ve ciddi kusma durumunda hasta gastroenteroloğa sevk edilmelidir.
Diyabetik diyare Özellikle geceleri açıklanamayan diyare	Özellikle geceleri açıklanamayan diyare barsakları tutan otonom nöropati düşündürür.
Nörojen mesane	Mesane boşalması ile ilişkili açıklanamayan sorunlarda mesaneyi tutan otonom nöropati akla gelmelidir.
Erektile disfonksiyon	- Diyabetli erkeklerde yılda bir kez sorgulanmalıdır. - Katkıda bulunan faktörler ve tedavi seçenekleri konusunda hasta bilgilendirilmelidir. - Kontrendikasyon yoksa fosfodiesteraz-5 inhibitörü verilmelidir. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri yetersiz olursa, bir sonraki adımda; - Medikal tedavi - Cerrahi tedavi - Psikolojik destek tedavisi uygulamak üzere hasta bir uzmana sevk edilmelidir.

- Periferik mononöropati: Median, ulnar, radial, femoral, peroneal sinir tutulumu görülebilir

- Mononeuritis multipleks

C. Radikülopati veya poliradikülopati

Sıklıkla kendini sınırlayan bir durumdur. Elektrofizyolojik çalışmalarla tutulumun yaygınlığı değerlendirilmelidir.

- Radikülopati: Sinir köklerinin tutulumuna bağlı, bant tarzında yayılım gösteren torakal, abdominal veya trunkal ağrılara neden olur.
- Pleksopati: Brakiyal ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı, ekstremitelere yayılım gösteren ağrılara neden olur.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlamak üzere, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanıdan itibaren nöropati muayenesi yapılmalı ve tarama yılda bir tekrarlanmalıdır (B).
2. Periferik nöropati taraması, yılda bir, 10 g basınç uygulayan monofilaman testi ile ve ayak başparmağının dorsumunda diyapazon (128-Hz) ile vibrasyon duyusunun incelenmesi suretiyle yapılmalıdır (B).
3. Mikrovasküler komplikasyonlu hastalar, otonom nöropati ile ilgili belirti ve bulgular açısından sorgulanmalı ve gerekli muayene/testler yapılmalıdır (D).
4. Optimum glisemik kontrol; tip 1 diyabetlilerde nöropatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için (A), tip 2 diyabetlilerde nöropatinin ilerlemesini önlemek için (B) sağlanmalıdır. Optimum KB ve serum lipid kontrolü; diyabetik nöropati riskini azaltır veya progresyonu yavaşlatır (B).
5. Diyabetik periferik nöropati ilişkili ağrının azaltılması (B) ve otonom nöropatinin semptomatik tedavisiyle yaşam kalitesinin iyileştirilmesi (E) sağlanmalıdır.
6. Diyabette nöropatik ağrı için farmakolojik tedavi olarak;
 - Antidepresan (duloksetin; A)
 - Antikonvülzan pregabalin (A), gabapentin (A) ve
 - Opioid analjezik (A) grubu ilaçlar tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanılmalıdır.
7. Diyabetli erişkin erkekler seksüel disfonksiyon ve özellikle erektil disfonksiyon bakımından periyodik aralıklarla incelenmelidir (D). Erektile disfonksiyon varsa ilk basamak tedavi ajanı olarak fosfodiesteraz-5 inhibitörü verilmelidir (A).

KAYNAKLAR

1. Afshinnia F, Reynolds EL, Rajendiran TM, et al. Serum lipidomic determinants of human diabetic neuropathy in type 2 diabetes. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9:1392-1404.
2. Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, et al. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care* 2018;41:1068-1075.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*, 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 1 January 2026; 49 [Supplement_1]: S261-S276
4. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-1836.
5. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S, Pennella-Vaughan J, Lodewick PA, Dworkin RH. Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2004;61:914-918.
6. Bondar A, Popa AR, Papanas N, et al. Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options [Review]. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;22:1-9.
7. Briasoulis A, Silver A, Yano Y, Bakris GL. Orthostatic hypotension associated with baroreceptor dysfunction: treatment approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:141-148.
8. Briganti A, Salonia A, Gallina A, et al. Drug insight: oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2:239-247.
9. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD007543.
10. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, et al.; Health ABC Study. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care* 2016;39:801-807.
11. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:18-37.
12. De Busk R, Drory Y, Goldstein, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000;86:175-181.
13. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5462-5468.
14. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol* 1995;38:869-880.
15. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, et al. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005;9:543-554.
16. Dworkin RH, Jensen MP, Gammaitoni AR, Olaleye DO, Galer BS. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. *J Pain* 2007;8:118-126.

17. Figueroa JJ, Basford JR, Low PA. Preventing and treating orthostatic hypotension: as easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med* 2010;77:298-306.
18. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-173.
19. Fonseca V, Seftel A, Denne J, et al. Impact of diabetes mellitus on these verity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia* 2004;47:1914-1923.
20. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008;358:615-624.
21. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 2015;138:43.
22. Gibbons CH. Treatment induced neuropathy of diabetes. *Auton Neurosci* 2020; 226:102668.
23. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005 Mar 31;352(13):1324-1334.
24. Goldstein I, Young JM, Fischer J, et al. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003;26:777-783.
25. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther*. 2018;40(6):828-849.
26. Jeeyoung Oh. Clinical spectrum and diagnosis of diabetic neuropathies. *Korean J Intern Med*. 2020 Sep; 35(5): 1059-1069.
27. Jordan J, Fanciulli A, Tank J, et al. Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2019;37:1541-1546.
28. Kalinchenko SY, Kozlov GI, Gontcharov NP, et al. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male* 2003;6:94-99.
29. Ibers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010;33:1090-1096.
30. Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *Midodrine Study Group. JAMA* 1997;277:1046-1051.
31. Lu Y, Xing P, Cai X, et al. Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients from 14 countries: estimates of the INTERPRET-DD study. *Front Public Health* 2020;8:534372.
32. Olausson EA, Ståforsrud S, Grundin H, Isaksson M, Attvall S, Simr_en M. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2014;109:375-385.
33. Parkman HP, Yates KP, Hasler WL, et al. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology* 2011;141:486-498, 498.e1-498.e7.
34. Parrish CR, Pastors JG. Nutritional management of gastroparesis in people with diabetes. *Diabetes Spectr* 2007;20:231-234.
35. Perkins BA, Olalaye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24:250-256.
36. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, et al. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. Arlington, VA, American Diabetes Association, 2022.
37. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-154.
38. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009;119:2886-2893.
39. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, et al.; BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) cohort. *Diabetes Care* 2013;36:3208-3215.
40. Price R, Smith D, Franklin G, et al. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: practice guideline update summary: report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology* 2022;98:31-43.
41. Raskin J, Smith TR, Wong K, et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006;9:29-40.
42. Raskin P, Huffman C, Toth C, et al. Pregabalin in patients with inadequately treated painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized withdrawal trial. *Clin J Pain* 2014;30:379-390.
43. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, et al. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:421-426.
44. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *Jpain* 2005;6:253-260.
45. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697-706.
46. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999; 16:1040.
47. Sadosky A, Schaefer C, Mann R, et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:79-92.
48. Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, et al. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2159-2164.
49. Silts S. Treatment of painful polyneuropathies of diabetic and other origins with 10 kHz SCS: a case series. *Postgrad Med* 2020; 132:352.
50. Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2014;28:511-516.
51. Tang Y, Shah H, Bueno Junior CR, et al. Intensive risk factor management and cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2021; 44:164-173.
52. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Feb;28Suppl1:8-14.

53. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, et al.; OPTIONDM trial group. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, doubleblind, randomised crossover trial. *Lancet* 2022; 400:680–690.
54. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"-a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013;154:2616-2625.
55. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41:416–423.
56. Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: a systematic review. *Neurology* 2017;88:1958–1967.
57. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29:2365.
58. Ziegler D, Duan WR, An G, Thomas JW, NothaftW. A randomized double-blind, placebo-,and active-controlled study of T-type calcium channel blocker ABT-639 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2015;156: 2013–2020.
59. Zunaira Qureshi, Murtaza Najabat Ali, Minahil Khalid. An Insight into Potential Pharmacotherapeutic Agents for Painful Diabetic Neuropathy *J Diabetes Res*. 2022; 2022: 9989272.

DİYABETİK AYAK SORUNLARI

Diyabetli hastalarda, ayağı ilgilendiren sorunlar üç ana başlık altında toplanabilir. Bunlar: 1. Ayağın akut yaygın enfeksiyonları, 2. Diyabetik ayak ülserleri (kronik yara) ve 3. Charcot nöroartropatisidir. Bu bölümde diyabetik ayak ülserleri üzerinde durulacaktır. Bu bölüm, ağırlıklı olarak Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu [The International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)] kılavuzları dikkate alınarak hazırlanmış ve yeni yayımlanan literatürler ve veriler eşliğinde düzenlemeler yapılmıştır.

Herhangi bir diyabet hastasının yaşamı boyunca %12-25 oranında diyabetik ayak ülseri gelişme riski vardır ancak ömür boyu riskin ek verilerle ve artan tahmini yaşam süresi nedeniyle daha yüksek (%19 ila %34 arasında) olduğu öne sürülmektedir. Diyabetik ayak ülserleri önemlidir, çünkü:

- Hastanın yaşam kalitesinin bozulmasına, tedavi maliyetinin ciddi düzeyde yükselmesine, alt ekstremité amputasyonlarına ve mortalite artışına neden olur.
- Non-travmatik ayak amputasyonlarının %50-70'i diyabetli hastalarda yapılmaktadır. Major amputasyon yapılan hastaların %85'inin ayağında, amputasyon öncesi ülser bulunduğu bildirilmiştir. Diyabetik ayak ülserlerinin bir yıl içindeki nüks oranı %20, 3-5 yıl içindeki nüks oranı %65'ler düzeyindedir.
- Diyabetli hastaların en uzun süre hastanede kalış nedenidir.
- İlk amputasyondan sonraki 3-5 yıl içinde, %50'den fazla hastanın diğer bacağı için de amputasyon söz konusu olmaktadır.
- Ayağında yeni ülser saptanan diyabetlilerde ölüm riskinin yaklaşık 2,5 kat arttığı gösterilmiştir. Diyabetik ayaklı olgularda 1. yıl mortalite oranı %10'lara, 5 yıllık mortalite %50-70'lere ulaşmaktadır.

Koruyucu hekimlik uygulamaları yolu ile yara gelişiminin önlenmesi, diyabetik ayak yaklaşımının merkezinde yer almalıdır. Bu doğrultuda hasta, hasta yakınları ve tıbbi ekibin düzenli olarak eğitimi gereklidir. Yara gelişmiş bir olguda ise hedefler ülserin iyileştirilmesi, hastanın mobilize olabilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve ülsere bağlı amputasyonların mümkün olduğunca azaltılmasıdır. Bu amaçlara ulaşılabilmesi için hastanın multidisipliner bir anlayış içinde yakın takip ve tedavisi şarttır. Tablo 14.1'de ayak bakım yönetiminde bulunması önerilen uzmanlık alanları listelenmiştir. Bu uzmanlık alanlarının hepsi her yerde bulunamasa da ekiplerin oluşturulması için çaba harcanması gereklidir.

TABLO 14.1: Ayak bakımı yönetiminde uzmanlık alanları ve yapılanma

Bakım Seviyesi	Klinik muayene
1. Basamak	Pratisyen hekim, podolog ve diyabet hemşiresi
2. Basamak	Endokrinolog, cerrah (genel cerrahi, ortopedist), kalp ve damar cerrahı, enfeksiyon hastalıkları uzmanı veya klinik mikrobiyolog, podolog ve diyabet hemşiresi, orteز veya protez teknikeri
3. Basamak	Kendi alanlarında deneyimli ve diyabetik ayak bakımında uzmanlaşmış birçok uzmanın ekip olarak çalıştığı üçüncü basamak bakım merkezi

14.1. | DİYABETİK AYAK ÜLSERİNDE ETİYOPATOGENEZ

Ayak yaralarının gelişiminde distal simetrik polinöropati (duyusal, motor ve otonom nöropati), ve periferik arter hastalığı (PAH) olmak üzere başlıca iki faktör rol oynar.

Diyabetik ayak ülserleri: sadece nöropatik (%35), sadece iskemik (%15) ve karışık nöro-iskemik (%50) olmak üzere üç tipe ayrılmaktadır. Bu sınıflandırmalar, periferik nöropati (PN) ve ilişkili duyu kaybının (nöropatik), PAH (iskemik) veya her ikisinin (nöro-iskemik) varlığı veya yokluğuna dayanmaktadır.

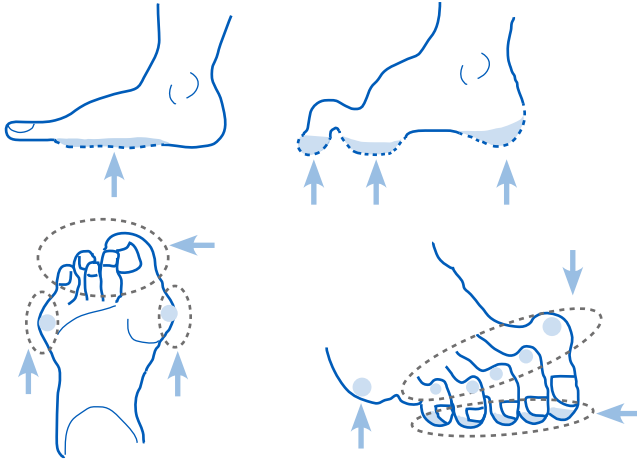
PN, genellikle ağrı ve parestezi ile karakterize edilen simetrik bir polinöropati olarak ortaya çıkar veya vakaların %50'sine kadar asemptomatik olabilir, aynı zamanda duyusal, motor ve otonom yetersizlikleri içerir. Bu eksikliklerin her biri diyabetik ayak ülseri oluşumuna katkıda bulunur.

Duyusal nöropati, propriosepsiyon, ağrı ve sıcaklık duyusu kaybına (koruyucu duyu kaybı) yol açar; ayak fark edilmeyen küçük travmalara açık hale gelir ve yürüme bozukluğuna neden olur. Duyu kaybı nedeniyle pre-ülseratif lezyonların veya küçük yaraların fark edilememesi tanıda gecikmeye ve tekrarlayan travmalarla ülser oluşumuna neden olur.

Motor nöropati, kas kaybına neden olur, bu da genellikle ekstansör kasları etkiler ve ekstansör fleksör kaslardaki denge kaybı, ayak deformitelerine (ekinus deformitesi, pençe ayak), anormal yürüyüşe ve dolayısıyla anormal basınç dağılımına yol açar ve yeni basınç noktalarını ülserasyona eğilimli hale getirir. Eklem hareketlerinde oluşan kısıtlılık da deformite oluşumuna katkıda bulunur. Ayaktaki deformiteler sonucunda değişen yük dağılımının oluşturduğu tekrarlayan biyomekanik travmalar, özellikle metatars başları altında yerleşimli kallus (nasır) gelişimine neden olur. Ayrıca, namaz kılan hastalarda, bir ayağın namaz sırasında devamlı öbür ayağın altına alınmasına bağlı olarak, dış malleol üzerinde kallus gelişip bası yaralarına neden olabilir. Kallus gelişimi, yumuşak doku hasarı ve enfeksiyon açısından ciddi bir risk oluşturur. Kallus altındaki yumuşak dokuda zamanla kanama ve iskemiyeye bağlı ülserler gelişir ve tablo, kronik ayak ülserine ilerler. Diyabetli hastalarda sıklıkla görülen çekiç parmak ve pençe ayak gibi deformitelerde ise kallus gelişmeksizin, ayakkabı vurmasına bağlı olarak yara açılabilir. Otonom nöropati, terlemede azalmaya neden olarak kuru, hassas cilde ve spontan çatlaklara yol açar, sempatik sinir kaynaklı vazokonstriksiyon uyarısında azalma ciltte mikrovasküler düzensizliğine neden olur; bu da lokal ödeme ve sonunda iyileşmede bozulmaya neden olur.

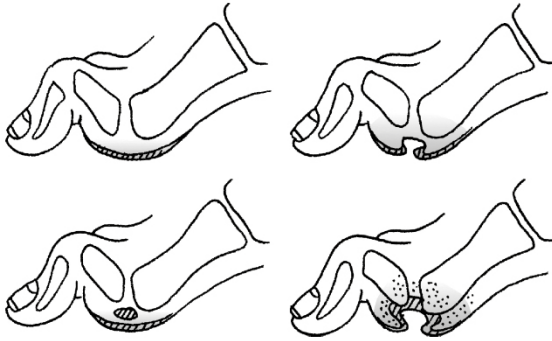
Diyabetli yetişkinlerde PN'nin yaşam boyu prevalansının en az %50 olduğu tahmin edilmektedir ve herhangi bir türdeki nöropati, diyabetik ayak ülseri riskini yaklaşık yedi kat artırmaktadır. Şekil 14.1'de ülserasyon için yüksek riskli ayak noktaları görülmektedir. İskemi ve kontrolsüz hiperglisemi, tekrarlayan biyomekanik travmalar sonucu ortaya çıkan yüzeyel ülser ve enfeksiyonların kısa zamanda derinde yerleşimli abse ve osteomyelite ilerlemesine yol açabilir.

Şekil 14.2'de, kallus zemininde ülser gelişimi ve derinleşmesi görülmektedir. PAH'a bağlı iskemi, doku iyileşmesini engeller, gangren ve amputasyon açısından ciddi bir risk oluşturur. Diyabetli bireylerde tanı konmuş PAH'ın yaşam boyu prevalansı %20 ile %50 olarak bildirilmiştir. PN ve PAH dışında, diyabetik ayak ülseri gelişiminde ve prognozunda etkili risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar; yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, etnik köken, sosyoekonomik durum, sigara kullanımı, kan glukoz regülasyonu, makrovasküler ve



ŞEKİL 14.1: Ülserasyon için yüksek riskli ayak noktaları

[Kaynak: IWGDF Practical Guidelines. Diabetes Metab Res Rev. 2020;36 Suppl 1:e3266]’dan adapte edilmiştir.



ŞEKİL 14.2: Tekrarlayan veya aşırı mekanik stresle ülser gelişimi

[Kaynak: IWGDF Practical Guidelines. Diabetes Metab Res Rev. 2020;36 Suppl 1:e3266]’dan adapte edilmiştir.

mikrovasküler hastalık göstergesi olan kardiovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, retinopati varlığı ve ayak hijyenindeki bozukluklardır. Nöropatik ayak ülserinde genellikle ağrı duyusunun bulunmaması veya azalması tanıyı geciktirir. Hastaneye 15 günden geç başvurma, yetersiz tedavi, tekrarlayan travmalar (yaralı ayağın üzerine basmaya devam edilmesi) ve hiperglisemi, diyabetli olgularda yara iyileşmesini geciktiren başlıca faktörlerdir.

Hipergliseminin lökositlerin migrasyon, adhezyon, fagositoz ve opsonizasyon işlevlerini bozduğu bilinmektedir. Bu nedenle, tüm diyabetik ayak olgularında iyi glisemik kontrol sağlanması, en önemli hedef olmalıdır.

Charcot ayağı: Diyabetik nöro-osteo-artropati olarak tanımlanan *Charcot ayağı*, nöropatik kemik kırıkları ve eklem hastalığı ile diyabetin en tahrip edici ayak komplikasyonlarından biridir. Diyabetli bir hastada ayağın sıcak, kırmızı, ödemli ve çoğunlukla ağrısız olması, aksi

ispat edilinceye kadar, *Charcot ayağı* olarak değerlendirilmelidir. Charcot, ayağın ön, orta, arka ve ayak bileğinin tutulmasına göre klinikte değişik şekillerde ortaya çıkabilir. En sık tutulum şekli *Orta ayak Charcot*'udur. Önce kemik doku yumuşadığı için ayak arkusları çöker. Sertleşme döneminde ayakta, *'sallanan iskemle tabanı'* (*rocker bottom*) deformitesi gelişir. Bu deformite, *'beşik taban'* olarak da bilinir.

Çoğu vakada olay, yanlılıkla bir enfeksiyon gibi değerlendirilip hastalar antibiyotiklerle tedavi edilmeye çalışılır. Halbuki, bu olay görüldüğünde, hastanın vakit kaybetmeksizin bir *'Diyabetik Ayak Merkezi'* ne ya da deneyimli bir ortopediste yönlendirilmesi gereklidir.

14.2. | AYAK ÜLSERİNİN ÖNLENMESİ İÇİN İLKELER

Diyabetli bir kişide semptomların yokluğu ayak hastalığını dışlamaz; asemptomatik nöropati ve PAH, ülser öncesi belirtiler olabilir. Ayak ülseri gelişme riski yüksek hastaların belirlenip, ülser gelişmesinin önlenmesi için multidisipliner bakım ekibinin aşağıdaki hedeflere odaklanması gerekir:

1. Riskli ayağın teşhisi
2. Riskli ayağın düzenli inspeksiyon ve muayenesi
3. Hasta, ailesi ve sağlık bakım profesyonellerinin eğitimi
4. Hastaların uygun ayakkabı giymelerinin sağlanması
5. Ülserasyona neden olabilecek risk faktörlerinin tedavisi

Öncelikle her iki ayağın muayenesi yapıp risk faktörleri araştırılarak klinik değerlendirme yapılması gerekir. Diyabetik ayak gelişmesini kolaylaştıran risk faktörleri Tablo 14.2'de sıralanmıştır. Bu risk faktörleri kişiye ve ayağa özgü faktörler olarak değerlendirilebilir. Diyabetik ayak gelişiminde biyolojik risk faktörlerinin yanı sıra sosyoekonomik durum, sağlık hizmetlerine erişim ve bakım olanakları gibi sosyal belirleyiciler de önemli rol oynayabilir.

TABLO 14.2 : Diyabetik ayak risk faktörleri

Kişiyeye özgü faktörler	Ayağa özgü faktörler	
Periferik arter hastalığı	Geçirilmiş diyabetik ayak ülseri	
Periferik nöropati	Ödem	
Kardiyovasküler hastalık	Kallus	
Retinopati	Ayak deformiteleri	Pes cavus (yüksek kavisli taban)
Kronik böbrek hastalığı		Pes planus (düzleşmiş taban)
Sigara kullanımı		Midfoot collapse (orta ayak çökmesi)
Vücut ağırlığı		Baş parmak deformiteleri
Sedanter hayat		Diğer ayak deformiteleri

Risk genel olarak dört grupta değerlendirilir:

Düşük risk: Risk faktörü, duyu kaybı ve nabız kaybı yok

Orta risk: Bir risk faktörü var (duyu kaybı, nabız yokluğu, kallus veya deformite gibi)

Yüksek risk: Eski amputasyon veya ülserasyon ya da ≥ 2 risk faktörü (duyu kaybı, nabız kaybı, PAH, kalluslu ayak deformitesi, preülseratif lezyon veya son dönem böbrek hastalığı gibi)

Aktif diyabetik ayak: Aktif ülserli ayak

Ayak değerlendirmesi duyu kaybı, ülser, deformite ve *Charcot ayağı* bulunmasına göre yapıldığında muayene sıklığının Tablo 14.3'te belirtilen aralıklarda olması önerilir.

TABLO 14.3: Diyabetik ayak risk gruplarına göre değerlendirme aralığı (IWGDF 2023 Risk Sınıflama Sistemi)

Kategori	Ülser Riski	Özelliği	Sıklık*
0	Çok düşük	Duyu kaybı ve PAH yok	Yılda bir
1	Düşük	Duyu kaybı veya PAH	6-12 ayda bir
2	Orta	Duyu kaybı+PAH veya Duyu kaybı+Ayak deformitesi veya PAH+Ayak deformitesi	3-6 ayda bir
3	Yüksek	Duyu kaybı veya PAH ve aşağıdakilerden en az 1 tanesi; • Ayak ülseri öyküsü • Alt ekstremitte ampütasyonu (minör veya majör) • Son dönem böbrek hastalığı	1-3 ayda bir

*Bu süreleri kanıtlayan yeterli yayın olmaması nedeniyle tarama sıklıkları uzman görüşlerine dayanmaktadır.
PAH: Periferik Arter Hastalığı

14.3. | DİYABETİK AYAK ÜLSERİNDE SINIFLAMA

Diyabetik ayak ülseri değerlendirilmesinde; yara boyutu ve derinliği, enfeksiyonun varlığı ve şiddeti, PN veya PAH varlığı ve ülserin konumu önemlidir.

Diyabetik ayakta sınıflama, tedavinin standardizasyonu açısından önem taşır. Ancak, ayak ülserleri için yaygın olarak kabul gören bir sınıflama sistemi henüz geliştirilememiştir. Tartışmalı yönleri olmakla birlikte, günümüzde halen kullanılmakta olan sınıflamalardan en basiti, *Wagner-Megitt* sınıflamasıdır. Wagner sınıflamasına, ayak ülseri olmayan, ancak risk faktörleri saptanan olgular da dahil edilmekte (Evre 0), açık ülserler ise enfeksiyon veya gangrenin varlığına göre; hafiften ağıra doğru gruplanmaktadır (1.-5. Evreler) (Tablo 14.4).

TABLO 14.4: Diyabetik ayak ülserlerinde Wagner sınıflaması

Evre 0	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için riskli)
Evre 1	Derin dokulara yayılımı olmayan yüzeysel ülser
Evre 2	Tendon, kemik, ligaman veya eklemleri tutan derin ülser
Evre 3	Abse ve/veya osteomyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları ve/veya metatarsları tutan gangren
Evre 5	Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk veya ayağın bütününe gangreni

Kaynak: Wagner FW Jr. Foot Ankle. 1981;2(2):64-122.

Bu konuda daha geniş kabul gören *Teksas Üniversitesi* sınıflamasına göre diyabetik ayak ülserlerinin değerlendirilmesi Tablo 14.5'te görülmektedir.

TABLO 14.5: Teksas Üniversitesi ülser sınıflaması

Evre	Derece			
	0	1	2	3
	Pre- veya post-ülseratif lezyon (tamamen epitelize olmuş)	Yüzeysel ülser (tendon, kapsül veya kemiği tutmamış)	Derin ülser (tendon veya kapsüle penetre olmuş, ancak kemik/eklem tutulumu yok)	Kemik ve eklemleri tutmuş ülser
A	Enfeksiyon yok, iskemi yok	Enfeksiyon yok, iskemi yok	Enfeksiyon yok, iskemi yok	Enfeksiyon yok, iskemi yok
B	Enfeksiyon var	Enfeksiyon var	Enfeksiyon var	Enfeksiyon var
C	İskemi var	İskemi var	İskemi var	İskemi var
D	Enfeksiyon var, iskemi var	Enfeksiyon var, iskemi var	Enfeksiyon var, iskemi var	Enfeksiyon var, iskemi var

Kaynak: Armstrong DG. Diabetes Care 1998;21(5):855-9.

Ek olarak lezyonu perfüzyon, yaygınlık, derinlik, enfeksiyon ve duyu kaybı açısından değerlendiren *PEDIS* (*perfusion, extent, depth, infection, sensation*) sınıflaması da kullanılabilir.

Boyut (Size, area, depth), enfeksiyon (Sepsis), arteriyopati (Arteriopathy) ve denervasyon (Denervation) değerlendirmeleri sonucu skrolama ile yapılan bir diğer sınıflandırma *SAD* sınıflamasıdır. Dört evrelemesi bulunan bu sınıflandırmada enfeksiyon tanımı yeterli olmadığı için günlük kullanımda fazla kabul görmemektedir. Bu sınıflandırma modifiye edilerek, yara bölgesinin de sonucu etkileyebileceği düşünülerek oluşturulan *SINBAD* (Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial infection, Area, Depth) sınıflandırması sıfırdan altıya kadar olan skrolama ile daha kolay uygulanabilir bir değerlendirme sağlamaktadır.

IWGDF 2023 kılavuzunda da öncelikli yara sınıflandırma sistemi olarak *SINBAD*'in kullanımını önermektedir (Tablo 14.6).

TABLO 14.6: SINBAD yara sınıflandırma sistemi

Kategori	Tanım	SINBAD Skoru
Bölge	Ayak ön kısım	0
	Ayak orta ve arka kısım	1
İskemi	Ayak kan akımı normal- en azından nabızlardan biri alınıyor	0
	Ayak kan akımının azalmasına ait klinik bulgu var	1
Nöropati	Koruyucu his normal	0
	Koruyucu his kaybı var	1
Bakteriyel enfeksiyon	Yok	0
	Var	1
Yara yüzey alanı	<1 cm ²	0
	> 1 cm ²	1
Yara derinliği	Yara deri ve deri altı dokuda sınırlı	0
	Yara kas, tendon veya daha derine ulaşmış	1
Maksimum toplam skor		6

14.4. | KLİNİK DEĞERLENDİRME

Diyabetik ayak için risk değerlendirmesi yaparken; en az yılda bir kez kapsamlı bir ayak değerlendirmesi yaparak ülser ve amputasyon risk faktörleri belirlenmelidir. Değerlendirme ayak inspeksiyonu ile başlamalı, ayak deformiteleri değerlendirilmelidir. PN varlığı için özel duysal ve monofilament testleri uygulanmalıdır.

PN değerlendirmesinde, 10 g monofilament testi ile birlikte en az bir ek duyu veya nörolojik test yapılması önerilir. Bu amaçla; pinprick testi (iğne batırma hissi), sıcaklık duysusu değerlendirmesi, vibrasyon duysusu testi veya ayak bileği refleksi değerlendirmelerinden en az biri kullanılabilir. Monofilament duysusunun kaybı ile birlikte diğer testlerden en az birinin anormal bulunması koruyucu duyunun kaybını doğrular. Sinir iletim çalışmaları, elektromiyografi veya sinir biyopsisi gibi ileri nörolojik incelemeler periferik duysal nöropati tanısı için genellikle gerekli değildir ve yalnızca seçilmiş olgularda düşünülmelidir. Monofilament testine alternatif olarak, özellikle monofilament bulunamadığı durumlarda Ipswich Dokunma Testi, koruyucu duyu kaybının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bu testte hastanın gözleri kapalıyken her iki ayağının 1., 3. ve 5. parmak uçlarına 1-2 saniye süreyle hafifçe dokunulur, 2 veya daha fazla parmak ucunda dokunmuş hissedilmezse, test pozitif kabul edilir.

Vasküler değerlendirme için alt ekstremité nabızları kontrol edilmelidir. Bacak yorgunluğu, kladikasyo ve dinlenme sırasında ağrı öyküsü olan veya periferik nabızları alınmayan bireyler, ayak bileği-brakiyal indeksi ve parmak basınçları için yönlendirilmelidir. Ancak, diyabetli yetişkinlerde PAH, çeşitli tanı zorluklarına neden olmaktadır. Sınırlı aktivite ve PN, belirtileri maskeleyebilir. Ayrıca, medial kalsifikasyon, damarların komprese edilememesi nedeniyle standart ayak bileği-brakiyal indeksi verilerini etkiler. Bu nedenle ayak parmaklarındaki basınçlar ve/veya ayak parmaklarının cilt oksijenasyonu, bu hastalarda PAH varlığını değerlendirmek için gerekli yardımcı unsurlardır.

Diyabetli bireylerde PAH'ın yüksek yaygınlığı nedeniyle, 50 yaşın üzerindeki tüm diyabet hastalarının invaziv olmayan arteriyel çalışmalarla taranması gerektiği önerilmektedir. Sonuçlar normalse, bu testler her 5 yılda bir tekrarlanır.

Diyabetik ayak ülserinde klinik takip ve tedavinin temel prensipleri aşağıda özetlenmiştir.

- İki haftada iyileştirilemeyen bir cilt lezyonu bulunan diyabetli hasta, acilen diyabetik ayak konusunda deneyimli bir merkeze sevk edilmelidir.
- Ülseri değerlendirirken, nöropati ve PAH varlığı dikkatle araştırılmalıdır.
- Diyabetik ayak yarası ile başvuran her hastada, nörolojik muayene ve periferik arter muayenesi yapılarak ülser yol açan neden ortaya konulmalıdır.
- Nabızların alınamadığı şüpheli durumlarda *ayak bileği - brakiyal basınç indeksi (ABİ)* ölçülmelidir. ABİ, el doppler cihazı ile ayak bileği seviyesinde tibialis posterior ve dorsalis pedis arterleri üzerinden ölçülen kan basınçlarından daha yüksek olanının, brakiyal arter üzerinden ölçülen sistolik kan basıncına bölünmesi (oranlanması) ile hesaplanır. Normalde ABİ 1,00-1,40 aralığında olmalıdır. ABİ 0,91-0,99 sınır (borderline) değer kabul edilir. ABİ'nin 0,90 veya altında olması, PAH'ı düşündürür. ABİ >1,40 olması, ya üst ekstremitéde ciddi bir arter hastalığının olduğunu ya da *medyal kalsinozis* nedeniyle, ayak arterlerinin sertleşerek tansiyon aleti tarafından komprese edilemediğini ve hatalı olarak basıncın yüksek ölçüldüğünü düşündürmelidir. Yaşlı kişilerde ve özellikle kronik böbrek hastalığı (KBH) olan diyabetlilerde medyal kalsinozis sık görülür. Bu durumlarda deneyimli bir damar cerrahından konsültasyon istenmelidir.

- Arter kalsifikasyonu nedeniyle ABİ'nin güvenli olarak ölçülemediği durumlarda, *ayak baş parmağı - brakial indeks (toe-brachial index: TBI)* ölçülebilir. Özel donanım gerektiren TBI'nin >0.70 olması veya yaraya bitişik bölgeden ölçülen *transkütan oksijen basıncı (transcutaneous oxygen tension: TcPO₂)*'nin >40 mmHg bulunması, ayakta arteriyel akımın yeterli olduğunu düşündürür.
- Ayak sorunu olan her diyabetli hastada direkt ayak grafileri çekilmelidir.
- Oksijenlenmesi yeterli olmayan dokularda yara iyileşmesi çok zordur. Çünkü yaralı dokunun kan ihtiyacı, normal dokuya göre çok artmıştır. Uygun yara bakımı ile 4-6 haftada yara iyileşmesi sağlanamayan hastalarda radyolojik ya da cerrahi yöntemlerle revaskülarizasyon yapılmalıdır.
- Enfeksiyon tanısı, klinik olarak konur. Pürülan sekresyon varlığı veya inflamasyonun en az iki klinik bulgusunun (eritem, ısı artışı, hassasiyet, ağrı ve endurasyon) varlığında enfeksiyon olduğu kabul edilmelidir.
- İskemi veya nöropatiye bağlı bulgular enfeksiyonu maskeleyebilir. Yaranın kötü kokulu olması, sağlıksız görünmesi veya derin dokulara ilerlemiş olması da enfeksiyon için önemli bir kanıttır.
- Diyabetik ayak enfeksiyonu, çoğu kez ateş ve lökositoz gibi sistemik bulgulara neden olmaz. Bu bulguların varlığı kliniğin ağırlığına işaret eder.

İlk müdahale

Diyabetik ayak enfeksiyonu ilk görüldüğünde yaranın temizlenmesi, nekrotik veya gangrenli bölgenin debridmanı ve kör uçlu steril metal prob ile yabancı cisim varlığı ve yaranın kemiğe ulaşmış olup olmadığının araştırılması gerekir.

- Bu aşamada alınan derin doku örneği kültür için gönderilir. Abse, ölü ve nekroze dokuların varlığında derhal debridman-drenaj yapılmalı ve geri kalan dokulardan biyopsi şeklinde kültür alınmalıdır.
- Yüzeysel sürüntü kültürleri, kolonizasyonu yansıtmaması nedeniyle önerilmemektedir. Yüzeysel yaralarda, kültür materyali küretaj veya biyopsi ile elde edilebilir.

Laboratuvar tetkikleri

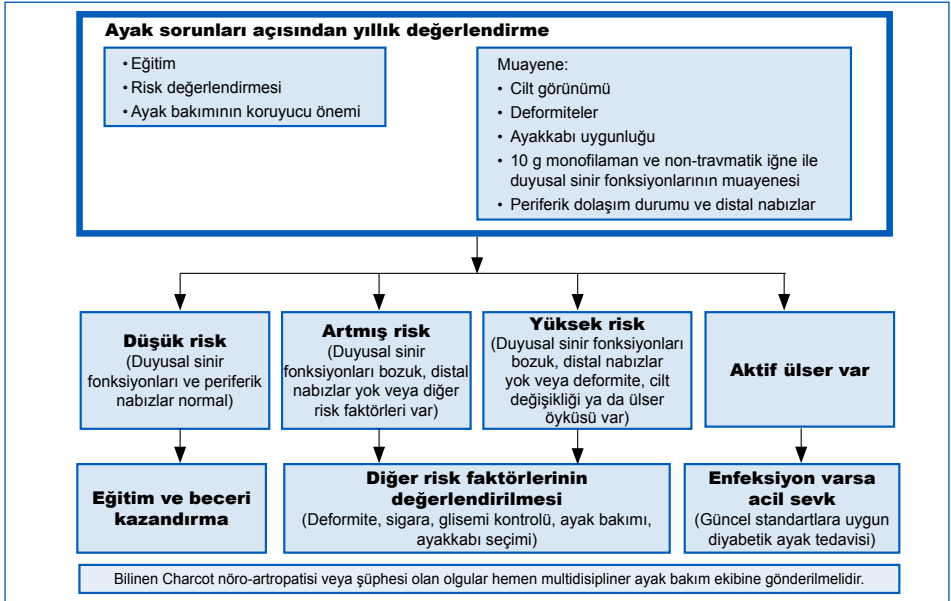
- Hemogram, temel biyokimyasal testler, inflamasyonun serum belirteçleri (sedimantasyon, CRP) izlemde ve tedavi modifikasyonunda yararlıdır.
- Tüm ülserli hastalarda mutlaka 2 veya 3 yönlü direkt grafi çekilmelidir. Direkt grafiler çoğu olguda yabancı cisim, dokularda gaz varlığı ve osteomyelit bulguları yönünden önemli bilgiler sağlar.
- Derin doku enfeksiyonu, abse ve osteomyeliti değerlendirmek için MR tetkiki gerekebilir.
- **Diyabetik ayak yaralarında en önemli patojenler** Gram pozitif koklar (özellikle *Staphylococcus aureus*), β-hemolitik streptokoklar (özellikle grup B) ve Koagülaz negatif stafilokoklardır.
- Gram pozitif koklar çoğunlukla monomikrobiyal enfeksiyona neden olmakla birlikte, kronik ülserlerde veya daha önce tedavi görmüş veya antibiyotik kullanılmış yaralarda mikst enfeksiyon şeklinde de karşımıza çıkabilir.
- Anaerob bakteriler daha nadir etmenler olmakla birlikte, özellikle iskemik ve gangrenli yaralarda mikst enfeksiyon etkenlerinden biri olarak gözlenebilir.
- *Pseudomonas* ve enterokok suşları çoğu kez kolonizasyona neden olur. Ancak ülkemizin de dahil olduğu sıcak iklimlerde *pseudomonas* suşlarının patojen olabileceği; bu sebeple ampirik antibiyotik tedavisinde lokal etken profilinin dikkate alınması gerektiği unutulmamalıdır.

Osteomyelit

- Osteomyelitın tanı ve tedavisi zordur. Klinik olarak kemik açığta ya da metal prob ile dokunulabiliyor ise osteomyelit vardır.
- Sedimentasyonun >70 mm/sa. olması osteomyelit varlığını destekler, ancak bu testin sensitivitesi düşüktür.

TABLO 14.7: Diyabetik ayak taraması için klinik muayene formu

Tam Kat Ülser	Evet	Hayır
Ayak ülseri için risk faktörleri		
Periferik nöropati (Bir veya daha fazla testte)		
Koruyucu duyu (monofilaman) kaybı	Evet	Hayır
Vibrasyon duyu (128 Hz diyapazon çatalı) kaybı	Evet	Hayır
İnce duyu (Ipswich dokunma testi) kaybı	Evet	Hayır
Ayak nabızları		
Arteria tibialis posterior kaybı	Evet	Hayır
Arteria dorsalis pedis kaybı	Evet	Hayır
Diğer		
Ayak deformitesi veya aşırı kemik çıkıntıları	Evet	Hayır
Sınırlı eklem hareketliliği	Evet	Hayır
Anormal basınç belirtileri (Kallus vb.)	Evet	Hayır
Ciddi renk değişikliği/solma	Evet	Hayır
Kötü ayak hijyeni	Evet	Hayır
Uygun olmayan ayakkabı kullanımı	Evet	Hayır
Ülser öyküsü	Evet	Hayır
Alt ekstremitte amputasyonu	Evet	Hayır



ŞEKİL 14.3: Diyabetli hastalarda ayak sorunlarına yaklaşım

- Üç fazlı lökosit işaretli sintigrafi gibi nükleer tıp teknikleri, düz grafilere göre daha sensitif, ancak rölatif olarak daha az spesifik ve MR ile karşılaştırıldığında doğruluk oranı daha düşüktür.
- Osteomyelit tanısı için altın standart, kemik biyopsi materyalinin histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesidir.

Tablo 14.7’de diyabetik ayak taraması için önerilen klinik muayene formu bulunmaktadır. Diyabetik ayak ülseri olan diyabetlilerde klinik yaklaşım Şekil 14.3’te gösterilmiştir.

14.5. | TEDAVİ

Diyabetli bireyler için tedavi önerileri, risk kategorilerine göre belirlenmelidir. Hiç risk taşımayan veya düşük riskli bireyler genellikle eğitim ve kendi bakımları ile yönetilebilir. Orta ile yüksek risk kategorisindeki kişiler (koruyucu duyu kaybı, PAH veya Charcot ayak, halluks valgus veya çekiç parmak gibi yapısal ayak deformiteleri varlığında), daha fazla değerlendirme ve düzenli izlem için ayak bakım uzmanlarına yönlendirilmelidir. Herhangi bir açık ülserasyon veya açıklanamayan şişlik, eritem veya artmış cilt sıcaklığına sahip bireyler, multidisipliner bir ekibe yönlendirilmelidir.

- Yara bakımı, yeterli ve uygun debridman, antibiyotik tedavisi, ayağı yükten koruma ve glisemik kontrol tedavinin esasını teşkil eder.
- Nöropati düşündürülen bulguların varlığında vaka, bir önceki bölümde anlatıldığı şekilde değerlendirilmeli ve nöropatik ağrı varsa tedavi edilmelidir. Ayrıca nöropatiye bağlı yanma, batma, uyuşma ve karıncalanma gibi yakınmaları olduğunda, hasta patogeneze yönelik medikal tedaviler açısından değerlendirilmelidir (Bknz. Bölüm 13).
- Alt ekstremitte ülseri olan tüm hastalar, aterosklerotik arter hastalığı riskini azaltan kanıta dayalı tüm tedavilerden fayda görürler. Bu kapsamda, optimum glisemi ve hipertansiyon kontrolü ile birlikte, sigaranın bırakılması, sağlıklı beslenme, LDL-kolesterol hedefine ulaşılması için, gerekiyorsa, anti-hiperlipidemik ve anti-trombosit ilaç tedavisi yer alır.
- Diyabetik ayak ülserleri multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmelidir. Hastalar endokrinoloji, enfeksiyon hastalıkları, ortopedi, plastik cerrahi, damar cerrahisi, varsa hiperbarik tıp uzmanı, fizik tedavi, diyetisyen, diyabet hemşiresi ve yara bakım hemşiresinin olduğu bir ortamda değerlendirilmeli ve tedavileri planlanmalıdır.
- Multidisipliner yaklaşım ile hastaların hastanede yatış süresi, amputasyon oranları ve tedavi maliyetleri azalmaktadır. Birinci basamakta aile hekimi ve iç hastalıkları uzmanıyla da diyabetik ayak tedavisine yaklaşım konusunda işbirliği yapılmalıdır.

Antibiyotik tedavisi

- Genel durumu bozuk olmayan ve sepsis bulguları taşımayan hastaların antibiyotik tedavileri, doku kültürü ve antibiyogram sonuçlarına göre düzenlenmelidir.
- Genel durumu bozuk olan ve sepsis bulguları taşıyan hastalarda, hemen doku kültürü alınmalı, kültür-antibiyogram sonuçları beklenmeksizin gram negatif, gram pozitif ve anaerob bakterileri kapsayan geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavileri başlatılmalıdır.
- Antibiyotik tedavisi hastanın izleminde klinik yanıt, kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılığına göre değiştirilir.

- Tedavi seçiminde, tedavinin yapıldığı kurumun lokal antibiyotiğe direnç paternleri göz önüne alınmalıdır (örn. Metisiline Dirençli *Staphylococcus Aureus*: MRSA).
- Hepatik ve renal fonksiyonlar, ilaç alerjisi öyküsü, antibiyotik seçimi ve dozlarını etkiler.
- Ağır enfeksiyonu olan hastalara intravenöz tedavi verilirken, hafif enfeksiyonlarda oral antibiyotikler uygulanabilir.
- Osteomyelit varlığında, kemiğe iyi penetre olabilen ajanlar (örneğin kinolonlar) ile yapılan uzun süreli (4-6 hafta) tedavilerin sıklıkla remisyon sağladığı gösterilmiştir.
- Osteomyeliti olmayan hafif yaralarda antibiyotik tedavisi ortalama 2 hafta verilir.
- Topikal antibiyotikler ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte, sadece hafif enfekte, yüzeysel yaralarda etkili oldukları düşünülmektedir.
- Antiseptik preparatların bazıları doku iyileşmesini bozabilmektedir.

Yara bakımı

- Günlük ya da daha sık yara temizliği ve sargıların değiştirilmesi yara bakımının temelini oluşturur.
- Sekonder enfeksiyonları önlemek ya da yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla antimikrobiyal içeren sargılar kullanılmamalıdır.
- Cerrahinin ana amacı, sekonder iyileşme için gerekli olan granülasyon dokusunun oluşmasını sağlayacak seviyeye kadar enfekte ve nekrotik dokuların temizlenmesidir.
- Debridmanı yapılmış ülser, düzenli bir şekilde takip edilmelidir, çünkü bu yaralar çok hızlı bir şekilde enfekte olup hayatı tehdit eden sistemik hastalık haline gelebilir.
- Diyabetik ayak ülserlerinin cerrahi debridmanından sonra negatif basınçlı yara tedavisi kullanılabilir (NBYT). NBYT, yarada granülasyon dokusu gelişimini ve kontraksiyonu uyarır; aynı zamanda doku perfüzyonunu artıracak ve ambulasyonu azalttığı için yükten kurtarma (off-loading) uygulamasını da desteklemektedir.
- Kemik enfeksiyonları yumuşak dokudan doğrudan yayılım sonucu oluşmakta ve kronikleşmektedir. Osteomyelit, kronik yaranın önemli bir sorunudur. Kronik yarada, özellikle de fistül varsa, muhtemelen osteomyelit vardır. En kesin tedavi şekli, enfekte ve nekrotik kemiğin rezeksiyonudur. Bazı kemik rezeksiyonları önemli fonksiyon kayıplarına yol açabileceği için karar, tecrübeli bir ortopedist tarafından verilmeli ve uygulanmalıdır.
- Yaradaki nekrotik dokunun uzaklaştırılması için larva (*maggot*) kullanımının yararlı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.
- Büyüme faktörleri ile yapılan bazı araştırmalar, rPDGF (rekombinan platelet-derived growth factor) ve GMCSF 'ün (granulocyte macrophage colony stimulating factor) yararına ilişkin veriler de sunmaktadır. Her iki ürün de ülkemizde bulunmamaktadır. Buna karşılık, lezyon içine uygulanabilen epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor-IL: EGF-IL) ülkemizde bulunmakla birlikte, maliyeti çok yüksektir. Ancak, ciddi iskemisi olduğu halde revaskülarizasyon yapılamayan veya revaskülarizasyon yapıldığı halde başarı sağlanamamış kısıtlı vakalarda bir seçenek olarak kullanılabilir. Son yıllarda epidermal büyüme faktörlerinin topikal uygulamaya uygun (örn. sprey) formları geliştirilmiştir. Bu ürünlerin yüzeysel yaralarda iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir.
- Yara iyileşmesini hızlandırmak için sunulan trombositten zengin plazma (platelet rich plasma: PRP), kök hücre ve allograft gibi yöntemler ise, pahalı ve pratikte çok kısıtlı sayıda vakaya uygulanabilecek tedavilerdir. Ayrıca bu yöntemlerin yaygın kullanımı için halen yeterli kanıt olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Revaskularizasyon

- Her hastada PAH'ın cerrahi ya da radyolojik olarak tedavisi gerekmez, hatta bazen hasta için zararlı bile olabilir. Birçok hastada arter hastalığının etkileri konservatif tedavi ve uygun yara bakımı ile giderilebilir. Tecrübeli multidisipliner kurulların bu konuda çok dikkatle karar vermeleri gerekir.
- Diyabetli hastalardaki PAH, tipik olarak diz ve ayak bileği arasındaki damarları etkiler.
- İskemik ve nöro-iskemik ülserin standart tedavisi, otojen doku (safen ven) ile femoro-distal bypass'tır.
- Otojen doku bulunamazsa protez greftler kullanılabilir, ancak bunların açık kalma oranları ve enfeksiyona dayanıklılıkları daha azdır.
- Son yıllarda cerrahi veya endovasküler revaskularizasyon seçimi konusunda ciddi tartışmalar olmaktadır. Genel olarak, hastaların yaşam beklentisi 2 yıldan fazla ve uygun safen ven var ise cerrahi bypass önerilmektedir. Yaşam beklentisi kısa ve uygun otojen bypass materyali yoksa endovasküler tedavi yapılır. Endovasküler tekniklerin her geçen gün daha ilerlemesi ve kolaylığı nedeni ile, günümüz pratiğinde artık endovasküler yöntemler ilk sırayı almış, 'ancak başarısız olma durumunda cerrahi yapılır' hale gelmiştir.
- Serbest doku transferi gibi cerrahi tekniklerle mükemmel sonuçlar elde edilebilir. Bunlar uzun ve zor ameliyatlardır için, genç ve yaşam beklentisi uzun, kısıtlı sayıda hastaya uygulanabilir.

Basının kaldırılması (yükten kurtarma)

- Alt ekstremitelerde yüklenme özelliklerini belirlemek, ayak plantar yüzündeki yük dağılımını ölçmek için "baropodometrik analiz" yapılır. Statik, stabilometrik analiz hasta ayakta hareketsiz dikilirken, dinamik analiz ise yürüme esnasında yapılır. Ölçüm değerleri, tanı, tedavi ve fonksiyonel ayak problemleri ile ilgili klinisyenlere ve araştırmacılara önemli bilgiler verir, yükten kurtarma işleminin etkinliğini artırır. Plantar deformiteye bağlı olarak ayak ve zemin arasındaki basınç 1000 kPa ulaşabiliyorken, doğru uygulanan bir yükten kurtarma girişimi ile 100 kPa düşürülebilir.
- Ülser oluştuktan sonra dolaşım yeterli olsa bile, üzerindeki mekanik yük kalkmadıkça iyileşmez.
- Yaranın üzerine basılması durumunda oluşan strese ve ani basınca bağlı olarak yara yerinde sürekli hasar meydana gelir.
- Hastanın yatak istirahati yapması, koltuk değneği kullanması, *tam temas alçısı* (total contact cast), Scotchcast botlar, içi hava yastıklı özel botlar ve özel ortopedik cihazlar kullanması, yaranın üzerindeki basıncı kaldırmada ve yaranın iyileşmesinde önemli katkı sağlar.
- *Charcot ayağı* olan hastaların tedavisi başlangıçta konservatiftir ve ampirik olarak yapılır. Bu hastalarda ayağın, deri sıcaklığı normalleşinceye kadar alçıya alınarak kesin istirahate alınması gerekir. Ayak bileğini de kavrayan destek ve özel tabanlı ayakkabı kullanılmalıdır. Bu hastalarda parenteral bisfosfonat tedavisinin yararlı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.
- Oluşmuş deformitelerin veya yara açılmasına neden olan kemik çıkıntılarının tamiri, osteomyelitli kemiklerin rezeksiyonu gibi cerrahi girişim kararı özen gerektirir ve tecrübeli ortopedistlerce verilmelidir.
- Diyabetik ayakta Aşil tendonunun uzatılması, kesilmesi veya metatars başı rezeksiyonu gibi koruyucu cerrahi teknikler konusunda literatür verileri kısıtlı olsa da, seçilmiş hastalarda yük azaltıcı etkisi ile başarı sağlayabilir.

Yardımcı tedaviler

Cerrahi debridmanın uygun olmadığı durumlarda enzimatik debridman, özellikle de kollajenaz, günümüzde oldukça sık kullanılan bir yöntemdir. Kronik diyabetik ayak ülseri olan seçilmiş vakalarda;

- Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi uygulanması, seçilmiş kronik nöroiskemik ülselerde amputasyonun önlenmesinde bir miktar fayda sağlayabiliyorken, son çalışmalar iskemi ve/veya enfeksiyon olmadığında diyabetik ayak enfeksiyonlarının iyileşmesinde fayda sağlamadığını göstermiştir.
- Yaraya sürekli ya da aralıklı negatif basınçlı yara tedavisi (NBYT), yıkama yapabilen yeni tekniklerden yararlanılması iyileşmeyi hızlandırır.
- Hastaya ve yaranın gereksinimlerine uygun modern yara bakımı malzemelerinin kullanılması yara kapanmasını ve ülser iyileşmesini hızlandırabilir.
- Bunların dışında büyüme faktörleri, biyomühendislik doku, hüresiz matriks doku, kök hücre terapisi ve topikal oksijen terapisi gibi yöntemler önerilen diğer tedavi seçenekleri olsa da bu tedavilerle ilgili yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

14.6. | NÜKSTEN KORUMA

- Diyabetli kişilerin (ve ailelerinin), özellikle yüksek riskli durumda olanların, genel ayak bakımı eğitimi alması gerekmektedir. Bu eğitim, diyabet teşhisi konan her bireye yılda bir kez yapılan kapsamlı bir muayenenin bir parçası olarak verilmelidir. Yüksek risk varlığında bu eğitim her ziyarette sunulmalıdır. Günlük ayak kontrolü (palpasyon veya ayna yardımı ile inspeksiyon ile) yapılması önerilmelidir. Rekürren ülser gelişimi ilk 12 ayda %28 iken, 40 ay sonunda %100'e kadar yükselir. Bu nedenle diyabetik ülser öyküsü olan veya yüksek riski bulunan hastalar, özel diyabetik ayak polikliniklerinde düzenli olarak takip edilmelidir.
- Ülser öyküsü veya iskemisi bulunan hastaya ve hasta yakınına birlikte eğitim verilmeli, hasta sık aralıklarla kontrole çağırılmalı ve ayak ülserinin tekrarlayıcı olduğu anlatılmalıdır.
- Hastalara düzenli ayak bakımının önemi, enfeksiyon belirtileri, özellikle ağır hissi olmayanlara ayaklarını mekanik, termal ve kimyasal travmalardan nasıl koruyacakları anlatılmalıdır.
- Ülser oluşumunu ve nüksü önlemede ayak basınçlarını ülser eşliğinin altına indirmek önemlidir.
- Hastalar ülsere neden olan ayakkabıyı tekrar giymemeli, hastanın deformite düzeyine ve aktivitesine göre uygun ayakkabı giymesi sağlanmalıdır.
- Düzenli ayak bakımı eğitimi, ayağın nemlendirilmesi, basit hijyenik uygulamalar, uygun ayakkabı seçimi gibi basit tedbirlerle ülser oluşumunda %50 azalma sağlanabilir.
- Her fizik muayenede, mutlaka hastanın çorapları çıkarılarak ayakları da değerlendirilmelidir.
- Podolog tarafından preülseratif bulgulara yönelik profesyonel ayak bakımı uygulanması önemlidir. Ayakta herhangi bir preülseratif bulgu varsa, ilgili uzman hekim ile birlikte tedavi edilmelidir. Bu tedaviler: kallusların alınması, blisterlerin korunması, gerekli durumlarda drene edilmesi, tırnak batmalarının ya da kalınlaşmaların tedavi edilmesi; gerekli durumlarda hemoraji tedavisi, fungal enfeksiyonların tedavisini

kapsamaktadır. Çalışmalar, profesyonel ayak bakımı uygulananlarda, ve ayak tarama ve takip programına alınan hastalarda ülserlerin tekrarlama oranının daha az olduğunu göstermektedir.

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Tüm diyabetli hastalara ayak bakımı eğitimi verilmeli ve periyodik aralıklarla bu eğitim tekrarlanmalıdır (B).
2. Her ziyaret sırasında hastaların ayaklarına bakılmalı ve distal nabızlar kontrol edilmelidir (A).
3. Diyabetli hastalarda yılda bir detaylı ayak muayenesi yapılmalıdır (A).
4. 10-g monofilament testi ile birlikte en az bir duyu testi yapılmalıdır. Bunlar: pinprick testi (iğne batırma hissi), sıcaklık duygusu veya vibrasyon duygusu testlerinden birini içermelidir. Bacak ve ayak nabızlarını içeren vasküler değerlendirme yapılmalıdır (B).
5. Diyabetik ayak enfeksiyonu tanısı, inflamasyonun lokal ve sistemik belirti ve bulgularına dayanarak klinik olarak konulmalıdır (D).
6. Duyusal nöropati, PAH ve ayak cildinde değişiklikler (kallus, ülser, enfeksiyon) veya yapısal deformite bulunan hastalarda daha sık aralıklarla değerlendirme yapılmalıdır (D).
7. Diyabetik ayak ülseri olan hastaların izlem ve tedavisi multidisipliner 'Diyabetik Ayak Ekibi' tarafından yapılmalıdır (B). Ayak ülserleri ve yüksek riskli ayaklara sahip bireyler için podoloğun da dahil olduğu multidisipliner takip önerilir (B).
8. Klodikasyo tanımlayan ya da periferik nabızları zayıflamış veya alınamayan hastalar, ayak bileği-brakiyal basınç indeksi ölçülmesi için refere edilerek periferik vasküler hastalık aranmalıdır (B).
9. Yüksek riskli hastalara spesifik terapötik ayakkabı kullanmaları önerilmelidir (B).
10. Etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi amacıyla debridmanla yara iyice temizlendikten sonra, yeni steril eldiven ve aletlerle derin doku kültürü için materyal alınmalıdır (B).
11. Dengeli ve uygun beslenme, sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı düzenlemeleri ile birlikte glisemi, kan basıncı ve lipid kontrolünün sağlanması; ayrıca ülserin sınıflandırılması, yara yatağının temiz tutulması, yükten kurtarma tedbirlerinin uygulanması, enfeksiyon kontrolü, dolaşım desteği sağlanması ve gerekiyorsa cerrahi müdahale yapılması tedavinin ana hatlarını oluşturur (B).
12. Kronik diyabetik ayak ülseri olan seçilmiş vakalarda rutin tedavilere yardımcı olarak uygulanan hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi, yara iyileşmesini hızlandırır ve amputasyon riskini azaltabilir (C). Benzer şekilde negatif basınçlı yara tedavisi (NBYT) de yara kapanmasını hızlandırabilir (B).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes A, Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003;26: 3333-3341.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026;49(Supplement_1):S261-S276.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care 2024; 47 [Supplement_1]: S231-S243.
4. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA, Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med 2017;376: 2367-2375.
5. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. Diabetes Care. 1998;21(5):855-859.
6. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, Dawson DL, Pevc WC, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. J Vasc Surg 2014;60: 1565-1571.
7. Barnes JA, Eid MA, Creager MA, Goodney PP. Epidemiology and Risk of Amputation in Patients With Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2020;40: 1808-1817.

8. Blume PA, Walters J, Payne W, et al. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008;31:631-636.
9. Boulton AJM, Armstrong DG, Löndahl M, et al. New Evidence-Based Therapies for Complex Diabetic Foot Wounds. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2022.
10. Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M, Rasmussen A, Raspovic A, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36 Suppl 1: e3269.
11. Bus SA, Ulbrecht JS, Cavanagh PR. Pressure relief and load redistribution by custom-made insoles in diabetic patients with neuropathy and foot deformity. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2004;19:629-638.
12. Bus SA, van Deursen RW, Armstrong DG, Lewis JE, Caravaggi CF, et al. Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32 Suppl 1: 99-118.
13. Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A, Sen CK, Armstrong DG, et al. Efficacy of Topical Wound Oxygen Therapy in Healing Chronic Diabetic Foot Ulcers: Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2023;12: 177-186.
14. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2019;69: 35-125S e140.
15. Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;17:10:CD010318.
16. Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, et al. Pathogens isolated from deep soft tissue and bone in patients with diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2008;98(4):290-295.
17. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015;4: 560-582.
18. Fu XL, Ding H, Miao WW, Mao CX, Zhan MQ, et al. Global recurrence rates in diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35: e3160.
19. Game F, Hinchliffe R, Apelqvist J, et al. A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:119-141.
20. Hamilton EJ, Twigg SM. Diabetes-related foot disease: new insights with an antipodean focus. *J Endocrinol*. 2023;257(3):e220238.
21. Hatipoglu M, Mutluoglu M, Uzun G, et al. The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: a 20-year systematic review: diabetic foot infections in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(6):871-878.
22. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep* 2019;19: 86.
23. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 2016;63: 35-215.
24. Kadanali A, Saltoğlu N, Ak Ö, et al. Diagnosis, treatment, prevention, and rehabilitation of diabetic foot ulcers and infections: Turkish Consensus Report, 2024. *Klimik Derg*. 2024;37(1):1-43.
25. Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, et al; International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36 Suppl 1:e3280.
26. Londhall M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:998-1003.
27. Marciniak M, Chantelau E. Qualified podiatry for rehabilitation of patients with diabetic foot syndrome. A cohort study. *Diabetes und Stoffwechsel* 1998;7:81-85.
28. McDermott K, Fang M, Boulton AJM, Selvin E, Hicks CW. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care* 2023;46: 209-221.
29. Peter R C, Benjamin AL, Andrew WB, et al. Treatment for diabetic foot ulcers, *Lancet* 2006;366:1725-1735.
30. Plank J, Haas W, Rakovac I, et al. Evaluation of the impact of chiropodist care in the secondary prevention of foot ulcerations in diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:1691-1695.
31. Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. Incidence, outcomes and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:382-387
32. Saltoğlu N, Kılıçoğlu Ö, Baktiroğlu S, et al. Diyabetik ayak yarası ve infeksiyonunun tanısı, tedavisi ve önlenmesi: Ulusal Uzlaşı Raporu. *Klimik Dergisi* 2015;28(Suppl. 1):2-34.
33. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. Published online May 27, 2023.
34. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev*. Published online October 1, 2023.
35. Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003;26: 1879-1882.
36. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle*. 1981;2(2):64-122.
37. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis [dagger]. *Ann Med* 2017;49: 106-116.

DIYABET VE GEBELİK

Gebelikte diyabet hem maternal hem de fetal riskin belirgin şekilde artması ile ilişkilidir. Bu risk büyük ölçüde hipergliseminin derecesine bağlı olmakla birlikte, diyabete eşlik eden kronik komplikasyonlar ve komorbiditelerden de etkilenmektedir. İlk kez gebelik sırasında, ikinci veya üçüncü trimesterde ortaya çıkan ve gebelik süresince devam eden hiperglisemi gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olarak adlandırılır. Buna karşılık, gebelik öncesinde mevcut olan tip 1 veya tip 2 diyabet varlığında gelişen gebelik durumu pregestasyonel diabetes mellitus (PGDM) olarak tanımlanır. Gebelik sırasında görülen diyabet vakalarının büyük çoğunluğunu GDM vakaları oluşturur. Gebelik sırasında hiperglisemi saptanan hastaların az bir kısmını gebelik öncesinde de var olup tanısı gebelikte konulmuş diyabetliler oluşturur. PGDM'de hem annenin hem de bebeğin mortalite ve morbiditesi GDM'den daha fazladır.

Günümüzde tüm dünyada diyabetli gebe vakaları obezite epidemisine paralel olarak artmaktadır. Bu artışın obezite dışındaki önemli nedenleri; tip 1 diyabetli kadınlarda yaşam beklentisi (sürvi) ve yaşam kalitesinin yükselmesi, tip 2 diyabette ise hastalık prevalansının artmasına paralel olarak tip 2 diyabet başlama yaşının doğurganlık çağına inmesidir.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2024 yılında yayınlanan Diyabet Atlası'ndaki verilere göre doğum yapan 20-49 yaş arasındaki kadınlarda gebelikte hiperglisemi prevalansı %19,7 olarak bildirilmiştir. Bu olguların %79,2'sini GDM oluştururken, %11'i pregestasyonel diyabet ve %9,9'u gebelik sırasında ilk kez tanı alan diyabet (tip 1 veya tip 2 diyabet) nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Önceki IDF Diyabet Atlası baskılarıyla karşılaştırıldığında görülen farklılıklar, gebelik öncesi ve gebelik sırasında diyabet taramasının ve tanı yöntemlerinin iyileşmesine bağlı olabilir. Gebelikte hiperglisemi prevalansı maternal yaş ile belirgin olarak artmakta ve en yüksek oran 45-49 yaş grubunda yaklaşık %49,2 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte, bu yaş grubunda toplam gebelik sayısının düşük olması nedeniyle, daha yüksek doğurganlık oranlarına bağlı olarak tüm gebelikte hiperglisemi olgularının yaklaşık %43,5'i (10,2 milyon) 30 yaş altındaki kadınlarda görülmektedir.

Diyabet oranının yüksek olduğu toplumlarda GDM daha sık görülmektedir. Ülkemiz GDM açısından orta derecede riskli bir toplum sayılabilir; 1990'lı yıllarda GDM prevalansı %2 civarında iken 2000'li yıllarda %5,5 düzeyine yükselmiştir. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans çalışmasında (TURDEP-II) 2009 yılında 20 yaş üzeri toplumda diyabet prevalansı %13,7; GDM oranı ise %6,5 bulunmuştur. Güncel bir metaanalizde ülkemizde GDM prevalansı %7,7 olarak belirtilirken, ulusal GDM sıklığını ve risk faktörlerini belirlemek üzere yapılmış olan ve 2019 yılında yayınlanan TURGEP çalışması sonuçlarına göre ülkemizde GDM sıklığı %16,2 olarak bulunmuştur. Hastalık sıklığı yaşla birlikte ve vücut ağırlığı arttıkça artmaktadır. Anne yaşı, anne beden kitle indeksi, önceki gebeliklerde gestasyonel diyabet varlığı ve ailede diyabet öyküsü GDM gelişimini belirleyen ana risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. GDM için düşük risk grubundakilerde (yaş <25, beden kitle indeksi ≤ 25 kg/m², ailede diyabet öyküsü olmaması) dahi hastalık oranı %4,5 bulunmuştur ki bu oran bazı Avrupa ülkelerinin bildirdiği ulusal sıklıktan daha yüksektir.

15.1. | PREGESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Nondiyabetik bireylerde bile metabolizma üzerinde ek yük oluşturan gebelik, önceden diyabeti olan kadınlarda insülin duyarlılığını bozarak glisemi regülasyonunu güçleştirmek

suretiyle önemli sorunlara yol açabilir. İnsülinin keşfinden önce diyabetli bir kadının gebeliği fetüs için %90, anne adayı için %30'un üzerinde mortalite ile sonuçlanmaktaydı. İnsülinin kullanıma girmesi ile birlikte mortalite riski azalmasına rağmen maternal ve fetal risklerin yüksekliği nedeniyle 1970'li yılların ortalarına kadar diyabetli kadınların gebe kalması uygun görülmemiş, hatta yasaklanmıştır. Günümüzde insülin tipleri ve uygulama tekniklerindeki gelişmeler, hastalara evde glukoz izlemi olanaklarının sağlanması ve iç hastalıkları uzmanı ya da endokrinolog, kadın-doğum ve yeni doğan çocuk uzmanları ile diyetisyen ve diyabet hemşiresi/eğitimcisinden oluşan deneyimli ekip çalışması sayesinde maternal riskler azalmıştır. Öte yandan jinekolojik bakım standartlarındaki artışa paralel olarak fetüs izleme yöntemlerindeki gelişmeler ve yenidoğan bakım koşullarının düzeltilmesi ile fetal ve neonatal sorunlar da en aza indirgenmiştir.

15.1.1. | PREGESTASYONEL DİABETES MELLİTUSUN RİSKLERİ

Tablo 15.1'de gebelikte diyabet ile ilişkili olarak annede, fetüste ve yenidoğanda karşılaşılabilecek riskler listelenmiştir. Özellikle glisemik kontrolü kötü tip 1 ve tip 2 diyabetli kadınlar gebelik sırasında önemli sağlık sorunları ile karşılaşabilir, sağlık riskleri gebelik sonrasında da devam edebilir. Ek olarak, diyabet tipine bağlı olarak, hem annenin hem de çocuğun ileriki yaşamında obezite ve diyabet riski yüksektir. Annesi tip 1 diyabetli olan çocuklarda %2 oranında tip 1 diyabet riski var iken, tip 2 diyabetli anneden doğmuş çocuklarda tip 2 diyabet riski daha yüksek olup %25-30 civarındadır.

Gebelik öncesi bakımın iyileştirilmesi ve iyi glisemik kontrol ile diyabet ilişkili maternal ve fetal risklerin azaldığı gösterilmiştir. Bunun için doğurganlık çağındaki tüm tip 1 ve tip 2 diyabetlilere planlı gebelik önerilmeli, plansız gebeliklerden kaçınmak için doğum kontrolü gerekliliği anlatılarak güvenli bir yöntemin uygulanması için eğitim ve danışmanlık verilmelidir.

TABLO 15.1: Gebe diyabette riskler*

Maternal	Fetal	Neonatal
Spontan abortus Preeklampsi Polihidramios Diyabetik komplikasyonlarda ilerleme (retinopati, nefropati) Sık üriner enfeksiyon Tekrarlayan hipoglisemi DKA ve komplikasyonları (hipovolemik şok, aspirasyon pnömonisi, beyin ödemi, ritm bozuklukları, pulmoner emboli) Sonraki yıllarda obezite, tip 2 diyabet	Fetal anomaliler: - Kardiyak (ana damar transpozisyonu, VSD, aort koarktasyonu, ASD) - Kaudal regresyon sendromu - MSS: Nöral tüp defektleri (anensefali, mikrosefali, hidrosefali) - Gastrointestinal (duodenal atrezi, anorektal atrezi, hipoplastik sol kolon) - Kas iskelet sistemi (düşük ayak, AMK) - Damak/dudak yarığı - Üriner sistem (çift üreter, polikistik böbrek, renal disgenezi, hidronefroz) Makrozomi, intrauterin gelişme geriliği İntrauterin ölüm	Erken doğum riski/ komplikasyonları Seksiyo/komplikasyonlar Doğum travması (doğum sırasında hipoksi, iskemi ve makrozomiye bağlı hasarlar) Hipoketonemik hipoglisemi RDS Hiperbilirubinemi Polisitemi Hipokalsemi/ hipomagnezemi Hipertrofik kardiyomiyopati Emzirme ile ilgili sorunlar Yeni doğan ölümü Sonraki yıllarda obezite, tip 2 diyabet

DKA: Diyabetik ketoasidoz, VSD: Ventriküler septal defekt, ASD: Atrial septal defekt, MSS: Merkezi sinir sistemi, AMK: Artrogripozis multipleks konjenita, RDS: Solunum sıkıntısı sendromu. *Bu risklerden bazıları (örn: fetal anomaliler) daha çok pregestasyonel diyabette ilişkilidir.

15.1.2. | PREGESTASYONEL DİABETES MELLİTUSTA PROGNOZ

Gebeliğin prognozunu belirleyen faktörler; anne adayının diyabet tanısı konulduğu sıradaki yaşı, diyabet süresi, eşlik eden makrovasküler sorunlar, nefropati ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ve bunların derecesidir.

Özellikle ağır nefropati, ilerlemiş iskemik kalp hastalığı veya tedaviye yanıtız retinopati gibi ciddi komplikasyonları bulunan diyabetli kadınlarda gebeliğin doğurabileceği ciddi riskler hasta ile paylaşılmalı, gebelik kararı bu görüşme sonrasında alınmalıdır.

15.1.3. | PREGESTASYONEL DİABETES MELLİTUSTA YAKLAŞIM

Diyabetli kadında gebelik planlı olmalı; anne, fetüs ve yenidoğanın sağlık risklerini en aza indirmek için deneyimli multidisipliner çalışan bir ekip tarafından, konsepsiyon öncesinden başlanarak gebelik süresince, doğum sırasında ve sonrasında özenle izlenmeli ya da böyle bir ekipten gereğinde konsültasyon istenerek takip sürdürülmelidir.

A. Gebelik öncesinde (prekonsepsiyonda) yaklaşım

Prekonsepsiyonel dönemde Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE), Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Amerikan Endokrin Derneği (Endocrine Society) ve Kanada Diyabet Derneği (CDA) gibi pek çok uluslararası kuruluşun yaklaşım tarzları farklı olmakla birlikte, hepsinin ortak görüşü, gebelik öncesi dönemde iyi glisemik kontrol sağlanması, folat replasmanı, diyabet komplikasyonları (retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropati, gastroparezi vb.) açısından tarama yapılması ve varsa mevcut komplikasyonların yönetimi, sigara ve potansiyel teratojenik ilaçların kesilmesi ve anne adayının eğitilmesi ile prognozun iyileştirilebileceği yönündedir.

Diyabetli kadınlara gebeliğin planlı olmasının ve glisemik kontrolün önemi anlatılmalıdır. Reprodüktif dönemde olan seksüel aktif tip 1 ve tip 2 diyabetli kadınlara gebelik planlamıyorlarsa aile danışmanlığı hizmeti verilmeli, güvenli doğum kontrol yöntemleri hakkında bilgi verilmelidir. Seçilecek doğum kontrol yöntemi, diyabeti olmayan kadınlara uygulananlara benzerdir. Uygun doğum kontrolü uygulamayan doğurganlık çağındaki diyabetlilerde teratojenik riski olan ilaç verilmesinden kaçınılmalıdır.

Konsepsiyon öncesinde sigara içen kadınlara sigaranın bırakılması sağlanmalı ve danışmanlık verilmelidir. Aşırı kafein tüketimi sorgulanmalı ve sınırlandırılmalı, ayrıca alkol ve bağımlılık yapan ilaçlar gözden geçirilmeli, kullanımı yasaklanmalıdır.

Fazla kilolu/obeziteli diyabetli kadınlara gebelik öncesinde obezitenin spesifik riskleri anlatılmalıdır. Yaşam tarzı değişikliğinin önemi vurgulanarak öğün planlaması yapılmalı, sağlıklı beslenme ile kilo vermelerinin yanı sıra düzenli egzersiz, yeterli uyku önerilmelidir.

GLP-1 RA ve dual etkili GIP ve GLP-1 RA'ları gebelik planlanmadan önce kesilmeli ve bu ilaçlar kullanılırken etkili kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Uzun yarı ömrü nedeniyle semaglutidin planlanan gebelikten en az 2 ay önce kesilmesi önerilmektedir. Tirzepatid için ABD prospektüs bilgilerinde belirli bir süre belirtilmemekle birlikte, Kanada üretici firma bilgilerinde gebelikten en az 1 ay önce kesilmesi önerilmektedir. Bu tedavilerin kesilmesinin ardından gebelik planlanmadan önce prekonsepsiyonel glisemik hedeflere ulaşılması önemlidir. Bu amaçla gerektiğinde gebelikte kullanımı uygun olan tedavilere

geçilmeli ve insülin tedavisi başlanarak uygun şekilde titre edilmelidir. Bu nedenle gebelik planlayan bireylere, ilacın eliminasyonu ve gebelikte güvenli tedavilere geçiş ile prekonsepsiyonel glisemik hedeflere ulaşılabilmesi için genellikle birkaç aylık bir süre gerekebileceği konusunda ve bu ajanların kesilmesini takiben kilo geri alımı riski açısından bilgi verilmelidir.

Gebelik planlandığında rubella, sifiliz, hepatit B, hepatit C ve HIV testleri yapılmalı; kan grubu bakılmalıdır. Pap smear, servikal kültür örnekleri ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından gerekli taramalar yapılmalıdır. TSH düzeyi (tip 1 diyabetli kadında tiroid otoantikörleri de istenebilir), ve vitamin B12 düzeyi, serum kreatinin, ALT ve AST, idrar albumin/kreatinin oranı (AKO) bakılmalı ve göz dibi incelemesi yapılmalıdır. Diyabetli hastalarda yaşa uygun aşılama takvimi gözden geçirilmeli ve eksik aşılar tamamlanmalıdır. Ayrıca 35 yaş üstü veya kardiyak semptom ve bulguları ya da risk faktörleri olan kadınlarda EKG ve gerekirse diğer ileri tetkiklerle kardiyak değerlendirme yapılmalıdır.

Olası risklerin, özellikle konjenital malformasyonların azaltılması için glisemik kontrolün konsepsiyon öncesinde sağlanması gerekli olup kapiller glukoz ölçümlerinde açlık 80-110 mg/dL, tokluk <155 mg/dL ve HbA1c 'de $\leq 6,5$ (48 mmol/mol) hedeflenmelidir. Hatta hipoglisemi riski düşük ve hasta eğitilmiş ise HbA1c hedefi < 6 (42 mmol/mol) olabilir. Ciddi hipoglisemi riski olan kadınlarda HbA1c 'nin < 7 (53 mmol/mol) olması yeterlidir. Gebe kalmayı planlayan veya gebe olan tip 2 diyabetli kadınlarda konsepsiyondan önce almakta oldukları insülin dışı antihiperglisemik ilaçlar kesilmeli ve insülin tedavisine geçilmelidir. Farklı kılavuzlarda gebelikte metformin kullanımının güvenilirliği ile farklı yaklaşımlar olmakla birlikte; ovulasyon indüksiyonu dışında, metforminin gebelikte güvenle kullanılmasına dair görüş birliği yoktur.

Fetal renal displazi, oligohidramnios ve intrauterin büyüme-gelişme geriliğine yol açabilecekleri için ACE-İ ve ARB gibi teratojenik ilaçlar gebelik öncesinde kesilmelidir. Uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan doğurganlık çağındaki diyabetlilerde bu grup ilaçlar mümkünse verilmemelidir.

Gebelikte -teratojenik olmadıkları yönünde henüz yeterli kanıtlar bulunmadığı için- statinlerin kullanılması kontrendikedir, gebelik öncesinde kesilmelidir.

Gebelik planlayan diyabetli kadınlara özellikle fetal nöral tüp defektlerini önlemek amacıyla konsepsiyondan en az 3 ay öncesinden 5 mg/gün folik asit başlanmalıdır (bazı kaynaklara göre 0.4-1 mg/gün).

Pregestasyonel diyabeti olan hastalarda gebelik öncesi kapsamlı bir göz muayenesi yapılması önerilir. Önceden diyabetik retinopatisi bulunan bireylerde, retinopatinin stabilitesini veya progresyonunu değerlendirmek ve gerekli durumlarda tedavi sağlamak amacıyla gebelik boyunca yakın izlem yapılmalıdır.

B. Gebelik döneminde yaklaşım

Maternal izlem

Normal gebelik, hızlandırılmış bir açlık hali olup, günlük ortalama glukoz değerleri açlıkta 60 mg/dL , toklukta 130 mg/dL düzeyinde seyreder. Gebe diyabetlide de glisemi düzeyi, normal gebeliktekini taklit etmelidir; çünkü gebeliğin var olan hemodinamik değişikliklerine hiperglisemi ve glisemik değişkenlik eklenirse diyabet komplikasyonları gelişebilir veya

varsa ağırlaşabilir. Bununla birlikte yüksek kan glukozu ve HbA1c ile gebe kalınmış olması bir medikal abortus endikasyonu değildir.

Tüm PGDM olgularında gebelik başlangıcında komplikasyon varlığı ve derecesi araştırılmalı, özellikle retinopati ve nefropati açısından her trimesterde kontrol yapılmalıdır. Gebelik planlayan veya gebe kalmış tip 1 veya tip 2 diyabetli bireyler, diyabetik retinopati gelişimi ve/veya ilerlemesi riski konusunda bilgilendirilmelidir.

a) Glisemik kontrol hedefleri

Gebelik süresince optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır. Bunun için hastaya özgü tıbbi beslenme ve egzersiz programı düzenlenmeli ve yeterli dozda insülin verilmelidir. Haftada en az 3 gün ana öğünlerden önce ve öğün başlangıcından 1 veya 2 saat sonra olacak şekilde kendi kendine kan glukoz izlemi yapması ya da mümkünse sürekli glukoz ölçüm sistemi kullanması önerilmelidir. Gebelikte tokluk glisemi piki yaklaşık olarak 90. dakikada gerçekleştiği için öğün sonrası 1. saatte kan glukozu ölçümü önemlidir. Tip 1 diyabetli gebelerde CGM kullanımını değerlendiren Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Type 1 Diabetes Trial (CONCEPTT) çalışması, tip 1 diyabetli gebelerde gerçek zamanlı CGM kullanımının hipoglisemi sıklığında artış olmaksızın TIR süresinde anlamlı artış ile birlikte makrozomi, yenidoğan hastanede kalış süresi ve ağır neonatal hipoglisemi oranlarında azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. CGM ile ölçülen TIR'de %5'lik bir artışın maternal ve fetal komplikasyonlarda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ulusal/uluslararası kılavuzlarda hem GDM hem de PGDM'li gebeler için (bireyselleştirilmekle birlikte) kendi kendine glukoz izlemi için benzer glisemik hedefler önerilmektedir. Tablo 15.2'de görüldüğü gibi, hipoglisemi riskini azaltmak amacı ile, insülin kullanan diyabetliler için alt sınır da belirlenmiştir. Sürekli glukoz monitörizasyon sistemleri için ise, "The International Consensus on Time in Range" 2019 raporu önerilerine göre hedef aralık 63-140 mg/dL olarak ayarlanmalı, tip 1 diyabetli gebelerde aşağıdaki oranlara ulaşılması hedeflenmelidir.

- Hedefin üzerinde geçirilen süre (> 140 mg/dL) <%25
- Hedefte geçirilen süre (63-140 mg/dL) >%70,
- Hedefin altında geçirilen süre (< 63 mg/dL) <%4
- Hedefin altında geçirilen süre (< 54 mg/dL) <%1

Tip 2 diyabetli gebelerde sürekli glukoz monitorizasyon sistemi kullanılması halinde belirlenecek hedef aralık tip 1 diyabetle aynıdır. Ancak, kullanımın yararlarına ilişkin kanıtlar yetersizdir ve hedefe ulaşmada kabul edilebilir oranlara ilişkin net veri bulunmamaktadır.

TABLO 15.2: Gebelik döneminde glisemik kontrol hedefleri

	İnsülin kullanmayan gebe	İnsülin kullanan gebe
HbA1c	<%6-6,5 (42-48 mmol/mol)	<%6-6,5 (42-48 mmol/mol)
Açlık ve öğün öncesi PG	<95 mg/dL	70-95 mg/dL
1.sa. PG	<140 mg/dL	110-140 mg/dL
2.sa. PG	<120 mg/dL	100-120 mg/dL

PG: Plazma glukoz

Gebelik döneminde normal kan glukoz düzeyleri gebelik dışı kadınlara göre %20 daha düşüktür, bu durum hipoglisemi tanısını ve tespitini zorlaştırır. İnsülin kullanan hastalarda önerilen hipoglisemi eşiği kan glukozunun 70 mg/dL'nin, sensör ölçüm değerinin 63 mg/dL'nin altında olmasıdır. HbA1c hedefi gebeliğin erken döneminde daha düşük (<6; 42 mmol/mol) tutulabilir. Buna karşılık hipoglisemi riski yüksek olanlarda hedefin gevşetilerek bireyselleştirilmesi önerilmektedir. Bu durumda HbA1c'nin <7 (53 mmol/mol) düzeyinde tutulması yeterlidir. Ancak gebelerde eritrosit yıkım döngüsünün hızlı olması nedeniyle yalnızca HbA1c değerine güvenilmemelidir.

b) Beslenme ve vitamin/mineral desteği

Esas olan, gebelik süresince bireye özgü hazırlanmış beslenme programının uygulanmasıdır. Gebelikte uygun ağırlık artışını sağlayacak yeterli enerji alımı sağlanmalı; kalsiyum (1200 mg/gün), iyot 100-150 µg/gün verilmelidir. TC Sağlık Bakanlığı uygulanmaması gereken durumlar hariç, tüm gebe kadınlara gebeliğin 12. haftasından itibaren başlayıp doğumdan sonra da 6 ay devam edecek şekilde toplam 12 ay 1200 IU/gün D vitamini desteği verilmesini, ayrıca gebeliğin 12. haftasından itibaren doğumdan sonra da 3 ay devam edecek şekilde toplam 9 ay 40-60 mg/gün elementer demir desteği sağlanmasını önermektedir. Gebelik öncesinde 5 mg/gün dozunda başlanmış olan folik asit 12. haftadan itibaren 0,4-1 mg/gün dozuna indirilerek devam edilmelidir.

Gebelik süresinde kilo artışı hedefleri hastaların gebelik öncesi BKİ'ne göre değerlendirilmelidir. İlk trimesterde 0,5-2 kg artış olduğu varsayılarak, gebelik süresindeki toplam kilo artışı Tablo 15.3'teki gibi önerilmeli ve izlenmelidir. Gebelerde zayıflama diyetleri önerilmez, ancak fazla kilolu veya obeziteli GDM'li kadınlar için hafif- orta derecede enerji ve karbonhidrat (KH) kısıtlaması uygun olabilir.

TABLO 15.3: Gebelik döneminde vücut ağırlığı artış hedefleri

Gebelik öncesi BKİ (kg/m ²)	Gebelik boyunca toplam kilo artışı (kg)	2. ve 3. Trimesterde haftalık kilo artışı (g)
<18.5	12,5-18	500-600
18.5-24.9	11,5-16	400-500
25-29.9	7-11,5	200-300
≥30	5-9	200-300

BKİ: Beden kitle indeksi

Günümüzde gebe diyabetliye önerilen beslenme ilkeleri detaylarıyla Bölüm 5.1'de anlatılmıştır.

c) Egzersiz

Diyabetli gebeye kontrendikasyon yoksa her gün, 20-50 dk, tolere edilebilir, orta derecede aerobik (yürüme, yüzme, pilates, yoga), direnç ya da yapılandırılmış kas güçlendirme egzersizleri yapması önerilir. Grupla yapılan sportlardan, dalış, uçuş yapmaktan sakınılmalıdır. Egzersizin kardiyovasküler (KV) risk, preeklampsi ve sezeryan riskini azalttığı gösterilmiştir.

d) Medikal tedavi

Gebelik süresince tedavi açlık ve PPG hedeflerine göre düzenlenir. Tip 1 diyabetlilerde çoklu doz insülin verilmelidir. Tip 2 diyabetlilerde ise bazal insülin yeterli olabilir ama birçok hastada

çoklu doz insülin tedavisine ihtiyaç duyulur. İnsülin tedavisi özen ve deneyim gerektirir. Gebelikte hızlı değişen koşullar nedeniyle sık monitorizasyon yapılması ve konusunda uzmanlaşmış hekim kontrolünde sürdürülmesi gerekir. Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinin yetersiz kaldığı tip 1 diyabetli gebelerde insülin pompası (SCIİ) tedavisine geçilmesi hasta özelinde değerlendirilebilir. Klinik çalışmalarda SCIİ tedavisinin çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine üstünlüğü gösterilememiştir; ayrıca eğitimsiz ve tedavisine özen göstermeyen hastalarda hipoglisemi ya da hiperglisemi veya DKA gibi riskler mevcuttur. Öte yandan, bireysel yararlanım kişiden kişiye değişebilir. Günlük glukoz değişkenliği fazla olan "Brittle seyirli" diyabetliler gibi, gebelik sürecinde SCIİ ile olumlu sonuçlar alınacağı öngörülen hastalarda gebelik planından birkaç ay önce bu tedaviye geçilmesi daha uygundur. SCIİ kullanmakta olan diyabetliler, gebelik sürecinde bu tedaviyi sürdürmelidirler. Gebelik süresince ketozisden kaçınılmalıdır.

Gebeliğin erken dönemlerinde insülin ihtiyacı daha azdır, 2. trimesterden itibaren ihtiyaç artarak 0,8-1 IU/kg/gün hatta miyadayakın dönemde 1,5 IU/kg/gün dozuna kadar yükselebilir. Günlük insülin dozunun %40-50'si bazal, %50-60'ı bolus insülininden sağlanacak şekilde düzenlenmelidir. Günümüzde mevcut insülinlerin plasentadan geçemedikleri gösterilmiştir. Gebelik için B kategorisinde olan insülinler; bazal insülin olarak detemir ya da NPH, bolus insülin olarak da kısa etkili kristalize (regüler) insülin veya hızlı etkili analog insülinler (lispro, aspart) kullanılması önerilmektedir. Glulisin, glargin ve degludec insülinlerin maternal ve fetal olumsuz etkilerinin olmadığı bildirilse de, gebelikte kullanımları için yeterli randomize kontrollü çalışmaları yoktur, bu nedenle gebelikte kullanımları önerilmemektedir. Glargin, degludec ve glulisin insülinlerin gebelik kategorileri C dir.

Gebelikte sulfonilüre (SU) ve metforminin kullanıldığı çalışmalar mevcut olmakla beraber, her iki ilacın da plasentadan geçmesi ve uzun süreli güvenlik çalışmalarının bulunmaması nedeniyle kullanılmaları tavsiye edilmemekte; hem PGDM'li hastalarda hem de yaşam tarzı değişiminin yetersiz kaldığı GDM vakalarında glisemik kontrolün insülin ile sağlanması önerilmektedir.

Gebelikte kan basıncı (KB) optimal hedef sistolik 110-135 mmHg, diyastolik 80-85 mmHg olmalı; fetal büyümenin etkilenmemesi için hipotansiyona neden olunmamalıdır. Kan basıncı 140/90 ve üzerinde ise antihipertansif tedavi düşünülmelidir. Kan basıncı <90/60 mmHg ise tedavi yoğunluğu azaltılmalıdır. Fetal renal displazi, oligohidramnios ve intrauterin büyüme-gelişme geriliğine yol açabilecekleri için ACE-İ ve ARB gibi teratojenik ilaçlar kontrendikedir. Antihipertansif tedavi olarak daha güvenli oldukları bilinen metil dopa, uzun etkili nifedipin, diltiazem, labetalol, klonidin ve prazosin gibi ilaçlar önerilmelidir. Maternal plazma volümünü azaltarak uteroplental perfüzyonun bozulmasına sebep olabileceği için, kronik diüretik kullanımından kaçınılmalıdır. Atenelol dışında diğer beta bloker ilaçlar kullanılabilir.

Tüm tip 1 ve tip 2 diyabetli gebelere preeklampsi riskini azaltmak için, kontrendikasyon yoksa, 12. haftadan itibaren 100-150 mg aspirin başlanmalı, gebelik sonlanıncaya dek sürdürülmelidir. Son zamanlardaki kanıtlar, daha düşük dozdaki aspirinin preeklampsiyi önlemede yeterince etkili olmadığı doğrultusundadır. Gebelikte statinlerin kullanılması kontrendikedir.

Fetal izlem: Maternal hiperglisemi ile fetal hipoksi ilişkisi dikkate alınmalı, fetal izlem ihmal edilmemelidir. PGDM'li anne adayı ve fetüs multidisipliner bir ekip tarafından izlenmelidir. Gebeliğin 15-21. haftalarında fetal konjenital anomaliler için araştırmalar başlatılma-

lıdır. Planlanan üçlü tarama testini takiben 18. haftada fetal anatomik tarama yapılmalıdır. Kardiyak defektler 18. hafta ultrasonografisinde (USG) atlanabileceği için gebeliğin 20-22. haftalarında fetal ekokardiyografi yapılması önerilmektedir.

Gebeliğin 28. haftasında fetal büyümenin ve amniyon sıvısı miktarının ölçülmesi için USG yapılmalıdır. Üçüncü trimesterde erken doğum riski nedeniyle maternal izlemin yanı sıra fetal canlılığı takip amacıyla nonstres test (NST), biyofizik profil ve fetüs hareket sayısının takibine başlanmalıdır. Fetüs takibinin başlangıcı ve sıklığı diyabetin kontrolüne, eşlik eden diyabetik nefropati ve hipertansiyona ve USG’de belirlenen fetal büyüme hızına bağlıdır. Sürekli kardiyotokografi (continuous cardiotocography; CTG) ile izlem zorunlu olmamakla birlikte güven vericidir. Günümüzde telemetrik CTG de kullanılmaktadır. Gebeliğin normal seyrettiği, diyabet komplikasyonların olmadığı anne adaylarında, başlangıçtaki fetal değerlendirmeler tatmin edici düzeyde ise fetal izlem, uzatılmış aralıklarla yapılabilir.

C. Doğum sırasında ve postpartum dönemde yaklaşım

Doğumun zamanı ve şeklini belirleyen faktörler maternal obstetrik özgeçmiş, maternal vasküler hastalık, glisemi düzeyi, serviksin durumu, fetüsün büyüklüğü/strese maruz kalma olasılığı ve fetal anomali olup olmadığıdır. Doğumun şekli ve zamanı, ciddi diyabetik anjiyopatinin eşlik ettiği veya diyabetle ilişkili gebelik komplikasyonlarının bulunduğu durumlarda vakaya göre bireyselleştirilmelidir.

İyi glisemik kontrol altındaki diyabetli gebelerde doğum güvenli bir şekilde 39. haftaya veya terme kadar ertelenebilir. Doğumun 39. haftadan önce gerçekleştirilmesi gereken haller; kötü glisemik kontrol, annede kontrol altına alınamayan ve giderek kötüleşen hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği, sezaryenle doğum öyküsü, antepartum takipte fetal yaşam belirteçlerinin bozulmasıdır. Yüksek riskli PGDM’lilerde doğumun gerçekleştirilmesi için 39. hafta beklenmez; ancak amniyosentez ile fetal akciğer maturasyonunun belgelenmesi gereklidir.

İnsülin pompa tedavisi (SCİİ) kullanan hastalar, infüzyon seti uyluk veya kalçaya yerleştirilmek kaydıyla, travay sürecinde bazal insülin almaya devam edebilir. Glisemi <80 mg/dL olursa bazal insülin dozu azaltılır. Buna karşılık glisemi >120 mg/dL ise soğuk ameliyathane ortamı, kullanılan beta agonist ilaçlar, stres hormonlarının pik düzeyde olması gibi nedenlerle insülinin subkutan emiliminin yeterli olmadığı düşünülmesi, pompa kapatılarak i.v. glukoz ve insülin infüzyonuna geçilmelidir.

Glukoz ve insülin infüzyonunun içeriği ve nasıl verileceği konusunda görüş birliği yoktur. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) önerisi insülin kullanan diyabetli gebelerde doğum sırasında ayrı yollardan glukoz ve insülin verilmesidir (Bknz: Bölüm 18). Saatlik kan glukozu takipleri ile kan glukozu <110 mg/dL düzeyinde tutulacak şekilde insülin ve glukoz infüzyonları titre edilmelidir. İntrapartum dönemde maternal hiperglisemiden kaçınılması, fetal hiperglisemiyi önleyebilir ve sonraki neonatal hipoglisemi olasılığını azaltabilir. Doğumun gerçekleşmesi (plasentanın çıkması) ile birlikte insülin ihtiyacının azaldığı dikkate alınarak gebelik öncesi dozlara benzer olacak şekilde insülin dozları yeniden düzenlenmelidir.

Laktasyon: Doğum sonrası laktasyon, mümkün olan en kısa zamanda başlatılmalıdır. İnsülin tedavisi alan bireylerde, özellikle laktasyon döneminde, uyku ve beslenme düzensizliği ile birlikte gelişebilecek hipoglisemi açısından dikkat edilmelidir. Laktasyon döneminde günlük enerji ve KH ihtiyacında artış olur. Bu dönemde 450 kkal/gün ek enerji alımı önerilir.

Alınan enerjide KH kapsamı 50 g/gün artırılmalı ve günde alınacak KH miktarı >210 g/gün olmalıdır. Bu artış miktarını belirlemede ana faktörlerden biri gebelik sonrasındaki kilo fazlalığıdır. Kilo fazlası olan tip 1 diyabetli veya insülin kullanan tip 2 diyabetli kadınlarda enerji alımında fazla artış yapmayıp hipoglisemiye meyil olabileceği de dikkate alınarak insülin dozunu azaltmak tercih edilebilir.

Tip 2 diyabetlilerde yaşam tarzı düzenlemeleri esastır; yetersiz kalması durumunda laktasyon sürdüğü sürece insülin tedavisine devam edilmelidir. Ancak laktasyon döneminde hastanın tercihi metformin kullanmak yönünde ise emzirme saati ile metformin kullanımı arasında 3-4 saatlik süre bırakılması önerilir.

15.2. | GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

GDM, gebelik öncesinde aşikâr diyabeti olmayan gebede ikinci ya da üçüncü trimesterde ortaya çıkan KH intoleransidir. Ancak genç yaş grubu kadınlarda obezitenin ve tip 2 diyabet sıklığının arttığı göz önüne alınır; gebelikte hiperglisemi saptanan bazı kadınlarda aslında tanı konulmamış bir PGDM'den söz edilebilir. Normal gebelikte maternal hormonal değişiklikler ile birlikte plasentadan salgılanan insülin karşıtı hormonlar insülin direncine yol açar. Bunu yenmeye yönelik olarak pankreas β -hücrelerinden insülin sekresyonu artar, gelişen hiperinsülinemi ile periferik insülin direnci kompanse edilerek KH toleransı bozulmaz. Diyabete yakınlığı olan kadınlarda ise, gebelik sırasında oluşan insülin direncini düzeltmek için pankreas fonksiyonlarının yeterli olamaması sonucu GDM ortaya çıkar. GDM gelişimi ile ilgili maternal risk faktörleri Tablo 15.4'te gösterilmiştir.

Epigenetik alanında yoğunlaşan çalışmalarda GDM'de oluşan farklı DNA metilasyonlarının sadece fetoplasental endotelial hücrelerde artmış inflamasyon ile gebeliğin seyri üzerinde değil aynı zamanda doğum ağırlığına etkisi ve yol açabileceği metabolik bozukluklar (β hücre disfonksiyonu, dislipidemi, obezite) ile gelecek nesiller üzerinde etkileri olabileceği değerlendirilmektedir.

15.2.1. | GESTASYONEL DİABETES MELLİTUSUN RİSKLERİ

Gestasyonel diyabet gelişen kadınlarda, gebelikten 22-28 yıl sonra diyabet (ağırlıklı olarak tip 2 diyabet) gelişme riskinin yaklaşık %70 olduğu bildirilmektedir.

GDM ile ilişkili olarak anne adayı, fetüs ve yenidoğanda karşılaşılan başlıca sorunlar ile anne ve çocuğunun ilerideki yaşam yıllarında görülebilecek sağlık riskleri aşağıda özetlenmiştir:

- GDM'li kadında: Hipertansiyon, preeklampsi, seksiyon riski ve kalıcı diyabet
- Fetüste: Makrozomi, doğum travması, omuz distosisi ve perinatal mortalite
- Yeni doğanda: Neonatal dönemde hipoglisemi, hiperbilüribinemi, hipokalsemi, sıkıntılı solunum sendromu (respiratuvar distress sendromu; RDS) ve polisitemi
- Çocukta geç adölesan ve erişkin dönemde: Obezite, glukoz intoleransı ve diyabet

15.2.2. | TANI KRİTERLERİ

Tüm gebelerde ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. İlk trimesterdeki bu başvuruda APG normal bulunsa bile, yüksek riskli bireylerde, diyabet taraması (tercihen 75 g glukozlu OGTT) yapılmalı ve gebe olmayanlardaki

gibi yorumlanmalıdır. Diyabet saptanmaz ise daha sonraki trimesterlerde GDM için tarama yapılmalıdır.

TABLO 15.4: Gestasyonel diyabet için maternal risk faktörleri

- Yüksek riskli etnik gruplardan olma (Hispanik, Afrikalı, yerli Amerikalı, Asyalı, yerli Avustralyalı)
- İleri anne yaşı (>40 yaş)
- Ailede diyabet öyküsü
- Daha önceki gebeliklerinde GDM öyküsü
- Daha önce olumsuz gebelik sonuçları (makrozomi > 4000 g, ölü doğum, konjenital anomalili bebek, tekrarlayan düşükler)
- Gebelik öncesi fazla kilolu (> 25 kg/m²) veya obeziteli olmak (>30 kg/m²)
- Gebelik öncesi prediyabet öyküsü
- Polikistik over sendromu
- Gebelikte normalin üzerinde kilo artışı
- Gebelikte glukozüri varlığı
- Sigara öyküsü
- Fiziksel inaktivite
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü
- Yüksek kan basıncı (>140/90 mmHg)
- Düşük HDL kolesterol (\leq 35 mg/dL)
- Yüksek trigliserid (\geq 250 mg/dL)

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

Dünya genelinde gebeliğin erken döneminde diyabet saptanmayan gebe kadınların tümünde 24-28. gebelik haftalarında GDM araştırılması önerilmektedir. GDM tanı testlerinin kullanımı ve glukoz eşik değerleri konusunda ortak görüş sağlanamamıştır. Tek basamaklı tanı yaklaşımı ile uygulamalar arttıkça çalışmalarda perinatal sonuçların olumlu olduğu, gebelik sonuçlarındaki iyileşmenin aslında 'maliyet-etkin' bulunduğu belirtilmektedir. Öte yandan tek basamaklı yaklaşımın GDM tanısı olan gebe sayısını artıracak; bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları beraberinde getireceği ileri sürülmektedir. İki aşamalı yaklaşıma göre tek aşamalı yaklaşımla daha fazla gestasyonel diyabet tanısı konmasına rağmen, perinatal ve maternal komplikasyonlarla ilgili birincil sonuçlarda gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. GDM tanısında kullanılan iki aşamalı ve tek aşamalı tanı yaklaşımları Bölüm 1 'de detaylı olarak anlatılmıştır.

Ülkemizde bölge, kurum ve hekim tercihlerine göre değişmekle birlikte her iki yaklaşım da kullanılmaktadır. Obstetrisyenlerin ve çoğu endokrinologların daha çok benimsediği iki aşamalı tanı yaklaşımıdır. Çünkü bu yöntemdeki 50 g glukozlu tarama basamağı, kolay uygulanabilir ve gebelerin önemli bir kısmında yeterli bilgi sağlamaktadır. Hangi yaklaşımın benimseneceğine dair görüş birliği bulunmasa da ülke ya da bölge bazında multidisipliner bir uzlaşıya varılması, bu konudaki belirsizlikleri ortadan kaldırmak için yararlı olacaktır (Bknz: Bölüm 1).

15.2.3. | **GESTASYONEL DİABETES MELLİTUSTA İZLEM**

Gestasyonel diyabet tanısı konulan gebelere, hastalığın bebek ve kendi sağlıkları üzerine kısa ve uzun dönemde yapacağı olumsuz etkiler, kan glukoz kontrolünün önemi ve uygulanacak tedavi hakkında bilgi verilmelidir. GDM tanısı konulan gebelere beslenme uzmanı tarafından tıbbi beslenme tedavisi danışmanlığı sağlanmalıdır.

Gestasyonel diyabeti olan tüm gebe kadınlara evde kan glukoz ölçümü (SMBG) öğretilmelidir. GDM ve PGDM tanısı ile izlenen gebelerde glisemik hedefler aynıdır (Bknz: Tablo 15.2). GDM’de aralıklı gerçek zamanlı sürekli glukoz izlem sistemi (real-time CGM) kullanımının yenidoğan sonuçları üzerine ek etkisi gösterilememiştir. GDM’li kadınlarda telesağlık ziyaretleri ile desteğin etkinliğini değerlendiren çalışmalar, standart yüz yüze bakıma kıyasla daha iyi sonuçlar alındığını göstermiştir.

15.2.4. | **GESTASYONEL DİABETES MELLİTUSUN TEDAVİSİ**

Gestasyonel diyabetin güncel standartlarda tedavisi (medikal beslenme tedavisi, egzersiz ve gerekirse insülin) ile iyi glukoz kontrolü sağlanmasının, maternal ve fetal komplikasyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir. GDM tedavisi ile hipertansiyon ve preeklampsi sıklığı da azalmaktadır.

GDM tedavisinin esası, beslenme ve egzersize dayalı yaşam tarzı düzenlenmesidir. Beslenme programı, gebenin hedeflenen ağırlık düzeyi ve fizik kapasitesine uygun şekilde ve aynı zamanda fetüs gereksinimleri de dikkate alınarak hazırlanmalı ve hedeflenen normoglisemiyi ketozise yol açmaksızın sağlayacak kapsamda olmalıdır. Gebelik ve doğum sürecinde beslenme tedavisi ve kan glukoz düzeylerinin kontrolü ile ilgili yaklaşım PGDM’deki gibidir. Bu konudaki öneriler ayrıntılı olarak ‘Pregestasyonel Diyabet’ bölümünde verilmiştir.

GDM’de hastaların %80’den fazlasında sadece diyet ve egzersizle hedef kan glukozu değerlerine ulaşılır. Hedef değerlere iki hafta içinde ulaşılamaz veya kan glukozu kontrol altında iken tekrar yükselirse insülin tedavisine başlanmalıdır. Hedefe ulaşamamaktan kastedilen, ölçümlerin %30’dan daha fazlasının hedeflenen seviyenin üzerinde kalmasıdır.

Gestasyonel diyabetli anne adayında insülin ihtiyacı, PGDM’li vakalardan genelde daha düşük olup hiperglisemi ve obezite derecesine göre değişir. Total doz 0,1-0,5 IU/kg/gün aralığında değişebilir. Vakaların çoğunda tek gece dozu insülinle başlanır, gerekli durumlarda öğün öncesine bolus insülin eklenerek çoklu doza geçiş yapılır. Açlık ve tokluk glisemi hedeflerine göre önerilen insülin tedavi şeması Tablo 15.5’te görülmektedir.

GDM hastalarında hipertansiyona yaklaşım PGDM’de olduğu gibidir. GDM’de preeklampsi profilaksisi için düşük doz aspirinin rutin kullanımına yönelik öneri bulunmamaktadır, ek risk faktörü olan gebelerde dikkate alınabilir.

TABLO 15.5: Gestasyonel diyabette insülin tedavi şeması

APG (mg/dL)	1.sa. PG (mg/dL)	İnsülin tedavi şeması	Doz (IU/kg/gün)
95-120	<140	Gece yatarken tek doz orta etkili (NPH/detemir)	0,1-0,15
>105	120-160	Günde iki doz orta etkili (NPH/detemir): <ul style="list-style-type: none">• Toplam dozun 2/3’ü sabah, 1/3’ü akşam öğün öncesi	0,3-0,4
>120	>180	Çoklu doz (bazal-bolus) insülin tedavisi: <ul style="list-style-type: none">• Sabah ve akşam orta etkili (NPH/detemir) ve• Sabah-öğle-akşam kısa/hızlı etkili (kristalize/aspart, lispro)	0,5

APG: Açlık plazma glukoz, 1.sa. PG: Öğüne başladıktan 1 sa. sonra plazma glukoz, NPH: Nötral Protamin Hagedorn.

15.2.5. | DOĞUM SONRASI YAKLAŞIM

Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda doğum sonrası kan glukoz takipleri yapılmalı; değerler normale dönmüş olsa da postpartum 4-12. haftalar arasında 75 g glukozlu standart OGTT ile tarama yapılması (şüpheli durumlarda HbA1c de bakılması) önerilmektedir. Postpartum glukoz tolerans testini tolere edemeyen veya yaptırmayı kabul etmeyen hastalarda doğumdan 6-12 ay sonra yapılacak bir HbA1c ölçümü alternatif olarak değerlendirilebilir. Gestasyonel diyabet öyküsü olan bireylerde yaşam boyu diyabet gelişme riski artmıştır ve bu riskin yaklaşık %50-60 olduğu tahmin edilmektedir. GDM öyküsü olan ve HbA1c $>$ %5,7 (39 mmol/mol) bulunan bireyler yaşam tarzı değişimi (sağlıklı beslenme, gerekiyorsa kilo kaybı sağlanması ve fiziksel aktivitenin artırılması) programlarına öncelikli olarak dahil edilmelidir. Böylece diyabete progresyon riski azaltılabilir. GDM öyküsü olan ve yaşam tarzı değişiklikleri ile 10 yıl izlenen kadınlarda diyabete ilerleme riski %35 azalmışken; yaşam tarzı değişikliklerine metformin eklendiğinde riskin %40 azaldığı gösterilmiştir. Metformin tedavisine ihtiyaç duyulan durumlarda, hasta laktasyonda ise, metforminin süte geçtiği hatırlanmalı, mutlaka kullanımı gerekiyorsa ilacın alımı ile emzirme arasında 3-4 saatten fazla fark olmasına çalışılmalıdır. GDM öyküsü olan kadınlarda 1-3 yılda bir, herhangi bir yöntem ile, diyabet taraması yapılması tavsiye edilmektedir. Daha önce GDM tanısı almış kadınlar tekrar gebelik planladıklarında GDM yönünden değerlendirilmeleri gereklidir.

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Reprodüktif dönemde:

- Tüm diyabetli kadınlara gebelikle ilgili danışmanlık verilmelidir (A).
- Gebelik planı olmayan, seksüel aktif diyabetli kadınlara güvenli bir doğum kontrol yöntemi önerilmelidir (A).
- Gebelik isteyen bireyler yeterli glisemik kontrol sağlanmış bir dönemde, planlı gebe kalmanın önemi hakkında bilgilendirilmelidir (B).

2. Gebe kalmayı planlayan tüm diyabetli kadınlarda gebelik ile ilişkili olumsuz sonuçları/ riskleri azaltmak için aşağıdaki tedbirler uygulanmalıdır:

- Beslenme programı ve diyabet tedavisi gözden geçirilmeli, anne ve yeni doğanda olası riskleri azaltmak için multidisipliner gebelik ekibi tarafından izlenmesi temin edilmeli veya böyle bir ekipten konsültasyon istenmelidir (B).
- Konsepsiyon öncesi glisemik kontrolün sağlanması gereklidir. Optimal HbA1c \leq %6,5'dir. Hipoglisemi riski yüksek değilse ve hasta eğitimli ise HbA1c hedefi $<$ %6 olabilir. Ciddi/tekrarlayan hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda HbA1c $<$ %7 olması yeterlidir (B).
- Gebe kalmayı planlayan tip 2 diyabetli kadınlarda konsepsiyon öncesinde OAD ilaçlar kesilip insüline geçilmelidir (D).
- Gebelikten önce olası teratojenik ilaçlar (ACE-İ, ARB, statin, diüretik, vb.) kesilmeli ve kullanımı zorunlu olanlar gebelik açısından güvenli ilaçlarla değiştirilmelidir (B).
- Diyabet tanısı bulunan ve gebelik planlayan bireyler, diyabetik retinopati riski konusunda bilgilendirilmeli ve gebelik öncesinde retinopati muayenesi yapılmalıdır (B).
- Hasta sigara kullanıyorsa bırakması önerilmeli ve yeterli destek sağlanmalıdır (C).
- Hastalar, gebelik sırasında ve sonrasında ortaya çıkabilecek olumsuz sonuçları açısından bilgilendirilmelidir (C).
- Gebelik planlayan bireylerde GLP-1 reseptör agonistleri ve dual etkili GIP/GLP-1 RA, planlanan gebelikten en az 2 ay önce kesilmeli, gebelikte kullanılması güvenli tedavilere geçilerek prekonsepsiyonel glisemik hedeflere ulaşılması için yeterli süre tanınmalıdır (E).

- Konsepsiyondan en az 3 ay önce folik asit 5 mg/gün başlanmalıdır (C).
- Hastalar konsepsiyon öncesinde oftalmolog tarafından muayene edilmelidir (B).
- Nefropati için tarama testleri (idrarda albumin/kreatinin) yapılmalı (B); mikroalbuminüri veya aşikâr nefropati varsa anne ve fetüste komplikasyonları önlemek için optimal glisemi ve KB kontrolü sağlanmalıdır (B).
- Gebelik öncesinde TSH kontrolü ve gerekirse ileri tetkikler yapılmalıdır (C).

3. Gebelikte glisemik kontrolü sağlamak ve gebeliği sorunsuz tamamlamak için aşağıdaki yaklaşım benimsenmelidir:

- Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalara gebelik boyunca, GDM'li kadınlara ise tanıdan itibaren beslenme danışmanlığı verilmelidir (C).
- Gebelikteki kilo artışı, gebelik öncesindeki BKİ'ye göre belirlenmelidir (D).
- Pregestasyonel diyabetli ve GDM'li vakalarda haftada en az 3 gün açlık ve postprandiyal (gerekiyorsa öğün öncesi ve gece) SMBG yapılmalıdır (C).
- Glisemik hedefler: Açlık ve öğün öncesi PG <95 mg/dL , 1.sa. PG <140 mg/dL , 2.sa. PG <120 mg/dL ve HbA1c <%6-6,5 olmalıdır (A).
- Tip 1 diyabetli gebe kadınlarda gebelikte bazal-bolus (çoklu doz) yoğun insülin veya SCİİ tedavisi uygulanmalıdır (A).
- Gebelik sırasında herhangi bir OAD grubu ilaç tavsiye edilmez. Tip 2 diyabetli olup plansız olarak gebe kalan kadınlarda insülin tedavisine başlanmalıdır (D).
- Gebelikte KB hedefleri sistolik 110-135 mmHg, diyastolik 80-85 mmHg olmalıdır (B).
- Hipertansiyonu olan diyabetli gebelerde metildopa gibi gebelikte emniyetli oldukları bilinen ilaçlar tercih edilmelidir (B).
- Tip 1 ve tip 2 diyabetli gebelerde, preeklampsi riskini azaltmak için düşük doz aspirin (100-150 mg/gün), 1. trimesterin sonundan itibaren başlanmalı ve doğuma kadar devam edilmelidir (A).
- Pregestasyonel diyabet tanısı olan gebelerde gebeliğin ilk trimesterinde retinopati muayenesi yapılmalı ve takip sıklığı retinopatinin derecesine ve göz sağlığı uzmanının önerilerine göre her trimester ve doğumu takiben 1 yıl boyunca sürdürülmelidir (B).
- Her trimesterde nefropati için tarama testleri (serum kreatinin, eGFR, idrarda albumin/kreatinin) yapılmalı (B); mikroalbuminüri veya aşikâr nefropati varsa anne ve fetüste komplikasyonları önlemek ve nefropatinin ilerlemesini geciktirmek için optimal glisemi ve KB kontrolü sağlanmalıdır (B).
- Özellikle tip 1 diyabetli gebelerde CGM kullanımı glisemik hedeflere ulaşmayı kolaylaştırır, makrozomi ve neonatal hipoglisemi riskini azaltabilir (A). Optimal preprandiyal ve postprandiyal glisemik hedeflere ulaşmak amacıyla CGM metrikleri, parmak ucu kan şekeri izlemi ile birlikte kullanılabilir (E)."
- Folik asit, gebeliğin 12. haftasına kadar 5 mg/gün devam edilmeli (C), gebeliğin 12. haftasından itibaren, 0,4-1 mg/gün dozuna düşürülmelidir (C).
- Postpartum dönemde insülin ihtiyacının azalacağı dikkate alınarak insülin dozları yeniden düzenlenmeli, hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır (C).

4. Postpartum dönemi sorunsuz geçirmek için aşağıdaki tedbirler uygulanmalıdır:

- Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalara gebelik boyunca, GDM'li kadınlara tanıdan itibaren başlayarak postpartum dönemde de sürdürülmek üzere beslenme danışmanlığı verilmelidir (D).
- Doğumdan sonra en kısa zamanda emzirmeye başlanmalı, bebeğin en az 6 ay boyunca anne sütü ile beslenmesi teşvik edilmelidir (D).
- Folik asit, doğumdan sonraki 6 haftaya kadar (emziren kadınlarda emzirme dönemi boyunca) 0,4-1 mg/gün dozunda verilmeye devam edilmelidir (C).
- Hastalar, postpartum 1. yılda oftalmolog tarafından muayene edilmelidir (B).
- Tip 1 diyabetli kadınlar, postpartum tiroitid yönünden izlenmelidir (D).

KAYNAKLAR

1. Akgöl E, Abuşoğlu S, Gün FD, Ünlü A. Prevalence of gestational diabetes mellitus according to the different criterias. *Turk J Obstet Gynecol* 2017;14(1):18–22.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. 2018–2019, ACOG Committee Opinion No. 190, 201, 203, 762.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 2026; 49 [Supplement_1]: S321–S338
4. Aydin H, Çelik Ö, Yazıcı D, et al; TURGEP Study Group. Prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus: a nationwide multicenter prospective study. *Diabet Med* 2019;36(2):221–227.
5. Balseells M, Garcia-Patterson A, Sola I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102.
6. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 2015;350:h1035.
7. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1593–1603.
8. Bayram M, Asyalı A, Esim Büyükbayrak E, et al. Guideline on Pregnancy and Diabetes by the Society of Specialists in Perinatology (PUDER), Turkey. *J Clin Obstet Gynecol*. 2020;30(1):35–42.
9. Brown FM, Wyckoff J. Application of one-step IADPSG versus two-step diagnostic criteria for gestational diabetes in the real world: impact on Health Services, clinical care, and outcomes. *Curr Diab Rep* 2017;17:85.
10. Brown J, Martis R, Hughes B, et al. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011967.
11. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018;72:24–43.
12. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 180, Summary: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2017;130(1):244–246.
13. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab* 2006;32:140.
14. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;16:352:2477–2486.
15. Cundy T. Diabetes in pregnancy. *Textbook of Diabetes*. Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B (Eds.), Fifth ed, John Wiley&Sons, Ltd. 2017, ISBN: 978-1-118-91202-7. pp. 909–938.
16. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Feig DS, Berger H, Donovan L, et al. 2018 Clinical Practice Guidelines: Diabetes and pregnancy. *Canadian J Diabetes* 2018;42:S255–S282.
17. Dinççağ N, Gedik S, Ozel S, et al. Changing face of gestational diabetes mellitus (GDM) within 10 years in Turkey. 8th International Symposium on Diabetes Hypertension Metabolic Syndrome and Pregnancy. 15–18 April 2015, Berlin.
18. Dtuski DF, Woliska E, Skrzypczak M. Epigenetic changes in gestational diabetes mellitus [Internet]. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. Int J Mol Sci; 2021 [cited 2022 Feb 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34299269/>
19. Edison JR, Muenike M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004;350:1579–82.Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64585.
20. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al.; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women with Type 1 Diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2347–2359
21. Hadden D. When and how to start insulin treatment in gestational diabetes: a UK perspective. *Diabet Med* 2001;18:960e4.
22. Hare JW, White P. Gestational diabetes and the White classification. *Diabetes Care* 1980;3:394.
23. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* 2013;159:123–129.
24. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, et al. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Mar 11 [cited 2022 Feb 5];384(10):895–904. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33704936/>
25. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131(Suppl. 3):S173–211.
26. Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, et al; ASPIRIN Study Group. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395:285–293.
27. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, et al; Diabetes and Preeclampsia intervention Trial Study Group. Optimal glycemic control, preeclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in Diabetes and Preeclampsia intervention Trial. *Diabetes Care* 2011;34:1683–1688.
28. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 11th edn. International Diabetes Federation, 2025.
29. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P. Periconceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1046–1048.
30. Karaçam Z, Çelik D. The prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Turkey: a systematic review and metaanalysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34.8:1331–1341.
31. Laredo-Aguilera JA, Gallardo-Bravo M, Rabanales-Sotos JA, et al. Physical activity programs during pregnancy are effective for the control of gestational diabetes mellitus. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17: E6151.
32. Law GR, Elison GT, Secher AL, et al. Analysis of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(7):1319–1325.
33. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161(11):819–826.
34. Maresh MJA, Holmes VA, Patterson CC, et al.; Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:34–42.
35. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002.
36. Mission JF, Catov J, Deihl TE, et al. Early pregnancy diabetes screening and diagnosis: prevalence, rates of abnormal test results, and associated factors. *Obstet Gynecol* 2017;130:1136–1142.

37. Murphy HR, Bell R, Cartwright C, et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1668-1677.
38. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Feb 25. nice.org.uk/guidance/ng3
39. Oh W. Neonatal outcome and care. In: Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG, editors. *Diabetes in women: adolescence, pregnancy, and menopause*. 3rd ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 451-459. [Level III]
40. Oztop N, Kusku-Kiraz Z, Dervisoglu E, Dinccag N, Genc S. The Association of Glycemic Markers with Plasma Adipocytokine Levels in Women with Gestational Diabetes. *Journal Diabetes Metab* 2016;7:9.
41. Quevedo SF, Bobberg ML, Kington RL. Translation of fetal abdominal circumference-guided therapy of gestational diabetes complicated by maternal obesity to a clinical outpatient setting. *J Matern Neonatal Med [Internet]*. 2017 [cited 2022 Feb 5];30(12):1450-1455.
42. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4774-4779.
43. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:287-293.
44. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al.; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-2015.
45. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6:e000456.
46. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012;35:526-528.
47. Schäfer-Graf U, Laubner K, Hummel S, et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM), Diagnostics, Therapy and Follow-up Care. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021 Aug;129(S 01):S9-S19. doi: 10.1055/a-1284-6011. Epub 2021 Mar 26. Erratum in: *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021 Aug;129(S 01):e1.
48. Se'nat M-V, Affres H, Letourneau A, et al.; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1773-1780.
49. Sobhani NC, Goemans S, Nguyen A, et al. Continuous glucose monitoring in pregnancies with type 1 diabetes: small increases in time-in-range improve maternal and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2024;231:467.e1-467.e8
50. Taylor C, McCance DR, Chappell L, et al. Implementation of guidelines for multidisciplinary team management of pregnancy in women with pre-existing diabetes or cardiac conditions: results from a UK national survey. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:434.
51. Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, et al. Diagnosis and Management of Gestational Diabetes Mellitus: An Overview of National and International Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2021;76(6):367-381.
52. University of North Carolina, Chapel Hill. Medical Optimization of Management of Type 2 Diabetes Complicating Pregnancy (MOMPOD). In: *ClinicalTrials.gov*. Bethesda, MD, National Library of Medicine, 2019. Accessed 3 October 2019.
53. Uzun Çilingir İG. Pregnancy outcomes in women with strictly controlled type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* 2018;22(6):798-800.
54. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH Consensus Development Conference: Diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29:1-31.
55. Wang H, Li N, Chivase T, et al; IDF 1.1 Diabetes Atlas Committee Hyperglycaemia in Pregnancy Special Interest Group. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109050.
56. Weisz B, Shrim A, Homko CJ, et al. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinatol*. 2005;25:241-244.
57. World Health Organization. *Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First detected in Pregnancy*. WHO/NMH/MND/13.2. Geneva, WHO, 2013.

DİYABETTE HİPERTANSİYON VE TEDAVİSİ

Hipertansiyon (HT) diyabetli hastalarda sık görülen, makrovasküler ve mikrovasküler kronik komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynayan bir risk faktörüdür. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans (TURDEP-II) çalışması ülkemizde diyabetli bireylerde HT sıklığının diyabeti olmayanlara göre 2-3 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Kadınlarda HT sıklığı erkeklere göre bir miktar daha fazladır (%68'e karşın %58). Türkiye genelinde diyabet hastalarında glisemik ve diğer metabolik parametreleri değerlendiren Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) çalışmasına göre, HT prevalansı Tip 1 diyabet hastalarında %26, Tip 2 diyabet hastalarında ise %68 olarak bildirilmiştir. TEMĐ çalışması diyabetli bireylerin yaklaşık yarısının kan basıncı (KB) tedavi hedefine ulaşabildiğini göstermiştir. Tip 2 diyabetli bireylerde HT gelişimi için en önemli risk faktörlerinin kadın cinsiyet, obezite, yaşlanma, uzun diyabet süresi ve dislipidemi olduğu belirlenmiştir.

Diyabetli bireylerde KB kontrolü ile kalp yetersizliği, kardiyovasküler olay ve ölüm riski, retinopati gelişimi, albuminüri ve son dönem böbrek hastalığına gidış azaltılır. Buna karşılık antihipertansif tedavinin nöropati üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak araştırılmamıştır. Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda (UKPDS), yoğun tedavi uygulanan gruplarda sağlanan 10 mmHg sistolik ve 5 mmHg diastolik KB düşüşünün; diyabete bağlı ölüm riskinde %32, inme riskinde %44 ve mikrovasküler sonlanımlarda %37 azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

16.1. | DİYABETTE HİPERTANSİYONUN NEDENLERİ

HT, metabolik sendromun bir bileşeni olduğundan tip 2 diyabetli bireylerde sık görülür. Metabolik sendromun diğer bileşenleri olan santral obezite ve dislipidemi (özellikle aterojenik lipid profili) ve bunlara eşlik eden oksidatif stres, düşük dereceli kronik inflamasyon, endotel disfonksiyonu, insülin direnci ve hiperinsülinemi gibi faktörler tip 2 diyabette HT gelişmesinin altında yatan en önemli nedenlerdir. Albuminüri, hipervolemi, hiperürisemi, noktürnal KB düşüklüğünün kaybolması gibi diğer faktörler de tip 2 diyabetli hastalarda HT gelişmesine katkıda bulunur. Tip 1 diyabetli hastalarda ise HT, genellikle albuminüri ve böbrek hastalığının ilerlemesinin sonucu olarak ortaya çıkar ve nefropatinin daha da ilerlemesine katkıda bulunur.

HT tespit edilen her diyabet olgusunda anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile etiyolojik yönden değerlendirme yapılmalıdır. Diyabet hastalarında HT'nin olası nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

- 1- Esansiyel HT
- 2- Diyabetik böbrek hastalığı (diyabetik nefropati vb.)
- 3- Sekonder HT
 - a. Renal parankim hastalıkları (primer glomerulopati, piyelonefrit vb.)
 - b. Renal vasküler hastalıklar

- c. Endokrin nedenler [obezite, metabolik sendrom, obstrüktif uyku-apne sendromu (obstructive sleep-apnea syndrome: OSAS), primer hiperaldosteronizm, Cushing sendromu, akromegali, feokromositoma vb.]
- d. İlaçlar [kortikosteroidler, oral kontraseptifler, sempatomimetik ilaçlar, atipik antipsikotikler, bitkisel takviyeler (ephedra, ginseng, meyan kökü vb.)]

Aşağıdaki faktörler tip 2 diyabetli hastalarda HT'nin daha sık görülmesi ile ilişkilidir:

- Santral obezite
- Albuminüri
- Aterojenik lipid profili (düşük HDL-kolesterol düzeyi, yüksek trigliserid düzeyi, küçük-yoğun LDL kolesterol düzey artışı)
- Hiperinsülinemi ve insülin direnci
- Endotel disfonksiyonu
- Hiperürisemi
- İnflamasyon göstergelerinde (örn. CRP) artış
- Noktürnal KB düşüklüğünün kaybolması
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Genç yaşta koroner arter hastalığı (KAH)

16.2. | HİPERTANSİF DİYABETLİ HASTANIN KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ

Her poliklinik muayenesinde hastaların arteriyel KB ölçülmeli ve kaydedilmelidir. KB yüksek bulunan hastaların evde KB takibi yapmaları istenmelidir. HT tanısı esas olarak KB ölçümüne dayanır. Bu nedenle hem poliklinik hem de ev ölçümlerinin standartlara uygun biçimde ve dikkatli bir şekilde yapılması gerekir.

KB ölçümünden önce mesane boş olmalı, ölçümden önceki 30 dk. içinde sigara, çay ve kahve gibi kafeinli içecekler tüketilmemeli ve egzersiz yapılmamış olmalıdır. Ölçüm yapılacak kişi son 5 dakika sırtı dik tutacak bir koltukta oturmalı, her iki ayağı da yere basmalı, ölçüm yapılacak kolu kalp hizasında tutularak desteklenmelidir. Manşon boyutu kol çevresi için uygun olmalıdır. Özellikle poliklinik, muayenehane veya hastane ortamında KB ölçülecek ise 1-2 dakikalık aralıkla arka arkaya üç kez ölçüm yapılmalı ve son iki ölçümün ortalaması dikkate alınmalıdır. KB yüksek bulduysa hastaya evde KB takibi yapması söylenmeli ve bir sonraki kontrole geldiğinde ev takipleri değerlendirilirken muayene odasında KB ölçümü tekrarlanmalıdır. Beyaz önlük hipertansiyonundan veya maskeli hipertansiyondan şüpheleniliyorsa 24 saatlik monitorizasyon yapılması önerilmektedir. Hipertansiyon tanısı standardize edilmiş tekrarlayan poliklinik KB ölçümleri ile sistolik KB ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik KB ≥ 90 mmHg olması ile konur. İlk değerlendirmede, tekrarlanan ölçümler sonucu sistolik KB 180 mmHg veya diyastolik KB 110 mmHg üzerinde olan hastalarda hipertansiyon tanısı hemen konulur. Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu 2025 kılavuzuna göre diyabeti olan ve olmayan bireylerin hipertansiyon tanı kriterleri ayrıdır.

Tekrarlanan poliklinik ve ev ölçümleriyle tanı konulup HT evresi belirlendikten sonra (Tablo 16.1), HT'nin sekonder bir nedene bağlı olup olmadığı ve HT'ye bağlı doku ve organ hasarının gelişip gelişmediği mutlaka araştırılmalıdır. Bu araştırmalara öncelikle ayrıntılı

anamnez alınması ile (KB düzeyi, eşlik eden klinik özellikler, ataklar halinde olup olmadığı, önceki hastalıkları, ilaç öyküsü vb.) başlanmalıdır. Anamnez sırasında, kardiyovasküler risk faktörleri (sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımı, sedanter yaşam, dislipidemi, kilo fazlalığı veya obezite vb.), ilaç kullanımı, KB değişkenliğine sebep olan durumların olup olmadığı, günlük KB seyri sorgulanmalıdır. Ardından sistemik fizik muayene yapılmalı, antropometrik ölçümleri ve varsa patolojik muayene bulguları (renal arter trasesinde üfürüm vb.) kayıt altına alınmalıdır. HT tanısı alan hastalarda hipertansif retinopati taraması için periyodik göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Anamnez ve fizik muayene ile elde edilen verilere dayanılarak HT'nin olası sekonder nedenleri ve komplikasyonların taraması için gerekli laboratuvar incelemeleri istenmelidir. HT tespit edilen diyabet olgularında yapılması gerekli laboratuvar testleri aşağıda belirtilmiştir:

- Elektrokardiyogram (EKG'de sol ventrikül hipertrofisi, iskemik değişiklikler, aritmi)
- Biyokimyasal analizler [Tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, açlık plazma glukozu ve/veya HbA1c, kreatinin ve eGFR, sodyum, potasyum, ürik asit, lipid profili, AST, ALT, kalsiyum, TSH, spot idrar albümin/kreatinin oranı, aldosteron/plazma renin aktivitesi (Evre 2 hipertansiyonda imkân varsa)]
- Hedef organ hasarını saptamaya yönelik ek tetkikler [Ekokardiyografi, karotis ultrasonografi (USG), funduskopi, abdominal USG, ayak bileği kol indeksi] istenilebilir.
- Sekonder HT düşünülen hastalarda klinik veya laboratuvar belirti/bulgulara göre ek tetkikler (Feokromasitoma şüphesinde katekolamin düzeyi tayini vb.) istenebilir.

16.3. | DİYABETLİ HASTALARDA KAN BASINCI HEDEFLERİ

TEMED, Türk Kardiyoloji Derneği, Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği, Türk Nefroloji Derneği, Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği, Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği ve Akademik Geriatri Derneği temsilcisi uzmanlar tarafından hazırlanarak 2025 yılında güncellenen Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu'na göre, erişkinlerde hekim tarafından standart poliklinik koşullarında yapılan KB ölçümlerinde sistolik KB'nin ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik KB'nin ≥ 90 mmHg olması HT olarak tanımlanmaktadır. Seksen yaş üzerinde ve kırılğan bireylerde sistolik KB'nin ≥ 160 mmHg; dinç bireylerdeyse sistolik KB'nin ≥ 140 mmHg olması durumunda HT tanısı konulduğu bildirilmiştir. (Tablo 16.1).

TABLO 16.1: Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu'na göre erişkinlerde hipertansiyon sınıflaması

Kategori	Sistolik kan basıncı (mmHg)		Diyastolik kan basıncı (mmHg)
Normal kan basıncı	<120	ve	<80
Artmış kan basıncı	120-139	veya	80-89
Hipertansiyon	≥ 140	veya	≥ 90
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥ 160	veya	≥ 100

HT'ü olan hastalarda yaş ve kırılğanlık durumuna göre eşik değerler ve önerilen KB hedefleri ise Tablo 16.2'de gösterilmiştir.

TABLO 16.2: Hipertansiyonu olan hastalarda yaş ve kırılgenlik durumuna göre ilaç tedavisi için eşik ve hedef kan basıncı düzeyleri

Yaş Grubu/Kırılgenlik	Eşik Kan Basıncı (mmHg)	Hedef kan basıncı (mmHg)
18-79 yaş ¹	≥140/90	120-130/70-80
≥80 yaş (dinc) ²	≥140	130-140
Kırılgen hastalar ³	≥160	140-150

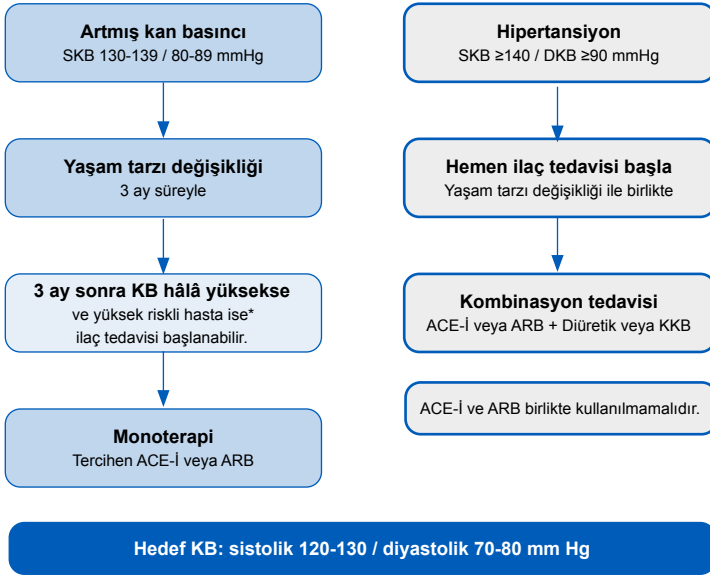
¹Komorbiteden bağımsız (Diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kalp yetersizliği)

²80 yaş öncesi başlanmış tedaviyi tolere ediyorsa, sadece yaş nedeniyle antihipertansif tedavi azaltılmamalı; fakat yakın takip edilmelidir.

³Çoklu komorbidesi, fonksiyonel kısıtlaması olan kırılgen bireylerde yaştan bağımsız bu hedefler geçerlidir. Organ hipoperfüzyonu açısından dikkatli takip gereklidir ve buna göre tedavi bireyselleştirilmelidir.

16.4. | TEDAVİ

Diyabetli hastada HT tedavisine ait algoritma Şekil 16.1’de gösterilmiştir. Hipertansiyonun nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavisi aşağıda anlatılmıştır. Tedavide nonfarmakolojik tedavinin önemi göz ardı edilmemelidir.



*Yüksek risk kriterleri: >40 yaş, >10 yıl diyabet süresi, komplikasyon varlığı, sigara kullanımı, obezite

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, KB: Kan basıncı, ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, KKB: Kalsiyum kanal blokleri

ŞEKİL 16.1: Diyabetli bireylerde hipertansiyon tedavi algoritması (Türk Hipertansiyon Uzmanları Raporu 2025)

16.4.1. | **NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ**

Tedavi sürecinde öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri planlanmalı ve her muayenede tedaviye uyum değerlendirilmelidir.

- Kırk yaşının üzerindeki, 10 yıldan uzun süredir diyabeti olan, komplikasyon veya diğer risk faktörleri (sigara kullanımı, obezite) bulunan ve KB [Sistolik kan basıncı (SKB): 130-139 mmHg, Diyastolik kan basıncı (DKB): 80-89 mmHg] olan diyabetli bireylerde, 3 aylık non-farmakolojik tedaviye rağmen KB bu düzeyde devam ediyorsa monoterapi olarak antihipertansif tedavi başlanabilir.
- Başlangıçtaki KB \geq 140/90 mmHg olan hastalarda nonfarmakolojik tedavinin etkisini bekleyerek gecikilmemeli, eşzamanlı olarak kombinasyon ile farmakolojik tedaviye başlanmalıdır. Nonfarmakolojik tedaviye uyum gösteren hastaların ambulatuvar KB ve glisemi regülasyonunun çok daha iyi olacağı bilinmeli ve hasta uyumu için gayret gösterilmelidir. Ayrıca ilaç başlanmış hastalarda nonfarmakolojik tedavi ihmal edilmemelidir.
- Diyabetli hastalarda hiperglisemi ve hiperlipideminin kontrol altına alınması KB kontrolünde ilave yarar sağlar.

Nonfarmakolojik tedavinin bileşenleri aşağıda açıklanmıştır;

Vücut ağırlığının kontrolü: Ağırlık kaybı sağlamaya yönelik tedavi sağlıklı beslenme, tuz, sigara ve alkol tüketiminin kısıtlanması, düzenli fiziksel aktivite ve stresle başa çıkma programlarını içeren yaşam tarzı değişikliklerinden ibarettir.

Hipertansif diyabet hastalarında beden kitle indeksi (BKİ) \geq 25 kg/m² ise ağırlık kaybı sağlanmalıdır. Özellikle santral obezitenin önüne geçilmelidir. Türkiye’de yetişkinlerde santral obeziteyi gösteren bel çevresi kesim noktaları kadınlarda > 90 cm ve erkeklerde >100 cm olarak belirlenmiştir.

Ağırlık kaybı, yaşam tarzı değişiklikleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. TEMD çalışmasına göre Türkiye’de tip 2 diyabetli hastaların %90’ı fazla kilolu ya da obezitedir. Bu hastalarda %5 kilo kaybıyla bile KB düzeylerinde düzelmeye görülür; %10 civarında sürdürülebilir ağırlık kaybı sağlanması farmakolojik tedavinin etkinliğini ve KB hedeflerine ulaşılmasını önemli ölçüde artırır.

Sağlıklı beslenme: Diyabette HT obezite ve tuz alımı ile ilişkilendirilmektedir. Ağırlık kaybı ve tuz kısıtlaması ile KB düşer. Diyabetli hipertansif hastada sağlıklı beslenme ilkeleri aşağıda özetlenmiştir:

- Tip 2 diyabetli hipertansif bireyin diyetinde önerilen sodyum miktarı 2-2,4 g/gün (5-6 g/gün veya yaklaşık olarak bir silme çay kaşığı sofraya tuzu), potasyum miktarı ise 3,5-5 g/gün olmalıdır.
- HT hastalarına taze sebze ve meyve tüketimini artırmaları; az yağlı ve lif içeriği zengin kurubaklagiller ile tam tahıllar gibi KH kaynakları ve sebze kaynaklı proteinleri tercih etmeleri; ek olarak haftada en az iki porsiyon balık tüketmeleri önerilmektedir.
- Hastalar çabuk tüketilen, işlenmiş ve aşırı yağ, rafine şeker ve tuz içeren yiyeceklerden kaçınmalıdır.
- Hipertansif diyabetli hastalarda kalsiyum ve magnezyum desteğinin incelendiği net bir çalışma yoktur.

Sigara ve alkolü bırakma: KVH riskini düşürmek için en etkili araçlardan biri sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımını bırakmaktır. Hipertansif hastaların sigara kullanmaması, kullanıyor ise bırakması tavsiye ve teşvik edilmelidir. Hipertansif hastaların alkol kullanması önerilmez. Eskiden belli bir düzeydeki alkol alımının zararsız olduğu düşüncesi hakimken son zamanlarda alkolün hiçbir dozunun kardiyovasküler açıdan koruyucu özellik içermediği belirlenmiştir.

Düzenli egzersiz: HT hastaları yaş ve kapasitelerine uygun şekilde düzenli egzersiz yapmalıdır. Genel olarak haftada ≥ 4 gün, orta yoğunlukta, 30-60 dk. süreli dinamik aktiviteler (yürüyüş, yavaş tempolu koşma, bisiklet, yüzme vb.) önerilmektedir. Bu aktiviteler herkesin kendi alışkanlıklarına uygun ve sürdürülebilir olmalıdır. Ek olarak gün boyu hareketli yaşam tavsiye edilmektedir.

Stres yönetimi: Sağlıklı ve dengeli bir sosyal yaşam ve stresle mücadele, KB ve glisemi kontrolü için son derece önemlidir. Ayrıca stresle başa çıkma açısından relaksasyon tekniklerinin uygulanması önerilmektedir. Günlük uyku süresinin ortalama 7-9 sa. olması, yatak odasının havalandırmasının yeterli olması, ses ve gürültü kirliliğinden arındırılması gerekir. Bu hastalarda OSAS varsa tedavi edilmelidir.

16.4.2. | FARMAKOLOJİK TEDAVİ

- KB $\geq 140/90$ mmHg ise ilaç tedavisine hemen ve kombinasyon ile başlanmalıdır.
- KB 130-139/80-89 mmHg ise, 3 aylık non-farmakolojik tedaviye rağmen yükseklik devam ediyorsa; kırk yaş üzeri, 10 yıldan uzun süredir diyabetli, komplikasyon ve diğer risk faktörleri (sigara kullanımı, obezite) varsa, monoterapi olarak antihipertansif tedavi başlanabilir.
- Diyabetli bireylerde tedaviye tek ilaçla başlanacaksa anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim inhibitörleri (ACE-İ) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) grubu ilaçlardan birinin seçilmesi önerilir.
- Antihipertansif ilaçların yatma zamanı ile sabah uygulaması arasında majör advers kardiyak olaylar, hipotansiyon, görme veya bilişsel olaylar açısından önemli bir farklılık gösterilememiştir. İlaç alma zamanını önemli bir faktör olarak değerlendirmekten vazgeçmek ve hastalara ilaçlarını unutma ihtimallerinin en az olduğu zamanda almalarını önermek doğru olacaktır.
- İkili kombinasyon (örn. ACE-İ + diüretik) tedavisi ile KB hedeflerine ulaşılamayan hastalarda üçüncü bir ilaç [örn. dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (KKB)] eklenmelidir.
- ACE-İ ve ARB birlikte kullanılmamalıdır.
- β -blokerler miyokard infarktüsü geçirmiş, aktif anginası ya da kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılabilir. Bu durumlar dışında β -blokerlerin, KB'yi düşürmek amacı ile kullanıldıklarında mortaliteyi azaltmadıkları bildirilmiştir.
- HT süresi uzadıkça KB kontrolünü sağlamak güçleşir. Hipertansif diyabetlilerin tedavisinde hedef değerlere ulaşmak için ortalama iki veya üç ilaç kullanması gerektiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.
- Üçüncü ilaç ile kontrol sağlanamayan vakalarda, tedaviye mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) grubu bir ilaç (örn. spironolakton, eplerenon, finerenon) eklenmeli ve sekonder HT nedenleri araştırılmalıdır.

Tedavide yararı gösterilen altı temel anti-hipertansif ilaç grubu vardır. Bunlar ACE-İ, ARB, diüretikler (tiyazid ve benzerleri), KKB, β -blokerler ve MRA'lardır. Diyabetlide HT tedavisinde kullanılacak ilaç gruplarının avantaj ve dezavantajları Tablo 16.3'te özetlenmiştir. Bu hususlar her bir vaka için dikkatle gözden geçirilmelidir.

TABLO 16.3: Diyabetli bireylerde hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaç grupları

İlaç sınıfı	Avantaj	Dezavantaj
Diüretik	Ucuz	Hiperglisemi, dislipidemi, seksüel disfonksiyon
β-bloker	Ucuz, MI sonrası yararı gösterilmiş	Hipoglisemi semptomlarının baskılanması, seksüel disfonksiyon
ACE-İ	Nefropatide spesifik etkili	Öksürük, hiperkalemi
ARB	Nefropatide spesifik etkili	Pahalı
KKB	Etkili	Ödem
MRA	Albuminüriyi düşürür, KV ek yarar sağlar	Hiperpotasemi, eGFR düşmesi

MI: Miyokard infarktüsü, ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti, KV: Kardiyovasküler, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı.

Dirençli hipertansiyonun tedavisi: Uygun yaşam tarzı önlemleriyle birlikte optimal/maksimum dozlarda ≥ 3 antihipertansif ilaç (tiyazid/ tiyazid benzeri diüretik + renin anjiyotensin aldosteron sistemi blokeri + KKB) kullanımına rağmen poliklinik KB'nin $<140/90$ mmHg'ye düşürülemediği dirençli HT olarak tanımlanmaktadır.

Gece 6 saatten az uyuyan veya OSAS vb. nedenlerle uyku kalitesi bozulmuş olan hastalarda dirençli HT daha sık görülür. Küçük çaplı çalışmalarda uyku süresinin 8 saate çıkarılmasının sistolik KB'yi 6 ayda yaklaşık 30 mmHg düşürdüğü gösterilmiştir.

Dirençli HT vakalarında tedaviye MRA (spironolakton, eplerenon, finerenon) eklenmesi ile HT kontrol altına alınabilir. Bu yaklaşım albuminüriyi azaltır, aynı zamanda ek kardiyovasküler yarar sağlayabilir. Ancak steroid yapıda MRA grubu ilaçlara (örn. spironolakton, eplerenon) başlamadan önce, şüphe varsa, tarama testleri yapılarak primer hiperaldosteronizmin dışlanması uygun olur. Çünkü hiperaldosteronizme yönelik tarama testleri bu tedaviler altında doğru sonuç vermez.

ACE-İ ya da ARB ile birlikte steroid yapıda MRA grubu ilaç (örn. spironolakton, eplerenon) kullanıldığında hiperpotasemi ve böbrek fonksiyonunda bozulma riski artabilir. Bu sebeple serum kreatinin ve potasyum düzeylerinin yakın takibi gerekir. Bununla beraber nonsteroid yapıda MRA grubu ilaçların (örn. finerenon) daha selektif aktiviteye sahip olması nedeniyle, kısa süreli randomize kontrollü çalışmalarda hiperpotasemi gibi yan etkilerinin daha düşük olduğu bildirilmektedir. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörü (SGLT2İ) grubu ilaçların böbrek hastalığının ilerlemesini, sekonder kardiyovasküler olay ve ölüm risklerini azalttıkları bilinmektedir. Bu ilaç grubunun KB'yi de bir miktar düşürdüğü kanıtlanmıştır. KB'yi düşürme mekanizmasının muhtemelen glukozüriden kaynaklanan ozmotik diürez ve natriürez üzerinden gerçekleştiği sanılmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda 24 saatlik ambulatuvar takipte sistolik/diyastolik KB'de ortalama 3,6/1,7 mmHg (düşük doz tiyazide yakın) azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu sebeple dirençli HT'si olan tip 2 diyabetli uygun hastalarda bu ilaç grubunun tedaviye eklenmesinin yararlı olabileceği ileri sürülmektedir. Glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonisti grubu ilaçların da KB'yi düşürme etkisi vardır. Ancak bu antihipertansif etki SGLT2 İ grubuna göre daha zayıftır.

16.4.3. | ÖZEL HASTA GRUPLARINDA HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

Yaşlı diyabetli hastalarda hipertansiyon tedavisi: Fonksiyonel ve mental kapasitesi uygun olan yaşlılarda KB hedefi ve tedavi yaklaşımı genç erişkinlerdeki gibi olmalıdır.

Seksen yaş ve üzeri hastalarda HT tedavisinde genel ilke tedaviye düşük doz başlanması ve doz artışlarının yavaş yapılmasıdır (düşük başla, yavaş artır). Semptom olmasa bile ortostatik hipotansiyon araştırması standart olarak yapılmalıdır. Hiçbir olguda terapötik olarak SKB <120 mmHg, DKB <70 mmHg hedeflenmez. SKB'nin <120 mmHg olması, DKB'nin <70 mmHg olması, ortostatik hipotansiyon varlığı veya ileri derecede kırılabilirlik durumunda antihipertansif tedavinin azaltılması düşünülmelidir. İleri derecede kırılabilirlik hastalarda antihipertansif tedavi uygulanırken, SKB hedefi 140-150 mmHg olacak şekilde belirlenmeli; KB'yi düşüren ilaçlar, anemi ve dehidratasyon gibi durumlar gözden geçirilerek hipotansiyondan kaçınılacak şekilde düzenlenmelidir. Hipotansiyon nedeniyle antihipertansif tedavinin azaltılması gereken olgularda, azaltım ani değil kademeli yapılmalı, KB ve klinik yakın takip edilmelidir. Yaşlı bireylerde tedavide ilk basamakta tercih edilebilecek ilaç grupları; KKB, ACE-İ veya ARB ve tiazid ile tiazid benzeri diüretiklerdir.

Diyabetli gebelerde ve laktasyon döneminde hipertansiyon tedavisi: Gebeliğin hipertansif bozuklukları (GHB)'nin tanı ve tedavi eşik değerleri ile gebelik ve laktasyonda antihipertansif tercihi uzun yıllardır tartışma konusudur. GHB'de 140/90 mmHg üstünde tedavi başlanabileceği ve hedef SKB'nin 140 mmHg, hedef DKB'nin 80-90 mmHg arası olabileceği düşünülmektedir. ADA 2026 yılı medikal bakım standartları rehberinde kronik hipertansiyonu olan diyabetli gebelerde daha iyi hamilelik sonuçları için KB eşiği <140/90 mmHg olarak belirtilmiştir.

Gebelikte fetal hasara neden olabilecekleri için ACE-İ ve ARB kontrendikedir. Bu nedenle yakın zamanda gebe kalmayı planlayan diyabetli kadınlarda bu ilaçlar kesilmelidir. Buna karşılık metildopa, uzun etkili nifedipin ve labetalol, diltiazem, klonidin ve prazosin gebelikte kullanımları güvenli ve etkili ilaçlardır. Gerektiğinde atenolol hariç diğer β -blokerler de kullanılabilir. Kronik diüretik kullanımı maternal plazma volümünü azaltarak utero plasental perfüzyonu bozabilir. Hidralazin acil tedavide kullanılabilir.

Antihipertansiflerin laktasyonda kullanımlarıyla ilgili çok önemli kısıtlamalar yoksa da, tüm antihipertansif ilaçlar anne sütüne geçmektedir. Beta blokerlerden propranolol, metoprolol ve labetalolün süte geçişi daha az olduğu için tercih edilebilirken, atenolol ve asetabitolol yoğun süte geçişi ve bu nedenle fetal yan etkiler oluşturabileceği için tercih edilmemelidir. Kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil, diltiazem, nifedipin ve nikardipin laktasyonda güvenle kullanılabilir. ARB'lerin laktasyonda kullanımı ile ilgili yeterli kanıt yokken, enalapril dışında ACE-İ'lerinin fetal hemodinamik yan etki endişesi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir. Diüretiklerin süt volümünü azaltabileceği endişesiyle kullanımı önerilmemekle birlikte, <50 mg/gün hidroklorotiazid laktasyonda güvenli kullanılabilir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Diyabetli hastalarda her muayenede usulüne uygun olarak KB ölçülmeli, $KB \geq 140/90$ mmHg ise ölçüm farklı bir günde tekrarlanmalıdır (B).
2. Diyabetli hastaların KB ölçümünün $\geq 140/90$ mmHg olması halinde yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte kombine antihipertansif tedavi başlanmalıdır (A).
3. Artmış KB (SKB 130-139 mmHg, DKB: 80-89 mmHg) olan hastalarda 3 aylık non-farmakolojik tedaviye rağmen artmış KB devam ediyorsa; 40 yaş üzeri, 10 yıldan uzun süredir diyabetli, komplikasyonu ve diğer risk faktörleri (sigara kullanımı, obezite) olan hastalarda antihipertansif tedavi başlanabilir (A).
4. Hipertansif diyabetli kişilerde sistolik KB hedefi 120-130 mmHg ve diyastolik KB hedefi 70-80 mmHg olmalıdır (A).
5. Kronik hipertansiyonu olan diyabetli gebelerde daha iyi hamilelik sonuçları için KB eşiği $<140/90$ mmHg olarak belirtilmektedir (A).
6. KB'yi sürdürmek için yaşam tarzı değişimi programları (ideal vücut ağırlığına ulaşılması ve bunun sürdürülmesi), sodyum alımının kısıtlanması, potasyum alımının artırılması, sigara ve alkolün bırakılması) tanıdan itibaren başlatılmalı ve yaşam boyu sürdürülmelidir (B).
7. Diyabetli hastalarda çoklu ilaç tedavisi sıklıkla gerekmektedir. Ancak ACE-İ ve ARB grubu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır (A).
8. ACE-İ, ARB ya da diüretiklerle tedavi edilen diyabetli hastalarda yılda bir kez serum kreatinin düzeyine dayalı tahmini eGFR değeri hesaplanmalı ve serum potasyum düzeyi ölçülmelidir (B).
9. Üçlü antihipertansife rağmen KB hedeflerine ulaşamayan hastaların tedavisine mineralokortikoid reseptör antagonisti eklenebilir (A).
10. HT ve diyabeti olan gebelik planlayan/gebe olan kadınlarda metildopa, nifedipin veya labetalol ile tedaviye geçilmelidir (C). Gebelikte ACE-İ ve ARB kontrendikedir (C).

KAYNAKLAR

1. ACCORD Study Group; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes. *ACCORD Study Group*; Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-1585. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
2. Alencherry B, Laffin LJ. Treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus: a contemporary approach. *Curr Cardiol Rep* 2021;23(3):14. doi: 10.1007/s11886-021-01443-0.
3. Altuntaş Y, Batman A, Canat M, et al. (Editör: Altuntaş Y). *Tıbbi Beslenme ve Egzersiz Metabolizması Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Yayınları, 1. Baskı, Ankara, 2020, s.71-74. ISBN: 978-605-4011-43-8.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49[Supplement_1]:S216-S245. doi:10.2337/dc26-S010.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49[Supplement_1]:S321-S338. doi:10.2337/dc26-S015.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024; 47 [Supplement_1]: S179–S218. <https://doi.org/10.2337/dc24-S010>
7. Aşık M, Aydoğdu A, Bayram F, et al. (Editör: Sabuncu T). *Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Yayınları, 3. Baskı, Ankara, 2019, s.37-66. ISBN: 978-605-4011-34-6.
8. Beddhu S, Chertow GM, Greene T, et al. Effects of intensive systolic blood pressure lowering on cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus on standard glycemic control and in those without diabetes mellitus: reconciling results from ACCORD BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc* 2018;7(18):e009326. doi: 10.1161/JAHA.118.009326.
9. Bitigen A, Nazlıel B, Togaş Işııkay C, et al. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı. Hipertansiyon Klinik Protokolü [Versiyon 1.0], T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1172. Ankara, 2019, ISBN: 978-975-590-774-1. Erişim: <https://shmgargestdb.saglik.gov.tr/Eklenti/38132/0/hipertansiyonkp20200723pdf.pdf>. Erişim tarihi: 17 Nisan 2021.
10. Buckley LF, Dixon DL, Wohlford GF 4th, et al. Effect of intensive blood pressure control in patients with type 2 diabetes mellitus over 9 years of follow-up: a subgroup analysis of high-risk ACCORDION trial participants. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1499–1502. doi: 10.1111/dom.13248.
11. Carey RM. Special Article - The management of resistant hypertension: a 2020 update. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(5):662-670. doi: 10.1016/j.pcad.2020.08.001.

12. DeFilippis AP, Young R, McEvoy JW, et al. Risk score overestimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the American Heart Association-American College of Cardiology-Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score in a modern multi-ethnic cohort. *Eur Heart J* 2017;38(8):598-608. doi: 10.1093/eurheartj/ehw301.
13. Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med* 2020;30(3):160-164. doi: 10.1016/j.tcm.2019.05.003.
14. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of time of day of blood pressure- lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270-1276.
15. Hermida RC, Hermida-Ayala RG, Smolensky MH, et al. Does timing of antihypertensive medication dosing matter? *Curr Cardiol Rep* 2020;22(10):118. doi: 10.1007/s11886-020-01353-7.
16. International Diabetes Federation (IDF). Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017. International Diabetes Federation, Brussels, 2017, pp. 23-5. ISBN: 978-2-930229-85-0. Erişim: www.idf.org/managing-type2-diabetes. Erişim tarihi: 16 Nisan 2021.
17. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427. Erratum in: *JAMA* 2014;311(17):1809.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020;98(4S):S1-S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
19. Liakos CI, Papadopoulos DP, Sanidas EA, et al. Blood pressure-lowering effect of newer antihypertensive agents (SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and DPP-4 inhibitors). *Am J Cardiovasc Drugs* 2021;21(2):123-127. doi: 10.1007/s40256-020-00423-z.
20. Liu J. A comparative study for the effects of nifedipine GITS and amlodipine besylate administered in daytime or at nighttime on recovery of blood pressure rhythm and arterial stiffness in the young and middle-aged subjects with non-dipper hypertension (NARRAS): Design and rationale. *Int J Clin Pract*. 2020 Dec;74(12):e13628. doi: 10.1111/ijcp.13628. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32726499.
21. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
22. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al.; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27(11):2121-2158. doi: 10.1097/HJH.0b013e328333146d.
23. Marx N, Federici M, Schütt K, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140.
24. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.
25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in Adults: Diagnosis and Management. NICE Guideline NG136; NICE: London, UK, Published: 28 August 2019. Erişim: www.nice.org.uk/guidance/ng136. Erişim tarihi: 16 Nisan 2021.
26. Özın B, Altun B, Cesur M, et al. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2025. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/others/TurkHipertansiyonUzlasıRaporu_2025.pdf
27. Patel A, ADVANCE Collaborative Group; MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9590):829-40. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
28. Rabi DM, McBrien KA, Sapis-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol* 2020;36(5):596-624. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.086.
29. Rahman M, Greene T, Phillips RA, et al. A trial of 2 strategies to reduce nocturnal blood pressure in blacks with chronic kidney disease. *Hypertension* 2013;61:82-88.
30. Sabuncu T, Sonmez A, Eren MA, et al.; TEMD Study Group. Characteristics of patients with hypertension in a population with type 2 diabetes mellitus. Results from the Turkish Nationwide SurVEy of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMd Hypertension Study). *Prim Care Diabetes* 2021;15(2):332-9. doi: 10.1016/j.pcd.2020.11.001.
31. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al.; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-180. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.
32. Satman I. Türkiye'de obezite sorunu. *Turkiye Klinikleri [J Gastroenterohepatol-Special Topics]* 2016;9(2):1-11.
33. Sonmez A, Haymana C, Bayram F, et al.; TEMD Study Group. Turkish nationwide surVEy of glycemic and other Metabolic parameters of patients with Diabetes mellitus (TEMd study). *Diabetes Res Clin Pract* 2018;146:138-147. doi: 10.1016/j.diabres.2018.09.010.
34. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-379.
35. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group*. *BMJ* 1998;317(7160):703-713. Erratum in: *BMJ* 1999;318(7175):29.
36. Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese Society of Hypertension guidelines for hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res* 2019;42(9):1235-1481. doi: 10.1038/s41440-019-0284-9.
37. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020;75(6):1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
38. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F. The 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines - key messages and clinical considerations. *Eur J Intern Med* 2020;82:1-6. doi: 10.1016/j.ejim.2020.09.001.
39. Vischer AS, Burkard T. How should we measure and deal with office blood pressure in 2021? *Diagnostics (Basel)* 2021;11(2):235. doi: 10.3390/diagnostics11020235.
40. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71(6):e13-e115. doi: 10.1161/HYP.000000000000065. Erratum in: *Hypertension* 2018;71(6):e140-e144.

41. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J* 2019;40(5):475.
42. Writing Committee Members*, Jones DW, Ferdinand KC, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2025;82(10):e212-e316. doi:10.1161/HYP.0000000000000249.
43. Yildiz M, Esenboga K, Oktay AA. Hypertension and diabetes mellitus: highlights of a complex relationship. *Curr Opin Cardiol* 2020;35(4):397-404. doi: 10.1097/HCO.0000000000000748.
44. ZhangW, ZhangS, DengY, et al.;STEPStudy Group. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* 2021;385:1268-1279.
45. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2011:CD004184.

DİYABETTE DİSLİPİDEMİ VE TEDAVİSİ

17.1. | DİYABETİK DİSLİPİDEMİNİN TANIMI

Diyabetik dislipidemi, metabolik sendrom veya tip 2 diyabet olgularının karakteristik lipid bozukluğudur. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol düzeyleri sağlıklı bireylerinkine benzer düzeylerdeyken, trigliserid düzeyleri daha yüksek ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol düzeyleri daha düşüktür. Diyabetik dislipidemide temel sorun, insülin direncine bağlı olarak karaciğerin fazla miktarda çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)-kolesterol sentezlemesidir. Bu hastalarda LDL-kolesterol düzeyleri normal veya hafifçe yüksek düzeyde gözükse de, aterojenik özellikteki küçük-yoğun LDL partikülleri artmıştır. HDL partiküllerinin ise anti-aterosklerotik ve anti-oksidan etkileri son derece zayıftır. Tip 1 diyabetlilerde, glisemi kontrolü bozursa yüksek LDL-kolesterol ve yüksek HDL-kolesterol değerleri görülür. Bu olgulardaki yüksek HDL-kolesterolün koruyucu olmak yerine proinflamatuvar ve dolayısıyla aterojenik özellikte olduğunu bilmek gerekir. İyi glisemik kontrol sağlanan tip 1 diyabetlilerde HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri normal hatta hafifçe yüksek olma eğilimindedir.

Diyabetik dislipidemili hastalarda postprandiyal trigliserid düzeylerinde de artış söz konusudur. Postprandiyal trigliserid yükselmesi aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riskini artırır. Esasen sorun lipoproteinlerin işlevlerindeki bozuklukla ilgili olduğu için, aterojenik lipid profilini konvansiyonel serum lipid ölçümleri ile göstermek zordur. Bu olgularda aterojenik lipid profilini yansıtan en ideal ölçütler artmış non-HDL-kolesterol veya apolipoprotein (Apo)-B düzeyleridir.

Tip 2 diyabette görülen aterojenik lipid profili, genellikle diyabet tanısından yıllar önce başlamıştır. Kötü glisemik kontrol lipid profilinin daha da bozulmasına neden olur. Glisemik kontrolün sağlanması, aterojenik lipid profilinin kontrol altına alınması açısından oldukça önemlidir. Ancak iyi glisemik kontrol sağlanmış olsa bile pek çok diyabet vakasında aterojenik dislipidemi devam eder ve bu olgularda lipid düşürücü tedavi endikasyonu mevcuttur.

17.2. | LİPİD HEDEFLERİ

Diyabetli bireylerin hedef lipid düzeyleri kardiyovasküler (KV) risklerine göre tespit edilir (Tablo 17.1). Diyabetli bireyde KV risk hesaplanırken diyabet süresi, eşlik eden risk faktörleri ve hedef organ hasarının bulunup bulunmaması dikkate alınır. Bu faktörlere göre risk belirlemesinin nasıl yapılacağı aşağıda açıklanmıştır. Bunun yanı sıra, Avrupa Kardiyoloji ve Avrupa Ateroskleroz Dernekleri tarafınca diyabetli hastalar için geliştirilen SCORE2-Diyabet risk hesaplama algoritmi de KV riski hesaplamak için kullanılabilir. Bu ölçütlere göre diyabetli bireylerde 10 yıl içinde KV nedenli olay ve ölüm riski %20 ve üzerinde ise "Çok yüksek riskli", %10-19 arasındaysa "Yüksek riskli", %2-9 arasındaysa "Orta riskli" olarak kabul edilmektedir.

Çok yüksek riskli hastalar (10 yıllık KV nedenli olay ve ölüm riski ≥ 20): Diyabeti olsun ya da olmasın ASKVH veya evre 4 kronik böbrek hastalığı (KBH) (eGFR <30 mL/dk) olan tüm kişiler çok yüksek risk grubundadır. Diyabetli bireylerde ise hedef organ hasarı (mikroalbuminüri, retinopati veya nöropati), 3 ya da daha fazla KV risk faktörü, veya erken başlangıçlı, uzun süreli (>20 yıl) tip 1 diyabeti olan vakalar bu gruptadır. Bu hastalarda LDL-kolesterol %50'den daha fazla düşürülmeli ve LDL-kolesterol hedefi <55 mg/dL olmalıdır. Bu hedefe ulaşmak için yüksek derecede etkili statinlerin kullanılması uygundur. Bu risk grubundaki hastalarda, tolere edilen en yüksek dozda statin tedavisine rağmen tekrarlayan ASKVH gelişmesi ya da polivasküler bir tutulumun (örneğin koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı) saptanması durumunda, hastalar aşırı risk kategorisinde değerlendirilir ve LDL-kolesterol hedefi <40 mg/dL olarak belirlenir.

Yüksek riskli hastalar (10 yıllık KV nedenli olay ve ölüm riski %10-19): Diyabeti olsun ya da olmasın ASKVH için risk faktörlerinden birinde belirgin yükseklik (Total kolesterol >310 mg/dL, LDL-kolesterol >190 mg/dL veya kan basıncı (KB) $\geq 180/110$ mmHg) veya evre 3 böbrek hasarı (eGFR 30-59 mL/dk) olan tüm kişiler yüksek risk grubundadır. Hedef organ hasarı (mikroalbuminüri, retinopati veya nöropati) gelişmemiş ve diyabet süresi ≥ 10 yıl, ya da ilave bir risk faktörü olan diyabetli olgular da yüksek risklidirler. Bu hastalarda LDL-kolesterol %50'den daha fazla düşürülmeli ve LDL-kolesterol hedefi <70 mg/dL olmalıdır.

Orta düzeyde riskli hastalar (10 yıllık KV nedenli olay ve ölüm riski %2-9): Diyabet süresi <10 yıl olan ve bir başka risk faktörü bulunmayan genç hastalar (Tip 1 diyabet <35 yaş, tip 2 diyabet <50 yaş) bu gruptadır. Bu hastalarda LDL-kolesterol hedefi <100 mg/dL olmalıdır.

Erişkin diyabetli hastalarda tanı sırasında lipid profili (Total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol ve non-HDL kolesterol) değerlendirilmeli, sonrasında ise yılda bir kez kontrol edilmelidir. Non-HDL değeri formülle hesaplanarak (Non-HDL kolesterol= Total kolesterol - HDL-kolesterol), LDL-kolesterol ise direkt ölçümle veya formülle hesaplanarak [LDL-kolesterol = Total kolesterol - HDL-kolesterol - (trigliserid/5)] bulunur. Lipid düşürücü ilaç kullanan diyabetli hastalarda lipid profilinin kontrolü, ilaca başlandıktan veya doz değişikliği yapıldıktan 4-12 hafta sonra yapılır. Eğer hedefe ulaşıldıysa ve hasta ilacı düzenli kullanıyorsa yılda 1 kez, gerekli durumlarda 6 ay ara ile lipid düzeylerinin izlenmesi yeterli olacaktır.

Diyabetli bireylerde ASKVH hastalık riskine ek ailevi/genetik risk yükünün ortaya konulabilmesi için, olanak bulunan durumlarda lipoprotein(a) düzeyinin değerlendirilmesi önerilmelidir. Dislipidemi olan her hastada iyi glisemi regülasyonu mutlaka sağlanmalı ve hipotiroidi, kolestaz veya nefrotik proteinüri gibi sekonder dislipidemi nedenleri araştırılmalıdır.

TABLO 17.1: Diyabet hastalarında risk gruplarına göre hedef lipid düzeyleri

	Çok yüksek riskli hastalar	Yüksek riskli hastalar	Orta düzeyde riskli hastalar
LDL-kolesterol	<55 mg/dL ve LDL-kolesterol düzeyinde %50'den daha fazla azalma (Tekrarlayan ASKVH ya da polivasküler tutulum varlığında <40 mg/dL)	<70 mg/dL ve LDL-kolesterol düzeyinde %50'den daha fazla azalma	<100 mg/dL
Non-HDL-kolesterol	<85 mg/dL	<100 mg/dL	<130 mg/dL

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

17.3. | DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİ

17.3.1. | NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ

Diyabetik dislipidemi tedavisinde sağlıklı yaşam tarzının benimsenmesine her zaman öncelik verilmelidir. Bu amaçla düzenli egzersiz yapılması, kilo kontrolünün sağlanması ve sigaranın bırakılması çok önemlidir. İlaç dışı tedavi yaklaşımlarıyla LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri azalırken, HDL-kolesterol düzeyleri artar. Daha da önemlisi, bu vakalarda lipoprotein düzeylerinden bağımsız olarak lipoprotein fonksiyonlarında düzelmeye görülmüştür.

Sağlıklı beslenme: Günlük kalori alımını 300-500 kkal/gün azaltmak uzun dönemde kilo kontrolünü sağlayacaktır. Kilo kaybı ile insülin direnci düşer ve trigliserid düzeyleri %20-30 oranında azalabilir. Ayrıca HDL-kolesterol düzeylerinde de bir miktar artış sağlanabilir.

Diyetin makro besin oranları lipid profili üzerinde çok önemli etkiye sahiptir. Ülkemizdeki aşırı karbonhidrat (KH) tüketimi alışkanlığı dislipidemi gelişimine neden olan önemli faktörlerdendir. KH ağırlıklı beslenme insülin duyarlılığını azaltır ve trigliserid düzeylerini yükseltir. Bu etkiyi azaltmak için KH alımını %45-55 düzeylerinde sınırlamak ve hızlı emilen rafine KH yerine glisemik indeksi düşük, lifden zengin KH alımını tercih etmek gerekir. Yüksek lifli gıdalar total kolesterol düzeylerinde %5-19, LDL-kolesterol düzeylerinde %8-24 azalmaya yol açar. Doymuş yağ alımının sınırlanması lipid profilini olumlu yönde etkiler.

Bu bağlamda ayrıca lipid profilinin düzeltilmesi için diyetle n-3 yağ asitleri, posa ve bitkisel stanoller ile sterollerin alımının artırılması önerilmektedir.

Aerobik egzersiz: Haftada 25-30 km yürüyüş veya eşdeğeri aerobik fizik aktivite yapan kişilerde HDL-kolesterol düzeylerinde ortalama 3-6 mg/dL artış sağlanabilir. Düzenli fizik aktivitenin LDL-kolesterol üzerindeki etkisi ise sınırlıdır. Düzenli egzersiz esneklik ve kas gücünü artırır, insülin direncini azaltır, hsCRP düzeylerini düşürür, kilo verilmesine yardımcı olur. Bu sayede tip 2 diyabet, hipertansiyon, ASKVH ve diğer birçok önemli hastalık riski azalır. Fiziksel olarak aktif bireylerde KV risk faktörlerinden bağımsız olarak ASKVH riski düşük bulunmuştur.

Sigaranın bırakılması: Sigara içenlerin ASKVH riski, içmeyenlere oranla iki kat daha fazladır. Sigara kullanımı HDL-kolesterol düzeyini azaltır. Ayrıca sigara içenlerde artan insülin direnci nedeniyle, başta trigliserid olmak üzere postprandiyal lipid parametreleri yükselir. Sigarayı bırakanlarda HDL-kolesterol düzeyleri bir miktar yükselir. Bu etki sigara bırakıldıktan sonra bir ay içinde kendisini gösterir.

Alkol sınırlaması: Fazla miktarda alkol almak trigliserid düzeylerini artırır. Bu etki özellikle trigliserid düzeyleri yüksek olan kişilerde daha belirgindir. Trigliserid yüksekliği olmayan kişilerde ılımlı miktarda alkol alımı kabul edilebilir. Bu miktar, erkekler için 20 g/gün (2 içecek), kadınlar için 10 g/gün (1 içecek) kadardır.

17.3.2. | FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Diyabet hastalarında hedeflenen lipid profiline ulaşmak, sadece yaşam biçimi değişiklikleriyle genellikle mümkün değildir. Bu nedenle pek çok diyabet vakasında dislipideminin lipid düşürücü ilaçlarla tedavisine ihtiyaç vardır. Bir diyabetli bireyde lipid düşürücü tedavi ihtiyacı olmaması için hastada aşağıdaki koşulların tümü birden bulunmalıdır: LDL-kolesterol <100 mg/dL ve diyabet süresi <10 yıl ve KV risk faktörleri olmaması ve mikro veya makrovasküler komplikasyon olmaması ve tip 1 diyabetli ise <35 yaş, tip 2 diyabetli ise <50 yaş olması. Bunun dışındaki tüm diyabet vakalarında

lipid düşürücü tedavi gereklidir. TEMD çalışması sonuçları Türkiye'deki tip 2 diyabetli bireylerin %95'inde lipid düşürücü tedavi ihtiyacı bulunduğunu göstermektedir. Ancak, bu olguların yarısından azı lipid düşürücü tedavi kullanmakta, tedavi olanların sadece dörtte birinde LDL-kolesterol <100 mg/dL düzeyine ulaşmaktadır. TEMD Çalışması sonuçlarına göre çok yüksek riskli olguların sadece %5'i tedavi hedefi olan LDL-kolesterol <55 mg/dL düzeyine ulaşırken, yüksek riskli olguların yaklaşık %10'u LDL-kolesterol <70 mg/dL düzeyine ulaşabilmiştir.

Statinler

Diyabetik dislipidemi tedavisinde ilk ilaç statinlerdir. Statin çalışmaları tip 2 diyabetlilerin KV korunma açısından tedaviden büyük fayda gördüklerini ortaya koymaktadır. Statin tedavisiyle LDL-kolesterol düzeyinde sağlanan her 40 mg/dL'lik düşme ile 5 yıllık major KV olay riski %23 oranında azalmaktadır. Statinler LDL-kolesterol düzeylerini türlerine ve dozlarına bağlı olarak düşürürler. Diyabetik dislipidemi tedavisinde LDL-kolesterol düzeylerini %50'den daha fazla düşüren yüksek derecede etkili statinler veya %30-50 arasında düşüren orta düzeyde etkili statinlerin kullanılması önerilir (Tablo 17.2). Hangi ilaçların tercih edileceği, hedeflenen LDL-kolesterol düzeylerine göre belirlenir. Hastaların risk durumuna göre tedavide genellikle orta ya da yüksek derecede etkili statinler kullanılır. Düşük derecede etkili statinler diyabetik dislipidemi tedavisinde genellikle yeterli LDL-kolesterol düşüşü sağlayamadığından, önerilmezler.

TABLO 17.2: Diyabetik dislipidemi tedavisinde kullanılan statinler ve günlük dozları

Yüksek derecede etkili statinler (LDL-kol. >%50 düşürür)	Orta derecede etkili statinler (LDL-kol. %30-50 düşürür)
Atorvastatin 40-80 mg	Atorvastatin 10-20 mg
Rosuvastatin 20-40 mg	Rosuvastatin 5-10 mg
	Simvastatin 20-40 mg
	Pravastatin 40-80 mg
	Lovastatin 40 mg
	Fluvastatin XL 80 mg
	Pitavastatin 2-4 mg

LDL-kol.: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol.

Statin tedavisi planlanırken hastaya özgü risk durumu ve ilacın olası yan etkileri dikkate alınmalıdır. Önerilen etkinlikteki statini tolere edemeyen yani statin intoleransı olan hastalarda benzer etkinlikteki başka bir statin denenebilir, statin dozu azaltılabilir ya da güneşarı veya daha az sıklıkta statin kullanımına geçilebilir. Bu önlemlere rağmen statin intoleransı devam ediyor ya da LDL-kolesterolde hedef değerlere ulaşılamıyorsa diğer tedavi seçeneklerine yönelinmelidir. Gebelikte statin kullanımı kontrendikedir.

Statin kullanımının yeni diyabet gelişimini artırdığı ve diyabet regülasyonunu kötüleştirdiği yönünde bilgiler vardır. Ancak, bu risk artışına rağmen, statin kullanımı ile KV olay riskinde sağlanan yarar çok daha fazladır. Yaklaşık 90 bin olguyu içeren 13 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizi, 4 yıl süreyle tedavi edilen 255 olguda bir yeni diyabet görülürken, beş KV olayın önlendiğini göstermiştir. Bu bilgiler diyabet gelişme riski nedeniyle statin kullanmaktan kaçınmamak gerektiğini göstermektedir.

Statinlerin kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olduğuna dair bilgiler bulunmakta birlikte bu konuda yapılan güncel çalışmalarda lipid düşürücü ajanların kognitif fonksiyonlar ve demans üzerine olumsuz bir etkisini destekleyen sonuçlar tespit edilememiştir.

Statin Dışı Tedaviler

Ezetimib

Diyabetik dislipidemi vakalarında tolere edilebilen en yüksek dozda statin tedavisine rağmen LDL-kolesterol hedeflerine ulaşılamaması durumunda kombinasyon tedavileri denenebilir. Bu durumda tedaviye eklenmesi düşünülecek ilk seçenek, düşük maliyetli olması sebebiyle ezetimib olmalıdır. Ezetimib tedavisinin statinlere eklenmesiyle ilave KV yarar sağlandığı IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) çalışmasında gösterilmiştir. Statin tedavisine (kas ağrıları, miyozit vb. nedeniyle) intolerans varsa statin dozu düşürülüp tedaviye ezetimib eklenebilir.

Proprotein konvertaz subtilisin/keksin 9 (PCSK-9) inhibitörleri

Ezetimib eklenmesine rağmen hedefe ulaşılamadıysa proprotein konvertaz subtilisin/keksin 9 (PCSK-9) inhibitörleri kullanılabilir. PCSK-9 inhibitörleri (evolocumab ve alirocumab) ile yapılan çalışmalar, diyabetli vakalarda etkili ve emniyetli bir şekilde kullanılabileceğini, ayrıca KV sonuçları üzerinde yararlı etkileri olduğunu göstermiştir.

Fibratlar

Diyabetik dislipidemi tedavisinde fibrat kullanımının KV sonuçları noktalarında anlamlı yararı gösterilememiştir. Sonuçları çalışmalarının alt grup analizlerinde trigliserid >200 mg/dL ve HDL-kolesterol <40 mg/dL ise statinlere fibrat eklenmesinin KV olayların önlenmesinde faydalı olduğu bildirilmiştir. Ancak trigliserid düzeyi >500 mg/dl ise akut pankreatit riskini önlemek amacı ile hastaya öncelikle fibrat tedavisi verilmeli ve eşlik eden LDL-kolesterol yüksekliği de var ise statin tedavisi ile kombine edilmelidir. Bunun dışında genel olarak statin ile birlikte fibrat ya da niyasin ile kombinasyon tedavisi; ASKVH sonuçlarını değiştirmedikleri ve yan etki riskini artıracakları (miyalji, kas enzimlerinde artış, rabdomiyozis, niyasin ile inme riski) için tavsiye edilmez. Eğer kullanılması zorunlu ise statinlere kombinasyon için gemfibrozil değil fenofibrat eklemek daha güvenlidir ve daha iyi tolere edilir.

Omega-3 (n-3) yağ asitleri

REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl- Intervention Trial) çalışması, statin tedavisi ile LDL-kolesterol düzeyleri hedefe ulaşan ama trigliserid düzeyleri hafif veya orta düzeyde yüksek olan (135-499; medyan 216 mg/dL) olgularda n-3 yağ asidi kullanımının KV sonuçları açısından faydalı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada bilinen KV hastalığı veya diyabete ilave KV risk faktörleri bulunan hastalara, n-3 yağ asidi preparatı olarak ikosapent etil günde 4 g (2x2 g) verilmiştir. Çalışmada birleşik KV sonuçları (KV ölüm, nonfatal MI, nonfatal inme, koroner revaskülarizasyon veya unstabil anginal) riski, plaseboya göre %25 düşmüştür. Diğer n-3 yağ asitlerinin benzer etkilerinin olup olmadığı bilinmemektedir. Bu gelişmeler ışığında statin tedavisi almakta iken LDL-kolesterolü kontrol altında fakat trigliserid düzeyleri hafif-orta derecede yüksek (135-499 mg/dL) bulunan ve aynı zamanda bilinen ASKVH veya diğer kardiyak risk faktörleri olan diyabetli hastalarda tedaviye 2x2 g/gün ikosapent etil eklenmesi önerilir. Ancak söz konusu ilaç ülkemizde bulunmamaktadır.

Bempeidoik asit

Bempeidoik asit, statini tolere edemeyen veya maksimum dozda statin tedavisine rağmen LDL-kolesterol hedefine ulaşamayan hastaların tedavisinde umut veren yeni bir ajandır. Bempeidoik asit, karaciğerde statin yolağından önceki enzim olan ATP-sitrat liyazı bloke ederek kolesterol sentezini inhibe eder ve sonuçta LDL-kolesterolün klirensini artırarak plazma düzeylerini azaltır. İskelet kasında ATP-sitrat liyazın bulunmaması nedeniyle statin tedavisinde görülen kas ağrıları bempeidoik asit tedavisinde görülmez. Bempeidoik asit tedavisinin antiinflatuvar etkisi bulunduğu, yeni diyabet gelişimine neden olmadığı, diyabeti ve prediyabeti olan olgularda HbA1c düzeylerinde anlamlı iyileşmelere neden olduğu da gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda LDL-kolesterol düzeylerinde plaseboya göre yaklaşık olarak %23 azalma olduğu tespit edilmiştir. Yakın zamanda tamamlanan KV etkinlik çalışmasında statin intoleransı olan hastalarda majör KV olayları %13 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada primer korumadaki etkinliğinin daha belirgin olduğu ve %30 azalttığı gösterilmiştir. Bempeidoik asit tedavisi tek başına veya ezetimib ile kombine olarak statini tolere edemeyen veya statinle hedefe ulaşamayan hastalarda alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak yer almaktadır.

İncisiran

PCSK-9' u hedefleyen alternatif bir tedavi yaklaşımı olan incisiran, bir siRNA molekülü olup PCSK-9 sentezini inhibe ederek etki etmektedir. Statini tolere edemeyen veya maksimum dozda statin tedavisine rağmen LDL-kolesterol hedefine ulaşmayan hastaların tedavisinde kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda LDL-kolesterol düzeylerini yaklaşık olarak %50 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu etkinliğinin diyabet hastalarında da devam ettiği gösterilen incisiranın, KV etkinlik çalışmaları halen devam etmektedir. Altı ayda bir subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılması önemli bir avantajı olup spesifik ciddi bir yan etkisi de gözlemlenmemiştir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Diyabetik dislipidemi tedavisinde sağlıklı yaşam tarzı (sağlıklı beslenme, vücut ağırlığı kontrolü, düzenli fiziksel aktivite ve sigaranın bırakılması) mutlaka sağlanmalı ve optimal glisemi düzeyi elde edilmelidir (A).
2. Erişkin diyabetli hastalarda lipid profili (Total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, non-HDL-kolesterol) ilk tıbbi değerlendirmede ve sonrasında ise yılda bir kez istenmelidir (D). Lipid düşürücü tedavi başlanan veya doz değiştirilen hastalarda 4-12 hafta sonra lipid profiline bakılır (D).
3. Statin tedavisinin gerekmediğini söylemek için bir diyabetlide aşağıdaki koşulların tümü birden bulunmalıdır. LDL-kolesterol <100 mg/dL ve diyabet süresi <10 yıl ve KV risk faktörleri olmaması ve mikro veya makrovasküler komplikasyon olmaması ve tip 1 diyabetli ise <35 yaş, tip 2 diyabetli ise <50 yaş olması (B).
4. Yukarıdaki koşulların dışındaki ve trigliserid düzeyi <500 mg/dL olan tüm diyabet hastalarında öncelikle statin tedavisi önerilir (A).
5. Statin dozu ve tedavi hedefi hastaların 10 yıllık KV olay ve ölüm riskine göre hesaplanır (A).
6. Statin tedavisini tolere edemeyen diyabetli hastalarda tolere edilebilen en yüksek statin dozu kullanılmalıdır (D).
7. ASKVH olan diyabetli hastalarda tolere edilebilen en yüksek statin dozuna rağmen LDL-kolesterol hedefine ulaşamıyorsa statine ek olarak tercihen ezetimib veya gerekirse PCSK-9 inhibitörleri başlanabilir (A).

8. Dislipidemiye birincil hedef LDL-kolesterolü düşürmek olmalıdır (A). LDL-kolesterol hedefine ulaşıldığı halde aterosklerotik olay riski devam eden yüksek riskli olgularda ikincil hedef non-HDL-kolesterolü düşürmektir (C).
9. Glisemik kontrole ve yaşam tarzı düzenlemelerine rağmen serum trigliserid düzeyi >500 mg/dL ise pankreatit riskini azaltmak için tedaviye fibrat eklenebilir (C).
10. Statin tedavisi altında LDL-kolesterolü hedefte ama trigliserid düzeyleri hafif- orta derecede yüksek [135-499 mg/dL] olup bilinen ASKVH veya kardiyak risk faktörleri olan hastalarda tedaviye ikosapent etil eklenmesi KV riski düşürür (A).

KAYNAKLAR

1. ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2026 Mar 13;50735-1097[25]10254-4.
2. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Atherosclerosis* 2019;290:140-205].
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371(9607):117-125.
4. Bayram F, Sonmez A, Haymana C, et al; TEMD Study Group. Utilization of statins and LDL-cholesterol target attainment in Turkish patients with type 2 diabetes - a nationwide cross-sectional study (TEMd dyslipidemia study). *Lipids Health Dis*. 2020 Nov 11;19(1):237. doi: 10.1186/s12944-020-01408-2.
5. Bhatt DL, Steg G, Miller M, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
6. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al.; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350: 1495-1504.
9. Collins R, Armitage J, Parish S, et al; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
10. d'Emden MC, Jenkins AJ, Li L, et al. Favourable effects of fenofibrate on lipids and cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: results from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2014;57:2296-2303.
11. Dai L, Zuo Y, You Q, Zeng H, Cao S. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:825-833.
12. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al.; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
13. Group TAS. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
14. HPS2-THRIVE Collaborative Group; Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371(3):203-212.
15. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström J, et al. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2008;31:805-807.
16. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate 1 statin versus gemfibrozil 1 any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120-122.
17. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 26;366(9500):1849-1861.
18. Leiter LA, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(5):868-880.
19. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:16-23.
20. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al.; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025 Nov 7;46(42):4359-4378. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190. Erratum in: *Eur Heart J*. 2026 Feb 11;47(6):697. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf1036.
21. Mansil A, Chansard M, Lingvayl, et al. Association of Statin Therapy Initiation With Diabetes Progression: A Retrospective Matched-Cohort Study. *JAMA Intern Med*. 2021;181(12):1562-1574. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.5714.
22. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, et al.; CLEAR OUTCOMES Committees and Investigators. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Jan;12(1):19-28. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00316-9.

23. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al.; ORION- 10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507–1519.
24. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:688–697.
25. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565–571.
26. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713–1722.
27. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL-cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220-1226.
28. University of Oxford. A randomized trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with cardiovascular disease (ORION-4). In: *ClinicalTrials.gov*. Bethesda, MD, National Library of Medicine. NLM Identifier: NCT03705234. Accessed 10 October 2023. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>

DİYABET VE ÖZEL DURUMLAR

Diyabetli hastada operasyon, gebelik, enfeksiyon, eşlik eden diğer hastalıklar nedeniyle ilaç kullanma zorunluluğu ve sosyal yaşam kaynaklı sorunlar glisemi regülasyonunu bozabilir.

Bu bölümde bir diyabetlinin karşılaştığı özel durumlarda uygulanması gereken tedavi ve takip protokolleri özetlenmiştir.

18.1. | DİYABET VE CERRAHİ

18.1.1. | DİYABETLİ HASTANIN CERRAHİYE HAZIRLANMASI

Diyabetli hastalarda genel nedenler dışında, periferik damar hastalıkları, diyabetik ayak, vitrektomi, katarakt, son dönem böbrek hastalığı tedavisi için arteriovenöz (AV) fistül açılması gibi komplikasyonlar nedeniyle de sıklıkla cerrahi işlem yapılması gerekebilir. Preoperatif dönemde hastanın diyabeti hakkında mümkün olduğunca bilgi edinilmeli; diyabetin tipi, süresi, mevcut glisemik durumu, ilgili komplikasyonları (nefropati, nöropati, retinopati, KVH, hipoglisemi sıklığı, duyarlılığı vb), tedavisi (yaşam tarzı değişiklikleri, ilaçları, ilaçlara uyumu) mümkün olduğunca sorgulanmalıdır. Operasyonun nedeni, ayaktan veya yatarak mı yapılacağı, elektif, kısıtlı zaman içinde veya acil mi olacağı, operasyon nedeniyle ne kadar süre aç kalması gerektiği (kaç öğün atlanacağı) öğrenilmelidir.

Cerrahi işlem yapılacak hastalarda diyabet regülasyonu önemli bir sorundur. Diyabetli bireylerde cerrahiye bağlı olarak metabolik regülasyonu olumsuz yönde etkileyen başlıca faktörler cerrahi gerektiren altta yatan hastalık, cerrahi stres, anksiyete, açlık, kullanılan anestezi madde ve ilaçlardır. Operasyon geçirecek diyabetli hasta genel cerrahi risklerinden başka, dört ana konuda sorunlar ile karşılaşabilir. Bu sorunlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Hiperglisemi ve ketoz

Cerrahinin yarattığı stres kontr-regülatuar hormon sekresyonlarını uyarır. Özellikle insülin eksikliği olan hastalarda bu hormonlar, insülin duyarlılığını azaltır ve insülin salgısını inhibe ederler. Bu değişiklikler katabolizmayı hızlandırarak hızla hiperglisemi ve ketoza yol açabilir.

2. Hipoglisemi

Perioperatuar açlık, operasyon öncesi verilen uzun etkili insülin veya bazı oral antidiyabetikler (OAD) [örn. sülfonilüre (SU)] hipoglisemi nedeni olabilir. Anestezi veya sedasyon uygulanmış hastalar, hipogliseminin uyarıcı belirtilerini hissedemeyecekleri veya yardım isteyemeyecekleri için ciddi sonuçlar gelişebilir. Bu nedenle cerrahi tedavi uygulanacak hastalarda (özellikle yaşlılarda ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda), hipoglisemi riskinden kaçınmak gerekir.

3. Perioperatuar komplikasyonlar

Cerrahi girişim uygulanacak diyabet hastalarında enfeksiyon ve miyokard infarktüsü (MI) gibi komplikasyonlar görülebilir.

4. Suboptimal metabolik kontrol

Cerrahi sırasında izlenmesi gereken protokollerin ihmal edilmesi veya tam olarak uygulanmaması, glukoz takibinin yetersiz olması ve belirgin sapmaların düzeltilmemesi metabolik kontrolün yetersiz olmasına yol açabilir.

Operasyon öncesi dönemde HbA1c'nin %8,5'in altında olması önerilir. Elektif cerrahiler için HbA1c hedefi mümkün olduğunca <8% olmalıdır. Bunun yanı sıra, sürekli glukoz izlemine dayalı son 14 günlük verilerde TIR >%50 olması, preoperatif glisemik kontrolün değerlendirilmesinde dikkate alınabilecek bir parametre olarak kullanılabilir. HbA1c %8,5'ten yüksek olan vakalarda elektif cerrahinin ertelenmesi düşünülebilir. Acil veya kısıtlı zamanda yapılması gereken cerrahi işlemler için mümkün olduğunca perioperatif glukoz kontrolü iyileştirilmeye çalışılmalıdır.

Perioperatuvar dönemde kan glukoz düzeylerinin 100-180 mg/dL civarında hedeflenmesi önerilir. Ağır otonom nöropati veya nefropati gibi bazı komplikasyonlar nedeniyle hipoglisemiye eğilimli olan hastalarda, glisemi hedefinin 120-180 mg/dL olması, daha emniyetli bir yaklaşımdır.

Diyabetli hastaların glukoz düzeylerinin cerrahi girişim sırasında daha iyi regüle edilebilmeleri için basit ve güvenli protokollerin oluşturulması ve bu protokollerin ekibin tüm üyeleri tarafından tamamen öğrenilmesi gerekir (Tablo 18.1).

TABLO 18.1: Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda cerrahiye hazırlık protokolü

1. Operasyondan en az 3-4 gün önce HbA1c ve kan glukoz ölçümü ile hasta değerlendirilmelidir. Major cerrahi işlem yapılacak, glisemik kontrolü yetersiz olan hastaların mümkünse operasyon öncesinde glukoz kontrolleri iyileştirilmelidir.
2. Yüksek HbA1c yetersiz metabolik kontrol için göstergedir. Ancak operasyonun ertelenmesi için genellikle bir kriter değildir. Metabolik dekompanzasyon ve/veya PG >250 mg/dL olan hastalarda elektif operasyonun ertelenmesi gerekir.
3. Anestezi ve gereğinde kardiyoloji uzmanı ile konsültasyon yapılmalıdır.
4. Operasyonun mümkünse elektif şartlarda ve sabah saatlerinde yapılması planlanmalıdır.
5. Elektif ameliyat yapılacak olan hastaya, operasyon sabahı kahvaltı etmeyeceği dikkate alınarak bir gece önceden itibaren diyabet tedavisi, hasta için uygun şekilde modifiye edilerek, verilmelidir.

Tedavi düzenlemesinde yaklaşımı belirleyen ana faktörler, hastanın insülin kullanma durumu ve yapılacak işlemin minör veya major cerrahi kapsamında olmasıdır. Minör cerrahi işlemler; lokal anestezi ile yapılabilen, üç boşluğun açılmadığı, tek bir öğünün atıldığı, ameliyattan bir kaç saat sonra oral beslenmenin başlayacağı, hastanın aynı gün taburcu edildiği operasyonlardır.

Elektif ameliyat planlanan hastaların almakta oldukları insülin ve insülin dışı antihiperglisemik ilaçların ameliyat günü nasıl düzenleneceği konusunda her kurumun üzerinde fikir birliğine varılmış bir algoritması olmalı ve tüm birimlerinde uygulanmalıdır. Genel olarak aşağıdaki kurallara dikkat edilerek tedavi planlaması yapılır, ancak takip ve tedavi hastanın özelliklerine göre kişiselleştirilmelidir;

A. İnsülin kullanmayan tip 2 diyabetli hastalar

İnsülin kullanmayan tip 2 diyabetli hastaya minör cerrahi işlem yapılacak ise,

- Operasyon günü 2 saatte bir kan glukozu ölçümleri ile izlenir. Bu hastalarda operasyon sırasında dekstroz içeren sıvı verilmemesi gerektiği konusunda anestezi ekibi bilgilendirilmelidir.
- Sabah aç bırakılan hastaya ilaçları işlem sonrasında, ilk öğünden itibaren verilir.

Major cerrahi işlem yapılacak ise,

- Operasyon sabahı hastaya OAD ve kısa etkili günlük kullanılan glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogu (GLP-1 RA) içeren ilaçlar verilmez ve kan glukoz düzeyi izlenerek gereğinde insülinle müdahale edilir.
- Hipoglisemi riskini azaltmak için operasyondan birkaç gün önce uzun etkili SU grubu ilaçlar yerine daha kısa etki süreli yeni ajanlara geçilmesi düşünülebilir.
- Metformin kullanmakta olan hastalarda bu ilaçların ameliyattan en az 24 sa. önce kesilmesi ve yeterli hidrasyon sağlanması önerilir. Sodyum glukoz kotransporter-2 inhibitörü (SGLT2 İ) içeren ilaçların nadir, fakat ciddi olabilecek öglisemik ketoasidoz (DKA) riski yarattığı bilinmektedir. Cerrahi hazırlık ve sonrasında sıvı ve gıda alımının kısıtlı olduğu bu hastalarda, SGLT2 İ içeren ilaçların DKA riski nedeniyle operasyondan 1-3 gün önce kesilmesi önerilmektedir. Öglisemik ketoz şüphesi varsa keton düzeyi ölçülmelidir. Acil operasyon durumunda bu ilaçlar hemen kesilmelidir. Mide boşalmasını geciktirici etkileri olan uzun etkili ve haftada bir kullanılan GLP-1 RA'ların operasyondan bir hafta önce kesilmesi önerilmektedir; ancak uzun etkili insülinlerin perioperatif dönemde kullanımı ile ilgili henüz yeterli veri yoktur.
- Hasta oral olarak yeterli kaloriyi alabiliyorsa, akut böbrek yetersizliği yoksa, kontrast madde verilmesi planlanmıyorsa ve 24-48 sa. içinde taburcu edilmesi planlanıyorsa, işlemden sonraki öğünden itibaren rutin tedavisine geçilebilir.
- Diyabeti kontrol altında olmayan hastalar preoperatif dönemde insülinle tedavi edilmeli ve ameliyata hazırlanmalıdır.

B. Tip 1 diyabetli veya insülin kullanan tip 2 diyabetli hastalar

- Daha önce OAD kullanıp yetersiz regülasyon nedeni ile preoperatif dönemde insüline geçilen hastalar da bu grupta değerlendirilmelidir.

Minör cerrahi işlem yapılacak ise,

- Sabah sadece kahvaltının atlanacağı işlemlerde; hasta sabah aldığı kısa etkili insülinini atlar. Ancak plazma glukozu >200 mg/dL ise normalde sabah aldığı dozun yarısı subkutan (sc) verilebilir.
- Uzun süreli işlemlerde kısa etkili insülin dozu atlanır, orta ve uzun etkili insülinin bir gece önceki dozunun %80'i verilebilir. Hastada hipoglisemi riski düşükse, kullandığı doz uygunsuz derecede yüksek değilse, uzun etkili insülin dozu aynı bırakılabilir.

Major cerrahi işlem yapılacak ise,

- Operasyon öncesi gece orta ve uzun etkili insülinin normal dozunun %80'i verilir. Kısa etkili insülinler postoperatif dönemde yeterli kalori alımı sağlanıncaya kadar uygulanmaz.
- Hasta genellikle sabah aç bırakılır ve bu sırada sürekli glukoz ve insülin infüzyonu başlatılmalıdır. Glukoz ve insülin infüzyonları operasyon sırasındaki metabolik bozuklukları azaltır ve cerrahi başarısını yükseltir.
- Postoperatif dönemde hastada ağızdan beslenmeye geçilinceye kadar infüzyona devam edilir, sonra rutin tedavisine geçilir. İnfüzyona 24 saatten daha uzun süre devam edilecekse, sodyum ve potasyum kontrolü yapılmalıdır.
- Pompa kullanan hastalarda gereğinde bazal insülin hızı %25-50 azaltılarak operasyon esnasında pompa uygulaması devam ettirilebilir. Ancak, pompa cihazlarının genel olarak ameliyathanede kullanılan, elektrik veya elektromagnetik etki ile ısı üretebilen

cihazlar veya görüntüleme cihazlarının yakınında kullanımı için onayı yoktur ve günlük pratikte ameliyathane ortamında birçok ekip hastanın üzerinde bir cihaz bulunmasını tercih etmemektedir.

18.1.2. | **GLUKOZ-İNSÜLİN İNFÜZYON PROTOKOLLERİ**

Perioperatif dönemde glukoz ve insülinin verilme yolları glukoz-insülin-potasyum (GİK) infüzyonu veya glukoz ve insülinin ayrı yollardan verilmesi şeklinde olabilir. Hangi yöntemin seçileceği hastanın durumu ve uygulayacak ekibin deneyimine göre değişir. Operasyon süresi uzun olabilecek majör ameliyatlara (örn. kardiyak, plastik ve serebral cerrahi) sırasında ayrı yol uygulaması tercih edilmelidir. Postoperatif dönemde hasta oral alıma başlayıncaya kadar insülin infüzyonuna devam edilmeli, oral alıma izin verildiğinde öğünden önce gerekli insülin dozu sc uygulanıp, 20-30 dakika sonra infüzyon kesilmelidir .

Glukoz-İnsülin-Potasyum (GİK) infüzyonu

Önceki yıllarda yaygın olarak kullanılan bu yöntemde glukoz, insülin ve potasyum aynı yoldan birlikte verilir. Farklı protokoller olmakla birlikte, yaygın kullanan GİK solüsyonu 500 mL %5 dekstroza 10 IU kısa etkili (regüler) insülin ve 10 mmol KCl konularak hazırlanır (100 mL 'de 5 g glukoz 2 IU insülin). Kan glukoz takip değerlerine göre glukoz ve insülin oranı ayarlanır.

Alternatif olarak sıvı yüklenmesi açısından riskli hastalarda %10 dekstroz 500 mL içine 20 IU kısa etkili insülin ve 10 mmol KCl konularak da infüzyon hazırlanabilir. Bu sıvıda 100 mL sıvıda 10 g glukoz karşılık 4 IU insülin bulunmaktadır. Bu durumda infüzyon hızı azaltılarak verilir. Kan glukoz düzeylerine göre insülin miktarı ve infüzyon hızı ayarlanır, böylece daha az sıvı verilerek sıvı yüklenmesinden kaçınılmış olur.

Glukoz ve insülinin ayrı yollardan verilmesi

Glukoz infüzyonu 500 mL %5 dekstroz solüsyonu (potasyum ilavesiyle) 100-125 mL/sa. hızında verilerek sağlanır. İnsülin solüsyonu; 49,5 mL %0,9 sodyum klorür solüsyonu içine 50 IU kısa etkili insülin konularak (50 mL 'lik solüsyon, 1 mL 'de 1 IU insülin) veya 150 mL %0,9 'luk NaCl içine 30 IU kısa etkili insülin konularak (150 mL 'lik solüsyon, 5 mL 'de 1 IU insülin) veya 500 mL %0,9 NaCl içine 50 IU kısa etkili insülin konularak (500 mL 'lik solüsyon, 10 mL 'de 1 IU insülin) farklı konsantrasyonlarda hazırlanabilir. İnsülin infüzyonu doğrudan damar içine değil, %5 dekstrozun setinden verilmelidir. Kan glukoz düzeyleri 100-180 mg/dL (hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda 120-180 mg/dL) aralığında tutulacak şekilde insülin infüzyonu verilir Sıvı yüklenmesi riski olan hastalarda %5 yerine %10 dekstroz solüsyonunun daha düşük volümde (50-60 mL/sa. gibi) verilmesi tercih edilebilir. 24 saati aşan infüzyonlarda elektrolit kontrolü (sodyum, potasyum) yapılmalıdır.

Başlangıç insülin infüzyon hızı ve verilecek insülin miktarı hastanın kan glukoz ölçümüne ve özelliklerine (insüline duyarlı olup olmadığı, günlük insülin dozu, eşlik eden hastalıkları, diyabet komplikasyonlarının varlığı, geriatrik yaşta olup olmadığı, kullandığı insülin dozu, uygulanmış olan bazal insülin dozu vb) göre belirlenmelidir. Perioperatif insülin infüzyonu için pek çok protokol vardır. Son yıllarda bu amaçla bilgisayar temelli sistemler de geliştirilmeye başlanmıştır. Bütün hastalar için uygun olan tek bir yöntem olmadığı bilinmelidir. 'Değişken hızlı intravenöz insülin infüzyonu' olarak da adlandırılan bu yöntem ile sıkı glukoz kontrolü sürdürülebilirken, yanlış infüzyon hızlarından veya yetersiz izlemiden kaynaklanabilen hiper ve hipoglisemi, rebound hiperglisemi ve infüzyonun uygun olmayan şekilde durdurulması sonucu ketoasidoz, aşırı sıvı yüklenmesi ve elektrolit bozuklukları gibi potansiyel riskler oluşabilir. Bu nedenle kan glukozu en az saatte bir sıklıkla takip edilerek, hedef değerleri arasında seyredecek şekilde, hipoglisemiden kaçınılarak insülin infüzyon

hızında ve verilen saatlik insülin miktarında değişiklikler yapılır (Tablo 18.2). Halihazırda kullanılan bazal insülin dozunun operasyon öncesi %80'inin uygulanması rebound hiperglisemi riskini azaltır. Tip 1 diyabetli ve operasyon öncesi insülin kullanan kişilerde sc insülin uygulanana kadar değişken hızlı intravenöz insülin infüzyonu durdurulmamalıdır.

Kan glukoz ölçümünün 70-110 mg/dL arasında bulunması, insülin veya insülin sekretogogları (SU, glinidler) kullanan hastalarda yaklaşan hipoglisemiye işaret edebilir ve müdahale edilmesi gerekebilir. Hipoglisemi veya hipoglisemi riski olan hastalarda insülin infüzyon hızı derhal azaltılmalı (veya kesilmeli), hipoglisemi hızla tedavi edilmeli (100 veya 50 mL %20 dekstroz infüzyonu vb), kan glukozu sık takip edilmelidir. İntravenöz insülinin yarılanma ömrü kısa olduğundan insülin infüzyonu 20 dk içinde başlatılabilir ve ketoz riski azaltılır. İnsülin kullanan diyabet hastasının operasyon öncesi bazal insülin tedavisini almış olması, infüzyon durdurulduğunda olabilecek ketoz riskini azaltır. Ancak, düzenli kan glukozu ölçümlerinin devam etmesi gerekir.

TABLO 18.2: Perioperatif ayır yoldan insülin ve glukoz infüzyon protokolü

Glukoz (mg/dL)	Ölçülen glukoz değerine göre verilmesi gereken insülin miktarı (IU/saat)			
	Azaltılmış Oran İnsüline duyarlı diyabetli kişilerde (kırılgan yaşlı, böbrek hastaları veya genellikle günde 24 üniteden daha az insülin ihtiyacı olanlar)	Standart (Çoğu durumda ilk tercih)	Artmış Oran İnsüline dirençli diyabetli kişiler için (Günde > 100 IU kullanan veya beden kitle indeksi > 35 kg/m ² olan hastalar için)	Özelleştirilmiş (Standart ölçekte insülin infüzyonu başlanması uygun olmayan hastalarda özelleştirilmiş infüzyon skalaları uygulanmalıdır)
<109	*	*	*	
110-144	0,5	1	2	
145-199	1	2	4	
200-270	2	4	6	
271-360	3	5	7	
361-504	4	6	8	
>505	6	8	10	

*Hastanın özellikleri, uygulanan insülin dozu, bazal insülin alıp almadığına göre karar verilir. İnsülin infüzyonu azaltılabilir (0,2-0,5 IU vb) veya kesilebilir. Hipoglisemi riskinin ciddiyetine göre intravenöz dekstroz infüzyonu uygulanmalıdır.

Kaynak (değiştirilerek alınmıştır): Centre for Perioperative Care. Guideline for perioperative care for people with diabetes mellitus undergoing elective and emergency surgery. CPOC, 2021. https://cpoc.org.uk/sites/cpoc/files/documents/2021-03/CPOC-Diabetes-Guideline2021_0.pdf

18.1.3. | SPESİFİK CERRAHİ GİRİŞİMLERDE GLİSEMİ REGÜLASYONUNUN SAĞLANMASI

Farklı klinik durumlarda cerrahi girişimler sırasındaki insülin gereksinimleri de farklılık gösterir.

Açık kalp ameliyatları sırasında glisemi regülasyonu

- Kardiyopulmoner by-pass sırasında verilen glukozdan zengin solüsyonlar ve inotrop ajanlar ile birlikte oluşan hipotermi, bu hastalarda insülin gereksinimini belirgin olarak yükseltir.
- Bu hastalarda GİK solüsyonu ile yeterli kontrol sağlanamayabilir.
- Glukoz ve insülinin ayrı olarak verilmesi ve kan glukozunun daha sık aralıklarda (örn. 1/2 saatte bir ölçüm) kontrol edilmesi gerekir.
- Postoperatif dönemde insülin ihtiyacının azalabileceği veya artabileceği (tüm operasyonlardan sonra olabileceği gibi) hatırlanmalı, glukoz ölçümlerine göre tedavi planlanmalıdır.

Laparoskopik abdominal cerrahi

- Bu tür işlemler sırasında oluşabilecek metabolik bozukluklar ve insülin direnci (örn. kolesistektomi için) açık ameliyatlarda görülenlere yakındır.
- Bu nedenle cerrahiye hazırlık kurallarına ciddi biçimde uyulmalı ve aynı protokoller uygulanmalıdır.

Seksiyo-sezaryen

- Plazma glukozu saatte 1-2 defa ölçülür.
- Doğumu geciktirmek için yapılan α -adrenerejik agonistler ve fetüste akciğer matürasyonunu hızlandırmak amacıyla kullanılan kortikosteroid ilaçlar, insülin gereksiniminde artışa neden olabilir.
- Plasenta çıktıktan sonra insülin gereksinimi hızla azalacağından, GDM hastalarında insülin infüzyonu durdurulmalıdır. Tip 1 diyabet hastalarında insülin infüzyon dozu azaltılmalıdır. Glukoz takibine devam edilmelidir.
- Gebelik öncesi insülin kullanan pregestasyonel diyabet hastalarında, hasta ağızdan beslenmeye başladığında, genellikle gebelikten önceki s.c. insülin dozlarına dönülür. Ancak, hastanın oral alımı yeterli olmayabileceğinden, erken dönemde glukoz ölçümlerine göre insülin tedavisinin daha düşük dozlarda uygulanması da gerekebilir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Diyabetli hastalarda ameliyatlarda mümkünse elektif şartlarda yapılmalıdır (D).
2. Ameliyat öncesinde hasta anestezi ve gerekiyorsa kardiyoloji uzmanı ile konsülte edilmelidir (B).
3. Elektif ameliyatlarda mümkünse sabah erken saatlerde yapılmalıdır (D).
4. Glisemik kontrolü iyi olmayan hastaların cerrahi girişim öncesi glisemik kontrolleri iyileştirilmeli, gerekirse insülin tedavisi başlanmalıdır (D).
5. Elektif ameliyat planlanan hastaların almakta oldukları insülin ve insülin dışı antihiperglisemik ilaçların ameliyat günü nasıl düzenleneceği konusunda her kurumun üzerinde fikir birliğine varılmış bir algoritması olmalı, hastanın özelliklerine göre modifiye edilip, kişiselleştirilerek uygulanmalıdır (D).
6. Minör cerrahi girişim yapılacak glisemik kontrolü iyi hastalarda insülin infüzyonu verilmesine gerek yoktur, ancak kan glukoz takibi mutlaka yapılmalıdır (D).
7. Majör cerrahi girişim yapılacak hastalarda metformin operasyondan 24 sa. önce, SGLT2 içeren ilaçlar 1-3 gün önce kesilmelidir (C). Diğer OAD'lerin (dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, inhibitörleri, alfa-glukozidaz inhibitörleri, SU) ve kısa etkili günlük GLP-1 RA'ların operasyon günü verilmemesi yeterlidir. Uzun etkili haftalık GLP-1 RA'ların operasyondan 1 hafta önce kesilmesi önerilir.
8. Operasyondan önceki gece, hastanın kullandığı orta ve uzun etkili insülinin normal dozunun %80'i verilir. Operasyon sabahı kısa etkili insülin verilmez (D).
9. Majör cerrahi girişim yapılacak hastalarda, ameliyattan birkaç sa. öncesinden itibaren başlayarak ameliyat sırasında ve sonrasında oral beslenmeye geçilinceye kadar i.v. insülin infüzyonu ve glukoz içeren substrat (%5 veya %10 dekstroz) verilmelidir. Kan glukozunun hedef değerler arasında seyretmesi için, sık yapılan kan glukoz ölçümlerine göre infüzyonda değişiklikler yapılır (D).
10. Ameliyat süresi uzun olabilecek majör ameliyatlarda (örn. kardiyak, plastik ve serebral cerrahi) sırasında insülin ve glukoz ayrı yollardan verilmelidir (C).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee; Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022 Jan 1;45(Supplement_1):S244-S253.
2. Boreland L, Scott-Hudson M, Hetherington K, et al. The effectiveness of tight glycemic control on decreasing surgical site infections and readmission rates in adult patients with diabetes undergoing cardiac surgery: A systematic review. Heart Lung 2015;44:430-440.
3. Centre for Perioperative Care. Guideline for perioperative care for people with diabetes mellitus undergoing elective and emergency surgery. CPOC, 2021. https://cpoc.org.uk/sites/cpoc/files/documents/2021-03/CPOC-Diabetes-Guideline2021_0.pdf
4. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Malcolm J, Halperin J, Miller DB, et al. In-hospital management of diabetes. Can J Diabetes 2018;42(Suppl.):S115-S123.
5. Grant B, Chowdhury TA. New guidance on the perioperative management of diabetes. Clin Med [Lond]. 2022 Jan;22(1):41-44.
6. Hemmerling TM, Schmid MC, Schmidt J, et al. Comparison of a continuous glucose-insulin-potassium infusion versus intermittent bolus application of insulin on perioperative glucose control and hormone status in insulin treated type 2 diabetics. J Clin Anesth 2001;13:293-300.
7. Koproski J, Pretto Z, Poretsky L. Effects of an intervention by a diabetes team in hospitalized patients with diabetes. Diabetes Care 1997;20:1553-1555.
8. Simha V, Shah P. Perioperative glucose control in patients with diabetes undergoing elective surgery. JAMA 2019;321:399-400.
9. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). Diabetes Care 2011;34:256-261.

18.2. | KOLONOSKOPİK İŞLEM UYGULANAN HASTALAR

Diyabet gastrointestinal peristaltizm üzerine etkilidir, genellikle otonom nöropatiye bağlı olarak kolon boşalma süresinde gecikme görülebilir. Bu tablodan hiperglisemi de sorumlu tutulmuşsa da etkisi tartışmalıdır.

- Kolonoskopi yapılacak hastada klasik protokoller ile kolon temizliği süreci uzayacağı için polietilen glükol (PEG) gibi daha güçlü preparatların seçilmesi önerilmektedir.
- Kolonoskopi öncesinde laksatif kullanımına ek olarak, 1-4 gün süreyle düşük lifli diyet ve takiben son gün sıvı diyet önerilmektedir.

Bu dönemde hasta hipoglisemi ve hiperglisemi bakımından izlenmeli, evde kan glukoz izlemi (SMBG) sıklığı artırılmalıdır. Diyabet hastalarında antihiperglisemik tedaviye göre kolonoskopi hazırlığında izlenecek yol, aşağıda 'TEMD Önerileri' bölümünde özetlenmiştir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Yalnızca diyet uygulayan hastalarda sadece barsak temizliği protokolü uygulanır. Alt gastrointestinal sistem endoskopi yapılacak hastada klasik kolon temizliği protokolü ile süreç uzayacağı (A) için PEG gibi güçlü preparatların seçilmesi önerilir (B). Kolonoskopi öncesinde laksatif kullanımına ek olarak, 1-4 gün süreyle düşük lifli diyet ve takiben son gün sıvı diyet önerilir (D).
2. Yalnızca OAD kullanan hastalar, kolonoskopiden önceki gün, sabah ve öğle rutin OAD dozlarını almalı, akşam dozunu kullanmamalıdır. Kolonoskopi günü sabah OAD verilmemeli, doz kolonoskopi sonrasında ertelenmelidir (D).
3. İnsülin kullanan hastalarda aşağıdaki yaklaşım önerilir:
 - Hasta insülin ile birlikte OAD kullanıyorsa, OAD için yukarıdaki öneriler uygulanmalıdır.
 - Sabah tek doz bazal insülin kullanan hasta, kolonoskopiden önceki gün sabah rutin insülin dozunu yapmalı, kolonoskopi gününde işlemden sonra insülini tam dozda uygulamalıdır (D).
 - Akşam ya da gece tek doz bazal insülin kullanan hasta, kolonoskopiden önceki gün akşam/gece rutin insülin dozunun yarısını yapmalı; kolonoskopi günü, işlemden sonra insülini tam dozda uygulamalıdır (D).

- Günde iki doz insülin kullanan hasta, kolonoskopiden önceki gün sabah rutin insülin dozunu yapmalı, akşam rutin dozun yarısını uygulamalı, kolonoskopi günü ise sabah insülin kullanmamalı, akşam ise rutin dozda insülin uygulamalıdır [D].
- Bazal-bolus insülin kullanan hasta, kolonoskopiden önceki gün sabah ve öğlen rutin insülin dozlarını uygulamalı, akşam hızlı/kısa etkili insülin yapmamalı ve gece uzun etkili insülin dozunun yarısını uygulamalıdır. Kolonoskopi günü sabah hızlı etkili insülin kullanılmamalı, işlem sonrası normal beslenmeye geçilince rutin insülin tedavisi programına dönülmelidir [D].

KAYNAKLAR

1. Alvarez-Gonzalez MA, Flores-Le Roux JA, Seoane A, et al. Efficacy of a multifactorial strategy for bowel preparation in diabetic patients undergoing colonoscopy: a randomized trial. *Endoscopy* 2016;48:1003-1009.
2. Manhal I, Changela K, Alhankawi D, et al. Impact of glycemic control on colonoscopy outcomes: bowel preparation and polyp detection. *Ann Gastroenterol* 2016;29:332-335.
3. Taylor C, Schubert ML. Decreased efficacy of polyethylene glycol lavage solution [golytely] in the preparation of diabetic patients for outpatient colonoscopy: a prospective and blinded study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:710-714.

18.3. | PET/BT ÇEKİMİ UYGULANAN HASTALAR

Diyabet hastalarında kanser ve diğer nedenlerle [position emission tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT)] görüntülemesi yapılması gerekebilir. [Fluorine 18]-fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG), PET/BT’de en sık kullanılan radioaktif izotoptur. ^{18}F -FDG; glukoz gibi sodyumdan bağımsız olarak kolaylaştırılmış difüzyon ile tümör hücreleri tarafından tutulur. ^{18}F -FDG’nin yoğun tutulumu, öncelikle anaerobik glikoliz ile enerji üreten neoplastik hücrelerin varlığını düşündürür. Glukoz ve ^{18}F -FDG, hücre membranındaki glukoz reseptörleri için yarışır. Hiperglisemi tümör hücrelerinin ^{18}F -FDG tutulumunu azaltır. ^{18}F -FDG PET/BT çekimi öncesi uygulanan ekzojen insülin kas, yağ ve karaciğerde FDG tutulumunu artırır. İnsülin; çizgili kas ve yağ dokusundaki glukoz transporter (GLUT)-4 reseptörleri üzerine etki ederken tümoral dokudaki GLUT-1 ve GLUT-3’e etkisizdir.

- Hazırlık sürecinde hastanın FDG PET/BT enjeksiyonundan önce en az 4 sa. süreyle aç olması gerekir.
- Çekim öğleye doğru veya öğleden sonra yapılacak ise, çekim öncesi 4 saatlik açlık süresi olacak şekilde, hasta sabah erken saatte hafif bir kahvaltı yapabilir.
- Çekim öncesinde hastanın hidrasyonu yeterli olmalıdır. Hastaya enjeksiyonun 2 sa. öncesinde başlayarak 1 litre su içirilmelidir. Hidrasyon ayrıca glukozu bir miktar düşürebilir. Diğer sıvı (özellikle kahve ve kafeinli içecekler) ve katı besinler çekim öncesinde tüketilmez.
- Parenteral beslenme uygulanan hastalarda glukoz içeren iv sıvılar FDG enjeksiyonundan en az 4 sa. önce kesilmelidir.
- FDG uygulanmasından önce kan glukoz düzeylerine göre kalibre edilmiş valide bir glukometre kullanılarak glukoz düzeyi ölçülmelidir. Plazma glukoz düzeyi 200 mg/dL’den yüksek ise çekim ertelenebilir veya hızlı etkili insülin ile kan glukozu düşürülebilir ancak insülin uygulaması ile FDG enjeksiyonu arasında en az 4 sa. süre geçmiş olmalıdır.
- Üzerinde fikir birliğine varılmamış olmakla beraber, bazı otörler FDG PET görüntülemesinde SUV max hesaplarken kan glukoz düzeyine göre düzeltme yapılmasını önermektedir. Eğer böyle bir düzeltme yapılmışsa, çekim sırasındaki kan glukozu düzeyi ile birlikte bunun raporda belirtilmesi gerekir.

^{18}F -FDG PET/BT görüntülemesi yapılacak diyabetli hastalarda uygulanacak kurallar aşağıda özetlenmiştir.

I. OAD kullanan tip 2 diyabetli hastalar:

- SU grubu ilaçlar insülin salınımını artırdıkları için çekimden 24-48 sa. önce kesilmelidir.
- Tiazolidindionlar (TZD) çekimi etkilemez.
- Metformin karaciğerden glukoz çıkışını azaltıp glukozun hücre içine alımını ve kullanılmasını artırdığından ince barsak ve kolon görüntülerinde lümenin FDG alımını artırabilir. Bu açıdan özellikle intraabdominal lezyonlarda PET çekimi öncesi en az 48 sa. öncesinde metforminin kesilmesi önerilmektedir.
- Metformin ayrıca kontrast madde verilecek ise işlemden 48 sa. önce kesilmelidir.

II. Tip 1 diyabetli ve insülin kullanan tip 2 diyabetli hastalar:

Bu hastalarda FDG PET/BT incelemesi için aşağıdaki üç yaklaşımdan birinin seçilmesi önerilmektedir.

- Çekim sabah yapılacak ise gece uzun etkili insülin yerine orta etkili insülin yapılır, çekim sonrası hasta rutin insülin dozunu ve kahvaltısını yapabilir.
- Öğleden sonra çekim yapılacak ise hasta, sabah rutin hızlı etkili insülin dozunu yapıp kahvaltı edebilir. FDG hızlı etkili insülininden en az 4 sa., kısa etkili insülininden en az 6 sa. sonra uygulanabilir. Orta ya da uzun etkili insülin yapılmışsa aynı gün FDG enjeksiyonu yapılmamalıdır. Orta veya uzun etki süreli insülinin işlemden önceki gece yapılması daha uygundur.
- Pompa kullanan hastalarda çekimin sabah yapılması tercih edilir. FDG uygulamasından en az 4 sa. önce pompa kapatılmalıdır. Çekim sonrası, hasta tekrar pompasını açarak insülin uygulayıp kahvaltısını yapabilir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Hasta 18F-FDG PET/BT işleminden önce en az 4 sa. süreyle aç olmalıdır (B).
2. Hastanın işlemden 2 sa. önce en az 1 litre sıvı alması gereklidir (D).
3. İşlemden önceki kan glukoz düzeyi <200 mg/dL olmalıdır (D).
4. FDG enjeksiyonu yapılması için en son yapılan hızlı etkili insülin enjeksiyonundan itibaren 4 sa., kısa etkili insülin enjeksiyonundan itibaren en az 6 sa. geçmiş olmalıdır (D).
5. Orta veya uzun etkili insülin enjeksiyonu yapılmışsa aynı gün FDG PET/BT çekilmez. İşlemden önceki gece orta veya uzun etkili insülin yapılabilir (D).
6. OAD kullanan tip 2 diyabetli hastalarda:
 - SU grubu ilaçlar çekimden 24-48 sa. önce kesilmelidir (D).
 - TZD'lar çekimi etkilemez (D).
 - Metformin bağırsaklarda FDG tutulumunu artırabilir. Bu sebeple, özellikle intraabdominal lezyonlarda PET çekiminden en az 48 sa. önce metforminin kesilmesi önerilmektedir (A).
 - Metformin ayrıca kontrast madde nefropatisi riskini artırabileceği için işlemden 48 sa. önce kesilmelidir (D).
7. Tip 1 diyabet ve insülin kullanan tip 2 diyabetli hastalarda belirtilen üç farklı yaklaşımdan birisi tercih edilebilir:
 - Çekim sabah yapılacak ise gece orta etkili insülin yapılır. Çekim sonrasında hasta rutin insülin dozunu yapıp arkasından kahvaltı edebilir (D).
 - Çekim öğleden sonra yapılacak ise hasta sabah rutin kısa etkili insülin dozunu yapıp kahvaltı edebilir (D).
 - Pompa kullanan hastalarda çekimin sabah yapılması tercih edilir. FDG uygulamasından en az 4 sa. önce pompa kapatılır. Çekim sonrası hasta, tekrar pompasını açarak insülin uygulayıp kahvaltısını yapabilir (D).

KAYNAKLAR

1. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al; European Association of Nuclear Medicine (EANM). FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42:328-354.
2. Ozülker T, Ozülker F, Mert M, et al. Clearance of the high intestinal (18)F-FDG uptake associated with metformin after stopping the drug. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:1011-1017.

18.4. | TOTAL PARENTERAL VE ENTERAL NUTRİSYON TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALAR

Total parenteral nutrisyon (TPN) veya enteral beslenme ihtiyacı duyulan hastalarda sıkı glisemik kontrolün klinik yararlarını gösteren randomize kontrollü çalışmalar eksiktir. Yoğun bakım ünitesinde nutrisyon desteği verilen hastalarla yapılan çalışmalardan gelen veriler kan glukoz düzeyinin 150 mg/dL ve altında tutulmasının klinik yararları olduğunu göstermektedir.

Enteral ve parenteral beslenme alan, diyabet öyküsü olan veya olmayan hastalarda kapiller glukoz izleminin başlatılması klinik yarar sağlar. Daha önce diyabet öyküsü olmayan hastalarda, istenen kalori alımının sağlanmasını takiben 24-48 saat boyunca insülin tedavisi olmaksızın plazma glukoz değerleri 140 mg/dL'den düşükse glukoz takibi kesilebilir. Diyabet öyküsü olan hastalarda glukoz takibi düzenli olarak devam etmelidir. Diyabetli hastalarda 140 mg/dL'nin üzerindeki kan glukoz değerleri için insülin tedavisine başlanır.

18.4.1. | TOTAL PARENTERAL NUTRİSYON TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALAR

Diyabetli hastaların bir kısmında postoperatif dönemde TPN uygulanması gerekebilir. Hasta uygun şekilde izlenmez ve tedavi edilemez ise TPN çok ciddi metabolik sorunlara yol açabilir.

- TPN alan hastalarda sürekli insülin infüzyonu ve saatte bir PG ölçümü ile tedaviye başlanmalıdır.
- TPN solüsyonları yüksek oranda glukoz içerdiklerinden, ayrıca glukoz infüzyonu yapmaya gerek yoktur.
- Başlangıçta insülin infüzyonu TPN solüsyonundan ayrı bir yol ile verilmelidir.
- Saatlik PG ölçümlerine göre insülin infüzyon dozu ayarlanıp stabil hale geldikten (genellikle 12-24 sa.) sonra, son 24 saatte verilen toplam insülin dozu 4'e bölünüp 6 saatte bir s.c uygulamaya geçilebilir. İnsülin TPN solüsyonuna da katılabilir ancak genellikle TPN verilmiş süresi 6 saatten uzundur ve içine katılan insülinin etkisi bu sürenin devamında azalacaktır. Parenteral beslenme torbasına insülin eklenmesinin avantajı ise parenteral beslenme kesildiğinde ya da ara verildiğinde hipoglisemi gelişiminin engellenmesidir.
- Bu noktadan itibaren PG düzeyi 2-4 saatte bir ölçülmelidir.
- Hastanın metabolik durumu ve insülin direncine göre regülasyon için gerekli insülin dozu >100 IU/24 sa. olabilir.

18.4.2. | ENTERAL NUTRİSYON TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALAR

Diyabetli hastalarda çeşitli nedenlere bağlı olarak enteral beslenme uygulanması gerekebilir. Bu süreç hiperglisemi ve hipoglisemiye yol açmadan yönetilmelidir. İnsülin tedavisi hastanın kilosu, diyabetinin tipi ve enteral beslenme programının sürekli ya da aralıklı olmasına göre düzenlenir.

İnsülin dozu hesaplanırken bazal ve nutrisyonel gereksinimler dikkate alınmalı ve 4-6 saatte bir düzeltme dozları yapılmalıdır.

Özellikle tip 1 diyabetli hastalarda bazal insülin kesilmemeli, enteral beslenme devam ettiği sürece glukoz takiplerine göre hızlı/kısa etkili insülinler ile düzeltme yapılmalıdır.

Tablo 18.3'te enteral veya parenteral beslenme programı uygulanan diyabetli hastalar için ADA tarafından da önerilen ve geniş kabul gören yaklaşım şekli görülmektedir.

TABLO 18.3: Enteral ve total parenteral nutrisyonda insülin dozları

Solüsyon	Bazal/nutrisyonel	Düzeltilme
Sürekli enteral beslenme	BAZAL <ul style="list-style-type: none">Önceki bazal doza devam et veya TGD üzerinden hesapla (Bazal doz = %30-50 x TGD).Önceden insülin kullanmamışsa 2 x 5 IU NPH/Detemir ya da 1 x 10-12 IU Glargin başla. NUTRİSYONEL <ul style="list-style-type: none">10-15 g KH için 1 IU insülin hesap ederek Regüler insülin 6 sa.'te bir veya hızlı etkili analog insülin (Lispro, Aspart ya da Glutisin) 4 sa.'te bir başla. 10-15 g KH için 1 IU insülin ile başla, günlük olarak ayarla.	<ul style="list-style-type: none">Regüler insülin s.c. 6 sa.'te bir veya hızlı etkili analog insülin (Lispro, Aspart ya da Glutisin) s.c. 4 sa.'te bir ver.
Bolus enteral beslenme	BAZAL <ul style="list-style-type: none">Önceki bazal doza devam et veya TGD üzerinden hesapla (Bazal doz = %30-50 x TGD).Önceden insülin kullanmamışsa 2 x 5 IU NPH/Detemir ya da 1 x 10-12 IU Glargin başla. NUTRİSYONEL <ul style="list-style-type: none">10-15 g KH için 1 IU insülin hesap ederek her beslenme zamanından önce Regüler insülin veya hızlı etkili analog insülin (Lispro, Aspart veya Glutisin) s.c. başla, dozu günde bir ayarla.	<ul style="list-style-type: none">Regüler insülin s.c. 6 sa.'te bir veya hızlı etkili analog insülin s.c. (Lispro, Aspart ya da Glutisin) 4 sa.'te bir ver.
Parenteral beslenme	DOĞRUDAN EKLEME <ul style="list-style-type: none">10 g KH (dekstroz) için 1 IU hesap ederek Regüler insülini doğrudan TPN IV solüsyonuna ekle ve insülin dozlarını günlük olarak ayarla.	<ul style="list-style-type: none">Regüler insülin s.c. 6 sa.'te bir veya hızlı etkili analog insülin s.c. (Lispro, Aspart ya da Glutisin) 4 sa.'te bir ver.

sc: Subkutan, TGD: Total günlük insülin dozu, IU: İnternasyonal ünite, KH: Karbonhidrat, TPN: Total parenteral nutrisyon, iv: İntravenöz.

TEMD ÖNERİLERİ

1. TPN uygulanacak hastalar:

- Başlangıçta insülin infüzyonu TPN solüsyonundan ayrı bir yol ile verilmelidir (D)
- İlk 24 sa., sa.'te bir yapılacak PG ölçümlerine göre insülin infüzyon dozu ayarlanıp stabil hale geldikten sonra, son 24 sa.'te verilen toplam insülin dozu dörde bölünüp 6 sa.'te bir sc verilebilir. Alternatif olarak insülin TPN solüsyonuna eklenebilir, ancak 6 saat sonra insülin etkisinin azalacağı unutulmamalıdır (D).

2. Enteral beslenme uygulanacak hastalarda insülin dozu hesaplanırken bazal ve nutrisyonel gereksinimler dikkate alınmalı ve 4-6 sa.'te bir düzeltme dozları yapılmalıdır (D).

- Daha önce insülin kullanan hastalarda daha önceki bazal doza devam edilebilir veya bazal insülin toplam günlük doz (TGD)'un %30-50'si olacak şekilde azaltılabilir (D).
- Daha önce insülin kullanmamış tip 2 diyabetli hastada enteral beslenme yapılacaksa bazal insülin gereksinimi için 2x5 IU NPH/detemir veya 1x10-12 IU glargin başlanabilir (C).

- Enteral beslenmede nutrisyonel insülin ihtiyacı 10-15 gram KH için 1 IU insülin olacak şekilde hesaplanır ve her gün yeniden ayarlanır (D).
- Düzeltme insülin dozları: Hızlı etkili bir insülin (lispro, aspart ya da glulisin) 4 sa. 'te bir veya regüler insülin 6 sa. 'te bir s.c. bolus uygulanarak karşılanır (A).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S144-S151.
2. Corsino L, Dhataria K, Umpierrez G. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitalized patients. In Endotext [Internet]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279093/>. Accessed 21 November 2016.
3. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. Curr Diab Rep. 2013;13(1):155-162. doi: 10.1007/s11892-012-0335-y.
4. Jakoby MG, Nannapaneni N. An insulin protocol for management of hyperglycemia in patients receiving parenteral nutrition is superior to ad hoc management. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2012;36:183-188.
5. Korytkowski MT, Salata RJ, Koebel GL, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: A randomized controlled clinical trial. Diabetes Care 2009;32:594-596.
6. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009;32:1119-1131.
7. Pichardo-Lowden AR, Fan CY, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the nonintensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. Endocr Pract 2011;17:249-260.
8. Sajbel TA, Dutro MP, Radway PR. Use of separate insulin infusions with total parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1987;11:97-99.
9. Umpierrez GE. Basal versus sliding-scale regular insulin in hospitalized patients with hyperglycemia during enteral nutrition therapy. Diabetes Care 2009;32:751-753.
10. Wesorick D, O'Malley C, Rushakoff R, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in the hospital: A practical guide to subcutaneous insulin use in the non-critically ill, adult patient. J Hosp Med 2008;3:17-28.

18.5. | DİYABET VE HASTANEYE YATIŞ

18.5.1. | DİYABETLİ HASTALARIN HASTANEYE YATIRILMA İLKELERİ

Akut metabolik komplikasyonlar

Aşağıdaki durumlarda hasta, mutlaka hastaneye yatırılarak izlenmelidir.

Diyabetik ketoasidoz (DKA)

- Plazma glukoz >250 mg/dL , arteriyel pH <7,30, serum bikarbonat <18 mEq/L ve orta/ağır derecede ketonüri ve ketonemi vardır.

Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)

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

Laktik asidoz (LA)

- Kan laktat düzeyi >5 mmol/L, pH <7,30 bulunur. Asidoz vardır ancak ketoasidoz değildir. Az miktarda keton saptanabilir (β -hidroksibutirat >0,4 - <0,6 mmol/L).

Ciddi hipoglisemi ve nöroglükopeni

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

Kontrolsüz diyabet

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

- Yoğun insülin tedavisi gerektiren yeni tanı diyabet
- Sıvı kaybına eşlik eden hiperglisemi
- Metabolik bozulma ile ilişkili sürekli ve dirençli hiperglisemi
- Ayaktan tedaviye dirençli, tekrarlayan açlık hiperglisemisi (>300 mg/dL) veya HbA1c'nin normal üst sınırının iki katından yüksek (HbA1c >%11) olması
- Tedaviye rağmen tekrarlayan, ağır hipoglisemi (<50 mg/dL) atakları
- Sık tekrarlayan hipoglisemi (<50 mg/dL) ve açlık hiperglisemisi (>300 mg/dL) atakları gibi metabolik dengesizlik durumu
- Enfeksiyon ya da travma gibi presipitan bir neden olmaksızın tekrarlayan DKA atakları
- Metabolik kontrolü bozan ve ayaktan kontrol edilemeyen ciddi psikososyal sorunlara bağlı olarak okul ya da iş yaşamının aksaması

Ayrıca aşağıda sıralanan bazı durumlarda da hospitalizasyon gerekebilir.

- Diyabete bağlı retinal, renal, nörolojik ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili akut olaylarda, ya da bu sorunlarla ilişkili tetkik ve tedavinin yatırılarak yapılması gereken durumlarda
- Diyabetin mevcut diğer sağlık sorunlarını artırdığı durumlarda
- Gebelik gibi hızlı metabolik kontrol sağlamanın gerektiği durumlarda
- Diğer sağlık sorunlarına veya onların tedavilerinde kullanılan ilaçlara (örn. yüksek doz glukokortikoid gibi) bağlı olarak metabolik kontrolün bozulduğu durumlarda
- İnsülin pompa tedavisine başlanması durumunda.

18.5.2. | HASTANEDE VE YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE YATAN HASTALARDA HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ

Hastanede yatan hastalar: Herhangi bir sebeple hastaneye yatırılan ve diyabeti olan tüm hastaların tıbbi kayıtlarına diyabet tanısı yazılmalı, kan glukoz takibi istenmeli ve sonuçlar sağlık personeline açık olmalıdır.

- Durumu kritik olmayan hastalarda glisemik hedefler hastanın diyabetinin ve eşlik eden diğer hastalıklarının durumuna göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.
- Diyabeti olmayan fakat hiperglisemi riskini artıran ilaçlar başlanan tüm hastalarda kan glukoz düzeyleri yakından izlenmelidir .
- Her hastane, hatta her servis hipoglisemi tedavisi için özgün bir protokol geliştirmeli ve bunu uygulamaya koymalıdır.
- Son 3 ay içinde bakılmamışsa, hastanede yatan tüm diyabetli hastalardan ve bilinen diyabeti olmadığı halde kan glukoz düzeyi >140 mg/dL bulunan hastalardan HbA1c ölçümü istenmelidir.
- Daha önceden bilinen diyabeti olmayan fakat hastanede yatarken hiperglisemi saptanan hastalar taburcu edildikten 6-8 hafta sonra kontrole çağırılarak laboratuvar testleri tekrarlanmalıdır.

Yoğun bakım hastaları: Dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde takip edilen daha önceden bilinen diyabet veya yeni ortaya çıkan diyabet olgularında hiperglisemi tedavisi hastanın mortalite ve morbiditesini belirleyen önemli faktörlerden biridir. Önceleri özellikle Koroner Yoğun Bakım ünitelerinde akut MI nedeniyle izlenen hastalarda yoğun insülin tedavisi ile iyi sonuçlar bildirilmişse de daha sonraki çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar ortaya çıkmıştır. Ancak sonuçları 2009 yılında açıklanan NICE-SUGAR ve benzeri çalışmalar ile konu hakkındaki yeni metaanalizler sonucunda bu hastalarda mortalite riskini artırabilecek hipoglisemilerden kaçınmak için glisemik hedeflerin çok sıkı tutulmaması benimsenmeye başlanmıştır.

NICE-SUGAR bugüne kadar yapılmış en geniş, randomize kontrollü çalışmadır. Çalışmada 6104 kritik durumda hastada kan glukoz düzeylerini dar sınırlar (81-108 mg/dL) içinde tutacak şekilde sıkı kontrol edilmesinin etkileri araştırılmıştır. Hastaların %95'inde mekanik ventilasyon gerekmiştir.

- Hem cerrahi hem de dahili yoğun bakım hastalarında sıkı glisemik kontrol grubundaki hastalarda 90 günlük mortalite, konvansiyonel izlem (kan glukoz düzeyi 144-180 mg/dL aralığında hedeflenmiştir) grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sıkı ve konvansiyonel grupta mortalite: %27,5'ye karşılık %24,2, fark: sıkı izlem grubunda 78 fazla ölüm).
- Sıkı kontrol grubunda KV nedenlerle ölümler daha yüksek bulunmuştur (%41,6'ya karşılık %35,8, fark: sıkı kontrol grubunda KV nedeni 76 fazla ölüm).
- Sıkı kontrol grubunda ciddi hipoglisemi atakları daha fazla görülmüştür (%6,8'e karşılık %0,5).

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, hastanede yatan kritik bakım hastalarında kan glukoz düzeyinin 140-180 mg/dL aralığında tutulmasının emniyetli olduğunu göstermektedir. Ancak seçilmiş hastalarda, hipoglisemi riskini artırmayacaksa 110-140 mg/dL gibi daha sıkı bir hedef gözetilebilir. Hastanede yatan hastalarda, hipergliseminin aşırı tedavi edilmesi de, görmezden gelinmesi de kabul edilemez.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Diyabetli hastalar akut metabolik komplikasyonların varlığında hastaneye yatırılarak izlenmelidir (A). Metabolik ve glisemik regülasyon sağlanamamışsa, nedenleri araştırmak ve/veya tedaviyi sağlamak için hospitalizasyon düşünülmelidir (C).
2. Beslenme durumu ve glisemik kontrolü yeterli ise, medikal durumu el verdiği ölçüde hastanede yatan ve durumu ciddi olmayan diyabet hastalarının tedavisi değiştirilmemelidir (D).
3. Hastanede kritik bakım gerektiren hastalar:
 - Persistan hiperglisemili hastalarda, PG 180 mg/dL'nin üzerinde ise insülin tedavisine başlanmalıdır (A).
 - Glisemik kontrolü sağlamak ve sürdürmek için i.v. insülin infüzyonu tercih edilmelidir (D).
 - İnsülin tedavisine başlanan kritik bakım hastalarında PG düzeyleri 140-180 mg/dL aralığında tutulmalıdır (A). Ancak bazı seçilmiş hastalarda, hipoglisemi riskini artırmayacaksa 110-140 mg/dL gibi daha sıkı bir hedef gözetilebilir (B).
 - İntravenöz insülin protokollerinde hipoglisemi riskini azaltmak ve optimal glisemik kontrolü sağlamak için sık plazma glukoz izlemi yapılması gereklidir (D).
 - Kritik hastalarda hipotansiyon, şok varlığında kapiller ölçümlerin güvenilirliği tartışmalı hale geleceğinden venöz kan glukozu takibi yapılabilir (B).

4. Hastanede yatan ve kritik bakım gerektirmeyen hastalar
 - Bu gruptaki hastaların büyük çoğunluğunda öğün öncesi PG <140 mg/dL ve rastgele PG düzeyi <180 mg/dL hedeflenmelidir. Bu hedeflere ulaşılması kolay ve emniyetlidir (D).
 - Daha önce sıkı glisemik kontrol sağlanmış olan hastalarda, hipoglisemi riskini artırmayacaksa daha düşük (110-140 mg/dL) glisemi düzeylerine ulaşılabilir (B).
 - Terminal dönemde olan veya eşlik eden hastalıkları bulunan hastalarda daha yüksek glisemi düzeylerinin hedeflenmesi yeterli olabilir (D).
 - Düzeltme dozları ile birlikte uygulanacak, önceden planlanmış bazal-bolus sc insülin tedavisi tercih edilmelidir; hiperglisemi geliştikten sonra uygulanan ve sadece kısa ya da hızlı etkili insülin kullanılan kaydırma ölçekli (sliding scale) tedavi önerilmez (A).
 - Hastanede yatan ve hiperglisemi tedavisi gerektiren hastaların çoğunda insülin dışındaki anti-hiperglisemik ajanların kullanılması uygun değildir.
 - Hiperglisemi tedavisinde klinik durum değerlendirilmeli ve tedavi kararı günlük olarak verilmelidir.
5. Hastanede hiperglisemi tedavisinin emniyetle uygulanması ve hipoglisemi riskinin azaltılması için birime özgü standart ve kolay uygulanabilir protokoller geliştirilmesi ve sağlık personelinin eğitimi gereklidir (D). Hastanede yatan, kritik bakım gerektiren ya da gerektirmeyen tüm hastalarda, kan glukozu değeri <70 mg/dL olarak saptanırsa, tedavi rejimleri hipoglisemiyi önlemek için uygun şekilde düzenlenmelidir (C).
6. Anemi, polisitemi, hipoperfüzyon gibi sorunları olan veya bazı ilaçlar kullanan hastalarda kapiller kan glukozunu ölçen yatak başı glukometrelerin sonuçlarının yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır (B).
7. Hastaneden taburcu edilirken bir taburculuk planı yapılmalı; hastanın eğitimi ve ilaçları gözden geçirilmeli, poliklinik görevlileri bilgilendirilmelidir (D).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S339-S355. doi: 10.2337/dc26-S016.
2. Cardona S, Gomez PC, Vellanki P, et al. Clinical characteristics and outcomes of symptomatic and asymptomatic hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes. BMJ Open Diabetes Res Care 2018;6:e000607
3. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1007-1021.
4. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. Endocr Pract 2004;10(Suppl. 2):21-33.
5. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. Ann Thorac Surg 1999;67:352-360.
6. Krinsley JS, Jones RL. Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. Chest 2006;129:644-650.
7. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycaemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. Circulation 2004;109:1497-1502.
8. Manley SE, O'Brien KT, Quinlan D, et al. Can HbA1c detect undiagnosed diabetes in acute medical hospital admissions? Diabetes Res Clin Pract 2016;115:106-114.
9. Moghissi ES, Korytkowski MT, Dinardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. Diabetes Care 2009;32:1119-31, and Endocrine Practice 2009;15:353-369.
10. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283-1297.
11. Rewers A. Chapter 17: Acute Metabolic Complications in Diabetes. Diabetes in America. 3rd edition. Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, et al., editors. Bethesda [MD]: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567993/>
12. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery [RABBIT 2 Surgery]. Diabetes Care 2011;34:256-261.
13. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes [RABBIT 2 Trial]. Diabetes Care 2007;30:2181-2186.
14. Van den Bergh G, Wouters PJ, Kesteloot K, et al. Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. Crit Care Med 2006;34:612-616.
15. Van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-1367.
16. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. JAMA 2008;300:933-944.

18.6. | KORTİKOSTEROİD KULLANAN HASTALARDA HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ

Hiperglisemi glukokortikoid (kortikosteroid) tedavinin sık görülen komplikasyonlarından biridir. Daha önceden bilinen diyabeti olmayan fakat kortikosteroid kullanan hastaların %20 -50' sinde hiperglisemi ortaya çıkmaktadır. Glukokortikoidler post-reseptör mekanizmaları etkileyerek periferik ve kısmen hepatik insülin duyarlılığını azaltırlar. OGTT'de glukoz insülin yanıtı azalır.

- Bilinen diyabetlilerde yüksek doz prednizolon (≥ 30 mg/gün) kullanılması glisemik regülasyonu bozar, kısa etkili insülin gereksinimini artırır. Fizyolojik dozun üzerinde (>7.5 mg/gün) prednizolon kullanan hastalarda ortaya çıkan insülin rezistansı ve hiperglisemi ilaç kesildikten sonra normale dönebilir.
- Yüksek doz kortikosteroid kullanımına bağlı hipergliseminin optimal tedavisi konusunda herhangi bir konsensus yoktur. Bununla beraber, steroid başlandıktan sonra plazma glukoz düzeylerinin 48 sa. süreyle izlenmesinde yarar vardır. Glukokortikoid kullanan diyabetlilerde açlık plazma glukozu nispeten normaldir, buna karşılık öğle ve akşam tokluk glisemileri yükselir, hatta sabaha karşı hipoglisemileri olabilir.
- Glukokortikoid kullanımına bağlı hafif/orta derecede hiperglisemide OAD veya daha iyisi insülin kullanılmalıdır.
- Yüksek doz glukokortikoid kullanan diyabetlilerde insüline geçilmesi gerekir.
- Daha önceden insülin kullanan diyabetlilerde dozun yükseltilmesi (~%50) gerekir.
- Hipergliseminin kontrol altına alınması için bazal-bolus insülin tedavisi ile birlikte düzeltme dozlarının uygulanması gerekir. Bu şekildeki tedavi, sadece hiperglisemileri düzeltmeye yönelik kaydırma ölçekli (sliding scale) insülin uygulamasına göre daha güvenli ve daha etkilidir.

Kortikosteroid kullanan hastalara taburcu edildiklerinde steroid dozlarını nasıl azaltacakları ve insülin tedavisini nasıl düzenleyecekleri konusunda eğitim verilmeli, özellikle steroid dozlarını azalttıklarında hipoglisemiye maruz kalmamaları için uygulayacakları tedbirler anlatılmalıdır.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Yüksek doz glukokortikoid kullanımına bağlı hiperglisemi tedavisinde bazal-bolus tedavi protokolü (orta/uzun etkili insülin ile birlikte kısa/hızlı etkili insülinlerin) tercih edilmesi ve PG sonuçlarına göre düzeltme dozlarının yapılması gerekir (D).
2. Sabah steroid dozu alan hastalarda sabaha karşı hipoglisemiden korunmak için gece alınan bazal insülin dozu sabaha çekilebilir (D).
3. Hastanede yatan ve steroid kullanan diyabetli hastalarda bazal-bolus insülin tedavisi tercih edilmelidir (D).
4. Daha önce insülin kullanan diyabetlilerde, insülin gereksinimi ~%50 oranına kadar artabilir (D).
5. Steroide bağlı yeni diyabet gelişen hastalarda OAD'ler (glıklazid, metformin ve pioglitazon) ile tedavinin başarı şansı düşüktür. Vakit kaybetmeden insülin tedavisine geçilmesi önerilir (D).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S339-S355. doi: 10.2337/dc26-S016.
2. Baldwin D, Apel J. Management of hyperglycemia in hospitalized patients with renal insufficiency or steroid-induced diabetes. Curr Diab Rep 2013;13:114-120.

3. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15:469-474.
4. Donihi AC, Raval D, Saul M, et al. Prevalence and predictors of corticosteroid related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract* 2006;12:358-362.
5. Grommesh B, Lausch MJ, Vannelli AJ, et al. Hospital insulin protocol aims for glucose control in glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2016;22:180-189.
6. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:353-369.
7. Ruiz de Adana MS, Colomo N, Maldonado-Araque C, et al. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of insulin glargine vs. NPH insulin as basal insulin for the treatment of glucocorticoid induced hyperglycemia using continuous glucose monitoring in hospitalized patients with type 2 diabetes and respiratory disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110:158-165.

18.7. | YAŞLILARDA DİYABET

Ülkemizde de yaşam süresinin uzaması ile yaşlı diyabetli nüfus giderek artmakta ve bu grup diyabetlilerin bakım ve tedavisi sorun oluşturmaktadır. Yaşlı bireylerde kilo kaybı, iştahsızlık, noktüri, inkontinans, uyku bozukluğu, kognitif kötüleşme ve tekrarlayan ürogenital enfeksiyonlar diyabet açısından atipik uyarıcı semptomlar olarak değerlendirilmelidir. Yaşlı diyabetli bireylerde tedavi planı oluşturulurken tek başına HbA1c hedefi değil, hipoglisemi riski, polifarmasi, bakım yükü, uygulama karmaşıklığı ve hastanın fonksiyonel kapasitesi de dikkate alınmalıdır. Metabolik kontrol hedeflerinin belirlenmesi amacıyla yaşlı diyabetlileri üç gruba ayırıp değerlendirmekte yarar vardır:

1. Sağlıklı yaşlılar: Fonksiyonel, kognitif kapasitesi normal ve yaşam beklentisi, tedaviden yararlanmayı sağlayacak ölçüde uzun (örn. >10 yıl) olan yaşlı hastalarda glisemik kontrol hedefleri, genç diyabetliler gibidir. Bu hastalarda HbA1c <%7-7,5 (53-58 mmol/mol), açlık ve öğün öncesi PG 80-130 mg/dL, gece PG 80-180 mg/dL ve KB <140/90 mmHg olması hedeflenmelidir.

2. Sağlığı hafif/orta derecede bozulmuş yaşlılar: Çoklu kronik hastalığı olan, hafif-orta derecede kognitif bozukluğu olan yaşlılarda yaşam beklentisi kısalmıştır. Bu grup hastada HbA1c<%7.5-8 (58-64 mmol/mol), açlık ve öğün öncesi PG 90-150 mg/dL, gece PG 100-180 mg/dL ve KB <140/90 mmHg olarak hedeflenmelidir.

3. Sağlığı ileri derecede bozulmuş yaşlılar: Komplikasyonları ilerlemiş, eşlik eden önemli sağlık sorunları bulunan, yaşam beklentisi kısa, kırılabilir ve fonksiyonel ya da kognitif kapasitesi sınırlı olan ileri yaştaki diyabetlilerde glisemik ve metabolik hedefler daha esnek tutulmalıdır. Bu hastalar için HbA1c<%8-8.5 (64-69 mmol/mol) arasında, ve açlık veya preprandiyal PG 100-180 mg/dL, gece PG 110-200 mg/dL, KB <150/90 mmHg aralığında olması önerilmektedir. ADA, sağlığı ileri derecede bozulmuş yaşlılarda, HbA1c odaklı yaklaşımın benimsenmemesini önermektedir. Bu grup hastalarda aşırı agresif tedavilerden kaçınılmalı, hipoglisemiden korunma temel hedef olmalı ve tedavide karmaşık olmayan, uygulaması kolay ve basit ilaçlar tercih edilmelidir. Ancak her hastada olduğu gibi hipergliseminin semptom ve komplikasyonlarından koruyacak önlemler alınmalı, ihmal edilmemelidir. Özellikle insülin tedavisi gerektiren hastalarda insüline başlanmadan önce kognitif sorunlar değerlendirilmelidir. Bu gruba giren uygun hastalarda statin ancak sekonder koruma amacı ile kullanılabilir.

KVH öyküsü olan 65 yaş ve üzerindeki yaşlılara düşük doz aspirin (75-150 mg/gün) verilmelidir. Özellikle >75 yaş üzerindeki hastaların takibinde eşlik eden komorbid durumların tedavisi (HT ve lipid tedavisinin seçimi, aspirin verilmesi) için risk-yarar dengesi gözetilmelidir.

Komplikasyon taramaları: Diyabet komplikasyonlarının fonksiyonel kapasiteyi sınırlayabileceği unutulmamalı ve komplikasyon taramaları güncel yaklaşımlara uygun olarak sürdürülmelidir. Diyabete veya diğer nedenlere bağlı göz sorunları açısından yılda bir kapsamlı retina muayenesi yapılmalıdır.

Bununla beraber yaşam beklentisi çok sınırlı olan hastalarda komplikasyon taraması ve erken tedavisinden sağlanacak ek yararların görülmesi mümkün olmayacağından tüm tarama programlarının uygulanması gerekemeyebilir.

Diğer sorunlar: İleri yaştaki diyabetlilerin kognitif disfonksiyon, malnutrisyon ve sarkopeni açısından periyodik olarak (2-3 yılda bir) değerlendirilmeleri tavsiye edilmektedir. 65 yaş ve üzerinde olan yaşlı diyabetli bireylerde kognitif fonksiyonlar 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 ve hipoglisemiye yol açabilecek diyabet ilaçlarından kaçınılmalıdır. Periferik nöropati ya da damar hastalığına bağlı yürüme ve denge bozukluğu olan hastalar ilgili disiplinlere (fizik tedavi, damar cerrahi, podolog vb.) sevk edilmelidir.

İleri yaşta, özellikle yalnız yaşayan bireylerde depresyon riskinin yüksek olduğu göz önüne alınarak depresyon taraması ve gerekiyorsa tedavisi yapılmalıdır.

Ayrıca ileri yaş diyabetlilerde mevsimsel grip ve pnömoni aşılamaı ihmal edilmemelidir. Konuya ilişkin TEMD yaklaşımı ve öneriler aşağıda özetlenmiştir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Tip 2 diyabet riskini azaltmak için diğer risk gruplarında olduğu gibi, BGT saptanan yaşlı bireylerin de sağlıklı yaşam tarzı düzenlemelerine (hafif kilo kaybı sağlanması, düzenli fizik aktivite yapılması) uymaları önerilmelidir (A). Yaşlı bireylerde prediyabet saptandığında yaşam beklentisi, kırılabilirlik, kardiyovasküler risk yükü ve fonksiyonel durum temelinde bireyselleştirilmiş yaşam tarzı önerileri tercih edilmelidir (B).
2. Tip 2 diyabet dışında başka sağlık sorunları bulunmayan yaşlı bireylerin, genç tip 2 diyabetli bireylerle yakın metabolik kontrol (glisemi, KB ve lipid) hedeflerine ulaşmaları sağlanmalıdır (C).
 - Çeşitli komorbiditeleri bulunan, fonksiyonel kapasitesi sınırlı, kognitif disfonksiyon, kırılabilirlik, tekrarlayan hipoglisemi, polifarmasi, düşme öyküsü ve sınırlı yaşam beklentisi bulunan yaşlı diyabetli bireylerde metabolik kontrol hedeflerinin gevşetilmesi, tedavi rejiminin sadeleştirilmesi ve hipoglisemi riski yüksek ajanların azaltılması veya kesilmesi düşünülmelidir (A).
3. Huzur evlerinde veya bakım evlerinde kalan yaşlı diyabetli hastaların gereğinde farklı disiplinler tarafından değerlendirilmeleri gereklidir (D).
4. Herhangi bir kontrendikasyon yoksa tip 2 diyabetli yaşlı hastalara hafif aerobik ve sarkopeniden kaçınmak için rezistans egzersizleri yapmaları önerilmelidir (B). Diyabetli yaşlı bireylerde yağsız vücut kütlesi ve fonksiyonel kapasitenin korunması amacıyla, günlük yeterli protein alımı (en az 0,8 g/kg/gün) önerilir; eşlik eden komorbiditelere göre bireyselleştirilmiş protein miktarları planlanmalıdır (B).
5. SU grubu ilaçlara bağlı hipoglisemi riski yaş ile katlanarak arttığından, tip 2 diyabetli yaşlı hastalara SU verilmesinden kaçınılmalıdır. Bu hastalarda SU yerine DPP4-İ verilmesi tercih edilmelidir (D).
 - Yaşlı hastada SU verilmesi gerekiyorsa, gençlere verilen dozun yarısı ile başlanmalı ve doz artırımı daha yavaş yapılmalı veya alternatif olarak GLN grubu bir ilaç verilmesi düşünülmelidir (D).
 - Hipoglisemi riskinin daha düşük olduğu bilinen kontrollü salınlı glükazid (B) ve glimepirid (C) tercih edilmelidir.
 - Düzensiz yemek alışkanlıkları olan yaşlı hastalarda DPP4-İ ve GLN (repaglinid ve nateglinid) grubu ilaçlar tercih edilebilir (B).

6. Yaşlı diyabetlide SU ile hipoglisemi riski; TZD ile ödem, kalp yetersizliği ve kırık riski; DPP4-İ ile pankreatit, saksagliptinle hastaneye KY nedeni ile yatış; SGLT2 İ ile genitoüriner enfeksiyon, dehidratasyon (özellikle diüretik kullananlarda) ve DKA riski; GLP-1 RA ile pankreatit, gastrointestinal yan etkiler ve kilo kaybına bağlı sarkopeni, akarboz ile gastrointestinal yan etkilerin görülebileceği unutulmamalı ve dikkatli olunmalıdır. Kırılgan, sarkopenik veya malnütrisyon riski taşıyan yaşlı bireylerde metformin kullanımı iştah kaybı ve gastrointestinal yan etkiler açısından dikkatle değerlendirilmelidir; uzun süreli metformin kullananlarda periyodik vitamin B12 izlemi yapılmalıdır (B).
7. İnsülin doz hatalarını önlemek ve optimal glisemik kontrolü sağlamak için yaşlı hastalarda uzun etkili bazal insülin preparatları ve tek kullanımlık (bitince atılan) insülin kalemleri tercih edilmelidir (B). Tip 1 diyabetli veya insülin tedavisi alan tip 2 diyabetli yaşlı bireylerde glisemik sonuçları iyileştirmek, hipoglisemiyi azaltmak ve tedavi yükünü hafifletmek amacıyla sürekli glukoz izlem sistemi (CGM) kullanımı düşünülebilir (B).
8. KVH öyküsü bulunan yaşlı diyabetli bireylere klinik açıdan uygun ise GLP-1 RA veya SGLT2 İ gruplarından KV güvenliliği kanıtlanmış olan ilaçlar önerilmelidir.
9. Böbrek fonksiyonu hafif/orta derecede azalmış ya da kalp yetersizliği bulunan <75 yaş diyabetli hastalarda SGLT2 İ grubu ilaçlar kronik böbrek hastalığına ilerlemeyi yavaşlatabilir ve hastaneye yatış riskini azaltabilir (C).
10. Yaşı ≥65 olan diyabetli hastalar depresyon, nörokognitif fonksiyonlar ve sarkopeni açısından düzenli aralıklarla izlenmelidir (D).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S277-S296.
2. Asplund K, Wiholm BE, Lithner F. Glibenclamide-associated hypoglycaemia: a report on 57 cases. Diabetologia 1983;24: 412-7.
3. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:2335-2341.
4. Corsi A, Torre E, Coronel GA, et al. Pre-filled insulin pen in newly insulin-treated diabetic patients over 60 years old. Diab Nutr Metab 1997;10:78-81.
5. Coscelli C, Calabrese G, Fedele D, et al. Use of premixed insulin among the elderly. Reduction of errors in patient preparation of mixtures. Diabetes Care 1992;15:1628-1630.
6. Coscelli C, Costia S, Lunetta M, et al. Safety, efficacy, acceptability of a pre-filled insulin pen in diabetic patients over 60 years old. Diabetes Res Clin Pract 1995;28:173-177.
7. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, et al. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. Diabetes Care 2003;26:2075-2080.
8. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:1729-1736.
9. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. Diabetes Metab Res Rev 2001;17:467-473.
10. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
11. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of diabetes in older adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:1520-1574.
12. Ligtenberg PC, Hoekstra JBL, Bol E, et al. Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. Clin Sci (Lond). 1997;93:127-135.
13. Papa G, Fedele V, Rizzo MR, et al. Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: a randomized, open-label, two-period, cross-over trial. Diabetes Care 2006;29:1918-1920.
14. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest 2004;34:535-542.
15. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Am J Geriatr Pharmacother 2010;8:405-418.
16. Tessier D, Dawson K, Tétrault JP, et al. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. Diabet Med. 1994;11:974-980.
17. Tessier D, Ménard J, Fülöp T, et al. Effects of aerobic physical exercise in the elderly with type 2 diabetes mellitus. Arch Gerontol Geriatr 2000;31:121-132.

18.8. | DİYABET VE YOLCULUK

Diyabetli olmak, seyahate engel bir durum değildir. Ancak, yemek düzenindeki değişiklikler, fizik aktivite artışı ya da medikal tedavide rutin uygulamanın dışına çıkma gerekliliği seyahatte glisemi düzeyini etkileyebilir.

- Diyabetli hastalar özellikle insülin kullanıyorsa, yanında mutlaka diyabet tanıtım kartını taşımalıdır.
- Hazırlayacağı seyahat çantasında yedeği de olacak şekilde insülin flakon ya da kartuşları, insülin kalemi veya enjektör ve kalem uçları, insülin için soğutucu, glukometre, yeteri miktarda lanset ve glukoz ölçüm çubukları ile yedek pil bulundurmalıdır.
- Yanına yeterli miktarda şekerless sıvı ve su almalı; çantasında, özellikle hipoglisemi halinde kullanmak üzere meyve suyu, kesme şeker veya glukoz tabletleri ve bisküvi bulundurmalıdır.
- Bavullarının kaybolma ihtimalini göz önünde bulundurarak diyabet çantasını yanına almalıdır.
- Özellikle uçakla yapılacak seyahat öncesinde seyahat planı (kalkış saati, yolculuk süresi, yemek saati, sunulan yemekler ve varış saati) öğrenilerek hekim bilgilendirilmeli ve bunlara göre yapılması gerekli tedavi değişiklikleri kendisinden öğrenilmelidir.
- Uçuş ekibi bilgilendirilmeli, ekstra KH bulundurulmalı, gecikmeye karşı tedbirli olunmalıdır.
- Uzun uçuşlarda insülin uygulama şeması değiştirilmelidir.
- Yolculuk boyunca özellikle 3-4 saatte bir ve saat değişikliği zonlarında glukoz ölçülmeli; glisemi 120-180 mg/dL düzeyinde tutulacak biçimde tedavi sürdürülmelidir.

18.8.1. | İNSÜLİN KULLANAN DİYABETLİLERDE YOLCULUK

1. Genellikle kuzeyden güneye (veya tersine) gidildiğinde saat farkı olmayacağından öğün ve insülin enjeksiyon zamanlarında büyük değişiklik olmayacaktır.
2. Batıya uçuşlarda gün uzayacağından
 - Uçuş öncesi: Normal doz uygulanır.
 - Uçuşta: Süre 8 saatten uzun ise ek insülin yapılır.
 - Varışta: Sonraki doz, yeni lokal zamanda planlanmış saate uygun olarak aynen yapılır.
3. Doğuya uçuşlarda gün kısılacağından
 - Uçuş öncesi: Normal doz azaltılarak uygulanır.
 - Uçuşta: Glukoz ölçülür, gerekirse ek insülin yapılabilir.
 - Varışta: Sonraki doz, yeni lokal zamanda planlanmış saate uygun olarak aynen yapılır.

18.8.2. | İNSÜLİN KULLANMAYAN DİYABETLİLERDE YOLCULUK

Bu hastalara uzun süren seyahatlerde kısa etkili ilaçlar (DPP4-İ, GLN, vb.) önerilmelidir.

TEMĐ ÖNERİLERİ

Diyabetli kişi;

1. Özellikle insülin kullanıyorsa, yanında mutlaka diyabet tanıtım kartını taşımalıdır.
2. Hazırlayacağı seyahat çantasında yedeği de olacak şekilde antidiyabetik ilaçları, insülin, insülin kalemi veya enjektör ve kalem uçları, insülin için soğutucu, glukometre, yeteri miktarda lanset ve glukoz ölçüm çubukları ile yedek pil bulundurmalıdır.
3. Yanına yeterli miktarda şekersiz sıvı ve su almalı; çantasında, özellikle hipoglisemi halinde kullanmak üzere meyve suyu, kesme şeker veya glukoz tabletleri ve bisküvi bulundurmalıdır.
4. Bavullarının kaybolma ihtimalini göz önünde bulundurarak diyabet çantasını yanına almalıdır.
5. Uzun uçuşlarda insülin uygulama şeması gerekli şekilde düzenlenmelidir.
6. Yolculuk boyunca 3-4 saatte bir glukoz ölçülmelidir.

18.9. | DİYABET VE ENFEKSİYON

Diyabetli bireylerde enfeksiyonlar ve enfeksiyon ilişkili komplikasyonlar diyabet olmayanlara göre daha sık görölmektedir. Diyabetli hastalarda enfeksiyonun seyrini etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bunlardan başlıcaları diyabetin süresi, komplikasyonların varlığı ve şiddeti, glisemik regülasyon durumu ve eşlik eden yandaş hastalıklardır.

Diyabette enfeksiyona yatkınlık ve diyabetin spesifik immunolojik defektlere neden olup olmadığı tartışılan bir konudur. Hiperglisemi sonucu oluşan ileri glikasyon son ürünlerinin polimorfonükleer lökositlerin kemotaksis, fagositoz, opsonizasyon ve bakterisidal aktivite gibi antimikrobiyal özelliklerini azalttığı düşünülmektedir. Diyabetli hastalarda monositlerin sayılarında, mikroorganizmaların tanınmasını sağlayan reseptör aktivitelerinde, kemotaksis ve fagositoz fonksiyonlarında azalma, inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Hücrel immünite ile ilişkili olarak diyabetli bireylerdeki T ve B lenfosit düzeylerinin ve fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediği konusunda fikir birliği bulunmasa da yardımcı (helper) ve baskılayıcı (supressor) T (CD4/CD8) lenfositlerin oranının bozulduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Diyabetli bireylerde görölen vasküler problemler, mikrovasküler dolaşımdaki anormallikler, doku perfüzyonunu bozarak enfeksiyonun yerleşimini kolaylaştırıp tedavi edilmesini zorlaştırabilir. Periferik sensöriyel ve otonom nöropati ve deri ve mukozalarda bakteriyel ya da fungal kolonizasyon diyabetli bireylerde enfeksiyon riskini artıran diğer faktörlerdir.

Diyabette bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon sıklıkları artmıştır. Diyabetli bireylerde sık görölen başlıca enfeksiyonlar ve etkiledikleri sistemler Tablo 18.4 'te gösterilmiştir.

TABLO 18.4. Diyabetlilerde görülen başlıca enfeksiyonlar ve etkilenen sistemler

Etkilenen sistem	Enfeksiyon	Etkilenen sistem	Enfeksiyon
Solunum sistemi enfeksiyonları	Pnömoni	Gastrointestinal sistem enfeksiyonları	Helicobakter pilori gastriti
	İnfluenza		Oral ve özefagial kandidiyazis
	COVID-19 (SARS-CoV-2)		Amfizematöz kolesistit
	Tüberküloz		Hepatit B ve C
Üriner sistem enfeksiyonları	Aseptomatik bakteriüri	Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları	Enterovirüs
	Fungal sistit		Ayak enfeksiyonları
	Amfizematöz sistit		Nekrotizan fasiit
	Bakteriyel piyelonefrit		Fournier gangreni
	Perinefrik abse		İnvaziv eksternal otit
Diğer enfeksiyonlar	AIDS (HIV)	Baş boyun enfeksiyonları	Rinoserebral mukormikoz

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019, SARS-CoV-2: Şiddetli akut respiratuvar sendrom-koronavirüs-2, AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome: Kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu, HIV: Human immunodeficiency virüs

18.9.1. | DİYABET VE COVID-19

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemi süreci Aralık 2019’da Çin’de başlayıp Mart 2020’den itibaren ülkemizi de etkilemiştir. Hastalığa neden olan “severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)” koronavirüs ailesinden tek iplikçikli bir RNA virüsüdür.

Günümüzde COVID-19 pandemi olmaktan çıksa da yeni vakalar görülmeye devam etmekte ve diyabetli bireyler de bu durumdan etkilenmektedir.

Birçok enfeksiyonda olduğu gibi diyabetlilerde COVID-19 enfeksiyonunun daha şiddetli seyretmesinin başlıca nedenleri:

- Kronik hiperglisemi ve insülin direncine bağlı kronik inflamasyon
- Hücresel bağlanmaya eğilim (daha fazla virüsün hücreye daha kolay girmesi)
- T hücre fonksiyonlarında bozulma
- Viral temizlenmede azalma
- Hiperinflamasyon ve sitokin fırtınasına meyildir.

Diyabetli bireylerin COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riskinde artış olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Ancak, diyabetli bireyde COVID-19 enfeksiyonu daha ciddi seyretmekte olup hospitalizasyon ihtiyacı ve mortalite diyabetli olmayanlara göre daha fazladır.

Diyabetli bireylerde diyabetin tipinden çok yaş, metabolik kontrol düzeyi ve eşlik eden hastalıklar COVID-19’un seyrini etkilemektedir.

Bilinen diyabeti olmayan kişilerde COVID-19 enfeksiyonu artmış insülin direnci ve nonotoimmün insülitis mekanizmaları ile hiperglisemiye neden olabilir. COVID-19 saptanan hastalar yeni diyabet gelişimi açısından değerlendirilmeli, DKA veya ciddi hiperglisemi ile prezente olmuşlarsa enfeksiyon tedavisi sonrası otoimmün diyabet için antikolar bakılarak araştırılmalıdır.

18.9.2. | COVID-19 TANILI DİYABET HASTALARINDA YÖNETİM

Diyabetli hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu geliştiğinde düzensiz beslenme, azalmış fizik aktivite, diyabetin medikal tedavisinde aksama, enfeksiyon ve stresin yarattığı kontrinsülinler etkiler ve enfeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar diyabet regülasyonunu zorlaştırabilir.

COVID-19 testi pozitif olup semptomları hafif veya asemptomatik olan diyabetli bireyler evde izlenir. Evde izlemede hidrasyon, parasetamol, buhar tedavisi ve sık kapiller glukoz ölçümü önerilmelidir. Özellikle tip 1 diyabette sık kapiller glukoz ve idrar keton ölçümü daha dinamik insülin dozu değişimi yapabilmek için önemlidir. Diyabetli bireyler mevcut antidiyabetik tedavilerine bu süreçte düzenli olarak devam etmelidir, oral antidiyabetik ilaçların kesilmesi gerekli değildir. Metformin ile laktik asidoz riski, SU ve glinidler ile hipoglisemi riski açısından dikkatli olunmalıdır. Dehidratasyon durumlarında sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2 İ) riskli olabilir. Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4 İ) genelde iyi tolere edilirler. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör analoglarının (GLP-1 RA) anoreksi, kilo kaybı, bulantı, kusma gibi yan etkilerinin enfeksiyon semptomları ile karışabileceği akılda tutulmalıdır. Takip sırasında semptomlarda ilerleme, dehidratasyon riski, karaciğer yetersizliği, böbrek yetersizliği, genel durum bozukluğu gelişirse hastanın hospitalize edilmesi ve insüline geçilmesi düşünülmelidir.

COVID-19 kliniği ağır ve ciddi olan diyabetli bireylerin yönetimi diğer kritik hastalık durumlarında önerilenden farklı değildir. COVID-19 hastalarında insülin direnci geliştiği için insülin ihtiyacında artış olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, ağır ve ciddi hastalarda eşlik eden komorbiditeler ve bozulan hemodinami nedeniyle insülin kullanmak daha güvenlidir. Başvurusu sırasında insülin kullanan hastaların klinik durumlarına göre insülin tedavi rejimi düzenlenmelidir. Hasta taburcu olurken değerlendirilip, uygunsa enfeksiyon öncesi kullanılan antihiperglisemik ilaçlarına veya insülin dozlarına dönülebilir.

COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde kullanılan antiviral ajanların olası yan etkileri diyabetli hastada yakından takip edilmelidir.

18.9.3. | DİYABET HASTALARINDA COVID-19 AŞILARI

Günümüzde COVID-19 enfeksiyonun önlenmesi ve şiddetinin azaltılması için kullanılmakta olan en etkili yöntem aşılama. Diyabet hastalarının COVID-19 enfeksiyonu için riskli gruplardan birisi olması nedeni ile tüm diyabet hastalarının COVID-19 aşısını olması gerekmektedir. COVID-19 aşılarının bilinen en sık yan etkileri enjeksiyon bölgesinde ağrı ve şişlik, halsizlik, ateş yüksekliği, miyalji ve baş ağrısıdır. Diyabet hastalarında bu yan etkilerin görülme sıklığı sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur. Aşı sonrasında oluşabilecek lokal ya da sistemik immun reaksiyonlar glisemi düzeylerini artırabilmektedir. Bu nedenle aşılama sonrasında diyabet hastalarında daha sık aralıklarla kapiller glisemi takibinin yapılması faydalı olabilir.

TEMD ÖNERİLERİ

- Diyabette bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon sıklıkları artmıştır.
- COVID-19 sırasında ya da sonrasında yeni başlayan diyabet vakaları, yakın takip edilmelidir (B).
- COVID-19 saptanan diyabetlilerde glisemik hedefler sağlanmalıdır (B).
- Asemptomatik ya da hafif semptomlu SARS-CoV-2 ile enfekte diyabetli kişilerde antidiyabetik tedavilerin değiştirilmesi gerekli değildir (B).
- Diyabetli bireyler COVID-19'un uzun vadede gelişebilecek olası komplikasyonları yönünden takip edilmelidir (E).
- Diyabetli kişilere SARS-CoV-2 aşılı önerilmelidir (B).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024; 47 (Supplement_1): S52–S76. <https://doi.org/10.2337/dc24-S004>
2. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;S2213-8587(20)30152-2.
3. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;1-16.
4. Caruso P, Longo M, Esposito K, et al. Type 1 diabetes triggered by covid-19 pandemic: A potential outbreak? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108219.
5. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16 Suppl 1(Suppl1):S27-36. doi: 10.4103/2230-8210.94253.
6. Chávez-Reyes J, Escárcega-González CE, Chavira-Suárez E, et al. Susceptibility for Some Infectious Diseases in Patients With Diabetes: The Key Role of Glycemia. *Front Public Health.* 2021;9:559595. doi: 10.3389/fpubh.2021.559595.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513.
8. Demirci I, Haymana C, Tasci I, et al. Higher rate of COVID-19 mortality in patients with type 1 than type 2 diabetes: a nationwide study. *Endokrynol Pol.* 2022;73(1):87-95. doi: 10.5603/EP.a2022.0008
9. Emral R, Haymana C, Demirci I, et al. Lower COVID-19 Mortality in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Taking Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: Results from a Turkish Nationwide Study. *Diabetes Ther.* 2021;12(11):2857-70. doi: 10.1007/s13300-021-01133-8.
10. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):211–212.
11. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia.* 2020;63(8):1440-1452. doi: 10.1007/s00125-020-05164-x
12. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine.* 2020;68(1):2-5. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5.
13. Sonmez A, Demirci I, Haymana C, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with type 2 diabetes in Turkey: A nationwide study (TurCoviDia). *J Diabetes.* 2021;13(7):585-595. doi: 10.1111/1753-0407.13171.

18.10. | DİYABETLİLERDE AŞI UYGULAMALARI

ADA, WHO, Amerikan İmmünizasyon Danışma Kurulu (The Centers for Disease Control and Prevention's Advisory Committee on Immunization Practices '<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/>) gibi uluslararası otoriteler tüm diyabetli hastalarda influenza, hepatit B ve pnömokok aşılı yapılmasını önermektedirler.

Ülkemizdeki uygulamalar için 2019 yılında TEMD, Türkiye Diyabet Vakfı, Türk Diyabet Cemiyeti ve Diyabet Hemşireliği derneği ortak çalışmayla "Diyabetik Birey Aşılama Rehberi" yayınlamıştır.

Bu bölümde erişkin aşılama programındaki diyabete özgü farklılıklar ve özellikler anlatılmıştır.

18.10.1. | MEVSİMSSEL GRİP (İNFLUENZA) AŞISI

Altı aylıktan itibaren, tüm diyabetlilere yılda bir grip aşısı yapılmalıdır. Grip aşısının koruyuculuğu, özellikle yaşlılarda daha kısa (6-8 ay) sürmektedir.

- Ülkemizde mevcut grip aşuları trivalan ve kuadrivalan inaktive aşılardır. Trivalan aşılar iki influenza A suşu ve bir influenza B suşuna karşı koruyucu iken kuadrivalan aşılar trivalan aşıya ek olarak bir tane daha influenza B suşuna karşı koruyuculuk içermektedir. Bu nedenle tercih edilebilir.
- Aşının koruyucu etkisi uygulamadan 1-2 hafta sonra başlar ve sağlıklı erişkinlerde koruyuculuk 6-8 ay veya daha uzun sürer. Yaşlılarda ve bağıışıklığı baskılanmış kişilerde bu süre daha kısa olup 100 güne kadar düşebilir.
- Ülkemizde grip mevsiminin Kasım-Aralık aylarında başlayıp Nisan-Mayıs aylarına kadar sürdüğü dikkate alındığında, aşı uygulamalarının Ekim-Kasım ayında başlatılması mantıklı görünmektedir.
- Diyabetli bireylerin intranasal uygulanan canlı atenüe grip aşılarını kullanmamaları önerilmektedir.

18.10.2. | PNÖMOKOK AŞISI

Klinik kullanımda iki çeşit pnömokok aşısı bulunmaktadır. Bunlar pürifiye kapsüller polisakkaritlerden oluşan polisakkarit aşı (PPSV) ve bir proteine kovalent olarak bağlı kapsüller polisakkaritlerden oluşan konjuge aşıdır (PCV). Polisakkarit aşı T lenfositte bağıışık hafıza oluşturmazken, konjuge aşı oluşturabilir. Konjuge aşılar PCV 13, PCV 15 ve PCV 20 aşılardır. Erişkinlerde PCV13 ve PCV15 aşılardan biri uygulanmışsa polisakkarit aşının yapılması da önerilir. Buna karşın PCV20 valanlı aşı uygulanmışsa polisakkarit aşı yapılması gerekmez, tek başına uygulanması yeterlidir.

Pnömokok enfeksiyonlarından ve pnömokokal pnömoniden korunmak için ülkemizde iki çeşit pnömokok aşısı (13 valanlı konjuge pnömokok aşısı: PCV13 ve 23 valanlı pnömokok polisakkarid aşı: PPSV23) kullanılmaktadır.

- Çocukluk çağında PCV13 yapılmaktadır.
- 19-64 yaş aralığında dual aşılama ile daha güçlü koruma sağlanabileceği için önce PCV13, en az 1 yıl sonra PPSV23 yapılması önerilir. Sadece tek aşı uygulama imkânı varsa PPSV23 seçilir ya da hangi aşı varsa o yapılabilir.
- 65 yaş ve üzerindeki hastalarda önce PCV13, 1 yıl sonra PPSV23 yapılır. Hasta bu aşuları 65 yaş öncesinde olmuş ve PPSV23 uygulamasının üzerinden 5 yıl veya daha fazla zaman geçmişse PPSV23 aşısı tekrarlanır.

18.10.3. | HEPATİT B AŞISI

Daha önce aşılanmamış olan, 19-59 yaş aralığındaki diyabetlilere 3 doz hepatit B aşısı (HBV) yapılmalıdır. Daha önce aşılanmamış olan 59 yaşından büyük diyabetlilerde aşının koruyuculuğu daha düşük olmakla birlikte, 3 doz HBV aşısı yapılabilir.

18.10.4. | DİĞER AŞILAR

- **Tetanoz toksoid ve azaltılmış difteroid toksoid aşısı (Td) ve Tetanoz toksoid ve azaltılmış difteroid toksoid aşısı- aellüler boğmaca ile beraber (Tdap):** Tetanoz ve

difteriye karşı önceden tam bağıışıklığı olan tüm yetişkin diyabetli hastalarda her 10 yılda bir Td veya Tdap aşısı önerilir. Daha önce tetanoz ve difteri aşısı olmayan yetişkinlere birbirini takiben belli aralıklarla üç aşı yapılmalıdır (en az bir Tdap; diğer ikisi Td veya Tdap aşısı olabilir). Tercih edilen program, bir Tdap aşısı dozu, ardından dört hafta sonra bir Td veya Tdap aşısı dozu ve 6 ila 12 ay sonra başka bir Td veya Tdap aşısı dozudur.

- **COVID-19 (SARS-CoV-2) aşısı:** COVID-19 aşısı alt birim aşısı (subünit aşısı), viral vektör aşısı, nükleik asit aşısı gibi farklı teknolojilerle üretilmektedir. Veriler, COVID-19 aşısının diyabetli bireylerde koruyucu olduğunu göstermektedir.
- **Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) aşısı:** 2023 yılında FDA, 60 yaş ve üzeri bireylerde RSV'nin neden olduğu alt solunum yolu hastalığının önlenmesi için bir rekombinant solunum sinsityal virüs aşısını onaylamıştır. Diyabet gibi kronik hastalığı olan 60 yaş üstü yetişkinler için tek doz RSV aşısı önerilmektedir.
- **Herpes zoster aşısı:** 2023 yılında ülkemizde yayınlanan 'Erişkin bağıışıklama rehberi' de dahil olmak üzere farklı kılavuzlar 50 yaş ve üzeri diyabetli bireylere 2-6 ay ara ile iki doz rekombinan herpes zoster aşısı (RZV) yapılmasını tavsiye etmektedir. İki doz arası süre dört haftadan az olmamalıdır. Zoster aşısı uygulanmadan önce suçüçeğı bağıışıklığı belirlemek için serolojik testlerin yapılmasına gerek yoktur.
- Endemik bölgelere seyahat edecek diyabetliler, gidecekleri bölgeye özgü aşısını yaptırmalıdır.
- Diyabetlilerde diğer tüm aşılar rutin programa göre uygulanmalıdır.

Konu ile ilgili TEMD görüşü aşağıda özetlenmiştir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Çocukluk çağındaki tip 1 diyabetlilerin rutin aşılama programı sürdürülmelidir (D).
2. Diyabetli bireylerde influenza ve özellikle pnömoni enfeksiyonlarına bağılı komplikasyon riski ve mortalite yüksektir (C).
3. Diyabetli bireylerde influenza ile ilişkili komplikasyonların riskini azaltmak için her yıl (tercihen Ekim-Kasım ayının başında) influenza aşısı yapılmalıdır (B).
4. Diyabetli bireyler de en az diğer kronik hastalıkları olan hastalar kadar pnömokok enfeksiyonlarına yatkındırlar. Bu sebeple aşılanmaları gereklidir (D).
 - 19-64 yaş tüm diyabetlilere, 23 valanlı polisakkarid pnömokok aşısı (PPSV23) uygulanmalıdır, daha güçlü koruma sağlamak amacı ile dual aşılama tercih ediliyorsa önce PCV13, en az 1 yıl sonra PPSV23 önerilir (D).
 - 65 yaş ve üzerinde, önce bir doz PCV13 ve bir yıl sonra bir doz PPSV23 yapılmalıdır. Eğer hasta bu aşısı 65 yaş öncesinde olmuş ve PPSV23 uygulamasının üzerinden 5 yıl geçmişse PPSV23 aşısının tekrarlanması önerilmektedir (D).
 - İmmun baskılanma durumlarında; nefrotik sendrom, kronik böbrek yetersizliği veya transplantasyonlu hastalarda pnömokok aşısı tekrarlanmalıdır (D).
5. Daha önce aşılanmamış olan, 19-59 yaş aralığındaki tüm diyabetlilere HBV aşısı yapılmalıdır (B).
 - 60 yaş ve üzeri diyabetlilerde de HBV aşısı yapılması düşünülebilir.
6. Tüm diyabetli bireylere COVID-19, 60 yaş ve üzeri diyabetli bireylere RSV, 50 yaş ve üzeri diyabetli bireylere RZV aşısı önerilmelidir (D).
7. Toplumsal tüm koruma ve eradikasyon programlarına diyabetli kişiler de dahil edilmelidir (D).
8. Endemik bölgelere seyahat edecek diyabetlilere, gidilecek bölgeye göre gerekli aşılanmanın yapılması önerilir (D).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Influenza and pneumococcal immunization in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl.1):S111-S113.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024; 47 [Supplement_1]: S52-S76. <https://doi.org/10.2337/dc24-S004>
3. Bolan G, Broome CV, Facklam RR, et al. Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. *Ann Intern Med* 1986;104:1-6.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes type 1 and type 2 and adult vaccination. <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/diabetes.html>. Erişim Tarihi: 9 Nisan 2019.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP-2018). *MMWR* 2018.
6. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Influenza, pneumococcal, hepatitis B and herpes zoster vaccinations. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl. 1):S142-S144.
7. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect* 1997;119:335-341.
8. Diyabetik birey aşılama rehberi. Türkiye Diyabet Vakfı, Türk Diyabet Cemiyeti, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği ve Diyabet Hemsireliği derneği ortak raporu, 2019
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Pneumococcal disease recommended vaccinations. <https://vaccineschedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1>. Erişim Tarihi: 9 Nisan 2019.
10. Heymann AD, Shapiro Y, Chodick G, et al. Reduced hospitalizations and death associated with influenza vaccination among patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2581-2584.
11. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu 2023, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2023, e-ISBN: 978-605-4488-91-9.

18.11. | DİYABET VE DOĞAL AFET DURUMLARI

Konu ile ilgili TEMD yaklaşımı aşağıda özetlenmiştir (D).

TEMD ÖNERİLERİ

1. Deprem, sel gibi doğal afet durumlarında, diyabetli kişilerin hipoglisemi ve hiperglisemik acil durumlarında (DKA, HHD) kullanılmak üzere, bir 'Acil Durum Çantası' hazırlanıp içindekilerin miktarları ve son kullanım tarihleri açısından yılda en az iki kez kontrol edilerek saklanması gerekir (D).
2. Ülkemizin, bir deprem ülkesi olduğu göz önüne alınarak kreşler, okullar, huzur evleri ve özellikle diyabetli kişilerin çalıştığı tüm kurumların revirlerinde böyle bir çantanın bulundurulması şart koşulmalıdır (D).
3. Kurumların acil durum çantasında yeteri kadar insülin (kısa ve uzun etkili insülin) flakonları, insülin enjektörleri, glukagon ampul, glukometre ve kan glukozu ölçüm stripleri, idrarda keton bakmak için stripler, i.v. solüsyonlar (%10 dekstroz, %0,9 NaCl vb.) ve başlıca OAD grubu ilaçlar (SU, metformin vb) bulunmalıdır (D).
4. Aynı şekilde, diyabetli kişiler ve bakmakla yükümlü yakınları tarafından da halen kullandıkları ilaç ve insülinlerle birlikte, hipo ve hiperglisemik acil durumlarda kullanılmak üzere küçük bir 'Acil Durum Çantası' hazırlanmalı ve tüm ev halkının bildiği bir yerde muhafaza edilmelidir (D).

18.12. | DİYABET VE DİNİ GÖREVLER

18.12.1. | HAC GÖREVI

Diyabetlilerin seyahatlerde uyması gereken genel kurallar hac için de geçerlidir. Bu konudaki TEMD görüşü aşağıda özetlenmiştir (D).

Hac esnasında artmış fizik aktivite, değişen beslenme koşulları, hava sıcaklığının yüksek olması gibi nedenlerle oluşabilecek hipoglisemi, hiperglisemi, DKA, HHD, dehidratasyon, diyabetik ayak yarası, enfeksiyonlar (pnömoni, gastroenterit, vb) ve akut kalp sorunları bakımından dikkatli olunmalıdır.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Yaşlı ve komplikasyonları olan diyabetlilerin hacca gitmeden önce durumlarını kendilerini izleyen hekim ile görüşmeleri ve sağlık kontrollerini yaptırmaları gereklidir.
2. Hac görevini yerine getirecek kişilerin diyabetliler için önerilen aşılama yapılmaları sağlanmalıdır.
3. Tüm diyabetliler hac görevi sırasında SMBG sıklığını artırmalıdır.
4. Özellikle yaz mevsimine rastlayan dönemlerde sıcak ortamlarda bulunmak insülin kullanan diyabetlilerde beklenmedik hipoglisemilere neden olabilir. Bu sebeple hastaların yanlarında seker, meyve suyu vb bulundurmaları sağlanmalıdır.
5. Sıvı alımı artırılmalı, ayrıca direkt güneş ışınlarına maruz kalmaktan sakınılmalıdır.
6. Hac görevini yerine getirirken fiziksel aktiviteleri artacağı için diyabetli hastaların hipoglisemi riskine karşı uyarılmaları, gerekirse insülin/OAD doz ayarlamaları yapmaları ve saat farkına dikkat etmeleri gerekir.
7. Kalabalık ortamda yapılan toplu ibadetler sırasında (örneğin tavaf) dini kurallara uygun hafif, güvenli ve aynı zamanda hijyenik ayakkabı veya patik giyilmesi sağlanmalı, travma ve enfeksiyon riskini artırabileceği için çıplak ayakla dolaşılmasından veya terlik giyilmesinden kaçınılmalıdır.

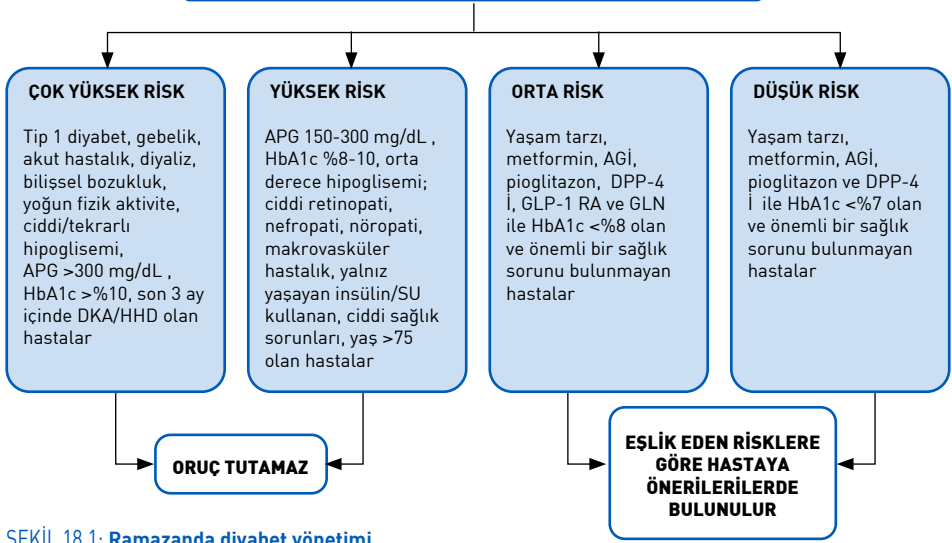
18.12.2. | DİYABET VE ORUÇ

Tüm dünya dinlerinin paylaştığı bir yükümlülük olan oruç nedeniyle aç kalınan sürenin diğer günlere nazaran daha uzun olması, yemek yeme saatlerinin değişmesi ve uyku düzenindeki değişiklikler sirkadyen ritimde değişikliklerle sonuçlanmaktadır. Oruç tutan diyabetli kişiler, adrenalin, noradrenalin ve kortizol hormonlarının yükselmesine bağlı olarak hiperglisemi, DKA, dehidratasyon ve tromboz gibi büyük risklerle karşı karşıya kalmakta ve oruç öncesi döneme göre ciddi hipoglisemiler yaşayabilmektedir. Epidemiology of Diabetes and Ramadan (EPIDIAR) çalışması, ramazan ayında oruç tutan tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda ramazan öncesi periyoda göre, ciddi hipoglisemi görülme sıklığının arttığını göstermiştir. Bu nedenle diyabet ve oruç konusu yorumlanırken öncelikle şu dikkate alınmalıdır; hekim diyabetli bir hastayı oruca teşvik etmeyi amaçlamaz, ibadetini yerine getirmekte ısrarlı olan kişinin sağlığı ile ilişkili zarar görmesini engellemeyi hedefler.

Kötü glisemik kontrolü olan ve çoklu insülin tedavisi alan hastalar yüksek risk altındadır. Amerikan Diyabet Derneği önerilerine göre, diyabetli bireylerde belirli klinik durumların varlığında oruç tutulması önerilmemektedir. Bu durumlar arasında diyabetle birlikte gebelik, hipoglisemi farkındalığının bozulmuş olması, ileri evre böbrek yetmezliği (özellikle eGFR <30 mL/dk), stabil olmayan makrovasküler hastalık, kognitif bozukluk ve ileri frajilite yer almaktadır. Bu nedenle sağlık profesyonelleri, ramazan ayında oruç tutan hastalarda diyabetle ilişkili komplikasyonların yönetilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmalar, sağlık profesyonelleri tarafından verilen yapılandırılmış eğitim ve danışmanlığın, tip 2 diyabetli kişilerde ramazan ayında oruç tutmayla ilişkili komplikasyonları önlemede önemli olduğunu göstermiştir. Ramazan öncesi beslenme, fiziksel aktivite ve glukoz düşürücü ilaçların yönetimi konusunda uygun tavsiyelerin verilmesi tip 2 diyabet hastalarının ramazan ayı boyunca daha güvenli bir şekilde oruç tutmalarını sağlayacaktır.

TEMD risk değerlendirme önerileri Şekil 18.1’de özetlenmiştir (D).

Ramazandan 4-8 hafta önce risk değerlendirmesi



ŞEKİL 18.1: Ramazanda diyabet yönetimi

[APG: Açlık plazma glukozu, HbA1c: Glükozile hemoglobin HbA1c, DKA: Diyabetik ketoasidoz, HHD: Hiperglisemik hiperozmolar durum, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü, DPP-4 İ: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, GLP-1 RA: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogu]

Durum değerlendirmesi ve tedavi düzenlemeleri

Oruç tutmayı planlayan diyabetli hastalar ramazandan 4-8 hafta önce durum değerlendirmesi için doktora başvurmalı ve risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Ramazana 4-8 haftadan daha kısa süre kaldığında yapılan tedavi değişiklikleri orucun ilk günlerinde sorun yaratabileceğinden önerilmez.

- Metformin, pioglitazon, AGİ ve DPP4-İ kullananlarda kan glukozu regüle ise, dehidratasyona meyil yaratan eşlik eden hastalık yoksa, hastanın mikro/makrovasküler hastalıklara ilişkin değerlendirmesi yapılmışsa oruç genellikle iyi tolere edilir.
- Metformin günde 3 doz alınıyorsa 2 doza geçilir. Metformin kullanan ve glisemik kontrolü iyi olan tip 2 diyabet hastalarında hipoglisemi riskinin minimum düzeyde olduğu ve hastaların ramazan orucunu güvenli bir şekilde tutabilecekleri bildirilmiştir. Hiperglisemiyi önlemeye yönelik olarak metformin için hastaya uygun doz ayarlaması yapılabilir.
- DPP-4 İ'lerinin ramazanda kullanımı genellikle güvenli olarak değerlendirilmektedir. STEADFAST çalışmasında tip 2 diyabetli bireylerde vildagliptinin ramazan boyunca kullanımında hipoglisemi riski düşük bulunmuştur.
- GLP-1 RA kullanımı kan glukoz regülasyonu açısından yararlı olsa da ilacın gastrointestinal yan etki ihtimali nedeni ile oruç dönemi başlamadan en az 4-8 hafta önce başlaması gerekir.
- Diüretik kullananlarda ve yaşlılarda SGLT2 İ kullanımı durumunda oruç tutulması hipovolemi ihtimali nedeni ile riskli olabilir, önerilmemelidir. Hipovolemi riski olmayan hastalarda ise SGLT2 İ tedavisi planlanıyorsa ramazandan 4-8 hafta önce başlanıp aradaki dönemde hasta iyi izlenmelidir.

- Sabah veya sahurda alınan SU grubu ilaçlar akşam-iftar öncesi hipoglisemiye neden olabileceğinden alternatif tedaviye geçilmelidir. Yüksek doz çoklu ilaç kullanımı ile regülasyon sağlanmışsa SU kullanan hastanın oruç tutması daha yüksek risk getirecektir, önerilmez. Düşük dozla kan glukozu regüle ise SU alımını iftar saatine kaydırmak çözüm sağlayabilir. Yapılan bir metaanalizde SU 'ler içinde gliklazidin ramazanda kullanımının hipoglisemi yönünden diğer SU 'lere göre kısmen daha güvenli olabileceği sonucuna varılmıştır ancak genel olarak SU kullanımı konusunda çekinceler bulunmaktadır.
- Glinidlerin etki süresinin kısa olması hipoglisemi riskini azaltabilir. Sahur ve iftarda alınarak kullanılabilir.
- Uzun etkili tek doz insülin kullananlarda oruç tutulabileceğine dair öneriler varsa da insülin endikasyonu olan hastanın genel riskleri dikkate alındığında bu hastaların oruç tutmaması daha uygundur. Hasta ısrar ediyorsa insülin uygulaması pik etkinin gün içinde olmayacağı bir saate (iftar gibi) çekilebilir. Günde 1 kez verilen bazal insülinin ramazandan önceki uygulanan dozunun %20 azaltılarak verilmesi önerilen yaklaşımdır.
- Çoklu insülin kullanımında öğün öncesi dozlarda değişiklikler yapılarak uygulama TEMD tarafından riskli bulunmakta ve tavsiye edilmemektedir.

Hastalar aşağıdaki konularda bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır;

- Oruç kan glukoz regülasyonu bozabilir, bu nedente düzenli ve her zamankinden daha sık glukoz takibi yapılmalıdır.
- Hipoglisemi hissi olduğu taktirde hemen parmak ucu glukoz ölçümü yapılmalıdır. Semptomlara eşlik eden düşük (<70 mg/dL) glukoz düzeyi bulunursa oruca devam etmek hayati risk getirebilir.
- İftar sonrası birden bire büyük volümlü gıda almak yerine öğünler bölünerek tüketilmeli, yeterince sıvı alınmalıdır.
- Ramazan bayramında da geleneksel yüksek karbonhidratlı beslenme ortamında diyabetlilerin dikkatli olması gerekir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Oruç tutmayı planlayan diyabetli hasta, ramazandan 4-8 hafta önce doktor tarafından değerlendirilmelidir. Önce hangi risk grubuna girdiği belirlenir ve buna göre önerilerde bulunulur (D).
2. Çok yüksek ve yüksek risk gurubundaki hastalar oruç tutmamalıdır. Bu hastalar durumun önemi hakkında yeterince bilgilendirilmelidir (D).
3. Orta riskli olan hastaların oruç tutmasında sakınca olabilir, bu risk grubundaki hastalar bilgilendirilmeli ve eğer oruç tutmak için ısrar ederlerse SMBG sıklığını artırmaları, önerilere riayet etmeleri bildirilmeli, gerekiyorsa tedavi düzenlemeleri yapılmalıdır. Düşük riskli hastalar genellikle orucu iyi tolere ederler (D).
4. Ramazanda, kalori ve sıvı alımı dengesinin sağlanmasının yanı sıra ortaya çıkabilecek olası komplikasyonlar konusunda hasta eğitimine çok önem verilmelidir (D).
5. Oruç sonrası Ramazan Bayramı süresince hiperglisemi atakları açısından hastanın uyarılması ve glukoz takibi gerekir (D).
6. Ramazan bittikten sonra tekrar ramazan öncesi tedavi rejimine dönülür (D).

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S77-S110. doi: 10.2337/dc24-S005. Erratum in: Diabetes Care. 2024 Apr 1;47(4):761-762.
2. Bakiner O, Ertorer ME, Bozkirli E, Tutuncu NB, Demirag NG. Repaglinide plus single-dose insulin glargine: a safe regimen for low-risk type 2 diabetic patients who insist on fasting in Ramadan. Acta Diabetol. 2009;46(1):63-65. doi: 10.1007/s00592-008-0062-7.
3. Hassanein M, Abdallah K, Schweizer A. A double-blind, randomized trial, including frequent patient-physician contacts and Ramadan-focused advice, assessing vildagliptin and gliclazide in patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: the STEADFAST study. Vasc Health Risk Manag. 2014;10:319-326. doi: 10.2147/VHRM.S64038.
4. Hassanein M, Al-Arouj M, Hamdy O, et al. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines. Diabetes Res Clin Pract. 2017;126:303-316.
5. Hassanein M, Buyukbese MA, Malek R, Pilorget V, Naqvi M, Berthou B, Shaltout I, Kumar Sahay R. Real-world safety and effectiveness of insulin glargine 300 U/mL in participants with type 2 diabetes who fast during Ramadan: The observational ORION study. Diabetes Res Clin Pract. 2020;166:108189. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108189.
6. Ibrahim M, Abdelaziz SI, Abu Almagd M, et al. Recommendations for management of diabetes and its complications during Hajj (Muslim pilgrimage). BMJ Open Diabetes Res Care. 2018;6(1):e000574.
7. Ibrahim M, Davies MJ, Ahmad E, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying the principles of the ADA/EASD consensus. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e001248
8. Salti I, Bénard E, Detournay B, et al, on behalf of the EPIDIAR Study Group; A Population-Based Study of Diabetes and Its Characteristics During the Fasting Month of Ramadan in 13 Countries: Results of the Epidemiology of Diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. Diabetes Care 2004; 27 (10): 2306-2311. https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2306
9. Shiju R, Akhil A, Thankachan S, Tuomilehto J, Al Arouj M, Bennakhi A. Safety Assessment of Glucose-Lowering Drugs and Importance of Structured Education during Ramadan: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Diabetes Res. 2022;2022:3846253. doi: 10.1155/2022/3846253.

18.13. | ÖZEL KOŞULLARDA YAŞAYAN KİŞİLERDE DİYABET BAKIMI

18.13.1. | YETİŞTİRME YURLARI VE HUZUR EVLERİNDE YAŞAYAN VEYA CEZA VE TUTUK EVLERİNDE ZORUNLU İKAMET EDEN DİYABETLİLER

Yetiştirme yurtlarında veya huzur evlerinde yaşayan diyabetli bireyler ile ceza ve tutuk evlerinde zorunlu olarak ikamet eden diyabetlilerin bakım ve tedavisi için TEMD görüşü ve önerileri aşağıda özetlenmiştir (D).

TEMD ÖNERİLERİ

1. Kuruma (ceza/tutuk evi, yetiştirme yurdu veya huzur evine) gelen diyabetli bireyin tıbbi özgeçmişi ilgili hekim ya da hemşire tarafından sorgulanmalı ve vakit geçirmeden fizik muayenesi yapılmalıdır (D).
2. İnsülin kullanan hastalar kuruma ilk geldiklerinde, 1-2 sa. içinde glisemi düzeyleri ölçülmelidir.
3. Hastaların TBT ve ilaç tedavileri kesintisiz olarak sürdürülmeli, özellikle insülin-yemek zamanlaması değiştirilmemeli, ara öğünler temin edilmeli ve fiziksel aktivite olanakları sağlanmalıdır (D).
4. Kurum personeline hipo ve hiperglisemi belirtileri ve tedavisi anlatılmalı, gerektiğinde glukagon enjeksiyonu yapması öğretilmelidir (D).
5. Hastanın PG düzeyi <50 mg/dL veya >350 mg/dL ölçüldüğünde görevli nöbetçi personelin ilgili hekime haber vermesi ve gerektiğinde hastanın acil olarak hastaneye sevk edilmesi sağlanmalıdır (D).
6. Hastanın komplikasyon taramaları için periyodik olarak diyabet ünitesi bulunan bir hastaneye sevk edilmesi sağlanmalıdır (D).
7. Kuruma gelen diyabetli hastanın insülin ve OAD ilaçları temin edilmeli, uygun sıklıkta glisemi takibi yapılmalı veya kendisine SMBG olanakları sunulmalı ve 3-6 ayda bir HbA1c ölçümü için hastaneye gönderilmelidir (D).

8. Tahliye veya taburcu olan diyabetli hastalara epikriz hazırlanmalı, diyabet özgeçmiş ve tedavisi ayrıntılı bir şekilde yazılmalıdır (D).
9. Bilinen diyabeti olmayan huzur evi veya cezaevi sakinleri diyabet risk faktörleri açısından gözden geçirilmeli ve diyabet taraması kapsamına alınmalıdır (C).

18.13.2. | İŞ YERİNDE DİYABET

Diyabetli nüfusun artması ve daha iyi bakım olanaklarının sunulması ile birlikte çeşitli iş kollarında çalışan diyabetli bireylerin sayısı giderek artmaktadır. Diyabetli bireylerin iş yaşamında karşılaştıkları sorunları azaltmak için bazı hususlara dikkat edilmesi gereklidir. Bu konudaki TEMD önerileri aşağıda özetlenmiştir (D):

TEMD ÖNERİLERİ

1. İş bulma ve iş yerinde güvenli çalışma aşamalarında diyabetli birey aleyhine ön yargıları kırmak ve negatif anlamda ayrımcılığı önlemek için sağlık otoriteleri ve diyabet konusunda çalışan sivil toplum kuruluşları tarafından işverenlere gerekli bilgilendirmeler yapılmalıdır (D):
 - Bir işe başvuran diyabetli kişi, tıbbi öz geçmişi, hastalığının aşaması, kullandığı ilaçlar ve başvurduğu işin gerektirdiği özel koşullar göz önüne alınarak bireysel bazda değerlendirilmelidir.
2. İşe başvuran hastanın işe uygunluğu açısından diyabetinden kaynaklanan tereddütler varsa, durumun diyabet tedavisi konusunda uzman bir hekim tarafından değerlendirilmesi istenmelidir.
3. İş ortamı ve yapılan işin diyabetli kişi için bir risk oluşturup oluşturmadığı objektif bir şekilde değerlendirilmeli, gerekirse koruyucu önlemler ve pozitif ayrımcılık uygulanmalıdır.
4. Diyabeti iyi kontrol edilmiş, ciddi komplikasyonları bulunmayan diyabetli kişiler her türlü işi yapabilirler. Ancak tekrarlayan ciddi hipoglisemileri olan kişilerin özel dikkat gerektiren bazı işlerde (yüksek irtifada çalışma, ateşli silah kullanımı, ağır iş makineleri kullanılması vb) çalıştırılmaları riskli olabilir.
5. İş yerinde verimli çalışabilmesi için diyabetli kişiye uygun bakım olanakları (TBT 'ye uygun ana ve ara öğünler, fiziksel aktivite düzenlemeleri, SMBG, tedavi olanakları vb) sağlanmalıdır.
6. Özellikle yoğun insülin tedavisi altındaki diyabetli bireylerin değişen vardiyalarda çalıştırılması önlenmelidir.
7. İşyeri hekimi diyabetli bireyin diyabet bakımını üstlenen hekim ile işbirliği içinde olmalıdır.

DİYABET VE KANSER İLİŞKİSİ

19.1. | EPİDEMİYOLOJİK VERİLER

Diyabet ile kanser birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. Epidemiyolojik veriler obeziteli ve diyabetli bireylerde çeşitli kanser türlerinin belirgin ölçüde artmış olduğunu göstermektedir. Bu bireylerde insülin direncinin hiperinsülinemiye yol açtığı ve insülin- insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) yolağı aktivasyonu sonucu kanser yolaklarının [(mitogen-activated protein kinase (MAPK), fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K)] aktive olduğu görülmektedir. Kronik inflamasyon da kanser gelişimi için önemli bir sorundur. Obezite ve diyabet tüm kanserli hastaların yaklaşık %5'inde görülmektedir.

TEMD obezite çalışmasında çoğu tip 2 diyabetli bireyin aynı zamanda obeziteli olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada tip 2 diyabetlilerin sadece %10'u normal kiloda bulunmuştur. Diyabet ve obezite kanser gelişimini kolaylaştırıcı faktörlerdir. Diyabetli bireylerde kilo fazlalığı ile mücadele kanser riskini azaltmak bakımından önem taşımaktadır.

Diyabet karaciğer, pankreas, endometrium kanser riskini 2-2,5 kat artırırken; kolon, meme, mesane kanser riskini 1,2-1,5 kat artırmaktadır. Genç yaşta başlayan ve 5 yıldan daha uzun süre hastalık öyküsü olan tip 2 diyabetlilerde pankreas kanseri riski belirgin şekilde artmıştır. Yeni tanı pankreas kanserli hastalarda tip 2 diyabet %80'e varan oranlarda gözlenebilir.

Diyabet ve kanser arasındaki ilişki ortak risk faktörlerinden (yaşlılık, obezite ve fiziksel hareketsizlik) kaynaklanabileceği gibi, altta yatan hastalık fizyolojisi veya diyabet tedavileri gibi diyabetle ilişkili faktörlerden de kaynaklanabilir. Yaşlanma hem diyabet hem de kanser riskini artıran başlı başına önemli bir faktördür. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 65 yaş üzeri erişkinlerin %25-30'u diyabetli olup bu bireylerin %60'ında kanser riski artmıştır. İnsülin direncinin kanser yolakları olan MAPK ve PI3K yolaklarını; obezitenin mammalian target of rapamycin (mTOR), protein kinase C (PKC), beta catenin sinyal yolaklarını aktive etmesi ortak etki ile tümör oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Diyabetli hastalar, önerilen yaş ve cinsiyete uygun kanser taramalarından geçmeli ve obezite, fiziksel hareketsizlik ve sigara gibi değiştirilebilir kanser risk faktörlerini azaltmaya teşvik edilmelidir. Orta yaş veya üzerindeki bir hastada yeni tanı diyabet varlığında kilo kaybı ve aile öyküsü varsa pankreas kanseri taraması yapılmalıdır. Bununla birlikte, kilo kaybı, karın ağrısı gibi semptomların yokluğunda, tüm yeni tanı diyabetli hastaların rutin olarak taranması önerilmemektedir.

Diyabetli hastalarda kanserin prognozu daha kötüdür ve kansere bağlı ölüm riski, diyabeti olmayan bireylere kıyasla %40 daha fazladır. Diyabet hastalarındaki kanser ve mortalite risklerindeki artışta obezite, fiziksel inaktivite, insülin direnci, kronik düşük dereceli inflamasyon ve hipergliseminin rolü olduğu düşünülmektedir.

Diyabetli hastalarda genellikle çok sayıda tıbbi sorun bir arada olduğu için, rutin taramalar aksayabilmekte ve eşlik eden diğer hastalıklar nedeniyle kanser tedavisine bağlı komplikasyonlar ile daha sık karşılaşmaktadır.

Ayrıca uygulanan bazı tedavilerin, diyet ve metabolizma faktörlerinin de kanser sıklığındaki artışta payı olduğu düşünülmektedir.

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar ve kanser

Son yıllarda yayınlanan, çoğu gözlemsel veya geriye dönük çalışmalarda yüksek doz insülin ve çeşitli antihiperглиsemik ilaçları [Pioglitazon, sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörü (SGLT2 İ), dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü (DPP-4 İ), glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogu (GLP-1 RA)] kullananlarda, bazı kanserlerin (meme, kolon, pankreas, karaciğer, tiroid, mesane) daha sık görüldüğü ileri sürülmüş ancak çeşitli metaanalizler ve uzun süreli kardiyovasküler güvenlik çalışmalarının sonuçları, bu ilişkiyi doğrulamamıştır. Antihiperглиsemik ilaçlar ile bahsi geçen kanserler arasındaki olası ilişkiler açıklığa kavuşturulmaya muhtaçtır. Yeterli kanıt sağlanana dek, mesane kanseri veya açıklanmamış/araştırılmamış hematüri öyküsü olanlarda pioglitazon kullanılmaması önerilmektedir.

Son yıllarda kullanımları gittikçe artan GLP-1 RA grubu ilaçların metabolik sendroma faydaları göz önüne alındığında kanser gelişimini azaltıcı etkileri söz konusu olabilir. Metabolik sendromu olmayan sıçan çalışmalarında akciğer ve prostat kanseri oluşumunu azaltmaları dikkat çeken bir konudur. GLP-1 RA ile ilgili veriler bilim dünyası için olası kanser ve GLP-1 RA ilişkisini açığa çıkaracaktır. Ayrıca, GLP-1 RA grubu ilaçlar, medüller tiroid kanseri, MEN 2 sendromu veya pankreas kanseri öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.

Öte yandan, oldukça uzun zamandır kullanımda olan metforminin kanser riskini artırmadığı gösterilmiş, hatta kanser gelişim riskini azalttığı ileri sürülmüştür. Metforminin, adenozin monofosfatla aktive olan protein kinaz (AMPK) üzerinden hücre büyümesini yavaşlatarak kansere dönüşümü engellediği düşünülmektedir. Diğer etkileri arasında ise insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2) aşırı ekspresyonunun baskılanması ve mTOR'un inhibisyonu yer alır.

Sonuç olarak; diyabetlilerde olası kanserlerin önlenmesi için insülin direncinin ve hiperinsülineminin azaltılmasına yönelik olarak kilo kontrolü sağlanmalı, doğru beslenme ve egzersiz özellikle önem verilmelidir. Ayrıca, tüm diyabetlilerde rutin kanser taramaları ihmal edilmemeli, yüksek riskli bireyler uygun erken tanı yöntemleriyle yakın takip edilmeli ve kanseri olan hastaların diyabet tedavisi, mutlaka bu durum gözetilerek yeniden düzenlenmelidir.

19.2. | KANSERLİ HASTADA DİYABET TEDAVİSİ

19.2.1. | YENİ TANI DİYABETİ OLAN KANSER HASTALARI

Daha önce bilinen diyabeti olmayan ve kemoterapiye bağlı hiperglisemi gelişen hastalarda hafif glukoz yüksekliklerinde başta metformin olmak üzere oral antidiyabetik ilaçlar ve daha yüksek kan glukoz düzeylerinde insülin verilmelidir.

Kanserli hastalarda, kanserin kendisine veya alınan kemoterapiye bağlı olarak bulantı, kusma ve iştahsızlık gibi yan etkiler gelişebilir. Bu sebeple diyabetli hastalarda özellikle hipoglisemi açısından dikkatli olunmalı ve hipoglisemi yapabilecek uzun etkili ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Steroid tedavisi kemoterapiler sırasında sıklıkla kullanılmaktadır. Kortikosteroidler genelde tek ve yüksek doz verilse de düşük dozda ve aralıklı olarak kullanıldığında hiperglisemiye neden olabilir. Yapılan çalışmalarda metforminin steroid kullanımına bağlı hiperglisemiyi tedavi etmede anlamlı etkinliği olduğu bulunmuştur. Bu nedenle steroid diyabetinde herhangi bir kontrendikasyon yoksa, tek başına veya insülin ile metformin tercih edilebilir. Ancak daha önce de belirtildiği gibi birçok hastada bulantı ve kusma vardır. Bu durum metformin kullanımını kısıtlar, hastaların çoğuna sadece insülin verilir.

Glukokortikoid tedavide sıklıkla postprandiyal hiperglisemi gelişir. Tek doz steroid alan hastalarda sabah bazal insülin verilmesi uygun olur. Postprandiyal yükselmeler için de özellikle öğlen ve akşam yemek öncesi kısa etkili veya hızlı etkili insülin eklenebilir. Steroidi bölünmüş dozlarda alanlarda bifazik insülin yararlı olabilir.

Kullanılan steroidin türüne göre de tercih edilen insülin değişebilir. Prednizolon gibi orta etkili bir steroid günde tek doz veriliyorsa eş zamanlı verilen orta-uzun etkili insülin glisemi regülasyonunu sağlarken; deksametazon gibi daha uzun etkili steroidlerde uzun-çok uzun etkili bazal insülinler tercih edilebilir. Hiperglisemi kontrol altına alınamaz ise bazal bolus insülin tedavisi başlanabilir.

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (İKNİ) günümüzde melanoma, akciğer kanseri ve birçok solid tümörün tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İKNİ tedavileri başlıca programlı ölüm reseptörü-1 (PD-1), programlı ölüm ligandı-1 (PD-L1) ve sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4) yollarını hedeflemektedir. Bu tedaviler bağışıklık sistemini aktive ederek antitümör yanıtı artırırken aynı zamanda çeşitli immün ilişkili yan etkilere yol açabilmektedir. Endokrin yan etkiler arasında tiroid disfonksiyonları en sık görülmekle birlikte hiperglisemi ve yeni başlangıçlı diyabet de klinik açıdan önemli komplikasyonlardır. İKNİ tedavisi alan hastalarda hiperglisemi insidansı yaklaşık %13-27 arasında bildirilmiştir. Buna karşın gerçek immün ilişkili otoimmün diyabet daha nadir olup yaklaşık %0,4-1,9 oranında görülmektedir.

İKNİ tedavisi sırasında ortaya çıkan hiperglisemi tek bir mekanizma ile açıklanamaz ve geniş bir ayırıcı tanı spektrumuna sahiptir. En sık neden, immün ilişkili yan etkilerin tedavisinde kullanılan kortikosteroidlere bağlı hiperglisemidir. Bunun dışında önceden mevcut tip 2 diyabetin kötüleşmesi veya yeni gelişen tip 2 diyabet görülebilir. Daha nadir olarak İKNİ tedavisi pankreatit gelişimine yol açarak pankreatojenik diyabet oluşturabilir. En özgün ve klinik açıdan önemli tablo ise İKNİ ile ilişkili otoimmün diyabetir. Bu durumda immün sistem pankreas β -hücrelerine saldırarak hızlı ve kalıcı insülin eksikliğine yol açar. Çoğu olguda PD-1 veya PD-L1 inhibitörleri ile ilişki saptanmış olup kombine immünoterapi uygulamaları risk artışı ile ilişkilidir.

İKNİ ilişkili diyabet çoğu zaman ani başlangıçlıdır ve hastalar DKA ile tanı alabilir. Ortalama başlangıç süresi immünoterapi başlandıktan yaklaşık 12 hafta sonra olmakla birlikte daha erken veya daha geç dönemlerde de gelişebilir. Klinik bulgular poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve halsizlik gibi klasik hiperglisemi semptomlarını içerebilir. Laboratuvar değerlendirmesinde belirgin hiperglisemi, ketonemi veya ketonüri ve metabolik asidoz saptanabilir. Diyabet otoantikorları bazı hastalarda pozitif olmakla birlikte tanı için zorunlu değildir.

İKNİ tedavisi alan hastalarda hiperglisemi açısından düzenli izlem önerilmektedir. Tarama sıklığı hastanın risk düzeyine göre belirlenmelidir. Düşük riskli hastalarda her tedavi siklusu sırasında serum glukoz düzeyi ve yaklaşık 3 ayda bir HbA1c ölçümü yeterli olabilir. Kortikosteroid kullanımı veya lipaz yüksekliği gibi risk faktörleri olan hastalarda daha sık glukoz takibi önerilir. Önceden diyabeti olan veya hiperglisemi gelişen yüksek riskli hastalarda günlük glukoz ölçümü ve kendi kendine kan şekeri takibi yapılması

önerilmektedir. Otoimmün diyabet genellikle tedavinin ilk aylarında ortaya çıksa da nadiren daha geç dönemlerde görülebildiğinden tedavi süresince ve tedavi sonrasında en az 12 ay izlem önerilmektedir.

İKNI ilişkili hipergliseminin tedavisi altta yatan nedene göre belirlenir. Kortikosteroid ilişkili hiperglisemide ilk basamak tedavi oral antidiyabetik ajanlar olabilir; özellikle metformin tercih edilebilir. Daha ciddi hiperglisemi durumlarında veya oral tedaviye yanıt alınmadığında insülin tedavisine geçilmesi önerilir. Otoimmün diyabet gelişen hastalarda ise pankreas β -hücreleri hızla tahrip olduğu için kalıcı insülin eksikliği ortaya çıkar. Bu nedenle bu hastaların tedavisi tip 1 diyabet yönetimine benzer şekilde ömür boyu insülin tedavisi gerektirir. Genellikle bazal-bolus insülin rejimi uygulanır ve hastalara glukoz izlemi, keton ölçümü ve DKA belirtileri konusunda eğitim verilmesi önemlidir.

İKNI tedavisi sırasında gelişen hiperglisemi doğru tanınmazsa ciddi metabolik komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle onkolog ve endokrinologların yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım önerilmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi ile çoğu hasta güvenli şekilde immünoterapiye devam edebilir. İKNI ile ilişkili hiperglisemi için onkoloji kılavuzlarındaki önerilerin özeti Tablo 19.1’de sunulmuştur.

Tablo 19.1: İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile ilişkili hiperglisemi için kılavuz önerilerinin özeti

Grup	Tarama	Yönetim
Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, 2021	Semptomlar açısından izlem Başlangıç glukozunun ölçülmesi; en az 6 ay boyunca her tedavi siklusunda tekrar edilmesi Otoimmün diyabet düşünülüyorsa ketonlar, anyon açığı, C-peptid ve otoantikörlerin ölçülmesi	Evre 1 (asemptomatik, açlık glukozu $>8,9$ mmol/L) İKNI tedavisine devam edilir, oral tedavi için yönlendirilir, yakın takip yapılır. Evre 2 toksisite (semtomatik, açlık glukozu $8,9-13,9$ mmol/L) İKNI tedavisinin geçici olarak kesilmesi düşünülebilir. Otoimmün diyabet şüphesi varsa endokrinoloji konsültasyonu ve insülin başlanması gerekebilir. Semptomatik ise hastane yatışı düşünülebilir. DKA varsa hastaneye yatırılır. Evre 3-4 toksisite (şiddetli semptomlar, glukoz $>13,8$ mmol/L, ketoz veya metabolik bozukluk) İKNI tedavisi kesilir. Endokrinoloji konsültasyonu yapılır ve insülin başlanır. Semptomatik hastalarda yatış düşünülür. DKA varsa hastaneye yatırılır.
Kanser İmmünoterapisi Derneği, 2021	Yeni başlangıçlı Tip 1 DM’de HbA1c, C-peptid ve otoantikörler ölçülmelidir. Hiperglisemik hastalar DKA açısından değerlendirilmelidir	Şiddetli hiperglisemi veya DKA varsa hastalar hastaneye yatırılmalıdır. DKA düzeleneye kadar İKNI tedavisi kesilmelidir. Tip 1 DM hastalarına diyabet yönetimi, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, glukoz takibi ve insülin tedavisi hakkında eğitim verilmelidir.
Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği, 2022	İKNI tedavisi sırasında HbA1c ve glukoz izlenmelidir. İnsülin gerektiren yeni hiperglisemi durumunda glukoz, ketonlar, anyon açığı, C-peptid, lipaz ve otoantikörler ölçülmelidir.	Ketoz olmadan hafif asemptomatik hiperglisemi: İKNI devam edilebilir, önceden tip 2 diyabet varsa oral tedavi optimize edilir, gerekirse insülin başlanır ve endokrinoloji ile iletişim kurulur. Ketoz olmadan orta derecede hiperglisemi: Yukarıdaki yaklaşım uygulanır ancak stabil olana kadar İKNI kesilir; insülin tedavisi ve hidrasyon sağlanır. Şiddetli veya hayatı tehdit eden semptomlar / ketoz: İKNI hasta stabil olana kadar kesilir, hastaneye yatış yapılır, DKA tedavisi ve insülin yönetimi uygulanır.

İKNI: İmmün kontrol noktası inhibitörleri, DM: Diabetes mellitus, DKA: diyabetik ketoasidoz

19.2.2. | BİLİNER DİYABETİ OLAN KANSERLİ HASTALAR

Kanser hastası diyabetlilerde kullanılabilecek antidiyabetik ilaçlar arasında metformin (herhangi bir kontrendikasyon ya da intolerans durumu yoksa) tercih edilmelidir. Ayrıca metforminin olası antitümör aktivitesi nedeniyle, tip 2 diyabetlilerde adjuvan kemoterapötik olarak primer tedaviye eklenmesinin faydalı olduğuna yönelik pek çok çalışma vardır. Özellikle meme kanserli diyabetlilerde tercih edilmesi uygun olabilir. Kontrollü salınımlı SU grubu ilaçlar glukokortikoidlere bağlı hiperglisemide yararlı olabilir. Glinid grubu ilaçlar da steroide bağlı postprandiyal hiperglisemi tedavisi için kullanılabilir. Alfa glukozidaz inhibitörleri gastrointestinal yan etkileri nedeniyle tercih edilmez. DPP-4 İ grubu ilaçlar kanser hastası diyabetlilerde kullanılabilir. GLP-1 RA grubu ilaçlar gastrointestinal yan etkiler ve kilo kaybı gibi yan etkileri nedeniyle tercih edilmemektedir. SGLT2 İ grubu ilaçların kanser riskini artırmadığı ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Son zamanlarda kanser hastalarında SGLT2 İ'lerinin olumlu etkileri ile ilgili veriler artmaktadır.

Terminal dönemdeki hastalarda sıkı glisemik kontrolden kaçınılmalı ve glisemik hedefler esnek tutulmalıdır. Beslenmesi yeterli olmayan hastalarda bolus insülinler kesilip sadece bazal insülinle devam edilebilir.

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. Diyabetli hastalarda bir çok solid organ kanserinin sıklığı nondiyabetiklere kıyasla artmış bulunmaktadır (B).
2. Orta yaş veya üzerindeki bir hastada yeni tanı diyabet varlığında kilo kaybı ve aile öyküsü varsa pankreas kanseri taraması yapılmalıdır (D).
3. Metforminin kanser riskini artırmadığı gösterilmiştir (B).
4. Diyabetli hastalarda rutin kanser taramaları ihmal edilmemelidir (D).
5. Özellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan yeni diyabette, tanıyı izleyen 5 yıl içerisinde kanser taramalarının dikkatli yapılması önerilmektedir (D).
6. Mesane kanseri olanlarda pioglitazon, medüller tiroid kanseri, pankreas kanseri veya MEN 2 öyküsü olanlarda GLP-1 RA grubu ilaçlar kullanılmamalıdır (B).
7. İmmun kontrol noktası inhibitörleri tedavisi alan hastalarda otoimmün diyabet gelişme riski artmıştır (B).

KAYNAKLAR

1. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013; 42:198-201.
2. Benedetti R, Benincasa G, Glass K, et al Effects of novel SGLT2 inhibitors on cancer incidence in hyperglycemic patients: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Res.* 2022;175:106039. doi: 10.1016/j.phrs.2021.106039.
3. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002435.
4. Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De Block CEM. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(9):3144-3154. doi: 10.1210/nc.2018-00728.
5. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes 2022 *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S46-S59 | <https://doi.org/10.2337/dc22-S004>
6. Gallo M, Muscoigiuri G, Felicetti F, et al. Adverse glycaemic effects of cancer therapy: indications for a rational approach to cancer patients with diabetes. *Metabolism* 2018; 78:141-154.
7. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33:1674-1685.
8. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33:1217-38.
9. Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden ZT, et al. Diabetes and cancer—an AACE/ACE consensus statement. *Endocr Pract* 2013; 19:675-693.

10. Hwangbo Y, Lee EK. Acute hyperglycemia associated with anti-cancer medication. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32:23-29.
11. Kaplan MA, Pekkolay Z, Kucukoner M, et al. Type 2 diabetes mellitus and prognosis in early stage breast cancer women. *Med Oncol*. 2012 Sep;29(3):1576-1580.
12. Kim DS, Scherer PE. Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. *Diabetes Metab J*. 2021 Nov;45(6):799-812.
13. Quandt Z, Young A, Anderson M. Immune checkpoint inhibitor diabetes mellitus: a novel form of autoimmune diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2020 May;200(2):131-140. doi: 10.1111/cei.13424.
14. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune- Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39:4073-126.
15. Shen B, Li Y, Sheng CS, Liu L, et al. Association between age at diabetes onset or diabetes duration and subsequent risk of pancreatic cancer: Results from a longitudinal cohort and mendelian randomization study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;30:100596. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100596.
16. Sonmez A, Yumuk V, Haymana C, et al; TEMD Study Group. Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMD Obesity Study). *Obes Facts*. 2019;12(2):167-178. doi: 10.1159/000496624.
17. Suh S, Kim K-W. Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? *Diabetes Metab J* 2011; 35:193-198.
18. Szablewski L. Insulin Resistance: The Increased Risk of Cancers. *Curr Oncol*. 2024;31(2):998-1027. doi: 10.3390/currenol31020075.
19. Wilbon SS, Kolonin MG. GLP1 Receptor Agonists-Effects beyond Obesity and Diabetes. *Cells*. 2023;13(1):65. doi: 10.3390/cells13010065.
20. Wu L, Tsang V, Clifton-Bligh R, Carlino MS, Tse T, Huang Y, Oatley M, Cheung NW, Long GV, Menzies AM, Gunton J. Hyperglycemia in patients treated with immune checkpoint inhibitors: key clinical challenges and multidisciplinary consensus recommendations. *J Immunother Cancer*. 2025;13(6):e011271.
21. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraras C, Menendez JA. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells. *Cell Cycle*. 2009;8(1):88-96. doi: 10.4161/cc.8.1.7499.

DİYABET VE GASTROENTEROHEPATOLOJİ

20.1. | METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: MASLD) ortalama dört erişkinin birinde görülen, basit yağlanmadan-siroza oldukça heterojen spektrumu olan bir hastalıktır. MASLD tanım olarak, belirgin/kronik alkol alımı veya karaciğerin bilinen başka hastalığı olmaksızın hepatositlerin %5 veya fazlasında hücre içinde gözle görülebilir trigliserid depolanmasını ifade eder. Bu tanım, karaciğerde steatoz varlığına ek olarak insülin direnci ile ilişkili en az bir kardiyometabolik risk faktörünün (örneğin prediyabet, diyabet, ateroskleroz, dislipidemi veya hipertansiyon) bulunmasını ve steatozu açıklayabilecek başka bir nedenin olmamasını içerir. MASLD olgularının büyük kısmında basit yağlanma (hepatosteatosis) söz konusudur. Bu erken aşamada inflamasyon bulunmaz. Daha az oranda hasta (%12-14) inflamasyon ile seyrederek ve metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH) olarak adlandırılır. Bu olgularda lobüler inflamasyon/hepatik hasar (hepatositlerde balonlaşma) ve daha ileri evrelerde fibrozis gelişir. Fibrozun ilerlemesi ise karaciğer sirozuna sebep olmaktadır. Bu olgularda karaciğer kanseri gelişme riski artar.

MASLD/MASH kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler kanserin dünyada en sık nedenidir. MASLD'in siroz ve hepatosellüler kanser yapma riskinin %10'un altında olduğu düşünülse de net prevalansı bilinmemektedir.

Tip 2 diyabetlilerin %70'inde MASLD olduğu, obezitenin riski artırdığı, klinik olarak anlamlı karaciğer fibrozisinin %15 gibi oldukça yüksek orandaki hastada bulunduğu bildirilmektedir. Hastalık sıklıkla metabolik sendrom, obezite, hipertansiyon ve dislipidemiye eşlik eder. Hastaların MASLD/MASH hakkında farkındalıkları <%5 gibi oldukça düşük bir orandadır. Bununla birlikte hekimlerin de risk gruplarını yeterince taramadıkları, tanı konulan hastalarda yapılması gerekenlerle ilgili yeterince motive edici olmadıkları bilinmektedir.

MASLD/MASH'in etiyopatogenezinde obezite, inflamasyon ve insülin direnci önemli rol oynamaktadır. Tip 2 diyabet ve MASLD birlikteliği hepatik ve ekstrahepatik riskleri daha fazla artırır. Böyle olgularda sadece siroz ve hepatosellüler karsinom gelişimi değil, kardiyovasküler olay ve ölüm riski de artmıştır.

Diyabet, prediyabet, obezite veya ikiden fazla kardiyometabolik risk faktörü bulunan olgular MASLD açısından araştırılmalıdır. Ayrıca, bir olguda herhangi bir görüntüleme yöntemi ile karaciğer yağlanması saptanmışsa veya yüksek aminotransferaz düzeyleri varsa MASLD ve ileri fibrozis açısından değerlendirmek gerekir. Diyabet, prediyabet veya obezite bulunan bir olguda karaciğer enzimlerinin normal olması MASLD olasılığını dışlamaz. Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri MASLD'ı ortaya çıkarmada yeterli duyarlılığa sahip değildir. Plazma transferazları normal olan tip 2 diyabetli hastaların magnetik rezonans (MR) spektroskopisi ile incelenmesi sonucu %50'sinde MASLD tespit edilmiştir. Girişimsel olmayan bir yöntem olan FIB-4 skoru bu hastaların durumu hakkında

fikir verebilir. Her tip 2 diyabetlide yıllık olarak FIB-4 skoru hesaplanmalıdır. Tip 1 diyabetli olgularda da eğer obezite, metabolik sendrom veya aminotransferaz yüksekliği (>30 U/L) varsa FIB-4 skoru hesaplamak uygundur.

FIB-4 skoru aşağıdaki şekilde hesaplanırsa da, pratik olanı internette yaygın olarak bulunan FIB-4 hesaplayıcılarını kullanmaktır.

FIB-4 skoru= [yaş x AST (U/L)]/[trombosit (10⁹/L) x ALT^{1/2} (U/L)]

Skorun düşük olması (<1,3) fibrosis riskini %90 düzeyinde reddederken, 1,3-2,67 olması orta derecede riske, >2,67 olması ise yüksek riske işaret eder. FIB-4 ≥1,3 bulunan kişilerde görüntüleme yapılması önerilir. Fibroscan(Vibration controlled transient elastosonography) ve MR spektroskopisi bu konuda duyarlılığı yüksek görüntüleme yöntemleridir. Esasen kesin tanı ve evreleme için altın standart, karaciğer biyopsisidir. FIB-4 >1,3, sebat eden yüksek AST ve/veya ALT düzeyleri olan, görüntülemeye yağlanma tespit edilmiş, fizik muayene bulgularında siroz/kanser şüphesi olan hastaların gastroenteroloji uzmanı ile konsülte edilmesi gerekir.

MASLD tedavisinin ana bileşeni aşırı kalori tüketiminin önlenmesi, vücut ağırlığı kontrolü ve düzenli fiziksel aktiviteyi içeren sağlıklı bir yaşam tarzının sağlanmasıdır. Obezite, MASLD patofizyolojisinde çok merkezi bir rol oynadığından, sağlıklı kilo kaybı, MASLD'ın yönetiminin temelini oluşturur. Steatozu iyileştirmek için vücut ağırlığının en az %3 ile %5'ini kaybetmenin gerekli olduğu, ancak inflamasyonu ve fibrozu iyileştirmek için daha fazla kilo kaybının (%10'a kadar) gerekli olduğu gösterilmiştir. Yüksek miktarda fruktoz içeren işlenmiş gıdalardan özellikle kaçınılmalıdır. Fiziksel aktivite tedavide etkili olup haftada minimum 150 dakika orta yoğunlukta tempolu aerobik egzersiz önerilmelidir. Alkol tüketimi sonlandırılmalı ya da sınırlandırılmalıdır. Farmakolojik tedavide ilk sırada inkretin bazlı tedaviler (GLP-1 RA) yer alır. MASH yönünden yüksek riskli hastalarda GLP-1 RA kullanımı ile hepatik yağlanmanın ve fibrozisin düzeldiği/yavaşlatıldığı gösterilmiştir (Bknz Bölüm 9). Bu grup ilaçlar biyopsi ile verifiye MASH tedavisinde önerilmekte, MASH bakımından yüksek riskli hastalarda ise biyopsi yapılmamışsa da kullanımının dikkate alınabileceği bildirilmektedir.

Semaglutid ile yapılan bir Faz 3 klinik çalışmada (ESSENCE), 72 hafta boyunca haftada bir kez 2,4 mg subkutan Semaglutid tedavisi alan MASH hastalarında, karaciğer fibrozisinde kötüleşme olmaksızın steatohepatitin düzelmesi plaseboya kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır (%62,9 vs %34,3). Semaglutid orta ve ileri derecede karaciğer fibrozu bulunan MASH hastalarının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır.

Pioglitazon, prediyabet veya tip 2 diyabeti olan bireylerde glukoz ve lipid metabolizmasını iyileştirmekte, steatohepatit ve fibrozda iyileşme sağlamaktadır. Pioglitazon ile GLP-1 RA kombinasyon tedavisinin, tip 2 diyabetli erişkinlerde hiperglisemi tedavisinde güvenli olduğu ve hepatosteatozu azaltmada katkı sağladığı bildirilmiştir. Dual GIP ve GLP-1 reseptör agonisti olan Tirzepatid ile yapılan Faz 2 çalışmada da 5, 10 ve 15 mg dozlarda kullanılan Tirzepatid ile steatohepatit ve fibroz üzerinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Resmetirom, tiroid hormon reseptör-β agonisti olup, karaciğer histolojisinde orta derecede (F2) veya ileri derecede (F3) fibroz saptanan MASH ilişkili MASLD'li erişkinlerin tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Faz 3 randomize kontrollü bir çalışmada, 52 hafta boyunca 100 mg resmetirom ile plasebo karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası olan fibroziste kötüleşme olmaksızın MASH iyileşmesi, resmetirom grubunda plaseboya kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır (%29,9'a karşı %9,7). Benzer şekilde, fibroziste iyileşme

oranı da resmetirom grubunda plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur (%25,9' a karşı %14,2). Bulantı, kusma ve diyare resmetirom kullanan bireylerde daha sık bildirilmiştir. Resmetirom tedavisi, siroz veya eşlik eden başka aktif karaciğer hastalığı bulunmayan uygun bireylerde, MASH yönetiminde deneyimli gastroenteroloji veya hepatoloji uzmanı tarafından multidisipliner ekip yaklaşımı içinde başlatılmalıdır. Bazı çalışmalarda yüksek doz E vitamini MASH tedavisinde etkili bulunmuşsa da tüm nedenlere bağlı mortalitede, hemorajik inmede ve 50 yaş üstü erkeklerde prostat kanserinde artış yapabildiğine dair veriler mevcuttur, diyabetlilerde kullanımı önerilmemektedir. Morbid obeziteye sahip hastalarda bariyatrik cerrahi tedavide etkili seçeneklerden birisidir.

TEMD ÖNERİLERİ

- Tip 2 diyabetlilerde MASLD/MASH sık görülür. Obeziteli kişilerde bu sıklık daha fazladır (A).
- MASLD olgularının bir kısmı steatohepatit, fibroz, siroz ve karaciğer kanserine ilerleyebilir (A).
- Tip 2 diyabeti ve MASLD bulunan erişkinlerde kardiyovasküler risk artmıştır; bu nedenle kardiyovasküler risk faktörlerinin kapsamlı şekilde yönetilmesi önerilir (B).
- Tip 2 diyabeti veya prediyabeti olan erişkinler, özellikle obezitesi bulunan, diğer kardiyometabolik risk faktörleri olan veya yerleşik kardiyovasküler hastalığı bulunan bireyler, karaciğer enzimleri normal olsa bile FIB-4 indeksi ile MASH açısından taranmalıdır (B).
- Karaciğer enzimlerinin normal olması MASLD/MASH tanısını dışlamaz (A). Tip 2 diyabeti veya prediyabeti olan erişkinlerde FIB-4 $\geq 1,3$ saptanması durumunda, elastografi ile ek risk sınıflaması yapılmalıdır (B). Anlamli karaciğer fibroz açısından risk taşıdığı belirlenen tip 2 diyabet veya prediyabetli erişkinler ileri değerlendirme ve takip amacıyla gastroenteroloji veya hepatoloji uzmanına yönlendirilmelidir (B).
- MASLD tedavisinin ana bileşeni yaşam tarzı değişikliğidir (Sağlıklı beslenme, ağırlık kontrolü ve fiziksel aktivite). Bu konuda hastalar yeterince bilgilendirilmeli ve motive edilmelidir (A).
- Biyopsi tanıli MASH olgularında veya noninvaziv testlere göre karaciğer fibroz açısından yüksek riskli bireylerde MASH üzerinde yararı gösterilmiş bir GLP-1 RA tercih edilmelidir (A). Pioglitazon veya dual etkili GIP ve GLP-1 reseptör agonistleri ise MASH üzerindeki potansiyel yararları nedeniyle glisemik yönetimde alternatif olarak düşünülebilir (B).
- Karaciğer histolojisinde orta [F2] veya ileri [F3] derecede fibroz saptanan MASLD tanıli erişkinlerde Resmetirom tedavisinin değerlendirilmesi amacıyla, MASLD yönetiminde deneyimli bir gastroenteroloji veya hepatoloji uzmanına yönlendirme yapılmalıdır (A).

Kaynaklar

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care 1 January 2026; 49 [Supplement_1]: S61–S88
2. Arrese M, Barrera F, Triantafilo N, Arab JP. Concurrent nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: diagnostic and therapeutic considerations. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;13(9):849–866. doi: 10.1080/17474124.2019.1649981.
3. Athyros VG, Polyzos SA, Kountouras J, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus; New Kids on the Block. Curr Vasc Pharmacol. 2020;18(2):172–181. doi: 10.2174/1570161117666190405164313.
4. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Endocrine Practice, 2022, 28;528–562.
5. 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;165:305–315
6. Ferguson D, Finck BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(8):484–495. doi: 10.1038/s41574-021-00507-z.
7. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al.; MAESTRO-NASH Investigators. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. N Engl J Med 2024;390:497–509
8. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al.; SYNERGY-NASH Investigators. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. N Engl J Med 2024;391:299–310
9. Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, et al.; 1404-0043 Trial Investigators. A phase 2 randomized trial of survodutide in MASH and fibrosis. N Engl J Med 2024;391:311–319

10. Pacana T, Sanyal AJ. Vitamin E and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(6):641-648. doi: 10.1097/MCO.0b013e328357f747.
11. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2231-2238.
12. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021;397(10290):2212-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
13. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51(1): 121-129.
14. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al.; ESSENCE Study Group. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med* 2025;392:2089-2099
15. Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *J Diabetes Res.* 2020;2020:3920196. doi: 10.1155/2020/3920196.
16. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(1):32-42. doi: 10.1038/nrgastro.2016.147.
17. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves Treatment for Serious Liver Disease Known as 'MASH'. Accessed 28 August 2025. Available from Link to FDA Approves Treatment for Serious Liver Disease Known as 'MASH'<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-serious-liver-disease-known-mash>
18. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149(2):367-378.e5

20.2. | DİYABETLE İLİŞKİLİ GASTROİNTESTİNAL SİSTEM SORUNLARI

Diyabetli kişilerde gastrointestinal semptomlar yaygın olarak görülür. Poliklinik başvurusunda hastaların yaklaşık yarısında gastroözofagial reflü, şişkinlik, bulantı, kabızlık, diyare, fekal inkontinans gibi semptomlar olduğu bilinmektedir. Diyabetli bireylerde sık rastlanılan motilite bozuklukları glisemik kontrol üzerinde olumsuz etki oluşturabilir. Beş yıldan uzun süredir diyabet tanısı olan her hastaya gastrointestinal etkilenme açısından yutma gücünü, reflü, erken doyma, bulantı, kusma, ishal, kabızlık, hazımsızlık, fekal inkontinans, yağlı dışkılama, kilo kaybı sorgulanması yapılmalıdır.

Tip 1 diyabetli hastalarda çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, otoimmün pankreatit gibi gastrointestinal sistemin tutulduğu hastalıklar görülebilir.

20.2.1 | GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE DİYABETLE İLİŞKİLİ SORUNLAR

Diyabetik otonom nöropati gerek üst gerekse alt gastrointestinal sistemi tutabilir. Diyabetik gastroenteropatinin bileşenleri özofagial dismotilite, kandida özofajiti, gastroparezi, pankreatit, pankreas yetersizliği, kronik diyare, kabızlık ve fekal inkontinans olarak sıralanabilir. Konstipasyon diyabetli hastalarda en sık gözlenen (%60) gastroenteropatik sorundur.

Özofagusa ilişkin sorunlar

Diyabetlilerde otonom nöropatiye bağlı olarak alt özofagial sfinkter basıncının düşmesi, hiperglisemiye bağlı alt özofagial sfinkterin relaksasyonunun daha sık olması, tübüler özofagusun boşaltma fonksiyonunun bozulması ve mide boşalmasının gecikmesi gibi sebeplerle gastroözofagial reflü (GÖR) hastalığı daha sık görülür. Nadir olmakla birlikte özofagial dismotiliteye bağlı disfaji gelişebilir. Odinofaji varsa kandida özofajiti araştırılmalıdır.

Gastroparezi

Mekanik obstrüksiyon olmaksızın mide boşalmasının geciktiği, bulantı, kusma, erken doyma, şişkinlik ve/veya üst abdominal ağrı ile karakterize bir durumdur. Gastrik fonksiyonun nöral kontrolü bozulmuştur. Hastalığın şiddeti ile semptomlar her zaman korele değildir. Mide boşalması ile postprandiyal glisemi arasında iki yönlü net bir ilişki vardır. Özellikle tip 1

diyabetlilerde kan glukozundaki akut yükselmenin gastrointestinal motiliteyi yavaşlattığı bilinmektedir. Hipoglisemide ise mide boşalması hızlanır. Öte yandan, mide boşalması yavaşlamış bir kişi insülin kullanıyorsa, gıda emilimindeki gecikme nedeni ile hipoglisemi riski artar. Bu sebeple postprandiyal hiperglisemiyi hedef alan antidiyabetiklerin zamanlamasında değişiklik gerekebilir (örn. mide boşalma zamanı dikkate alınarak bolus insülinlerin öğünden hemen önce veya sonra yapılması). Bu hastalarda mide boşalmasını geciktiren ilaçlardan başta GLP-1 RA olmak üzere kaçınılması gerekir. Gastroparezi tedavisinin ana kısmını glisemik kontrol oluşturur, diyet modifikasyonu, antiemetik (metoklopramid), prokinetik (eritromisin) ajanlar ve endoskopik tedaviler semptomları önlemede ya da hafifletmede faydalıdır.

Diyabetik diyare

Uzun süreli diyabet öyküsü olan hastalarda kronik diyare ve nadiren steatore görülebilir. Diyabeti olan hastalarda kronik diyare prevalansı %3,7-22'dir (normal popülasyonun yaklaşık iki katı). Diyabetle ilişkili diğer komplikasyonlar varsa risk artar. Kadınlarda daha sıktır. Diyabet süresi kadar hipergliseminin şiddeti ile de ilişkilidir. Enterik sinir sistemi peristaltizm, sekresyon ve immün modülasyonda görev alır. Diyabeti olan hastalarda nöropatiye bağlı olarak bu fonksiyonlar bozulur. İntestinal "pacemaker"lar olan Cajal hücre sayısında azalma (staz), barsak düz kaslarında değişiklikler/fibroz (staz), epitelyal hasar, iyon transportu ve intestinal emilimde değişim (ishal), ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler), diyabette hücrel DNA'ya ve dokulara zarar verir (staz/ishal).

Diyabetik diyarenin önemli özelliği bir dışlama tanısı olmasıdır. Kronik sulu diyare şeklinde görülür, intermittan seyrederek, aralarda konstipasyon dönemleri olabilir. Steatore varsa pankreas/jejunal patoloji düşünülmelidir. Diyareye karın ağrısı eşlik etmez. Daha çok gece diyaresi vardır ancak gündüz de ortaya çıkabilir. Diyabetle ilişkili birçok hastalık gibi glisemik kontrol ana tedavidir. Sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, beslenme, kan glukozunun kontrol altına alınması ve altta yatan diğer nedenlerin düzeltilmesini kapsar. Sıklıkla 600-800 mg/gün 7-14 gün rifaksimin tercih edilmektedir. Metronidazol ve amoksisilin-klavulanat diğer alternatif tedavi seçenekleridir. Enfeksiyon düşünülmeyen olgularda loperamid, somatostatin analogları kullanılmaktadır.

Diyabetik diyare gelişimini kolaylaştıran bir çok sebep bulunmaktadır.

Otonom nöropatiye bağlı motilite bozukluğu ve artmış intestinal sekresyon: Enterik sinir sistemindeki fonksiyonel bozulma ince bağırsak ve kolon motilitesini bozar. Mukozal su transportu ve iyon akışındaki değişiklikler intestinal sıvı sekresyonunda artışa neden olur. Hastaların dörtte üçünde otonom nöropati mevcuttur.

İnce bağırsakta aşırı bakteriyel çoğalması (SIBO): Kalın bağırsak florasının jejunumda çoğalması olarak ifade edilebilir. Fizyolojik koşullarda jejunumda bakteri gözlenmeyecek kadar azdır. Diyabetlilerin %14,8-40'ında görülür. Üst bağırsakta bakterilerin fermentasyonu osmotik diyareye yol açar. Bakteriler safra yapısını bozar. Jejunal aspirat gold standart testtir. Günümüzde tanıda non-invaziv test olan laktüloz nefes testi kullanılmaktadır. Soluk havasında hidrojen düzeyi ölçülmektedir.

Fekal inkontinans: Bağırsak içeriğinin anal kanaldan çıkışının kontrol edilememesidir. Diyabetik diyarelilerde prevalansı %20'dir. Diyabet süresi ve komplikasyonlarla doğrudan ilişkilidir. Yaşlılarda daha sıktır. Otonom nöropati, internal ve eksternal anal sfinkter

disfonksiyonu fizyopatolojide ana etmenlerdir. Özellikle geceleri sorun oluşturur. Akut hipergliseminin de anal sfinkter fonksiyonu üzerine olumsuz etkileri mevcuttur. Endoanal ile anorektal bölgenin yapısal değerlendirmesi; anorektal manometri ile işlevsel değerlendirmesi yapılır. Tedavide kan glukozu regülasyonu, loperamid kullanılır.

İlaçlar: Metformin, alfa glukozidaz inhibitörleri, GLP-1 RA, DPP-4 İ grubu antidiyabetik ilaçlar, yapay tatlandırıcılar diyareye neden olabilir.

Diğer nedenler: Ekzokrin pankreas yetersizliği, tip 1 diyabetlilerde çölyak hastalığı diyarenin nedeni olabilir.

20.2.2 | PANKREASIN EKZOKRİN YETERSİZLİĞİ

Diyabetli hastalar ekzokrin pankreas yetmezliğine yatkındır. Tip 1 diyabette %25-74 olan ekzokrin yetmezlik oranı, tip 2 diyabette %28-54 kadardır.

Tip 1 diyabette ekzokrin pankreas hasarı, otonom nöropati, ekzokrin hipoksi, otoimmünite ekzokrin yetmezliğin fizyopatolojisinde rol alır iken; tip 2 diyabette mikrovasküler hasar, otonom nöropati ön plandadır. Geç başlangıçlı insülin gerektiren diyabet, kilo kaybı, steatore durumunda hastada kronik pankreatit araştırılmalıdır.

Ekzokrin yetmezlik tayini non-invaziv olarak fekal elastaz tayini ile yapılır. Hastalar pankreas enzim replasmanı ile tedavi edilir. Ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalar aynı zamanda yağda çözünen vitaminlerin eksikliği ve kemik sağlığı açısından da değerlendirilmelidir.

TEMD ÖNERİLERİ

- Gastroenteropati diyabetin kronik bir komplikasyondur. Diyabet süresi uzun, çok sayıda komplikasyonu olan hastalarda daha sıktır (C)
- Diyabet süresi uzun olan (>5 yıl) tüm hastalara detaylı bir gastrointestinal sistem sorgusu yapılmalıdır.
- En sık diyabetik gastroenteropati konstipasyondur (C).
- Diyabetik diyare bir dışlama tanısıdır. Aralıklı olması, gece artması önemli özelliğidir.
- Fekal inkontinans diyabetik diyarelilerde sorgulanmalıdır.
- Pankreas ekzokrin yetersizliği diyabetlilerde sıktır. Geç başlangıçlı insülin gerektiren diyabet, kilo kaybı, steatore durumunda hastada kronik pankreatit düşünülmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care 1 January 2026; 49 [Supplement_1]: S61–S88.
2. Forgacs I, Patel V. Diabetes and the gastrointestinal tract. Medicine 2011 39;5:288-292.
3. Frieling T. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. UpToDate. Erişim: Mayıs 2022.
4. Krishnan B, Babu S, Walker J, et al. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. World J Diabetes 2013; 4(3): 51-63.
5. Kuznik E, Dudkowiak R, Adamiec R, Poniewierka E. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. Prz Gastroenterol. 2020;15(2):89-93.
6. Ohlsson B, Melander O, Thorsson O, et al. Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and autonomic neuropathy correlate to disturbed glucose homeostasis. Diabetologia. 2006 49(9):2010-2014.
7. Russo A, Botten R, Kong MF, et al. Effects of acute hyperglycaemia on anorectal motor and sensory function in diabetes mellitus. Diabet Med. 2004 Feb;21(2):176-182.

KISALTMALAR

IDF: İnsülin düzeltme (duyarlılık) faktörü

İRMA: İntraretinal mikrovasküler anormallikler

İTS: İlaç Takip Sistemi

1.sa. PG: 1. saat plazma glukozu

18F-FDG: Fluorine 18-fluorodeoxyglucose

2.sa. PG: 2. saat plazma glukozu

25(OH)D: 25-hidroksivitamin D

3.sa. PG: 3. saat plazma glukozu

ABİ: Ayak bileği - brakiyal indeksi

ABCC8: ATP-binding cassette C8 (SUR1)

ACC: American College of Cardiology

ACCORD-BP Trial: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure Çalışması

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ACCORDION Study: The ACCORD Follow-On Study

ACE-İ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (angiotensin converting enzyme inhibitor)

ACE/AACE: Amerikan Endokrin Uzmanları Derneği ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (American Association of Clinical Endocrinologists)

ACHOIS Çalışması: Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women Study

ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists)

ACSM: American College of Sports Medicine

ADA: Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)

ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation

AF: Atriyal fibrilasyon

AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü

AHA: American Heart Association

AKO : Albumin/kreatinin oranı

AKS: Akut koroner sendrom

ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial

ALT: Alanin amino transferaz

AMPK: 5' Adenozin monofosfat-aktive protein kinaz (5' adenosine monophosphate-activated protein kinase)

AMPLITUDE-O: Effect of Efglenatide on Cardiovascular Outcomes

Anti-GAD: Anti-glutamik asit dekarboksilaz antikorü

Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikorü

Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidad antikorü

Anti-VEGF: Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-vascular endothelial growth factor)

Anti-ZnT8: Çinko transporter-8 antikorü (zinc transporter-8 antibody)

APG: Açlık plazma glukozu

APPL1: Adaptör protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1

ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri

ARDS: Erişkinin sıkıntılı solunum sendromu (adult respiratory distress syndrome)

ASD: Atrial septal defekt

ASH: Amerikan Hipertansiyon Cemiyeti (American Society of Hypertension)

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

Asp: Aspart

AST: Aspartat amino transferaz

ATG: Anti-timosit globülinin

B-OHB: Beta-hidroksi bütirat

BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose)

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance)

BKİ: Beden kitle indeksi

BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz

BPD-DS: Bilyopankreatik diversiyon ± duodonal switch

CANVAS Program: Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) plus CANVAS-Renal (CANVAS-R)

CANVAS: Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study

CARMELINA: Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin

CDA : Kanada Diyabet Derneği

CEL: Karboksil ester lipaz

CGM: Sürekli glukoz takibi (continuous glucose monitoring)

CONCEPTT: Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Type 1 Diabetes Trial

COVID-19: Coronavirüs hastalığı 2019

CPK: Kreatinin fosfokinaz

CREDESCENCE: Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy

CTG: Sürekli kardiyotokografi (continuous cardiotocography)

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4

CV: Coefficient of variations

DAISY: Diabetes Autoimmunity Study in the Young

DAPA-CKD: the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease

DAPA-HF: Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension

DBH: Diyabetik böbrek hastalığı

DCCT: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial)

DCCT/EDIC: Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

DECLARE-TIMI 58: Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-TIMI 58

Deg: Degludec

DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşması (disseminated intravascular coagulation)

DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu)

DIRECT: Diyabet Remisyonu Klinik Çalışması

dk: Dakika

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DKKB: Dihidropiridin kalsiyum kanal blokleri

DL: Dislipidemi

DM: Diabetes mellitus

DMH: Dinlenme metabolik hızı

DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4

DPP: Yaşam tarzı düzenlemeleri ve farmakolojik tedavi ile tip 2 diyabeti önleme çalışması (Diabetes Prevention Program)

DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü

DPS: Yaşam tarzı değişikliği ile tip 2 diyabeti önleme çalışması (Diabetes Prevention Study)

DREAM: Ramipril ve Rosiglitazon ile diyabet riskinin azaltılması (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication trial)

EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Derneği

ECH: European College of Hypertension

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (estimated glomerular filtration rate)

EKG: Elektrokardiyografi

EKMUD: Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği

ELIXA: Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome

EMA: Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency)

EMPA-REG: OUTCOME Empagliflozin, Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

EMPEROR-Reduced: Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

ENDIT: Avrupa'da nikotinamid ile tip 1 diyabeti önleme çalışması (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial)

ENDO: Amerikan Endokrin Derneği

EPIDIAR: Epidemiology of Diabetes and Ramadan

ESC: European Society of Cardiology

ESSENCE: Effect of Semaglutide in Subjects with Non-cirrhotic Non-alcoholic Steatohepatitis

EXAMINE: Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care

EXSCEL: Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering

FAF: Fiziksel aktivite faktörü

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Araştırmalarını İzleme Dairesi (Food and Drug Administration)

FIB-4: Fibrozis-4 Index

FIDELIO-DKD: Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease

FIDELITY: Prespecified pooled analysis of FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD

FIGARO-DKD: Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease

FLOW: Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly

GİK: Glukoz-insülin-potasyum solüsyonu

GİS: Gastrointestinal sistem

G6PD: Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz

GCK: Glukokinaz

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

GDP: Gliserofosfat dehidrogenaz (glisero phosphate dehydrogenase)

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GIP/GLP-1 RA: Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid / glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti

GLN: Glinid grubu ilaçlar

GLP-1 RA: Glukagon benzeri peptid 1 reseptör analogu (glucagon-like peptide 1 receptor analogue)

GLP-1: Glukagona benzer peptid-1 (glucagon like peptid-1)

GMCSF: Granulosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (granulocyte macrophage colony stimulating factor)

GMI: Glukoz yönetim göstergesi (Glucose management indicator)

GMP: Good manufacturing practice

HAPO: Hiperglisemi ve Gebeliğin Olumsuz Sonuçları Çalışması (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study)

HARMONY Outcome: Cardiovascular Outcome Study of Albiglutide

HAS: Hedefin altında geçirilen süre

HbA1c: Glikozile hemoglobin (HbA1c)

HBO: Hiperbarik oksijen

HBV: Hepatit B aşısı (hepatitis B vaccine)

Hct: Hematokrit

HDL-kolesterol: Yüksek dansiteli (yoğunluklu) lipoprotein kolesterol

HFpEF: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)

HGS: Hedefte geçirilen süre

HHd: Hiperozmolar hiperglisemik durum

HIV: İnsan immun yetmezlik virusu (human immune deficiency virus)

HL: Hiperlipidemi

HLA: Human lökosit antijen

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a

HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b
HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a
HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance
hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein
HT: Hipertansiyon
HÜS: Hedefin üzerinde geçirilen süre
IA2-b: Anti-fogrin antikoru
IA2: Anti-tirozin fosfataz antikoru
IAA: İnsülin otoantikoru (insulin autoantibody)
IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği (International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group)
ICA: Adacık hücresi sitoplazmik antikoru (islet cell antibody)
IDECO: Uluslararası Diyabet Uzmanları Komitesi (International Diabetes Experts Committee)
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
IDSA: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (Infectious Disease Society of America)
IFCC: Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)
IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (Insulin like growth factor-1)
IMPROVE-IT: IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
IPF-1: İnsülin promotör faktör-1
IRIS: İnsülin Resistance Intervention After Stroke
ISH: International Society of Hypertension
IWGDF: Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu (International Working Group on the Diabetic Foot)
İKNI: İmmün kontrol noktası inhibitörleri
im: İntramüsküler
iv: İntravenöz
JDRF: Juvenil Diyabet Araştırmaları Vakfı (Juvenile Diabetes Research Foundation)
JNC-7: Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi Yedinci Raporu (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure)
JNC: Joint National Committee
JSH: Japanese Society of Hypertension
KAH: Koroner arter hastalığı
KB: Kan basıncı
KBH: Kronik böbrek hastalığı
KBY: Kronik böbrek yetersizliği
KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J 11 (Kir6.2)
KCY: Karaciğer yetersizliği
KDIGO: Böbrek hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)
KGI: Kombine glukoz intoleransı (bozulmuş açlık glukozu + bozulmuş glukoz toleransı)

KH: Karbonhidrat
KH/İ: Karbonhidrat /İnsülin oranı
kka: Kilokalori
KKB: Kalsiyum kanal blokerleri
KKY: Konjestif kalp yetersizliği
KLF11: Kruppel like factor 11
KPD: Ketoza eğilimli diyabet (ketosis-prone diabetes)
KV: Kardiyovasküler
KVH: Kardiyovasküler hastalık
LA: Laktik asidoz
LADA: Erişkinde görülen latent otoimmün diyabet
LDL-kolesterol: Düşük dansiteli (yoğunluklu) lipoprotein kolesterol
LEADER: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
Look AHEAD: Diyabette Sağlık İçin Aksiyon Çalışması
Mİ: Miyokard infarktüsü
MAPK: Mitogen-activated protein kinase
MASH: Metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit
MASLD: Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease)
MDRD: Diyetin Değiştirilmesi ve Böbrek Hastalığı (Modification of Diet and Renal Disease) çalışması
MEN Tip 2: Tip 2 multipl endokrin neoplazi sendromu
MET: Metformin
MODY: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları (maturity onset diabetes of the young)
MR: Manyetik rezonans
MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti (aldosteron antagonisti)
MRSA: Metisiline rezistan staphylococcus aureus
MSS: Merkezi sinir sistemi
mTOR: Mammalian target of rapamycin
NAION: Non-Arteritik Anterior İskemik Optik Nöropati
NAVIGATOR: Bozulmuş glukoz toleransında Nateglinid ve Valsartan ile kardiyovasküler sonuç çalışması (Nateglinid and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research trial)
NAYK: Nonalkolik yağlı karaciğer
NBYT: Negatif basınçlı yara tedavisi
NDDG: Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group)
NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1
NGSP: Amerikan Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program)
NICE: Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute for Health and Clinical Excellence)
NIDDK: National Institute for Diabetes, Digestive and Kidney Disease

NIH: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health)

nMRA: Nonsteroid mineralokortikoid reseptör antagonisti

Non-DKKB: Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokleri

NPA: Nötral protamin aspart

NPH: Nötral protamin Hagedorn

NPL: Nötral protamin lispro

NST: Nonstres test

NT-proBNP: N-terminal pro B tipi natriüretik peptid

OAD: Oral antidiyabetik ilaçlar (oral antidiabetic drugs)

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

ORIGIN: Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention

OSAS: Obstrüktif uyku-apne sendromu (obstructive sleep-apnea syndrome)

PIO: Pioglitazon

PAH: Periferik arter hastalığı

PAK: Pancreas after kidney transplantation

PAX4: Paired box 4

PCSK9: Proprotein konvertaz subtilisin/keksin 9

PCV13: 13 Valanlı konjuge pnömokok aşısı

PCV15: 15 Valanlı konjuge pnömokok aşısı

PCV20: 20 Valanlı konjuge pnömokok aşısı

PD-1: Programlı ölüm reseptörü-1

PD-L1: Programlı ölüm ligandı-1

PDX1/IPF1: Pankreatik ve duodenal homeobox 1/İnsülin promotör faktör 1

PEG: Polietilen glikol

PET/BT: Position emission tomografi/bilgisayarlı tomografi

PG: Plazma glukoz

PGDM : Pregestasyonel diabetes mellitus

PI3K: Phosphatidylinositol 3-kinase

PIONEER 6: Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment 6

PKC: Protein kinaz C

PKOS: Polikistik over sendromu

PN: Periferik nöropati

PPAR-γ : Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma

PPG: Postprandiyal glukoz

PPSV23: 23 Valanlı pnömokokkal polisakkarid aşısı

PRA: Plazma renin aktivitesi

PREVIEW: Avrupa'da ve Dünyada Yaşam Tarzı Müdahalesi ve Popülasyon Çalışmaları Yoluyla Diyabetin Önlenmesi

PROACTIVE Study: Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events

PRP: Trombositten zengin plazma (platelet rich plasma)

PTA: Pancreas Transplantation Alone

PTDM: posttransplant diabetes mellitus

RAS: Renin-angiotensin sistemi

RDS: Solunum sıkıntısı sendromu (respiratory distress syndrome)

RECORD: Diyabette kardiyovasküler sonlanım ve glisemi regülasyonu çalışması (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcome and Regulation of Glycaemia in Diabetes trial)

REDUCE-IT: Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl- Intervention Trial

REWIND: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes

rPDGF: Rekombinan platelet-derived growth factor

RSV: Respiratuvar sinsityal virüs aşısı

RYGB: Roux-en-Y gastrik bypass

RZV: Rekombinan zoster aşısı

sa: Saat

SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2

SAVOR-TIMI 53: Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 53

sc: Cilt altı (subcutaneous)

SCII: Subkütan (cilt altı) insülin infüzyonu

SCORED: Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Participants With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk

SF: Serum fizyolojik

SG: Tüp mide (sleeve gastrektomi)

SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

SGLT2 İ: Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörü

SINBAD : Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial infection, Area, Depth

SMBG: Evde kan glukoz izlemi (self monitoring of blood glucose)

SOsm: Serum ozmolalitesi

SOUL: Semaglutide cardiovascular Outcomes trial

SPK: Simultaneous Pancreas Kidney Transplantation

SPRINT: Systolic Blood Pressure Intervention Trial

STOP-NIDDM trial: Akarboz ile tip 2 diyabetin önlenmesi çalışması (study to prevent NIDDM)

SU: Sulfonilüre grubu ilaçlar

SUSTAIN-6: Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

SUT: Sağlık Uygulama Tebliği

SVB: Santral venöz basınç

TİA: Geçici iskemik atak (transient ischemic attack)

TİD: Günlük toplam insülin dozu

TİHUD: Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği

TİTCK: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

TBİ: Ayak baş parmağı -brakiyal indeks (toe-brachial index)

TBT: Tıbbi beslenme tedavisi

TcPO2: Transkütan oksijen basıncı (transcutaneous oxygen tension)

Td: Tetanoz toksoid ve azaltılmış difteroid toksoid aşısı

Tdap: Tetanoz toksoid ve azaltılmış difteroid toksoid aşısı-asellüler boğmaca ile beraber

TECOS: Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin

TEDDY: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young

TEKHARF Çalışması: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması

TEMD Study: The Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus Study

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

THUR: Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu

TİA : Geçici iskemik atak

TKD: Türk Kardiyoloji Derneği

TND: Türk Nefroloji Derneği

TPN: Total parenteral nutrisyon

TRIPOD: TROglitazone In the Prevention Of Diabetes

TSH: Tiroid stimulan hormone

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması

TVS: Total vücut suyu

TXNIP: tioredoksin etkileşimli protein

TZD: Tiazolidindion

UAE: Üriner albumin ekskresyonu

UKPDS: Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (United Kingdom Prospective Diabetes Study)

USG: Ultrasonografi

VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial

VDR: Vitamin D reseptörü

VSD: Ventriküler septal defekt

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

XENDOS: Obeziteli kişilerde xenical ile diyabetin önlenmesi (XENical in the prevention of diabetes in obese subjects)

YFMŞ: Yüksek fruktozlu mısır şurubu

YRG: Yüksek Risk Gurubu

TÜRKİYE’DE DİYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Türkiye’de diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların ticari isimleri ve formları

Ek Tablo 1.1, 1.2 ve 1.3, Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından oluşturulan İlaç Takip Sistemi (İTS) kayıtlarına göre, Sağlık Bakanlığı TİTCK tarafından ruhsatlandırma ve fiyatlandırma işlemleri yapılarak fiyat listesinde yayımlandıktan sonra ITS ’ye üretim bildirimini yapılan ve eczanelerde bulunan ürünler listesine göre güncellenmiştir. İlaçların geri ödeme koşulları için Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından yayınlanan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ’nin ilgili düzenlemelerine bakılmalıdır.

EK TABLO 1.1: İnsülin dışı preparatlar (oral antidiyabetikler ve insülinomimetik ilaçlar)

Jenerik adı	Ticari adı ve formu
Biguanid grubu ilaçlar	
Metformin	Glucophage, Insufor, Matofin, Glinext, Mefoday 500, 850, 1000 mg; Diaformin, Diabest, Glange, Glifor, Glucotard, Gluforce, Metforix, Metodol, Metvel, Diamet, Glinext 850, 1000 mg; Diormin 500, 850 mg tb; Gluformin retard, Glukofen retard 850 mg; Glukofen, Matofin 1000 mg tb; Metfull 500, 850, 1000 mg eff tb
Metformin uzun salınımlı	Matofin XR 500, 1000 mg; Glifor SR 500, 1000 mg; Glinext MR 500, 850, 1000 mg, Diaformin XR 500, 750, 1000 mg tb
İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar	
Sulfonilüre grubu (II. kuşak SU grubu ilaçlar)	
Glipizid kontrollü salınımlı form	Glucotrol XL 5, 10 mg tb
Gliklazid	Betanorm, Diamicron, Glikron, Glumikron, Oramikron 80 mg tb
Gliklazid modifiye salınımlı formu	Betanorm MR, Diamicron MR, Efikas MR, Glicla MR , Dialive MR, Medlazid MR 30, 60 mg; Diaklazid MR, Dialive MR, Diaway MR, Hipoglis MR, Mellidys MR, As-Glikaz MR, Diaklazid MR, Hipoglis MR 30 mg; Diatime MR 60 mg tb
Glibenklamid	Dianorm, Gliben 2.5, 5 mg; Diyaben 3.5 mg tb
Glimepirid	İnsuprid 2, 3, 4 mg; Mepirikis 1, 2, 3 mg; Diamepid, Glimax, Sanprid 1, 2, 3, 4 mg; Amaryl 1, 2, 3, 4, 6 mg; Tideca 6, 8 mg tb
Glibornurid	Glutril 25 mg tb
Glikuidon	Glurenorm 30 mg tb
Glinid grubu (GLN, Meglitinidler, kısa etkili sekretogoglar)	
Repaglinid	Diafree, Novade, Novonorm, Repelit, Replix, 0,5, 1, 2 mg; Repafix 0,5, 1, 2 mg eff tb
Nateglinid	Inglex, Naglid, Starlix, Teglix, Dialix 120 mg; İncuria, Nateful 120,180 mg tb
Tiazolidindion grubu ilaçlar	
Pioglitazon	Actos 15, 30 mg; Dropia, Dyndion, Glifix, Pioforce, Piofox, Piogtan, Piondia, Pixart 15, 30, 45 mg; Dialix 15, 30, 45 mg eff tb
Alfa glukozidaz inhibitörü grubu ilaçlar	
Akarboz	Acnor, Glucar, Glucobay, Oador, Acaris, Arokan, Glynose 50, 100 mg tb

EK TABLO 1.1: İnsülin dışı preparatlar (oral antidiyabetikler ve insülinomimetik ilaçlar) (devam)

İnkretin bazlı ilaçlar	
Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 analogları; GLP-1A)	
Eksenatid	Byetta 5, 10 µg enjeksiyon kalemi
Liraglutid	Victoza, Saxenda 6 mg/mL enjeksiyon kalemi
Dulaglutid	Trulicity 0,75 mg/0,5 mL, 1,5 mg/0,5 mL enjeksiyon kalemi
Dipeptidilpeptidaz 4 inhibitörleri (DPP4-İ)	
Sitagliptin	Arlıptin, Gluvia, Ptiaglin, Sanosita 25,50,100 mg tb, Januvia, Xelevia 100 mg tb
Vildagliptin	Diyatix, Galvus, Glividin, Taglin, Vidaptin, Vildabet, Vildalip, Vildega, Diyatix, Glipta, Vefilda, Viglida, Vilatin, Vilbioda, Vilcoza, Vildexa, Vilnorm 50 mg tb
Saksagliptin	Onglyza 5 mg tb
Linagliptin	Trajenta, Elnaglip, Linatin, Linazep, Liniga, Lintreja, Lizera, Snoxx, Dianovia, Linadiya, Lincretin, Rayenta 5 mg tb
Alogliptin	Vipidia 12.5, 25 mg tb
Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörü grubu ilaçlar	
Dapagliflozin	Forziga, Calira, Dapadap, Dapagleze, Daplig, Dapgeon, Jaglif 5,10 mg tb, Dapitus, Danipta, Daprenza, Glazone, Glyxar 10 mg tb
Empagliflozin	Jardiance, Emladip, Empracros, Ampafel, Empalfo, Empator, Gliflomed, Glyzarda, Jardifloz, Jardolix 10, 25 mg tb

EK TABLO 1.2: Hazır oral antidiyabetik kombinasyon preparatları

Jenerik adı	Ticari adı ve formu
Glibenklamid/Metformin	Glucovance 500/5 mg, 500/2,5 mg; Duplax 250/1,25, 500/1,25, 500/2,5 mg; İnsucomb 500/5 mg, 500/2,5 mg
Gliklazid/Metformin	Duodia 80/500 mg; Glifor plus 30/500 mg, 30/850 mg, 30/1000 mg; Dialive plus 30/500 mg, 30/850 mg, 30/1000 mg
Repaglinid/Metformin	Pareglin, Sergilex-Met 1/500 mg, 2/500 mg, Repamef 1/500 mg, 2/500 mg, 1/1000 mg, 2/1000 mg
Pioglitazon/Metformin	Acort 15/850 mg; Dropia-Met 15/500 mg, 15/850 mg, 15/1000 mg; Duepio 15/500 mg, 15/850 mg; Glifix Plus 15/850 mg, 15/1000 mg; Glifix Plus SR 15/1000 mg; Gli-piom 15/1000 mg, 30/500 mg, 30/1000 mg; Pio-met 15/500 mg, 15/850 mg, 30/1000 mg; Preko 15/850 mg, Prenorm 15/500 mg, 15/850 mg, 30/500 mg; Returin 15/500 mg, 15/850 mg, PicoComb 15/1000 mg, 30/1000 mg
Sitagliptin/Metformin	Janumet 50/500 mg, 50/850 mg, 50/1000 mg; Arlıptin Met 50/500 mg, 50/850 mg, 50/1000 mg; Velmetia 50/500 mg, 50/850 mg, 50/1000 mg, Sanosita plus 50/500 mg, 50/850 mg
Vildagliptin/Metformin	Galvus Met, Vildabet Met, Vildamax, Vilmet, Vidaptin Met, Galiptin Met, Vildega Plus 50/850 mg, 50/1000 mg
Empagliflozin/Metformin	Synjardy 5/850 mg, 5/1000 mg, 12,5/850 mg, 12,5/1000 mg
Dapagliflozin/Metformin	Xigduo XR 5/1000, 10/1000 mg

EK TABLO 1.3: İnsülinler ve Bazal insülin + GLP-1 analog kombinasyonları

Jenerik adı	Ticari adı ve formu
Prandiyal (bolus) insülinler	
Kısa etkili (Human regüler)	
Kristalize insan insülini	Humulin R flakon, Humulin R kartuş, Actrapid HM flakon, Actrapid HM penfill
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	
Lispro insülin	Humalog kartuş, Humalog kwikpen, Humalog Kwikpen U-200
Aspart insülin	NovoRapid flakon, NovoRapid flexpen, NovoRapid penfill, Fiasp flextouch
Glutisin insülin	Apidra solostar enjeksiyon kalemi, Apidra optipen
Bazal insülinler	
Orta etkili (Bazal human NPH)	
NPH insan insülini	Humulin N flakon, Humulin N kartuş, İnsülatard HM flakon, İnsülatard HM kartuş
Uzun etkili (Bazal analog)	
Detemir insülin	Levemir flexpen enjeksiyon kalemi
Glargin 100 U/mL insülin	Lantus solostar enjeksiyon kalemi, Lantus optipen
Glargin biyobenzer insülin	Basaglar kwikpen enjeksiyon kalemi, Basaglar kartuş, Glarin enjeksiyon kalemi, Glarin kartuş, Basalog one enjeksiyon kalemi
Çok uzun etkili (Bazal analog)	
Glargin 300 U/mL insülin	Toujeo solostar enjeksiyon kalemi
Hazır karışım (bifazik) insülinler	
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	
%30 kristalize + %70 NPH insan insülini	Humulin M 70/30 kartuş; Mixtard HM 30 kartuş
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	
%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin	Humalog Mix 25 kartuş, Humalog Mix 25 kwikpen
%50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin	Humalog Mix 50 kartuş, Humalog Mix 50 kwikpen
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	
%30 insülin aspart + %70 protamin kristalize insülin aspart	NovoMix 30 penfill, NovoMix 30 flexpen
%50 insülin aspart + %50 protamin kristalize insülin aspart	NovoMix 50 flexpen
Hazır karışım analog (Aspart + Degludek)	
70/30 oranında insülin degludek/insülin aspart koformülasyonu	Ryzodeg flextouch, Ryzodeg penfill
Bazal insülin + GLP-1 analog kombinasyonu	
İnsülin glarjin 100 U/mL + liksisenatid 33 µg/mL	Soliqua solostar 100 U/mL + 33 µg/mL enjeksiyon kalemi
İnsülin glarjin 100 U/mL + liksisenatid 50 µg/mL	Soliqua solostar 100 U/mL + 50 µg/mL enjeksiyon kalemi
İnsülin degludek 100 U/mL + liraglutid 3,6 mg/mL	Xultophy 100 U/mL + 3,6 mg/mL enjeksiyon kalemi

EK-2

LABORATUVAR TESTLERİNİN REFERANS ARALIKLARI

Burada verilen tetkiklerin normal sınırları kullanılan kite göre değişiklik gösterebilir. Ayrıca, kortizol, insülin gibi hormonlara ilişkin yorumların tetkik kitinin referans aralıklarına göre değil, klinik durumla ilişkilendirilerek yapılması gerektiği dikkate alınmalıdır.

EK TABLO 2.1 | KLİNİK BİYOKİMYASAL TESTLER(*),(**)

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Albumin	S	40-50 g/L	4-5 g/L
Aldolaz	S	26-138 nkat/L	1.5-8.1 U/L
Alfa-1 antitripsin	S	1.0-2.0 g/L	100-200 mg/dL
Alfa fetoprotein (AFP) (Erişkin)	S	0-8.5 µg/L	0.835 ng/mL
Alkali fosfataz (ALP)	S	0.5-2.0 µkat/L	30-120 U/L
Amilaz	S	0.34-1.6 µkat/L	20-96 U/L
Aminotransferazlar Aspartat (AST, SGOT) Alanin (ALT, SGPT)	S	0.20-0.65 µkat/L 0.12-0.70 µkat/L	12-38 U/L 7-41 U/L
Amonyak (NH ₃)	P	11-13 µmol/L	19-60 µg/dL
Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)	S	0.15-1.1 µkat/L	9-67 U/L
Anyon açığı	S	7-16 mmol/L	7-16 mmol/L
Apolipoprotein A-1 (Apo A-1)	S	1.2-2.4 g/L	119-240 mg/dL
Apolipoprotein B (Apo B)	S	0.52-1.63 g/L	52-163 mg/dL

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan

EK TABLO 2.1 (devam): Klinik biyokimyasal testler

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Arteriyel kan gazları Bikarbonat (HCO ₃) pCO ₂ pH pO ₂	A	22-30 mmol/L 4.3-6 kPa 7.35- 7.45 9.6-13.8 kPa	22-30 mEq/L 32-45 mmHg 7.35- 7.45 72-104 mmHg
Apo B/Apo A-1		0.35-0.98	0.35-0.98
Asetoasetat	P	49-294 µmol/L	0.5-3 mg/dL
Asit fosfataz	S	0.90 nkat/L	0-5.5 U/L
Beta-hidroksibütirat	P	<300 µmol/L	<3 mg/dL
Beta-2-mikroglobulin	S	1.1-2.4 mg/dL	1.1-2.4 mg/dL
	İ	≤200 µg/L	≤200 µg/L
Beyin natriüretik peptid (BNP)	P	Yaş ve cinsiyete göre değişir: <100 ng/L	Yaş ve cinsiyete göre değişir: <100 pg/mL
Bilirubin Total Direkt İndirekt	S	5.1-22 µmol/L 1.7-6.8 µmol/L 3.4-15.2 µmol/L	0.3-1.3 mg/dL 0.1-0.4 mg/dL 0.2-0.9 mg/dL
CA 15-3	S	<33 kU/L	<33 U/mL
CA 19-9	S	0-37 kU/L	0-37 U/mL
CA 27-29	S	0-40 kU/L	0-40 U/mL
CA 125	S	0-35 kU/L	0-35 U/mL
C-peptid	S	0.27-1.19 nmol/L	0.8-3.5 ng/mL
Demir (Fe)	S	7-25 µmol/L	41-141 µg/dL
Demir bağlama kapasitesi	S	45-73 µmol/L	251-406 µg/dL
Demir bağlama saturasyonu, total	S	0.16-0.35	%16-35
Eritropoetin	S	4-27 U/L	
Ferritin Kadın Erkek	S	10-150 µg/L 29-248 µg/L	10-150 ng/mL 29-248 ng/mL
Fosfor, inorganik (P)	S	1.0-1.4 mmol/L	3-1.5 mg/dL
Gama glutamil transferaz (GGT)	S	0.15-0.99 µkat/L	9-58 U/L
Glukoz (açlık) Normal Diabetes mellitus	P	4.2-5.6 mmol/L >7.0 mmol/L	75-100 mg/dL >125 mg/dL

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan

EK TABLO 2.1 (devam): Klinik biyokimyasal testler

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Glukoz, 2 sa. postprandiyal	P	<6.7 mmol/L	<120 mg/dL
Hemoglobin A1c (A1C)	T	18-38 mmol/mol	%4.0-5.6
Homosistein (Hcy)	P	4.4-10.8 µmol/L	4.4-10.8 µmol/L
Hidroksiprolin	İ. 24 sa.	0-10 µmol/L	0-1.3 mg/gün
Kalsiyum, iyonize (Ca iyonize)	T	1.12-1.32 mmol/mol	4.5-5.3 mg/dL
Kalsiyum (Ca)	S	2.2-2.6 mmol/L	8.7-10.2 mg/dL
Karbondioksit içeriği (tCO ₂) (deniz seviyesi)	P	22-30 mmol/L	22-30 mEq/L
Karbondioksit basıncı (pCO ₂) (deniz seviyesi)	A	4.7-5.9 kPa	35-45 mmHg
Karbon monoksit içeriği (CO)	T	Hb'in %20 saturasyonu ile semptomlar oluşur	
Karsinoembriyonik antijen (CEA)	S	Sigara içmeyen 0-3 ug/L Sigara içen 0-5 ug/L	Sigara içmeyen 0-3 ug/L Sigara içen 0-5 ug/L
Klor (Cl)	S	102-109 mmol/L	102-109 mEq/L
Kolinesteraz	S	5-12 kU/L	
Koproporfin (Tip-I ve Tip-III)	İ	150-460 µmol/gün	
Kreatin kinaz (Total CK) Kadın Erkek	S	0.66-4.0 µkat/L 0.87-5.0 µkat/L	39-238 U/L 51-294 U/L
Kreatin kinaz-MB (CK-MB)	S	0-7 µg/L	0-7 ng/mL
Kreatin kinaz relatif indeksi [(ng/mL) / total CK U/L]x100	S	Metoda göre	Metoda göre
Kreatinin	S	Kadın 44-80 µmol/L Erkek 53-106 µmol/L	Kadın 0.5-0.9 mg/dL Erkek 0.6-1.2 mg/dL
Keton (Aseton)	S, İ	Negatif	Negatif
Laktat	P, V	Arteriyel 0.5-1.6 mmol/L Venöz 0.5-2.2 mmol/L	Arteriyel 4.5-14.4 mg/dL Venöz 4.5-19.8 mg/dL
Laktat dehidrogenaz (LDH)	S	2.0-3.8 µkat/L	115-221 U/L
Laktat dehidrogenaz izoenzimleri Fraksiyon 1 (total içinde) Fraksiyon 2 Fraksiyon 3	S	0.14-0.25 0.29-0.39 0.20-0.25	%14-26 %29-39 %20-26

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan

EK TABLO 2.1 (devam): Klinik biyokimyasal testler

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Fraksiyon 4 Fraksiyon 5		0.08-0.16 0.06-0.16	%8-16 %6-16
Lipaz	S	0.51-0.73 μ kat/L	3-43 U/L
Lipid fraksiyonları, Erişkin	S, açlık		
HDL-kolesterol			
Erkek		>1.0 mmol/L	>40 mg/dL
Kadın		>1.3 mmol/L	>50 mg/dL
LDL-kolesterol		<3.4 mmol/L	<130 mg/dL
Diabetes mellitus		<2.6 mmol/L	<100 mg/dL
Diabetes mellitus + Kardiyovasküler olay		<1.8 mmol/L	<70 mg/dL
Trigliserid	S	<1.8 mmol/L	<160 mg/dL
Lipoprotein (a)	S	0-300 mg/L	0-30 mg/dL
Magnezyum (Mg)	S	0.62-0.95 mmol/L	1.5-2.3 mg/dL
Mikroalbuminuri (UAE) 24- sa. Spot, sabah ilk idrar	İ İ	<0.2 g/L veya \leq 0.031 g/24 sa. <30 mg albumin/g keratinin	<20 mg/L veya \leq 30 mg/24 sa. <30 mg albumin/g keratinin
Miyogloblin Erkek Kadın	S	20-71 μ g/L 25-58 μ g/L	20-71 μ g/L 25-58 μ g/L
5'-Nukleotidaz	S	0.00-0.19 ukat/L	0-11 U/L
N-telopektid (çapraz bağ), NTx	S	Premenopozal kadın: 6.2-19.0 nmol BCE (Bone collagen equivalent) Erkek: 5.4-24.2 nmol BCE	Premenopozal kadın: 6.2-19.0 nmol BCE Erkek: 5.4-24.2 nmol BCE
Oksijen içeriği (deniz seviyesi)	T, A T, V, ön kol	17-21 10-16	%17-21 %10-16
Oksijen saturasyon yüzdesi (deniz seviyesi)	T, A T, V, ön kol	0.94-1.0 mol/mol 0.60-0.85 mol/mol	%94-100 %60-85
Oksijen basıncı (pO ₂)	T	11-13 kPa	80-100 mmHg
pH	T	7.38-7.44	7.38-7.44
Osmolalite	P	275-295 mmol/kg	275-295 mmol/kg

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan

EK TABLO 2.1 (devam): Klinik biyokimyasal testler

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Osmolalite	İ	300-900 mmol/kg	300-900 mmol/kg
Osteokalsin	S	11-50 ug/mL	11-50 ug/mL
Paratiroid hormon-ilişkili peptid (PTHrP)	S	<2 pmol/L	
Potasyon (K)	S	3.5-5.0 mmol/L	3.5-5.0 mEq/L
Prealbumin	S	170-340 mg/L	17-34 mg/dL
Prostat-spesifik antijen (PSA), total	S		
Kadın		<0.5 µg/L	<0.5 ng/L
Erkek		0.0-2.0 µg/L	0.0-2.0 ng/L
<40 yaş		0.0-4.0 µg/L	0.0-4.0 ng/L
>40 yaş			
PSA, serbest,		>0.25	>%25
Erkek 45-75 yaş,		(BPH ilişkili)	(BPH ilişkili)
4-20 µg/mL			
PSA değerleri arası			
Protein, total	S	67-86 g/L	6.7-8.6 g/dL
Protein fraksiyonları:	S		
Albumin		35-55 g/L	3.5-5.5 g/dL (%50-60)
Globulin		20-35 g/L	2.0-3.5 g/dL (%40-50)
Alfa-1		2-4 g/L	0.2-0.4 g/dL (%4.2-7.2)
Alfa-2		5-9 g/L	0.5-0.9 g/dL (%6.8-12)
Beta		6-11 g/L	0.6-1.1 g/dL (%9.3-15)
Gama		7-17 g/L	0.7-1.7 g/dL (%13-23)
Piruvat	P, V	40-130 µmol/L	6.7-8.6 mg/dL
Serbest yağ asitleri (FFA) (esterleşmemiş)	P	0.1-0.6 mmol/L	2.8-16.8 mg/dL
Seruloplazmin	S	250-630 mg/L	25-63 mg/dL
Transferrin	S	2.0-4.0 g/L	200-400 mg/dL
Troponin-I	S	0-0.04 µg/L	0-0.04 ng/mL
Troponin-T	S	0-0.01 µg/L	0-0.01 ng/mL
Üre nitrojeni (BUN)	S	2.5-7.1 mmol/L	7-20 mg/dL
Ürik asit			
Erkek	S	0.18-0.41 mmol/L	3.1-7.0 mg/dL
Kadın		0.15-0.33 mmol/L	2.5-5.6 mg/dL
Ürobilinojen	İ	1.7-5.9 µmol/gün	1-3.5 mg/gün
Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP)	P	0-60 ng/L	0-60 pg/mL

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan, BPH: Benign prostat hipertrofisi

(*)Geleneksel standart (konvansiyonel) ve uluslararası (SI) birim sistemleri arasındaki dönüşüm aşağıdaki formüllere göre yapılabilir:
 $mmol/L = (mg/dL \times 10) / Atom \text{ veya molekül ağırlığı}$; $mg/dL = [mmol/L \times Atom \text{ veya molekül ağırlığı}] / 10$

(**)Laboratuvar testlerinin referans aralıkları "Kratz A, Pesce MA, Basner RC, Einstein AJ. Appendix: Laboratory Values of Clinical Importance. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19. Baskı, (e-kitap) McGraw Hill. Ed: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. pp. 2754-2769" dan alınmıştır.

EK TABLO 2.2 | ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA TESTLERİ^{(1), (2)}

Test	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Adrenokortikotropin (ACTH)	P	1.3-16.7 pmol/L	6.0-76.0 pg/mL
Aldosteron (Erişkin) Yatarken, normal sodyum diyeti	S, P	<443 pmol/L	<16 ng/dL
Ayakta, normal sodyum diyeti	S, P	111-858 pmol/L	4-31 ng/dL
Androstenedion (Erişkin)	S	Erkek 0,8-3,1 nmol/L Premenopozal kadın 0,91-7,5 nmol/L Postmenopozal kadın 0,46-2,9 nmol/L	Erkek 23-89 ng/dL Premenopozal kadın 26-214 ng/dL Postmenopozal kadın 13-82 ng/dL
Büyüme hormonu (GH) (istirahat)	S	0-5 µg/L	0-5 ng/mL
C-peptid (Erişkin)	S, P	0,21-1,19 nmol/L	0,8-3,5 ng/mL
Dehidroepiandrosteron (DHEA) (Erişkin) Erkek Kadın	S	6,2-43,4 nmol/L 4,5-34,0 nmol/L	50-250 ng/dL
DHEA sülfat Erkek (Erişkin) Kadın (Erişkin, premenopozal) Kadın (Erişkin, postmenopozal)	S	100-6190 µg/L 120-5350 µg/L 300-2600 µg/L	10-619 µg/dL 12-535 µg/dL 30-260 µg/dL
Deoksikortikosteron (DOC) Erişkin	S	61-576 nmol/L	2-19 ng/dL
11-Deoksikortizol (Erişkin) (S içeriği) (sabah 08:00)	S	0,34-4,56 nmol/L	12-158 ng/dL
Dihidrotestosteron Erkek Kadın	S, P	1,03-2,92 nmol/L 0,14-0,76 nmol/L	30-85 ng/dL 4-22 ng/dL
Dopamin Dopamin	P İ	0-130 pmol/L 392-2876 nmol/gün	0-20 pg/mL 60-440 nmol/gün

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan

EK TABLO 2.2 (devam): Endokrinoloji ve metabolizma testleri

Test	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Epinefrin (Adrenalin) Yatariken (30 dk.) Otururken Ayakta (30 dk.)	P	<273 pmol/L <328 pmol/L <491 pmol/L	<50 pg/mL <60 pg/mL <900 pg/mL
Epinefrin (Adrenalin)	İ	0-109 nmol/gün	0-20 µg/gün
Folikül-uyarıcı hormon (FSH) Kadın Menstrüasyon Foliküler faz Ovülasyon fazı Luteal faz Postmenopozal Erkek	S, P	3-20 IU/L 9-26 IU/L 1-12 IU/L 18-153 IU/L 1-12 IU/L	3-20 IU/L 9-26 IU/L 1-12 IU/L 18-153 IU/L 1-12 IU/L
Fruktozamin	S	<285 µmol/L	<285 µmol/L
Gastrin	S	<100 ng/L	<100 pg/mL
Glukagon	P	40-130 ng/L	40-130 pg/mL
5-Hidroksi-indol asetik asit (5-HIAA)	İ	0-78,8 µmol/gün	0-15 mg/gün
17-Hidroksiprongesteron Erişkin Erkek Kadın Foliküler faz Siklus ortası pik değer Luteal faz Postmenopozal	S	0,15 nmol/L 0,6-3 nmol/L 3-7,5 nmol/L 3-15 nmol/L ≤2,1 nmol/L	5-250 ng/dL 20-100 ng/dL 100-250 ng/dL 100-500 ng/dL ≤70 ng/dL
İnsülin	S, P	14,35-143,5 pmol/L	2-20 µU/mL
17-Ketosteroidler	İ	10-42 µmol/gün	3-12 mg/gün
Kortizol Açlık, 08:00 Öğle-20:00 20:00-08:00	S	138-690 nmol/L 138-414 nmol/L 0-276 nmol/L	5-25 µg/dL 5-15 µg/dL 0-10 µg/dL
Kortizol, serbest	İ	55-193 nmol/24 sa.	20-70 µg/24 sa.
Östradiol Kadın Menstrüasyon Foliküler faz Siklus ortası pik değer Luteal faz Postmenopozal Erkek	S, P	184-532 pmol/L 411-1626 pmol/L 74-885 pmol/L 217 pmol/L 74 pmol/L	<20-145 pg/mL 112-443 pg/mL <20-241 pg/mL <59 pg/mL <20 pg/mL

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan

EK TABLO 2.2 (devam): Endokrinoloji ve metabolizma testleri

Test	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Östron Kadın Menstrüasyon Foliküler faz Luteal faz Postmenopozal Erkek	S, P	<555 pmol/L <740 pmol/L 11-118 pmol/L 33-133 pmol/L	<150 pg/mL <200 pg/mL 3-32 pg/mL 9-36 pg/mL
Koryonik gonadotropin insan (HCG) (gebelik haricil)	S	<5 IU/L	<5 mIU/mL
Luteinizan hormon (LH) Kadın Menstrüasyon Foliküler faz Ovülasyon Luteal faz Postmenopozal Erkek	S, P	2-15 IU/L 22-105 IU/L 0,6-19 IU/L 16-64 IU/L 2-12 IU/L	2-15 IU/L 22-105 IU/L 0,6-19 IU/L 16-64 IU/L 2-12 IU/L
Norepinefrin (Noradrenalin)	İ	89-473 nmol/gün	15-80 µg/gün
Norepinefrin (Noradrenalin) Yatarken (30 dk.) Otururken Ayakta (30 dk.)	P	650-2423 pmol/L 709-4019 pmol/L 739-4137 pmol/L	<110-410 pg/mL 120-680 pg/mL 125-700 pg/mL
Paratiroid hormon (PTH)	S	8-51 ng/L	8-51 pg/mL
Progesteron Kadın Foliküler Luteal faz ortası Erkek	S, P	<3,18 nmol/L 9,54-63,6 nmol/L <3,18 nmol/L	<1,0 ng/mL 3-20 ng/mL <1,0 ng/mL
Protaktin (PRL) Kadın Erkek	S	40-530 µg/L 53-360 µg/L	1,9-25 ng/mL 2,5-17 ng/mL
Renin (Erişkin, normal Na diyeti) Yatarken Ayakta	P	0,08-0,83 ng/L sn. 0,28-2,5 ng/L sn.	0,3-3 ng/mL sa. 1-9 nng/mL sa.
Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) (Erişkin) Erkek Kadın	S		11-80 nmol/L 30-135 nmol/L

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan

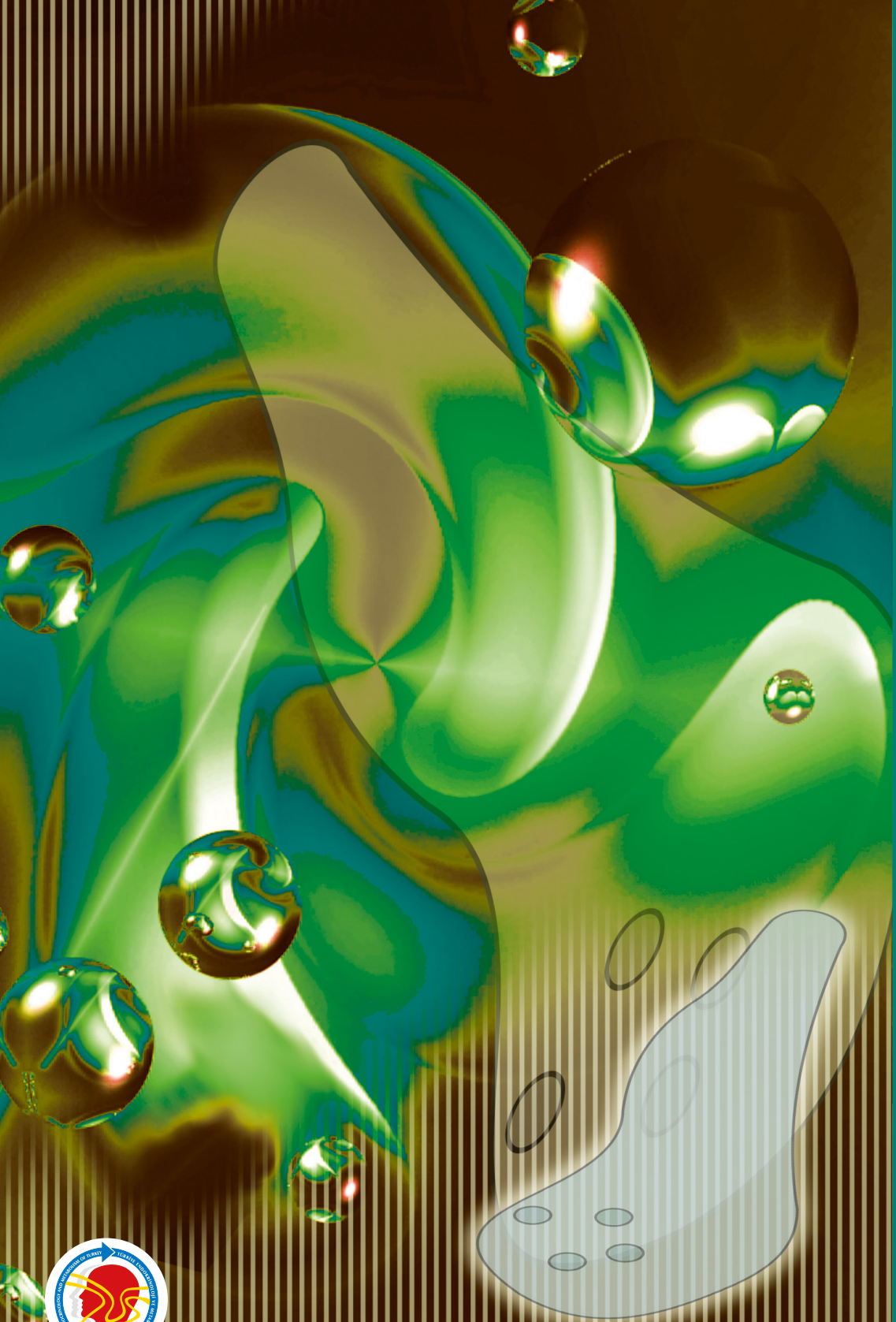
EK TABLO 2.2 (devam): Endokrinoloji ve metabolizma testleri

Test	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Serotonin	T	0,28-1,14 µmol/L	50-200 ng/mL
Serotonin	Tam kan	0,28-1,14 mikromol/L	50-200 ng/mL
Somatomedin-C (IGF-1) (Erişkin)	S		
16-24 yaş		182-780 µg/L	182-780 ng/mL
25-39 yaş		114-492 µg/L	114-492 ng/mL
40-54 yaş		90-360 µg/L	90-360 ng/mL
>54 yaş		71-290 µg/L	71-290 ng/mL
Somatostatin	P	<25 ng/L	<25 pg/mL
Testosteron, serbest, sabah örneği	S		
Kadın, Erişkin		10,4-65,9 pmol/L	3-19 pg/mL
Erkek, Erişkin		312-1041 pmol/L	90-300 pg/mL
Testosteron, total, sabah örneği	S		
Kadın		0,21-2,98 nmol/L	6-86 ng/mL
Erkek		9,36-37,10 nmol/L	270-1070 ng/mL
Tiroglobulin	S	13-318 µg/L	1,3-31,8 ng/mL
Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG)	S	13-30 mg/L	1,3-3 mg/dL
Tiroid hormonu bağlanma indeksi (THBI veya T3RU)	S	0,83-1,17 mol oranı	0,83-1,17
Serbest tiroksin indeksi (FT4I)	S	6,7-10,9	6,7-10,9
Tiroid uyarıcı hormon (TSH)	S	0,34-4,25 mU/L	0,34-4,25 µU/mL
Tiroksin, serbest (FT4)	S	9-16 pmol/L	0,7-1,24 ng/dL
Tiroksin, total (T4)	S	70-151 nmol/L	5,4-11,7 mcg/dL
Triiodotironin serbest (FT3)	S	3,7-6,5 pmol/,	2,4-4,2 pg/mL

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan

[*]Geleneksel standart (konvansiyonel) ve uluslararası (SI) birim sistemleri arasındaki dönüşüm aşağıdaki formüllere göre yapılabilir: $mmol/L = (mg/dL \times 10) / Atom \text{ (veya molekül ağırlığı)}$; $mg/dL = [mmol/L \times Atom \text{ (veya molekül ağırlığı)}] / 10$

[**]Laboratuvar testlerinin referans aralıkları "Kratz A, Pesce MA, Basner RC, Einstein AJ. Appendix: Laboratory Values of Clinical Importance. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19. Baskı, (e-kitap) McGraw Hill. Ed: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. pp. 2754-2769 " dan alınmıştır.



TEMED üyelerine ücretsiz olarak dağıtılır.