

DİYABET

TANI ve TEDAVİ REHBERİ

2025



TÜRKİYE DİYABET VAKFI

TÜRKİYE DİYABET AKADEMİSİ YAYINLARI

DİYABET

TANI ve TEDAVİ REHBERİ

2025



TÜRKİYE DİYABET VAKFI

TÜRKİYE DİYABET AKADEMİSİ YAYINLARI

ISBN 978-625-94103-3-3

1. Baskı Mayıs 2011
2. Baskı Eylül 2011
3. Baskı Nisan 2013
4. Baskı Kasım 2013
5. Baskı Nisan 2015
6. Baskı Nisan 2016
7. Baskı Mart 2017
8. Baskı Nisan 2018
9. Baskı Nisan 2019
10. Baskı Mayıs 2021
11. Baskı Ocak 2023
12. Baskı Ekim 2023
13. Baskı Mayıs 2024
14. Baskı Mayıs 2025

**Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık**

İz Reklam ve Tanıtım Hizmetleri

Tel: 0535 976 15 47

e-posta: fatih@izreklamtanitim.com

**Görsel Yönetmen**

Fatih Göksu

**Baskı**

Göksu Matbaa / Ahmet Göksu

**Telif Hakkı**

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

**© Türkiye Diyabet Vakfı**

Merkez Mah. Abide-i Hürriyet Cad. No: 64/66 Şişli / İstanbul

Tel: 0212 296 05 04 Fax: 0212 296 85 50

Türkiye Diyabet Vakfı önderliğinde, Türkiye Diyabet Akademisi Yayınları **"Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2025"** yeni kanita dayalı çalışmalar ve deneyimlerin ışığı altında hazırlanmıştır.

Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2025'te önceki baskılardan farklı olarak yeni konu başlıkları eklenmiş, ülkemizdeki güncel tedaviler, kanita ve uzman görüşlerine dayanarak yeniden yazılmış, diyabet tedavi algoritması güncellenmiştir.

Çok ilgi gören daha önceki baskıları gibi **"Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2025"** in ülkemiz koşulları gözetilerek hazırlanmış pratik önerileri sayesinde, birinci basamaktan üçüncü basamağa dek, önemli bir başvuru kaynağı olmayı südüreceğine inanıyorum.

Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2025'in hazırlanmasında yardımcı olan koordinatör arkadaşlarım Prof. Dr. Tevfik Demir ve Doç. Dr. Filiz Ekşi Haydardedeoğlu'na, Türkiye Diyabet Vakfının yönetim kurulu üyelerine, emeği geçen tüm moderatör ve yazarlar ile destek olan tüm bilimsel meslek kuruluşlarına teşekkür ederim.

*Türkiye Diyabet Vakfı Yönetim Kurulu Adına
Prof. Dr. Okan Sefa BAKİNER
Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2025
Genel koordinatörü*

**TÜRKİYE DİYABET VAKFI
YÖNETİM KURULU VE EDITÖRLER KURULU**

Prof. Dr. M. Kemal BALCI

Prof. Dr. M. Temel YILMAZ

Prof. Dr. Okan Sefa BAKINER

Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ

Prof. Dr. Şehnaz KARADENİZ

Prof. Dr. Selçuk DAĞDELEN

Prof. Dr. Mehmet SARGIN

Prof. Dr. Tevfik DEMİR

Prof. Dr. Ayşegül ATMACA

**TÜRKİYE DİYABET VAKFI
DİYABET TANI VE TEDAVİ REHBERİ 2025 KOORDİNATÖRLER**

Prof. Dr. Okan Sefa BAKINER

Prof. Dr. Tevfik DEMİR

Doç. Dr. Filiz EKİŞİ HAYDARDEDEOĞLU

TÜRKİYE DİYABET VAKFI DİYABET TANI VE TEDAVİ REHBERİ 2025
BİLİMSEL DEĞERLENDİRME KURULU
MODERATÖR VE YAZARLAR

Doç. Dr. Adnan BATMAN
Prof. Dr. Aslı DOĞRUK ÜNAL
Prof. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM
Prof. Dr. Ayşegül ATMACA
Dr. Öğr. Üyesi Ayten ERAYDIN
Doç. Dr. Bahri EVREN
Prof. Dr. Banu ŞARER YÜREKLİ
Doç. Dr. Barış SARIAKÇALI
Doç. Dr. Barış KARAGÜN
Doç. Dr. Bekir UÇAN
Doç. Dr. Cem HAYMANA
Prof. Dr. Ela KESKİN
Doç. Dr. Elif KILIÇ KAN
Doç. Dr. Emre SAYGILI
Prof. Dr. Engin GÜNEY
Doç. Dr. Eren GÜRKAN
Prof. Dr. Erman ÇAKAL
Doç. Dr. Ersen KARAKILIÇ
Prof. Dr. Ersin AKARSU
Doç. Dr. Faruk KILINÇ
Prof. Dr. Fettah ACIBUCU
Doç. Dr. Filiz EKİŞİ HAYDARDEDEOĞLU
Dr. Öğr. Üyesi Gökçen KOCABAŞ
Prof. Dr. Gonca ÖRÜK
Doç. Dr. Gülay ŞİMŞEK BAĞIR
Prof. Dr. Gülnar AKBABA
Doç. Dr. Gülnar CAVLAK
Prof. Dr. Gülşah YENİDÜNYA YALIN
Prof. Dr. Güzin Fidan YAYLALI
Prof. Dr. Habib BİLEN
Prof. Dr. Hamiyet YILMAZ
Prof. Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ
Prof. Dr. Hasan AYDIN
Doç. Dr. Hülya HACİSAHİNOĞULLARI
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN
Prof. Dr. İlhan TARKUN
Prof. Dr. İnan ANAFOROĞLU
Prof. Dr. Kamile GÜL
Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHİZARCI
Prof. Dr. Levent KEBAPÇILAR

Prof. Dr. M. Kemal BALCI
Prof. Dr. M. Temel YILMAZ
Prof. Dr. Mehmet SARGIN
Doç. Dr. Mehmet Sercan ERTÜRK
Prof. Dr. Mehmet Muhittin YALÇIN
Prof. Dr. Mehtap EVRAN
Prof. Dr. Meral MERT
Doç. Dr. Metin GÜÇLÜ
Prof. Dr. Mine ADAŞ
Doç. Dr. Murat ŞAHİN
Prof. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU
Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN
Doç. Dr. Mustafa DEMİR PENÇE
Prof. Dr. Neşe ÇINAR
Prof. Dr. Neslihan BAŞÇILT TÜTÜNCÜ
Doç. Dr. Nilüfer ÖZDEMİR
Doç. Dr. Nusret YILMAZ
Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ
Prof. Dr. Okan Sefa BAKINER
Prof. Dr. Oya TOPALOĞLU
Prof. Dr. Özgür DEMİR
Prof. Dr. Özlem Soyluk SELÇUK BİRİCİK
Prof. Dr. Özlem TURHAN İYİDİR
Prof. Dr. Özlem ÇELİK
Prof. Dr. Ramazan GEN
Doç. Dr. Seher TANRIKULU
Prof. Dr. Şehnaz KARADENİZ
Prof. Dr. Selçuk DAĞDELEN
Prof. Dr. Şenay TOPSAKAL
Prof. Dr. Şevki ÇETINKALP
Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN
Prof. Dr. Sinem KİYICI
Prof. Dr. Süheyla GÖRAR
Prof. Dr. Süleyman İPEKÇİ
Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
Prof. Dr. Tevfik DEMİR
Prof. Dr. Yasin ŞİMŞEK
Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY
Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY
Prof. Dr. Züleyha KARACA

**TÜRKİYE DİYABET VAKFI
DİYABET TANI VE TEDAVİ REHBERİ 2024
BİLİMSEL DEĞERLENDİRME KURULU VE YAZARLAR**

Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI
Prof. Dr. Ahmet KAYA
Prof. Dr. Alparslan TUZCU
Prof. Dr. Alper SÖNMEZ
Prof. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM
Prof. Dr. Ayşegül ATMACA
Doç. Dr. Bahri EVREN
Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR
Prof. Dr. Dilek YAVUZ
Prof. Dr. Ela KESKİN
Prof. Dr. Emel ÖZER
Prof. Dr. Emine AKAL YILDIZ
Doç. Dr. Eren GÜRKAN
Prof. Dr. Ersin AKARSU
Prof. Dr. Esra YILDIZ
Prof. Dr. Fahri BAYRAM
Prof. Dr. Fırat BAYRAKTAR
Prof. Dr. Füsun SAYGILI
Prof. Dr. Güzin Fidan YAYLALI
Prof. Dr. Habib BİLEN
Prof. Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ
Prof. Dr. Hasan AYDIN
Prof. Dr. Hasan İLKOVА
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN
Prof. Dr. İlhan SATMAN
Prof. Dr. İlhan YETKİN
Prof. Dr. Kamile GÜL
Prof. Dr. Kubilay KARŞIDAĞ
Prof. Dr. M. Kemal BALCI
Prof. Dr. M. Temel YILMAZ
Prof. Dr. Mehmet SARGIN
Prof. Dr. Meral MERT
Prof. Dr. Mine ADAŞ

Prof. Dr. Muhittin YALÇIN
Prof. Dr. Murat YILMAZ
Prof. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU
Prof. Dr. Mustafa KUTLU
Prof. Dr. Müjde AKTÜRK
Prof. Dr. Nevin DİNÇÇAĞ
Prof. Dr. Neslihan TÜTÜNCÜ
Prof. Dr. Nilgün BAŞKAL
Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ
Prof. Dr. Okan Sefa BAKINER
Prof. Dr. Ömer AZAL
Dt. Pervin KAYA
Prof. Dr. Ramazan GEN
Prof. Dr. Ramazan SARI
Prof. Dr. Ramis ÇOLAK
Prof. Dr. Reyhan ERSOY
Prof. Dr. Rıfat EMRAL
Doç. Dr. Rıfki ÜÇLER
Prof. Dr. Selçuk DAĞDELEN
Prof. Dr. Serpil SALMAN
Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ
Uzm. Dr. Sezin ULUDAĞ
Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN
Prof. Dr. Şehnaz KARADENİZ
Prof. Dr. Şevki ÇETİNKALP
Prof. Dr. Tamer TETİKER
Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
Prof. Dr. Tevfik DEMİR
Prof. Dr. Tomris ERBAŞ
Prof. Dr. Uğur ÜNLÜTÜRK
Prof. Dr. Zeynep OŞAR SIVA
Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY

1. BÖLÜM**DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ**

- 1.1. Tanım
- 1.2. Prediyabet Tanı Kriterleri
- 1.3. Tip 1 ve Tip 2 Diyabet Risk Faktörleri
- 1.4. Diyabet Tanı Algoritması
- 1.5. Diyabetin Etiyolojik Sınıflandırması
- 1.6. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetin Ayırıcı Tanısı
- 1.7. Ketozis Eğilimli Diyabet
- 1.8. Diyabette Normoglisemi Dışı Hedefler
- 1.9. Diyabet Takibinde HbA1c'nin Önemi
- 1.10. Evde Glisemik Takip
- 1.11. Diğer Tanı Testleri
- 1.12. Prediyabet ve Diyabetin Önlenmesi

3. BÖLÜM**TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ**

- 3.1. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Glisemik Hedefler
- 3.2. Tip 2 DM Tedavisinde Kullanılan Oral Antidiyabetikler
- 3.3. Glinid'ler
- 3.4. DPP4 İnhibitörleri
- 3.5. SGLT-2 İnhibitörleri
- 3.6. GLP-1 Rezeptör Agonistleri
- 3.7. Analog Bazal İnsülin/GLP-1 Ko-formülasyonu
- 3.8. İkili Agonist Tedavi-GIP/GLP-1 RA Ko-Formülasyonu
- 3.9. Tip 2 Diyabette İnsülin Tedavi Prensipleri
- 3.10. Kırılgan Yaşı Hastalarda Diyabet Tedavisi
- 3.11. Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Diyabet Tedavisi
- 3.12. Kronik Karaciğer Yetmezliği Hastalarında Diyabet Tedavisi
- 3.13. Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) Diyabetin Kapsamlı Yönetimi
- 3.14. Yataklı Serviste Diyabet Yönetimi
- 3.15. Enteral ve Parenteral Beslenme Alan Diyabet Hastalarında İnsülin Yönetimi

2. BÖLÜM**TİP 1 DİYABET TEDAVİSİ**

- 2.1. Tip 1 DM Takip Kriterleri
- 2.2. Tip 1 Diyabet Tedavisi
- 2.3. Tip 1 DM'de İnsülin Tedavisinin Planlanması
- 2.4. Özel Durumlarda Kullanılabilecek İnsülin Protokollerİ
- 2.5. Tip 1 DM'de İnsülin Tedavi İlkeleri
- 2.6. Çoklu Doz (Bazal ve Bolus) İnsülin Tedavi Kriterleri
- 2.7. Diğer Destek Tedaviler

4. BÖLÜM**DİYABET TEKNOLOJİLERİ**

- 4.1. Sürekli Subkutan İnsülin İnfüzyon Sistemleri
- 4.2. İnsülin Pompa Terapisi Yan Etkileri
- 4.3. İnsülin Pompa Tedavisinin Endikasyonları
- 4.4. İnsülinle İlgili Bilinmesi Gerekenler
- 4.5. Sürekli Cilt Altı Glukoz Takip Sistemleri (SCGTS) (SGİ Sistemi)
- 4.6. Kök Hücre Tedavisi ve Adacık Hücre Transplantasyonu

5. BÖLÜM**TİBBİ BESLENME VE EGZERSİZ****Yaşam Tarzı Değişikliği**

- 5.1. Diyabetin Önlenmesinde ve TedavisindeTİbbi Beslenme Tedavisi İlkeleri
- 5.2. Özel Durumlarda Beslenme Tedavisi
- 5.3. Tıbbi Beslenme Tedavisi Uygulama Aşamaları
- 5.4. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Etkinliği
- 5.5. Diyabetli Yetişkinler İçin Beslenme Tedavisinin Hedefleri
- 5.6. Makro Besin Öğesi Dağılımı, Beslenme Modelleri ve Öğün Planlaması

İÇİNDEKİLER

5. BÖLÜM

- 5.7.** Ağırlık Yönetimi
- 5.8.** Beslenme Tedavisi Önerileri
- 5.9.** Gestasyonel Diyabetli ve Diyabetli Gebelerde Tıbbi Beslenme Tedavisi Planlaması
- 5.10.** Bazal/Bolus İnsülin veya İnsülin Pompası Kullanan Diyabetlilerde Karbonhidrat Sayım Tekniği
- 5.11.** Egzersizin Önemi
- 5.12.** Egzersiz Öncesi Tıbbi Değerlendirme
- 5.13.** Diyabette Aktif Egzersiz Kontrendikasyonları
- 5.14.** Egzersizin Zamanlaması
- 5.15.** Diyabette Egzersiz Uygulamasının İlkeleri
- 5.16.** Performans Kılavuzu

7. BÖLÜM

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- 7.1.** Diyabetik Böbrek Hastalığı
- 7.2.** Tanı Kriterleri
- 7.3.** Tahmini GFH'na Göre Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflaması
- 7.4.** Erişkinde Kronik Böbrek Hastalığı Taraması
- 7.5.** Korunma ve Tedavi
- 7.6.** Diyabetik Nöropati
- 7.7.** Epidemiyoloji
- 7.8.** Patogenez
- 7.9.** Distal Simetrik Polinöropati
- 7.10.** Otonom Nöropati
- 7.11.** İzlem
- 7.12.** Tedavi
- 7.13.** Nörodejeneratif Hastalıklar
- 7.14.** Diyabet ve Nörodejeneratif Hastalıklar
- 7.15.** Alzheimer Hastalığı
- 7.16.** Diyabet ve Alzheimer Hastalığı
- 7.17.** AH ve DM İlişkisinde Temel Nedenler
- 7.18.** Alzheimer Hastalığı ve DM Tedavisi
- 7.19.** Diyabet ve Parkinson Hastalığı

6. BÖLÜM

DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

- 6.1.** Mutlak İnsülin Eksikliği ile Ortaya Çıkan Diyabetik Ketoasidoz Durumları
- 6.2.** Görece İnsülin Eksikliği
- 6.3.** Diyabetik Ketoasidoz klinik ve laboratuvar
- 6.4.** Diyabetik ketoasidozda tedavi prensipleri- birinci bölüm
- 6.5.** Diyabetik ketoasidozda tedavi prensipleri- ikinci bölüm
- 6.6.** Hiperglisemik Dehidratasyon Sendromu (Hiperosmolar Hiperglisemik Durum)
- 6.7.** Bulgular
- 6.8.** Hiperozmolar Hiperglisemik Durum Tedavi Prensipleri
- 6.9.** DKA ve HDS Tedavisi Sırasında Gelişebilecek Komplikasyonlar
- 6.10.** Hipoglisemi (Kan Şekeri Düşüküğü)
- 6.11.** Bulgu ve Belirtiler
- 6.12.** Hipoglisemi Sınıflandırması
- 6.13.** Tedavi

7. BÖLÜM

- 7.20.** Parkinson Hastalığı ve DM Tedavisi
- 7.21.** Huntington Hastalığı ve Diyabet
- 7.22.** Huntington Hastalığı ve DM Tedavisi
- 7.23.** ALS ve DM Tedavisi
- 7.24.** Diyabet ve İnme
- 7.25.** Retinopati
- 7.26.** Klinik Değerlendirme
- 7.27.** Tanı Yöntemleri
- 7.28.** Göz Dibi Muayenesinde Kullanılan Yöntemler
- 7.29.** İzlem
- 7.30.** Diyabetik Retinopatinin Önlenmesi
- 7.31.** Tedavi
- 7.32.** Proliferatif Diyabetik Retinopatisi Olan Hastalarda Tedavi

7. BÖLÜM

- 7.33.** Diyabetik Maküla Ödemi Olan Hastalarda Tedavi
- 7.34.** Diyabetik Retinopati Sınıflaması
- 7.35.** Diyabetik Maküla Ödemi Sınıflaması
- 7.36.** Diyabetli hastada Muayene ve izlem
- 7.37.** Görmeyi tehdit eden retinopati varlığında tedavi
- 7.38.** Diyabet ve Kalp
- 7.39.** Diyabet ve Kalp Yetmezliği
- 7.40.** Diyabet ve Karaciğer
- 7.41.** Diyabet ve Ayak
- 7.42.** Patogenez
- 7.43.** Epidemiyoloji
- 7.44.** Klinik Değerlendirme
- 7.45.** Risk Faktörleri
- 7.46.** Diyabetik Ayak Risk Tarama Formu
- 7.47.** Diyabet Hastasında Ayak Değerlendirmesi
- 7.48.** Diyabetik Ayak Sınıflaması
- 7.49.** Diyabetik Ayak Önleme ve Tedavi Yönetimi
- 7.50.** Önleyici Faaliyetler
- 7.51.** Yara Bakımı
- 7.52.** Diyabetik Ayak Enfeksiyon Tedavisi
- 7.53.** Diyabetik Ayak Ortoppedik Cerrahi Tedavisi
- 7.54.** Diyabetik Ayak ve Girişimsel Tedaviler
- 7.55.** Özет ve Öneriler
- 7.56.** Diyabette Ağız ve Diş Sağlığı
- 7.57.** Şekil 7.6. Diyabette oral fizyopatoloji
- 7.58.** Diyabetli Bireylerin Ağız-Diş Sorunları
Açısından Değerlendirilmesi
- 7.59.** Diyabetin Metabolik Kontrol Durumuna Göre
Risk Grupları ve Tedavi Planlaması
- 7.60.** Ağız-Diş Sağlığı Konusunda Öneriler

8. BÖLÜM**DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR****Dislipidemi**

- 8.1.** Diyabette Dislipidemi Tedavisinin Önemi
- 8.2.** Diyabette Lipid Profili İzlem Kriterleri
- 8.3.** Kardiyovasküler Risk Kategorileri
- 8.4.** Diyabette Aterojenik Dislipidemi Tedavi İlkeleri
- 8.5.** Diyabette Dislipidemi Tedavi Algoritması

Kardiyovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon

- 8.6.** Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık Önemi
- 8.7.** Değerlendirme
- 8.8.** Tedavi Yaklaşımı
- 8.9.** Diyabet ve Kan Basıncı Kontrolü
- 8.10.** Tablo 1. Kan Basıncı Sınıflaması
- 8.11.** Tablo 2. KB Değerlerine Göre Tedavi Yaklaşımı
- 8.12.** Yaşam Tarzı Değişimi
- 8.13.** Farmakolojik Tedavi
- 8.14.** Kombinasyon Tedavisi
- 8.15.** Böbrek Fonksiyonları ve Hipertansiyon
- 8.16.** Gebelik ve Hipertansiyon
- 8.17.** Diyabet ve Obezite
- 8.18.** Diyabet ve Bariyatrik Cerrahi

9. BÖLÜM

GEBELİK VE DİYABET

- 9.1. Gestasyonel Diyabet Tanım
- 9.2. Gestasyonel Diyabette Risk Faktörleri
- 9.3. İlk Prenatal Vizitte Risk Durumuna Göre Tarama Önerileri
- 9.4. Gestasyonel Diyabet İzlem Kriterleri
- 9.5. Gestasyonel Diyabette Doğum
- 9.6. Postpartum İzlem
- 9.7. Gestasyonel Diyabet Tedavi Planı
- 9.8. Pregestasyonel Diyabet
- 9.9. Diyabetli Gebede Maternal, Fetal ve Neonatal Riskler
- 9.10. Pregestasyonel Diyabette Postpartum İzlem
- 9.11. Doğum Sonrası İzlem

11. BÖLÜM

- 11.1. Klinik Sorgulama
- 11.2. Diyabetli Hastaya Kapsamlı Yaklaşım
- 11.3. Diyabet ve Enfeksiyonlar
- 11.4. Diyabetlilerde Aşı Uygulamaları

10. BÖLÜM

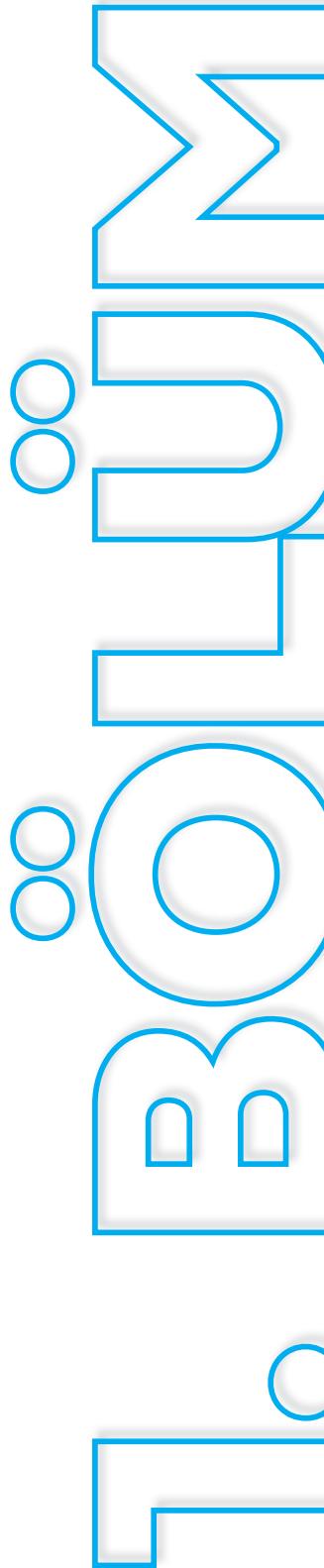
DİYABET VE CERRAHİ

- 10.1. Cerrahinin Glukoz Metabolizmasına Etkileri
- 10.2. Diyabetli Hastanın Operasyon Öncesi İlk Değerlendirilmesi
- 10.3. Diyabetli Hastanın Bakım Koordinasyonu
- 10.4. Diyabetli Hastalarda Perioperatif Genel Hedefler
- 10.5. Perioperatif Glukoz Yönetimi için Operasyon protokollerı
- 10.6. Sadece Diyetle Regüle Tip 2 DM'li Hasta
- 10.7. GIK (Glukoz-İnsülin-Potasium) İnfüzyonu
- 10.8. Ayrı Yol İnsülin İnfüzyonu
- 10.9. Ayrı Yol Glukoz ve İnsülin İnfüzyon Protokolü
- 10.10. Cerrahi Girişim Günü Tedavi Planlaması
- 10.11. Özel Durumlar

KISALTMALAR

KAYNAKLAR

DIABETES MELLİTUS TANI, SİNİFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ



1.1. Tanım

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

Klinik Bulgu ve Belirtiler

Ağzı kuruluğu, polifaji, iştahsızlık, polidipsi, poliüri, nokturi, kilo kaybı, bulanık görme, idrar yolu enfeksiyonları, vulvovajinit gibi mantar enfeksiyonları, kaşıntı, ciltte kuruma, yorgunluk ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma.

Diyabet Tanı Kriterleri

Tanı için aşağıdaki kriterler kullanılmaktadır.

Açlık Plazma Glukoza (APG)	$\geq 126 \text{ mg/dl}$
Rastlantısal Plazma Glukoza + diyabet semptomları	$\geq 200 \text{ mg/dl}$
Oral Glukoz Tolerans Testinde (OGTT) 2. saat plazma glukoza	$\geq 200 \text{ mg/dl}$
HbA1c	$\geq \%6,5$

1. Kan glukozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır.
2. Açlık plazma glukozu için en az 8 saat açlık gereklidir.
3. Rastlantısal plazma glukozu, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir.
4. OGTT 75 g oral glukoz alımı ile yapılmalıdır.
5. Plazma glukoz ölçümüne göre tam kan glukoz ölçümü %11, kapillerglukoz ölçümü %7, serum glukoz değeri %5 civarında daha düşük bulunur.
6. HbA1c, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir.
7. HbA1c testi anemi, hemoglobinopati, gebelik (2. ve 3. trimester), siroz, böbrek yetmezliği, diyaliz gibi durumların varlığında ve C ve E vitamini gibi antioksidan kullanımında tanı testi olarak kullanılamaz.
8. Diyabet tanısında kullanılan OGTT ve HbA1c'nin tanı değeri olarak birbirine göre üstünlüğü yoktur. HbA1c değeri ile plazma glukoz değeri arasında uyumsuzluk var ise HbA1c'yi etkileyen durumlar göz önüne alınmalıdır.
9. Kesin hiperglisemi ve semptom yokluğunda tanı için, aynı veya farklı

DİABETES MELLİTUS TANI, SINİFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

zamanlarda yapılmış farklı testlerde veya farklı zamanlarda yapılmış olan aynı teste iki anormal sonuç gereklidir.

10. Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerin açlık ve 2 saatlik glukoz değerleri normal ya da Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)/Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) aralıklarında bulunmasına karşın birinci saat glukoz değeri 200 mg/dl üzerinde olduğu görülmektedir.
11. Bu nedenle ara hiperglisemiyi tanımak ve diyabet tanı kriterlerinde kullanılmak üzere OGTT'nin 1. saat ölçümüne de önem verilmelidir. 75 gram OGTT'nin 1. saatinde ≥ 155 mg/dl bulunması "ara hiperglisemi" olarak değerlendirilmeli, yaşam tarzı değişikliği planlanmalıdır. Eğer 1. saat ölçümü ≥ 209 mg/dl bulunur ve ikinci bir test ile diyabet tanısı doğrulanır ise aşıkar diyabet olarak kabul edilmelidir.

1.2. Prediyabet Tanı Kriterleri

Açlık plazma glukozu (APG)	100-125 mg/dl
OGTT'de 1. saat plazma glukozu	155-199 mg/dl
OGTT'de 2. saat plazma glukozu	140-199 mg/dl
HbA1c	%5,7-6,4

1.3. Tip 1 ve Tip 2 Diyabet Risk Faktörleri

Tip 1 Diyabet Risk Faktörleri

Beta hücre yıkımına neden olan otoimmün, genetik ve çevresel faktörler Tip 1 DM risk faktörlerini oluşturmaktadır.

- **Genetik yatkınlık:** Altıncı kromozomun kısa kolunda yer alan human lökosit antijen (HLA) genleri (DQB1, DRB1, DR3, DR4, DR3/4), majör histokompatibilite kompleksi (MHC Sınıf II) üzerinde yer alan diyabetogenik genler, ailede Tip 1 DM öyküsü.
- **Çevresel tetikleyiciler:** Viral enfeksiyonlar (Koksaki B, EBV, Sitomegalovirus), kimyasal toksinler, ilaçlar (immün check-point inhibitörleri), emosyonel stres.
- **Immün mekanizmada bozukluk:** Immün tolerans kaybı insülinitis, yavaş ve progresif pankreas adacık beta hücrelerinin kaybı (TH1 CD4 ve sitotoksik CD8 T lenfositler aracılı)
- **Otoantikor pozitifliği:** Anti-adacık antikoru, anti-insülin antikoru, anti-GAD antikoru, anti-IA2, anti-ZnT8.
- **Otoimmün hastalık öyküsü:** Poliglandüler sendromlar.

Tip 2 Diyabet Risk Faktörleri

Tip 2 DM risk faktörleri heterojendir. İnsülin salınımı ve duyarlığını etkileyen genetik, sosyodemografik, klinik ve yaşam tarzı faktörleri Tip 2 DM gelişiminde önemlidir.

- Genetik: Ailede DM öyküsü (1. derece akrabalarda).
- Demografik Risk Faktörleri: Yaş, kadın cinsiyet, etnik köken (Latin, Afrika kökenli Amerikalılar, Asyalı Amerikalılar..), düşük sosyoekonomik düzey, düşük eğitim düzeyi.
- Yaşam Tarzı ile ilişkili Risk Faktörleri: Fazla kiloluluk/obezite, fiziksels inaktivite, uygun olmayan diyet paterni, bozuk uykú düzeni, sosyal çevre, modernizasyon.
- Klinik Risk Faktörleri: Bozulmuş glukoz toleransı (BGT), bozulmuş açlık glukozu (BAG), gestasyonel diyabet (GDM), polikistik over sendromu (PCOS), kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, hiperlipidemi, abdominal obezite, yağlı karaciğer hastlığı, obstrüktif uykú-apne sendromu (OSAS), doğum kilosu, gebelik yaşına göre büyük (LGA) ya da küçük (SGA) doğum yapmış olması.
- İlaçlar: Glukokortikoidler, antipsikotikler, tiazid diüretikleri, HIV ilaçları...

Not: Her iki DM tipi de her yaşta görülebilmektedir. Tip 2 DM 35 yaş üzerindeki bireylerde, Tip 1 DM ise 35 yaş altındaki bireylerde daha siktir.

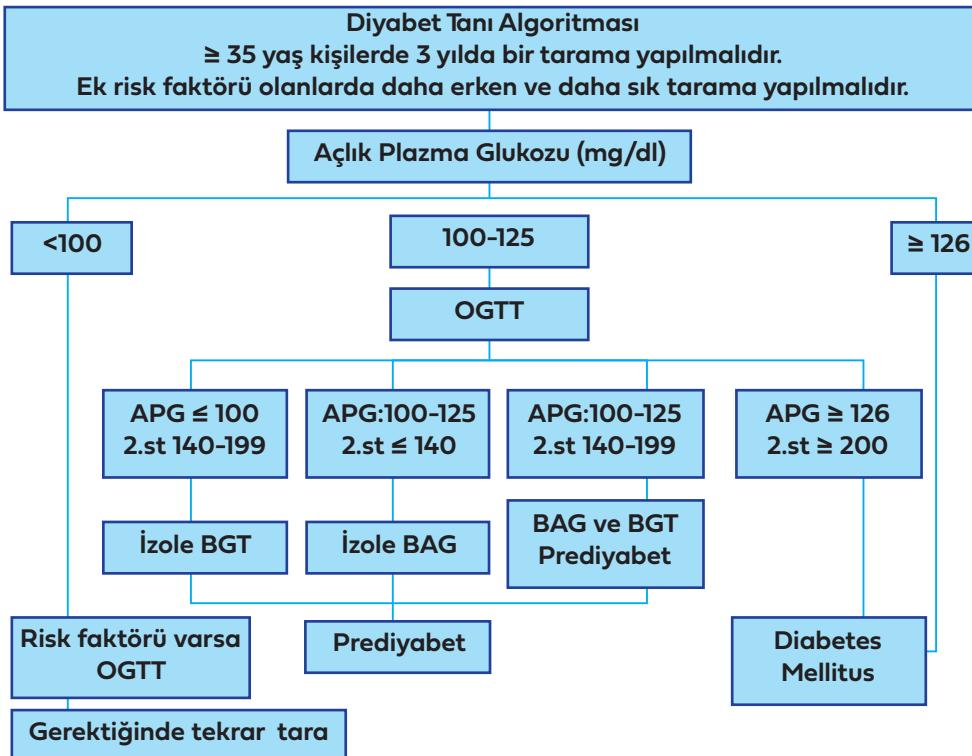
Asemptomatik Kişilerde Diabetes Mellitus Tarama Kriterleri**35 yaşından itibaren tüm bireyler****BKI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan ve aşağıdaki ek risk faktörü olanlar:**

- Fiziksels inaktivite,
- Birinci dereceden akrabalarda diyabet olanlar,
- Yüksek riskli ırklar/etnisite (Afrika kökenli Amerikalılar, Latin ırk gibi),
- ≥ 4 kg bebek doğuranlar ve daha önce gestasyonel diyabet tanısı alanlar 1-3 yılda bir taramalı,
- Hipertansiyon tanısı olanlar ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$) ya da hipertansiyon tedavisi alanlar,
- HDL-kolesterol $<35 \text{ mg/dl}$ ve/veya trigliserit $>250 \text{ mg/dl}$ olanlar,
- İnsülin rezistansının klinik bulguları,

DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

- Polikistik Over Sendromu "PCOS",
- Daha önceki değerlendirmelerde prediyabeti olanlar yıllık taramalı,
- Kardiyovasküler hastalık varlığı,
- Kronik dejeneratif beyin hastalığı olan veya antipsikotik ilaç kullananlar,
- Organ nakli yapılmış hastalar,
- HIV'li kişiler, yüksek riskli ilaçlara maruz kalma, pankreatit öyküsü,
- Periodontal hastalık,
- Ailesinde Tip 1 diyabet bulunan veya genetik yatkınlığı olan kişilere, Tip 1 DM açısından antikor taraması yapılmalıdır.

1.4. Diyabet Tanı Algoritması



1.5. Diyabetin Etiyolojik Sınıflandırması

Diyabetin farklı formlarının her yaş gurubunda görülebilmesi ve tüm diyabet tiplerinde belirli dönemlerde insülin ihtiyacı olması nedeniyle, geçmişte kullanılan yaşa bağlı veya insülin bağımlılığına dayalı diyabet tiplendirmesi terk edilerek etiyolojiye dayalı tiplendirme kullanılmaya başlamıştır. Diyabetin etiyolojik sınıflandırması (Tablo 1.1). Ayrıca diyabetik hastalar, hastlığın kalıtım özelliklerine göre monogenik veya poligenik diyabet olarak sınıflandırılmakla birlikte, bu hastalıklar etiyolojik sınıflandırmada farklı gruplar içerisinde yer almaktadır.

Tablo 1.1. Diyabetin Etiyolojik Sınıflandırması

1.	Tip 1 DM
2.	Tip 2 DM
3.	Gestasyonel DM
4.	Diğer Spesifik Diyabet Tipleri
a.	Beta Hücre Fonksyonlarının Genetik Defektleri Sonucunda Gelişen Diyabet
b.	İnsülin Etkisinde Genetik Defektler Sonucunda Gelişen Diyabet
c.	Ezkokrin Pankreas Hastalıkları Sonucunda Gelişen Diyabet
d.	Endokrin Hastalıklara Bağlı Olarak Gelişen Diyabet
e.	İlaç Kullanımı Sonucunda Gelişen Diyabet
f.	Enfeksiyon Hastalıkları Sonucunda Gelişen Diyabet
g.	Tip 1 Diyabet Benzeri Atipik Diyabet Formları
h.	Genetik Sendromlarla Birlikte Görülebilen Diyabet Formları
i.	Tip 1 DM

I. Tip 1 DM

Pankreas beta hücrelerinin otoimmün hasarı sonucu ortaya çıkan ve yaşam için mutlaka insülinin kullanılması gereken hastalardır. Tüm diyabetik hastaların %5-10'unu oluştururlar. İki farklı biçimde ortaya çıkabilir;

A. %95 İmmün Aracılı Tip 1 DM

- Tip 1 diyabetlilerin %95'ini teşkil eder.
- %90 pankreatik otoantikor (+)
- Tanı anında antikorlar pozitif olmasına ve diyabet ortaya çıkışına karşın, başlangıçta mutlak insülin eksikliği olmayan, yavaş seyirli bir otoimmün diyabet formu olan Yetişkinlerde Latent Otoimmün DM-

LADA da bu tipte diyabet olarak kabul edilmektedir.

B. %5 İdiyopatik Tip 1 DM

- Otoantikorlar negatiftir, pankreatik kalsifikasiyon görülebilir.

II. Tip 2 DM

Tüm dünyada en sık görülen ve hastaların %85-90'ını oluşturan başlıca diyabet tipidir. Başlangıçta insülin ihtiyacı olmayan, çoğunlukla obezitesi ve aile öyküsü bulunan bireylerde ortaya çıkan ve insülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım defekti gelişen hastalık tipidir.

III. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

Bu gurupta Tip 1 veya Tip 2 diyabet tanımına uymayan ve farklı özellikleri olan çok sayıda hastalık ve etken bulunmaktadır. Bu hastalıkların bir kısmı genetik geçiş özellikleri gösterirken, önemli bir kısmı ise altta yatan bir başka hastalığa, enfeksiyonlara, ilaçlara ve pankreatik hastalığa ikincil olarak gelişmektedir. İzole diyabet, çeşitli endokrin ve endokrin dışı hastalıklarla birlikte veya tipik özellikleri olan sendromlara eşlik edebilir. Bu hastalıklar 8 farklı başlık altında (A-H) toplanmıştır.

A. Beta Hücre Fonksiyonlarının Genetik Defektleri Sonucunda Gelişen Diyabet

Maturity Onset Diabetes of The Young (MODY) diyabet ve mitokondriyal diyabet bu grupta yer almaktadır. Günümüze kadar 14 farklı MODY tipi tanımlanmıştır. Bu hastalıkların genel özellikleri, ilişkili genetik mutasyon ve görülmeye sıklığı **Tablo 1.2**'de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 1.2. MODY Sınıflandırması, Görüleme Sıklığı, Genetik ve Diğer Özellikleri

Hastalık	Kromozom	Genetik mutasyon	Patoloji	Sıklık %
MODY 1	20. Kromozom	HNF-4	= hücre disfonksiyonu	5*
MODY 2	7. Kromozom	Glukokinaz	Glukoz algılama bozukluğu	15-20*
MODY 3	12. Kromozom	HNF-1	= hücre disfonksiyonu	30-50*
MODY 4	13. Kromozom	IPF-1	= hücre disfonksiyonu	<1
MODY 5	17. Kromozom	HNF-1	= hücre disfonksiyonu	5*
MODY 6	2. Kromozom	NeuroD1	= hücre disfonksiyonu	<1

MODY 7	2. Kromozom	KLF11	= hücre disfonksiyonu	<1
MODY 8	9. Kromozom	CEL	Pankreas Ekzokrin ve endokrin bozukluğu	<1
MODY 9	7. Kromozom	PAX4	= hücre disfonksiyonu	<1
MODY 10	11. Kromozom	INS	İnsülin gen mutasyonu	<1
MODY 11	8. Kromozom	BLK	İnsülin sekresyon defekti	<1
MODY 12	11. Kromozom	ABCC8	ATP-Duyarlı potasyum kanal disfonksiyonu	<1
MODY 13	11. Kromozom	KJN11	ATP-Duyarlı potasyum kanal disfonksiyonu	<1
MODY 14	3. Kromozom	APLL1	İnsülin sekresyon defekti	<1

*En sık görülen MODY tipleri

MODY hastalarında genel özellikler;

- Hafif bir hiperglisemi tablosu vardır,
- Otozomal kalitim ve en az 3 kuşak boyunca kuvvetli aile öyküsü olması,
- Diyabetin erken yaşlarda başlaması (genellikle <25 yaş),
- Beta hücresi ve diğeryapılara yönelik oto antikorların negatif bulunması,
- Tip 2 diyabetiklere özgü metabolik sendrom bulgularının olmayışı,
- Endojen insülin sekresyonunun korunması,
- Sülfonilüre'lere iyi yanıt tipiktir, ilerleyen dönemde insülin ihtiyacı gelişebilir,
- Komplikasyon gelişme riski diğer tipler ile benzerdir.

Mitokondriyal diyabet; mitokondriyal DNA'daki bir mutasyondan kaynaklanan diyabet alt tipidir. Bu hastalık sadece anne tarafından aile bireylerinden kalıtımla geçebilir. Etkilenen bireylerde çeşitli derecelerde sağırılık da vardır.

B. İnsülin Etkisinde Genetik Defektler Sonucunda Gelişen Diyabet

- a. Tip A insülin direnci
- b. Donohue sendromu (Leprechaunism)
- c. Lipoatrofik diyabet
- d. Rabson-Mendelhall Sendromu

DİABETES MELLİTUS TANI, SINİFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

- e. Diğerleri

C. Ekvokrin Pankreas Hastalıkları Sonucunda Gelişen Diyabet

Pankreasın ekzokrin hastalıkları sonucunda veya pankreası doğrudan etkileyen durumlara bağlı olarak gelişen sekonder diyabet tipleri bu başlık altında toplanmaktadır.

- a. Pankreatitler
- b. Travma
- c. Pankreatektomi
- d. Neoplazi
- e. Kistik fibrozis
- f. Hemokromatozis
- g. Fibrokalkülüz pankreatopati
- h. Diğerleri

D. Endokrin Hastalıklara Bağlı Olarak Gelişen Diyabet

- a. Akromegali
- b. Cushing Sendromu
- c. Glukagonoma
- d. Feokromasitoma
- e. Hipertiroidi
- f. Somatostatinoma
- g. Aldosteronoma
- h. Diğerleri

E. İlaç Kullanımı Sonucunda Gelişen Diyabet

- a. Pentamidin
- b. Nikotinik asit
- c. Glukokortikoidler
- d. Diazoksid
- e. β -adrenerjik agonistler
- f. Tiazid diüretikler
- g. Antipsikotik ilaçlar

DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

- h. Fenitoin
- i. Statinler
- j. α-interferon
- k. Diğerleri

F. Enfeksiyonlar Sonucunda Gelişen Diyabet

- a. Konjenital kızamıkçık
- b. Sitomegalovirus
- c. Koksaki B
- d. Kabakulak
- e. Adenovirüsler
- f. Diğerleri

G. Tip 1 Diyabet Benzeri Atipik Diyabet Formları

- a. Anti-İnsülin Rezeptör Antikoru İlişkili Diyabet
- b. Stiff-Person Sendromu

H. Diyabetle Birlikte Görülebilen Diğer Genetik Sendromlar

- a. Down Sendromu
- b. Klinefelter Sendromu
- c. Turner Sendromu
- d. Wolfram Sendromu
- e. Friedreich Ataksisi
- f. Miyotonik Distrofi
- g. Huntington Koresi
- h. Diğerleri

GESTASYONEL DİYABET

Gestasyonel diyabet; gebelik öncesinde veya başlangıcında normal olduğu bilinen kadınlarda 24-28. gebelik haftalarında veya sonrasında ilk kez tanı konulan ilimli bir glukoz metabolizması bozukluğudur. Bu dönemde olsa bile, ciddi ve semptomatik hiperglisemi varlığında diğer diyabet tipleri düşünülmeliidir. Gestasyonel diyabetin başlıca özellikleri şu şekilde özetlenebilir.

- a. Özellikle yüksek riskli bireylerde ortaya çıkan gebeliğe özgü bir hastalıktır.
- b. Ilimli bir hiperglisemi ve karbonhidrat intoleransı tablosu vardır.

DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

- c. Doğumla birlikte tedavi ihtiyacı çoğunlukla ortadan kalkar.
- d. Sonraki gebeliklerde tekrarlama riski yüksektir.
- e. Ayrıca bu bireylerde ve doğan bebeklerde yaşam boyu diyabet gelişme riski daha yüksektir.

Tabello 1.3. Gestasyonel Diyabet Tarama ve Teşhisi

İki aşamalı strateji:	
1. Aşama	
Bilinen diyabet tanısı olmayan kadınlarda 24-28. gebelik haftalarında; 50 g OGTT ile 1. saatte plazma glukoz ölçümü yapılır.	
Bu test sırasında hastanın aç olması gerekmez açlık	
1. saat sonunda Plazma glukoz ölçümü 140-180 mg/dl arasında ise 100 gr OGTT uygulamasına geçilmelidir.	
Ölçülen plazma glukozu >180 mg/dl ise doğrudan gestasyonel diyabet tanısı konulabilir.	
2. Aşama	
En az 8 saatlik gece açlığı sonrası sabah 100 gr OGTT yapılmalıdır.	
✓ Gestasyonel DM tanısı aşağıdaki plazma glukoz ölçümünden en az iki tanesi karşılanması konulur; Açlık ≥ 95 mg/dl	
✓ 1. saat ≥ 180 mg/dl	
✓ 2. saat ≥ 155 mg/dl	
✓ 3. saat ≥ 140 mg/dl	

1.6. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetin Ayırıcı Tanısı

Tip 1 Diyabet genellikle çocuklarda ve gençlerde görülmekle birlikte, elimizdeki yeni tanı yöntemleriyle yıllarda erişkin yaşlarda Tip 1 (LADA) olguları bulunmaktadır.

Tip 2 Diyabet ise genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkmakla birlikte son yıllarda yaşam ve günlük aktivitelerdeki değişiklikler ve artan obezite sikliği nedeniyle çocuk ve adölesan yaşlarında da Tip 2 Diyabet sikliği giderek artmaktadır.

Her iki hastalıkta da prediyabetik sessiz bir dönemde aşıkâr klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Tip 2 diyabetik hastalarda ilk tanı sırasında kronik mikro veya makrovasküler komplikasyonlar görülebilirken, Tip 1

DİABETES MELLİTUS TANI, SINİFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

diyabetik hastalarda ise tanıdan yaklaşık 5 yıl sonra bu komplikasyonlar izlenebilmektedir. Tip 1 diyabetik hastalarda hastlığın gelişim süreci Tablo 1.4'te, bu hastaların ayırcı tanısındaki başlıca özellikler ise Tablo 1.5'te özetlenmiştir.

Tablo 1.4. Tip 1 Diyabetin Gelişim Süreci

Tip 1 Diyabetin Evreleri Diyabetik Hastalarda Tanı Anında			
Tanı Kriterleri	Evre 1	Evre 2	Evre 3
	Normoglisemi	Disglisemi	Hiperglisemi
	Pre-semptomatik	Pre-semptomatik	Semptomatik
	Adacık otoantikor pozitifliği (bir veya birden fazla)	Adacık otoantikor pozitifliği (bir veya birden fazla)	Adacık otoantikorları negatifleşebilir
	Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı yok	Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl	Standart Diabetes Mellitus kriterlerini karşılar
		2. Saat plazma glukozu 140-199 mg/dl A1c %5,7-6,4	

Evre 1'de 5 yılda, semptomatik Tip 1 DM riski yaklaşık %44, Antikor sayısı ve titresi arttıkça Tip 1 DM riski artar, ≥ 2 otoantikor olanların %70'i 10 yılda, %84'ü 15 yılda Tip 1 DM gelişir.

Tablo 1.5. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik Hastalarda Ayırcı Tanı

Klinik Özellikler	Tip 1 DM	Tip 2 DM	MODY
Başlangıç yaşı	Genellikle ≤ 30 yaş	Genellikle ≥ 30 yaş	Genellikle ≤ 30 yaş
Başlangıç şekli	Genellikle akut, semptomatik	Yavaş, çoğunlukla asemptomatik	Yavaş, çoğunlukla asemptomatik
Ketozis	Sıklıkla var	Sıklıkla yok	Genellikle yok
Başlangıç kilosu	Genellikle zayıf	Genellikle fazla kilolu/obez	Normal
Ailede diyabet yükü	Yok veya belirgin değil	Yoğun	Çok belirgin

DİABETES MELLİTUS TANI, SINİFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

C-Peptid	<0,6 ng/dl	>1,8 ng/dl İlerleyen dönemde düşebilir	>1,8 ng/dl
Otoantikorlar	Genellikle pozitif Anti GAD, IA2Ab, Anti ZnT8, IAA, ICA	Negatif	Negatif
Diğer otoimmün hastalık birlikteliği	Var	Yok	Yok
Kronik komplikasyonlar	Genellikle tanıdan 5 yıl sonra belirgin hale gelir.	Tanı anında komplikasyonlar bulunabilir.	Tanıdan sonra yıllar içinde.

Hiçbir klinik özellik, tek başına Tip 1 diyabeti doğrulamaz. En ayırt edici özellik, tanı sırasında daha genç yaş (<35 yaş), daha düşük BKİ (<25kg/m²), istemsiz kilo kaybı, ketoasidoz ve başıvuruda glukoz >360 mg/dl (>20 mmol/L) olması da bilgilendiricidir. Asidozsuz ketoz, ozmotik semptomlar, aile öyküsü veya otoimmün hastalık öyküsü gibi klasik olarak Tip 1 diyabetle ilişkilendirilen diğer özellikler zayıf ayırcılardır.

AntiGAD, pozitifliği en yüksek antikordur ve ölçülen esas otoantikor olmalıdır. Mümkünse Adacık tirozin fosfataz 2 (IA2) ve/veya çinko taşıyıcı 8 (Anti ZnT8) antikorları da bakılmalıdır. İnsülin tedavisi görmemiş kişilerde insüline karşı oluşan antikorların ölçümü de faydalı olabilir. Tip 2 diyabet veya monogenik diyabet klinik özellikleri olmayan 35 yaşın altında teşhis edilenlerde, Tip 1 diyabetli kişilerin %5-10'unda antikor bulunmadığından, antikor testlerinde negatif bir sonuç Tip 1 diyabet tanısını değiştirmez.

Monogenik diyabet, aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasının varlığında akla gelmelidir: Tanı anında HbA1c %7,5 (<58 mmol/mol), bir ebeveynin diyabetli olması, spesifik monogenik diyabet özellikleri (örn. renal kistler, parsiyel lipodistrofi, anneden kalıtsal sağırlık, obezite olmaksızın şiddetli insülin direnci) ve monogenik diyabet tahmin modeli olasılığı >%5 olması (www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator).

C-peptid testi yemekten sonraki 5 saat içinde rastgele bir numune (eszamanlı glukolize), sınıflandırma için klasik bir C-peptid stimülasyon testinin yerini alabilir. Sonuç ≥1,8 ng/ml ise test koşullarının önemi yoktur.

DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

Sonuç $<1,8$ ng/ml ise ve eşzamanlı glukoz <72 mg/dl ise veya kişi uzun süre aç kalmış ise testin tekrarlanması düşünülmelidir. Hiperglisemik aciller dışında, ölçülen çok düşük seviyeler ($<0,24$ ng/ml) gösteren sonuçların tekrarlanması gereklidir. Hiperglisemik akut durumlarda glukotoksisite nedeniyle C-peptid suprese olabilir. Hiperglisemik bir acil durumdan sonraki 2 hafta içinde C-peptid düşük çıkışabilir, ölçülmemelidir. İnsülin tedavisi gören bir kişide, ciddi insülin eksikliğini dışlamak için insülin kesilmeden önce C-peptid ölçülmelidir.

Tip 2 diyabet uzun bir asemptomatik preklinik dönemi olan metabolik sendrom bulguları ile seyreden, çoğunlukla BKI (≥ 25 kg/m 2) olan bireylerde görülen bir diyabet tipidir. Daha az ayırt edici özellikler, beyaz olmayan etnik köken, aile öyküsü, hastalık başlangıcından daha uzun süre önce semptomların görülmesi, semptomların şiddetinin daha hafif olması ve ailede otoimmünite öyküsü olmamasıdır.

Çoklu antikor testleri negatif olan her hastada monogenetik ve mitokondriyal DM, açısından genetik testler ile tarama önerilmektedir.

Yaşlı bireylerde akut başlangıçlı yüksek kan şekeri ile karakterize diyabet görülmesi durumunda pankreas kanser olasılığı düşünülmelidir.

İnsülin tedavisi almayan ve potansiyel olarak Tip 1 DM olduğu düşünülen bir hasta akut hiperglisemi gelişme olasılığı nedeniyle insülin tedavisinin hızla başlanabilmesi için dikkatli izlemi ve önceden eğitim alması gerekebilir.

Yemekten sonraki 5 saat içinde alınan C-peptid değerleri 0,6-1,8 ng/ml genellikle Tip 1 diyabet ile veya gençlerde görülen erişkin tipi diyabet (MODY) ile uyumludur. Ancak insülinle tedavi edilen Tip 2 diyabette, özellikle normal veya düşük BKI olanlarda veya uzun diyabet süresi sonrasında görülebilir.

Diyabet tipini ayırt edebilmek için İngilizce terimlerin baş harflerinden oluşan AABBCC yaklaşımı da pratik olabilir. Buna göre;

A-Age-Yaş: Örneğin 30 yaşın altındaki bireyler için Tip 1 DM düşünün,

A-Autoimmunity-Otoimmünite: Öz veya soy geçmişinde otoimmün hastalıklar bulunması,

B-Body Mass Index-Beden Kitle İndeksi: Örneğin BKI <30 kg/m 2 ise

DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

B-Background; Aile öyküsü: Tip 1, Tip 2 veya MODY aile öyküsü olması,

C-Control-Kontrol: İnsülin dışı tedavilerle glisemik kontrol sağlanamaması,

C-Comorbidity-Komorbidite: Örneğin kanser nedeniyle immün-check-point inhibitörleri kullanımı diyabete yol açabilir.

Tip 1 DM tanısı olması aynı zamanda Tip 2 diyabetle ilişkilendirilen özelliklere (insülin direnci, obezite ve diğer metabolik anormallikler) sahip olmayı engellemez. Klinik pratikte daha kesin alt gruplar kullanılıana kadar, böyle bir bireyin hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet özelliklerine göre kategorize edilmesi daha uygun olabilir. Bu hastalarda glisemik kontrolü iyileştirme yanında kilo kontrolü sağlamak amacıyla GLP-1 RA veya SGLT2 inhibitörü ilaçların kullanımı ve yakından izlenimi değerlendirilebilir.

Tabello 1.6. Monogenik Diyabetin Sık Görülen Tipleri ve Klinik Özellikleri

Gen	Kalıtım Şekli	Klinik Özellikler
GCK (MODY2)	OD	<p>GCK-MODY</p> <ul style="list-style-type: none"> Glukoz ile uyarılan insülin salgısı için daha yüksek bir glukoz eşiği nedeniyle sabit, progresif olmayan açlık kan glukozu yükselmesi; Genellikle tedavi gerektirmez Mikrovasküler komplikasyonları nadir OGTT'de 2 saatlik plazma glukozu seviyesinde artış <54 mg/dl
HNF1A (MODY3)	OD	<p>HNF1A-MODY</p> <ul style="list-style-type: none"> En sık görülen tip Adölesan veya genç yetişkinlerde ortaya çıkan progresif insülin salgılama bozukluğu Glukozüri için düşük renal eşik OGTT'de 2 saatlik plazma glukozu seviyesinde artış >90 mg/dl Düşük hs-CRP Sülfonilüre'lere duyarlı

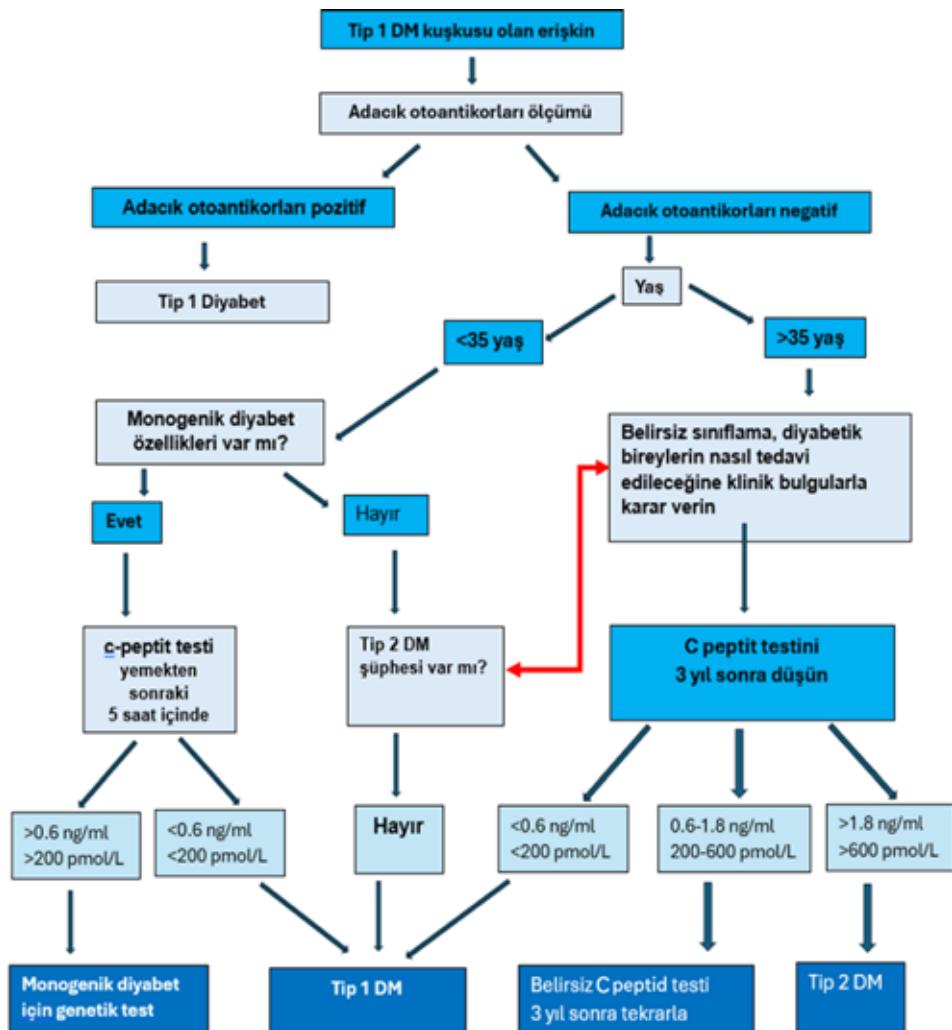
DİABETES MELLİTUS TANI, SINİFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

HNF4A (MODY1)	OD	HNF4A-MODY <ul style="list-style-type: none"> Adölesan veya genç yetişkinlikte ortaya çıkan progresif insülin salgılama bozukluğu Büyük doğum ağırlığı (makrozomi) ve Geçici yenidoğan hipoglisemisi görülebilir Sülfonilüre'lere duyarlı
HFN1B (MODY5)	OD	HNF1B-MODY <ul style="list-style-type: none"> Gelişimsel renal hastalık (genellikle kistik) Genitoüriner anormallikler Pankreas atrofisi Hiperürisemi, gut

Kimlerde monogenik diyabeti araştıralım?

Yaşamın ilk 6 ayında ortaya çıkan diyabeti olanlar.
Tip 1 ve Tip 2 DM klinik özelliği taşımayanlar (Tip 1 DM ile ilişkili otoantikorları negatif, obezite ve diğer metabolik sendrom özellikleri olmayan diyabetikler).
Atipik diyabet seyri olan birden fazla kuşakta diyabetik aile öyküsü olanlar.
Hafif açlık hiperglisemisi, HbA1c %5,6-7,5 arasında stabil seyreden hastalar.
Güçlü aile öyküsü olan bireyler.
Otoimmün antikoru pozitif olsa da tipik bir Tip 1 diyabet seyri göstermeyen bireyler.

DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ



Şekil 1.1. Yeni tanı konulan bir hastada Tip 1 DM ayırcı tanısı

1.7. Ketoza Eğilimli Diyabet

Ketoza eğilimli diyabet (KPD), geleneksel Tip 1 veya Tip 2 diyabet kategorilerine uymayan diyabetik ketoasidoz (DKA) veya kendiliğinden ortaya çıkan ketoz ile seyreden yaygın ve giderek önem kazanan bir sendromdur. Bu sendrom hem klinik özellikleri hem de altta yatan mekanizmları açısından oldukça çeşitlidir. Başlangıçta hem insülin sekresyonu hem de insülin etkisinde bozulma vardır. Yoğunlaştırılmış başlangıç sonrası, hücre fonksiyonunda ve insülin duyarlılığında

anlamlı iyileşme ve insülin bağımsız döneme geçiş olabilir. DKA ile başvuran hastalarda geçici insülin tedavisi gerektirenlerle, yaşam boyu insülin tedavisine ihtiyaç duyanları ayırt edebilmeyi sağlamak için en yaygın kullanılan sınıflandırma biçimi A β sınıflandırmasıdır. Bu sistem otoantikorların varlığına veya yokluğuna ve beta hücre fonksiyonel rezervinin varlığına veya yokluğuna dayalı olarak dört KPD alt tipini ayırt eder. Beta hücre fonksiyonu, açlık veya glukagonla uyarılan C-peptid konsantrasyonlarının ölçülmesiyle değerlendirilebilir.

1. A+ β - otoantikorları mevcut, beta hücre fonksiyonu yok,
2. A+ β + otoantikorları mevcut, beta hücre fonksiyonu mevcut,
3. A- β - otoantikorları yok, beta hücre fonksiyonu yok,
4. A- β + otoantikorları yok, beta hücre fonksiyonu mevcut.

A+ β - ve A- β - hastaları immünolojik ve genetik olarak birbirlerinden farklıdır ancak beta hücre fonksiyonu azalmış Tip 1 diyabetin klinik özelliklerini paylaşırlar. A+ β + ve A- β + hastaları immünolojik ve genetik olarak birbirlerinden farklıdır ancak korunmuş beta hücre fonksiyonel rezerviyle Tip 2 diyabetin klinik özelliklerini paylaşırlar. A- β + en sık görülen tiptir ve insülin tedavisi takipte kesime ihtimali yüksektir. A+ β + alt tipinde ise insülin bağımsız dönemler olabileceği gibi progresif β hücre kaybı gelişip insülin bağımlı hale gelebilir.

1.8. Diyabette Normoglisemi Dışı Hedefler

Diyabetli bireylerde prognozu belirleyen en önemli faktörlerden birisi koroner arter hastalığıdır. Kardiyovasküler hastalığı önlemede kan şekeri kontrolünün yanında hipertansyon, dislipidemi ve obezitenin tedavisi ve hedef değerlere ulaşmak oldukça önemlidir.

Kan Basıncı Kontrolü

Hedef kan basıncı (KB) genel olarak 140/90 mmHg'nın altıdır. Amerikan Diyabet Derneği, iki veya daha fazla ölçümde 130/80 mmHg'nın üstünü hipertansyon olarak kabul etmektedir.

Kan basıncı 120/80 mmHg'nın üzerinde olan hastalara yaşam tarzi değişikliği önerilerinde bulunulurken, 130/80 mmHg üzerinde ise farmakolojik tedavi başlanır ve hedef kan basıncına ulaşılacak şekilde titre edilir. Ancak tansiyon hedefleri de hastaya göre bireyselleştirilmelidir.

Eşlik eden risk faktörleri de (kardiyovasküler riskler gibi) hedef değerler belirlenirken göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle ek risk faktörü bulunmayan, ciddi hipotansiyon riski olmayan hastalarda daha düşük kan basıncı değerleri ($\leq 130/80$ mmHg) hedeflenir. Mikro veya mikroalbuminürüsi olan hastalar, ASKVH olan veya orta veya yüksek riskli hastalar, periferal vasküler hastalık veya retinopatisi olan hastalarda daha düşük KB değerleri hedeflenebilir. Otonomik nöropatiye bağlı ortostatik hipotansiyonu olanlar, kırılgan yaşlı bireyler, ilaç intoleransı olanlar ve akut koroner sendrom durumunda ise daha düşük TA hedefleri tolere edilemeyebilir.

Gebelikte ise hedef kan basıncı değeri 110-135/85 mmHg olarak kabul edilebilir. Fetusun büyümeye ve gelişmesinin sağlıklı olarak devam edeceği ancak hipotansiyondan da kaçınacak şekilde hedef değerler sağlanmalıdır.

Lipid Profili

Tip 2 diyabeti olan hastalarda hedef trigliserit değeri <150 mg/dl'dir. Yüksek trigliserit (≥ 150 mg/dl) düzeyi ve/veya düşük HDL-K düzeyi (erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl) olan kişilerde diyet ve egzersizin yoğunlaştırılması ve optimal kan şekeri kontrolü gerekmektedir. Açlık trigliserit düzeyi ≥ 500 mg/dl olan hastalarda, sekonder nedenler dışlandıktan sonra özellikle de akut pankreatit riskini azaltmak için farmakolojik tedavi planlanmalıdır.

Hedef lipid düzeyleri, diyabetin süresi ve eşlik eden ASKVH risk faktörleri (ileri yaş, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı Evre ≥ 3 , sigara, ailede erken aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü varlığı, erkekte <55 yaş, kadında <65 yaş, düşük HDL-K veya yüksek non-HDL-K) göz önünde bulundurularak belirlenir.

Diyabette Hiperlipidemi Risk Kategorileri ve Hedef Lipid Düzeyleri

Yüksek risk (10 yıllık risk <%10)	Diyabet süresi <10 yıl ≥ 2 ASKVH risk faktörü Hedef organ hasarı yok	Hedef LDL-K <100 mg/dl non-HDL-K <130 mg/dl
Çok yüksek risk (10 yıllık risk %10-20)	Diyabet süresi >10 yıl ≥ 2 ASKVH risk faktörü Hedef organ hasarı yok	Hedef LDL-K <70 mg/dl non-HDL-K <100 mg/dl

İleri derecede yüksek risk (10 yıllık risk >%20)	Diyabet ve ASKVH varlığı veya hedef organ hasarı (sol ventrikül sistolik veya diyastolik disfonksiyonu, GFR <45 ml/dk/1.73 m², ABI <0,9)	Hedef LDL-K <55 mg/dl non-HDL-K <90 mg/dl
--	--	--

Diyabetli hastalarda ASKVH için primer korumada 50-75 yaş arasında ve ≥ 1 ASKVH risk faktörü var ise hedef değerlere ($LDL <70 \text{ mg/dl}$) ulaşmak için yaşam tarzı yüksek derecede etkili statin tedavisi önerilir. Diyabeti olan bireylerde ASKVH olayın ikincil önlenmesinde değişikliğiyle birlikte ise hedef değerlere ($LDL <55 \text{ mg/dl}$) ulaşmak için yaşam tarzı değişikliğiyle birlikte yüksek derecede etkili statin tedavisi önerilir.

Diyabette Kişiselleştirilmiş Yaşam Tarzı Hedefleri

Yaşam tarzı değişiklikleri ve düzenlenmesi, diyabet yönetiminin temelini oluşturur. Hedefler her hasta özelinde farklıdır ve hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları ve diyabetik komplikasyonlarına göre belirlenir. Beslenme, kilo kaybı ve egzersiz planı bu sürecin temelini oluştursa da uyku düzeni, uykuya bozukluklarının değerlendirilmesi, alkol alımının düzenlenmesi, sigaranın bırakılmasının teşviki, hastanın içerisinde bulunduğu psikolojik durumun da değerlendirilmesi belirlenen hedeflere ulaşmada oldukça önemlidir.

Diyabet tedavisinde çeşitli beslenme modelleri üzerinde durulmuş ve etkinliklerini karşılaştırın çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Özellikle Akdeniz beslenme modeli ve DASH beslenme modelinin olumlu metabolik etkilerinin olduğu bildirilmekte ve önerilmektedir. Ancak beslenme tedavisi kanita dayalı beslenme modelleri önerilerine göre bireye özgüdür. Kişinin beslenme alışkanlıkları, sağlıklı besine ulaşabilme imkanı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin Tip 1 diyabeti olan bireylerde beslenme hastanın insülin tedavisi ve fiziksel aktivitesine göre planlanmalıdır. Tip 2 diyabeti olan bireylerde ise kan şekeri kontrolünün yanında kan basıncı ve lipid parametrelerinde de iyileşme sağlayacak doymuş ve trans yağlardan kısıtlı, sodyum alımının azaltıldığı bir beslenme modeli oluşturulmalıdır. Karbonhidrat alımı, günlük enerji gereksiniminin %45-55'i, yağ alımı ise günlük enerji gereksiniminin %30'u olarak hesaplanır. Diyabeti olan bireylerde doymuş yağ alımı, günlük toplam enerji ihtiyacının %7'sini aşmamalıdır.

DİABETES MELLİTUS TANI, SINİFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

Optimal kilonun üzerindeki fazla kilolu veya obez hastalarda, kilo kaybı sağlamada 500-1.000 kcal/gün enerji kısıtlaması hedeflenebilir. Fazla kilolu ve obez bireylerde, başlangıçta gerek beslenme gerekse de fiziksel aktivite ve davranış değişiklikleri ile en az %3-7'lik bir kilo kaybı hedeflenir. Kan basıncı, lipidler ve glisemik kontrol için, $>\%5-\geq\%10$ 'luk bir kilo kaybı hedeflenmelidir. Obstrüktif uykı apnesi, nonalkolik steatohepatit gibi komplikasyonların önlenmesinde $\geq\%15$ 'lik bir kilo kaybı hedeflenmelidir. Yüzde beşin üzerinde bir kilo kaybı, kan basıncında %10-15'lük bir azalmaya yol açmaktadır.

Günlük protein alımının genel önerilerin (0,8-1,5 g/kg/gün) dışında olmasının olumlu etkilerine dair kanıt bulunmamaktadır. Ancak diyabeti ve kronik böbrek hastlığı olan hastalarda protein alımı kısıtlanmalıdır (0,8-1 g/kg/gün).

Fiziksel aktivite, kan şekeri, lipid düzeyleri ve kan basıncını kontrol altına almada fayda sağlayacaktır. Diyabeti olan bireylerde, ≥150 dk/haftada, orta düzeyde egzersizin, direnç egzersizi (haftada 2-3 kere) ile kombine olarak yapılması önerilmektedir. Haftanın birkaç günü yapılacak olan aerobik egzersiz ve direnç egzersizi hem diyastolik hem de sistolik KB'da düşüş sağlayacaktır. Ancak önerilen egzersizin şiddeti, süresi ve zamanlaması, diyabetin tipi, almış olduğu tedaviler, diyabetik komplikasyonların varlığına göre bireyselleştirilmelidir. Yüksek kardiyovasküler riske sahip hastalarda egzersiz öncesi ayrıntılı kardiyak muayene yapılmalıdır. Bu grup hastalarda, kısa süreli düşük yoğunluklu egzersiz ile başlanıp, tolere edildikçe süre ve yoğunluğun yavaş yavaş artırılması önerilmektedir. Aynı zamanda hastalara fundoskopik muayene, diyabetik ayak muayenesi, nörolojik muayene de yapılmalıdır. Tedavisiz proliferatif retinopatisi olan, ayak ülserleri olan, otonom nöropati, ortostatik hipotansiyonu olan, kontrollsüz hipertansiyonu, ketonemisi olan, hipoglisemi veya hiperglisemisi (>250 mg/dl) olan hastalarda aktif egzersiz uygun olmayacağı.

1.9. Diyabet Takibinde HbA1c'nin Önemi

- Ölçümden önceki yaklaşık 2-3 aylık ortalama glisemik düzeyi yansıtır.
- Ölçüm için açlık gerekmeyez.
- Glisemik değişkenlik veya hipoglisemi ile ilgili yeterli bilgi vermez.

DİABETES MELLİTUS TANI, SINİFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

- Yılda en az 2-4 kez kontrol edilmelidir. Glisemik hedeflere ulaşmış ve hedefte devam eden bireylerde yılda 2 kez, glisemik düzeyleri stabil olmayan, yoğun tedavi planı olan veya hedef glisemik değerlere ulaşamamış olan bireylerde ise 3 ayda bir kontrol edilmelidir.
- Hemoglobin veya eritrositleri etkileyen faktörler HbA1c düzeyini de etkileyebilir. Eritrosit ömrünü azaltan durumlarda; hemolitik anemi ve diğer anemiler, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, son dönem böbrek yetmezliği, gebelik, son 2-3ayıçındeyapılmış kan transfüzyonu, eritropoezi etkileyen ilaç kullanımı, akut kan kaybı, hemoglobinopatiler, oral C ve E vitamini alımı gibi durumlarda A1c ölçümü yanlış sonuç verebilir.

HbA1c Değerine Göre Ortalama Tahmini Plazma Glukozu (PG)

"International A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study" çalışmasından elde edilmiş olan HbA1c düzeylerinin tahmini ortalama glukoz düzeyi eşdeğerlerinin olduğu tablo ve bu değerlerin hesaplanabileceği formül aşağıda gösterilmiştir.

HbA1c (%)	Ortalama PG (mg/dl)	Ortalama PG (mmol/L)
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5

Ortalama Tahmini PG: $28.7 \times \text{HbA1c} - 46,57$

1.10. Evde Glisemik Takip

Kan glukoz ölçüm tekniği eğitimi, yeni tanı konmuş tüm diyabetlilere mutlaka verilmelidir. Ölçüm doğruluğu kanıtlanmış ölçüm cihazı kullanımı ve son kullanım tarihi geçmemiş ve uygun koşullarda muhafaza edilmiş ölçüm stribi kullanımı için hastalar uyarılmalıdır.

Ölçümler üç öğünü yansıtacak şekilde açlık, tokluk, gerektiğinde yatmadan önce ve özel durumlarda sabaha karşı glukoz değerlerini

DİABETES MELLİTUS TANI, SINİFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

yansıtacak şekilde planlanmalıdır. Ayrıca egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve sonrasında, hipoglisemi şüphesi olduğunda, hipoglisemi tedavi edilirken normoglisemi sağlanana kadar ve hiperglisemiden şüphe edildiğinde kan glukoz ölçümü yapılmalıdır. Evde parmak ucu kan glukozu ölçümleri, ögonlere, fiziksel aktiviteye, ilaç değişimlerine ve insülin dozlarına glukoz yanıtlarını göstermesi açısından yararlıdır.

İnsülin pompası kullanan hastalarla, gebelik planlayan tüm diyabetli hastalar ve çoklu doz insülin tedavisi kullanan hastalar için, sürekli glukoz izlem (SGI) sistemleri ile glisemi takibi evde glukoz takibine (SMBG) ek katkı sağlayabilir.

- Tip 1 DM, İnsülin Pompası Kullanan Diyabetliler, Çoklu Doz İnsülin Kullanan Tip 2 DM'lilere ve gebelere ≥ 3 kez/gün olmak üzere, tercihen ögonlerden önce ve sonra, yatmadan önce, gece sabaha karşı kan glukoz takibi yapılması önerilir.
- Bazal İnsülin ve/veya İnsülin Dışı Tedavi alan Tip 2 DM'lilerde bireyin özelliklerine göre kan glukozu ölçüm sıklığı belirlenir. Bazal insülin kullanlanlarda nispeten daha sık olarak açlık kan glukozu ölçümleri önerilebilir. Ayrıca ilaç ve yaşam tarzı değişikliği yapıldığında ve araya giren hastalıklar arasında olabilecek glisemik değişiklikleri izlemek amacıyla açlık ve/veya tokluk (ilk lokmadan sonraki 2. saat) kan glukozu takibi yapılmalıdır.
- Gestasyonel diyabette glukoz ölçümleri açlık ve ögonlerden 1 saat sonra (ilk lokmadan sonraki 1. saat) yapılmalıdır.
- Akut hastalık durumlarında 4-6 saatte bir kan glukoz takibi yapılmalıdır.
- SGI sistemleri kullanılırken hipoglisemi veya hiperglisemi durumunda parmak ucu kan şekeri ölçümünden destek alınmalıdır.
- Hastanın glukoz ölçüm becerileri, elde edilen sonuçların yorumlanması ve pratiğe yansıtılması eğitimi yılda bir kez yenilenmelidir.
- Hedefte geçirilen süre (HGS), SGI sistemi ile belirlenen PG düzeylerinin istenen düzey aralığında ($70-180$ mg/dl) olduğu sürenin oranı olup glisemik durumun değerlendirilmesinde kullanılan çok değerli bir parametredir ve HbA1c düzeyi ile güçlü korelasyon göstermektedir. Hedef altındaki süre (HAS) ve hedef üzerindeki süre (HÜS) parametreleri de insülin doz ayarının yapılması ve tedavi modifikasyonu için çok yararlıdır.

Hedefte Geçirilen Süre: HGS, Hedef Üzerindeki Süre: HÜS, Hedef Altındaki Süre: HAS.

DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

SGİ Parametreleri İçin Hedef Değerler			
	Tip 1 DM	Tip 2 DM	Yaşlı
Hedef Üzerindeki Süre (2. Düzey; >250 mg/dl)	<%5	<%5	<%10
Hedef Üzerindeki Süre (1. Düzey; 181-250 mg/dl)	<%25	<%25	<%50
Hedefte Geçirilen Süre (70-180 mg/dl)	>%70	>%70	>%50
Hedef Altındaki Süre (1. Düzey; 54-69 mg/dl)	<%4	<%4	<%1
Hedef Altındaki Süre (2. Düzey; <54 mg/dl)	<%1	<%1	<%1

Gebelerde SGİ Parametreleri İçin Hedef Değerler	
Hedef Üzerindeki Süre (>140 mg/dl)	<%25
Hedefte Geçirilen Süre (63-140 mg/dl)	>%70
Hedef Altındaki Süre (<63 mg/dl)	<%4
Hedef Altındaki Süre (<54 mg/dl)	<%1

Glukometre ile Kan Glukoz Ölçümünde Sonucu Etkileyebilecek Durumlar

1. Anemi (yalancı artış) ve polisitemi (yalancı düşüklük),
2. Hipotansiyon, hipoksi, hipertrigliceridemi ve paraproteinemiler (yalancı düşüklük),
3. Çok yüksek (>500 mg/dl) ve düşük (<70 mg/dl) kan glukozu,
4. İlaçlar: Asetaminofen, askorbik asit, dopamin (yalancı düşüklük ya da yüksek), galaktoz, maltoz, ksiloz, ISO dekstrin (yalancı yükseklik),
5. Ortam ısısındaki değişimler, nem, yüksek rakım,
6. Glukoz ölçüm çubuklarının kullanım sürelerinin geçmesi,
7. Cihazın doğru kullanılmaması,
8. Farklı glukometreler arasındaki değişkenlikler olabilir,
9. Standart olmayan glukometrelerin kullanımı doğru şeker ölçümünü vermeyebilir.

1.11. Diğer Tanı Testleri

C-Peptid Düzeyi

Pankreas beta hücre rezervini gösteren en iyi testtir. Tip 1 DM'de rutin ölçülmesi gereklidir. Yeni tanı sırasında Tip 1 DM, Tip 2 DM ve MODY arasında C-peptid düzeylerinde çakışma olabilir. Tip 1 DM'de C-peptid seviyesi, tanı yaşı ve diyabet süresi ile ilişkilidir. C-peptid özellikle uzun süredir devam eden diyabetin ayırıcı tanısında daha faydalıdır.

LADA veya Tip 1 DM'nin Tip 2 DM'den ayrimında, insülin tedavisinin gereklili olup olmadığı düşünülen bazı Tip 2 DM olgularının saptanmasında plazma açlık veya uyarılmış C-Peptid düzeyleri faydalı olabilir. Tip 2 DM'de glisemik regülasyon kötüleştiğinde, ilaç değişikliği düşünüldüğünde, insülin alan hastada insülini güvenli bir şekilde diğer tedavilerle değiştirmek için açlık veya uyarılmış C-Peptid düzeyleri ölçülebilir.

Yüksek hiperglisemisi olan ve kronik böbrek yetmezliği durumlarında C-Peptid düzeyi gerçeği yansıtmayabilir. Hiperglisemiye ($K\dot{S} > 250 \text{ mg/dl}$) bağlı glukotoksisite (akut ancak geri dönüşümlü olarak insülin salgılanmasını bozabilir) durumunda 2 hafta sonra ölçüm yapılmalıdır. İnsülin/sülfonilüre kullananlarda ölçüm son dozdan 24 saat sonra yapılmalıdır.

- C-peptid birim dönüşümleri: $1 \text{ nmol/l} = 3 \text{ ng/ml}$. Sağlıklı bireylerde açlık C-peptid plazma düzeyi $0,3\text{-}0,6 \text{ nmol/l}$ ($0,9\text{-}1,8 \text{ ng/ml}$), postprandiyal artış $1\text{-}3 \text{ nmol/l}$ ($3\text{-}9 \text{ ng/ml}$), aşırı kilolu bireylerde daha yüksek seviyelerde görülür.
- Diyabetik bir hastada genel olarak açlık C-peptid $< 0,6 \text{ ng/ml}$ ise yetersiz, $0,6\text{-}1,8 \text{ ng/ml}$ arası sınırdı, $> 1,8 \text{ ng/ml}$ normal kabul edilebilir.
- Glukoz, β hücrelerinin önemli bir uyarıcısıdır, beta hücre fonksyonunu değerlendirdirken glukoza göre ayarlanmalıdır. Yemek sonrası C-peptid/glukoz β hücre fonksiyonel kapasitesini gösterir. Tip 2 DM'lilerde insülin tedavisinin yararlı bir öngörücü olduğu bildirilmiştir. İnsülinle tedavi edilen hastalarda açlık C-peptid ile stimülasyon sonrası C-peptid düzeyleri arasında iyi bir korelasyon vardır.

Adacık Otoantikorları (Anti-Adacık Otoantikorları)

Anti-glutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD65), adacık hücre antikoru (ICA), insülin otoantikoru (IAA), tirozin fosfataz benzer protein IA-2

otoantikorları (IA-2A), çinko taşıyıcı 8 antikorlarından (ZnT8A) oluşur. Tip 1A diyabet tanısında, LADA veya MODY ayrıci tanısı gibi diyabet formlarını ayırmak için kullanılır. Akut başlangıçlı Tip 1 DM'li hastalarda İAA, Anti-GAD65, IA-2A ve ZnT8A prevalansı sırasıyla %58, %80, %66 ve %63 olarak bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda anti-adacık otoantikorlarının klinik faydası Tip 1A diyabeti diğer diyabet tiplerinden ayırt etmektir. Ayrıca Tip 1 DM'nin başlangıcını tahmin etmek için de kullanılırlar. Tahmin için pozitif otoantikor sayısı, spesifik pozitif otoantikorlardan daha önemlidir. Anti-adacık otoantikorlarının seviyesi hastalık süresiyle azaldığı ve negatifleşebildiği için, doğru tanı için Tip 1 DM'nin başlangıcında erken ölçülmeleri esastır.

Fruktozamin

Plazmadaki glukoz llenmiş albümini gösterir. Onceki 1-3 haftalık glukoz kontrolünü yansıtır. Standardizasyonu yeterli değildir. Plazma albüm seviyesinin normal olduğu durumlarda kullanılabilir. Sağlıklı bireylerde 151-300 $\mu\text{mol/L}$ dir. Gebelikte kısa süreli glukoz kontrolünü değerlendirmek için ve HbA1c'nin kullanımının kısıtlı olduğu durumlarda kullanılır. Karaciğer ve böbrek hastaları düzeyini etkileyebilir.

Serum albümmini toplam serum proteinlerinin %60-70'ini oluşturur. "Fruktozamin" terimi, glukozlanmış lipoproteinler ve glukozlanmış globulinler de dahil dolaşımındaki tüm proteinlerin toplam konsantrasyonunu ifade eder. Ancak serum proteinlerinin en yüksek oranda bulunanı albümün olduğu için, fruktozamin ağırlıklı olarak glukolize albümünün bir ölçüsüdür.

1.12. Prediyabet ve Diyabetin Önlenmesi

Prediyabeti Önleme

Prediyabet, glukoz ve HbA1c değerleri diyabet kriterlerini karşılamamakla birlikte anormal karbohidrat metabolizmasının sonucu olarak normoglisemi ve diyabet arasında yükseltmiş glukoz düzeyini (disglisemi) tanımlayan bir terim olarak kullanılmaktadır. Gebe olmayan bireylerde prediyabet tanısı Tablo 1'deki kriterlere göre konmaktadır. 2021 Uluslararası Diyabet Federasyonunun verilerine göre, erişkinlerin %10,6'sı veya 541 milyon kişide BGT, %6,2 veya 319 milyon erişkinde BAG olduğu tahmin edilmiştir.

DİABETES MELLİTUS TANI, SINİFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

Tablo 1.7.

Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)	100-125 mg/dl
Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) 75 g ile OGTT'de ikinci saat glukozu	140-199 mg/dl
HbA1c	%5,7-6,4

Prediyabetli bireylerde diyabete ilerleme riskinin yüksek olmasıyla beraber, sıkılıkla birlikte obezite (özellikle abdominal veya visseral obezite), hipertansiyon ve yüksek trigliserit ve/veya düşük HDL kolesterol ile ortaya çıkan dislipidemi gibi diğer risk faktörleri de mevcut olduğundan dolayı, kardiyovasküler hastalık (Kvh) gelişme riski normal popülasyona göre daha yüksektir. Bu nedenle asemptomatik erişkinlerde erken dönemde prediyabetli veya diyabetli vakaların tespiti amacıyla bazı kriterlere uygun vakaların taranması önerilmiştir (Tablo 1.8).

Tablo 1.8. Kriterlere Uygun Vakaların Taranması

1. Aşırı kilolu veya obez olup ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ veya Asya ırkında $\geq 23 \text{ kg/m}^2$) aşağıdakilerden bir veya fazla risk faktörü mevcut ise ölçüm yapılması düşünülmelidir.
- 1. derece akrabada diyabet varlığı
- Yüksek riske sahip ırk, etnisite (Afro-Amerikan, Latin, Asyalı Amerikan, Yerli Amerikalı)
- KVH, Hipertansiyon öyküsü ($\geq 130/80 \text{ mmHg}$ veya hipertansiyon tedavisi alma)
- HDL-kolesterol $<35 \text{ mg/dl}$, trigliserit $>250 \text{ mg/dl}$ olanlar
- Polikistik over sendromlu (PCOS) bireyler
- Fiziksel olarak hareketsizlik
- İnsülin direnci ile ilişkili diğer durumlar (ciddi obezite, akantozis nigrikans, metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı)
2. Prediyabetli bireyler (HbA1C $\geq 5,7\%$, BGT veya BAG) her yıl ölçüm yapılmalıdır.
3. Gestasyonel diabetes mellitus'lu bireyler her 1-3 yılda bir test edilmelidir.
4. Diğer tüm bireylerde 35 yaş üzerinde ölçüm yapılmalıdır.
5. Sonuçlar normal ise ölçümler en az 3 yıl ara ile tekrarlanmalıdır, başlangıçtaki sonuç ve risk durumuna göre daha sık ölçüm düşünülebilir.
6. Diğer yüksek risk grupları (HIV'li bireyler, glukokortikoid, statin, 2. nesil antipsikotikler, tiazid diüretikler gibi yüksek riskli ilaçlara maruz kalma, periodontal hastalık, pankreatit öyküsü) yakın takip edilmelidir.

DİABETES MELLİTUS TANI, SINİFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

Bireysel olarak hastalar mevcut olan risk faktörlerine göre değerlendirilerek, prediyabetin daha erken dönemde tanı alması için gerekli ölçüm zamanları belirlenir. Prediyabet ve diyabet açısından riskli bireylerin, pratik ve düşük maliyetli bir şekilde belirlenmesi amacıyla topluma göre geçerliği kanıtlanmış risk anketlerinden biri (Örn. FINDRISK, ADA Risk Anketi) kullanılabilir. Diyabetin tüm dünyada giderek yaygınlaşan bir sağlık sorunu olması nedeni ile halkın sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri konusunda bilinçlendirilmesi için teknolojiden de faydalananarak çaba sarf edilmesi önerilmektedir.

Kilo fazlalığı veya obezitesi olan erişkinler yaşam tarzı değişikliği ile ilk 6 ay içinde başlangıç kilolarının en az %7'sini kaybetmelerini sağlayacak şekilde kalorisi azaltılmış ve kişiye göre düzenlenmiş beslenme programına başlatılır ve ≥ 150 dk/hafta orta derece yoğunlukta tempolu yürüme gibi fiziksel aktivite yapmaları önerilir. Tüm bireylerde diyabeti önlemek için karbohidrat, protein, yağ dağılımında ideal bir oran olmamakla birlikte, makronutrient dağılımı kişinin beslenme modeli, yeme tercihleri ve metabolik hedeflerine göre düzenlenmelidir. Akdeniz tarzı beslenme, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diyeti, düşük karbohidrat içeren diyet modelleri ile beslenmenin Tip 2 diyabet gelişimi açısından daha düşük riske sahip olduğu gösterilmiştir. Beslenmede tam tahlı, baklagiller, fındık, ceviz gibi kabuklu yemiş, sebze ve meyve ve lifli beslenmenin önemi vurgulanırken, işlenmiş ve paketlenmiş gıdalardan kaçınılması önerilmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri kişiye göre belirlenmiş aralıklarla gözden geçirilmeli ve prediyabet yönünden bireyler kontrol edilmelidir. Yoğun yaşam tarzı girişimlerinin diyabet gelişmesini geciktirdiği ya da önlediği gösterilmekle beraber, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine hafif etkisi vardır.

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da yapılan ve sonuçları 2003 yılında yayınlanan, kilolu veya obez, BAG'a da BGT'li bireyleri kapsayan, Diabetes Prevention Program (DPP) çalışmasında 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. Yüksek riskli kişilerde (BAG + BGT ile aşağıdakilerden birisi varsa; HbA1c >%6, hipertansiyon, trigliserit yüksekliği, düşük HDL-K ve birinci derece

DİABETES MELLİTUS TANI, SINİFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

akrabalarda DM olması, gestasyonel diyabet öyküsü), obez ve 60 yaşın altında ise başlangıçta yaşam biçimi değişikliklerine ek olarak metformin tedavisi başlanabilir.

Sonuç olarak; prediyabetin önlenmesi öncelikle beslenme alışkanlıklarını düzenleyip ideal kiloyu hedefleyen yaşam tarzı değişikliğidir. Prediyabetin önlenmesinde henüz FDA tarafından onaylanmış bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır. Ancak yaşam tarzı değişikliği ile hedeflere ulaşılmamış ise hastaların komorbiditeleri de göz önünde bulundurularak farmakolojik ajanlar denenebilir.

Prediyabet Tanı ve Tedavisi		
Prediyabet Tanısı		
BAG (100-125 mg/dl) BGT (75 g ile OGTT'de ikinci saat glukozu 140-199 mg/dl) HbA1c (%5,7-6,4) arası ise		
Yaşam Tarzı Değişiklikleri Kalori alımının azaltılması, Yağ alımının azaltılması, Fiziksel aktivitenin artırılması, Ulaşılabilir hedeflerin saptanması. İzlem 3 ay içinde gerektiğinde yaşam tarzı değişikliğine yönelik eğitimin tekrarlanması.	→	Tedavi Hedefleri Ağırlık: %10 kilo kaybı LDL-K <100 mg/dl (çok yüksek riskli ise <70 mg/dl) Triglicerit <150 mg/dl HDL-K >40 mg/dl Kan basıncı <130-80 mmHg APG <100 mg/dl TPG (2 saat) <140 mg/dl HbA1c normal aralıkta
Hasta Hedeflere Ulaştı Hayır ↓	Evet →	Pozitif davranış değişiklikleri güçlendirilmeli, yılda birkaç kez diyabet yönünden kontrol edilmelidir.
Yüksek riskli kişilerde (BAG+BGT ile ektekilerin birisi varsa HbA1c >%6, hipertansiyon, trigliserit yüksekliği, HDL-kolesterol ve birinci derce akrabalarda DM olması) obez ve 60 yaşın altında ise başlangıçta yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak metformin tedavisi başlanabilir. Başlangıç dozu: 250-500 mg günde iki kez yemekten sonra 1-2 haftada doz arttırılarak klinik olarak etkin olan 1.500-2.000 mg'a çıkarılır. Doz toleransa göre ayarlanır.		

DİYABETİ ÖNLEME

Tip 1 ve Tip 2 diyabet, klinik tablo ve hastalık ilerleyişinin önemli ölçüde farklılık gösterebildiği heterojen hastalıklardır. Tüm diyabet tiplerinde, β - hücre kaybı sonucu gelişen hiperglisemi, kronik komplikasyonların gelişmesine zemin hazırlamakta, yaşam süresi ve kalitesini olumsuz etkilemektedir.

TİP 1 DİYABET ÖNLEME

Tip 1 diyabet hastalarında, risk faktörleri iyi tanımlanamamıştır. Vakaların %10-15'i kalıtsaldır. Diğer risk faktörleri; birinci derece akrabalarda etkilenen birey sayısı, aile üyesinde Tip 1 diyabet başlangıç yaşı (<7 yaş en yüksek risk), riskli HLA tipi ve β - hücrelerine karşı antikor pozitifliği (Adacık hücre antikoru, Anti GAD 65, Anti İnsülin, anti ZnT8) olmasıdır. Tip 1 DM, 3 evrede incelenmektedir. 3. evrede hastalar tipik Tip 1 DM kliniği gösterirken Evre-1 ve 2'de pre-semptomatik klinik, ≥ 2 antikor pozitifliği mevcuttur. Evre-1 de normoglisemi saptanırken Evre-2'de disglisemi başlamıştır. Bu dönemde, β - hücre kitlesi sağlam olduğundan metabolik anormallikler oral glukoz tolerans testi ile tespit edilebilir. Önleme çalışmaları temelde bu iki dönemi hedeflemektedir. Başlıca yaşam tarzı değişikliği ve farmakolojik önlem çalışmaları olarak 2 grupta toplanabilir.

Yaşam Tarzı Değişikliği

Gözlemsel çalışmalar, adacık otoantikorları pozitif olanlarda, - hücre rezervini tüketen, yüksek glisemik indeksli gıdalar daha az fiziksel aktivite gibi faktörlerin klinik diyabete ilerlemeye ilişkili olduğunu göstermektedir. Benzer ilişkiler otoantikorların gelişiminde görülmemiştir. TEDDY (*The Environmental Determinants of Diabetes in the Young*) çalışmasında, adacık otoantikorları pozitif olan 5-15 yaş arası çocuklarda, orta-şiddetli fiziksel aktivitede artışın Tip 1 diyabete progresyonu azalttığı bildirilmiştir. DAISY (*Diabetes Autoimmunity Study in the Young*) çalışmasında, antikor pozitif çocukların, Tip 1 diyabete ilerleme daha yüksek glisemik indeks ve toplam şeker alımı ile ilişkilendirilmiştir. Bu görüşler deneysel modellerde de desteklenmiştir. Evre 1 veya Evre 2 Tip 1 diyabeti olanlarda bu tür faktörlere odaklanan yaşam tarzı müdahaleleri henüz bildirilmemiştir.

Farmakolojik Tedaviler

Teplizumab, CD3'e yönelik hümanize monoklonal bir antikordur. Tip 1 diyabetli kişilerin akrabalarında yapılan tek bir çalışmanın sonuçlarına

dayanarak, Evre 2 Tip 1 diyabetli 8 yaş ve üzeri kişilerde Evre 3 Tip 1 diyabetin başlangıcını geciktirmek için onaylanmıştır. Bu çalışmada Teplizumab, plasebo ile karşılaştırılmıştır. Evre 3 Tip 1 diyabet tanısına kadar geçen medyan süre Teplizumab grubunda 48,4 ay, plasebo grubunda ise 24,4 ay olmuştur. Teplizumab alan 19 (%43) katılımcıya ve plasebo alan 23 (%72) katılımcıya Tip 1 diyabet tanısı konmuştur.

İmmünoterapi ajanları ve diğer pek çok moleküle yapılan önlem çalışmalarında Tip 1 diyabeti önlemede umut verici olsa da daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

TİP2 DİYABET ÖNLEME

İlk adım, prediyabeti önlemektir. Prediyabetin önlenmesi öncelikle beslenme alışkanlıklarını düzenleyip ideal kiloyu hedefleyen yaşam tarzı değişikliğidir. Prediyabetin önlenmesinde henüz FDA tarafından onaylanmış bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır ancak yaşam tarzı değişikliği ile hedeflere ulaşılmıyor ise hastaların komorbiditeleri de göz önünde bulundurularak farmakolojik ajanlar denenebilir

Tip 2 diyabet hiperglisemi, insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterizedir. Giderek sıklığı artan bu hastalığın önlenmesi zorluklar taşımaktadır.

Diyabetin önlenmesinin hedefleri şunlardır:

- Diyabetin başlamasını önlemek veya geciktirmek,
- Beta hücre fonksiyonunu korumak,
- Mikrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonları önlemek veya geciktirmek,
- Sonuç olarak, diyabet bakım maliyetlerini azaltmaktır.

≥35 yaş yetişkin, riskli bireylerin HbA1c veya açlık plazma glukozu ile taranması önerilmektedir. Gebelik diyabeti öyküsü, vücut kitle indeksi (VKİ) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan ve diyabet için bir veya daha fazla ek risk faktörüne sahip her yaşındaki yetişkinlerin taraması önerilmiştir.

Ek Risk Faktörleri

- Ailede birinci derece akrabada diyabet öyküsü
- Yüksek riskli ırk/etnik köken (örneğin, Afrika, Latin, Asya)
- Sedanter yaşam tarzı

- Hipertansiyon
- Dislipidemi
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü
- Polikistik over sendromu

Özellikle, 75 gram OGTT ile bozulmuş glukoz tolerans olarak ifade edilen 2. Saat glukoz değerleri 140-199 arasında olanlar, açlık plazma glukozu 100-125 arasında olanlar ve HbA1c 5,7-6,4 arasında olanlar diyabet açısından yüksek risk altındadır.

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Diabetes Prevention Program (DPP) çalışması, Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) ve Da Qing Diabetes Prevention Study gibi randomize kontrollü çalışmalar, bireyselleştirilmiş düşük kalorili beslenme planı ile yaşam tarzı değişikliğinin Tip 2 diyabeti önlemede veya geciktirmede ve diğer kardiyometabolik risk faktörlerini (kan basıncı, lipitler ve enflamasyon gibi) iyileştirmede oldukça etkili olduğunu göstermiştir. DPP, yoğun yaşam tarzı müdahalesinin Tip 2 diyabet riskini 3 yıl içinde %58 oranında azaltabileceğini göstermiştir. Bu üç çalışmanın takibi, Tip 2 diyabete ilerleme riskinde sürekli azalma olduğunu göstermiştir. Da Qing çalışmasında 30 yılda %39, Finlandiya DPS'de 7 yılda %43 ve Diyabet Önleme Programı Sonuçları Çalışmasında (DPPOS) 10 yılda %34 ve 15 yılda %27 azalma bildirilmiştir.

Beslenme

Yapılan çalışmalar, diyabeti önlemek amacıyla, karbonhidrat, protein ve yağıda herkes için ideal bir kalori yüzdesi olmadığını göstermektedir; bu nedenle makro besin dağılımı mevcut yeme düzenleri, tercihler ve metabolik hedeflere göre bireyselleştirilmiş bir plan yapılmalıdır. Diğer çalışmalar, Akdeniz tarzı ve düşük karbonhidratlı beslenme planları, vejetaryen, bitki bazlı (bazı hayvansal ürünler içerebilir) ve Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları (DASH) beslenme düzenlerinin Tip 2 diyabet gelişme riskini azalttığını göstermiştir. Kanıtlar, tam tahıllar, baklagiller, kabuklu yemişler, meyveler ve sebzeler ile minimum rafine ve işlenmiş gıdalara vurgu yaparak tüketilen gıdaların genel kalitesinin de (Sağlıklı Beslenme Endeksi, Alternatif Sağlıklı Beslenme Endeksi ve DASH skoru ile ölçüldüğü gibi) daha düşük Tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Fiziksel Aktivite

Haftada 150 dakika tempolu yürüyüş gibi orta yoğunlukta fiziksel aktivitenin prediyabet hastalarında faydalı olduğu, orta yoğunlukta fiziksel aktivitenin çocuklarda ve genç yetişkinlerde insülin duyarlığını artırdığı ve abdominal yağlanması azalttığı gösterilmiştir. Aerobik aktiviteye ek olarak, diyabeti önlemek için tasarlanmış bir fiziksel aktivite planı direnç antrenmanını da içerebilir. Yemek sonrası glukoz seviyelerini düşürdüğü için uzun süreli hareketsizlik süresinin kırılması da teşvik edilebilir. Fiziksel aktivitenin etkileri gestasyonel diabetes mellitus'un (GDM) önlenmesine kadar uzanıyor gibi görülmektedir.

Uyku

Hiperglisemi yönetimine ilişkin en son ADA-EASD uzlaşı raporu, uykuya prediyabet ve Tip 2 diyabetin yönetiminde merkezi bir bileşen olarak vurgulamakta ve ilk kez diğer yaşam tarzı davranışlarıyla (örneğin, fiziksel aktivite ve beslenme) aynı seviyeye yerleştirmektedir. Uyku, üç temel yapı kullanılarak karakterize edilebilir: miktar, kalite ve zamanlama (yani kronotip). Uyku süresi ile Tip 2 diyabet insidansı arasında U şeklinde bir ilişki olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır, nadir tipik olarak günde 7 saatte, kısa (tipik olarak <6 saat olarak tanımlanır) ve uzun (tipik olarak >9 saat olarak tanımlanır) uyku süresi, prediyabetten ilerlemeye dahil olmak üzere Tip 2 diyabet riskinde %50'ye varan bir artışa sahiptir. Uyku kalitesi son zamanlarda "bireyin uyku deneyiminin tüm yönleriyle ilgili kendini tatmin etmesi" olarak tanımlanmaktadır. Kötü uyku kalitesi, bir meta-analizde Tip 2 diyabet geliştirme riskinin %40-84 artmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Sigara

Sigaranın bırakılması, sistemik enflamasyonu azaltarak olumlu etki yaratırken hastaların kilo alması da sorun teşkil etmektedir.

Farmakolojik Tedaviler

Yaşam tarzı değişiklikleri, önleme için kullanılan pek çok ilaçtan daha etkilidir. İnsülin direncini azaltan her türlü tedavi diyabet önlemede faydalıdır, farmakolojik tedavi önerisi için Türk Diyabet Vakfı Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi'nden yararlanılabilir.

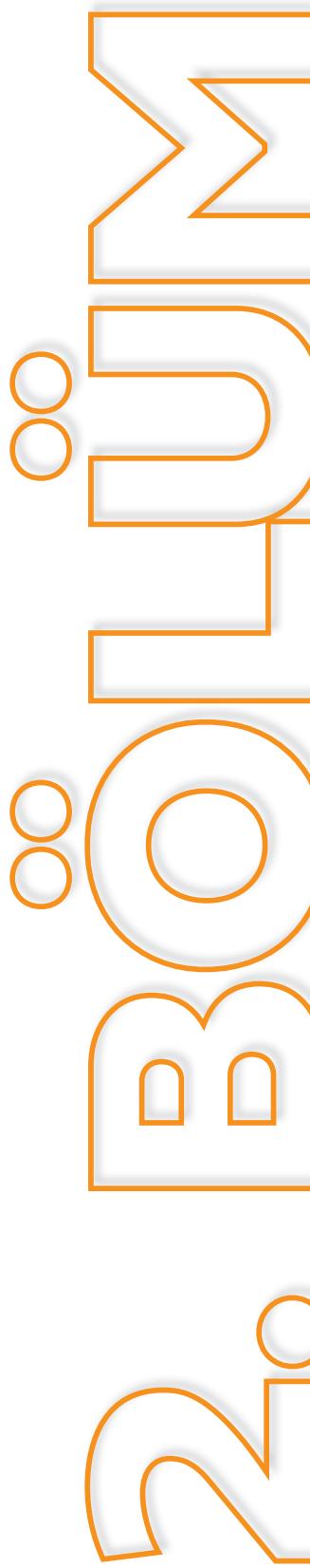
Metformin

Diabetes Prevansiyon Program, çalışmasında prediyabetli hastalarda diyabetin önlenmesinde yaşam tarzı değişikliklerine göre daha az etkili bulunmasına rağmen Metformin diyabet progresyonunu plaseboya göre anlamlı olarak azaltmıştır. Özellikle gestasyonel diyabet öyküsü olanlarda, genç ve obezlerde daha etkili bulunmuştur. Metformin tedavisi alanların B12 eksikliği açısından yakın takip edilmesi ve gerekirse replase edilmesi önerilmiştir.

Metforminin özellikle tercih edilmesi gereken gruplar: $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$, yaş ≤ 60 , yüksek plazma açlık glukozu ($\geq 110 \text{ mg/dl}$) ve yüksek A1c ($\geq \%6,0$) ve gestasyonel diyabet öyküsü olan hastalardır.

Öneriler

- Tip 1 diyabetin önlenmesinde Teplizumab umut verici tedavi olarak görülmektedir.
- Tip 2 diyabetin önlenmesinde yaşam tarzı değişikliği temel müdahaledir.
- Yaşam tarzı değişikliğine uyum göstermeyen hastalarda Metformin ilk tercihtir.
- Metformin özellikle; $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$, yaş ≤ 60 , yüksek plazma açlık glukozu ($\geq 110 \text{ mg/dl}$), yüksek A1c ($\geq \%6,0$) ve gestasyonel diyabet öyküsü olan hastalarda etkili bulunmuştur.



TİP 1

DIYABET

TEDAVİSİ

TİP 1 DİYABET TEDAVİSİ

2.1. Tip 1 DM Takip Kriterleri

Glisemik Kontrol HbA1c Takibi

- Genel hedef: <%70 (53 mmol/mol)
- Çocuklar, yaşılılar, gebeler veya hipoglisemi riski yüksek bireylerde bireyselleştirilmiş hedefler belirlenebilir.
- Hedefte geçen süre (Time in Range) dikkate alınmalıdır.
- Ölçüm sıklığı
 - ✓ Stabil hastalarda 3-6 ayda bir
 - ✓ Tedavi değişikliği veya yetersiz kontrol durumunda 3 ayda bir

Kan Şekeri Takibi

- Sürekli Glukoz Monitörizasyonu (CGM) önerilir.
- Kan şekeri hedefleri:
 - ✓ Açlık: 80-130 mg/dl
 - ✓ Tokluk sonrası (1-2 saat): <180 mg/dl
- Günlük 4-6 kez kan şekeri ölçümü önerilir.

Hipoglisemi ve Hiperglisemi Yönetimi: Hipoglisemi(<70 mg/dl)

- 15 g hızlı emilen karbonhidrat (örneğin meyve suyu, glukoz tabletleri) alınmalıdır.
- 15 dk sonra tekrar ölçüm yapılmalı, gerekirse tekrar karbonhidrat alınmalıdır.
- Evde enjeksiyona hazır glukagon varlığı sorgulanmalıdır.

Hiperglisemi (>250 mg/dl)

Bolus insülin dozu ayarlanmalı, sıvı alımı artırılmalıdır.

Ketojenik Durum Takibi

1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA) Riski

- Ketojenik semptomlar (kusma, karın ağrısı) olan hastalarda idrarda veya kanda keton ölçümü yapılmalıdır.

2. Kardiyovasküler ve Metabolik Risk Değerlendirmesi Kan Basıncı (Tansiyon) Takibi

- Hedef: <130/80 mmHg
- Ölçüm sıklığı: Her muayenede

Lipid Profili (Kolesterol)

- 40 yaş altında bireyselleştirilmiş değerlendirme
- 40 yaş üstü veya ek risk faktörleri varsa statin tedavisi önerilebilir.
- Ölçüm sıklığı: Yılda bir

Böbrek Fonksiyonları (Diyabetik Nefropati Tarama)

- Yılda bir albümin/kreatinin oranı (ACR) ve eGFR ölçümü,
- ACR ≥ 30 mg/g olan hastalarda ACE inhibitörü veya ARB tedavisi düşünülmeli.

3. Diyabetik Retinopati Takibi

Göz Dibi Muayenesi (Retinal Tarama)

- Tanıdan 5 yıl sonra başlanır.
- Yılda bir dilate fundus muayenesi veya retinal fotoğraflama önerilir.
- Hafif retinopati varsa takip süresi uzatılabilir.

4. Diyabetik Nöropati ve Ayak Muayenesi

Periferik ve Otonom Nöropati Değerlendirmesi

- Yılda bir ayak muayenesi
- Otonom nöropati kontrolü

5. Yaşam Tarzı ve Diyabet Yönetimi Beslenme ve Fiziksel Aktivite

- Karbonhidrat sayımı eğitimi önerilir. Kan şekerinin daha dengeli seyretmesi için lif tüketimi önerilir. Düşük indeksli besinler kan şekerinin ani yükselmesini engeller.
- Haftada 150 dk orta-ağır egzersiz önerilir. Egzersiz öncesi kan şekeri <100 mg/dl altında ise karbonhidrat alımı yapılmalıdır.
- Hipoglisemi riski açısından egzersiz öncesi ve sonrası kan şekeri takibi yapılmalıdır.

İnsülin Tedavisi ve Diyabet Teknolojileri

- İnsülin pompası veya ileri kapalı döngü sistemleri (Hybrid Closed Loop) önerilir.
- CGM kullanımı glisemik kontrolü artırabilir.

Psikososyal Değerlendirme

- Diyabet stres ölçekleri, depresyon ve yeme bozuklukları açısından değerlendirme yapılmalıdır.

TİP 1 DİYABET TEDAVİSİ

6. Aşı Takvimi

- İlgili bölüme bakınız

Tip 1 Diyabette Hasta Takip Kriterleri

- Birey en az 1-3 ay aralıklarla takip edilmelidir.
 - Günlük problemler tüm iletişim imkanları kullanılarak (telefon, faks, e-Posta gibi) en kısa zamanda endokrinoloji merkezlerine yönlendirilmelidir.
 - Hipoglisemi atakları sorgulanmalı, kökenleri tespit edilmelidir.
 - Hipoglisemiyi fark edememe durumu sorgulanmalıdır.
 - Evde enjeksiyona hazır glukagon varlığı sorgulanmalıdır.
 - HbA1c en az 3 ayda bir kontrol edilmeli, bireysel HbA1c değişim grafiği hazırlatılmalıdır.
 - Tıbbi beslenme tedavisi (TBT), fiziksel aktivite durumu her vizitte kontrol edilmelidir.
 - Yılda bir TSH ve gerekiğinde diğer tiroid testleri bakılmalıdır.
 - Tanı anında her hasta, izlemde GIS semptomu tarifleyen hastalar Çölyak Hastalığı açısından (önce serolojik testlerle) taramalıdır.
- Reprodüktif yaşlardaki kadın diyabetliler kontrasepsiyon yöntemlerini uygulamayı ve gebelikte glisemik kontrolün önemini bilmek zorundadır.
 - Araya giren hastalıklar ve özel durumlarda diyabetini nasıl regule edebileceğini, ne zaman sağlık ekibi ile iletişim kurması gerektiğini,
 - Hipoglisemi veya hiperglisemi korkusuna bağlı anksiyete ile baş etmeyi,
 - yak bakımı eğitimi verilmelidir.

2.2. Tip 1 Diyabet Tedavisi

İnsülin Tipleri

Bazal İnsülinler

Vücutun bazal metabolik insülin gereksinimi karşılar, hepatik glukoz üretimini baskılar. Açılkta, öğün aralarında ve gece, plazma glukozunu kontrol eder. Günlük insülin ihtiyacının yaklaşık %50'sini karşılar.

Tablo 2.1. Bazal insülinler: Etki başlangıcıları, Tepe Etkileri ve Etki Süreleri

	Etki Başlangıcı	Tepe Etki	Etki Süresi
Orta Etkili			
NPH**	1-2 saat	4-10 saat	10-16 saat
Uzun Etkili			
Detemir	30-60 dakika	Tepesiz	18-20 saat
Glarjin U100	90 dakika	Tepesiz	24 saat
Çok Uzun Etkili			
Glarjin U300	90 dakika	Tepesiz	24-36 saat
Degludek U100*	30-90 dakika	Tepesiz	36-42 saat

*Ülkemizde %30 insülin aspart ve %70 Degludek insülin ko-formülasyonu mevcuttur.

**NPH: Nötral protamin Hagedorn

İdeal bir bazal insülin

- Fizyolojik bazal insülin salgısını taklit etmeli,
- Tepesiz bir profil sergilemeli,
- Tekrarlanabilir ve öngörülebilir etkisi olmalı,
- Özellikle daha az nokturnal hipoglisemiye neden olmalı,
- Kolay doz titrasyonu yapılabilmeli,
- Doz uygulama zamanı esnekliğine sahip olmalıdır.

Günden güne emilim değişkenlikleri NPH insüline göre daha az olduğu ve tepe yapmadıkları için bazal insülin olarak uzun ve çok uzun etkili insülin analogları tercih edilmelidir. Bu insülinler ile yapılan randomize-kontrollü çalışmalarla, glisemik kontrolde ($HbA1c$ düzeylerinde) büyük bir fark olmasa bile nokturnal hipoglisemilerin azaldığı bildirilmiştir. Daha uzun ve piksiz bazal insülin etkisi sağlamak üzere geliştirilen çok uzun etkili degludek, glarjin U300 insülinler ile yapılmış randomize-kontrollü çalışmalarla uzun etkili analoglara göre semptomatik ve nokturnal hipoglisemilerin daha az görüldüğü bildirilmiştir.

TİP 1 DİYABET TEDAVİSİ

Bolus İnsülinler

Kısa, hızlı, çok hızlı etkili insülinler ve inhaler insülinler prandial insülin ihtiyacını karşılamaktadır.

Tablo 2.2. Bolus İnsülinler: Etki başlangıcıları, Tepe Etkileri ve Etki Süreleri

	Etki Başlangıcı	Tepe Etki	Etki Süresi
Çok Hızlı Etkili			
Çok Hızlı Etkili Aspart*	16-20 dakika	1.5-2 saat	5 saat
Çok Hızlı Etkili Lispro*	20 dakika	2-3 saat	5 saat
Hızlı Etkili			
Aspart	15 dakika	1-3 saat	3-5 saat
Lispro	15-30 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
Glulisin	15-30 dakika	30-60 dakika	4 saat
Kısa Etkili			
Reguler İnsan İnsülini	30-60 dakika	2-4 saat	5-8 saat

*Ülkemizde ruhsatlı değildir veya satışa sunulmamaktadır.

Herögünde günlük insülin ihtiyacının %10-20'sini oluşturur. Etki başlangıcı, tepe etki ve etki süresi hastaya özgü nedenlerle değişim gösterebilir. Tepe etki ve etki süresi doz bağımlı olup yüksek dozlarda etki süresi uzar. Uygun şekilde eğitilen ve özellikle karbonhidrat sayımı eğitimi almış olan Tip 1 diyabetli hastalarda hızlı etkili analog insülinlerin bir miktar daha az hipoglisemi yaptıkları gösterilmiştir.

Bifazik İnsülinler

Günde 2 doz orta/uzun etkili + hızlı/kısa etkili karışım insülinlerdir. Bazal-bolus insülin ihtiyacı olduğu halde bunu uygulayamayacak durumda olan Tip 1 diyabetlilerde kullanılabilir.

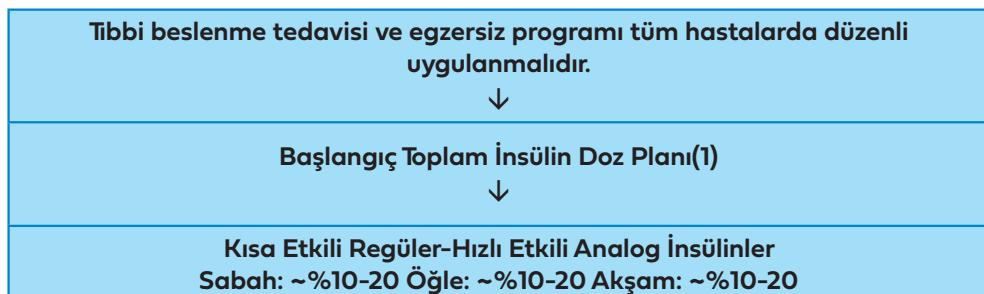
Tablo 2.3. Bifazik İnsülinler: Etki Başlangıcıları, Tepe Etkileri ve Etki Süreleri

	Etki başlangıcı	Tepe etki	Etki süresi
Karışım İnsülinler			
NPH/Reg 70/30	30 dakika		10-16 saat
NPA/Asp 70/30	6-12 dakika		10-16 saat
NPL/Lis 75/25	15-30 dakika		10-16 saat
NPL/Lis 50/50 NPA/Asp 50/50	15-30 dakika		10-16 saat
Deg/Asp 70/30*	14-72 dakika		>24 saat

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

*Diğer dual insülinlerden farklı olarak içeriğindeki bazal insülinin etki süresi daha uzundur ve hızlı etkili insülin ile bu insülinin protaminle etkisinin uzatılmış halinin karışımını değil, iki ayrı insülin preparatının karışımını içermektedir.

2.3. Tip 1 DM'de İnsülin Tedavisinin Planlanması



(1): Metabolik olarak stabil erişkin Tip 1 DM'de başlangıç dozu 0.5 Ü/kg, Diyabetik ketoasidoz ile başvuran hastalarda veya genç erişkinlerde 0.2-0.6 Ü/kg; menstrüel dönem, puberte dönemi ve ciddi/kritik hastalıkta doz ihtiyacı daha yüksek olabilir.

Tip 1 DM'de Multipl Doz İnsülin Tedavisi

Tip 1 DM tanısı konulur konulmaz multiple insülin tedavisi başlanmalıdır.

Tip 1 DM'de bazal bolus insülin tedavisi tercih edilmelidir. Diğer insülin rejimleri (örneğin günde iki veya üç kez sabit miktarda karışım insülinle

TİP 1 DİYABET TEDAVİSİ

enjeksiyonlar) nadiren ancak basal bolus tedavi uyumu sosyokültürel veya fiziksel nedenlerle mümkün olmayan bireylerde tercih edilir.

Bazal insülin tedavisi için NPH, uzun etkili insülin analogları (insülin glarjin, insülin detemir) ve çok uzun etkili insülin analogları (insülin glarjin U300 ve insülin degludek) kullanılır. Bazal insülin dozu gece boyunca ve sabah açlık kan glukoz düzeyine göre titre edilir. Bazal insülin ihtiyacının yüksek olduğu durumlarda veya oynak Tip 1 DM'de basal insülin günde iki kez yapılması gerekebilir.

Bolus insülin tedavisi için regüler insülin, hızlı etkili analog insülinler (aspart, lispro ve glulisin) kullanılır. Bolus insülin dozu ideal olarak öğün tüketiminden önce uygulanmalıdır; ancak, uygulamanın en uygun zamanı formülasyonun farmakokinetигine, bazı hastalarda mide boşalma zamanına, öğün öncesi kan şekeri düzeyine göre değişir.

2.4. Özel Durumlarda Kullanılabilecek İnsülin Protokollerı

Tip 1 DM tedavisinde "bazal-bolus" insülin tedavisi esastır. Sosyokültürel ya da fiziksel engeller nedeni ile çoklu doz insülin tedavisini uygulayamayacak olgularda ya da gereken durumlarda bifazik insülinler veya hızlı etkili analog+ degludek formülasyonu günde iki kez uygulanabilir.

2.5. Tip 1 DM'de İnsülin Tedavi İlkeleri

Tip 1 DM'de insülin tedavisi ile kişisel glisemik hedeflere ulaşmak hedeflenir. Bu sırada gelişebilecek hipoglisemiyi minimize etmek ve diyabetik ketoasidozu önlemek de önemlidir.

İnsülin tedavisi kişinin ihtiyaçları, yaşı, komorbiditeleri ve hipo ve hiperglisemi açısından riskleri gözetilerek planlanmalıdır.

Bazal bolus insülin tedavisi veya insülin pompası aracılığı ile sürekli subkutan insülin infüzyonu tercih edilebilir.

İnsülin tedavisi düzenlenirken öncelikle hipogliseminin varlığı araştırılmalı, saptanırsa öncelikli amaç hipoglisemiyi engellemek olmalıdır.

Egzersiz, steroid kullanımı veya insülin pompasında sorun yaşanması gibi durumlarda kişilerin bu durumları nasıl yöneteceği öğretilmelidir.

Bazal insülinler açlık; bolus insülinler tokluk kan glukozunu kontrol eder. Öğün sonrası kan şekeri yüksekliği durumunda ilave doz yerine ertesi gün planlı doz artışı yapılması daha uygundur.

Açıklanamayan hipo/hiperglisemi saptandığında; insülin enjeksiyon tekniği gözden geçirilmeli, insülin iğne ucu sorgulanmalı ve insülin enjeksiyon bölgeleri lipoatrofi/hipertrofi açısından kontrol edilmelidir.

Kişinin beslenme eğitimi gibi temel faktörler gözden geçirilmelidir.

Egzersiz yapıyorsa egzersizin zamanı ve süresi gözden geçirilmeli ve egzersiz öncesinde insülin dozunda yapılan değişiklik incelenmelidir.

Glukoz regülasyonunun sağlanması izleyen iki-dört hafta içinde glukoz toksisitesinin kırılması nedeniyle insülin dozlarında azalma olabileceği dikkate alınmalıdır.

Yeni tanı almış Tip 1 DM'lilerde balayı (remisyon) döneminde endojen insülin salgısının başlaması nedeniyle insülin ihtiyacının azalabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Remisyon döneminde gereksinim ne kadar azalırsa azalsın, çok düşük doz da olsa mümkün olduğu kadar insülin tedavisi kesilmemelidir.

Yoğun insülin tedavisi başlayan her hastaya glukagon reçete edilmeli, hastanın birlikte yaşadığı kişilere glukagon eğitimi verilmelidir.

2.6. Çoklu Doz (Bazal ve Bolus) İnsülin Tedavi Kriterleri

Bazal insülin dozu her seferinde %10 artışlar ile ayarlanır ve sonraki değişiklik için genellikle 3 gün beklenir. Hipoglisemi riski varsa insülin doz değişimleri daha sık yapılabilir.

Bazal insülin ihtiyacının fazla olduğu bazı durumlarda bazal insülin günde iki kez uygulanabilir.

Bir öğünde bolus insülin değişimi genellikle 2-4 ünitenin üstünde olmamalıdır. Özel durumlarda akut hiperglisemi vb. gereken değişiklikler yapılabilir.

Kısa etkili analog insülinler öğünlerden 10-15 dakika önce veya yemekten hemen sonra kullanılabilir ancak regüler insülinin öğünlerden 30 dakika önce uygulanması önerilir.

Özellikle pompa tedavisi kullananlarda insülin karbonhidrat oranı ise 450 veya 500'ün toplam insülin dozuna bölünmesi ile elde edilir. Bu değerin öğünden öğüne değiştirebileceği unutulmamalıdır. Eğer postprandiyal kan glukoz düzeyi artışı <60 mg/dl ise oranın doğru olduğu kabul edilir. İnsülin

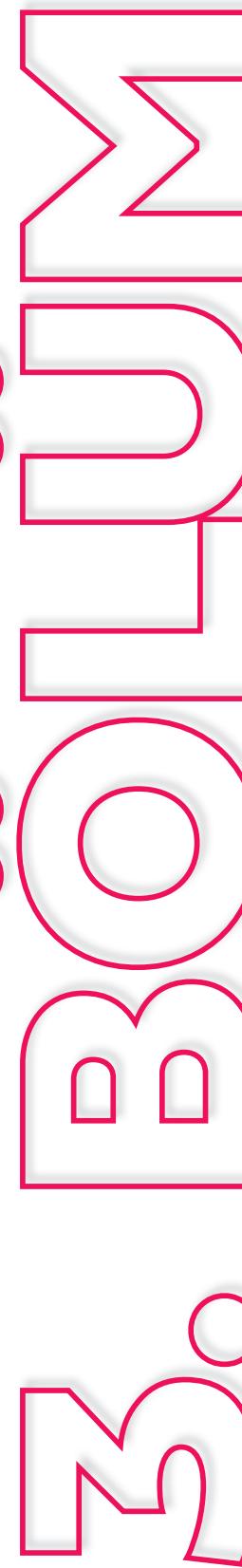
TİP 1 DİYABET TEDAVİSİ

duyarlılık faktörü (düzeltme faktörü) 1.700'ün toplam günlük insülin dozuna bölünmesi ile hesaplanır ve düzeltme dozu uygulandıktan sonraki kan glukozu hedef aralığın 30 mg/dl içindeyse düzeltme faktörünün doğru olduğu kabul edilir.

2.7. Diğer Destek Tedaviler

Fazla kilolu, insülin direnci yüksek Tip 1 Diyabetlilerde renal fonksiyonların normal olması koşuluyla, metformin tedavisinin verildiği ve bu tedaviyle insülin ihtiyacının azaldığı çalışmalar mevcuttur. Ama bu uygulama Sağlık Bakanlığı ve FDA tarafından henüz onaylanmamıştır.

SGLT 2 inhibitörlerinin Tip 1 Diyabette kullanımı öglisemik ketoza eğilim nedeniyle önerilmez. Sağlık Bakanlığı ve FDA henüz Tip 1 Diyabette SGLT 2 kullanımını onaylamamıştır. GLP-1 analogları Tip 1 Diyabette kullanımı ile ilgili retrospektif vaka serileri mevcuttur ve bu serilerde kilo ve glisemi üzerine potansiyel etkileri gösterilmiştir ancak bu tedaviler Tip 1 DM'de henüz onaylanmamıştır.



TİP 2

DIYABET

TEDAVİSİ

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

3.1. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Glisemik Hedefler

HbA_{1c} hedef değeri hipoglisemi riski düşük, hastalık süresi kısa, komplikasyon gelişmemiş erişkin gebe olmayan diyabetiklerde ≤%7 olmalıdır. Diyabet süresi uzun, yaşam beklenisi uzun olmayan, hipoglisemi riski yüksek, vasküler komplikasyonlar gelişmiş, ek komorbiditeleri olan hastalarda ise %7,5-8 arasında tutulmalıdır (Açlık plazma glukozu >100 mg/dl hedeflenmelidir.)

Erken dönemde iyi glisemik kontrolün sağlanması (Sabah açlık ve ögün öncesi plazma glukozu 80-130 mg/dl arasında, yemekten 2 saat sonra <180 mg/dl) mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişim riskini azaltır.

Hipoglisemi ve glisemik dalgalanmalar özellikle kardiyovasküler hastalık riski yüksek hastalarda mortaliteyi artırabilir. Bu nedenle hipoglisemi ve glisemik dalgalanmalardan kaçınmak ana hedef olmalıdır.

Sürekli glukoz izlemindeki (SGİ) hedefler için ilgili bölüme bakınız.

3.2. Tip 2 DM Tedavisinde Kullanılan Oral Antidiyabetikler

Metformin

Etken Madde: Metformin

Etki Mekanizması: Karaciğerde glukoneogenezin baskılanması, periferik insülin direncinin azalması, intestinal glukoz emiliminin azalması.

Kullanım Endikasyonu: Tip 2 DM

Klinik Yararları: Hipoglisemi riski düşüktür. Mikrovasküler komplikasyonları, kardiyovasküler olayları ve buna bağlı mortaliteyi azaltıcı etkiye sahiptir.

Yan Etkiler

- Gastrointestinal irritasyon (gaz, şişkinlik, diyare gibi yan etkiler genellikle geçicidir)
- Ağızda metalik tat
- Vitamin B12 eksikliği (periyodik bakılması uygun olur)
- Laktik asidoz nadiren görülür. GFR <30 ml/dk/1,73 m² olanlarda risk artmıştır.

Kontrendikasyonlar

- Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) $<30 \text{ ml/dk}/1,73 \text{ m}^2$ ise kontrendikedir, tercihen eGFR $<45 \text{ ml/dk}/1,73 \text{ m}^2$ altında başlanılması önerilmemektedir. Metformin kullanmakta olan hastalarda ise GFR 30-45 ml/dkolduğunda ilaç dozu yarıya düşürülür.
- Diğer yan etkiler: Kronik alkolizm, karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, akut miyokard enfarktüsü (akut dönem sonrası verilebilir), kronik akciğer hastalığı, majör cerrahi girişim, sepsis ya da azalmış doku perfüzyonu olan hasta kontrendikedir.
- İntravenöz radyografik kontrast inceleme (en az 2 gün önce kesilmelidir, işleminden 1 gün sonra verilebilir).

Kullanım Şekli: Kontrendikasyon yok ise seçilecek ilk ilaç olmalıdır. Sorun olmadığı sürece kesilmemeli diğer ajanlar gereğinde eklenmelidir. HbA1c hedefinden %1,5 üzerinde ise tedaviye ikili ilaç olarak başlanmalıdır.

Ticari Form (tb. mg): 500, 850, 1.000

Uzun Salınımlı Form: 500, 1.000 mg

Doz Aralığı (mg): 500, 2.550

Maksimum Doz (mg): 2.550 mg

Alınma Zamanı: Açı veya tok olarak alınabilir.

Pioglitazon

Kullanım Endikasyonu: Tip 2 DM

Klinik Yararları: Kardiyovasküler olay (Sekonder korunma) ve inme riskinde (primer korunma) azalma, NASH progresyonunda gerileme, düşük hipoglisemi sıklığı, sürdürülebilir etkinlik

Etki: PPAR-gama uyarısıyla insülin ve lipid metabolizmasındaki enzim ve taşıyıcı proteinleri etkileyerek insülin direncini azaltır.

Yan Etkiler

- Kilo artışı
- Sıvı retansiyonu (GFR doz ayarı gerekmemekle birlikte böbrek yetmezliğinde sıvı retansiyonu olabilir)
- Osteoporotik kırık riskinde artış

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

Kontrendikasyonları

- Kalp yetersizliği,
- Mesane Ca (ADA 2025 önerisi: Aktif mesane kanserinde kullanmayın, daha önce mesane kanseri öyküsü varsa dikkatli kullanılabilir),
- Maküler ödemde önerilmez.
- Gebelik

Kullanım Şekli: Öğünle ilişkisiz, tek dozda, yan etkileri azaltmak için en düşük dozda başlanır.

Ticari Form (tb. mg): 15, 30, 45

Doz Aralığı (mg): 15, 45

Maksimal Doz (mg): 45

Alınma Zamanı: Yemekten bağımsız 1 kez

Alfa Glukosidaz İnhibitörü

Etken Madde: Akarboz

Kullanım Endikasyonu: Prediyabet, Tip 1 ve Tip 2 DM (Postprandial hiperglisemide)

Etki: Bağırsak fırçamsı yüzeydeki alfa-glukosidazlar için kompetitif inhibitör etkiyle, kompleks karbohidratların emiliminde gecikmeye yol açar. Kilo artışı etkisi yok.

Yan Etkiler

- Gastrointestinal irritasyon semptomları (karın ağrısı, gaz distansiyonu, vb.)
- Kontrendikasyonlar:
- Karaciğer ve böbrek yetmezliği,
- Gebelik,
- Anemi,
- İltihabi bağırsak hastalıkları

Kullanım Şekli: Ana öğünlerden önce alınır. Yan etkileri azaltmak için en düşük dozda başlanır.

Ticari Form (tb., mg): 50, 100

Doz Aralığı (mg): 25-300

Maksimal Doz (mg): 300

Alınma Zamanı: Her üç öğünde ilk lokma ile çiğneyerek

**ilk gün akşam yemeğinin ilk başlangıcında 25 mg, sonra sabah/öğlen/akşam 2-3 gün yemeğin ilk başlangıcında 50 mg ve devamı 3x1 100 mg verilmelidir.

3.3. Glinid'ler

Meglitinid'ler (Glinid'ler): Kısa etkili insülin salgılatıcıları

Etken Madde: Nateglinid, Repaglinid

Kullanım Endikasyonu: Tip 2 DM (Postprandial hiperglisemi)

Etki: Beta hücrelerinden insülin salgısını artttırır.

Yan Etkiler

- Hipoglisemi
- Kilo artışı

Klinik Yararlar: Post prandial hiperglisemide ve esnek öğün zamanlamasında kullanım uygunluğu

Kontrendikasyonları

- Tip 1 DM,
- Karaciğer yetersizliği,
- Gebelik

Kullanım Şekli: Ana öğünlerden önce alınır. İnsülin kombinasyonunda maliyet etkin bir tedavidir.

Glinid'ler	Ticari Form (tb. mg)	Doz Aralığı (mg)	Maksimal Doz (mg)	Alınma Zamanı
Repaglinid	0,5, 1, 2	0,5-4 ana öğünlerde	16*	Yemeklerden hemen önce 3 kez
Nateglinid	120	60-120 ana öğünlerde	360	Yemeklerden önce 3 kez

*Hasta öğün atlarsa ilaç alınmamalıdır. Ara öğün sayısı dörde çıkarsa maksimum doz 16 mg/gündür.

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

Sülfonilüre'ler ve Gliklazid MR

Orta ve Uzun İnsülin Salgılatıcılar

Etken Madde: Gliklazid, Glimepirid, Glipizid, Glibenklamid (Kardiyovasküler güvenliği tartışmalıdır).

Gliklazid MR düşük hipoglisemi riski, beta hücre rezervi üzerine ve kilo artışı üzerine olumsuz etkilerinin bulunmaması, kısmi kardiyorenoprotektif etkileri ve düşük glomerüler filtrasyon hızlarında verilebilmesi ile geleneksel sulfonilüre grubu ilaçlardan ayırmaktadır.

Kullanım endikasyonu: Tip 2 DM

Klinik Yararlar: Güçlü ve hızlı etkinlik, mikrovasküler riskte azalma.

Yan Etkiler

- Hipoglisemi
- Kilo alımı
- Nadir olarak alerjik reaksiyonlar

Kontrendikasyonlar

- Tip 1 DM,
- Karaciğer ve böbrek yetersizliği,
- Gebelik,
- Sepsis,
- Travma,
- Cerrahi girişimler,
- Ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar durum.

Sülfonilüre Preparatları	Ticari Form	Doz Aralığı (mg)	Maksimum Doz (mg)	Alınma Zamanı	Etki Süresi (saat)
Glipizid kontrollü salınım formu	2,5, 5, 10	2,5-5	20	Aç karnına 1 ya da 2 kez	12-24
Gliklazid	80	80-320	320	Aç karnına	12-18
Gliklazid modifiye salınım (MR) formu	-60	30-120	120	Aç karnına 1 ya da 2 kez	24

Glimepirid	1-2-3-4	1-6	8	Aç karnına 1 ya da 2 kez	24
Glibenklamid	5	2,5-15	15	Aç karnına 1 kez	24

Sülfonilüre'lerde doz arttıkça etkinlik o oranda artmaz ancak yan etki riski artar.

3.4. DPP4 İnhibitörleri

İnkretin Etkili Oral Ajanlar

Etken Mekanizması: İnsulin salınımını uyarır, glukagon salımını baskılar.

Klinik Yarar: Ağırlık üzerine etkisi nötr, hipoglisemi riski düşük, kronik renal yetmezlikte kullanım (linagliptin; renal doz ayarına gerek yok).

Yan Etkiler

- İmmün kökenli dermatolojik yan etki
- Kalp yetmezliği nedeniyle hospitalizasyon artışı (Saksagliptin; SAVOR TIMI)

Kontrendikasyonlar

- Akut pankreatit öyküsü ve kronik pankreatiti olan tüm olgular,
- Lipaz yüksekliği olan olgular.

Kullanımda Dikkat Edilecek Olgular: Trigliserit 500 mg/dl üzerinde ise, safra kesesi taşı varlığında.

Kullanım Şekli: Vildagliptin günde 1-2 kez, öğünler öncesi, diğerleri ise sabah ilk ana öğün öncesi alınır.

DPP-4 İnhibitörleri	Ticari Form (tablet, mg)	Doz Aralığı (mg)	Maksimal Doz (mg)	Alınış Şekli
Sitagliptin	100	100	100	Aç ya da tok günde 1 kez
Vildagliptin	50	50-100	100	Sabah ve akşam 1 kez
Saksagliptin	2.5 ve 5	5	5	Aç ya da tok günde 1 kez
Linagliptin	5	5	5	Aç ya da tok günde 1 kez

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

3.5. SGLT-2 İnhibitorları

Glukoz Geri Emilimini Azaltan Ajanlar

Etki mekanizması: Böbrekte proksimal tübülden, glukoz geri emiliminden sorumlu taşıyıcı olan SGLT2'yi inhibe ederek, böbrekten glukoz geri emilimini azaltır. Glukozüri artar. GFR <45 ml/dk altında antihiperglisemik etkinliği azalır; fakat renal ve kardiyovasküler etkileri devam eder.

Klinik Yararlar: Düşük hipoglisemi riski, ağırlık kaybı, kan basıncında azalma, kardiyovasküler hastalığı olanlarda yeni olay ve mortalite azalması.

Kullanım Endikasyonu: Tip 2 DM

Kontrendikasyonlar

- Diyabetik ketoasidoz öyküsü,
- DKA kolaylaştırılan durumlar,
- Dehidratasyon,
- Tip 1 DM,
- Fournier kangreni öyküsü, gebelik ve laktasyon.
- Böbrek yetmezliğinde eGFR<20-25 ml/dk olan hastalarda başlanmamalıdır.
- Diyabetik ayak enfeksiyonu varlığında tedaviye ara verilmelidir.
- Genitoüriner aktif enfeksiyon varlığında kullanılmaz.

Kullanım Şekli: Günde birkez, sabah aç veya tokalınır. İdamet tedavi kullanım amacıyla göre her bir preparat için GFR değeri ile değerlendirilmelidir.

SGLT2	Doz Aralığı (Mg)
Dapagliflozin	10
Empagliflozin	10-25

3.6. GLP-1 Reseptör Agonistleri

Etki mekanizması: Glukoza bağlı insülin salgısını artırır, yemek sonrası glukagon salgısını azaltır. Mide boşalma süresini uzatır, iştahı azaltır.

Klinik Yararları

- İyi glisemik kontrol,
- Kilo kaybı,
- Düşük hipoglisemi riski,
- Kardiyovasküler hastalık varlığında, yeni olay ve ölüm riskinde azalma.
- Renal koruyucu etkileri kanıtlanmış GLP-1 reseptör analogları liraglutid, dulaglutid ve semaglutid'dir (LEADER, REWIND VE FLOW çalışmaları)
- Kardiyovasküler hastalık üzerine olumlu etkileri kanıtlanan GLP-1 reseptör analogları: dulaglutid, liraglutid, semaglutid (subkutan formu) (REWIND, LEADER ve SUSTAIN-6 çalışmaları)

Yan Etkileri

- Pankreatit
- GİS yan etkileri
- C hücre hiperplazisi-C hücre kaynaklı tümör (Deney hayvanları)

Hastada ya da aile öyküsünde medüller tiroid kanseri ya da MEN 2A öyküsü varsa kontrendikedir.

Semaglutid tedavisinde retinopatide progresyon riski (Glisemi parametrelerinde hızlı düşüşle ilişkili)

Kullanım Şekli: Subkutan enjeksiyon şeklinde, günde 1, 2 veya haftada bir kez.

GLP-1 Reseptör Agonistleri	Ticari Form (Hazır Kalem)	Doz Aralığı	Maksimum Doz	Uygulama Şekli
Eksenatid (GLP-1 Mimetik)	5-10 mcg	10-20 mcg	2x10 mcg	Sabah ve akşam yemeklerden önce SK
Liraglutid	0,6-1,2-1,8 mg	1,2-1,8 mg Başlangıç dozu 0,6	1,8 mg	Günde 1 kez yemeklerden bağımsız SK

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

Dulaglutid (GLP-1 Analog)	0,75-1,5-3-4,5 mg	0,75-4,5 mg	4,5 mg	Haftada bir SK
Semaglutid (GLP-1 Analog)	0,25-0,5-1-2 mg	0,5-2 mg Başlangıç Dozu 0,25	2 mg	Haftada bir SK

GLP-1 Reseptör Agonistleri	ASKVH Üzerine Etkisi	Kalp Yetersizliği Üzerine Etkisi	Nefropati Üzerine Etkisi
Eksenatid	?	?	?
Eksenatid-XR	Nötr	Nötr	?
Liksisenatid	Nötr	Nötr	Nötr
Liraglutid	+	Nötr	+
Dulaglutid	+	Nötr	+
Semaglutid	+	Nötr	+

3.7. Analog Bazal İnsülin/GLP-1 Sabit Doz Kombinasyon

Analog İnsülin/ GLP-1 Reseptör Agonisti	Ticari form (Hazır Kalem, 3 ml)	Maksimum Doz	Alınış Şekli	Doz Aralığı
İnsülin Glarjin +Liksisenatid	100 U/ml+, 50 mcg/ml (10-40 ünite doz adımı); 100 U/ml+, 33 mcg/ml (30-60 ünite doz adımı)	60 ünite insülin glarjin ve 20 mcg liksisenatid	Subkutan Günde bir kez	10-40 ünite insülin Glarjin/5-20 mcg liksisenatid; 30-60 ünite insülin glarjin/10-20 mcg liksisenatid

Bazal insülin glargin U100 ile liksisenatid sabit doz kombinasyonuştur. Vücut kitle indeksi $>27 \text{ kg/m}^2$ olan tip 2 diyabetiklerde önerilir. SUT koşulları gereği $\text{VKI} > 35 \text{ kg/m}^2$ olan tip 2 diyabetiklerde geri ödemeye girmiştir. 100 /50 formunda bir mililitrede 100 ünite glargin U100 insülin ve 50 mcg liksisenatid bulunurken 100/33 lük formunda bir mililitrede 100 ünite glargin U100 insülin ve 33 mcg liksisenatid içerir. İnsülin naif hastalarda önerilen başlangıç dozu 100/50 formundan günde tek doz öğünden 1 saat önce 10 ünite iken, günde 20 üniteye kadar bazal insülin

kullanan hastalarda da geçiş benzer şekildedir. Geçişte kullanılan bazal insülin dozu 20-30 ünite arası ise iğlарlıxi 100/50 lik 20 ünite ile geçilmesi, bazal insülin dozu >30 ünite ise iğlарlıxi 100/33'lük 30 ünite ile yapılması önerilir. Günlük 60 üniteye kadar 100/33 luk form titre edilebilir. Titrasyon haftada bir açlık plazma glukozunu hedef alacak şekilde 2-4 ünite artış ya da azalış şeklinde olmalıdır.

3.8. İkili Agonist Tedavi-GIP/GLP-1 RA Dual Agpnisti

GIP/GLP-1 Rezeptör Agonisti: Tirzepatid

Etki mekanizması: Dual agonisti olup GIP reseptörüne bağlanarak pankreastan insülin biyosentezini artırır, iştahı azaltır; GLP-1 reseptörüne bağlanarak benzer şekilde glukoz bağımlı insülin üretimini arttırmıştır, glukagon salımını baskılar, iştahı azaltmasının yanı sıra mide boşalımını yavaşlatır. Bu sayede etkili kan şekeri kontrolü ve ağırlık kaybı sağlar.

Glukagon sekresyonu hipoglisemi ya da öglisemi durumunda GIP tarafından uyarılırken, hiperglisemi durumunda ise GLP-1 tarafından baskılanır.

Klinik Yararları: Hipoglisemi riski oluşturmadan etkili kan şekeri düşüşü ve belirgin ağırlık kaybı sağlar. Kardiyovasküler etkilerini inceleyen çalışmalar devam etmektedir. (SURPASS çalışmaları).

Yan Etkileri

- Pankreatit
- GİS yan etkileri; bulantı, kusma, ishal (doz bağımlı)
- Tiroid C hücre kaynaklı tümör (Deney hayvanları)
- Safra yolları hastalıkları (kolesistit, kolelitiyazis)

Hastada ya da aile öyküsünde medüller tiroid kanseri ya da MEN 2A öyküsü varsa kontrendikedir.

Kullanım Şekli: Yarılanma ömrü 5 gün, subkutan enjeksiyon şeklinde, haftada bir kez uygulanır.

GIP/GLP-1 Rezeptör Analогу	Ticari form (Hazır Kaleм)	Doz Aralığı	Maksimum Doz	Kullanım Şekli
Tirzepatid	2,5-5-7,5-10-12,5-15 mg	5-15 mg başlangıç dozu: 2,5 mg	15 mg	Haftalık, subkutan

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

3.9. Tip 2 Diyabette İnsülin Tedavi Prensipleri

İnsülin tedavisi önerilen Tip 2 diyabetli hastaya, hastalığın ilerleyici yönü tarafsız bir şekilde anlatılmalı, gereken durumlarda insülin tedavisinin asıl tedavinin bir parçası olduğu öretilmelidir. İnsülin tedavisi bir tehdit unsuru olarak kullanılmamalıdır.

- Enjeksiyon tekniği ve doz titrasyonu eğitimi verilmelidir.
 - Enjeksiyon tekniği ve enjeksiyon bölgelerini döndürme tekniği öğretilmelidir. Ayrıca aynı bölgelere tekrarlayan enjeksiyonlar yapılması önlenmelidir.
 - Kendi kendine glukoz izlemi, hedef seviyelere kadar doz titrasyonu eğitimi, gereğinde telefon desteği ve diyet tavsiyesi verilmelidir.
- İnsülin başlayan hastalara hipogliseminin tanınması, önlenmesi ve tedavisi konusunda bilgi verilmelidir.
- İnsülin tedavisi başlandığında kontrendikasyon veya intolerans sorunu yoksa metformin kullanımına devam edilmeli, tedavi sırasında birlikte kullanılan kan şekeri düşürücü ajanların dozları kontrol edilmelidir.
- İki OAD kullanan ve HbA1c değeri tedavi optimizasyonundan 3-6 ay sonra %7,5 değerinin üzerindeki hastalarda tedaviye diğer oral ajanlar ya da enjektabl bir seçenek olarak insülin eklenmesi düşünülebilir.
- Kalp yetersizliği olan hastalarda insülin tedavi verirken dikkatli olunmalı ve glitazon'larla birlikte verilmemelidir.

Bazal İnsülin Tedavisi Planlaması

- Tip 2 DM'de insülin tedavisine geçişte ilk planda bazal insülin tedavisi tercih edilmelidir.
 - Glarjin U100 ve detemir insüline göre glarjin U300'ün etki süresi daha uzun ve piki daha azdır.
 - Daha uzun etkili bazal insülin analogları olan glarjin U300 ve insülin degludek gece hipoglisemi riski daha az olması yönünden glarjin U100'den üstündür.
- Bazal insülin 0,2-0,4 İÜ/kg günde tek doz şeklinde uygulanır. Gereği halinde günlük total doz iki defada uygulanabilir.
- Bazal insülin dozunun üç günde bir kez titre edilmesi önerilir. Ortalama açlık plazma glukozu (APG) hedeflenen APG değerine göre yüksekse,

yüksekliğin derecesine göre 2-6 ünite doz artışı yapılmalıdır; düşükse 2-6 ünite doz azaltılması yapılmalıdır.

- Bireyleri bir bazal insülininden diğerine nasıl dönüştüreceklerini bilmek önemlidir. Çünkü klinik olarak daha uygun insülin alternatiflerinin bulunması, bir ürünün piyasadan kaldırılması veya sigorta kapsamındaki değişiklikler nedeniyle insülinleri değiştirmek gerekebilir. Dozlar genellikle birebir dönüştürülebilir ve daha sonra glukoz takibine göre ayarlanabilir; ancak, çok sıkı glukoz yönetimde olan veya hipoglisemi riski yüksek olan bireyler için %10-20'lik bir başlangıç doz azaltımı uygulanmalıdır. Özellikle daha uzun etkili bazal insülinlere (Glarjin U300 ve insülin degludek) geçerken bu azaltıma dikkat edilmelidir.
- Klinisyenler aşırı bazal insülin kullanımı (over basalization) konusunda dikkatli olmalıdır. Yatma öncesi (bed time) plazma glukoz-sabah açlık plazma glukoz farkı 50 mg/dl, öğün öncesi-sonrası glukoz farkı %50-70 mg/dl ise, hipoglisemi ve gün içinde artmış glukoz değişkenliği bu durumu düşündürten bulgulardır. Bu duruma engel olunması postprandiyal hipergliseminin önlenmesini sağlayacaktır.

Hazır Karışım İnsülin Tedavisi Planlaması

- APG hedeflenen değere gelmesine rağmen HbA1c yüksekse, postprandial glukoz değerleri yüksekse, aşırı bazal insülin kullanımını düşündüren bulgular varsa, bolus insülin içeren tedavi rejimlerine geçilmelidir. Hazır karışım insülin seçenekleri bunlardan birisidir.
- 0,2-0,4 İÜ/kg gündə iki doz; analog hazır karışım kullanılıacaksa total dozun yarısı sabah, yarısı akşam; karışım insan insülini kullanılıacaksa total dozun %60-70'i sabah, %30-40'i akşam yemeğinden önce başlanmalıdır. İnsülin dozları hastanın kan şekeri takibine göre titre edilir.
- Her vizitte hipoglisemik ataklara ve hastanın kilo alıp olmadığına dikkat edilmelidir.
- Bazal-bolus tedavi uygulayamayacak hastalarda gündə 3 kez karışım insülin uygulanabilir.
- İnsülin degludeg/insülin aspart karışımı uzun etkili insülin degludeg %70 ile kısa etkili insülin aspart %30 kombinasyonundan oluşmakta ve daha az hipoglisemi riski taşıması açısından eşdeğer etki gösteren diğer hazır karışım insülinlere göre bu açıdan üstünlük göstermektedir.

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

Kombinasyon Tedavisi Planlaması

- Postprandial hiperglisemik değerleri olan hastalarda gerekirse tüm öğünlerde kısa etkili salgılatıcı (glinid) ya da kısa etkili insülin eklenmelidir. Kısa etkili insülinin eklenmesi düşünülen durumlarda bazal-plus tedavisi yerine tercihen insülin degludek/aspart kombinasyonu kullanılabilir.
- GLP1-RA veya oral antidiyabetiklerle kombine bazal insülin doz optimizasyonu yapıldıktan 2-3 ay sonra HbA1c >%7,5 ise çoklu doz insülin uygulaması ya da iki kez karışım insülin kullanılabilir.
- Eğer bir kontrendikasyon ve intolerans yoksa metformin tedavisine devam edilmelidir.
- Çoklu doz karışım insülin veya bazal bolus insülin kullanılırsa oral insülin salgılatıcılar kesilmelidir.

Yoğun İnsülin Tedavisi Planlaması

- İnsülin rezervi çok azalmış veya diğer antihiperglisemik ilaçlar ile glisemik hedeflere ulaşışlamayan hastalarda tercih edilmelidir.
- Kısa etkili insülinler (bolus) tokluk glukozunu, uzun etkililer (bazal) ise APG kontrolünü hedefler.
- 0,3-0,7 İÜ/kg dozunda hesaplanan toplam insülin dozunun %40-60'ı bazal, kalan %40-60'sı de Üçe bölünerek ana öğünlerden önce hızlı etkili insülin olarak başlanır.
- Yoğuninsülintedavisinebaşlandığındayananetkilerveyakontrendikasyonlar mevcut olmadığı sürece metformin, SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 RA'lar veya dual GIP ve GLP-1 RA tedavisine devam edilmelidir.
- Yoğun insülin tedavi rejiminde oral insülin salgılatıcıların (sülfonilüre, meglitinid) kullanımı sınırlanır ve kesilmelidir. Bu grup ilaçlar KV ve renal ek katkı sağlamadıkları gibi hipoglisemi ve kilo alma riskini artırırlar.
- Bu kompleks tedavi rejimini çoklu morbiditeye ve/veya tedavi yüküne sahip genellikle yaşlı Tip 2 diyabetli kişilerde uygulamaktan çekinmek gereklidir.
- Kan glukozu hedeflerine ulaşıcaya kadar doz titre edilmelidir.
- Hipoglisemi ve kilo artış riski olabilir.

Faktör	Hazır Karışım İnsülin	Bazal Bolus Tedavi
Hastanın enjeksiyon sikliği tercihi	Daha az enjeksiyon tercih ediyor	Çok sayıda enjeksiyon sorun değil

Yaşam tarzı, yemekzamanı ve karbonhidrat	Günlük rutini değişken değil	Değişken günlük yaşam
Postprandial hipergliseminin varlığı	Hafif derece postprandial hiperglisemi	Ciddi derecede postprandial hiperglisemi
Hastanın tedaviyi uygulama becerisi	Sınırlı bilişsel fonksiyon	Motive ve yeterli bilişsel fonksiyon
Eğitim ve psikolojik destek	Sınırlı	Desteğe ulaşmadada sorun yok

3.10. Kırılgan Yaşlı Hastalarda Diyabet Tedavisi

Yaşlanan nüfus oranlarındaki artışla birlikte 65 yaş üzerindeki diyabetli birey sayısı giderek artmaktadır. Yaşlıda diyabet yönetimi planlanırken diyabetin süresi, eşlik eden komorbiditeler ve kronik komplikasyonların varlığı (retinopati, nefropati, nöropati), tedaviyle ilişkili olası yan etkiler ve hipoglisemi riski gibi pek çok faktörün göz önünde bulundurulması gereklidir. Kronolojik yaştan ziyade fonksiyonel ve bilişsel kapasite, öz bakım durumu, sarkopeni, düşme riski ve kırılganlık durumu değerlendirilmeli; tedavi mutlaka bireyselleştirilmeli ve düzenli olarak yeniden gözden geçirilmelidir.

Yaşlı diyabetik bireylerde besin almındaki düzensizlikler, kronik böbrek yetersizliği, insülin tedavisi gibi faktörler hipoglisemi riskini artırabilir. Hipoglisemi riski her vizitte gözden geçirilmeli; insülin, sülfonilüre ya da glinid grubu ilaçlar düşük dozda kullanılmalı, mümkünse DPP-IV inhibitörleri gibi hipoglisemi riski daha düşük olan farmakolojik ajanlar tercih edilmelidir. Tedavi rejimleri mümkün olduğunda basitleştirilmeli, hipoglisemi riski, polifarmasi ve tedavi yükü azaltılmalıdır. Hipoglisemi riskinin azaltılması ve kan glukoz regülasyonunun düzeltilmesi için sürekli cilt altı glukoz izlem sensörleri önerilebilir.

Tedavi Hedefleri

- Fonksiyonel ve bilişsel kapasitesi normal olan, eşlik eden kronik hastalıkları az sayıda ve stabil durumda olan yaşlılarda glisemik kontrol hedefleri; HbA1c %7-7,5 (53-58 mmol/mol), açlık ve ögün öncesi PG 80-130 mg/dl, gece PG 80-180 mg/dl, kan basıncı <140/90 mmHg'nın altı olması önerilir. İnsülin ya da sülfonilüre'ler gibi hipoglisemiye neden olabilecek tedavi alan bireylerde HbA1c \geq %7 olması hedeflenmelidir. SGİS kullanılıyor ise "hedefte geçirilen süre" (HGS) \geq %70 ve hedefin altında geçirilen zaman (HAS) $<$ %4 olacak şekilde belirlenmelidir.

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

- Fonksiyonel ve/veya bilişsel kapasitesi hafif-orta dereceli etkilenmiş, çoklu kronik hastalığı olan, sağlığı hafif/orta derecede bozulmuş, kırılgan yaşlılarda glisemik kontrol hedefleri bireyselleştirilmeli ve daha esnek glisemik hedefler seçilmelidir. HbA1c %7,5-%8 (58-64 mmol/mol) arasında, ya da açlık ve ögün öncesi PG 90-150 mg/dl, gece PG 100-180 mg/dl olarak belirlenmelidir. HGS 70-180 mg/dl %50 civarında ve HAS <70 mg/dl <%1 in altında olması önerilir.
- Kronik komplikasyonları ileri evrede olan, eşlik eden ciddi komorbiditeleri bulunan, orta-ağır bilişsel bozukluğu olan, sağlığı ileri derecede bozulmuş kırılganyaşlılarda veya yaşam beklenisi kısa olan sürekli bakım hastalarında glisemik ve metabolik hedefler esnek tutulmalıdır. Bu hastalarda HbA1c hedeflerinden ziyade öncelikle hipoglisemi ve semptomatik hiperglisemiden kaçınılması, yaşam kalitesi ve genel konforun sağlanması hedeflenmeli, tedavi planı mümkün olduğunda basitleştirilmelidir. HbA1c %8-8,5 (64-69 mmol/mol) arasında, açlık veya preprandial PG 100-180 mg/dl, gece PG 110-200 mg/dl arasında belirlenebilir. Hipertansiyon tedavisi bireyselleştirilmiş hedeflere göre yapılmalıdır.

Tedavi

- Malnütrisyon ve sarkopeniden kaçınılması için yeterli protein alımının desteklendiği bir tıbbi beslenme programı, fizik aktiviteyi tolere edebilecek fonksiyonel kapasiteye sahip olurlarda bireyselleştirilmiş hafif fizik egzersiz programı ve kas gücünün korunması için rezistans egzersizleri önerilmelidir.
- Metformin: Yaşlı ve kırılgan hastalarda metformin kullanımı gastrointestinal yan etkiler ya da iştah üzerine olumsuz etkiler nedeni ile sorun oluşturabilir.
- Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri: Hipoglisemi riskinin düşük olması nedeni ile hipoglisemi riski yüksek olan kırılgan yaşlı hastalarda kontrendikasyon yoksa DPP-4 inhibitörleri (sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, saksagliptin) ilk sıralarda tercih edilmelidir.
- Pioglitazon: Yaşlı hastalarda kalp yetersizliği (özellikle yoğun insülin tedavisiyle birlikte kullanıldığından), sıvı retansiyonu, kilo alımı, osteoporoz, düşme ve kırık riski ve maküler ödem gibi yan etkiler nedeni ile çok dikkatli kullanılması önerilir. Düşme ve kırık riski yüksek olan ya da kalp yetersizliği olan kırılgan yaşlı hastalarda bu yan etkiler nedeni ile kullanılmamalıdır.

- Sülfonilüre'ler (SU) ve diğer insülin sekretagogları (repaglinid, nateglinid): Sülfonilüre'ler, yaşlı ve kırılgan hastalarda hipoglisemi, düşme ve kırık riski ile ilişkili olduğundan tercih edilmemektedir. Gerekli hastalarda daha kısa etki süresi ve daha az hipoglisemi profiline sahip gliklazid tercih edilmeli ya da kısa etki süresine sahip glinid grubu bir ilaçın öğünlerle birlikte verilmesi düşünülmelidir. İnsülin sekretagogları ile tedavi alan hastalarda hipoglisemi her vizitte gözden geçirilmelidir. Hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda SU yerine DPP4-İ verilmesi tercih edilmelidir.
- Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Analogları (GLP-1RA): Açıklanamayan kilo kaybı, tekrarlayan GiS problemleri (gastroparezi, ileus), malnütrisyon, sarkopeni ve düşme riski olan kırılgan yaşlı hastalarda kullanımları önerilmemektedir.
- Sodyum Glukoz Ko-Transporter2 İnhibitörleri (SGLT2-İ): Volum deplesyonu, ortostatik hipotansiyon, sık tekrarlayan ya da dirençli genitoüriner enfeksiyon, öglisemik ketoasidoz, sarkopeni ve düşмелere bağlı kırık riski nedeni ile yaşlı kırılgan hastalarda ve 75 yaş üzerindeki hastalarda dikkat edilmelidir. Bireyler değerlendirilirken kronolojik yaştan ziyade kırılganlık durumu değerlendirilmelidir.
- İnsülin: İnsülin tedavisi kullanacak olan yaşlı bireylerde vizuel ve motor fonksiyonlar, bilişsel kapasite yeterli olmalıdır. İnsülin tedavisine başlamadan önce hastalara hipogliseminin tanınması, önlenmesi ve tedavisi konusunda bilgi verilmelidir. İnsülin tedavisi planlanan yaşlı kırılgan hastalarda günde tek doz basal insülin kullanımı, yan etki profili ve uygulama kolaylığı bakımından, en uygun tedavi rejimi olabilir. Çoklu doz insülin uygulamaları sosyal desteği sınırlı ve tek başına yaşayan, yaşam bekłentisi kısa olan, retinopati, nöropati, nefropati gibi yerleşmiş kronik komplikasyonları olan, kardiyovasküler hastalığı olan hipoglisemi riski yüksek bireylerde uygun değildir. İnsülin uygulamalarını basitleştirmek ve optimal glisemik kontrolü sağlamak için yaşlı hastalarda uzun etkili basal insülin preparatları ve tek kullanım (kullan-at) insülin kalemleri tercih edilmelidir. Uzun etkili basal insülinler (glargin U100, glargin U300, detemir, degludek) ile daha az glisemik değişkenlik ve daha az hipoglisemi riski mevcuttur.
- Yaşlı ve kırılgan hastalarda diyabet tedavisi planlanırken hastanın klinik durumu ve yukarıda belirtilen kontrendikasyonların değerlendirilmesine

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

göre metformin ve/veya DPP-4 inhibitörleri ilk sırada kullanılması önerilen ajanlardır. Bu ajanların kullanılamadığı ya da bu ajanlarla yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda hipoglisemi riski nispeten daha düşük olan sülfonilüre (Gliklazid MR) ya da glinid grubu ilaçlar (nateglinid, repaglinid), basal insülin tedavisi ya da hipoglisemiden uzak durulacak şekilde mümkün olan en basitleştirilmiş şekli ile çoklu doz veya karışım insülin tedavilerinin uygulanması önerilmektedir.

- Diyabet tedavisi planlanan yaşlı ve kırılgan hastalar osteoporoz ve kırık riski açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Özellikle nöropati ve sarkopeni mevcut olan hastalarda düşme riskini azaltmak için ortostatik hipotansiyon, hipoglisemi ya da sedatif etkisi olan ilaçlardan kaçınılmalıdır. Bilişsel disfonksiyon, malnütrisyon ve sarkopeni varlığı düzenli olarak değerlendirilmelidir.

3.11. Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Diyabet Tedavisi

Diyabetik bireylerde böbrek fonksiyonu azaldıkça glisemik kontrol bozulmaktadır. Bununla birlikte, ilerlemiş kronik böbrek hastalığında (KBH) insülin klirensinde belirgin bir azalma olur ve bu da Tip 2 diyabetli hastalarda insülin ihtiyacının azalmasına ve hatta insülin tedavisinin kesilmesine yol açabilir. İleri evre KBH veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda dikkatli, bireyselleştirilmiş tedavi esastır. Hedef HbA1c seviyeleri, hipoglisemi riski, kardiyovasküler hastalık varlığı ve beklenen yaşam süresi gibi hasta faktörlerine bağlı olarak bireyselleştirilmelidir. Hedef HbA1c hedefleri genellikle %6,5 ila <%8 arasında değişmektedir.

Farmakolojik tedaviler arasında oral ajanlar, insülin dışı enjekte edilebilir ajanlar ve insülyer almaktadır. Son yayınlarla beraber KBH olan bireylerde SGLT-2 inhibitörü grubu (Empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin) veya GLP-1 RA grubu (Liraglutid, semaglutid, dulaglutid) ilaçlarının kullanılması gündemdedir. SGLT-2 inhibitörleri diyabette böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için giderek daha fazla kullanılmaktadır. eGFR <30 ml/dk ile 45 ml/dk olan bireylerde glisemik etkinliği azaltmakla beraber, renal koruma amaçlı SGLT-2 inhibitörü başlanması önerilmektedir.

Metformin: Tip 2 Diyabet tedavisinde en çok kullanılan ajan olmasına rağmen eGFR <30 ml/dk olan hastalarda kullanılmamalıdır. eGFR 30-45 ml/dk aralığında olan olgularda metformin başlanmaması eğer ilaç kullanıyorsa dozun %50 oranında azaltılması veyakin takibi önerilmektedir.

Sülfonilüre'ler: Özellikle glibenklamid gibi uzun etkili sülfonilüre'ler hipoglisemi riskinin yüksek olması nedeniyle eGFR <30 ml/dk olan hastalarda kullanılmamalıdır. eGFR 30-60 ml/dk aralığında ise dozun %50 oranında azaltılarak kullanılması önerilmektedir.

Glinid'ler: Repaglinid karaciğer tarafından metabolize edilir ve %10'dan azı böbrek yoluyla atılır. Nateglinid karaciğer tarafından metabolize edilir ve aktif metabolitleri böbrek yoluyla atılır. Renal fonksiyonu bozuk bireylerde aktif metabolit birikimi ile hipoglisemi riski artmaktadır.

Repaglinid'in eGFR <20 ml/dk olan hastalarda çalışması yoktur. eGFR <30 ml/dk ise tercihen kullanılmamalıdır.

Nateglinid'in eGFR <15 ml/dk olan hastalarda kullanılmaması, eGFR 15-30 ml/dk aralığında dozun %50 azaltılması önerilmektedir.

Pioglitzazone: Sıvı retansiyonuna yol açabileceğinden eGFR <30 ml/dk olan olgularda dikkatli ve doz azaltılarak kullanımı önerilmektedir.

Akarboz: eGFR<25 ml/dk olan olgularda kullanılması önerilmemektedir.

DPP-4 inhibitörleri: Sınırlı verilere dayanarak, DPP-4 inhibitörlerinin (linagliptin, sitagliptin, saksagliptin) KBH olan olgularda etkili ve nispeten güvenli olduğu söylenebilir.

Linagliptin, idrarla atılımı çok düşük olup (<%10) böbrek yetmezliği durumunda doz (günde bir kez 5 mg) ayarlaması gerektirmeyen tek DPP-4 inhibitörüdür.

Sitagliptin, büyük oranda idrarla atılır. Sitagliptin eGFR <30 ml/dk olan hastalarda mümkünse kullanılmamalı eğer kullanılıyorsa, dozun %75 oranında azaltılarak (25 mg/gün), eGFR 30-45 ml/dk aralığında ise dozun %50 oranında azaltılarak (50 mg/gün) kullanılması önerilmektedir.

Vildagliptin, eGFR <15 ml/dk olan olgularda kullanılmamalıdır. eGFR <30 ml/dk olan olgularda doz %50 oranında azaltılarak (50 mg/gün) kullanılabilir.

Saksagliptin ve birincil aktif metaboliti idrarla atılır, eGFR <15 ml/dk ise kontrendikedir, eGFR 15-45 ml/dk aralığında ise önerilen doz günlük 2,5 mg'dır.

SGLT2 İnhibitörleri: Bu gruptaki ilaçların, antidiyabetik etkinliği eGFR <45 ml/dk altında ise azalmaktadır. Bu nedenle eGFR <30 ila 45 ml/dk olan

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

hastalarda başlanması önerilmemektedir. Bu eşigin altında eGFR'ye sahip hastalarda böbrek ve kardiyak fonksiyonlar açısından olumlu etkiler gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalığında renal sonlanımlar üzerine olumlu etkileri sınıf etkisi olarak kabul edilmektedir. Empagliflozin, dapagliflozin ve kanagliflozin'in kronik böbrek hastalığında kullanım endikasyonu, dapagliflozin ve empagliflozin'in azalmış/korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde kullanım endikasyonu mevcuttur.

Kalp yetersizliği veya KBH endikasyonu ile kullanılacak iseler;

Empagliflozin'in, eGFR <20 ml/dk olan hastalarda, dapagliflozinin eGFR <25 ml/dk olan hastalarda başlanması önerilmemektedir. Ayrıca, kanagliflozin eGFR <30 ml/dk ise kullanılmamalıdır.

GLP-1 reseptör agonistleri: Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda GLP-1R agonistleri ile ilgili deneyimler sınırlı olup bu ajanlar dikkatle kullanılmalıdır. Liraglutid, dulaglutid ve semaglutid (enjeksiyon) ile yapılan çalışmalarda eGFR'si 15 ila 30 ml/dk arasında olan olgularda kardiyorenal fayda göstermiştir. Renal ekskresyon olmadığından KBH'da doz azaltımı gereklidir. Dulaglutid, liraglutid, liksisenatid, Albiglutid, Semaglutid (Enjektabl ya da oral) eGFR ≤15 ml/dk olan hastalarda kullanılmamalıdır. Eksenatid'in eGFR <30 ml/dk olan olgularda kullanımı önerilmemektedir.

İnsülin

İnsülin ile tedavi edilen hastalarda, başlangıç insülin dozunun normal böbrek fonksiyonu olan hastalar için kullanılan dozdan daha düşük olması gerekmektedir.

- eGFR >50 ml/dk ise doz ayarlaması gerekmez.
- eGFR 10 ila 50 ml/dk arasında olduğunda insülin dozu başlangıç değerinin yaklaşık %75'ine düşürülmelidir.
- eGFR <10 ml/dk olduğunda doz yüzde 50'ye kadar azaltılmalıdır.

3.12. Kronik Karaciğer Yetmezliği Hastalarında Diyabet Tedavisi

Tip 2 diyabetli veya prediyabetli, özellikle aşırı kilolu/obeziteli bireylerde metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MASLD) gelişme riski yüksektir. Bu nedenle hiperglisemi tedavisi planlanırken bu durumun varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Karaciğer fonksiyonlarının korunmuş olduğu erken evre kompanse sirozlu hastalarda Tip 2 DM takip ve tedavisi; sirozu bulunmayan diyabetik hastalarla benzer şekildedir.

Ancak dekompanse sirozu olan Tip 2 diyabetli yetişkinlerde hiperglisemi tedavisi için tercih edilen ajan insülin tedavisiidir.

Hipersplenizme bağlı artmış eritrosit döngüsü, orta ya da ağır anemi yaniltıcı HbA1c ölçümllerine sebep olabilmektedir. Bu nedenle takipte HbA1c dikkatli kullanılmalıdır. Bir diğer nokta; sirozu olan Tip 2 diyabetli hastalarda hipoglisemi riskinin de artmış olduğunu. Bu durumdan birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Kronik yetersiz beslenmeye bağlı ortaya çıkan kaşeksi, glukoneogenez için yeterli hepatosit kütlesinin kalmaması, sarkopeni, glukojen depolarının azalması hipoglisemiye yatkınlık oluşturan durumlardan bazlarıdır.

Tip 2 diyabet, MASLD ve obezitesi olan yetişkinlerde, kilo kaybı için yaşam tarzı müdahaleleri ön plandadır. Ayrıca MASH'de potansiyel faydalari olan, obezite tedavisi için, glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) reseptör agonisti (RA) veya dual agonist glukoza bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve GLP-1 RA kullanılabilir.

Randomize klinik çalışmaların sonuçlarına göre, pioglitazon, GLP-1 RA ve dual GIP ve GLP-1 RA'nın, biyopsi ile kanıtlanmış MASH'sı ya da MASLD'sı olan veya noninvaziv testlerle tanımlanmış klinik olarak anlamlı karaciğer fibrozis riski yüksek olan bireylerde, fibrozisi kötüleştirmeden hepatik steatozu azaltma açısından potansiyel faydalari olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçlar glisemik kontrol açısından da öncelikli olarak tercih edilebilir.

Tip 2 diyabeti ve MASLD'sı olan yetişkinlerde, pioglitazon veya GLP-1 RA'lar dışındaki glukoz düşürücü tedavilerin kullanımına klinik endikasyon dahilinde devam edilebilir.

Metformin

Yapılan çalışmalarında metforminin hepatoselüler karsinom (HCC) gelişme riskinde azalma, tüm nedenlere bağlı ölümde azalma ve artmış yaşam beklenisi ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak orta-ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Sülfonilüre'ler

Hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu ve dekompanse sirozlu hastalarda düşük dozda kullanılabilmekle beraber, ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

Glinid'ler

Kompanse karaciğer sirozu olan Tip 2 diyabetik bireylerde öncelikle nateglinid, hipoglisemi açısından dikkat ederek düşük dozda kullanılabilir, dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda kullanımları önerilmemektedir.

Alfa Glukosidaz İnhibitorları

Kompanse karaciğer sirozu olan Tip 2 diyabetiklerde kullanılabilir ancak dekompanse sirozu olanlarda kullanımı önerilmemektedir.

Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitorları

Kompanse karaciğer sirozu olan Tip 2 diyabetiklerde kullanılabilir. Ancak orta-ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

GLP-1 Reseptör Agonistleri

Tip 2 diyabet, MASLD ve obezitesi olan yetişkinlerde faydalı olduğu gösterilmiştir. Hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu olan, kompanse karaciğer sirozu olan bireylerde kullanılabilmeyle beraber orta-ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan bireylerde kullanımı önerilmemektedir.

SGLT-2 (Sodyum-Glukoz Kotransporter-2) İnhibitorları

Hafif veya orta şiddette karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılımekte ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Dehidratasyon ve hipotansiyon açısından dikkatli olunmalıdır.

İnsülin

Orta-ileri düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan sirozlu diyabetik hastalarda en etkili ve güvenilir tedavi yöntemi insüldür. Bu sebeple ilk seçenek olarak insülin tedavisi tercih edilmelidir.

3.13. Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) Diyabetin Kapsamlı Yönetimi

Yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) diyabet yönetimi hiperglisemi, insülin direnci ve kritik hastalık arasındaki karmaşık etkileşimler nedeniyle çok yönlü bir zorluktur. Yüksek glukoz seviyeleri, bağışıklık sistemi işlevini bozarak enfeksiyon riskini artırır, organ işlev bozukluğunu şiddetlendirir ve iyileşme sürecini geciktirir. Dolayısıyla, yüksek kan şekeri seviyeleri, ölüm oranlarını doğrudan etkileyen bir dizi komplikasyona yol açmaktadır.

Glisemik Hedefler

Yoğun bakım hastaları için belirli glisemik hedefler kısaca aşağıda özetlenmiştir.

Genel Yoğun Bakım Popülasyonu: Çoğu yoğun bakım hastası için önerilen kan şekeri aralığı 140-180 mg/dl'dir.

Stabil glisemik kontrolü olan veya belirli cerrahi müdahaleler geçiren hastalarda, daha düşük bir hedef aralığı olan 110-140 mg/dl uygun olabilir.

Kan şekeri seviyelerinin 110 mg/dl'nin altına düşürülmesi genellikle önerilmez, çünkü hipoglisemi riski artar ve bu durum hasta sonuçlarını olumsuz etkileyebilir.

Yoğun Bakımda Diyabetin İzlenmesi

Yoğun bakım hastalarında doğru ve düzenli kan şeker takibi izlemesi esastır. Sık ve güvenilir değerlendirmeler, glisemik aşırılıklardan kaynaklanan riskleri azaltır.

Kan Şekeri İzleme Yöntemleri

1. Kapiller Kan Şekeri İzlemi: Yoğun bakımda en yaygın kullanılan yöntemdir. Hızlı sonuç verir ve pratiktir; ancak şok veya hipoksemi gibi durumlarda doğruluk oranı düşebilir ve kan şekeri seviyelerinin fazla tahmin edilmesine yol açabilir.
2. Sürekli Glukoz İzleme (SGİ): SGİ, interstisyel sıvıdaki glukoz seviyelerini sürekli olarak ölçerek hiper ve hipoglisemiyi tespit edebilir. Pandemi döneminde temas riskini azaltmak için kullanımı artmıştır. SGİ, sağlık çalışanlarının iş yükünü azaltır ve enfeksiyon riskini düşürür. Ancak, interstisyel sıvı ölçümülerine dayandığı için gerçek kan şekerini seviyelerini raporlama konusunda gecikme yaşanabilir.
3. Hasta Yanı Testi (HYT): POCT, hastane ortamında kan şekerini izlemenin altın standarı olarak kabul edilir. Hızlı sonuç sağlar ancak özellikle intravenöz insülin tedavisi alan hastalarda sık izleme gerektirir.

Önerilen İzleme Sıklığı

Intravenöz insülin tedavisi alan kritik hastalarda, hiperglisemiyi etkili bir şekilde yönetmek için sürekli veya saatte bir izleme önerilir. İnsülin infüzyonu alamayan beslenmeyen hastalarda kan şekeri 4-6 saatte bir, yemek yiyenlerde ise öğün öncesi kontrol edilmelidir.

YBÜ Ortamında İnsülin Tedavisi

İntravenöz İnsülin İnfüzyonu

İV insülin infüzyonu, kritik hasta bireylerde hipergliseminin akut yönetiminde temel bir taş olarak yaygın şekilde kabul edilmektedir. Bu

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

yöntem, bu popülsyonda glukoz seviyelerinin dalgalanma gösterdiği düşünüldüğünde, insülin verilmesinde hızlı ve hassas ayarlamalara olanak tanır. Yoğun bakım hastalarında hipergliseminin yönetiminde sürekli İV insülin infüzyonu, özellikle Tip 1 diyabetli hastalarda tercih edilen yöntemdir. Bu yöntem, sık kan şekeri takibine dayanarak hızlı doz ayarlamaları yapılmasına olanak tanır ve hastanın klinik durumundaki dalgalanmalara uyum sağlar. Tip 2 diyabetli hastalarda da kritik hastalık sırasında optimal glisemik kontrol sağladığı için sürekli insülin infüzyonu önerilmektedir.

Bazal-Bolus İnsülin Rejimleri

Sürekli infüzyonun uygulanamadığı durumlarda, bazal ve bolus insülin kombinasyonu kullanılabilir.

İnsülin İnfüzyonundan Subkutan İnsüline Geçiş

Intravenöz (İV) insülin tedavisinden subkutan insülin tedavisine geçiş, glisemik stabiliteyi sağlamak ve hiperglisemi ya da hipoglisemi gibi komplikasyonları önlemek için yapılandırılmış bir yaklaşımı gerektirir. Bu süreç, hastanın mevcut glukoz seviyeleri, insülin duyarlılığı ve beslenme alımının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesiyle başlar. Ardından, sürekli bir temel kapsam sağlamak için uygun bir uzun etkili insülin dozu belirlenir ve ögün insülini ihtiyaçları ile beklenmedik glukoz dalgalanmalarını düzeltmek için gerekli dozlar planlanır. Geçişin kesintisiz olmasını sağlamak için İV infüzyon kesilmeden önce ilk subkutan insülin dozu uygulanır veya geçiş dönemleri örtütürülür. Geçiş sonrası kan şekeri seviyeleri sık sık izlenir ve istenen glisemik hedef aralığını korumak için insülin dozları ayarlanır.

Beslenme Yönetimi

YBÜ'de beslenme yönetimi, glisemik kontrolün sağlanmasında ve ağır hastaların genel iyileşmesini desteklemede kritik bir rol oynar. Makro besinler, aşırı glukoz dalgalanmalarını önlemek için yakından izlenmelidir. Yeterli protein alımı kas kütlesini ve iyileşmeyi desteklerken, krom ve magnezyum gibi bazı mikro besinler insülin duyarlığını ve glisemik kontrolü iyileştirebilir. Bu besin öğelerinin enteral veya parenteral beslenme stratejileriyle dengelenmesi, glukoz seviyelerini stabilize eder ve iyileşmeyi teşvik eder. Bu süreç iki ana yaklaşımı içerir:

- Enteral Beslenme (EN): Besinlerin doğrudan gastrointestinal sisteme verilmesinde tercih edilen yöntem. EN, daha iyi bağırsak bütünlüğü ve azalmış enfeksiyon riski dahil olmak üzere daha iyi sonuçlarla

ilişkilidir. İnsülin rejimleri, bolus veya sürekli besleme programlarına göre karbonhidrat alımına uyarlanmalıdır.

- Parenteral Beslenme (PN): EN'nin kontrendike olduğu veya yetersiz kaldığı durumlarda kullanılır. PN, besin bileşimi üzerinde hassas bir kontrol sağlar, ancak hiperglisemiyi önlemek için yakın takip gereklidir.

Bu yöntemler ile beslenen hastalarda İnsülin, subkutan veya intravenöz yolla uygulanabilir; ancak, yoğun bakım koşullarında hızlı ayarlamaların yapılması için intravenöz insülin infüzyonu tercih edilmektedir. İnsülin, kan şekeri stabilitesini korumak için doğrudan PN karışımılarına dahil edilebilir. Ciddi dalgalanmaları önlemek için sık sık glukoz kontrolleri ve doz ayarlamaları gereklidir.

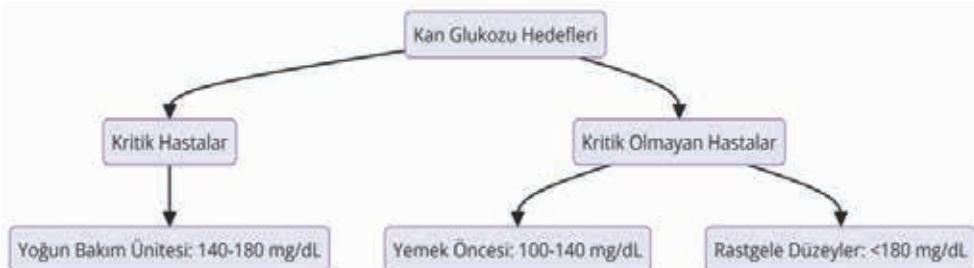
3.14. Yataklı Serviste Diyabet Yönetimi

Diabetes mellitus, hastane yatan bireylerin yönetiminde zorluklar ortaya çıkararak genellikle komorbiditeleri şiddetlendirir ve iyileşmeyi zorlaştırmır. Akut hastalıklar, stres hormonlarının dolaşımdaki seviyelerinin artması gibi fizyolojik değişimlere veya glukokortikoid kullanımı gibi tedavi yaklaşımlarına neden olarak hiperglisemiyi kötüleştirebilir. Hiperglisemi ise bağışıklık sisteminin zayıflaması ve oksidatif stresin artması gibi etkilerle akut hastlığın seyrini daha da kötüleştirebilir. Bu durum, hastlığın ağırlaşması ve glukoz kontrolündeki bozulma arasında karmaşık bir döngü oluşturur. Hastane ortamında diyabet yönetimi, hiperglisemi tedavisi, standartlara uygun bakım ve hastane sonrası planlamayla daha iyi sonuçlar ve kısa yatış süreleri sağlayıp daha az tekrar yatış sebep olur.

Glisemik Hedefler: Hastaneye yatırılan diyabetli hastaların glisemik hedefleri farklılık göstermektedir:

- **Kritik olmayan hastalar:** Yemek öncesi glukoz seviyelerinin 100-140 mg/dl arasında, rastgele glukoz seviyelerinin ise 180 mg/dl'nin altında tutulması önerilmektedir. Bu aralıklar, enfeksiyonlar ve gecikmiş yara iyileşmesi gibi hiperglisemiye bağlı komplikasyon risklerini azaltırken hipoglisemi olasılığını en aza indirmek açısından denge sağlar.
- **Kritik hastalar:** Yoğun bakım ünitelerinde 140-180 mg/dl arasında glukoz aralıkları hedeflenir. Ameliyat sonrası hastalar gibi spesifik durumlarda daha yakın takip gerekebilir.

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ



Şekil 1. Yataklı serviste diyabetli hastada kan glukozu hedefleri

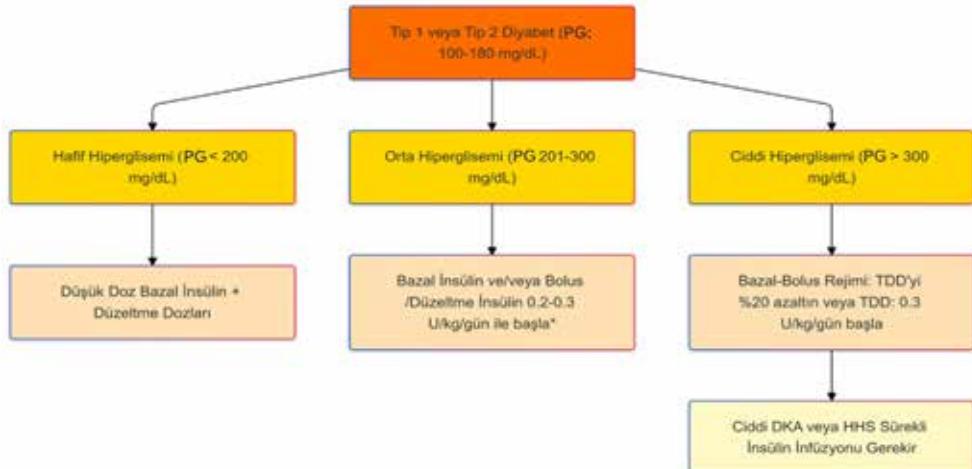
Hastane ortamında kan glukozu takibi, hastanın durumu ve aldığı tedaviye göre düzenlenir. Ağızdan beslenen hastalarda genellikle öğün öncesi ve yatmadan önce ölçüm yapılırken, ağızdan beslenemeyen ya da sürekli enteral beslenme alan hastalarda ölçüm her 4-6 saatte bir yapılır. Kritik hastalarda veya sürekli intravenöz insülin alan kişilerde bu sıklık her 1-2 saate indirilir. Kritik hastalarda kapiller kan şekeri ölçümleri güvenilir olmayabilir; bu durumlarda venöz ya da arteriyel örnekler tercih edilmelidir.

İnsülin Tedavisi

İnsülin tedavisi hastanede diyabet yönetiminin temel taşı olmaya devam etmektedir.

1. Bazal-Bolus Rejimleri: Bazal-bolus rejimlerinin, kaydırma ölçekli insülin tedavisine kıyasla hiperglisemiye bağlı komplikasyonları önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.
2. Kaydırma ölçekli insülin tedavisi (sliding scale): Kaydırma ölçüği insülin uygulamaları, özellikle uzun süreli kullanıldığında hiperglisemiyi etkin bir şekilde yönetemediği ve komplikasyon riskini artırdığı için önerilmez.
3. Intravenöz (IV) İnsülin: Kritik bakım ortamlarında IV insülin, özellikle diyabetik ketoasidoz (DKA) veya hiperosmolar hiperglisemik durum (HHS) gibi akut durumlar sırasında hassas ve anında glukoz kontrolü sağlar. Bu yöntem, hipoglisemiyi önlemek ve hedef glukoz aralıklarının korunmasını sağlamak için sık glukoz takibiyle birlikte uygulanır. Yoğun bakım ünitelerinde IV insülin tedavisi protokoller, ciddi hiperglisemik kriz geçiren hastalarda artan hayatta kalma oranları ile ilişkilendirilmiştir.

4. Düzeltme İnsülin: Aralıklı hiperglisemiyi yönetmek için tasarlanan bu yaklaşım, gerektiğinde ek doz hızlı etkili insülin uygulanmasını içerir. Stres, ilaçlar veya hastalık nedeniyle meydana gelen beklenmedik dalgalanmalara rağmen glukoz seviyelerinin hedef aralıkta kalmasını sağlar.



Şekil 2. Hastanede Yatan Diyabetli Hastalarda Diyabet Yönetimi

Kısaltmalar: KG: Kan glukozu, DKA: Diyabetik ketoasidoz, HHS: Hiperosmolar hiperglisemik durum, TDD: Toplam günlük insülin dozu, U: Ünite.

*Hipoglisemi riski olan hastalarda (hassas, yaşlı, akut böbrek hasarı) başlangıç dozu bazal yalnızca 0,15 U/kg/gün veya basal-bolus toplam günlük doz 0,3 U/kg/gün olacak şekilde azaltılmalıdır.

Hastanede yatan hastalarda hiperglisemi yönetimi, hipergliseminin şiddetine ve diyabet tipine göre kategorize edilebilir. Kritik olmayan Tip 2 diyabetli hastalar için hedef kan glukozu (KG) seviyeleri 100-180 mg/dl arasında tutulur. Hafif hiperglisemi (glukoz <200 mg/dl) gösteren, insülin kullanmayan veya iki veya daha az oral antidiyabetik (OAD) ajan kullanan hastalar, düşük doz bazal insülin veya OAD ilaçlar ile yönetilebilir. Bu tedavi, öğünlerden önce veya her altı saatte bir hızlı etkili bolus/düzeltme insülin dozları ile desteklenebilir.

Orta şiddetli hiperglisemi (glukoz 201-300 mg/dl) olan, birden fazla OAD kullanan veya insülin tedavisi altında olan hastalar basal insüline

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

başlamalıdır. Bu tedavi, öğünlerden önce veya her altı saatte bir hızlı etkili bolus/düzelme insülin dozları ile desteklenebilir. Başlangıç toplam insülin dozu 0,2-0,3 ünite/kg/gün olarak ayarlanmalıdır.

Şiddetli hiperglisemi ($BG >300 \text{ mg/dl}$) için, özellikle birden fazla antidiyabetik ajan kullanan veya toplam günlük insülin dozu 0,6 ünite/kg/gün'ün üzerinde olan hastalarda, bazal-bolus rejimi önerilir. Bu rejim, evde kullanılan insülin dozunun %20 azaltılmasını veya 0,3 ünite/kg/günlük bir başlangıç dozunun, eşit şekilde bazal ve bolus insülin olarak bölünmesini içerir. Oral alımı iyi olmayan hastalarda prandial insülin uygulanmaya bilir.

Oral Antihiperlisemik İlaçların Kontrendikasyonları ve Kullanımı

Hastaneyeye yatış gerektiren ciddi hastalıklarda (ör. enfeksiyon), hiperglisemi riski daha yüksektir. Bu gibi durumlarda oral antidiyabetikler ilaçlar kesilmeli ve genellikle insülin tedavisi başlanmalıdır. Hastane ortamında hiperglisemi yönetiminde insülin tedavisi, etkili ve esnek bir yöntem olduğu için standart uygulama olarak kabul edilmektedir. İnsülin, kan şekeri seviyelerini hızlı ve etkili bir şekilde kontrol edebilir ve bireysel hasta ihtiyaçlarına göre doz ayarlamaları yapılabilir.

Son yıllarda, özellikle Tip 2 diyabetli ayakta hastalarda glisemik yönetim için artan sayıda oral antidiyabetik tedavi seçeneği geliştirilmiştir. Bu ilaçların hastane ortamında kullanımı; düzensiz yemek tüketimi, akut veya kronik böbrekyetmezliği ve intravenöz kontrast maddeye maruz kalma gibi durumlar nedeniyle kısıtlı olabilir. Kontrendikasyonları olmayan stabil hastalarda, bu ilaçlar genellikle evde kullanılan tedavi rejimine uygun olarak dikkat edilerek hastanede devam ettirilebilir. Bununla birlikte, kontrendikasyonlarının gelişmesi veya glisemik kontrolün yetersiz kalması durumunda, bu ilaçlar kesilmeli ve insülin bazlı tedavilere geçiş düşünülmelidir.

Metformin: Böbrek fonksiyonu veya hemodinamik durumu bozulmuş hastalarda laktik asidoz riski nedeniyle kontrendikedir. Akut kalp veya akciğer yetmezliği, akut böbrek hasarı, dehidratasyon, sepsis, cerrahi gibi durumlarda ve radyo kontrastlı görüntüleme öncesi metformin kullanılmamalıdır.

DPP-4 İnhibitörleri: Oral alımı azalmış hastalarda etkisi belirsizdir. Hafif hiperglisemisi olan ve yemek yiyeceklerde hastalarda kullanılabilir. Böbrek

fonksiyonları bozulmuş hastalarda doz ayarı gerekebilir.

Sülfonilüre'ler: Hipoglisemi riski nedeniyle hastanede genellikle geçici olarak kesilmelidir. Düzenli yemek tüketimi olmayan hastalarda ciddi hipoglisemi riski artar.

Meglitinid'ler: Daha kısa etkili olmalarına rağmen oral alımı düzensiz hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Analogları (GLP-1RA): Gastrointestinal yan etkileri nedeniyle akut durumlarda kullanımları genellikle önerilmez.

Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2): SGLT2 inhibitörleri idrar yolu ile glukoz atılımını artırırlar, ancak dehidrasyon ve üriner enfeksiyon oluşturma riskine sahiptiler. Öğlisemik diyabetik ketoasidoz riski nedeniyle akut hastalık durumlarda kullanılmamalıdır. Tip 2 diyabeti olan ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan bireylerde, akut hastalıktan iyileştiğten sonra ve kontrendikasyon olmadıkça, SGLT2 inhibitörlerinin hastanede yataş sırasında ve taburculuk sonrasında başlatılması veya devam ettirilmesi önerilir.

Tiazolidindion'lar: Periferik ödem riski nedeniyle kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. İlacın etkisi kesildikten sonra haftalarca devam edebilir, bu yüzden geçici kesilmesi genellikle glisemik kontrolünü olumsuz etkilemez.

Alfa-Glukosidaz İnhibitörleri: Sadece oral alımı olan hastalarda etkili oldukları için ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle hastanede nadiren kullanılır.

Tip 1 diyabet hastaları için insülin kullanımı zorunludur ve oral alım kapalı olsa bile ketozisin önlenmesi için bazal insülin alımı gereklidir. Bu hastalar genellikle insülin direnci göstermediği için, ihtiyaç duyulan insülin dozu Tip 2 diyabet hastalarına göre daha düşüktür. Ancak, hastalık veya cerrahi süreçler sırasında kan şekeri dalgalanmaları daha sık görülür. Hipoglisemi riski önlenmeli ve kan şekerinin geçici olarak hafifçe yükselmesine izin verilebilir.

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

İnsülin Pompası ve Kapalı Devre Sistemler

Kritik olmayan hastalık nedeniyle hastaneye yatırılmadan önce diyabet yönetimi için insülin pompası tedavisi kullanan yetişkin hastalarda, bu hastaların insülin pompası tedavisine devam etmeleri önerilmektedir. Konu ile ilgili uzman sağlık çalışanına erişimin olmadığı durumlarda, hastaların insülin pompası kapatılması gerektiği durumlarda daha önce planlanmış subkutan bazal bolus insüline geçiş yapmaları gerekmektedir. İnsülin pompa teknolojisi, kan şekerini belirli eşiklerde durdurma (threshold suspend) ve düşük şeker tahmini yaparak insülin kesme gibi özelliklerle başlamıştır. Ancak, hastane ortamında bu otomatik özelliklerin kapatılması önerilmektedir.

Tip 1 diyabet hastalarında bazal insülin gerekliliği her koşulda devam eder. İnsülin pompası kullanan hastalarda eğer hasta ağızdan hiçbir şey alımırsa gece bazal insülin oranı %20 azaltılarak hipoglisemi riski önlenenebilir. Ancak bolus insülin uygulanmaz. Hasta bazal-bolus insülin ile yönetiliyorsa bazal insüline devam edilip kısa etkili insülin dozları aşıkâr hiperglisemi ($>200 \text{ mg/dl}$) olmadığı sürece atlanır.

3.15. Enteral ve Parenteral Beslenme Alan Diyabet Hastalarında İnsülin Yönetimi

Parenteral beslenme (TPN) alan diyabet hastalarında glisemik kontrol için insülin birkaç farklı şekilde uygulanabilir. Beslenme çözeltisine ekleme yöntemi ile düzenli insülin, beslenme solüsyonuna eklenebilir. Başlangıç dozu, toplam günlük insülin ihtiyacı parenteral çözeltinin içeriği ve hastanın kilosuna göre ayarlanır. Diğer bir yöntem ise kritik hastalarda ayrı yoldan sürekli insülin infüzyonudur. TPN kesintisi durumunda, Tip 1 diyabet hastalarında ketozisi önlemek için insülinin tamamen kesilmemesi gereklidir. Enteral beslenme alan hastalarda NPH (Günde 2-3 kere) ve bazal-bolus insülin uygulamaları uygun seçeneklerdir. Bu hasta grubunda insülin rejimi, beslenme tipine (sürekli veya bolus) ve karbonhidrat içeriğine göre düzenlenir. Sürekli beslenme durumunda günlük insülin dozu, %50 bazal (glarjin, detemir, NPH gibi) ve %50 prandial insülin (kısa veya hızlı etkili) olarak bölünür. Prandial insülin 4-6 saatte bir uygulanır. Bolus beslenme durumunda ise toplam günlük doz, beslenme ögünlerine uygun şekilde bölünerek uygulanır.

Karbonhidrat içeriği, beslenme solüsyonlarındaki karbonhidrat miktarına göre insülin dozunun ayarlanması gerektir. Her 10-15 gram karbonhidrat için 1 ünite insülin önerilir. Ayrıca, enteral beslenme için düşük glisemik indeksli formüller tercih edilmelidir. Bu yöntemler, diyabet yönetiminde daha iyi glisemik kontrol sağlamaya yardımcı olabilir.

3.16. Glukokortikoid Tedavisi ve Diyabet Yönetimi

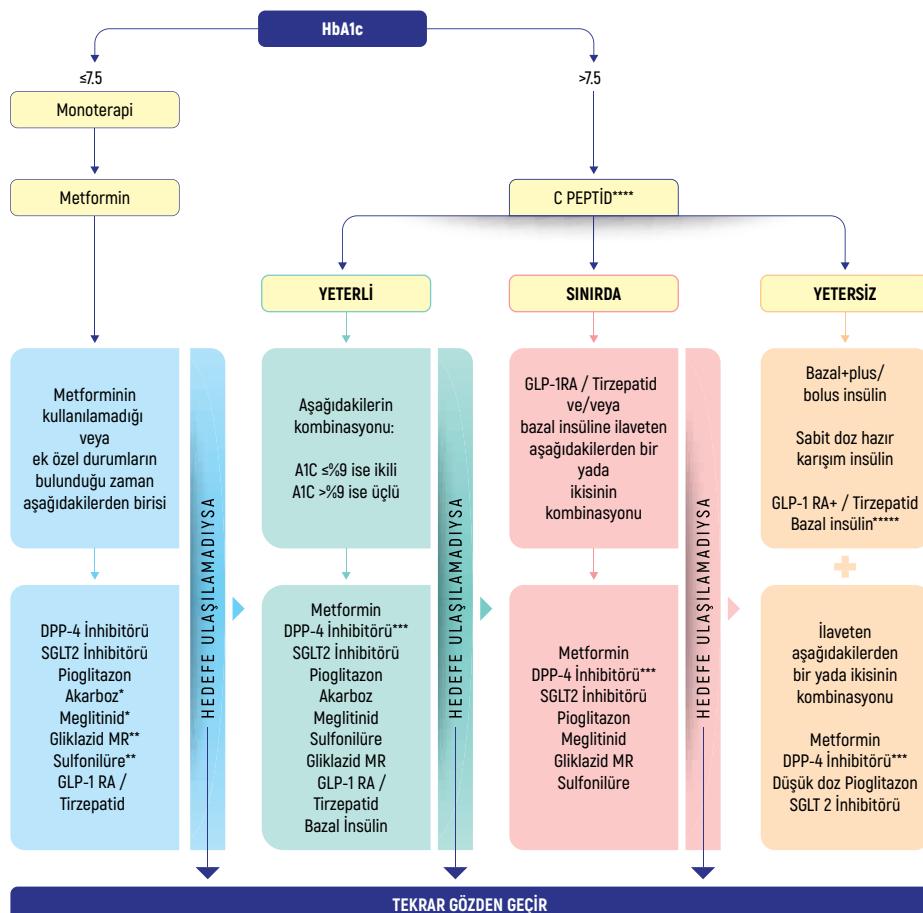
Hastanede glukokortikoid tedavisi alan hastalarda hiperglisemi sık görülür. Diyabet öyküsü olmayan bireylerde bile bu oran %20-50 arasında değişebilir. Glukokortikoidlerin neden olduğu hiperglisemi, enfeksiyonlar ve kardiyovasküler olaylar gibi komplikasyonlarla ilişkilidir ve tedavi edilmediğinde mortalite ve morbidite riskini artırır.

Orta Etkili Glukokortikoidler: Sabah alınan prednizon ve metilprednizolon, gün içinde belirgin hiperglisemiye neden olur, ancak gece kan şekeri genellikle hedefe ulaşır. Bu hastalarda, NPH insülin tedavisi standart bir yaklaşımdır. NPH insülinin etkisi 4-6 saat sonra zirveye ulaştığı için, steroidlerle eş zamanlı olarak uygulanması önerilir.

Uzun Etkili Glukokortikoidler: Uzun süreli etki gösteren glukokortikoidlerin neden olduğu açlık kan şekeri yükselmelerini yönetmek için uzun etkili bazal insülin (glargin, detemir) gerekebilir. Daha yüksek doz glukokortikoidlerde prandial ve düzeltici insülin ihtiyacı %40-60 oranında artabilir. Bazal-bolus-düzeltici insülin rejimi, sadece düzeltici insülin kullanımına göre daha etkili ve güvenlidir. Steroid dozu, oral alım ve glukoz seviyelerine göre NPH insülinin dozları 0,1-0,3 U/kg/gün arasında ayarlanabilir. Yüksek doz deksametazon alan hastalarda, toplam günlük insülin dozu 1-1,2 U/kg/gün olarak belirlenip %25 bazal ve %75 prandial insülin olarak dağıtılabılır. Steroid tedavisinin başlamasından sonraki ilk 48 saatte düzenli kan şekeri izlemi önerilir. Glukoz seviyelerine, steroid türüne ve dozuna göre insülin dozlarının günlük olarak ayarlanması önemlidir.

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLERİNE EK OLARAK TİP 2 DİYABETTE FARMAKOLOJİK TEDAVİ ALGORİTMASI



* Açık glukozu hedefte hastalarda düşünülmelidir.

** Meglitinid, Gliklazid MR ve sulfoniüreler bir arada kullanılmaz.

*** GLP-1 ra ve DPP4 İnhİbitörү bir arada kullanılmaz.

**** Açık plazma C peptid düzeyi > 1.8 ng/ml ise yeterli,

0.6-1.8 ng/ml arası sinirda,

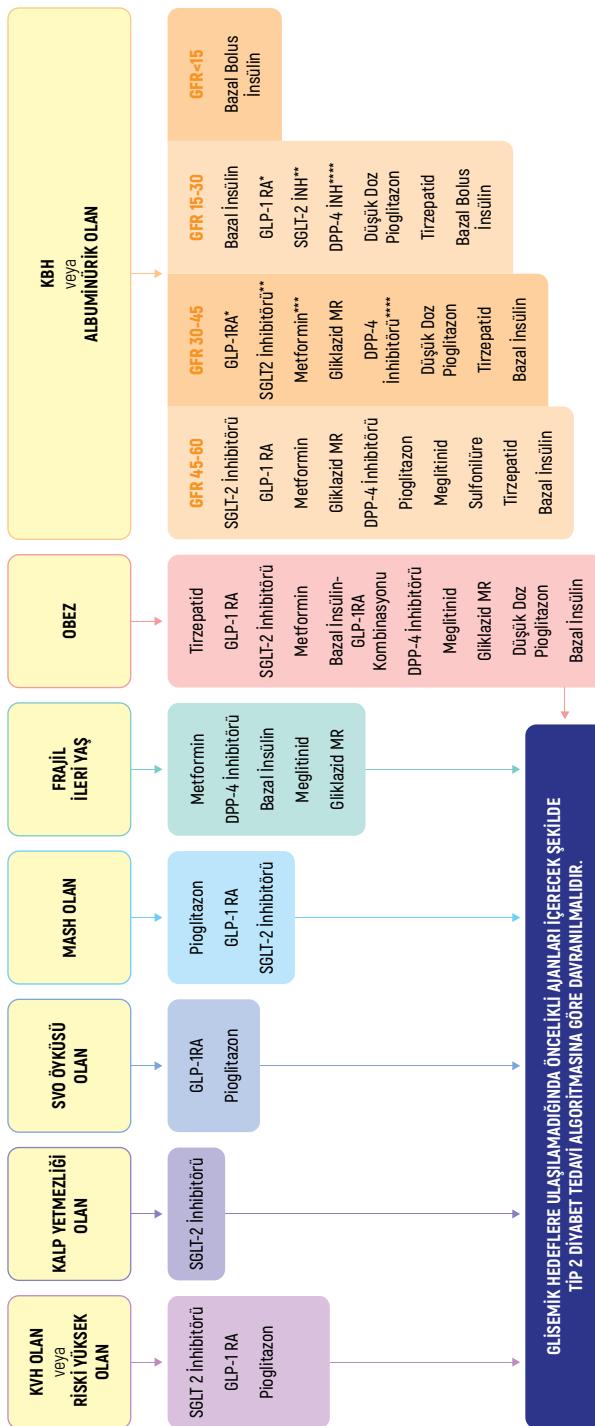
< 0.6 ng/ml ise yetersiz kabul edilmelidir.

***** Hiperglisemi ve glukotoksitte semptomlar ve bulgular mevcut olan,
HbA1c düzeyi ≥ 10% olan hastalarda insulin tedavisi on planda düşünülmelidir.

	Etkinlik	KV fayda	Hipoglisemi riski	Kilo alım riski
Metformin	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek
SU	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek
Gliklazid MR	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek
İnsülin	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek

	Etkinlik	KV fayda	Hipoglisemi riski	Kilo alım riski
TZD	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek
GLP-1 RA	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek
SGLT2i	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek
DPP-4i	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek	Düşük Orta Yüksek

EŞLİK EDEN ÖZEL DURUMLarda PLAZMA AÇLIK C- PEPTİD DÜZEYLeri YETERLİ OLAN TİP 2 DİYABETLERDE ÖNERİLEN ÖNCELİKİ FARMAKOLOJİK AJANLAR



* Uzun etkili GLP-1 RA
** GFR<45 ml/dk antidiyabetik taksit azaltır, öncelik KVH dozları için SÜR bilgilendirme bize
*** GFR<30-45 arası doz yarına indür, yan etkilerin dozunu indirmeli
**** Liraglutide doz ayarlanması gerekmek, ilgili tıraş, yemeklerin genetikler. Evrge-5-4 kap vermemizde önemi mevcut

KVH: Kardiyovasküler hastalık, **SVO:** Serbest yağ asitleri, **SD:** Sertedrostanol, **GLP-1 RA:** GLP-1 receptor agonisti, **SGLT2抑制剂:** Sodyum glukoz transportör 2 inhibitörü, **KBG:** Konik koltokret hastlığı,
DPP-4 inhibitör: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü

DİYABET TEKNOLOJİLERİ



4.1. Sürekli Subkutan İnsülin İnfüzyon Sistemleri

Fizyolojik insülin salgısına benzer şekilde insülin replasmanı basal bolus insülin tedavisi ile sağlanmaya çalışılsa da insülin pompaları ile 24 saat kesintisiz sağlanan sürekli cilt altı insülin infüzyonu çok daha iyi bir basal insülin replasmanı sağlamaktadır. Sürekli Cilt altı Glukoz Takip Sistemleri (SCGTS) (SGİ Sistemleri) ile entegre olan modern insülin pompaları, kan şekeri dalgalanmalarını azaltarak hipoglisemi ve hiperglisemi riskini azaltır ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirir. 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.

Setli klasik insülin pompalarında (Medtronic 720G, 740G, Dana) insülin, rezervuar olarak isimlendirilen 180-300 IU insülinin konulabildiği bölümden, kırılmaya ve bükülmeye dayanıklı esnek plastik bir boru ile iletilerek, metalden yapılmış sert veya teflondan yapılmış yumuşak bir kanülden cilt altına verilmektedir. Bu yumuşak kanül cilt altına içerisinde yer alan sert metal bir iğne aracılığı ile yerleştirildikten sonra içerisindeki metal iğne çekilerek dışarı çıkarılmakta sadece yumuşak teflon kanül cilt altında kalmaktadır. Kablosuz insülin pompalarında (Omnipod Dash ve 5, Medtrum gibi) içerisinde insülin konulan rezervuar podun içerisindeindedir. SCGTS (sensör) ile bağlantılı çalışan pompalardan bazılarda glukoz düşükse veya kısa sürede düşeceği öngörlüyorsa insülin infüzyonunu durdurur. Özellikle gece hipoglisemi yaşayan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Otomatik insülin veren sistemler ise sensör ile elde edilen glukoz verilerini kullanarak insülin dozunu ayarlayan sistemlerdir. Bunların hepsi basal insülin dozunu gerçek zamanlı olarak sensor glukoz değerlerine göre ayarlarken, bazıları otomatik olarak düzeltme dozu da göndermektedir (Medtronic 780 G, Medtrum Touchcare Nano, Omnipod 5 ve Omnipod Loop gibi).

Ülkemizdeki Pompa Sistemleri

Medtronic 720 G

- Otomatik Glukoz Takibi: Sürekli glukoz monitörü (CGM) ile anlık takip.
- Öngörücü Düşük Glukoz Aşkıya Alma (PLGS): Kan şekeri düşmeden önce insülin gönderimini durdurur.

- Sensör: Guardian™ Sensor ile uyumlu
- CareLink™ Yazılımı: Kan şekeri ve insülin verilerini analiz etmek için kullanılabilir.
- Bluetooth/Kablosuz Bağlantı Yok: Veriler USB ile bilgisayara aktarılır.
- Hybrid Closed Loop Sistemi Yok: 780G modeli gibi otomatik bazal ayarlama yapmaz.

Bu model, Medtronic'in daha eski ve manuel ayarlara dayalı bir pompasıdır ancak otomatik düşük glukoz askıya alma özelliği sayesinde hipoglisemi riskini azaltabilir.

Medtronic 780 G

720 G'ye ek olarak şu özellikleri içerir

- Tam Otomatik İnsülin Yönetimi: Hybrid Closed Loop sistemi ile insülin dozlarını otomatik ayarlar.
- Öngörücü Otomatik Düzeltme (Auto Correction Bolus): Kan şekeri yükseleceğini öngörerek otomatik olarak ek insülin gönderir.
- Guardian™ 4 Sensör Desteği: Parmağınızdan şeker ölçmeden sürekli glukoz takibi yapabilir (kalibrasyonsuz çalışma özelliği).
- Bluetooth Bağlantısı: Telefon uygulaması (MiniMed Mobile) ile glukoz ve insülin verilerini uzaktan takip edebilme.
- CareLink™ Bulut Entegrasyonu: Doktor ve yakınlarınızla verilerinizi paylaşma imkanı.

780G, Medtronic'in en gelişmiş kapalı döngü (closed-loop) insülin pompasıdır ve özellikle Tip 1 Diyabet hastaları için büyük kolaylık sağlar.

Omnipod Dash

- Kablosuz patch sistemi
- Loop sistemi kurularak kullanıldığından düşük öncesi duraklatmaya ek olarak hiperglisemide otomatik bazal ve düzeltme bolus gönderimi

Medtrum

- Öngörülen düşük duraklatma özelliği(PLGM).
- Kablosuz patch sistemi
- Sensör: Touchcare
- Aplikasyonu: EasyPatch

DİYABET TEKNOLOJİLERİ

Dana

- Klasik pompa sistemidir.
- Pompa ilişkili cgm sistemi yoktur (Düşük duraklatma veya düşük öncesi duraklatma özelliği yok)
- Aplikasyonu: ANYDANAA, ANYDANA-i

Tablo 4.1. Ülkemizdeki İnsülin Pompalarının Özelliklerinin Karşılaştırılması

Özellikler	Kablolu			Kablosuz	
	Medtronic 720G	Medtronic 780G	Dana (iLet, RS)	Omnipod 5	Medtrum (TouchCare Nano)
Kapalı Döngü Sistemi	Yok	Var	Yok (RS Modeli İçin)	Var	Var
Otomatik Düzeltme Bolusu	Yok	Var	Yok	Var	Var
Öngörücü Düşük Glukoz Askıya Alma (PLGS)	Var	Var	Var	Var	Var
CGM Sensör Entegrasyonu	Guardian™ Sensor	Guardian™ 4	Dexcom Medtrum Libre	Dexcom G6/G7	Medtrum A8/S9 CGM
Bluetooth Bağlantısı	Yok	Var	Var	Var	Var
Telefon Uygulaması	Yok	Var	Var	Var	Var
Suya Dayanıklılık	IPX7	IPX8	IPX8	IPX8	IPX8
Hedef Kan Şekeri Ayarı	Yok	Var (100-120 mg/dl)	Yok	Var	Var (100-120 mg/dl)
Kalibrasyonsuz Sensör Kullanımı	Yok	Var	Yok	Var	Var (Nano Modeli İçin)

4.2. İnsülin Pompa Terapisi Yan Etkileri

Tablo 4.2. İnsülin Pompa Tedavisi Yan Etkileri

Yan Etki	Açıklama	Yönetim/Önleme
Cilt tahrişi veya enfeksiyonu	Hassas cilt veya yetersiz hijyen nedeniyle infüzyon bölgesinde tahriş, kızarıklık veya enfeksiyon.	<ul style="list-style-type: none"> - İnfüzyon bölgesini düzenli olarak temizleyin. - Yerleştirmeden önce antiseptik kullanın. - Enfeksiyonlar için tıbbi yardım alın.
Ketoasidoz (DKA)	Pompa arızası veya yerinden çıkan infüzyon seti nedeniyle yetersiz insülin teslimatı, hiperglisemiye yol açar.	<ul style="list-style-type: none"> - Pompa işlevsellliğini düzenli olarak kontrol edilmelidir. - Kan şekeri seviyelerini sık sık izlenmelidir. - Acil durumlar için insülin kalemleri taşınmalıdır.
Hipoglisemi	Fazla insülin verilmesi kan şekeri seviyelerinin düşmesine neden olabilir.	<ul style="list-style-type: none"> - Bazal/bolus ayarlarını uygun şekilde ayarlanmalıdır - Glukoz tabletleri veya atıştırmalıklar bulundurulmalıdır. - Sık kan şeker izlemi yapılmalıdır
Kilo alımı	Kan şekeri kontrolünün iyileşmesi, artan iştah ve kalori alımına yol açabilir.	<ul style="list-style-type: none"> - Dengeli bir diyet yapılmalıdır - Kalori alımı izlenmelidir <ul style="list-style-type: none"> - Fiziksel aktiviteyi arttırılmalıdır.
Pompa arızaları	Tikanma veya pil arızası gibi mekanik sorunlar, insülin teslimatını kesintiye uğratır.	<ul style="list-style-type: none"> - Yedek piller ve infüzyon setleri bulundurulmalı, - Sorun giderme tekniklerini öğrenilmeli, - Pompa üreticisiyle iletişime geçilmelidir.

DİYABET TEKNOLOJİLERİ

Lipohipertrofi	Aynı infüzyon bölgesinin tekrar tekrar kullanılması, insülin emilimini engelleyen yumrulara veya yara dokusuna neden olabilir.	- İnfüzyon bölgelerini sistematik olarak dönüşümlü kullanılmalı,
Psikolojik stres	Bazı kullanıcılar pompayı yönetme sorumluluğuyla başa çıkmakta zorlanabilir.	- Sağlık uzmanlarından destek alınmalı, - Diyabet destek gruplarına katılım, - Doğru kullanım teknikleri öğrenilmelidir.
Alerjik reaksiyonlar	İnfüzyon setleri veya yapıştırıcıdaki malzemelere nadir bir alerji.	- Malzemeleri küçük bir bölgede test edin. - Hipoalerjenik yapıştırıcılar kullanılmalı veya sağlık uzmanlarına gereğinde danışılmalıdır.
Hiperglisemi	Hatalı programlama, yanlış hesaplamalar veya bolus dozlamada kullanıcı hatalarından kaynaklanır.	- Bolus hesaplamalarını iki kez kontrol edilmeli, - Eğitim için bir diyabet eğitmeniyle çalışılmalı, - Sürekli Glukoz İzlemi (CGM) kullanılmalıdır.

4.3. İnsülin Pompa Tedavisinin Endikasyonları

İnsülin pompa tedavisi, yoğun insülin yönetimine ihtiyaç duyan ve sürekli subkutan insülin infüzyonundan (CSII) fayda sağlayabilecek, kullanım için istekli diyabet hastaları için endikedir. Başlıca endikasyonlar şunlardır:

1. Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM) Hastalarında

- Sık Hipoglisemi: Şiddetli hipoglisemi atakları veya hipoglisemi farkındalığının kaybı.
- Yetersiz Glisemik Kontrol: Çoklu günlük insülin enjeksiyonlarına ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen yüksek HbA1c seviyeleri.
- Belirgin Glisemik Dalgalanmalar: Kan şekeri seviyelerinde büyük değişiklikler.
- Şafak Fenomeni: Gece boyunca yetersiz bazal insülin nedeniyle sabah

erken saatlerde görülen hiperglisemi.

- Aktif Yaşam Tarzı: Sporcular veya değişken günlük rutinleri olan kişiler için bazal insülin ayarlamalarının daha kolay yapılması.
- Gebelik Planlaması ve Gestasyonel Diyabet: Tip 1 diyabetli kadınların gebelik öncesi dönemi ve gebelik sırasında insülin ihtiyacının etkin yönetimi.
- Pediatrik ve Adolesan Diyabet: Küçük çocuklar ve gençlerde, çoklu günlük insülin enjeksiyon tedavisine uyum sorunları yaşayan veya daha hassas insülin ayarlamaları gerektiren hastalar.

2. Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM) Hastalarında

- İnsüline bağımlı Tip 2 diyabet: Çoklu günlük insülin enjeksiyonları ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalar.
- Şiddetli insülin direnci: Yüksek insülin ihtiyacı olan hastalarda daha fizyolojik insülin dağıtımını sağlamak.
- Çoklu insülin enjeksiyonu tedavisi ile sık hipoglisemi: Özellikle düzensiz glukoz profili olan hastalar.

3. Özel Durumlar

- Pankreatektomi Sonrası Diyabet (Tip 3c Diyabet), Kistik Fibrozis ile ilişkili Diyabet, Monogenik Diyabet (örneğin MODY): Optimal glukoz düzenlemesi için seçili vakalarda,
- Nöropati veya Gastroparezi: Şiddetli otonomik disfonksiyon nedeniyle insülin emilimi etkilenmiş hastalar.
- İğne Fobisi Olan Hastalar: Çoklu günlük insülin enjeksiyon tedavisine uyum sağlayamayan bireyler.

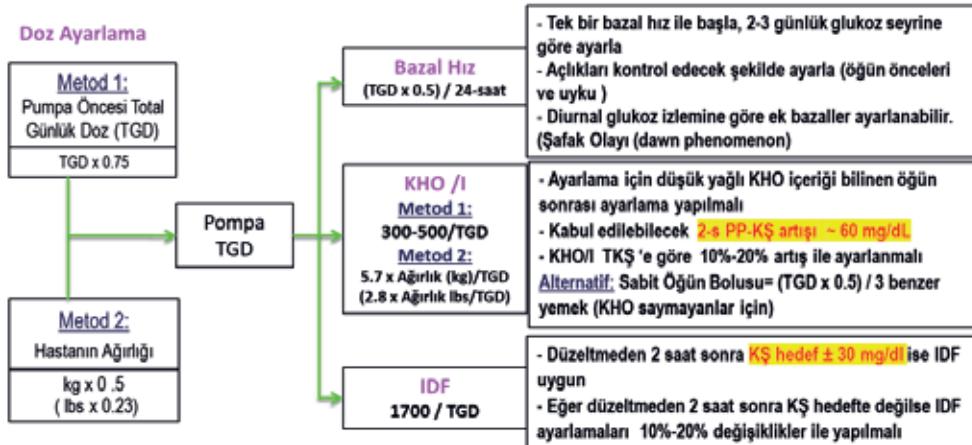
Kontrendikasyonlar

- Yetersiz Hasta Motivasyonu veya Uyum: Pompa tedavisi, hasta eğitimi ve aktif katılım gerektirir.
- Psikososyal Engeller: Kognitif bozukluk, şiddetli psikiyatrik hastalık veya güvenilir öz bakım eksikliği.
- Finansal Kısıtlamalar: İnsülin pompaları ve sarf malzemeleri maliyetli olabilir ve sigorta kapsamı değişimelidir.

DİYABET TEKNOLOJİLERİ

İnsülin Pompasına Başlangıç

Klinik Rehberler



Pompa Günlük Toplam İnsülin Dozu ile İlgili Hesaplamalar

- Ortalama değer Metod 1 & 2
- Hipoglisemik hastalar → daha düşük doz ile başla
- Hiperglisemik, yüksek A1C, veya hamile → daha yüksek doz ile başla

Grunberger G et al. Consensus Statement by the AACE/ACE Insulin Pump Management Task Force. Endocrine Practice 2014;20:464-89

Şekil 4.1. İnsülin Pompasına Başlangıç

4.4. İnsülinle İlgili Bilinmesi Gerekenler

İnsülinin Saklanması ve Stabilitesi

- Açılmamış insülin şişeleri ve kalemleri +4°C'de buzdolabında saklanmalı, dondurulmamalıdır.
- Açılmış insülin kartuşları ve şişeleri oda sıcaklığında (<30°C) en fazla 28 gün saklanabilir.
- Seyahat sırasında insülin yalıtımlı bir çanta veya özel insülin soğutucularında taşınmalıdır.
- Son kullanma tarihi geçmiş veya yanlış saklanmış insülin kullanılmamalıdır, çünkü etkinliğini kaybedebilir.

İnsülin Enjeksiyon Bölgeleri ve Teknikleri

- Tercih edilen subkutan enjeksiyon bölgeleri şunlardır:
 - ✓ Karın (en hızlı emilim)
 - ✓ Uyluk (orta hızda emilim)
 - ✓ Kol (üst dış kısmı, orta hızda emilim)
 - ✓ Kalça (en yavaş emilim)

- Enjeksiyon bölgesi, hastanın vücut yapısı, insülin türü, enjeksiyon sayısı, yaşam tarzı ve el becerisine göre belirlenmelidir.
- Yakın zamanda aktif olacak kas bölgelerine enjeksiyon yapılmamalıdır. Örneğin, yürüyüsten önce uyluğa enjeksiyon yapılmamalıdır.
- Gebelikte, Tüm enjeksiyon bölgeleri kullanılabilir, ancak pratikte karın bölgesi genellikle tercih edilmez. Kullanılması gerekiyorsa, enjeksiyon mutlaka deri kıvrımı yöntemiyle uygulanmalıdır.
- Çocuklarda 6 mm, yetişkinlerde 8 mm üzeri iğnelerin kullanımı önerilmez. Obezler dahil, yetişkinlerde 4 mm'lik iğneler deri kıvrımı yapılmadan dik olarak yöntemi gerektirmeden uygulanabilir.

Enjeksiyon Bölgelerinin Değiştirilmesi

- Enjeksiyon bölgeleri sistematik olarak değiştirilmelidir ve bu sayede lipodistrofi (lipohipertrofi ve lipoatrofi) oluşumu önlenebilir.
- Rotasyon Yöntemleri:
 - Farklı bölgeler arasında dönüşümlü kullanım (karın, uyluk, kol, kalça).
 - Aynı bölge içinde farklı noktalara enjeksiyon yapılması.
 - Sağ ve sol tarafların dönüşümlü olarak kullanılması.
 - İki enjeksiyon noktası arasında en az bir parmak mesafesi bırakılması.
- Sürekli aynı bölgeye enjeksiyon yapmak lipohipertrofiye neden olabilir, bu da insülin emilimini bozarak glisemik kontrolü olumsuz etkileyebilir.

4.5. Sürekli Cilt Altı Glukoz Takip Sistemleri (SCGTS) (SGİ Sistemi)

Cilt altı doku sıvısından gün boyu glukoz ölçümü yapan ve monitörize eden sistemlerdir. Ölçüm yapan sensör, veri aktaran transmitter ve bir okuyucudan oluşmuştur. Günde 288-720 ölçüm yaparlar. İki tip SGİ Sistemi vardır. Çoğu SGİ Sistemi (Real-time CGM) gerçek zamanlı anlık glukoz ölçümü yaparak okuyucu üzerinde sürekli gösterir, hipoglisemik ve hiperglisemik durumları alarm vererek anlık olarak bildirir. Ülkemizde olan modellerin günde 1-2 kez kapiller kan şekeri ölçümü ile kalibre edilmesi gereklidir. Diğer tip sistemde ise (Flash) (Intermittently viewed CGM) okuyucu sensörün üzerine yaklaştırılarak tarandığı an ile daha önceki 8 saatlik glukoz ölçümlerini tarandıkça aralıklı olarak gösterir, Ülkemizde

DİYABET TEKNOLOJİLERİ

kullanımında olan modeli kalibrasyon gerektirmez, ancak taranmadıkça hipoglisemi ve hiperglisemi alarmını otomatik olarak vermez.

SGİ Endikasyonlar

- Yoğun insülin tedavisi alan Tip 1 DM'de altın standart olup tüm diyabetli hastalar,
- Sık ve/veya ciddi hipoglisemi yaşayan, gece hipoglisemisi olan, hipoglisemi farkına varamama durumu olan hastalar,
- Aşırı glukoz değişikliği yaşayanlarda;
- Gebe veya gebelik planlayan ve insülin kullanan hastalar.

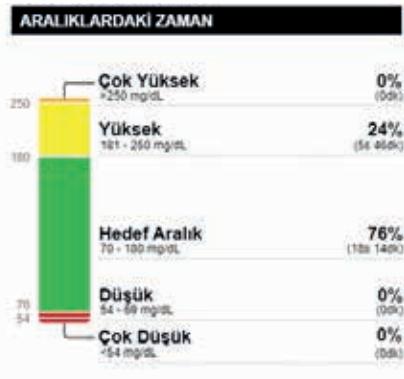
Bunların dışında

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

Sürekli Glukoz İzlem Sistemi (SGİ Sistemi) Raporlarının Değerlendirilmesi

Diyabet yönetiminde önemli bir yer tutan sürekli glukoz izlem sistemleri (SGİ Sistemleri), hastaların glukoz düzeylerindeki değişimleri detaylı bir şekilde izlemeye olanak tanımaktadır. 2019 yılında güncellenen uluslararası uzlaşı raporuna göre, SGİ verilerinin doğru ve etkili bir şekilde yorumlanabilmesi için raporlarda belirli temel bileşenlerin yer olması gerekmektedir. Bu parametreler, diyabet tedavisinde güncel hedefleri yansıtan kavramları içermektedir.

GLUKOZ İSTATİSTİKLERİ VE HEDEFLERİ	
7 Kasım 2024 - 20 Kasım 2024	14 Gün
Sensörün Aktif Olduğu Zaman:	97%
Araçlar ve Hedefler	
Glikoz Aralıkları	Hedefler: Günde 4-6 kez (saatler), 70% dan daha fazla (16±4 dk)
Hedef Aralık: 70-180 mg/dL	70 mg/dL Altında: 1% dan daha az (5dk)
70 mg/dL Altında	54 mg/dL Altında: 1% dan daha az (14dk)
180 mg/dL Üzerine	25% dan daha az (5 dk)
250 mg/dL Üzerinde	5% dan daha az (1±1 dk)
(70-180 mg/dL) aralığındaki zamanın içinde her 48 saat orta ortalama seviye: Dayanışma	
Ortalama Glukoz	161 mg/dL
Glukoz Yönetim Göstergesi (&GMI)	7,2% ya da 55 mmol/mol
Glukoz Değişkenliği	18,7%
Varyasyon Katsayısi yüzdesi (%CV) olarak tanımlanır; hedef %36.	



Şekil 4.2. Sürekli Cilt Altı Glukoz Takip Sistemi Rapor Örnek Formu

Veri Kayıt Süresi ve Kalitesi

- CGM cihazlarının veri kaydını en az 14 gün boyunca sürdürmesi önerilmektedir.
- Cihazın aktif olarak çalıştığı sürenin %70'inden fazla veriye sahip olması gerekmektedir.

Ortalama Glukoz Düzeyi

- Ölçüm süresi boyunca elde edilen ortalama glukoz değeri (mg/dL) raporlarda belirtilmelidir.

Glukoz Yönetim Göstergesi ((Glucose management indicator-GMI))

- CGM sistemlerinden elde edilen tahmini hemoglobin A1c (eHbA1c, eA1C) değerleri, son yıllarda geliştirilmiş yeni bir hesaplama yöntemi ile Glukoz Yönetim Göstergesi (GMI) olarak adlandırılmaktadır.

Glisemik Değişkenlik (GV)

- Glisemik değişkenlik, kan şekeri seviyelerinin gün içinde gösterdiği dalgalanmaların sıklığı ve şiddeti ile tanımlanır.
- Son araştırmalar, glisemik değişkenliğin diyabet komplikasyonlarının gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.
- İdeal glisemik değişkenlik hedefi $\text{CV} \leq \%36$ olarak belirlenmiştir. Ancak, hipoglisemi riski yüksek bireylerde $\text{CV} < \%33$ olacak şekilde daha sıkı bir kontrol önerilebilir.

Hedef Aralık Dışı Glukoz Değerlerinde Geçirilen Süre

- Hedefin Üzerinde Geçirilen Süre (HÜS) (Time Above Range-TAR)

DİYABET TEKNOLOJİLERİ

- Glukoz düzeyi >250 mg/dl (Şiddetli Hiperglisemi-Düzey 2) için geçirilen sürenin %5'ten az (<1 saat 12 dakika) olması gerekmektedir.
- Glukoz düzeyi >180 mg/dl (Hafif Hiperglisemi-Düzey 1) için geçirilen sürenin %25'ten az (<6 saat) olması hedeflenmelidir.
- Yaşlı ve yüksek riskli hastalarda, >250 mg/dl düzeyindeki sürenin %10'dan az (<2 saat 24 dakika) olması yeterli kabul edilir.

b. Hedef Aralığında Geçirilen Süre (HGS) (Time in Range-TIR)

- Kan şekeri seviyesi 70-180 mg/dl aralığında geçirilen süre, diyabet tedavisinin en önemli hedeflerinden biridir.
- Tip 1 ve Tip 2 diyabetli bireylerde TIR $>%70$ olması beklenir (günde en az 16 saat 48 dakika).
- Yaşlı ve yüksek riskli hastalar için TIR $>%50$ (günde en az 12 saat) yeterli sayılmaktadır.

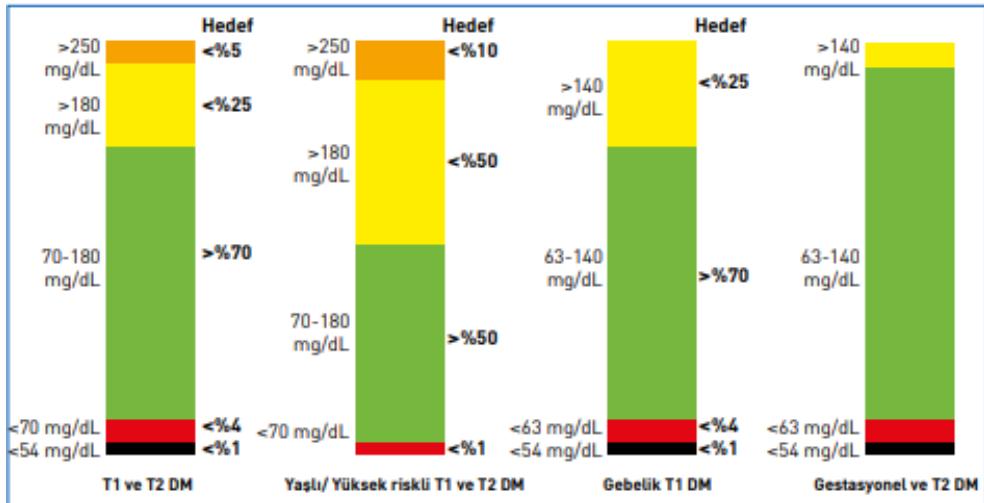
c. Hedefin Altında Geçirilen Zaman (HAS) (Time Below Range-TBR)

- Glukoz düzeyi <70 mg/dl (Hafif Hipoglisemi-Düzey 1) için geçirilen sürenin %4'ten az (<1 saat) olması gerekmektedir.
- Glukoz düzeyi <54 mg/dl (Şiddetli Hipoglisemi-Düzey 2) için geçirilen sürenin %1'den az (<15 dakika) olması önerilmektedir.
- Yaşlı ve yüksek riskli bireylerde <70 mg/dl süresi %1'den az (<15 dakika) olacak şekilde hedeflenmelidir.

Tedavi Planlamasında SGİ Verilerinin Kullanımı

1. Öncelikle veri yeterli mi kontrol edelim (Sensörün kullanıldığı sürenin en az $>%70$ zamanına ait veri olmalı)
2. Glukoz yönetimini etkileyen faktörleri işaretleyin
3. SGİ verileri değerlendirilirken, öncelikli olarak hipoglisemi epizodları ele alınmalıdır. Gece hipoglisemileri en kritik olanlar arasındadır ve öncelikli olarak düzeltilmelidir.
4. Günlük raporları değerlendirin. Glisemik dalgalanma, beslenme/KH sayımı doğru uyguladığı, ilaç/Bolus zamanları sorgulanmalıdır.
5. Daha sonra sabah açlık glukoz seviyeleri, ana öğün öncesi değerler, son olarak da yemek sonrası (postprandiyal) glukoz ölçümleri ve dalgalanmaları değerlendirilmelidir.

6. Bu sıralama takip edilerek, tedavi değişiklikleri kademeli olarak yapılmalıdır. Özellikle hipoglisemi ve hiperglisemi sürelerinin kontrol altına alınması, glisemik değişkenliğin en aza indirilmesi ve hedef aralıkta geçirilen sürenin artırılması, diyabet yönetiminde başarılı sonuçlar elde etmek için kritik öneme sahiptir. Cihazlar hastaya özel hedef glukoz ayarı yapmaya imkan vermektedir, gerekli durumlarda 70-180 mg/dL dışındaki bir aralık seçilebilir.



Şekil 4.3. Farklı diyabet gruplarında SGİ temelli hedefler.

*>250 mg/dL olan değerleri de içerir

**<54 mg/dL olan değerleri de içerir

Gebelikte Tip 2 DM ve Gestasyonel DM için çok sınırlı veri olduğu için % olarak belirtilmemiştir.

4.6. Kök Hücre Tedavisi ve Adacık Hücre Transplantasyonu

Pankreas nakli ve pankreatik adacık nakli, özellikle ciddi metabolik komplikasyonları olan veya son dönem böbrek hastalığı (SDBH) bulunan Tip 1 diyabet (Tip 1 DM) hastaları için geliştirilmiş tedavi seçenekleridir. Pankreas ve adacık naklinde hedef glisemik regülasyonun sağlanması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, mikro ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesidir.

DİYABET TEKNOLOJİLERİ

Pankreas Nakli Türleri ve Endikasyonlar

Pankreas nakli üç ana türe ayrılmaktadır

1. Eş Zamanlı Pankreas-Böbrek Nakli (SPK): Aynı vericiden alınan pankreas ve böbrek naklinin eş zamanlı yapılmasıdır. Tip 1 DM ve SDBH hastaları için uygundur ve hem glisemik kontrol hem de böbrek fonksiyonunun düzelmesini sağlar. Bu, en yaygın olarak uygulanan pankreas nakli yöntemidir.
2. Böbrek Naklinden Sonra Pankreas Nakli (PAK): Daha önceden böbrek nakli yapılmış hastalara sonradan pankreas nakli uygulanmasıdır. Glisemik kontrolü iyileştirmek amacıyla yapılır.
3. Sadece Pankreas Nakli (PTA): Böbrek yetmezliği bulunmayan, ancak sık hipoglisemi atakları yaşayan ve geleneksel insülin tedavisi ile kontrol altına alınamayan Tip 1 DM hastaları için uygundur.

Endikasyonlar

Pankreas nakli için birincil endikasyonlar şunlardır:

1. Son Evre Böbrek Hastalığı Olan Tip 1 DM: Renal replasman tedavisi gerektiren hastalar hem renal hem de glisemik sonuçları iyileştirebilen SPK'dan faydalananır.
2. Şiddetli Glisemik Labilite: Optimal tıbbi yönetime rağmen sık sık şiddetli hipoglisemi, hipoglisemi farkında olmama veya aşırı glisemik değişkenlik yaşayan hastalar PTA için düşünülebilir.
3. İlerleyen Diyabetik Komplikasyonlar: Diyabetik komplikasyonların yeterli glisemik kontrole rağmen ilerlediği durumlarda, bu değişiklikleri durdurmak veya tersine çevirmek için pankreas nakli endike olabilir.

Metabolik Etkiler ve Diyabet Komplikasyonlarına Etkisi

Başarılı pankreas nakli, endojen insülin salgılanmasını yeniden başlatarak egzojen insülin ihtiyacını ortadan kaldırır. Ögliseminin yeniden sağlanması, diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati gibi komplikasyonları önleyebilir, stabilize edebilir veya hatta geriletebilir. Ancak, ömrü boyu immünsupresif tedavi gerektirmesi nedeniyle enfeksiyon, malignite ve metabolik yan etkiler gibi riskler taşırlar.

Pankreatik Adacık Nakli

Adacık hücresinakli,insülinüretenadacık hücrelerininindör pankreasından alıcıya transferredilmesiyle, endojen insülin üretiminin yeniden sağlanması

amaçlanmaktadır. Özellikle sık hipoglisemi atakları veya kontrol edilemeyen labil diyabeti olan Tip 1 DM hastalarında uygulanmaktadır. Adacık izolasyon teknikleri ve immünosupresif rejimlerdeki gelişmelerle bazı hastalar insülin bağımsızlığına ulaşmaktadır, ancak uzun dönem başarı oranları değişken olup birçok hasta zamanla yeniden insülin tedavisi gerekebilmektedir. Haziran 2023'te ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), yoğun tedaviye rağmen şiddetli hipoglisemi yaşayan Tip 1 diyabetli yetişkinler için alojenik pankreas adacık hücre tedavisi olan donislecel'i (ticari adı Lantidra) onayladı.

Kök Hücre Tedavisi

Kök hücre tedavisi, pankreatik beta hücre rejenerasyonunu sağlayarak endojen insülin üretimini geri kazandırmaya yönelik yeni bir yaklaşımdır. Mezenkimal kök hücrelerin (MSC) immün yanıtı modüle etme ve beta hücre rejenerasyonunu destekleme potansiyeli vardır. Meta-analizler, MSC tedavisinin hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrolü iyileştirebileceğini göstermiştir. Kimyasal olarak indüklenen pluripotent kök hücrelerden dönüştürülen adacıkların Tip 1 diyabet tedavisi için otolog naklinin ilk insan faz 1 klinik çalışması Eylül 2024'te yayınlandı. 25 yaşında bir kadın olan hasta, nakilden 75 gün sonra insülin bağımsızlığını sürdürdü ve 1 yıllık takip süresi boyunca insüline bağımlı kalmadı; HbA1c'de başlangıçtaki %7,57'den 120. günde %5,37'ye düşüş oldu. Ancak, bu bulgular ön klinik çalışmalarla sınırlı olup uzun vadeli etkinlik ve güvenilirlik için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

TIBBi
BESLENME ve
EGZERSİZ

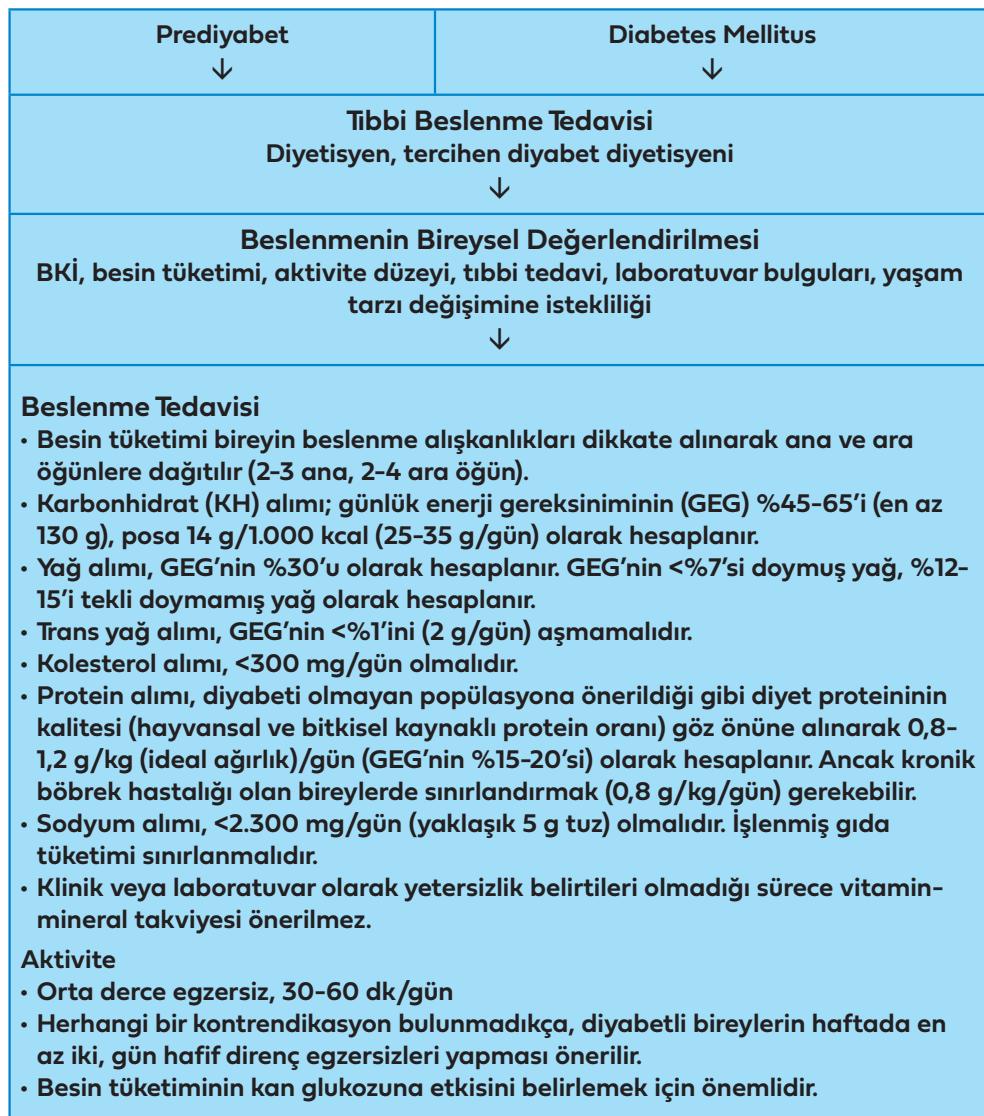
TIBBİ BESLENME ve EGZERSİZ

YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ

Yaşam tarzı değişikliği içerisinde yer alan tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ve egzersiz; diyabetin önlenmesi ve tedavisi, komplikasyonların gelişiminin önlenmesi, geciktirilmesi ve tedavisinde tedavinin temel taşıdır.

5.1. Diyabetin Önlenmesinde ve Tedavisinde Tıbbi Beslenme Tedavisi İlkeleri

Evde Kan Glukoz İzlemi



5.2. Özel Durumlarda Beslenme Tedavisi

- BKİ $>25 \text{ kg/m}^2$ ise; 3-6 ay içinde en az %5-7 ağırlık kaybı hedeflenmelidir. Besin tüketimi kayıtları ile saptanan günlük enerji alımından 500-750 kcal azaltılarak ayda 2-3 kg ağırlık kaybı hedeflenir.
- TG $>150 \text{ mg/dl}$ ise; monoansatüre (MUS) yağ ve omega 3 yağ asidi (YA) artırılmalı, KH türü ve miktarı değerlendirilmelidir. TG $>500 \text{ mg/dl}$ ise yağ alımı azaltılmalıdır (GEG'in $<15\%$ 'i). TG $>500 \text{ mg/dl}$ olan hastalarda, yağ alımının kısıtlanması ek olarak, daha yüksek doz saf EPA (Eicosapentaenoic Acid) tedavisinin faydalari göz önünde bulundurulabilir.
- LDL-K $>100 \text{ mg/dl}$ ise; doymuş yağ azaltılır (GEG'in $<7\%$ 'si), MUS yağ ve posa artırılır, trans yağ azaltılır (GEG'nin $<1\%$)
- Diyabete bağlı böbrek hastalığı var ise; protein alımı $0,8 \text{ g/kg/gün}^{\prime}\prime$ geçmemelidir.
- Kan Basıncı (KB) $\geq 130/80 \text{ mmHg}$ ise; sodyum kısıtlanır. ($<1,5 \text{ g/gün}$)

Hedefe ulaşıldı ↓	Hedefe ulaşılıamadı ↓
Devam	Beslenme planı ve hedefler yeniden değerlendirilir; beslenme eğitimi tekrarlanır.

5.3. Tıbbi Beslenme Tedavisi Uygulama Aşamaları

TBT; değerlendirme, beslenme tanısını belirleme, hedef saptama ve izlem olmak üzere dört aşamalı bir tedavidir. Diyetisyene yönlendirilen diyabetli bireyde TBT'nin uygulanması genel olarak 3-6 ay içinde tamamlanan, her biri 45-90 dakika süren 3-4 viziti kapsar. Bu vizitlerin TBT aşamaları kapsamındaki genel içeriği aşağıda özetlenmiştir.

Değerlendirme

- 2 gün hafta içi, bir gün hafta sonu toplam 3 günlük besin tüketim öyküsü alınır.
- Besin tüketimindeki yeterlilik, gıda güvenliği, sağlıklı beslenme alışkanlıkları değerlendirilir.
- Boy, vücut ağırlığı, bel çevresi ölçülür, BKİ hesaplanır.
- Laboratuvar bulguları değerlendirilir.
- Vücut ağırlığına yönelik hedefleri değerlendirilir.
- Aktivite düzeyi, egzersiz yapıyorsa süresi, şiddeti, yaptığı zamanlar değerlendirilir.

TIBBİ BESLENME ve EGZERSİZ

- Almış olduğu ilaç veya insülin tedavisi, günlük yaşam rutini ögün zamanlaması ve ögün sikliğini saptamak için değerlendirilir. Diyabetli bireylerde yeme bozukluğu oranı %18-40'tır. Diyabetli bireylerde çeşitli araçlarla yeme bozukluğu taranmalıdır. Tip 2 Diyabetli bireylerde en sık görülen yeme bozukluğu tıkinırcasına yeme bozukluğu iken, Tip 1 diyabetlilerde kilo kaybını sağlamak için insülin dozunun atlanmasıdır. Yeme bozukluğu yönetimi için multidisipliner bir yaklaşım (endokrinolog, diyetisyen, psikiyatrist) gerekmektedir.

Beslenme Tanısının ve Hedeflerin Belirlenmesi

- Besin tüketimi ve beslenme alışkanlıklarını değerlendirildikten sonra sağlıklı beslenmenin ve glisemik kontrolün sağlanmasını engelleyen besin alımı ile ilişkili faktörler beslenme tanıları olarak saptanır (Örn: KH alımı fazla, posa alımı yetersiz gibi).
- Kan glukoz, HbA1c, LDL-kolesterol, kan basıncı düzeyi ve BKİ değeri için hedef değerler belirlenir.
- Enerji alımı, besin öğesi tüketim düzeyi, ögün ve ara ögün sayısı için hedef belirlenir.
- Düzenli egzersiz yapma ile ilişkili hedef belirlenir.

Eğitim ve Tedavi Planlaması

- Diyabette kan glukoz kontrolü ve beslenme tedavisi arasındaki ilişkinin açıklanması
- Sağlık için uygun besin çeşitliliği ve besin seçiminin sağlanması
- KH'ler başta olmak üzere protein, yağ ve posa içeren besinlerin alımı ile kan glukozu arasındaki ilişkinin açıklanması
- Ögün planlamasında önemli hususların belirlenmesi
- Ögünlerde ve ara ögünlerde hedef kan glukozu düzeyini sağlayacak, bireye uygun KH tüketim düzeylerinin belirlenmesi
- Beslenme alışkanlıklarına, medikal tedaviye uygun olan ana/ara ögün saatlerinin belirlenmesi ve örnek ögün planının diyabetli bireyle birlikte oluşturulması
- Egzersiz yapmasına engel yok ise bireye uygun egzersiz önerilerinin verilmesi.

İzlem

İlk vizit 2 hafta içinde, tedavi hedeflerine ulaşılincaya kadar 1-3 hafta aralıklarla, hedefe ulaşıldığında yılda 3-4 kez (her bir vizit süresi 45-90 dk.) Son yıllarda teletip ve internet tabanlı görüşmelerin de izlemde etkin olduğu gösterilmiştir.

5.4. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Etkinliği

- Diyabetli bireylere önerilecek standart bir beslenme planı yoktur, ögün planlamasını içeren beslenme tedavisi bireyselleştirilmelidir.
- Her diyabetli birey, kendi sağlık ekibi ile bireyselleştirilmiş bir beslenme eğitimine, kendi kendine yönetim ve tedavi planlamasına aktif olarak katılmalıdır. Eğitim sırasında bireylere suçu hissettiren yargılayıcı yaklaşımından çok olumlu ve cesaretlendiren tavır takınmak TBT'nin etkinliğini artıracaktır.
- Diyabetli tüm bireylere, tercihen diyabete özgü TBT verme konusunda bilgili ve deneyimli bir diyetisyen (mükemmese diyabet diyetisini) tarafından sağlanan, bireyselleştirilmiş TBT düzenlenmelidir.
- Diyetisyen tarafından sağlanan TBT, HbA1c düzeyini, Tip 1 diyabetlilerde %1.0-1.9, Tip 2 diyabetlilerde %0,3-2 oranında azaltmaktadır.

5.5. Diyabetli Yetişkinler İçin Beslenme Tedavisinin Hedefleri

- Makro besin ögesi, mikro besin ögesi veya tek bir besin üzerinde yoğunlaşmaktan daha çok, sağlıklı beslenme alışkanlıklarını geliştiren pratik beslenme önerilerini kişiselleştirerek vermek,
- Kişisel ve kültürel tercihlere, sağlık hakkındaki eğitim düzeyine, sağlıklı besinlere erişime, davranış değişiklikleri yapma isteğine, çabasına ve değişime engel olan nedenleri saptamaya yönelik bireysel beslenme planı oluşturmak,
- Genel sağlık durumunu iyileştirmek için sağlıklı beslenmeyi teşvik etmek ve desteklemek, besin çeşitliliğini vurgulayarak gerekli besin öğelerinin alınmasını sağlamak,
- Diyabetli bireyin yeme davranışını eleştirmeden, yemek yeme zevkini koruyarak ve aynı zamanda bilimsel kanıtlar doğrultusunda besinleri eklemek ya da çıkarmak,
- İdeal vücut ağırlığına erişmek ve devam ettirmek,
- Hedefleri bireye özgü olan glisemi, kan basıncı ve lipid düzeylerini sağlamak,

TIBBİ BESLENME ve EGZERSİZ

- Diyabet ve komplikasyonları geciktirmek ve önlemek.

5.6. Makro Besin Ögesi Dağılımı, Beslenme Modelleri ve Öğün Planlaması

Kanıtlar, diyabetli bireylerin beslenmesinde günlük enerji alımının makro besin öğelerinden sağlanan oranları ile ilişkili ideal oranlar olmadığını göstermiştir. Bu nedenle enerji gereksiniminin makro besin öğelerinden karşılanma oranları diyabetli bireyin mevcut beslenme alışkanlıklarını, bireysel tercihlerini belirleyen durumlar (gelenek, kültür, din, sağlık inançları, sağlığı için hedefleri, ekonomik durumu) ve metabolik hedefler değerlendirilerek planlanmalı ve bireye özgü beslenme modeli oluşturulmalıdır.

Sağlıklı beslenme modelinin oluşturulmasında belirli bir besin ögesi üzerine odaklanmak yerine besinin besleyici değeri ve besin kalitesi göz önüne alınmalıdır. Akdeniz tipi beslenme modeli, hipertansiyonu durdurmaya yönelik beslenme yaklaşımı, bitkisel bazlı diyetler gibi birçok diyet modeli sağlıklı beslenme modeli kapsamında tanımlanmakla birlikte bireye özgü beslenme tedavisi bireyin tercihlerine, gereksinimlerine ve hedeflerine dayalı olarak planlanmalıdır.

Diyabetli çocuklar ve yetişkinler, ilave şeker, yağ ve sodyum içeren rafine karbonhidrat alımını en aza indirmeye ve bunun yerine sebzelerden, baklagillerden, meyvelerden, süt ürünlerinden (süt ve yoğurt) veya güçlendirilmiş süt ürünü olmayan alternatiflerden ve tam tahıllardan gelen karbonhidratlara odaklanmaya teşvik edilmelidir. Tuz veya tuz içeren yemekler yerine, yiyecekleri lezzetlendirmek için fesleğen, rezene, nane, maydanoz, biberiye, kekik ve diğer baharatların (örneğin tarçın, zencefil, karabiber ve zerdeçal) kullanımı teşvik edilmelidir.

Sağlık ekibindeki her üyenin, diyabetli bireylere verilen beslenme tedavisinin ilkeleri konusunda bilgili olması ve önerilerin uygulanmasını desteklemesi önemlidir.

Diyabetli olan ve olmayan popülasyonların sağlığının geliştirilmesinde temel olan öneriler, sağlıklı beslenme alışkanlıklarını sağlayacak bireysel yaşam tarzı değişikliği önerileridir. Tip 1 diyabetliler için tercih edilmesi önerilen bir beslenme modeli yoktur. Düşük KH'lı diyetlerin Tip 2 diyabeti veya prediyabetli bireylerde kısa süreli uygulanmasının

glisemi regülasyonu, plazma lipid düzeyleri ve vücut ağırlığı açısından diyabetik gebe yönetiminde olumlu etki gösterdiği bildirilmekle birlikte, uzun dönemde etkisini gösteren çalışmalar yetersizdir ve bu tür diyetlerin hastalar tarafından uzun dönemde sürdürülebilirliği de zordur. Gebe ve emzikli kadınlar, yeme davranış bozukluğu riski veya böbrek hastalığı olan bireyler için düşük KH'lı diyetler uygun değildir. Ayrıca ketoasidoz riski oluşturma potansiyeli nedeniyle sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri kullanan diyabetli bireylere önerilmemelidir.

Henüz kanıt düzeyinde öneriler arasında yer almayan ketojenik, çok düşük ve düşük KH'lı yüksek proteinli, düşük yağlı vb. diyet modelleri, kısa vadede sağlayacağı olası faydalarının yanında besin ögesi ve besin grubunun yetersiz alımına bağlı olarak uzun vadede getireceği muhtemel sağlık riskleri nedeniyle önerilmemelidir. Tedavide amacın iyileştirmek ancak zarar vermemek olduğu unutulmamalıdır.

Aralıklı oruç, üç ana kısıtlı beslenme biçimini kapsayan bir şemsiye terimidir. Aralıklı oruç, alternatif gün orucu (alternatif günlerde 500-600 kalorilik enerji kısıtlaması), 5:2 diyeti (ardışık veya ardışık olmayan günlerde 500-600 kalorilik enerji kısıtlaması, diğer beş günde normal alım) ve zaman kısıtlı beslenmeyi (16:8-20:4 saatlik zaman penceresine dayalı günlük kalori kısıtlaması) içerir. Her biri, sürekli kalori kısıtlamasıyla karşılaşıldığında kilo kaybında önemli bir fark olmaksızın kısa sürelerde (8-12 hafta) hafif ila orta düzeyde kilo kaybı (başlangıç değerine göre %3-8 kayıp) sağlar. 2024'te yapılan sistematik bir inceleme ve randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde, 2-52 hafta süren çalışmalarla en yaygın oruç tipleri incelenmiştir. Aralıklı kalori kısıtlamasının bel çevresi ve yağsız kütleye küçük ama önemli azalmalar sağladığı, ancak bunun dışında sürekli kalori kısıtlama diyetlerinden üstün olmadığı sonucuna varılmıştır. Genel olarak, zaman kısıtlı beslenme veya yeme penceresini kısaltma herhangi bir yeme düzenine uyarlanabilir. Tip 2 diyabetli yetişkinler için doktor gözetiminde uygun olan beslenme tipi önerilmelidir. İnsülin ve/veya sekretagog kullanan diyabetli kişiler oruç döneminde tıbbi olarak izlenmelidir. Aralıklı oruç ve zaman kısıtlı beslenme, basitleştirme nedeniyle, pratik yeme yönetimi araçları arayan diyabetli kişiler için yararlı stratejiler olabilir.

Krononütrisyon, gıda alımının zamanlamasının metabolik sağlığı nasıl etkilediğine dair anlayışı artırmayı amaçlayan yeni bir beslenme ve biyoloji

TIBBİ BESLENME ve EGZERSİZ

alt uzmanlık alanıdır. Bu gelişen araştırma alanı şu anda kesin kanıtlardan yoksundur, ancak gelecekte çalışmalar yapılması beklenmektedir.

5.7. Ağırlık Yönetimi

Tip 2 diyabetyönden yüksek riskli bireylerde, vücut ağırlığında 6 ay içinde %10 azalma sağlayacak, vücut ağırlığında sağlanan azalmayı koruyacak, haftada en az 150 dk. 700 kcal/gün enerji harcaması sağlayacak düzenli fiziksel aktiviteyle birlikte enerji alımını azaltacak şekilde yaşam tarzı değişikliklerini oluşturmaya hedefleyen yapısallaştırılmış programlarla diyabet gelişme riski azaltabilir.

Enerji alımını azaltma girişimleri, Tip 2 Diyabetli erişkinlerde HbA1c'de %0,3-%2,0 oranında azalmaya yol açtığı gibi ilaç dozlarında ve yaşam kalitesinde de iyileşme sağlamaktadır.

Tip 2 diyabetli obezlerde glisemik kontrol, kan lipid parametreleri ve kan basıncında olumlu sonuçlar elde etmek için vücut ağırlığında 6 ayda en az %5 oranında azalma yeterli olmakla birlikte bu oranın %10 olması ve gerekli durumlarda ağırlık kaybının hedefler doğrultusunda sürekliliğinin sağlanması en uygunudur. Günlük enerji alımından 500-750 kcal azaltmak vücut ağırlığında ayda 2-3 kg azalma sağlar.

5.8. Beslenme Tedavisi Önerileri

Karbonhidrat

Diyabetli bireylerde KH alımını azaltmasının glisemik kontrolü kolaylaştırdığını gösteren birçok kanıt mevcuttur. Karbonhidratlar 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'in altında tutan düşük KH'lı diyetler önerilmez. KH alımı gebelerde minimum 175 g/gün, emziren annelerde ise 210 g/gün olmalıdır. Glisemik hedeflere ulaşamayan veya glukoz-düşürücü ilaç sayısını azaltmanın öncelikli hedef olduğu kişilerde KH alımının 130 g altına düşmeden azaltılması diğer bir ifade ile enerji alımının en az %45'ini karşılayacak şekilde azaltılması iyi bir seçenek olabilir.

KH alımının postprandiyal glukoz kontrolünü sağlanmasındaki önemi bilinmekte birlikte, diyabetlilerde KH alımının ideal oranını araştıran çalışmalar net bir sonuç vermemektedir. KH'ler için kabul edilebilir alım oranı GEG'nin %45-60'ıdır. Bazı çalışmalarda, tüketilen KH'lı besinlerin

glisemik yükünün düşürülmesi ile HbA1c'nin %0,2 ile 0,5 oranında azaldığı bildirilmiştir.

Günlük enerji alımının <%26'sını KH'den karşılayan diyetler çok düşük KH'lı diyetler, %26-45'inı KH'den karşılayan diyetler düşük KH'lı diyetler olarak tanımlanmaktadır.

Düşük ve çok düşük KH'lı diyetlerin metabolik kontrol ve vücut ağırlığı yönetimi üzerinde olumlu etkileri olduğu ancak sürdürülebilir olmadığı bildirilmektedir. Alışılış olan makro besin ögesi alımında yapılan değişikler 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 ögün planını bireyselleştirmektir. Bu nedenle önerilen yaklaşım basit, sade, uygulanabilir ve sürdürülebilir olmalıdır. Çok düşük KH'lı diyetler, vitamin, mineral, posa ve enerji kaynağı olan çok fazla sayıda besinin tüketimini sınırlandırdığı için önerilmez.

Gerek diyabetli gerekse diyabetli olmayan herkesin, rafine KH ve şeker alımını azaltmaları ve bunun yerine sebze, kuru baklagıl, meyve, süt ürünleri (süt ve yoğurt) ve tam tahıllardan gelen KH alımına odaklanması teşvik edilir.

Şekerle tatlandırılmış içeceklerin ve "az yağlı" veya "yağsız" olduğu belirtilmiş olsa da şeker ilaveli, yüksek oranda rafine edilmiş gıda ürünlerinin tüketilmesi önerilmez.

Kısa ve hızlı etkili insülin kullanan Tip 1 veya Tip 2 Diyabetlilere, besinlerle aldığı KH ile insülin arasındaki ilişki bireye özgү besin tüketim kayıtları ve glisemik yanıtlar ilişkilendirilerek açıklanmalı, yoğun ve devamlı eğitim sağlanmalıdır.

Ögün planlamasında KH sayımı kullanabilecek bireylere aşamalı KH sayımı eğitimi verilmeli, uygulamalar ve hedefler kontrol edilmelidir.

Diyabetli bireyin besin ögesi alımına göre insülin doz ayarını yapabilmesi için gerekli bilgiye sahip olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Karışım insülin kullanan Tip 2 Diyabetli bireyler için günden güne ve öğünden öğüne değişmeyen sabit KH alımının önemi vurgulanmalıdır.

TIBBİ BESLENME ve EGZERSİZ

Bazı yaşlı bireyler, bilişsel işlev bozukluğu olanlar, sağlık okuryazarlığı olmayanlar, KH sayımı için gerekli aritmetik bilgisinden yoksun veya uygulama becerisi yetersiz olan diyabetli bireyler için porsiyon kontrolü ve sağlıklı besin tercihlerini vurgulayan basit bir ögün planı yaklaşımı (tabak modeli gibi) daha uygundur.

Protein

Genel toplumda günlük enerjinin %15-20'sinin proteinlerden karşılanması önerilmektedir. Renal fonksiyonlar normal ise diyabetli bireylerde bu öneriyi modifiye etmeye gerek yoktur. Diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde günlük protein alımının yüksek olmaması sağlanmalı, 0,8 g/kg/günle sınırlanmalıdır. Ancak protein alımının daha fazla azaltılması (<0,8 g/kg/gün); glukoz kontrolü, eGFR hızının azalması veya KV risk faktörleri üzerine ek yarar sağlamayacağı için önerilmemektedir. Tip 2 diyabetli bireylerde proteinlerin alımı, kan glukoz düzeyini artırmaksızın insülin yanıtını artırabilir. Bu nedenle, protein içeren KH'lı besinler, akut hipoglisemide veya gece hipoglisemilerinin tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.

Kilo vermemi 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 glisemiyi iyileştirebilir. Bu faydalı etkilerin uzun dönem de devam ettiği saptanmamıştır. Ayrıca, protein alımında artış olması doymuş yağı almında da artışa yol açmaktadır.

Yağlar

Günlük enerji gereksiniminin %20-35'inin yağlardan karşılanması önerilmektedir. Doymuş yağı alımı günlük enerjinin %7-8'i olacak şekilde sınırlanmalıdır. 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).

Haftada iki veya daha fazla porsiyon balık, omega-3 (n-3) çoklu doymamış yağı asitleri saqlar ve bu miktarda tüketim önerilmelidir. omega-3 gıda takviyelerinin rutin kullanımının yararlı olduğunu dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Mikro Besin Öğeleri ve Takviyesi

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.

Metformin kullanımında, B12 vitamin eksikliği olabilir. Vitamin E, C gibi antioksidanların rutin takviyesi önerilmez. Beta karotenin akciğer kanseri ve kardiyovasküler mortalite risk artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Diyabetli hastalarında kan şekeri regülasyonunu sağlamak amacıyla tarçın, zerdeçal, D vitamini, krom gibi bitkisel desteklerin ve mikro besin öğelerinin rutin kullanımının önerilmesini destekleyen kanıtlar yetersizdir.

Selenyum, çinko, magnezyum, omega -3, karnitin gıda takviyelerinin diyabetik bireylerde kullanımı ile ilgili yetersiz kanıt mevcuttur.

Alkol

Diyabetli bireylere alkol alımı önerilmez. Alkol alımı hipoglisemiye ve vücut ağırlığında artışa yol açabilmektedir. Diyabetli bireyler bu riskler konusunda eğitilmeli, potansiyel riskleri en aza indirmek için alkol alımından sonra sık sık kan glukoz izlemi yapmaları önerilmelidir. Alkol alımı glisemik kontrolü kötü, hipoglisemi riski yüksek veya kontrollsüz diyabetli bireylerde çeşitli (ağır hipoglisemi, ketoza, 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 sınırlandırmalıdır. 1 birim 330 ml bira, 150 ml/1 kadeh şarap eşdeğeridir. Özellikle İnsülin veya insülin sekrete eden ilaç kullanan bireylerde nocturnal hipoglisemi riskinin azaltılması için alkollün besinlerle birlikte alınması önerilmektedir.

Besleyici Değeri Olmayan Tatlandırıcılar

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 kalorili ve obeziteli bireylerde kilo kaybı sağlamak veya diyabeti önlemek amacıyla kullanım endikasyonları bulunmamaktadır. Fruktoz içeren tatlandırıcılar fazla miktarda kullanıldığında hipertrigliseridemiye neden olabilir. Mannitol

TIBBİ BESLENME ve EGZERSİZ

ve sorbitol gibi tatlandırıcılar özellikle çocukların diyetareye neden olabilir. Aspartam türevleri fenilketonürüli çocukların hastalığı alevlendirebilir. Şeker alkoller ve besin değeri olmayan tatlandırıcıların, FDA tarafından kullanımı onaylanmış sınırlar içinde tüketilmeleri önerilmektedir.

5.9. Gestasyonel Diyabetli ve Diyabetli Gebelerde Tıbbi Beslenme Tedavisi Planlaması

Genel Değerlendirme

- Gebelikte obezitenin spesifik riskleri nedeniyle gebe olmayı planlayan diyabetli kadınların obezitenin önlenmesi ve tedavisi için diyetisyene sevki önerilir,
- Besin tüketimindeki yeterlilik, sağlıklı beslenme alışkanlıkları,
- Gebelik öncesi ağırlık ve gebelik için uygun olan ağırlık artışı,
- Fiziksel aktivite düzeyi (aktivite tipi, yapıldığı zaman, süresi),
- Vitamin, mineral desteği alma durumu,
- Mevcut medikal tedavisi,
- Karbonhidrat kullanımını uygulayabilme kapasitesi değerlendirilir.

TBT Hedeflerinin Belirlenmesi

- Besin öğesi gereksinimini sağlayan sağlıklı beslenme planlaması,
- Bireysel karbonhidrat alımının planlanması,
- Gebelik süresince uygun ağırlık artışının belirlenmesi,
- Evde glukoz kontrolünde hedef sınırların belirlenmesi,
- Kan glukoz kontrolü ve öğün planı arasındaki etkileşimin açıklanması.

TBT Prensipleri

- Karbonhidrat: GEG'nin %45-55'i
- Düşük glisemik indeksli besin tüketimi
- Protein: GEG'nin %15-20'si
- Yağ: GEG'nin%25-35'i
- Doymuş yağ: GEG'nin \leq %10'u

Tedavi ve Eğitim Planlaması

- Anne ve fetusun sağlığı için uygun besin çeşitliliği ve besin seçiminin belirlenmesi,

- Beslenme alışkanlıklarına varsa medikal tedaviye göre ana ve ara öğün zamanlarının belirlenmesi,
- KH içeren besinler ve kan glukozu arasındaki ilişkinin açıklanması,
- Öğünlerde ve ara öğünlerde hedef kan glukoz düzeyini sağlayacak KH tüketim düzeylerinin belirlenmesi,
- Uygun gece öğünününün planlanması,
- Gebelik öncesi aktivite düzeyine bağlı olarak fiziksel aktivite planlanması yapılır.
- Alkol ve sigara kullanımı önerilmez.

İzlem

- Evde glukoz ölçüm sonuçlarının, besin tüketim kayıtlarının 3 gün içinde değerlendirilmesi,
- Diyetisyenle 1-2 haftalık aralıklarla görüşme ya da iletişim.

5.10. Bazal/Bolus İnsülin veya İnsülin Pompası Kullanan Diyabetlilerde Karbonhidrat Sayım Tekniği

KH sayımı üç aşamalı bir öğün planlama yöntemidir. KH sayımı eğitiminde 3. Aşamaya ilerleyen diyabetli birey için K/I oranı saptanır ve hangi durumlarda nasıl kullanılacağı öğretilir. Uygulamalar düzenli aralıklarla kontrol edilir. Vücut ağırlığında artma, hipoglisemi varlığı veya hipoglisemi sıklığında artma var ise her üç aşama ile ilgili uygulamalar değerlendirilir gerekirse K/I oranı yeniden hesaplanır.

Karbonhidrat/insülin oranının saptanması için;

- Bazal ve bolus dozu ile toplam KH alımı ve KH'lerin öğünlere dağılımı bireyin gereksinimlerine uygun olmalıdır.
- 1 hafta süresince besin tüketimi, öğünlerde ve ara öğünlerde tüketilen KH miktarı, belirlenen öğünlerin preprandial ve postprandial kan glukozu ölçüm sonuçları, insülin tedavisini uygulama zamanı ve dozu düzenli olarak eksiksiz kaydedilmelidir.
- Besin tüketim kayıtları değerlendirildiğinde, ana ve ara öğünlerde önerilen miktarda KH tüketimi sağlanmış olmalıdır.
- Öğün öncesi ve öğünden sonraki 2. saat kan glukoz ölçümleri hedeflenen düzeylerde olmalıdır.

TIBBİ BESLENME ve EGZERSİZ

Karbonhidrat-İnsülin Oranı⁽¹⁾

- A veya B seçeneğine göre hesaplanır.
- A- Öğünde tüketilen karbonhidrat miktarı (g)/Öğün için uygulanan insülin dozu = K/I oranı⁽²⁾
- B- 500/toplam insülin dozu = Karbonhidrat (g)/1 ünite insülin⁽³⁾

Karbonhidrat Sayımının İlkeleri

- KH'ler kan glukoz düzeyini belirleyen başlıca besin ögesidir.
- Öğün planlaması sadece besinlerdeki KH içeriğine odaklı olmamalı, protein ve yağ alımının kan glukozu üzerindeki etkisi ayrıca vurgulanmalıdır.
- Her bir diyabetli birey için bireysel KH gereksinimi belirlenir. Bireyin beslenme alışkanlıkları ile insülinin etkisinin başlangıcı, pik etkisi ve etki süresi dikkate alınarak belirlenen toplam KH miktarı öğün ve ara öğünlere dağıtıılır.
- 15 g KH, 1 KH seçeneğidir.
- 1 KH seçeneği, değişim listelerindeki besinlerin pratik olarak bir servis ölçüsünden sağlanır.
- Öğünlerde dengeli KH alımı kan glukoz kontrolünü destekler. Besin seçiminde esneklik sağlar.

⁽¹⁾ K/I oranı öğün veya ara öğünlere bolus insülin gereksiniminin belirlenmesini sağlar. Hasta karbohidrat sayımını bilmeli; bilgisi, besin modelleri, besin etiketleri ve besin tüketim günlüğü ile değerlendirilmelidir.

⁽²⁾ Örnek 1: Sabah kahvaltısı için uygulanan insülin 5 ünite, tüketilen karbohidrat miktarı 45 g ise $45/5=9$ K/I. Her 9 g karbohidrat tüketimi için 1 ünite insülin uygulanır.

⁽³⁾ Örnek 2: Toplam insülin dozu 50 ünite; $500/50=10$ g karbohidrat/1 ünite insülin. Her 10 g karbohidrat tüketimi için 1 ünite insülin uygulanır.

⁽⁴⁾ Örnek 3: 1 dilim (25 g) ekmek=15 g karbonhidrat, orta boy muz=15 g karbonhidrat, 1 büyük boy su bardağı süt=15 g karbonhidrat.

Uygulama

Her bir ana öğün için K/I oranı belirlenmiş olan diyabetli birey, öğünde alması gereken KH miktarında azalma veya artırma yapması gerektiği

koşullarda (özel günler, kutlamalar, hastalık/iştahsızlık gibi) o öğün için belirlediği KH miktarına (g) göre K/I oranından yararlanarak kısa/hızlı etkili insülin dozunu hesaplar ve o öğün için insülin dozunda düzeltme planları.

İnsülin Duyarlılık (Düzeltme) Faktörü (IDF)

İnsülin Diyabet Faktörü, 1 ünite kısa regüler veya hızlı etkili analog insülinin kan glukozu düzeyini ne kadar azaltacağını belirler. IDF'nin hesaplanması için diyabetli bireyin K/I oranını kullanarak açlık, preprandial ve postprandial kan glukoz düzeyini kontrol altına aldığına emin olmak gerekmektedir. Kan glukoz kontrolü sağlanmadan aşağıdaki formüllerle IDF'yi hesaplamak ve diyabetli bireye eğitim vermek glisemik kontrolü kötüleştirebilir.

IDF hesaplandıktan sonra uygulamalar besin tüketim günlüğü ve kan glukoz ölçüm sonuçlarıyla birlikte kontrol edilmelidir.

İnsülin Duyarlılık Faktörü

(kısa etkili regüler insülin kullanımında) = $1.500/\text{toplam insülin dozu}$

Örnek 1: Günlük total 50 ünite kısa etkili regüler insülin kullanan hasta için
IDF: $1.500/50 = 30$

İnsülin Duyarlılık Faktörü

(hızlı etkili analog insülin kullanımında) = $1.800/\text{toplam insülin dozu}$

Örnek 2: Günlük total 50 ünite kısa etkili analog insülin kullanan hasta için
IDF: $1.800/50 = 36$

İnsülin Düzeltme Dozu Hesaplanması

Bulunan Kan Glukozu -120/İnsülin Duyarlılık Faktörü

Örnek 3: Öğün öncesi kan glukozu 270 mg/dl ve hedef kan glukozu 120 mg/dl hedeflenen ve IDF: 30 hesaplanan diyabetlide insülin düzeltme dozu $(270-120)/30=5$ ünite olarak hesaplanır ve öğün eklenir.

Bazal/Bolus İnsülin veya İnsülin Pompası Kullanan Diyabetlilerde Öğünlerde İnsülin Doz Ayarı

Öğün Öncesi İnsülin Dozu Hesaplanması = KH Oranına göre Hesaplanan İnsülin + Dozu İnsülin Düzeltme Dozu

TIBBİ BESLENME ve EGZERSİZ

IDF Hesaplamasında Örnekler

Toplam Günlük İnsülin Dozu (Ü)	1 Ü hızlı etkili analog insülinin azaltacağı kan glukozu 1.800 kuralı	1 Ü kısa etkili insülinin azaltacağı kan glukozu 1.500 kuralı
30	60 mg/dl	50 mg/dl
40	45 mg/dl	38 mg/dl
50	36 mg/dl	30 mg/dl
60	30 mg/dl	25 mg/dl
70	26 mg/dl	21 mg/dl
80	23 mg/dl	19 mg/dl
90	20 mg/dl	17 mg/dl
100	18 mg/dl	15 mg/dl

5.11. Egzersizin Önemi

- Düzenli egzersiz kan glukoz kontrolünü iyileştirir.
- İnsülin direncinin azalmasına ve ağırlık kontrolüne katkıda bulunur.
- İnsülin duyarlığını artırarak tedavide kullanılan insülin ihtiyacını azaltır.
- Kardiyovasküler risk faktörlerini azaltır.
- Yüksek riskli kişilerde Tip 2 DM gelişimini önler.

5.12. Egzersiz Öncesi Tibbi Değerlendirme

- Yaş
- Daha önceki fiziksel aktivite düzeyi
- Glisemik kontrol durumu ve HbA1c düzeyi
- Fundoskopik tetkik
- Nörolojik ve lokomotor sistem muayenesi
- Kardiyovasküler inceleme (bkz. Bölüm 8-6)
- Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi
- Diyabetik ayak muayenesi

5.13. Diyabette Aktif Egzersiz Kontrendikasyonları

- Hipoglisemi ve hiperglisemi ($<80 \text{ mg/dl}$, $>250 \text{ mg/dl}$)
- Ketonemi

- Nöropati sonucu duyu kaybı, otonom nöropati
- Kontrolsüz KVH ve/veya hipertansiyon
- Ortostatik hipotansiyon
- Proliferatif retinopati
- Ayak Ülserleri, Charcot ayağı
- Hipoglisemiyi algılayamama
- Tek başına yapılan tehlikeli sporlar (dalma, uçma vb.)

5.14. Egzersizin Zamanlaması

- Sabah erken saatte, aç ya da yemekten hemen sonra yapılmamalıdır.
- En iyisi ana öğünden 1-2 saat sonra yapmaktır.
- KVH riskiyüksek olan olgularda stres hormonlarının yüksek olduğu sabah saatlerinde yapılan egzersiz miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, hipertansif kriz gibi olayları tetikleyebilir.
- İnsülin etkisinin pik yaptığı saatlerde egzersizden sakınılmalı, uygun glukoz değerleri olmadıkça egzersiz yapılmamalıdır.
- Egzersizden önce kan glukozu <100 mg/dl ise 15 g karbonhidrat alınmalıdır.
- Kan glukozu ≥ 250 mg/dl ve keton pozitif ise keton normalleşinceye kadar egzersiz ertelenmelidir.
- İnsülin kullananlar hızlı emilime yol açacağı için egzersizde aktif olan bölgeye insülin yapmamalıdır.
- 5.15. Diyabette Egzersiz Uygulamasının İlkeleri
- Kişinin diyabetik olduğunu belirten kimlik görünür bir şekilde bulundurulmalıdır.
- İnsülin ve insülin salgılatıcıları kullananlarda egzersiz öncesi ve sonrası hipoglisemiyi önlemek için kan glukoz takibi gereklidir.
- Hasta, yanında glukoz tabletleri ya da şeker taşımalıdır.
- Egzersiz sırasında kan glukoz takibine göre her 30-60 dakikada bir tekrar 15-30 g karbohidrat alınması gerekebilir.
- Egzersiz türü ve şiddetine göre egzersiz öncesi bolus insülin dozunun %25-75 oranında azaltılması gerekebilir.

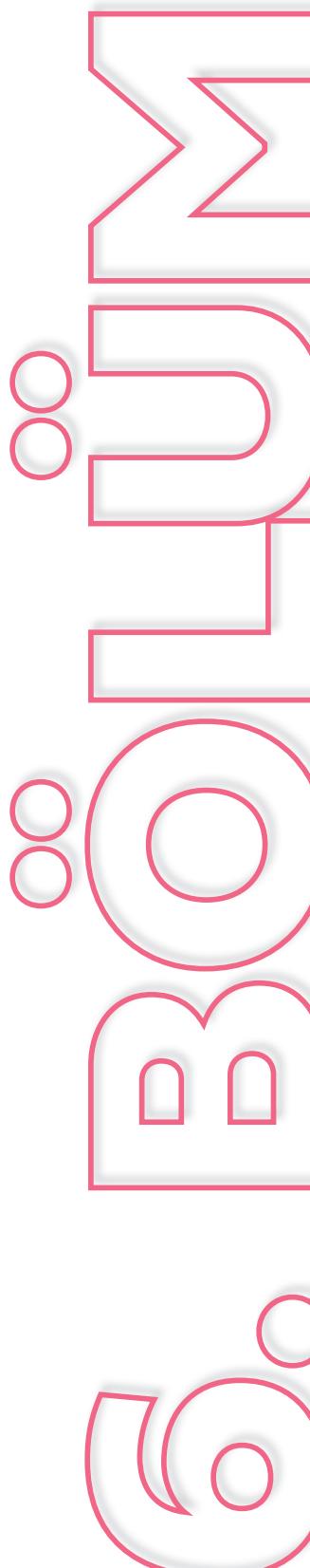
TIBBİ BESLENME ve EGZERSİZ

- Egzersize bağlı hipoglisemi riski 24 saat sürebilir. Bu durumun önlenmesi için, gece yapılan basal insülin dozunu %20 oranında azaltmak gerekebilir.
- Aşırı yorgunluk ya da baş dönmesi, göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi bulgular varsa egzersiz hemen sonlandırılmalıdır.
- Egzersiz sırasında yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır.

5.16. Performans Kılavuzu

- Aktivite bireyselleştirilmelidir.
- İki ardışık günden daha fazla ara vermemek şartı ile haftanın en az 3 günü, haftalık 150 dk. veya üstünde orta-yüksek şiddette aerobik egzersiz önerilir (tempolu yürüme, koşma, yüzme gibi.).
- Maksimum kalp hızı (220 hasta yaşı) %50-70'i olacak şekilde belirlense de riskli diyabetli olgularda egzersiz stres testi ile maksimum kalp hızı belirlenmelidir.
- Ardışık olmayan günlerde olacak şekilde haftanın 2-3 günü bir yükle karşı ya da ağırlıklarla yapılan direnç egzersizleri egzersiz programına eklenmelidir.
- Özellikle yaşlı bireylere esnekliği ve kas kuvvetini arttırmak için germe ve denge egzersizleri (yoga, tai-chi, pilates vb.) haftanın 2-3 günü önerilir.
- Sürdürülebilirlik çok önemli olduğundan her fırsatta düzenli egzersiz yapması konusunda hastalar teşvik edilmelidir.
- Hiperglisemi üzerindeki faydasından dolayı hastaların uzun süre oturmamaları her 30 dakikada bir hareket etmeleri önerilir.
- Hipoglisemi riski göz önünde bulundurularak, insülin kullananlar dağa tırmanma, su altı dalışı gibi tek başına yapılacak tehlikeli aktivitelerden sakınmalıdır.

DİYABETİN AKUT KOMPLİKAS- YONLARI



DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

6.1. Mutlak İnsülin Eksikliği ile Ortaya Çıkan Diyabetik Ketoasidoz Durumları

- Tip 1 DM'nin başlangıç dönemi,
- Yetersiz insülin kullanımı ya da insülin enjeksiyonlarının atlanması,
- Yanlış ölçüm ya da insülin dozunun azaltılması,
- İnsülin pompası kullanırken kateter tıkanıklığı, kateter kırılması vb. teknik sorunlar,
- Sürekli aynı yere insülin yapılmasına bağlı lokal komplikasyonlar.

6.2. Görece İnsülin Eksikliği

İnsülin gereksiniminde artış

- Enfeksiyonlar
- Travma, yanık
- Akut miyokard enfarktüsü
- Serebrovasküler olay
- Emosyonel stres
- Genel anestezi gerektiren cerrahi müdahale
- Gebelik 3. trimester
- Gastrointestinal kanama
- Pankreatit
- Pulmoner emboli

İlaç ve Endokrin Nedenler

- Steroid kullanımı, Cushing sendromu
- Hipertiroidizm
- Feokromasitoma
- Akromegali
- SGLT2 inhibitörleri
- Tiazid grubu diüretikler

DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

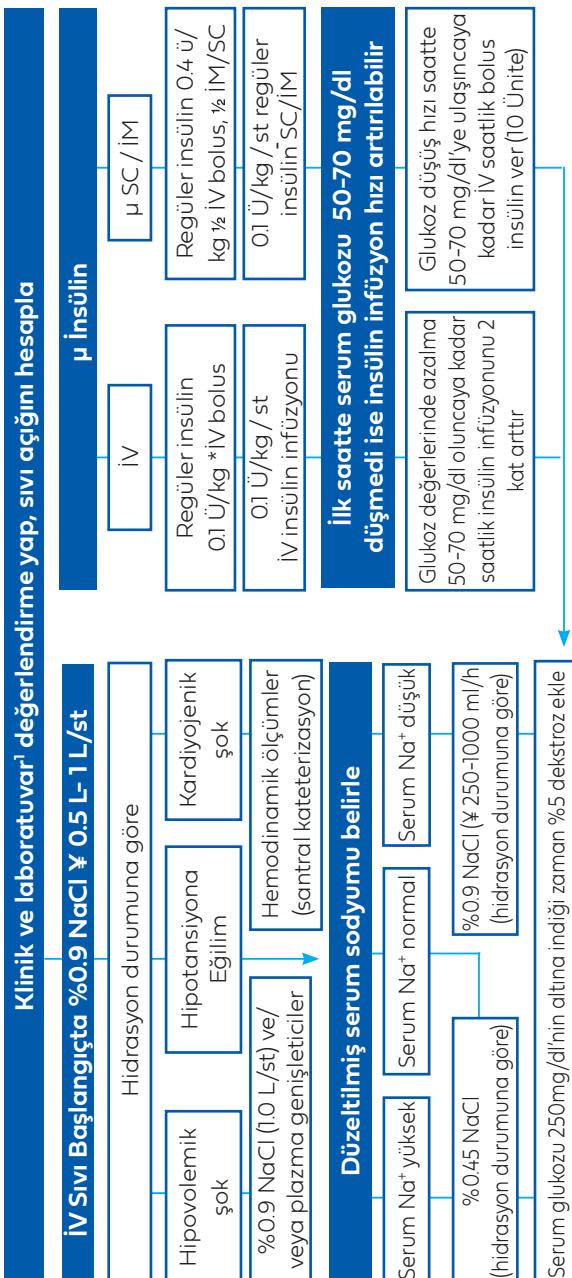
6.3.

Diyabetik Ketoasidoz			
↓	↓		
Klinik Bulgular		Laboratuvar	
<ul style="list-style-type: none"> • Poliüri, polidipsi • Karın ağrısı, bulantı, kusma • Somnolans ve/veya coma • Dehidratasyon • Hiperpne: Kussmaul solunum, nefeste aseton kokusu • Halsizlik ve iştahsızlık • Genellikle sıcak, kuru cilt • Taşikardi ve çarpıntı hissi 			<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglisemi (kan glukozu $>200 \text{ mg/dl}$) • Ketonemi ($>3 \text{ mmol/L}$) veya ketonüri (++ veya daha yüksek) • Asidoz (venöz pH $<7,30$ ve/veya plazma $\text{HCO}_3 <15 \text{ mEq/L}$) <p>Tanı için yukarıdaki her 3 kriterin karşılanması gereklidir (*SGLT2-İ kullanımı sırasında DKA öglisemik seyredebilir, glukoz $<200 \text{ mg/dl}$ ve ketonemi)</p>
Diyabetik Ketoasidozda Genel Tedavi Prensipleri Ayrıntılı değerlendirme takip eden sayfalarda iki bölüm			
Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme			
↓	↓	↓	↓
İV Sıvı Tedavisi	İnsülin Tedavisi	Potasium	HCO_3 Gereksinimine Göre

DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

6.4.

Diyabetik Ketoasisidozda Tedavi Prensipleri (Birinci Bölüm)



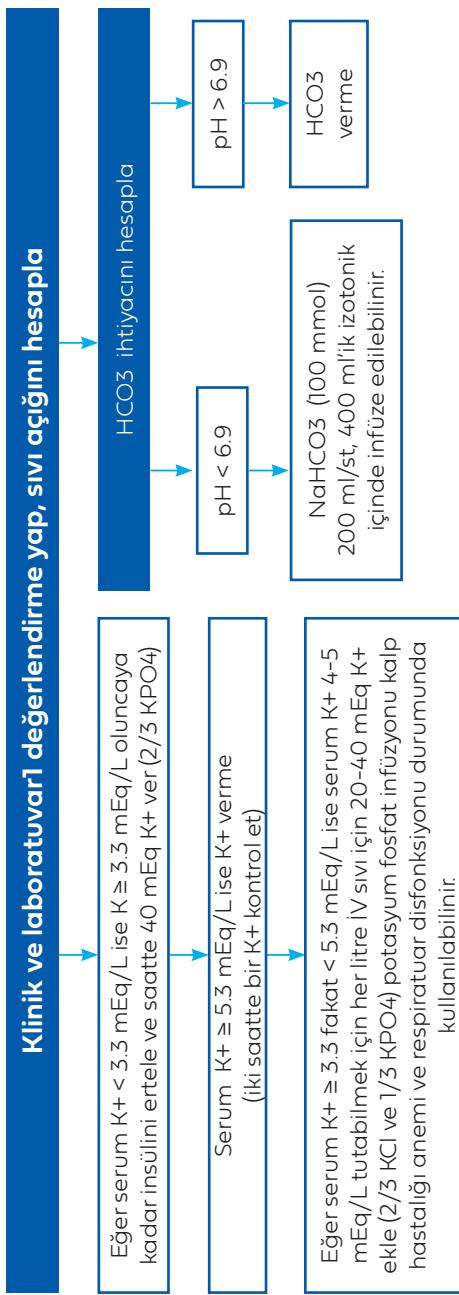
Glukoz stabileşinceye kadar her 2-4 saatte bir keton, venöz kan gazı, elektrolitler, BUN, kreatinin, kontrol et. Hasta yiyebildiğinde şu üç kriterden ikisi sağlanlığında ($\text{HCO}_3 > 15$, $\text{pH} > 7.3$ ve anyon açığı < 12) sc insülin veya önceki tedavi rejiminin başlığını ve metabolik kontrolü değerlendir. Presipite eden faktörleri araştır. Yeni tanı diyabet ise insülin dozu 24 saatte IV infüzyon verilen miktarın %80'i olabileceği gibi kilosunun 0.5-0.8 ünite/kg/gün kullanılabilir.

Metabolik kontrol sağlanıncaya kadar serum glukozu 150-200 mg/dl arasında tutacak şekilde yeterli insülinle birlikte dekstroz infüzyonuna devam edilir

- (1) Anamnez, BUN, kreatinin, elektrolitter, kan gazları, idrar tahlili, gereklirse kültür, EKG ve akciğer grafisi
 * Sıvı yüklenmesi ve idrar çıkışının yeterlilik dikkate alınarak belirlenmesi gerekmektedir.
 ** Ciddi diyabetik ketoasisidoz vakalarında insülinin tedavisi IV yoldan, hafif ve orta diyabetik keto-asisdoz durumlarında IV IM, ya da SC tarzda insülin uygunlana bilinir
 * Bolus endikasyonu ve dozu hastanın vücut ağırlığına ve geliş kan şekerine göre değerlendirilir.

6.5.

Diyabetik Ketoasidozda Tedavi Prensipleri (İkinci Bölüm) (Kanıt düzeyi: C-D)



(1) Anamnez, BUN, kreatinin, elektrolyitter, kan gazları, idrar tahlili, gereklirse kültür, EKG ve akciğer grafisi
 ¥ İdrar çıkışlı ve potasyum değeri böbrek fonksiyonları ile birlikte kontrol edilmelidir.
 Düzeltilmiş Na+ değerleri: $\text{Düzeltilmiş Na}^+ = \text{ölçülen Na}^+ + 1.6 \times [\text{Plazma glukoz} - 100]/100]$.
 $\text{Bikarbonat (mEq/L)} = (15 \text{ mEq/L}) / (15 \text{ mEq/L} - \text{Hastanın plazma bikarbonat düzeyi, mEq/L}) \times 0.5 \times \text{Vücut ağırlığı (kg)}$

DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

6.6. Hiperglisemik Dehidratasyon Sendromu

(Hiperosmolar Hiperglisemik Durum)

Etiyoloji

- Tip 2 DM seyrinde (özellikle yaşlı) akut insülin ihtiyacının arttığı durumlar örneğin akut miyokart enfarktüsü, serebrovasküler olay,
- Antidepresanlar, antipsikotikler, diüretikler, propranolol, fenitoin, steroidler gibi ilaçların kullanımı,
- Akut organ yetmezlikleri,
- Enfeksiyonlar,
- Majör cerrahi, yanık ve travma,
- Gastrointestinal kanamalar,
- Akut pankreatit,
- Pulmoner emboli,
- Özellikle yaşlı ve bakımevlerinde izlenen Tip 2 DM seyrinde gelişen malnürtrisyon.

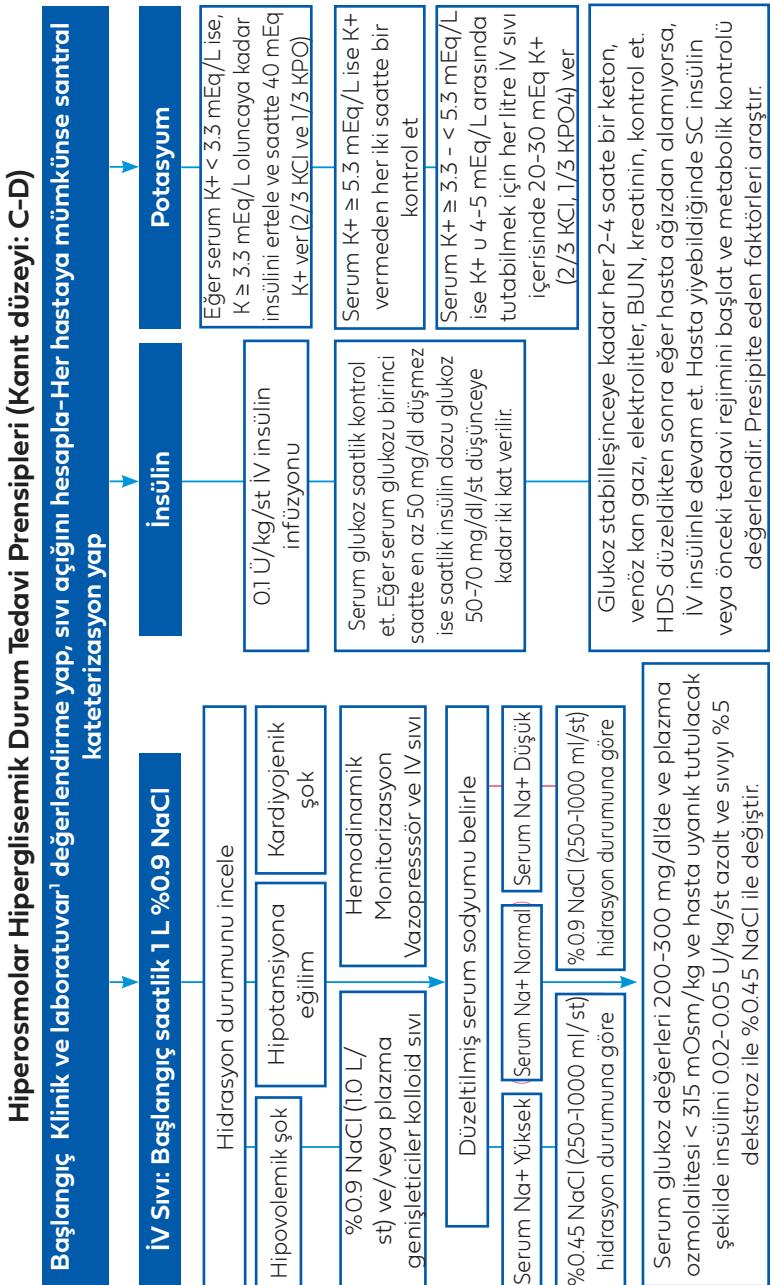
6.7. Bulgular

Poliüri, polidipsi, taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon, koma, fokal, jeneralize motor atak, hemiparezi gibi nörolojik semptomlar. ketoasidoza göre daha ileri yaşta, daha sık komorbiditeleri olan hasta gruplarında gözlenir. Dehidratasyon kliniği daha ağır ve mortalite riski yüksektir.

Laboratuvar

- Ciddi hiperglisemi $>500 \text{ mg/dl}$
- Hiperosmolarite $>320 \text{ mOsm/kg}$
- Ciddi dehidratasyon, azalmış turgor, tonus
- Ketonüri yok ya da eser miktarda
- pH $>7,3$
- $\text{HCO}_3 >18 \text{ mEq/L}$

6.8



DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

6.9. DKA ve HDS Tedavisi Sırasında Gelişebilecek Komplikasyonlar

- Hipokalemi ve hiperkalemi
- Aşırı insülin verilmesine bağlı hipoglisemi
- Beyin ödemi
- İzotonik NaCl'nin aşırı miktarda verilmesine bağlı olarak gelişen hiperkloremi ve geçici hiperkloremik asidoz
- Pulmoner ödem, pulmoner emboli, aspirasyon
- Hipokalsemi
- İnme
- Akut böbrek yetersizliği
- Erişkinin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS)
- Yaygın damar içi pihtlaşması (DIC) ve derin ven trombozu
- SK insüline başlanmadan İV insülin infüzyonunun kesilmesine bağlı hiperglisemi
- Rabdomiyoliz

6.10. Hipoglisemi (Kan Şekeri Düşüklüğü)

Hipoglisemi kan şekeri normalin altına düşmesi durumudur.

Nedenler

- İnsülin dozunun fazla yapılması,
- İnsülin uygulama zamanlamasında ve şeklinde hata yapılması,
- Hasta için uygunsuz insülin seçimi ve uygulaması,
- Yüksek doz oral antidiyabetik ilaç alımı,
- Öğün atlama ve yetersiz karbohidrat alımı,
- Aşırı egzersiz: yoğun fizik aktivite,
- Gastroparezi,
- İnsülin ihtiyacının azalması, duyarlılığının artışı,
- Glukoz kullanımının arttığı durumlar (aşırı egzersiz vb.),
- Hepatik glukoz üretiminin azalması (alkol alımı),
- Glukagon ve epinefrin cevabının yetersizliği,
- İnsülin klirensinde azalma (nefropati),
- Adrenal yetmezlik,
- Karaciğer hastalığı.

DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

6.11. Bulgu ve Belirtiler

- Hipogliseminin belirtileri kişiden kişiye değişebilir ve kan şekeri düşme hızına bağlı olarak farklılık gösterebilir.
- Adrenerjik semptomlar: Soğuk, nemli cilt, solukluk, halsizlik, tremor, çarpıntı, terleme, açlık hissi
- Nöroglukopenik semptomlar: Baş ağrısı, halsizlik, ruhsal değişiklikler, irritabilite, uyku hali, dikkatte azalma, davranış değişiklikleri, konvülsyon, koma.
- Hipoglisemi tanısı, kan şekeri ölçümü ile konulur. Kan şekeri düzeyinin 70 mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak kabul edilir. Ancak, bazı kişilerde belirtiler daha yüksek kan şekeri düzeylerinde de ortaya çıkabilir.

6.12. Hipoglisemi Sınıflandırması

Çeşitli sınıflandırma sistemleri olmakla birlikte ortak özellikleri diyabet seyrindeki hipogliseminin, eşik plazma glukoz değerine göre değil hipogliseminin klinik şiddetine göre ayırt edilmesidir. Hipoglisemiye yaklaşım da bu klinik sınıflamaya göre yapılmalıdır.

- Düzey 1 Hipoglisemi (Hafif Hipoglisemi):** Kan şekeri düzeyi 70-54 mg/dl arasında seyreder. Bu düzeydeki hipoglisemi genellikle hafif belirtilere neden olur ve kişinin kendi kendine tedavi edebileceği düzeydedir.
- Düzey 2 Hipoglisemi (Orta Şiddetli Hipoglisemi):** Kan şekeri düzeyi 54 mg/dl'nin altına düşer. Bu düzeydeki hipoglisemi, daha belirgin belirtilere neden olabilir ve kişinin yardıma ihtiyacı olabilir.
- Düzey 3 Hipoglisemi (Ağır Hipoglisemi):** Bilinç kaybı, nöbet veya koma gibi ciddi durumların eşlik ettiği ağır hipoglisemidir. Bu durumda acil tıbbi yardım gereklidir.

	Tanımlama
Minör (Hafif) Hipoglisemi	Hastanın kendi kendine fark edip düzeltebileceği hipoglisemi
Majör (Ciddi) Hipoglisemi	Başkasının yardımını gerektirecek şekilde bilişsel fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği hipoglisemi

6.13. Tedavi

Hipoglisemi tedavisi, belirtilerin şiddetine ve hastanın durumuna göre değişir.

DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

- Hafif hipoglisemi: Hastanın şuuru açıksa ve oral alabilecek durumda ise 15-20 gr karbohidrat (150-200 ml meyve suyu-tercihen elma suyu, üzüm suyu, vişne suyu, 4-5 adet kesme şeker veya 3-4 glukoz tablet) oral yolla alabilir. 15 dakika bekledikten sonra ölçülen kan şekeri ≤ 70 mg/dl ise ya da symptom-bulgular devam ediyorsa aynı uygulama tekrar edilir.

Kan şekeri >70 mg/dl ise ve symptom-bulgular düzeldi ise ana veya ara öğün zamanına 30 dakikadan fazla bir süre varsa 15 gr karbonhidrat içeren bir öğün önerilir.

- Orta şiddetli hipoglisemi: Hastanın bilinci kapalıysa veya şekerli içecekleri yutamıyorsa, glukagon hormonu enjeksiyonu yapılabilir. Glukagon, karaciğerin glukoz salgılamasını sağlayarak kan şekerini yükseltir.

Hastanın şuuru kapalı ise parenteral tedavi uygulanmalıdır.

Hastane koşullarında ise intravenözyoldan 20-25 gr glukoz (tercihan 40-50 ml %50 dekstroz veya 100-150 ml %20 dekstroz, eğer bunlar bulunamazsa 200-250 ml %10 dekstroz 10 dakikadan kısa sürede infüzyonla) uygulanır ve kan şekeri düzelinceye kadar devam edilir. Hastane koşullarında değil ise hasta yakınları tarafından 1 mg glukagon SK veya İM yolla uygulanabilir.

Önlenmesi

Hipoglisemiyi önlemek için dikkat edilmesi gereken durumlar:

- Diyabet ilaçlarını doktorun önerdiği dozda ve zamanda almak,
- Öğünleri düzenli olarak yemek ve yeterli miktarda karbonhidrat almak,
- Aşırı egzersizden kaçınmak veya egzersiz öncesinde ek karbonhidrat almak,
- Alkol tüketimini sınırlamak ve aç karnına alkol almamak,
- Kan şekerini düzenli olarak kontrol etmek,
- Hipoglisemi belirtilerini tanımak ve belirtiler ortaya çıktığında hemen müdahale etmek,
- Sürekli glukoz monitörizasyonu (SGM) kullanan diyabet hastaları, SGM cihazlarının uyarlarını dikkate almalı ve hipoglisemi gelişmeden önlem almalıdır.
- Hipoglisemi, diyabet tedavisinin önemli bir komplikasyonudur ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, hipoglisemiyi önlemek ve tedavi etmek büyük önem taşır.

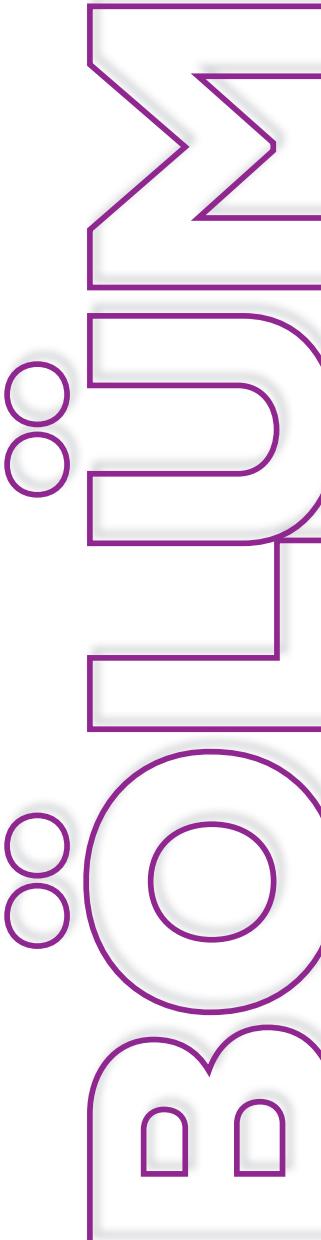
DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

- Hipoglisemi atakları, özellikle gece uyurken ortaya çıkarsa, ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu nedenle, gece hipoglisemisi riski olan hastaların yakından takip edilmesi ve gerekli önlemlerin alınması önemlidir.

Hipoglisemide hangi hastalar hastaneye yatmalı?

1. Yaşlı ve ek komorbiditesi olan hastalar.
2. Oral beslenmesi olmayan hastalar.
3. Acil cerrahi planlanan hastalar.
4. Kan şekeri takibi yapamayacak durumda olan hastalar (mental retardé, ağır psikolojik hastalık).
5. Sülfonilüre gibi ajanlar kullanıp hipogliseminin uzun sürmesinin olası olduğu durumdaki yaşlı hastalar.
6. Ağır hipoglisemide gelen ve stabilizasyon sağlanana kadar takip edilmesi gereken hastalar.
7. Diyabeti çok kırılgan seyreden ve bir süre takip edilmesi gereken hastalar.
8. Şok ve ağır travma hastaları.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKAS- YONLARI



DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.1. Diyabetik Böbrek Hastalığı

Diyabetik Böbrek Hastalığı (diyabetik nefropati,) glomerül içi arteriollerin hasarına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulması ile ortaya çıkan, diyabetin mikrovasküler komplikasyonudur. Proteinüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarındaki progresif fazalmayla karakterizedir.

Diyabetik böbrek hastalığı, diyaliz ve transplantasyonla sonuçlanabilen son dönem kronik böbrek hastalığının en önemli ve en sık nedenidir. Aynı zamanda önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür.

Her iki tip diyabet için tüm albüminüri prevalansı yaklaşık %30-35 arasındadır.

Tarama

- Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan beş yıl sonra, Tip 2 diyabetli hastalarda tanıdan itibaren yılda en az bir kez tarama yapılması önerilir.
- Tarama, spot idrarörneğinde albümin kreatinin oranı; serum kreatinin ölçümü ve buna dayanarak tahmini glomerüler filtrasyon hızının belirlenmesi (tGFH) ile yapılmalıdır.
- Spot idrarda albümin kreatinin oranı yüksekse, idrar yolu enfeksiyonu olmaması koşuluyla, 3-6 ay içerisinde bakılan 3 idrarörneğinden 2'sinde oranın yüksek olması albüminüri tanısını koydurur.
- Spot idrarda albümin kreatinin oranı $>300 \text{ mg/g}$ ve/veya tGFH $30-60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ olan diyabetli hastalar tedaviyi yönlendirme açısından yılda en az 2 kez izlenmelidir.

7.2. Tanı Kriterleri

Tablo 7.1

Klinik Durum	Spot İdrarda Albümin Kreatinin Oranının ^{1,2}
Non-albüminüri	$<30 \text{ mg/g}$
İlimli Artmış Albüminüri (Mikroalbüminüri)	$30-300 \text{ mg/g}$
Şiddetli Artmış Albüminüri (Makroalbüminüri)	$>300 \text{ mg/g}$

1. Albümin atılımindaki değişkenlik nedeniyle herhangi bir albüminüri kategorisi için 3-6 ay içerisinde bakılan 3 idrarörneğinden 2'sinde aynı kategoride anormal sonuç elde edilmelidir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- 2.** Son 24 saatte egzersiz, enfeksiyon, ateş, konjestif kalp yetersizliği, menstrüasyon, belirgin hiperglisemi ve belirgin hipertansiyon yüksek albümmin atılımına neden olabilir ve yanlış sonuç verebilir.

7.3. Tahmini tGFH'na Göre Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflaması

Tablo 7.2.

Evre	Tanım	tGFH** (ml/dk/1.73 m ² vücut yüzeyi için)
1	Normal veya artmış tGFH ile böbrek hasarı*	≥90
2	Hafif azalmış tGFH ile böbrek hasarı	60-89
3a	Hafif-orta derecede azalmış tGFH	45-59
3b	Orta-ciddi derecede azalmış tGFH	30-44
4	Ciddi derecede azalmış tGFH	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 veya diyaliz

* Böbrek hasarı; idrar, kan ve görüntüleme testlerinden birinde bozukluk olarak tanımlanır.

** (tahmin edilen glomerül filtrasyon hızı; ml/dk/1.73 m²)

7.4.

Tablo 7.3

Erişkinde Kronik Böbrek Hastalığı Taraması	
Kısa süreli albümürü veya düşük tGFH nedenleri yoksa ve akut böbrek yetmezliği veya nondiyabetik böbrek hastalığından şüphelenilmiyorsa yılda bir tarama yapılır.	
Tip 1 DM: Diyabet süresi 5 yıl ve üstünde olanlarda her yıl	
Tip 2 DM: Tanı konulduğunda ve sonrasında her yıl	
	↓
Spot idrarda albümür/kreatinin ve tGFH hesabı için serum kreatinin düzeyi ölçülür.	
	↓
ò tGFH ≤60 ml/dk/1,73 m ² veya albümür/kreatinin anormal sınırlarda	
	↓

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Hayır ↓	Evet ↓ 3 ay içinde tGFH için serum kreatinini ve 3 aylık sürede 2 kez spot idrarda albümin/kreatinin bakılır. ↓ 3. ayda tGFH ≤ 60 ml/dk/$1,73$ m2 veya üç kez bakılan albümin/kreatininden en az ikisi anormal ise ↓
Kronik Böbrek Hastalığı kanıtı yok 1 yıl sonra tekrar tarayınız.	Kronik Böbrek Hastalığı

- tGFH 45-60 ml/dk/ 1.73 m 2 ise beslenme planlaması, her 6 ayda bir tGFH kontrolü ve en az senede bir kez elektrolit, bikarbonat, hemoglobin, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormonu, vitamin D, kemik mineral dansitesi ölçümleri yapılmalıdır.
- tGFH 30-44 ml/dk/ 1.73 m 2 ise her üç ayda bir tGFH kontrolü, 3-6 ayda bir elektrolitler, bikarbonat, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormonu, hemoglobin, albümin ve vücut ağırlığı ölçülmeli, gerekli ilaçlar eklenmelidir.
- tGFR 30 ml/dk/ 1.73 m 2 'nin altına düşmesi halinde, nefroloji uzmanına yönlendirilmelidir. Ayrıca, tGFR 60 ml/dk/ 1.73 m 2 'nin altında ve anemi, sekonder hiperparatiroidizm, metabolik kemik hastalığı, dirençli hipertansiyon, elektrolit bozukluğu gibi durumların varlığında yine hastanın nefroloji uzmanına yönlendirilmesi uygun olur. Bununla beraber, tGFR değerinde beklenenden hızlı azalma, ağır proteinüri ve aktif idrar sedimenti varlığı ve böbrek hastalığı etiyolojisi olarak diyabet dışında bir hastalıktan şüpheleniliyorsa böbrek hastalığının evresine bakılmaksızın nefroloji konsültasyonu istenmelidir.

7.5. Korunma ve Tedavi

- Optimal glisemik kontrol ($HbA1c < \%7$ veya bireyselleştirilmiş $HbA1c$ hedefi) Tip 1 DM ve Tip 2 DM hastalarında kronik böbrek hastalığı riskini azaltır veya ilerlemesini geciktirir. Optimal kan basıncı kontrolü ($< 130/80$ mmHg) kronik böbrek hastalığı riskini azaltır veya ilerlemesini geciktirir.
- Diyalize ihtiyacı olmayan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda diyetle

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

protein alımı günde yaklaşık 0,8 g/kg olmalıdır. Dyaliz hastalarında ise malnütrisyondan kaçınmak için daha yüksek miktarda diyet protein alımı göz önünde bulundurulmalıdır. Diyette sodyum miktarının <2.300 mg/gün düzeyine kısıtlanması kan basıncı kontrolü ve kardiyovasküler riskini azaltmak için yararlı olabilir. Diyetle alınan sodyum ve potasyum miktarı; hastanın kan basıncı düzeyi, komorbid durumları, kullandığı ilaçlar ve laboratuvar sonuçlarına göre bireysel olarak düzenlenmelidir.

- Diyabetli hastalarda albüminüri veya hipertansiyon için ilk tercih edilecek ilaçlar ACE inhibitörleri veya ARB'lerdir. Gebe olmayan diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda, ilimli artmış idrar albümin kreatinin oranına (30-299 mg/g) sahip olanlar için ACE inhibitörü veya ARB tavsiye edilir ve idrar albümin kreatinin oranı >300 mg/g ve/veya tGFH <60 ml/dk/1,73 m² olan hastalar içinse ACE inhibitörü veya ARB şiddetle tavsiye edilir. ACE inhibitörleri ve ARB'ler etkinlik açısından benzerdir. Etkin koruma sağlama için maksimum tolere edilebilir dozlar önerilir. ACE inhibitörü ve ARB'ler birlikte verilmemelidir.
- Albüminüri veya hipertansiyonu olmayan diyabetli hastalarda ACE inhibitörü veya ARB'lerin diyabetik böbrek hastalığının gelişmesini önlediğine dair kanıt yoktur. Bu nedenle albüminüri veya hipertansiyon yoksa bu ilaçların kullanılması önerilmez.
- Kronik böbrek hastalığı olan Tip 2 DM'li hastalarda kronik böbrek hastalığının ilerlemesini glisemik kontrolden bağımsız olarak azalttığı gösterilen SGLT-2 inhibitörleri öncelikli olarak düşünülmelidir. SGLT-2 inhibitörleri diyabetik böbrek hastalığında tGFF \geq 20 ml/dk/1,73 m² üzerinde verilebilir. SGLT-2 inhibitörleri kontrendikeyse, tolere edilemiyorsa veya ek renal ve kardiyovasküler fayda isteniyorsa renal koruma açısından SGLT-2 inhibitörleri kadar kuvvetli kanıt olmasa da yararı gösterilmiş GLP-1 reseptör agonistleri düşünülmelidir.
- Metformin tGFF <30 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda kontrendikedir. Metformin alan hastalarda tGFF takip edilmeli, <45 ml/dk/1,73 m² olduğunda fayda/zarar açısından gözden geçirilmelidir. Hasta metformin almıyorsa ve tGFF <45 ml/dk/1,73 m² ise hiç başlanmamalıdır.
- Glisemik kontrol için diğer farmakolojik tedaviler hastanın HbA1c hedefi, komorbid durumları, tGFF ve diğer laboratuvar parametreleri değerlendirilerek eklenebilir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Tip 2 DM'li kronik böbrek hastalarında maksimum tolere edilebilen ACE inhibitörü veya ARB'ye rağmen devam eden albüminüri varsa nonsteroidal mineralokortikoid reseptör antagonisti olan finerenon önerilir.
- ACE inhibitörleri, ARB, finerenon veya diüretikler kullanıldığından, kreatinin düzeyinin artma riski veya potasyum değişiklikleri için kreatinin ve potasyum düzeyleri izlenmelidir.
- ACE inhibitörü veya ARB ile tedavi edilen albüminürili hastalarda kronik böbrek hastlığının tedavisine ve ilerlemesine yanıtı değerlendirmek amacıyla idrar albümin kreatinin oranı izlenmelidir.
- Bunlar dışında vücut ağırlığı, kan basıncı, HbA1c ve diğer glisemik parametreler, lipid profili ölçümleri ve kardiyovasküler risk değerlendirmesi düzenli olarak yapılmalıdır.
- Diyabetli hastada kronik böbrek yetersizliği geliştiğinde ilaç dozları tGFH'ye göre ayarlanmalıdır. tGFH <60/dk/1.73 m² olan hastalarda ilaç dozları ve tedavi seçenekleri tekrar değerlendirilmelidir.

7.6. Diyabetik Nöropati

Tanım

Diyabetik nöropati (DNP) Tip 1 ve Tip 2 diyabetin yanı sıra prediyabette de görülen diyabetin en sık kronik komplikasyonudur. DNP sinir sisteminin farklı bölgelerini etkileyerek, periferik ve/veya otonom sinir sistemi ile ilgili farklı klinik bulgular oluşturur. Periferik nöropati diyabetik hastalarda subklinik nöropati, ağrılı nöropati (akut veya kronik), ağrısız nöropati veya fokal nöropati şeklinde seyredebilir. Diyabetik periferik nöropatının yaklaşık yarısının asemptomatik olduğu ve diyabetik hastalarda diyabete bağlı olmayan nöropatinin de gelişebileceği unutulmamalıdır. Diyabetik nöropati risk faktörleri ve sınıflandırması **Tablo 7.4** ve **Tablo 7.5**'te gösterilmiştir.

Tablo 7.4. Diyabetik Nöropati Risk Faktörleri

- | |
|------------------------------------|
| • Diyabet süresi |
| • Glisemik kontrol |
| • Arteriyel hipertansiyon |
| • Periferik arter hastalığı |

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nefropati
- Visseral obezite
- Hiperlipidemi
- Alkol ve/veya nikotin kullanımı
- Yetersiz fiziksel aktivite
- Demografik faktörler (yaş, boy, kilo)

Tablo 7.5. Diyabetik Hastalarda Nöropatilerin Sınıflandırılması

A. Diffüz nöropati	
Distal simetrik polinöropati	
• İnce lif nöropatisi	
• Kalın lif nöropatisi	
• Miks-ince ve kalın lif nöropatisi	
Otonom nöropati	
• Kardiyovasküler otonom nöropati	
• Gastrointestinal otonom nöropati	
• Ürogenital sistem otonom nöropati	
• Sudomotor disfonksiyon	
• Hipoglisemi algılayamama	
• Anormal pupil fonksiyonları	
B. Mononöropati	
• İzole kranial veya periferik sinir mononöropatisi (okülmotor ulnar, femoral, peroneal)	
• Mononörit multipleks	
C. Radikülopati veya poliradikülopati	
• Radiküopleksus nöropati (lumbosakral poliradikülopati, proksimal motor-amniyotrofi)	
• Torasik radikülopati	
D. Diyabete bağlı olmayan nöropati	
• Kronik enflamatuar demiyelinizan polinöropati	
• Akut ağrılı küçük lif nöropatileri (tedaviye bağlı)	
• Basınç palsileri	

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.7. Epidemiyoloji

DCCT'nin takip çalışması olan EDIC çalışmada 10 yıldan kısa süreli Tip 1 diyabetli hastalarda DNP oranı düşük iken 25 yılın üzerinde %34'lere çıkmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda 10 yılın üzerinde tanılı olan hastaların %50'den fazlasında görülmektedir. Ülkemizde yapılan TURNEP (Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients) çalışmada klinik muayene ile belirlenen diyabetik periferik nöropatinin, diyabetli hastaların %40,4'ünü etkilediği, klinik muayeneye sinir iletim çalışmaları eklenilirse bu oranın %62,2'ye yükseldiği gösterilmiştir. Orta ve ciddi düzeyde nöropati, diyabetik hastaların %83'ünde tespit edilmiştir. Nöropatik ağrı prevalansı ise %14,0 olarak bulunmuştur. TURNEP çalışması sonuçlarına göre, kötü glisemik kontrol, retinopati, mikroalbuminüri ve hiperlipidemi diyabetik nöropati gelişimine katkıda bulunmaktadır.

7.8. Patogenez

DNP'ye yol açan patogenezden sorumlu başlıca nedenler persistan hiperglisemi, oksidatif stres ve hasar, mikrovasküler yetersizlik, defektif nörotropizm ve otoimmünite bağımlı sinir destrüksyonu olarak sıralanabilir. Sigara kullanımı, alkol alımı, düşük sosyokültürel düzey ve renal yetersizlik nöropatinin oluşumu ve progresyonu için patogeneze katkı sağlayan diğer risk faktörlerini oluşturmaktadır. TURNEP çalışmada da kötü glisemik kontrol, retinopati, mikroalbuminüri ve hiperlipidemi diyabetik nöropati ile ilişkili bulunmuştur.

7.9. Distal Simetrik Polinöropati

Diğer nöropati nedenlerinin dışlanması sonrasında, diyabetik hastalarda periferik sinir disfonksiyonuna bağlı semptomların veya bulguların bulunması, distal simetrik polinöropati varlığını gösterir. Diyabetik nöropatilerin yaklaşık %75'ini distal simetrik polinöropati oluşturur. Diyabetik nöropati ayak ülserine ve amputasyonlara yol açarken, propriyoseptif bozukluk; yürümede dengesizlik ve düşme riskinin artışı ile ciddi travmatik yaralanmaların oluşmasına neden olur. Mononöropatiler veya fokal nöropatiler median, ulnar, radial ve peroneal sinir tutulumu ile oluşur.

Diyabetik periferik nöropatinin erken belirtileri ince liflerin tutulumu ile gelişir ve ağrı, yanma ile karıncalanma gibi disestezi yakınmaları

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

icerir. Çalışmalar özellikle A δ ve C gibi ince sinir liflerinde patolojik değişikliklerin belirti ve bulgulardan önce başladığını göstermektedir. Bu çalışmalarda, diyabetin çok erken dönemlerinde, hatta bozulmuş glukoz toleransı evresinde, ağrı duyusunda bozulma olmadan önce bile, ince lif nöropatisinin gelişmiş olabileceği gösterilmiştir. Sinir ileti çalışmaları gibi klinik laboratuvar ölçümleri veya skorlama sistemleri tanıda yetersizdir. Korneal konfokal mikroskopi, intraepidermal sinir lif dansite ölçümü, LDIfflare metodu-Neuropad™ gibi yöntemlerden faydalanaılabilir. Kalın liflerin tutulumu, uyuşukluğa ve duyu kaybına neden olur. Duyu kaybı, distal sensorimotor polinöropatinin varlığını gösterir ve diyabetik ayak gelişimi için bir risk faktörüdür. Diyabetik nöropati, ayak ülserlerine ve amputasyona neden olarak, diyabetik hastaların tedavi maliyetini artırır.

Tip 1 diyabetli hastalar tanıdan 5 yıl sonra başlamak üzere, Tip 2 diyabetli hastalar ise tanıyla birlikte, diyabetik nöropati için yılda en az bir kez klinik muayene ve testler ile değerlendirilmelidir. Diyabetik nöropatının tanısı ve tedavisi için elektrofizyolojik testlerin yapılması veya nöroloji konsültasyonu istenmesi, tanının belirsiz olduğu atipik olgular (motor nöropatinin ön planda olması, asimetrik nöropati varlığı ve hızlı ilerleme) dışında gereklidir.

Distal simetrik polinöropati değerlendirilmesi; diyabetik hastadan ayrıntılı bir şekilde nöropatiye yönelik öykü alınması ile başlar. İnce lif nöropatisine yönelik olarak soğuk ve sıcak algılamaya birlikte iğne batma hissi değerlendirilmelidir. Kalın lif nöropatisi için ise alt ekstremitelerde refleksleri ve 128 Hz diyapazon kullanarak vibrasyon duyusu incelenmelidir. Tüm diyabetik hastalara yılda en az bir kez diyabetik ayak riskini değerlendirmek için 10 gr monofilament testi yapılmalıdır (Şekil 7).

7.10. Otonom Nöropati

Diyabetik otonom nöropati, yaşam bekłentisinin azalması, hedef organ hasarının artması ve yaşam kalitesinin bozulması açısından olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Kardiyovasküler otonom nöropati, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite ile ilişkilidir. Mortalite, diyabetik kardiyovasküler otonom nöropatisi olan diyabetik hastalarda 3,5 kat artmıştır. DCCT/EDIC takiplerinde Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 20 yıl sonra %30 oranında kardiyak otonom nöropati geliştiği gösterilmiştir. Tip 2 diyabetli hastalarda 15 yıl sonra bu oran %60'lara ulaşmaktadır.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

İstirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, dispepsi, konstipasyon, diyare ve fekal inkontinans gibi gastrointestinal semptomlar, mesane fonksiyon bozuklukları, erektil disfonksiyon, terleme bozuklukları, hipoglisemiyi algılayamama ve açıklanamayan kan şekeri dalgalanmaları olan hastalarda otonom nöropati araştırılmalıdır.

Ani ayağa kalkma ile oluşan baş dönmesi, halsizlik, çarpıntı, baygınlık ve senkop kardiyak otonom nöropatinin bulgusu olabilir. Başlangıç döneminde tamamen asemptomatik olan kardiyak otonom nöropati, azalmış kalp hızı değişkenliği (HRV) ile erken tespit edilebilir. Kardiyak otonom nöropatinin ileri dönemlerinde ise istirahat taşikardisi (100 atım/dk) ve ortostatik hipotansiyon bulguları klinik tabloya eklenir.

Erken doyma, çabuk açıkma, midede dolgunluk hissi, bulantı ve kusma semptomları olan hastalar ile glisemik değişkenliği belirgin olan hastaların diyabetik gastroparezi açısından değerlendirilmesi gereklidir. Gastroparezi diabetikorum için özel testler yapmadan önce opioid veya GLP-1 reseptör agonist kullanımı ile organik gastrik çıkış obstrüksiyonuna neden olan hastalıkların dışlanması gereklidir. Gastroparezisi tespit etmek için mide boşalma sintigrafisi ile gastrik boşalmanın değerlendirilmesi veya ^{13}C -oktanoik asit nefes testinin yapılması gereklidir. Diyabetik enteropati konstipasyon, diyare (nokturnal) ve gaita inkontinansına neden olur.

Tekrarlayan üriner enfeksiyonlar, piyelonefrit, inkontinans veya mesanede dolgunluk hissi olan diyabetik hastalarda otonomik nöropati varlığı ve mesane fonksiyonları değerlendirilmelidir. Erkek diyabetik hastalar libido, erektil disfonksiyon ve retrograd ejakülasyon yönünden sorgulanmalıdır. Prevalansı %40'a ulaşan erektil disfonksiyon ile kardiyak otonom nöropati ve diğer diyabet komplikasyonlarının gelişimi arasında ilişki bulunmaktadır. Cinsel işlev bozukluğu, kadın diyabetli hastalarda da sıkılıkla görülür ve cinsel istek azalması, cinsel ilişki sırasında artan ağrı ve cinsel uyarılmada azalma ile ortaya çıkar. Özellikle tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının varlığı kadın hastalarda ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Post-transplant diabetes mellitus'lu (PTDM) hastalarda, diyabetik periferik nöropati ve kardiyak otonom nöropati sıkılıkla gelişmektedir. PTDM hastalarında diyabetik nöropati invaziv olmayan ve oldukça duyarlı bir yöntem olan korneal konfokal mikroskopi ile erken dönemde tespit edilebilir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların önlenmesinde erken tedavinin önemi göz önüne alındığında, Tip 1 ve Tip 2 diyabetle karşılaşıldığında farklı özellikleri olan PTDM hastaların periferik nöropati ve kardiyak otonom nöropati açısından taraması gerekmektedir.

7.11. İzlem

Şikayetleri olmasa da Tip 1 diyabetli hastalar tanıyı takiben 5 yıl içerisinde, Tip 2 diyabetli hastalar tanıyı takiben periferik nöropati ve otonom nöropati açısından değerlendirmeye başlanmalıdır. Sonrasında da en az yılda bir kez takip edilmelidirler. DNP'nin tanı ve takibinde kullanılmak üzere farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Ayakların inspeksyonu (kuru cilt, kallus, fissür, enfeksiyon ve deformite varlığı), duyusal değerlendirme (vibrasyon, ağrı ve dokunma), kas gücü ve reflekslerin değerlendirilmesi esasına dayanan bu skorlama sistemlerinden faydalanaılabilir.

7.12. Tedavi

Diyabetik nöropatide patogenetik mekanizmalara yönelik, nöron hasarını tamamen ortadan kaldırın bir tedavi yöntemi henüz yoktur. Diyabetik nöropatinin önlenebilmesi için glisemik kontrol ve yaşam tarzı değişikliklerine odaklanılmalıdır. Tip 1 diyabetli hastalarda nöropati gelişimini önlemek veya geciktirmek için, Tip 2 diyabetli hastalarda ise nöropatinin ilerlemesini yavaşlatmak için normoglisemiyi hedefleyen sıkı glisemik kontrol uygulanmalıdır. Aynı zamanda diyabetik nöropati riskini azaltmak veya ilerlemesini yavaşlatmak için kan basıncı ve serum lipid kontrolü sağlanmalıdır. Prediyabetik, metabolik sendromlu veya Tip 2 diyabetli hastalarda distal simetrik polinöropatiyi önlemede yaşam tarzına yönelik girişimler mutlaka uygulanmalıdır.

Diyabetik nöropati tedavisinde kullanılan ilaçlar; ağrılı diyabetik nöropatide nöropatik ağrının azaltılması ile otonom nöropatide semptomların kontrol altına alınarak yaşam kalitesinin artırılmasına yöneliktir.

Diyabetik nöropatika ağrının farmakolojik tedavisi olarak gabapentinoidler, serotonin-norepinefrin re-uptake inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar ve sodyum kanal blokerleri önerilmektedir. Ağrı tedavisi aynı zamanda hem uyu hem de duygudurum bozukluklarının eşzamanlı tedavisine odaklanmalıdır.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Nöropatik ağrı tedavisi, diyabetik hastaların klinik durumları ve komorbiditeleri dikkate alınarak planlanmalıdır. Nöropatik ağrının semptomatik tedavisinde ilk yaklaşım olarak pregabalin (kalsiyum kanal $\alpha 2-\delta$ subunit ligandi) veya duloksetin (selektif norepinefrin ve serotonin reuptake inhibitörü) seçilmelidir. Her iki ilaç içinde yan etkiler yaşlı hastalarda daha ciddi olabilir. Bu nedenle ilaçlar daha düşük dozlarda başlanarak, kademeli doz artışı ile kısmen önlenebilir. Gabapentin ve venlafaksin hastaların sosyoekonomik durumu, komorbiditeleri ve potansiyel ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak etkili bir başlangıç yaklaşımı olarak da kullanılabilir. Trisiklik antidepresanlar nöropatik ağrı için de etkilidir, ancak yan etki riski yüksek olduğu için çok dikkatli olarak tercih edilmelidir. Tramadol ve tapentadol gibi opioidlerin kullanılması bağımlılık ve diğer yan etkiler göz önüne alındığında, nöropatik ağrı tedavisinde birinci veya ikinci basamak ajanları olarak önerilmemektedir.

İntrinsik sempatomimetik aktiviteye sahip beta blokerler ve klinik olarak etkili dozda trisiklik antidepresanlar, HRV'yi olumsuz etkiledikleri ve aritmî riski oluşturdukları için kardiyak otonom nöropatisi olan hastalarda kullanılmamalıdır. Ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda, postural semptomları azaltmak için yeterli tuz alımı sağlanmalı, fiziksel aktivite özendirilmeli ve hipotansiyona neden olan ilaçların kullanılmamasına dikkat edilmelidir. Midodrin ve droxidopa, ortostatik hipotansyon tedavisi için kullanılabilir.

Prokinetik ajan olan metoklopramid, gastroparezi tedavisinde kullanılmaktadır. Metoklopramid'in etkisi ile ilgili kanıt seviyesi zayıftır ve ekstrapiramidal yan etkiler göz önüne alındığında, beş günden fazla kullanılmaması önerilmektedir. Öncelikle opioidler, antikolinergikler, trisiklik antidepresanlar, GLP-1 agonistleri ve DPP-4 inhibitörleri gibi gastrointestinal motilite üzerinde olumsuz etkileri olan ilaçların kesilmesi de gastrointestinal motiliteyi artırarak tedavide etkili olur.

Erektil disfonksiyonun farmakolojik tedavisinde öncelikle fosfodiesteraz Tip 5 inhibitörleri kullanılmaktadır. Gerekli durumlarda intra korporael veya intrauretral prostaglandinler, vakum cihazları veya penil protezler uygulanabilir.

Diyabetik periferik nöropati hastalarında metil kobalamin, metil folat ve piridoksal fosfat kombinasyonunun etkileri bir çalışmada değerlendirilmiş

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

ve anlamlı bir etki gösterilememiştir. Metformin kullanan ve vitamin B12 eksikliği olan hastalarda metil kobalamin kullanımı önerilmelidir. B 12 vitamin eksikliği ile ilişkili nöropatinin, tipik olarak 250 pg/ml'nin altındaki seviyelerde ortaya çıktıgı bilinmektedir.

Alfa lipoik asidin (ALA) antioksidan etkisi nedeniyle oksidatif stresi ortadan kaldırdığı nöropatiyi düzelttiği ve ağrıyi azalttığı düşünülmektedir. ALA periferik sinire glukoz girişini kolaylaştırır, sinir büyümeye faktörünü uyarır ve sinir lifi rejenerasyonunu kolaylaştırır. Oral tedaviye kıyasla parenteral ALA tedavisinin semptomları ve bazı duyusal hasarları iyileştirmede daha etkili olduğu gösterilmiştir. 1.258 hastadan oluşan bir araştırmada 3 haftalık ALA infüzyonuyla (600 mg/gün İV) nöropatik semptomlarda iyileşme olduğu kaydedilmiştir.

Benfotiyamin bir transketolaz aktivatörüdür. Dokuda ileri glukasyon son ürünlerini azaltır. BEDIP çalışmasında 2x300 mg ile semptom ve skorlarda iyileşme gösterilmiştir.

Kapsaisin krem ve patch'de bulunan acı biberden elde edilen doğal bir madde olan kapsaisin, sübstans-P'nin lokal deplesyonunu sağlayarak analjezik etki gösterir. Topikal uygulama içindir. Genellikle %0,075'lük formlarının günde 4 kez uygulanması önerilir. İki çok merkezli çalışma sonucunda ağrı tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Kapsaisinin %8'lük patch'i FDA onayı almıştır.

Tablo 7.6. Diyabetik Distal Simetrik Polinöropati Semptom ve Bulguları

	İnce Lif Nöropatisi İnce Miyelinli ve Miyelinsiz Sinir Lifleri A δ Lifler ve C Lifler	Kalın Lif Nöropatisi Kalın Miyelinli Sinir Lifleri A α ve β Lifler
Fonksiyon	Nosisepsiyon, koruyucu duyu	Basınç, denge
Semptomlar	Allodini, hiperaljezi, hiperestezi, ağrı (yanma, elektrik çarpması, bıçak batması)	Uyuşukluk, karıncalanma, derinden gelen ağrı, dengesizlik, düşme Aşıl refleksi azalmış veya yok

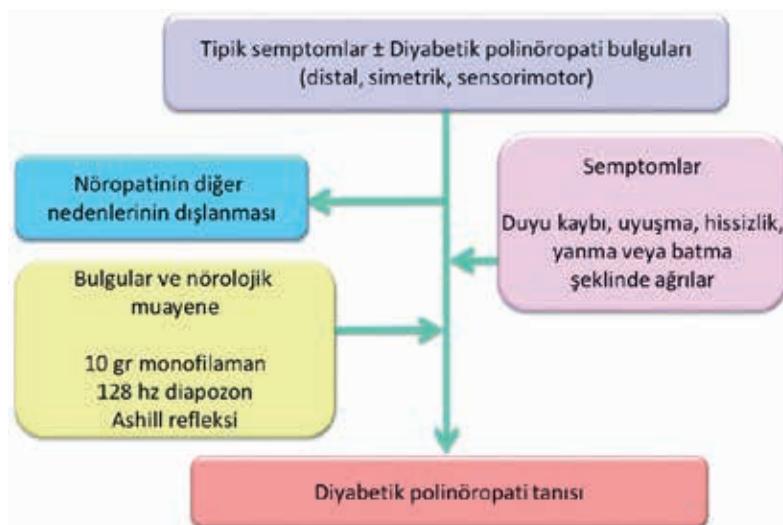
DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Muayene	<p>Soğuk ve sıcak ısı hissi: Azalmış veya yok</p> <p>İğne batma hissi (pinprick): Azalmış veya yok</p> <p>Ayak cildinde kuruma, terlemede azalma</p>	<p>Vibrasyon duyusu: Azalmış veya yok</p> <p>10 g monofilaman testi: Azalmış veya yok</p> <p>Propriyosepsiyon: Azalmış veya yok</p> <p>Ayaklarda güçsüzlük</p> <p>El ve ayak kaslarında zayıflama</p>
Klinik etkiler	Bozulmuş nonisepsiyon, ayak Ülserlerine yatkınlık, amputasyon riskinde artma	Bozulmuş denge duygusu, düşmeler duyarlılık, travmatik kırıklar, Charcot artropatisi
Sinir iletim çalışmaları	<p>Sinir iletim:</p> <p>Semptomların varlığına rağmen normal</p> <p>Cilt biyopsisi:</p> <p>İntraepidermal sinir liflerinin kaybı</p> <p>Korneal konfokal mikroskobi: Korneal subbazal sinir dansitesi azalması</p> <p>Kantitatif duyu testleri: Sıcak ve soğuk duyarlılığı ve ağrı algısının azalması</p> <p>Terapötik objektif ölçütlerini elde etmek için sudometri: Terleme bozukluklarının tespiti</p>	<p>Sinir iletim: Anormal test sonuçları (medyan, sural ve peroneal sinirler)</p> <p>Vibrasyon duyusu kaybını değerlendirmek için kantitatif testler</p>

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Tablo 7.7. Diyabetik Nöropati Ayırıcı Tanısı

Metabolik hastalıklar (tiroid hastalıkları -hipotiroidi, böbrek hastalıkları)
Sistemik hastalıklar (vaskülitler, paraproteinemiler, amiloid, bronkojenik kanser)
Enfeksiyonlar (hepatit B ve C, HIV, Lyme hastalığı)
Enflamatuar (kronik enflamatuar demiyelinizan poliradikülönöropati)
Nutrisyonel (vitamin B12, piridoksin, tiamin, tokoferol eksiklikleri)
Gastoplastiye bağlı nöropati
Ağır metaller (arsenik, cıva)
Endüstriyel ajanlar (akrilamid, organofosfatlar)
İlaçlar (alkol, amiodaron, kolçisin, vinka alkaloidleri, dapson)



Şekil 7.1. Diyabetik Distal Simetrik Polinöropati Tanısı

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Tablo 7.8. Diyabetik Kardiyovasküler Otonom Nöropati (KON)

Klinik	Tanı Yöntemleri	Tedavi
- İstirahat taşikardisi	<i>Kardiyovasküler otonom nöropati testleri</i>	<i>Kardiyovasküler otonom nöropati</i> - Koroner kalp hastalığının ve kalp yetmezliğinin erken tanı ve tedavisinin sağlanması - Sinüs taşikardisi: kardiyoselektif beta blokerler
- Kalp hızı değişkenliğinin azalması	Parasempatik - Derin solunuma kalp hızı cevabı	
- Ortostatik hipotansiyon	- Valsalva'ya kalp hızı cevabı - Ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı (30:15 oranı)	
- Egzersiz intoleransı	Sempatik - Ayağa kalkmaya kan basıncı cevabı	
- Perioperatif instabilité		
- Sessiz miyokard enfarktüsü	<i>Kalp hızı değişkenliği (HRV) spektral analiz</i>	
- QT aralığının uzaması	Bir bozuk HRV testi → Erken KON tanısı İki bozuk HRV testi → KON tanısı	
- Ani kardiyak ölüm	İki bozuk HRV + ortostatik hipotansiyon → İleri KON tanısı	

Tablo 7.9. Diyabetik Gastrointestinal Nöropati Semptomları

Organ	Sorun	Semptomlar
Özofagus	Dismotilite, kandidiyazis	Disfaji, reflü odinofajji
Mide	Gastroparezi	Bulantı, kusma, gaz, erken doyma, çabuk açıkma, gastrik çıkış obstrüksiyonu, bezoar
İnce bağırsak	Dismotilite, bozulmuş sıvı reabsorbsiyonu	Bakteriyel overgrowth, malabsorbsiyon, diyare

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Kalın bağırsak	Dismotilite, iskemi	Konstipasyon, megakolon, fekal inkontinans, iskemik kolit, bağırsak enfarktüsü
Safra kesesi	Dismotilite, safra taşı, kolelitiyazis, koledokolitiazis	Biliyer obstrüksiyon, sepsis

Tablo 7.10. Nöropatik Ağrı Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Kontrendikasyonları

İlaç	Etki Mekanizması	Yan Etkiler	Kontrendikasyonlar/uyarı
SNRI Duloksetin (60-120 mg)	Serotonin ve noradrenalin reuptake inhibisyonu	Bulantı, karın ağrısı, konstipasyon	Hepatik hastalık ve hipertansiyon Tramadol kullanımı
Venlafaksin (75-225 mg)	Serotonin ve noradrenalin reuptake inhibisyonu	Yüksek dozlarda bulantı ve hipertansiyon	Kardiyak hastalık ve hipertansiyon Tramadol kullanımı
Gabapentinoidler Pregabalin (150-600 mg) Gabapentin (900-3.600 mg)	Voltaja bağlı Ca kanallarının subunitine etki ederek merkezi duyarlılığı düşürür	Sedasyon, baş dönmesi, periferik ödem ve kilo alma	Böbrek yetmezliğinde dozun azaltılması
TCA Amitriptilin (25-100 mg) Nortriptilin Desipramin	Monoamin reuptake inhibisyonu, Na kanal blokajı ve antikolinerjik etki	Uyuşukluk, antikolinerjik etkiler ve kilo alımı	Kardiyak hastalık, glokom, prostat adenomu ve epilepsi >65 yaş yüksek dozlardan kaçınılmalı
Sodyum kanal blokerleri Karbamazepin Okskarbazepin Valproik asit	Voltaj kapılı sodyum kanalları üzerinden etki eder	Bulantı, kabızlık, sedasyon, baş dönmesi ve ataksi	Teratojenik potansiyeli nedeniyle doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımı önerilmemektedir

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Opioidler Tramadol (210 mg)	μ-Opioid reseptör agonisti ve monoamin reuptake inhibisyonu	Mide bulantısı, kusma, kabızlık, baş dönmesi ve uyuşukluk	Madde kullanımı öyküsü, intihar riski ve yaşlılarda antidepresan kullanımı öyküsü
Morfin oksikodon	Opioid reseptör agonisti, oksikodon ayrıca μ-opioid reseptör antagonizmi	Mide bulantısı, kusma, kabızlık, baş dönmesi ve uyuşukluk	Madde kullanımı öyküsü

7.13. Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörodejeneratif hastalık (NDH) tanımı, nöron fonksiyonlarında ilerleyici kayıp ve yapısal bozulma ile karakterize bir grup hastalığı tarif etmek için kullanılan genel bir tanımdır. Dejenerasyon, kalitsal faktörler, çevresel etkiler, yaşlanma, genetik yatkınlıkla ya da bunların kombinasyonu ile ortaya çıkabilir. Bu hastalıklardan, en sık görülen Alzheimer hastalığı (AH) ve Parkinson hastalığı (PH) genel olarak ileri yaşta bulgu verirken, amniyotik lateral skleroz (ALS) ve Huntington hastalığı (HH) erken yaşta ortaya çıkma eğilimindedir. Nörodejeneratif hastalık yaşlı popülasyonda oldukça yaygındır ve hastalar, aileleri ve toplum için büyük bir ekonomik yük neden olur. Klinikte; motor bozukluklar, konuşma bozuklukları, bilişsel bozulmalar ve demans gibi çeşitli tablolar ortaya çıkarmaktadır. Klinik olarak sınıflamak güçtür, altta yatan patogenetik özelliklere göre sınıflanabilir. Alzheimer hastalığı, ABD'de altıncı sırada onde gelen ölüm nedenidir. Alzheimer hastalığından sonra en yaygın nörodejeneratif hastalık olan Parkinson hastalığıdır. 2010 yılında yaklaşık 35,6 milyon kişi demansla yaşamaktayken bu sayının her 20 yılda bir ikiye katlanarak 2030'da 65,7 milyona ve 2050'de 115,4 milyona ulaşması beklenmektedir.

7.14. Diyabet ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Diabetes mellitus (DM) ile Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar ile联系 (ile ilişkilendirme) bozukluklarıdır ve geriatrik popülasyonda oldukça yaygındırlar. Güncel preklinik ve epidemiyolojik çalışmalar DM ile

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

AH gibi NDH'lar arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmektedir. Hem epidemiyolojik hem de preklinik çalışmalarдан elde edilen, diyabetli kişilerde demans riskinin arttığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Ancak DM ve NDH'ler arasındaki ilişkinin doğası hala gözlemseldir ve altta yatan mekanizmalar ile ilgili devam eden araştırmalar söz konusudur.

Epidemiyolojik çalışmalarдан elde edilen kanıtlar, Tip 2 DM'nin beyin yapısı ve işlevi üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğunu ve hafif bilişsel gerilemeden demansa kadar farklı derecelerde bilişsel bozulmaya katkıda bulunduğu göstermektedir. Demans kriterleri Tablo 7.11'de gösterilmiştir. Üstelik insülin direnci ve Tip 2 DM, serebrovasküler hastalık ve demans olmayan kişilerde daha küçük beyin hacimleri ve daha zayıf bilişsel işlevlerle ilişkilendirilmiştir. Giderek artan sayıda çalışma, Tip 2 DM'nin Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve amniyotrofik lateral sklerozun patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Spesifik olarak Tip 2 DM, artan AH ve PH riskiyle ilişkilidir. İlginç bir şekilde, ALS'de Tip 2 DM'nin nöroprotektif bir rolü olduğu rapor edilmiştir.

7.15. Alzheimer Hastalığı

Tablo 7.11. Klinik Demans Kriterleri

1. İki ya da daha fazla kognitif (bilişsel) alanda ilerleyici bozulma olması

- Hafıza (yeni bilgileri öğrenme ve hatırlama kabiliyeti)
- Dil (konuşma, okuma, yazma)
- Yönetici işlevler (muhakeme, karar verme, planlama)
- Görsel-uzamsal (viziyospasyal) işlevler (yüz ve objeleri tanıma yeteneği)
- Praksis (maksatlı hareketleri geliştirme yeteneği)
- Kişilik, duyu-durum veya davranış değişikliği

2. Kognitif defektler (bilişsel kusurlar) saptanması

- İşleyişe müdahale (günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmeye yeteneği)
- İşlevsellisinin önceki seviyeye göre gerilemesi
- Deliryum veya psikiyatrik bozukluğa (örneğin depresyon) bağlı olmaksızın bilişsel kusurlar gelişmesi
- Hastadan anamnez alınarak, bilgi veren kişi (örneğin bir aile üyesinden) tarafından doğrulanarak ve objektif bilişsel değerlendirme ile bilişsel kusurlar saptanması

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.16. Diyabet ve Alzheimer Hastalığı

21. yüzyılın başından bu yana, birçok çalışma Alzheimer ile diyabetle ilişkili insülin sinyali anormallikleri arasındaki potansiyel bağlantıları vurgulamıştır. Bağlantı o kadar sağlam izlenmektedir ki Alzheimer sıkılıkla "Tip 3 diyabet" veya "beyin diyabeti" olarak adlandırılan bir nöroendokrin bozukluk olarak kabul edilmektedir. Tip 3 diyabet terimi; beyinde oluşan insülin direnci, eksikliği ve sinyalizasyon kusurunu yansıtır.

Diyabetik hastaların Alzheimer gelişme riskinde %65 oranında artış olduğu ve öğrenme, hafıza ve algısal hız gibi temel bilişsel becerilerin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

7.17. AH ve DM İlişkisinde Temel Nedenler;

- Hiperglisemi
- Hipoglisiemi
- Ortak patogenez;
 - ✓ İnsülin aracılı
 - ✓ Kronik enflamasyon
 - ✓ Endotel disfonksiyonu

7.18. Alzheimer Hastalığı ve DM Tedavisi

Giderek artan sayıda çalışmada Tip 2 DM tedavisine yönelik ilaçların, AH üzerinde belirli bir iyileşme etkisine sahip olduğu gösterilmiştir. Hiperglisemi, hipoglisiemi, insülin direnci ve artmış HbA1c düzeyleri AH riski ve daha kötü bilişsel fonksiyonlar ile ilişkilidir. İyi glisemik kontrol ve yaşam tarzi değişikliğine uyum AH seyrinde önemlidir. Patofizyolojik yolaklar nedeniyle antidiyabetik tedavi rejiminin seçiminde nörodejeneratif hastalıklar önem kazanacak gibi görülmektedir.

Metformin

Birçok preklinik çalışmada metformin heyecan verici bir rol gösterse de klinik çalışmalarındaki sonuçlar tatmin edici değildir. Metforminin AH riskini azaltıp azaltmadığı konusunda hala bazı tartışmalar mevcuttur. Çalışmalar metforminin genel popülasyonda AH riskini azaltabileceğini göstermiştir. Ancak Asyalılar arasında yapılan bir analizde metforminin AH prevalansını artırma riski vardır. Yine de büyük ölçüde DM kaynaklı hastalıklara dayalı AH popülasyonu riskinde yararlı olduğu düşünülebilir. Uzun vadeli ve yüksek dozlarda metformin yaşlı DM'de AH'yi azaltma riskiyle

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

ilişkilidir. Metforminin bilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte, bu etkinin gösterilmediği sonuçlar da bildirilmiştir. Çelişkili sonuçlar B12 vitamini eksikliğine bağlı olabilir.

Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Rezeptör Agonisti

Çok sayıda çalışma, GLP-1'in potansiyel nöroprotektif ve nörotrofik etkilere sahip olduğunu, dolayısıyla GLP-1 bazlı tedavilerin AH üzerinde olumlu etkilere sahip olabileceğini göstermiştir. Liraglutid, dulaglutid, liksisenatid, eksenatid gibi ilaçların AH riskinin azaltılmasıyla anlamlı bir ilişkisi vardır. Sınırlı klinik araştırmalar nedeniyle korelasyon ve klinik etkinlik arasındaki karmaşık bağlantıyı kanıtlamak zordur. GLP-1 analogları ile ilgili yapılan çalışmalar tartışmalı olup, yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Pioglitazon

Diyabetik hastalarda pioglitazon'un 15-30 mg dozları ile yapılan 3 klinik çalışmada, bilişsel fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Non-diyabetik hastalarda 45mg pioglitazon ile yapılan çalışmalarla, bilişsel fonksiyonlar üzerine etki gösterilememiştir.

Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitory (DPP-4i)

Preklinik ve hayvan çalışmalarının sonuçları, DPP-4i ilaçların temel olarak GLP-1/GLP-1R sinyal yoluğu yoluyla enflamasyon ve oksidatif stresi iyileştirdiğini, toksik proteinlerin üretimini ve temizlenmesini etkileyerek bilişsel işlevi iyileştirdiğini göstermektedir.

Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitory (SGLT2i)

Tip 2 DM'li hastalarda demans tanılarını değerlendiren bir vaka kontrol çalışmاسında SGLT2i kullanımı demans riskinde %42'lük bir azalma göstermiştir. İlginç bir şekilde, SGLT2i ve DPP-4i ile tedavi edilen Tip 2 DM hastalarının popülasyona dayalı kohort çalışmاسında, SGLT2i kullanımı, DPP-4i ile karşılaştırıldığında daha düşük demans riski ile ilişkilidir. Prospektif bir çalışma, empagliflozin'in diyabetli zayıf yaşı yetişkinlerde bilişsel yetenekler üzerinde önemli yararlı etkilerini göstermektedir. Ayrıca SGLT2i'nin 3 yıllık kullanımı bilişsel puanların iyileşmesiyle ilişkilidir. Mevcut kanıtlara göre, SGLT2i'nin uzun süreli kullanımı, özellikle yaşılı diyabet hastalarında bilişsel işlevi iyileştirebilir. Ancak AH'de rolü hala daha fazla çalışmaya ihtiyaç duymaktadır.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

İnsülin

Alzheimer hastalarında intravenöz insülin uygulanmasıyla beyin insülin seviyelerinin arttırılmasının, sözel hafıza görevinde bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, hipoglisemi riskinin artması ve insülinin kan beyin bariyerine düşük düzeyde nüfuz etmesi nedeniyle bu yaklaşımın yeniden değerlendirilmesi gerekmıştır. Ayrıca, hafif bilişsel bozukluk veya hafif ila orta dereceli AH'li bireylerde 4 ay süren yeni bir pilot klinik araştırma, intranasal insülin tedavisinden sonra AH ile ilgili alanlarında hafızada ve manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilen beyin hacminde önemli iyileşme olduğunu bildirmiştir. İtranasal insülin detemir, aspart, glulisin ve regüler insülin ile 2000'li yıllarda beri çalışmalar yapılmaktadır, fakat sonuçlar çelişkilidir. Klinik uygulamada önerilecek kesin kanıtlar yoktur.

7.19. Diyabet ve Parkinson Hastalığı

Diyabet, bilişsel bozukluk ve aksiyal motor semptomlar dahil olmak üzere Parkinson hastalığının ilerlemesini şiddetlendirebilir. Geniş popülasyon çalışmalarının büyük çoğunluğunda, DM tanılı hastalarda PH riskinin 1,3-1,6 kat arttığı gösterilmiştir. Uzun hastalık süresi, ileri yaş, kadın cinsiyet, glisemik disregülasyon ve Tip 2 DM tanısı Tip 1 DM'ye göre PH riskini daha da artırmaktadır. PH'da DM varlığında klinik; düşme sıklığında artış, tekerlekli sandalye bağımlılığında artış, bakım evinde yaşamada artış, yaşam süresinde azalma, disabilité ve ölümde 3 kat artış saptanmıştır.

7.20. Parkinson Hastalığı ve DM Tedavisi

Metformin

Epidemiolojik çalışmalarında, metforminin Tip 2 DM hastalarında PH riskini değiştirmede, riskin azalması, riskte değişiklik olmaması ve riskinin artmasına kadar değişen çeşitli etkileri olduğunu bildirilmiştir.

DPP-4 inhibitörleri

Popülasyona dayalı insan çalışmalarında, DPP-4 inhibitörleri kullanan hastalarda PH riskinin azaldığı tespit edilmiştir. DPP-4 inhibitörleriyle tedavi edilen, hafif bilişsel bozukluğu olan veya olmayan yaşlı Tip 2 DM hastalarında bilişsel gerilemenin hafiflediği görülmüştür. PH olanlarda DPP-4 inhibitörleriyle tedavinin etkinliğini kanıtlamak için randomize, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

GLP-1 Rezeptör Agonistleri

Parkinson hastalarında eksenatid ile yapılan klinik araştırmalarda, motor ve bilişsel işlevlerde tutarlı iyileşme olduğu bildirilmiştir. Tek kör bir çalışma, tedavinin kesilmesinden 12 ay sonra bile motor ve bilişsel işlevlerde kalıcı iyileşme olduğunu bildirmiştir. Bu sonuçlar, orta derecede Parkinson hastaları üzerinde yapılan randomize, çift anonimleştirilmiş placebo kontrol çalışmasıyla doğrulanmıştır.

İnsülin

PH hastalarında 4 haftalık intranasal insülin (INI) uygulamasının yapıldığı randomize, çift kör, placebo kontrollü bir çalışma, szel akıçılığı, Hoehn-Yahr ve birleşik Parkinson hastalığı derecelendirme ölçüği motor puanlarını iyileştirmiştir. PH'de INI uygulamasıyla uzun süreli tedavinin etkinliğini ve güvenliğini kanıtlamak için ilave kontrollü klinik çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Tiazolidindion'lar

Pioglitazon'un test edildiği randomize, çok merkezli, placebo kontrollü bir çalışmada, Parkinson hastalarında hastalığın ilerlemesi üzerinde hiçbir etki olmadığı ve periferik biyobelirteçlerde herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Dört gözlemsel çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizi, tiazolidindion'ları ile tedavi edilen Tip 2 DM hastalarında Parkinson riskinin azalduğu sonucuna varmıştır.

Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2i)

SGLT-2 inhibitörleri ile ilgili bildirilmiş çok fazla veri yoktur.

7.21. Huntington Hastalığı ve Diyabet

Epidemiyolojik çalışmalarında HH'de diyabet insidansının artışı bildirilmiştir. Beş nesil boyunca Çinli bir aile üzerinde yapılan bir araştırmada, HH'den etkilenen aile üyeleri arasında diyabet insidansının büyük ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca diyabetik olmayan Huntington hastalarında insülin duyarlılığında azalma ve insülin düzeylerinde artış saptanmıştır. HH'ye karşı kontrol beyinlerinin proteomik analizinde, glukolizde yer alan üç proteinin farklı şekilde eksprese edildiği görülmüştür. Bununla birlikte, diğer çalışmalarında HH'de karbohidrat metabolizmasında herhangi bir değişiklik veya diyabet insidansında artış olmadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle, HH ile bozulmuş glukoz metabolizması veya diyabet arasında daha fazla bağlantı kurmak için iyi karakterize edilmiş kohortlarda ek epidemiyolojik çalışmalarına ihtiyaç vardır.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.22. Huntington Hastalığı ve DM Tedavisi

Hayvan çalışmalarında antidiyabetik ilaçlardan sadece eksenatid diyabet ve HH özellikleri açısından en faydalı tedavi olarak tespit edilmiştir. Bu konuda insanlara ait veri bulunmamaktadır.

ALS ve Diyabet

Birçok coğrafi bölgeden yapılan çalışmalar sonucunda genel kani, Tip 2 DM ve ALS arasında ters bir ilişki olduğu ve diyabetin ALS'ye karşı koruyucu olduğu yönündedir. Tip 1 DM için az sayıda çalışmada da benzer sonuçlar vardır. DM'un koruyucu rolü 50 yaşın üzerindeki hastalarda daha belirgindir. Genetik çalışmalarla DM ile ortak bir yolak saptanmamıştır. Çalışmaların birçoğunda, DM veya glisemik parametreler ile hastalık progresyonu ve survey arasında ilişki saptanmamıştır. Patofizyolojik ilişkinin enerji homeostazı olabileceği düşünülmektedir. ALS'lı hastaların %50'sinde hipermetabolik artmış enerji harcanması görülür. Glukoz ve lipid kullanımında artış saptanmıştır. Bu nedenle diyabetten koruyucu olabilir.

7.23. ALS ve DM Tedavisi

Şu ana kadar ALS'de diyabet ilaçlarının kullanımına ilişkin birçok deneySEL kanıt toplanmıştır. ALS tedavisinde ek olarak kullanılan pioglitazon ile yapılan bir Faz 2 çalışmada, sağ kalımda fayda gösterilememiştir. Metformin ile yapılan bir hayvan deneyinde sağ kalımda fayda gösterilememesinin yanında doz bağımlı negatif etki saptanmıştır.

Sonuç ve Öneriler

1. Nörodejeneratif hastalık (NDH) yaşlı popülasyonda yüksek maliyete neden olan oldukça yaygınlardır. Klinikte; motor bozukluklar, konuşma bozuklukları, bilişsel bozulmalar ve demans gibi çeşitli tablolar ortaya çıkarmaktadır.
2. Tip 2 diabetes mellitus ve Alzheimer hastalığı, geriatrik toplumda en sık klinik başvuruya sebep olan sağlık sorunlarındanandır. Her ikisi de yaşam bekantisini 5-15 yıl kadar azaltan hastalıklardır.
3. En sık görülen NDH olan Alzheimer ve Parkinson hastalıkları, DM ile ciddi nedensel ilişki içindedir.
4. HH ve ALS için veriler yetersizdir.

5. Antidiyabetik ilaçların bilişsel fonksiyonlar ve demans üzerine olumlu etkilerini gösteren kanıtlar artmaktadır.

7.24. Diyabet ve İnme

İnme, kalp hastalığı, kardiyo-embolik hastalık veya serebral hipoperfüzyon nedeniyle beyin enfarktüsü veya beyin kanamasının bir belirtisidir. İnme, özellikle 75 yaş üstü popülasyonun önemli hastalıklarından biridir, sıklığı bu yaşılda en üst düzeye çıkar. Yaşlı popülasyonda diyabet prevalansının daha yüksek olduğu düşünürse diyabete bağlı inme riski daha da artmaktadır. İnme, temel olarak iki nedenle gelişen patolojik bir durumdur. Hemorajik inmede ekstravasküler alanda olan kanama sonucu kapalı olan beyin kavitesine kan birikimi, iskemik inme damartikanıklığına sebep olan bir durum sonrası beyin dokuya giden kan akımının azalmasıyla dokuya oksijen ve besin ulaşımının olamaması olarak tarif edilebilir. Diyabet hastalarında hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı inme için ciddi bir risk oluşturur. Diyabet, bütün yaş gruplarında inmenin en önemli bağımsız risk faktörlerindendir.

Epidemiyoloji

Diyabet, içerisinde inmenin de bulunduğu birçok mikro ve makrovasküler komplikasyona sebep olmaktadır. İnme, dünyada 2. en sık ölüm nedenidir. Mortalite yanı sıra morbidite oluşumda önemli bir yer tutar. Kadınlarda inme insidans ve prevalansı erkeklerden daha yüksektir (kadınlarda sırasıyla 6,44 milyon ve 56,4 milyon iken erkeklerde 5,79 ve 45,0 milyondur).

İnmenin önlenebilir sebepleri arasında; hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi, obezite, sedanter yaşam, atriyal fibrilasyon gibi kardiyak sebepler ve diyabet mevcuttur.

Diyabetik hastalarda non-diyabetik hastalara göre inme riski 2 kat artmıştır. Ayrıca inme geçiren hastalarda diyabet oranı %28 saptanmıştır. Diyabetik inmelerin %80'i iskemiktir ve %20'si hemorajiktir (subaraknoid ve intraserebral). İnme geçirenlerin üçte ikisinden fazlası hem fiziksel hem de psikolojik engellerden dolayı büyük ölçüde düşük yaşam kalitesine sahiptir. Hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetli hastaların inme riski, diyabetik olmayanlara göre artmıştır. Ayrıca prediyabette, artmış inme riski ile ilişkili bulunmuştur.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabete göre 3,8 kat artmış hemorajik inme riski ile ilişkilendirilmiştir. Tip 1 diyabetik hastada artan inme insidansı, nefropati, mikroalbüminüri ve şiddetli retinopati gibi diyabet komplikasyonları ile açıkça ilişkilidir.

Patofizyoloji

Emboli veya lokal tikanıklığa bağlı bir tikanma sonucu iskemik inme meydana gelebilir. Emboli genellikle kardiyak kökenlidir, bu durumda %45'i atriyal fibrilasyon ve sol atriyal uzantıda bir trombus ile ilişkiliyken, %15'i miyokard enfarktüsünü takiben bir miyokardiyal duvar trombusu ile ilişkilidir. Miyokard enfarktüsünü takiben kardiyoembolik inme, diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara göre daha sık görülürken, diyabetik hastada iskemik inmeye neden olan ekstrakraniyal embolinin ana kaynağı internal karotid arterin ekstrakraniyal kısmıdır.

Diyabetik hastada inme ile ilişkili başlıca arteriyel lezyonlar, çapı 0,5 mm veya daha az olan ve kollateralleri olmayan arterlerdedir. Bu küçük damarların tikanması ile oluşan enfarktlar büyük enfarktların aksine glial skar oluşumuna neden olmazlar ve lakinler (göl benzeri) enfarktlar olarak tanımlanan karakteristik görünümlerinden sorumlu kistik enfarktlardır.

Diyabetik Hastada İnmenin Etiyolojisinde Rol Oynayan Faktörler

Hipertansiyon

Diyabetik hastada hipertansiyon sikliği hiperglisemi ile daha da artar çünkü filtre edilen ve reabsorbe edilen her bir glukoz molekülüyle birlikte sodyum da reabsorbe olur. Ek olarak, insülin proksimal renal tübul üzerindeki etkisiyle tuz tutucu bir hormondur, bu nedenle hem insülin direnci hem de eksojen insülin kullanımına bağlı yüksek serum insülin seviyeleri toplam vücut sodyumunu ve kan basıncını artırır. UKPDS çalışmasında yeni başlayan Tip 2 diyabetin sistolik kan basıncında 10 mm'lik bir düşüş, inmede %44'lük bir düşüşle sonuçlandığı gözlenmiştir.

Hiperlipidemi

Yüksek LDL kolesterol seviyesinin diyabetik hastada inme için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı sorgulanabilir. Bununla birlikte, LDL kolesterolden bağımsız olarak, diyabetik hastalarda statin kullanımının felç riskini azaltmasına dair çok sayıda kanıt vardır. Diyabetli hastaların statin ile tedavisi, inme insidansını azaltmıştır fakat bu etki fibratlarla belirgin değildir. Düşük

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

HDL ve yüksek trigliserit düzeyleri, inmede morbidite ve mortalite riskini ikiye katlamaktadır. Honolulu Kalp Çalışmasında hiperlipideminin, yalnızca toplam kolesterol seviyeleri 200 mg/dl'nin üzerinde olduğunda inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Obezite ve Hiperürisemi

Vücut kitle indeksi (VKİ) 18,5-24,9 kg/m² arasında olan bireylerde, VKİ 40 kg/m²'nin üzerinde olanlara göre, toplam inme ve iskemik inme insidansının %30, hemorajik inme insidansının ise %47 oranında daha az görüldüğü gösterilmiştir.

On üç prospектив çalışma bir meta-analizi, serum ürik asit seviyeleri ile inme insidansı arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Öyle ki serum ürik asitte her 0,0595 mmol/L artışın, inme riskinde %10'luk bir artışla paralel olduğunu göstermiştir.

Ayırıcı Tanı

Diyabetik bir hastada inmenin başlıca ayırıcı tanısı hipoglisemidir ve mümkün olan en erken zamanda ekarte edilmelidir. Hipoglisemi riskini artıran en önemli faktörler, oral sekretagog veya insülin kullanımı, gıda alımının azalması, alkol kullanımı ve yakın zamandaki fiziksel aktivitedir. Hipoglisemi, kendisi de geçici hemiparezi ile sonuçlanabilen büyük bir nöbeti hızlandırabilir (Todd'un felci). Hiperosmolar non-ketotik diyabetik komada inme görülebilir. Bu tabloda hiperosmolariteye bağlı fokal nörolojik lezyonlar ortaya çıkabilir ve hiperosmolar durumun düzeltilmesi genellikle fokal nörolojik lezyonun hızlı bir şekilde çözülmesine neden olabilir.

Diyabetik Hastada İnmeden Kaynaklanan Morbidite ve Mortalite

Çok sayıda çalışma, sadece diyabetik hastalarda değil, aynı zamanda glukoz intoleransı olan hastalarda ve hatta stres hiperglisemisi olan hastalarda bir inme sonrası morbidite ve mortalitede artış olduğunu göstermiştir. Tip 2 diyabetik hastaların İsveç Ulusal Diyabet Kayıtlarında, hedef aralığın dışındaki bir HbA1c, inmenin en güçlü prediktördür. Tayvan'da yapılan bir çalışma, HbA1c'nin değil, kabul sırasındaki glukoz seviyesinin, sonraki üç ay içinde inmenin fonksiyonel sonucunu belirlediğini göstermiştir. Ayrıca yaklaşık 120 mg/dl'nin (6,7 mmol/L) üzerindeki serum glukozu, artmış serebral ödem riski ile ilişkilendirilmiştir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Diyabetik Hastada İskemik İnme Tedavisi

1. Hipergliseminin Tedavisi

Hiperglisemi beyin laktat üretimini arttırmır ve bu da bir enfarktüsü çevreleyen iskemik alanı kurtarmayı eteneğini azaltır. Bu nedenle teoride, bir inmenin akut fazı sırasında glukoz kontrolü arzu edilir çünkü hiperglisemi, artmış enflamasyon, oksidatif stres ve trombosit agregasyonu yoluyla reperfüzyon hasarı ile bağlantılı olabilir. Ek olarak, hiperglisemi, plazma aktivatör inhibitörü 1'i (PAI1) artırarak fibrinolizi azaltır ve aynı zamanda serebral ödemini indükler.

Akut inme geçiren 811 hastada yapılan prospektif bir çalışmada yaş, inme şiddeti ve inme alt tipi düzeltmeleri yapıldıktan sonra plazma glukozunun 144 mg/dl'nin üzerinde olması durumunun kötü прогноз ile ilgili olduğu saptanmıştır. Amerikan Kalp Derneği kılavuzları, bir inmeden sonra plazma glukoz konsantrasyonlarının 140-180 mg/dl olmasını tavsiye ederken, Avrupa kılavuzları, 180 mg/dl'nin üzerinde bir plazma glukozu ile insülin veya insülin titrasyonunun derhal başlatılmasını önermektedir.

The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Trial (SHINE) (SHINE) çalışmasında intravenöz insülin ile kan şekeri 80-138 mg/dl tutulmaya çalışırken diğer bu grupta subkutan insülin ile kan şekeri 80-180 mg/dl'de tutulmaya çalışılmış ve intravenöz insülin alan grubun 90 gün sonra değerlendirildiğinde avantajlı olmadığı gözlenmiştir.

2. Tromboliz ve Vaskülerizasyon

İskemik inmede tıkanan damarın beslediği beyin dokusunun kalıcı ya da geçici hasarlanmasına bağlı klinik meydana gelir. Bu nedenle reperfüzyon tedavilerinin başarısı zamanlamaya bağlıdır. Intravenöz tromboliz (IVT) tedavilerinin uygun zamanda yapılması maluliyet oluşumunu engelleyebilir. Büyük damar tıkanmasına bağlı strok, tüm inmelerin %50'den fazlasını oluşturur ve endovasküler trombektomi (EVT) ile tedavi edilebilir. EVT'nin ideal zamanlaması inmenin oluştuğu ilk 6 saatdir. Beynin perfüzyon görüntülemelerine göre seçilmiş hastalarda iskemi başlangıcından 24 saatte düşünülebilir.

Günümüzde sadece rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) akut iskemik inmede onaylı farmakolojik tedavidir. Yapılan çalışmalarla diyabetin IVT tedavisini ve 6 ay sonraki iyi klinik sonuçları değiştirmemişti

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

ve mortaliteyi artırmadığı gösterilmiştir. Rehberler, hasta uygun zamanda yakalanmışsa, diyabetik hastalarda IVT tedavisini şiddetle önermektedir. Diyabetik hastaların IVT tedavisinde onaylanmıştır. Avrupa iskemik inme çalışmasında (TRISP), diyabetik hastaların inmeden sonraki 3 ay metformin kullanımlarının iyi klinik sonlanımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Endovasküler trombektomi tedavisinde diyabet ve hipergliseminin etkisi net değildir. Kimi çalışmalarında hipergliseminin olması fonksiyonel sonuçları kötü etkilerken kimisinde EVT'ye negatif bir etki saptanmamıştır.

Beyin kanaması dışlandığında, genellikle alteplaz (rekombinant doku plazminojen aktivatörü (tpA) ile trombolitik tedavi, inmeden 4,5 saat içinde verilmelidir, böylece enfarktı çevreleyen iskemik alan (penumbra) reperfüze edilerek mortaliteyi azaltır ve revaskülarizasyon, anterior serebral dolaşımında büyük bir arter oklüzyonu olduğunda ve inme başlangıcından altı saat sonra trombektomi yapıldığında nadir durumlarda da başarılabilir.

Hemorajik Inme

Diyabetik olmayan inme hastalarında hastaneye başvuruda stres hiperglisemisine rastlanabilir. Bu akut hipergliseminin nedenleri arasında katekolaminlerin, büyümeye hormonunun, kortizolun ve sitokinlerin yükselmesini içeren yollar sayılabilir. Diyabet ve hiperglisemi intraserebral hemorajisi olan diyabetik hastalarda negatif sonlanımlarla ilişkilidir; hematom genişlemesi, hastanede ölüm ve hayatı kalanlarda yüksek sakatlık riski ile sonuçlanır. Yapılan çalışmalarla diyabetik hastalarda hiperakut anda yoğun bakımda saptanan orta ve yüksek kan glukozu olanlarda 90 gün içindeki ölüm ve sakatlıkların daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda yoğun bakımda yapılan intensif kan basıncı kontrolü sonucu normoglisemik olanlarda, hiperglisemik olanlara göre hematom genişleme sıklığı daha az saptanmıştır. Hemorajik inmeli hastada hiperakut dönemde hipoglisemi ($40-60 \text{ mg/dl}$) tedavisinin mortaliteyi azalttığı, yine hiperglisemi tedavisinin diyabetik olan ($140-180 \text{ mg/dl}$) ve olmayan hastalarda ($110-140 \text{ mg/dl}$) klinik sonuçları iyileştirdiği saptanmıştır. İlk hafta içinde hastanın antikoagulan, antihiperglisemik, antihipertansif ve ötermik tedavileri düzenlenmelidir. On altı çalışmanın dahil edildiği retrospektif bir metaanalizde intensif kan

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

glukozu düşürmenin standart tedaviye üstünlüğü gösterilememiş hatta istenmeyen bazı nörolojik yan etkiler gözlenmiştir.

Primer Koruma

Karotid arter hastalığı veya laküner enfarktüs ile anti-platelet tedavisinin kullanılması esastır. ASA, diyabetik hastada en sık kullanılan anti-trombosit ajandır ve diyabetli hastalar gibi yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler olayların (inme dahil) hem birincil hem de ikincil önlenmesi için önerilmiştir. Bununla birlikte, bugüne kadar, spesifik olarak diyabetli hastalarda yürütülen hiçbir çalışma, aspirin kullanımının inmenin birincil önlenmesi için faydasını göstermemiştir. Diyabetik deneklerde kardiyovasküler olayların birincil önlenmesine yönelik ASA çalışmalarının bir meta-analizi, iskemik inme için ASA kullanımıyla inme insidansında %30 (CI 0,25-1,97) anlamlı olmayan bir azalma olduğunu göstermiştir.

Diyabetli hastalarda, özellikle hipertansiyon ve obezite varlığında atriyal fibrilasyon daha sık gözlenir. Bu hastalar aritmİ tedavisine ek olarak, varfarin yerine doğrudan etkili oral antikoagulanlarla tedavi edilmelidir.

Hipoglisemi, inme için bir risk faktöridür. Bu nedenle sülfonilüre'lerin iskemik inme riskinde bir artışla ilişkili olabileceği varsayılabılır. Öte yandan, popülasyona dayalı bir vaka kontrol çalışması, sülfonilüre'ler ve uzun etkili insülin kombinasyonu miyokard enfarktüsündeki bir artışla ilişkili iken, inme insidansında bir artış olmadığını göstermiştir.

Sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) ve glukagon benzeri peptit-1 reseptör agonisti (GLP-1RA) gibi spesifik glukoz düşürücü ajanların kardiyovasküler sonuç çalışmaları bu ajanların diyabetik hastalarda majör kardiyovasküler olay riskini azaltıkları gösterilmiştir. İnmede bağımsız olarak anlamlı bir azalma gösteren tek GLP-1 reseptör agonistleri haftalık semaglutid ve dulaglutid'dir. Öte yandan dipeptidil peptidaz-4'ler (DPP-4) herhangi bir kardiyovasküler avantaj sağlamamıştır. Diğer kan glukoz düşürücü ajanlardan sülfonilüre'ler, metformin, alfa glukosidaz inhibitörlerinin kardiyovasküler etkileri belirsizken, insülin tedavisinin etkisi inme dahil nötraldır. Randomize klinik çalışmaların metaanalizinde 12 ay üstü kullanımda tiazolidindion'lar ve GLP-1'ler dışında hiçbir antidiyabetik ilaçın inme riskini azaltmadığını göstermiştir.

Sekonder Koruma

Pioglitazon ile yapılan prospектив makrovasküler olayları değerlendiren PROactive çalışmada daha önce herhangi bir kardiyovasküler olay geçirmeyen diyabetik hastalarda inme riskinde belirgin bir azalma saptanmazken, daha önce inme geçiren diyabetik hastalarda inme rekürrensinde anlamlı bir azalma sağladığı saptanmıştır. Yine insülin direnci ve geçmişte inme öyküsü olan hastalar daya yapılan IRIS çalışmada, pioglitazon tedavisi alanlarda placeboya göre miyokart enfarktüs riski ve yanı sıra 4.8 yıllık takipte diyabet gelişimi riski azalmıştır. Pioglitazon'un bu etkisi glisemik kontrolün ötesinde enflamasyona, yağ dağılımına, lipit ve protein metabolizması ile vasküler endotel fonksiyonlarına olan yararlı etkilerinin sonucu olarak düşünülmektedir. Pioglitazon'un maksimum etkilerinin ortaya çıkması için birkaç hafta beklemek gerektiğini ayrıca kilo alma, sıvı retansiyonu ve kırık risk artışı gibi yan etkilerin oluşabileceğini klinisyen bilmelidir. Bir diğer tiazolidindion olan rosiglitazon ile inme riski artmıştır bu nedenle kullanımından kaldırılmış bu molekülün risk artışınınコレsterol ve diaçigliserol seviyelerini arttırmış olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Sonuçlar

1. Diyabetik hastalarda non-diyabetik hastalara göre inme riski 2 kat artmıştır. Ayrıca inme geçiren hastalarda diyabet oranı artmıştır. Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabete göre 3,8 kat artmış hemorajik inme riski ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca prediyabet bile artmış inme riski ile ilişkili bulunmuştur.
2. Artan inme insidansı serebral kanamadan çok serebral enfarktüse, özellikle lakinler enfarktlara bağlıdır.
3. Atrial fibrilasyon da dahil olmak üzere metabolik sendromla ilişkili faktörlerin sayısı ne kadar fazlaysa, inme riski o kadar yüksek ve kötü sonuç riski o kadar büyütür.
4. Diyabetik bir hastada birinmenin akut tedavisi, tpA'nın erken kullanımını gerektirir.
5. İntravenöz insülin tedavisinin kullanımının inme üzerine olumlu bir etkisi yokmuş gibi görülmektedir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

6. Sülfonilüre'ler veya insülin kullanımıyla elde edilen glisemik kontrolün, daha eski gözlemsel çalışmalarında inme insidansını artırdığı bildirilmiş, ancak yakın tarihli prospektif randomize kontrollü çalışmalarında bildirilmemiştir.
7. Metformin, alfa glukosidaz inhibitörleri ve DPP-4 inhibitörlerinin kullanımının hiçbir etkisi olmazken, pioglitazon ve uzun etkili GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı, düşük inme insidansı ile ilişkili bulunmuştur.

7.25. Retinopati

Tanım

- Diyabetik retinopati (DR), sistemik hastalığa bağlı olarak gelişen, ilerleyici, retinada hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere yol açan nörovasküler bir hastalıktır.
- Diyabetli hasta sayısı arttıkça retinopati görülme sıklığı da artmaktadır. Diyabetik retinopati erişkin popülasyonda onde gelen önlenebilen körlük nedenleri arasındadır. 50 yaş ve üstündeki popülasyonda ise orta ve ciddi derecede görme kaybı nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır ve gelecek projeksiyonları da bu eğilimin devam edeceğine işaret etmektedir.
- Görülme sıklığı ve progresyonunu çeşitli faktörler olumlu/olumsuz etkilemektedir. Önde gelen modifiye edilemez risk faktörleri diyabet süresi, puberte ve gebeliktir. Modifiye edilebilir risk faktörleri arasında ise glukoz kontrolü başta olmak üzere, kan basıncı ve serum lipid düzeyleri gibi sistemik faktörler yer almaktadır.

7.26. Klinik Değerlendirme

Sınıflandırma

- Diyabetik retinopati günümüzde nörovasküler komplikasyon olarak tanımlansa da geçmişten günümüze tüm diyabetik retinopati sınıflamaları, göz dibinde gözlenen vasküler yapılardaki değişikliklerin yaygınlığı ve ağırlığına göre düzenlenmektedir.
- Diyabetik retinopatiye bağlı değişiklikler retina sınırları içinde ise non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR), retinadan vitre içine doğru uzanıyorsa proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olarak evrelendirilmektedir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Diyabetik makülopati, hem non-proliferatif hem de proliferatif diyabetik retinopati evrelerinde görülebilmektedir. Diyabetik maküla ödemi (DMÖ), diyabetik makülopatinin en sık görülen formudur ve diyabetli kişilerde önde görme azalması nedenidir.
- Hem diyabetik retinopati hem de diyabetik maküla ödemi için çeşitli sınıflandırmalar olsa da günümüzde International Classification of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema yaygın olarak kullanılmaktadır.
- Bunlar dışında, diyabetli hastalarda göz problemleri arasında optik nöropati ile de karşılaşılabilir.

7.27. Tanı Yöntemleri

Diyabet gözde hemen her dokuyu etkileyebilmektedir; bunlar refraksiyon değişikliklerinden, retinopatiye bağlı kalıcı görme kaybına kadar geniş bir yelpazede yer almaktadırlar. Bu nedenle, her diyabetli hastada ilk muayene görme keskinliği, biyomikroskopi, göz içi basıncı ölçümü ve pupilla dilatasyonu sonrası detaylı göz dibi muayenesini kapsamalıdır, mümkünse hastanın göz dibi fotoğrafı da çekilmelidir. Sonrasında saptanan bulgular ve risklere göre düzenli aralıklarla takibi sürdürülmelidir. Gerektiği taktirde hastalara optik koherens tomografi ve fundus flöresein anjiografi gibi ek tetkikler önerilebilmektedir.

7.28. Göz Dibi Muayenesinde Kullanılan Yöntemler

- Fundus fotoğrafı: Günümüzde gelişen teknolojiler sayesinde eğitimli kişilerce uzaktan okuma veya yapay zeka algoritmaları ile de bütünlüksüz non-midriyatik kameralarla fundus fotoğrafı ile göz dibi taraması özellikle göz hastalıkları uzmanlarına erişimin zor olduğu yerlerde gittikçe yaygınlaşsa da detaylı göz muayenesi yerine geçmediği bilinmelidir. Diyabetik retinopati açısından göz dibi taramalarının ağırlıklı gelişen teknolojilerle sürdürülüdüğü sistemlerde algoritma güvenilirlik, sensitivite ve spesifitelerinin, diyabetik retinopati varlığı ve/veya erken evre non-proliferatif diyabetik retinopati ve/veya görmeyi tehdit eden retinopati varlığına göre mi düzenlendiği sorulmalıdır. Fundus fotoğrafında lens kesifliği veya başka nedenlerle iyi görüntü elde edilemeyen durumlarda pupilla dilatasyonu görüntü kalitesini ve sensitiviteyi artırabilmektedir; ancak dar açılı glokomu olan hastalarda glokom krizini indükleme gibi riskler de unutulmamalıdır.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Fundus fotoğrafı dışında aşağıdaki yöntemler kullanılmaktadır:

- Biyomikroskopi
- Binoküler endirekt oftalmoskopi
- Direkt oftalmoskopi
- Optik koherens tomografi (OCT)
- Fundus flöresein anjiografisi (FFA)
- Ultrasonografi

7.29. İzlem

- Diyabetik retinopati geç evrelerine kadar hastada bir şikayete neden olmayabilir. Bu nedenle şikayeti olmayan hastalar dahil, tüm hastaların düzenli aralıklarla göz muayenesi yaptırmaları gerekmektedir. Erken tanı, zamanında tedavi diyabete bağlı görme kaybı riskini önleme açısından çok önemlidir. Erişkin diyabetlilerde göz dibi muayenesi zamanlaması Tablo 7.12'de gösterilmektedir.
- Diyabetik retinopati ortaya çıkması ve progresyonunda glisemi, kan basıncı, dislipidemi gibi diğer risk faktörleri önemli olduğundan, iyi kontrollü ve en az bir muayenesinde göz dibinde retinopati bulgusu olmayan Tip 1 veya Tip 2 diyabeti olan erişkinlerde muayene aralığı iki yıla uzatılabilir.
- Buna karşın retinopatisi olan kişilerde retinopatinin evresi ve metabolik kontrol, nefropati varlığı, gebelik gibi ek risk faktörleri göz önünde bulundurularak takip aralığı düzenlenir, gerekirse tedavi önerilecektir.

Gebelik: Diyabetli kişilerde gebelik başlangıçta diyabetik retinopati evresine de bağlı olarak retinopati progresyon riskini artırmaktadır, ODDS oranı 2. trimesterde pik yapmakta ve gebelik sonrasında 1 yıl boyunca sürebilmektedir, bu nedenle diyabetli gebelerde yakın takip postpartum bir yıl süresince sürdürülmelidir.

Diyabetik nefropati varlığı: Diyabetik nefropati risk faktörü olarak tartışılmışının yanı sıra, DR, özellikle proliferatif DR'nin ve diyabetik nefropatinin prediktif değerleri sorgulanmaktadır.

Aspirin tedavisi: Hafif veya ciddi derecede non-proliferatif veya erken proliferatif retinopati evresinde aspirin tedavisi yüksek riskli proliferatif retinopati gelişimini engellememektedir veya vitreus kanaması riskini

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

artırmamaktadır. Dolayısıyla retinopati varlığı, kardiyo-proteksiyon amaçlı aspirin tedavisine kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar: GLP-1 RA'lar ile tedavide bazı hastalarda görülen retinopati progresyonu, PPAR-gamma agonistleri ile bazı hastalarda maküla ödemi görülmesi/alevlenmesi, SGLT-2 inhibitörleri ile bazı yaşlı hastalarda retina ven oklüzyonu insidansında hafif artış yönündeki raporlamalar daha fazla araştırma gerektirse de bugün tedavide göz önünde bulundurulmalıdır.

7.30. Diyabetik Retinopatinin Önlenmesi

- Bugün glisemik kontrol, kan basıncı ve dislipidemi kontrolü gibi sistemik risk faktörlerinin kontrolü ile diyabetik retinopati gelişimi ancak geciktirilebilmekte ve/veya varlığında progresyonu yavaşlatılabilirilmektedir.
- Glisemik kontrol: Diyabetli kişilerde retinopatiyi önlemek açısından HbA1c için bir eşik değer saptanmasa da DCCT'de HbA1c'deki %1 azalmanın gruplarda retinopati progresyon riskini %43-%45 azalttığı, UKPDS'te ise HbA1c'de her %1'lük düşüşün mikrovasküler komplikasyon riskinde %37 azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Yoğun glisemik kontrolü takiben başlangıçtaki retinopati seviyesi, başlangıçtaki HbA1c, HbA1c'nin kısa sürede düşürülme amplitüdü (3-6 aylık sürede %2'den fazla azaltılması) retinopatide erken dönem progresyon fenomenine neden olabilmektedir. Bu kötüleşme, farklı serilerde tedavi başlangıcından 3 ay ile 3 yıl arasında bildirilmektedir. Yoğun glisemi kontrolünün retinopatiye olumlu etkisinin görülmesi çalışmalarda değişiklik gösterse de Tip 1 diyabetli hastalarda yaklaşık 3 yıla, Tip 2 DM'de ise 5 yıla uzayabildiği bildirilmektedir. DCCT çalışmásında da saptanan bu durum GLP-1 RA tedavisi alan bazı hastalarda görülen retinopati progresyonu nedeniyle yeniden gündeme gelmiştir. Bu durum erken dönem progresyon fenomeni ile ilişkilendirilse de GLP-1 RA'nın retinopati seyrine etkisiyle ilgili uzun soluklu çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Glisemideki uzun ve kısa dönem dalgalanmalarının retinopati seyrine etkisi yine glisemi kontrolü ile ilişkili diğer bir güncel konudur. HbA1c'deki dalgalanmaların da retinopati progresyonuna olumsuz etkisi olduğunu gösteren çalışmalar olsa da kısa dönem değişkenliklerin etkisi ile

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir. Yeni glukoz takip teknolojileri kısa dönem ve uzun dönem glisemi değişkenlikleri ile ilgili de planlı, randomize, uzun soluklu çok merkezli çalışmalar olanak sağlamaktadır. Ancak bu teknolojiler ile farklı glisemi değişkenlik parametreleri öne sürülse de genel kabul gören bir parametre üzerinde henüz anlaşma sağlanamamıştır.

- Kan basıncı kontrolü: Kan basıncı kontrolünün retinopati seyrine etkili olduğu gösterilmiştir ancak katı hedefler (sistolik kan basıncı <120 mmHg) ek bir fayda sağlamamaktadır. Diyabetik retinopati seyrinde spesifik antihipertansif grupları değil, kan basıncı kontrolünün önemli olduğu bildirilse de retinada renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin tüm komponentleri saptandığından bu grup antihipertansiflerin retinopatiye etkisi de halen tartışılmaktadır.
- Dislipidemi kontrolü: ADA, 2019 yılından beri dislipidemisi olan diyabetli hastalarda, özellikle hafif derecede non-proliferatif diyabetik retinopati varlığında, dislipidemiden bağımsız olarak retinopati progresyonunu yavaşlatabileceği gösterilen fenofibrat'ın kullanımını önermektedir.

7.31. Tedavi

- Diyabetli hastalarda günümüzde tedavide amaç, proliferatif diyabetik retinopati ve merkezi tutan diyabetik maküla ödemi gibi görmeyi tehdit eden retinopati varlığında, gecikmeden müdahale ederek hastada yaşam kalitesini etkileyebilecek görme kaybını önlemektir. Ancak gebelik gibi bazı durumlarda ciddi derecede non-proliferatif diyabetik retinopati veya merkezi tutmayan maküla ödem varlığında da tedavi önerilebilmektedir.
- Diyabetik retinopati takip ve tedavisinin başarılı olması için; glisemi regülasyonu, kan basıncı kontrolü ve dislipidemi gibi diğer sistemik risk faktörlerinin de iyi kontrolü sağlanmalıdır.

7.32. Proliferatif Diyabetik Retinopatisi Olan Hastalarda Tedavi

- Proliferatif diyabetik retinopati varlığında, panretinal lazer fotokoagülasyon halen ilk seçenek tedavidir.
- Yüksek riskli proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalarda ciddi görme kaybı riski anlamlı olarak daha yüksektir. Bu nedenle optik diskin en az 1/3'ünü kaplayan neovaskülerizasyonu veya vitreus

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

hemorajisiyle birlikte herhangi bir disk neovaskülarizasyonu veya yine vitreus hemorajisiyle birlikte en az disk alanı büyüğünde retinanın herhangi bir yerinde neovaskülarizasyon varlığında panretinal lazer fotokoagülasyon gecikmeden uygulanmalıdır.

- Gebelik planlaması gibi ek risk faktörleri varlığında, ciddi non-proliferatif diyabetik retinopati evresinde de panretinal lazer tedavisi planlanabilir.
- Anti-vasküler endotelyal büyümeye faktörünün (anti-VEGF) intravitreal enjeksiyonları, görme kaybı riskini azaltmada PDR'lı bazı bireyler için panretinal lazer fotokoagülasyonuna alternatif olarak kullanılabilimekte, lazer tedavisiyle kombine veya vitrektomi cerrahisi öncesi de uygulanabilmektedir. Mevcut anti-VEGF ilaçları FDA tarafından gebelik kategorisi C olarak sınıflandırılmıştır (hayvan çalışmaları embriyo-fetal toksisiteye dair kanıt ortaya koymuştur ancak insan gebeliğinde kontrollü veri yoktur) ve gelişmekte olan fetüsün damarsal yapısına yönelik teorik riskler nedeniyle diyabetli gebe bireylerde dikkatli olunmalıdır.

Proliferatif diyabetik retinopatide vitrektomi cerrahisi gerektiren öncelikli nedenler:

- ✓ 1 ila 3 aylık ya da daha uzun sürede gerilemeyecek ciddi vitreus hemorajisi,
- ✓ Yoğun panretinal lazer tedavisine rağmen aktif PDR,
- ✓ Kombine traksiyonel ve regmatojen retina dekolmanıdır.

7.33. Diyabetik Maküla Ödemi Olan Hastalarda Tedavi

- Diyabetik retinopatiye bağlı orta derecede görme kaybının başlıca nedeni diyabetik maküla ödemiidir.
- Günümüzde santral tutulumlu diyabetik maküla ödeminde ilk seçenek tedavi, anti-VEGF ilaçların intravitreal uygulanmasıdır. Ranibizumab, aflibercept ve faricimab diyabetik maküla ödeminde intravitreal enjeksiyon olarak kullanım için FDA onayı almıştır ve Türkiye'de bulunabilmektedir. Ülkemizde bulunan diğer bir anti-VEGF ilaç, bevacizumab endikasyon dışı kullanımla intravitreal uygulanmaktadır ve Dünya Sağlık Örgütü'nün göz ile ilgili Temel İlaç Listesi'nde de yer almaktadır. Anti-VEGF tedavisinin en önemli sorunu kalıcı veya uzun dönem etkisi olmayı nedeniyle sık sık tekrarlama gerekliliğidir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Birçok hastada tedavinin ilk yılında 4-8 haftada bir uygulanması gerekebilmektedir, takip eden yıllarda ise bu sayı azalmaktadır.

- Bazı vakalarda ise tek başına veya intravitreal anti-VEGF ilaç ile kombiné fokal/grid lazer fotokoagülasyon da uygulanabilmektedir.
- İtravitreal steroid tedavisi, glokom ve katarakt gibi yan etkiler nedeniyle, santral tutulumlu inatçı maküla ödemlerinde ve de özellikle afak veya pseudofakik kişilerde düşünülebilir.
- Santral tutulumu olmayan maküla ödeminde ise takip gerekir, ancak mikro anevrizmalardan santral makülayı tehdit etme riski olan bazı vakalarda fokal lazer fotokoagülasyon planlanabilir.
- Vitreomaküler veya epiretinal membran traksiyonuna bağlı diyabetik maküla ödeminde, vitrektomi cerrahisi ile membranların temizlenerek, çekintinin ortadan kaldırılması gerekmektedir.
- Maküla ödeminde takip ve tedaviye cevap OCT ile izlenebilir.

7.34. Sınıflama

Tablo 7.12. Diyabetik Retinopati Sınıflaması

Diyabetik Retinopati	Pupilla dilatasyonu sonrası oftalmoskopide saptanan bulgular.
DR yok Hafif derece NPDR Orta derece NPDR	Retinopati yok Sadece mikroanevrizmalar Mikroanevrizmalara ek olarak diğer bulgular (yuvarlak ve mum alevi hemorajiler, sert ve yumuşak eksüdalar gibi) ancak bulgular ciddi derece NPDR'ye göre daha az.
Ciddi derecede NPDR	Proliferatif retinopati bulgusu olmaksızın, orta derecede NPDR bulgularına ek olarak aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı; . Her kadranda en az 20 intraretinal hemoraji . 2 kadranda belirgin venöz boğumlanma . 1 kadranda intraretinal mikrovasküler anormallikler
Proliferatif DR	Ciddi derecede NPDR bulgularına ek olarak aşağıdakilerden en az birinin varlığı; . Neovaskülarizasyon . Vitreus/preretinal hemorajı

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.35.

Tablo 7.13. Diyabetik Maküla Ödemi Sınıflaması

Diyabetik Maküla Ödemi	Pupilla dilatasyonu sonrası oftalmoskopide saptanan bulgular (*)
Diyabetik Maküla Ödemi yok	Makülda retina kalınlaşması veya sert eksüdaların bulunmaması
Merkezi tutmayan DMÖ	Makülda, makülanın santral 1 mm çapındaki bölgesini tutmayan retina kalınlaşması
Merkezi tutan DMÖ	Makülanın santral 1 mm çapındaki bölgesini de tutan retina kalınlaşması

(*) Sert eksüdalar hali hazırda veya geçmişteki maküla ödemi bulgusudur.

7.36.

Tablo 7.14. Diyabetli Hastada İlk Muayene Zamanı ve İzlem

Diyabet Tipi	İlk Muayene Zamanı	İzlem Aralığı
Tip 1 DM	Diyabet tanısını takiben ilk 5 yıl içinde	Yılda en az 1 kez
Tip 2 DM	Diyabet tanısını takiben	Yılda en az 1 kez
Gebe veya gebelik planlayan diyabetli kadınlar	Tercihen gebelik öncesi veya ilk trimester	Gebelik sonlandıktan 1 yıl sonrasında kadar yakın takip
Gestasyonel DM	Gebelik esnasında gerek yok	

7.37.

Tablo 7.15. Görmeye Tehdit Eden Diyabetik Retinopati Varlığında Tedavi

Sistemik Tedavi	Proliferatif DR	Santral Tutulumlu DMÖ
Glisemi kontrolü	Panretinal lazer tedavisi	İntravitreal anti-VEGF uygulaması
Kan basıncı kontrolü	Intravitreal anti-VEGF tedavisi	İntravitreal kortikosteroid tedavisi
Dislipidemi kontrolü	Vitrektomi	Anti VEGF ile kombine veya tek başına lazer Vitrektomi

7.38. Diyabet ve Kalp

Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık Önemi

- Tip 2 diyabetli hastalarda, özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski nondiyabetik bireylere göre 2-4 kat daha yüksektir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Tip 2 DM'de en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (Kvh).
- Diyabet, KVH risk eşdeğeri olarak kabul edilmelidir. Hasta vizitlerinde bu durum mutlaka göz önünde tutulmalıdır.
- Tip 2 DM'de KVH riskinin preklinik diyabet döneminden itibaren başlayacağı unutulmamalıdır.
- KVH gelişiminden korunmak için birincil önlemin yaşam tarzı değişikliği (YTD), egzersiz ve tıbbi beslenme tedavisi TBT olduğu unutulmamalıdır.
- SCORE2-Diyabet Çalışma Grubu, Tip 2 diyabette KVH risk gruplarının değerlendirilmesi için 40 yaşın üzerinde ve bilinen KVH öyküsü olmayan diyabetli bireylerde 10 yıllık KVH riski tahmin etmek için SCORE2-Diyabet'i geliştirmiştir. KVH risk faktörlerinin yanı sıra diyabet ile ilgili spesifik bilgiler de içeren bu yöntem ile diyabetik hastalardaki 10 yıllık KVH riski hesaplanabilir.

Değerlendirme

- Diyabeti olan tüm hastalar KVH risk faktörleri açısından yılda en az bir kez değerlendirilmelidir (hipertansiyon, dislipidemi, obezite/kilo fazlalığı, sigara kullanımı, ailede erken KVH öyküsü, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve albüminürü varlığı).
- Her hastaya yılda bir kez istirahat EKG'si çekilmelidir.

Tedavi Yaklaşımı

- YTD, egzersiz ve TBT ilk yaklaşım olmalıdır.
- Tip 2 diyabetli ve KVH/yüksek riski olan veya böbrek hastalığı bulunan kişilerde, kardiyovasküler hastalığa faydası kanıtlanmış bir SGLT2 inhibitörü veya GLP-1 reseptör agonisti kardiyovasküler riski azaltmak için glukoz düşürücü tedavi planlarının bir parçası olarak düşünülmelidir.
- Özellikle renin anjiotensin sistemi (RAS) blokerlerinin (ACE inhibitörleri ve ARB'ler) kalp yetersizliği ve diğer kardiyovasküler sonlanım noktaları üzerine olumlu etki yaptığı yönünde kanıtlar mevcuttur.
- Hipertansiyon tedavisi, diyabetli hastalarda kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilen ilaç sınıflarını içermelidir. RAS blokerleri (ACE inhibitörleri ve ARB'ler), diyabetli ve koroner arter hastalığı olan kişilerde hipertansiyon için önerilen birinci basamak tedavidir.
- 20-39 yaş arası, KVH risk faktörleri olan diyabetli hastalara, YTD yanı sıra statin tedavisine başlanması düşünebilir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- KVH olmayan 40-75 yaş arası diyabetli hastalarda, YTD'ye ilave olarak orta yoğunlukta statin tedavisi kullanılmalıdır.
- Yüksek KVH riskine sahip 40-75 yaş arası diyabetli hastalara, LDL kolesterol düzeylerini %50 oranında düşürmek için yüksek yoğunluklu statin tedavisi önerilir.
- Asetilsalisilik asit (ASA) tedavisi (75-162 mg/gün) artmış KVH risk grubundaki hastalara düşünülmelidir.
- Yüksek risk grubundaki en az bir ek KVH risk faktörü (ailede erken yaşta KVH öyküsü, hipertansiyon, dislipidemi, sigara veya albüminürü) olan ve kanama riski taşımayan 50 yaş üzeri erkek ve kadın diyabetli hastalar ASA tedavisi almalıdır. Bilinen KVH olmayan primer korunma amacı taşıyan artmış KVH riski olanlarda, hastayla fayda zarar riski hakkında konuşuktan sonra (artmış kanama riski açısından) ASA tedavisi önerilebilir. Akut koroner sendromlu hastalarda ilk yıl ikili antitrombosit tedavi (düşük doz ASA ve P2Y12 inhibitörü) uygundur.

7.39. Diyabet ve Kalp Yetmezliği

Önemi

- Diyabetli hastalarda kalp yetmezliği (KY) gelişme riski, çok sayıda longitudinal ve gözlemsel çalışma sonuçları ile gösterilmiştir.
- Tip 2 diyabetli hastaların %40'ında KY olduğu ve diyabetin KY riskini erkeklerde 2 kat, kadınlarda 5 kat artırdığı gösterilmiştir.
- Diyabet, KY nedeniyle hastaneye yatış riskini, hastanede kalma süresini ve mortaliteyi artıran bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.
- Diyabet süresi, insülin kullanımı, kötü glisemik kontrol, obezite, mikroalbüminüri, KBH, koroner arter hastalığı (KAH) ve periferik arter hastalığı, KY gelişimini etkileyen faktörlerdir. Diyabetli hastalarda KY, HT ve KAH ile ilişkili olabileceği gibi belirli bir neden olmadan da gelişebilir (diyabetik kardiyomiyopati).
- Diyabetli hastalarda asemptomatik kalp yetmezliğinin Evre A ve B'den semptomatik C ve D evresine ilerleme riski özellikle yüksektir.
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (LVEF) göre KY sınıflandırılabilir fakat sadece EF'ye göre hasta değerlendirilmesi yapılmamalıdır, ciddi KY olan hastaların bir bölümünde EF korunmuş olabilir (düşük LVEF $\leq 40\%$), korunmuş LVEF $\geq 50\%$ ve hafif düşük LVEF %41-49).

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Tip 2 diyabetli hastalarda, B tipi natriüretik peptit (BNP) veya N-terminal pro-BNP (NT proBNP) dahil olmak üzere natriüretik peptitlerin ölçümü, kalp yetmezliği gelişimi, semptomların ilerlemesi ve kalp yetmezliğiyle ilişkili mortalite riski taşıyan kişileri belirler.
- Randomize kontrollü çalışmaların sonucunda, artmış natriüretik peptit seviyelerine sahip kişilerde risk faktörlerinin daha yoğun tedavisinin semptomatik KY, KY nedeniyle hastaneye yatış ve yeni teşhis edilen sol ventrikül disfonksiyonu riskini azalttığını ortaya koymuştur.

Değerlendirme

- KY belirti ve bulguları olan hastalarda veya şüphe durumunda öncelikle EKG çekilmesi gereklidir.
- Natriüretik peptitlerin ölçümü (BNP, NT proBNP), KY tanısının konulmasını ve KY ilişkili mortalite riski taşıyan kişilerin belirlenmesini sağlar.
- KBH, pulmoner HT, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), sol ventrikül hipertrofisi, atriyal fibrilasyon (AF), iskemik ve hemorajik inme ve anemi gibi durumlarda bu belirteçlerin düzeyinin artabileceği, obezitede ise azalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
- Biyobelirteçler için eşik değerler, BNP için ≥ 35 pg/ml ve NT-proBNP için ≥ 125 pg/ml olarak bildirilmektedir.
- Anormal natriüretik peptid düzeyleri olan semptomatik/aseptomotik diyabetik hastalarda sonraki basamakta Doppler ekokardiyografi yapılması önerilmektedir.
- Bu şekilde yapısal kalp hastalıkları tanımlanabilir, diyastolik disfonksiyon ve artan dolum basınçları görülebilir.
- Semptomatik KY evrelerine ilerleme riskini azaltabilmek için kardiyoloji uzmanını da içeren multidisipliner bir yaklaşım geçilmesi önerilir.

Tedavi Yaklaşımı

- Diyabetli hastalarda KY riskini azaltmak için ilk yapılması gereken kan basıncı (KB) ve kilo kontrolü için yaşam tarzı değişikliği, TBT ve egzersizdir.
- KB kontrolü için, RAS blokerlerinin (ACE inhibitörleri ve ARB'ler) kullanılması, diyabetik ve KY olan kişilerde birinci basamak tedavidir.
- KY olan Tip 2 diyabetli hastalarda kontrendikasyonyoksa, SGLT2 inhibitörü

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

ve GLP-1 RA grubundan KV güvenilirliği kanıtlanmış antihiperglisemik ilaçlar tercih edilmelidir.

- Tip 2 diyabetli ve EF korunmuş veya azalmış KY olan kişilerde, bu popülosyonda kanıtlanmış faydası olan bir SGLT2 inhibitörü, kalp yetmezliğinin kötüleşmesini ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için önerilmektedir.
- SGLT2 inhibitörü grubu ilaçların KY için hastaneye yatış sıklığını azalttığı gösterilmiştir.
- Tip 2 diyabetli ve EF korunmuş veya azalmış KY olan hastalarda, semptomları, fiziksel kısıtlamaları ve yaşam kalitesini iyileştirmek için bu popülosyonda kanıtlanmış faydası olan bir SGLT2 inhibitörü başlanması önerilir.
- Tip 2 diyabet, obezite ve korunmuş EF'li semptomatik KY olan hastalarda, KY ile ilişkili semptomların, fiziksel sınırlamaların ve egzersiz fonksiyonlarının düzelmelerinde faydası gösterilen bir GLP-1 RA ile tedavi önerilir.
- Kan şekeri (KŞ) kontrolünde KY hospitalizasyon riski için nötral etkili olan GLP-1 RA, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4 İ) (saksagliptin hariç), bazal insülinler ikinci seçenek olarak önerilmektedir.
- Tip 2 diyabetli ve stabil KY olan kişilerde, glomerülerfiltrasyon hızı $>30 \text{ ml/dk}/1,73 \text{ m}^2$ ise KŞ kontrolü için metformin kullanımına devam edilebilir. Ancak stabil olmayan veya KY nedeniyle hastanede yatan kişilerde bu tedaviden kaçınılmalıdır. Yine orta-ileri evre kalp yetmezliği olan hastalarda, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı artırdığı ve kalp yetmezliğini kötülestirebileceği gösterilen saksagliptin ve pioglitazon verilmemelidir.
- Düşük EF'li KY olan hastalarda RAS blokerleri (ACE inhibitörleri ve ARB'ler), beta blokerler, mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA), ivabradin (direkt sinüs nod inhibitörleri) ve sakubitril/valsartan tedavilerinin kardiyovasküler olay sıklığını azalttığı bilinmektedir.

7.40. Diyabet ve Karaciğer

Diyabet ve MASLD

Tanım ve Epidemiyoloji

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (Metabolic

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease/MASLD) metabolik disfonksiyonlarla ilişkili karaciğer yağlanması ile karakterize bir hastalıktır.

Çok uzun yıllarda beri fazla kilonun/obezitenin karaciğer yağlanması, hepatik hasar, karaciğer enflamasyonu ve fibrozise sebep olduğu bilinmektedir. Bu durum için ilk başlarda 1980 yılında Jurgen Ludwig tarafından "non-alkolik steatohepatit" terimi kullanılmıştır. Daha sonra non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (nonalcoholic fatty liver disease/ NAFLD) terminolojisi, alt tipleri olan non-alkolik steatohepatit (NASH) ve non-alkolik yağlı karaciğeri (NAFL) de kapsayacak şekilde uzun yıllar kullanılmıştır. "Alkolik olmaya" teriminin hastalığın patofizyolojisini tam açıklayamamasından ötürü 2020 yılından itibaren metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı tanımı (Metabolic Dysfunction Associated Fatty Liver Disease/MAFLD) kullanılmaya başlanmıştır. Ancak 2023 yılında belirlenen Delphi Konsensusu ile "yağlı" teriminin bir etiketleme niteliği taşıyabileceğinin endişesi ile metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatik karaciğer hastalığı (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease/MASLD) MASLD, önceki terim olan NAFLD yerine geçmiştir. Bu değişiklik, hastalığın metabolik kökenini daha doğru bir şekilde yansıtmayı ve "alkolsüz ve yağlı" tanımlarının yarattığı yanlış anlaşılmaları önlemeyi amaçlamaktadır. Metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH) de daha önceden kullanılan non-alkolik steatohepatit (NASH) terimi yerine kullanılmaya başlanmıştır, MASLD'in progresif formudur ve hepatik steatoz, enfiamasyon ve fibrozisle karakterizedir. MASLD karaciğer yağlanmasıyla birlikte metabolik risk faktörlerinden (obezite, diyabet, hipertansiyon gibi) en az birinin varlığı ile teşhis edilir (Şekil 7.2).

Metabolik Faktörler

- Vücut kitle indeksi (VKİ) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ veya Bel çevresi $> 94 \text{ cm}$ (erkek), 80 cm (kadın),
- Açıkhane glukozu $\geq 100 \text{ mg/dl}$ veya Glukoz tolerans testinde 2. saat glukozu $\geq 140 \text{ mg/dl}$ veya HbA1c $\geq 5,7\%$ veya Tip 2 diyabet tanısı veya Tip 2 diyabet için tedavi alıyor olmak,
- Kan basıncı $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ veya Kan basıncı yüksekliği için ilaç kullanıyor olmak,
- Plazma trigliserit $\geq 150 \text{ mg/dl}$ veya lipid düşürücü ilaç kullanıyor olmak,

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Plazma HDL<40 mg/dl (erkek), 30 mg/dl (kadın) veya lipid düşürücü ilaç kullanıyor olmak.

Birden fazla risk faktörü olan bireylerde MASH gelişme riski daha yüksektir.

Obeziteden bağımsız olarak MASLD için diğer risk faktörleri arasında polikistik over sendromu, obstrüktif uykı apnesi, kronik böbrek yetmezliği ve kolesistektomi öyküsü sayılabilir. Yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların yaklaşık %43'ünün fazla kilolu, %16'sının obez, %6'sının diyabet olduğu ve %50'sinin düzenli olarak alkol tükettiği bilinmektedir.

Tablo 7.16. Tanımlar

Eski Terminoloji	Yeni Terminoloji
Yağlı karaciğer hastalığı	Steatotik karaciğer hastalığı (SLD)
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)	Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD)
Nonalkolik steatohepatit (NASH)	Metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH)
Alkolik karaciğer hastalığı (ALD)	Alkol ilişkili karaciğer hastalığı (ALD)
Alkolik siroz	Alkol ilişkili siroz
Alkolik	Alkol kullanma sorunu olan kişi (AUD)
Alkolik hepatit (AH)	Alkole bağlı ya da alkol ilişkili hepatit (AH)
Alkolizm	Alkol kullanma bozukluğu (AUD)
Yeni tanımlanan	Metabolik ve alkol ilişkili karaciğer hastalığı (MetALD)

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Hepatik Steatoz

[Görüntüleme (ultrason) kan biyobelirteçleri/puanları veya histoloji ile tespit edilmiş]
↓

Düzen nedenlerin dışlanması

Aşırı alkol tüketimi [≥ 30 g (3 ünite)/gün erkekler ≥ 20 g (2 ünite)/gün kadınlar]

Hepatit B/C

Kan basıncı

İlaçlar (Örneğin; amiodaron, metotreksat, kortikosteroid vb.)

Hemokromatozis

Wilson hastalığı

Otoimmünite

Alfa-1 antitripsin yetmezliği

↓

Non-Alkolik Steatohepatit (NASH) ya da Non-NASH olarak daha ileri sınıflandırma

Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD)

Steatotik Karaciğer Hastalığı (SLD)

↓

↓

↓

↓

MASLD
Metabolik
disfonksiyon ilişkili
yağlı karaciğer
hastalığına (MASH)
ilerler
↓

Metabolik alkol
ilişkili karaciğer
hastalığı (MetALD)
MASLD baskınılığı
ile ALD baskınılığı
arasındaki spektrum

Alkol ilişkili
karaciğer
hastalığı (ALD)

Diğer
karaciğer
hastalıkları

Yetişkin Tanı Kriterleri (En az beş kardiyometabolik kriterden biri)

- a. $BMI \geq 25$ kg/m² (≥ 23 kg/m² Asyalılar) veya bel çevresi >94 cm Erkek, >80 cm Kadın
- b. Açıklık serum şekeri ≥ 100 mg/dl veya yükleme sonrası 2 saatlik glukoz düzeyi ≥ 140 mg/dl veya HbA1c $\geq 5,7$ veya Tip 2 diyabet
- c. Hipertansiyon: Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya spesifik antihipertansif ilaç tedavisi
- d. Plazma trigliserit ≥ 150 mg/dl veya lipit düşürücü tedavi
- e. Plazma HDL-kolesterol ≤ 40 mg/dl Erkek ve ≤ 50 mg/dl Kadın veya lipit düşürücü tedavi

Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD)

Hepatik Steatoz

[Görüntüleme (ultrason) kan biyobelirteçleri/puanları veya histoloji ile tespit edilmiş] ek olarak aşağıdaki kriterlerden biri

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

↓	↓	↓
Obezite BMİ ≥ 25 kg/m² veya Asyalılarda BMİ ≥ 23 kg/m²	Zayıf/Normal Kilo BMİ <25 kg/m² veya Asyalılarda BMİ <23 kg/m²	Tip 2 Diyabet Yaygın olarak kabul görmüş uluslararası kriterlere göre

En az iki metabolik risk anomalisinin varlığı durumunda;

- Bel çevresi $\geq 102/88$ cm Erkekler ve Kadınlar (veya Asyalı Erkek/Kadın $\geq 90/80$ cm)
- Hipertansiyon: Kan Basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya spesifik antihipertansif ilaç tedavisi
- Plazma trigliserit ≥ 150 mg/dl veya lipit düşürücü tedavi
- Plazma HDL-kolesterol ≤ 40 mg/dl (erkek) ≤ 50 mg/dl (kadın)
- Prediyabet (Açlık kan şekeri düzeyleri 100-125 mg/dl) veya 2 saatlik glukoz düzeyi 140-190 mg/dl veya HbA1c %5,7-6,4
- İnsülin direnci skoru $\geq 2,5$
- Plazma yüksek hassasiyetli C-reaktif protein düzeyi >2 mg/L

Şekil 7.2. MASLD Tanısı

Oldukça yaygın görülen hastalık genel erişkin popülasyonda her üç kişiden birini (%31-38) etkilerken adölesanlarda bu sıklık dörtte bir oranında görülmektedir. Gelişiminde metabolik disfonksiyon ve insülin direnci önemli rol oynayan hastalığın prevalansının diyabetli hastalarda %60-75 civarına çıkması iki durum arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda MASLD olan hastalarda diyabet gelişme riskinin arttığı hali hazırda diyabeti ve MASLD olan hastalarda hem mikro hem de makrovasküler komplikasyonların daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu hastalarda en önemli ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır.

Tanı

MASLD ve metabolik risk faktörleri arasındaki net ilişki daha önce de bahsedildiği gibi hastalığın özellikle diyabetik hastalarda çok yaygın olması nedeniyle diyabetik hastalarda rutin olarak yağlı karaciğer taraması yapmak gerekliliği sorusunu akla getirmiştir. Bir tane MASLD vakası teşhis etmek için gereken hasta tarama sayısı 1,5-2 iken bir fibrozis vakasını teşhis etmek için ise 5-6 diyabetik hastayı taramak yeterli olabilmektedir. Bu bakımından diyabetik hastaları yağlı karaciğer hastalığı yönünden değerlendirmek uygun olabilir, diyabetik hastalarda tarama yapmanın maliyet etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olsa da bu konuda kesin bir görüş birliği mevcut değildir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Hastaların çoğu asemptomatiktir; semptom varsa da genelde nonspesifiktir. Aşağıdaki durumlarda MASLD düşünülmelidir:

- Görüntülemede yağlı karaciğer varlığı,
- Başka bir sebeple açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği,
- İki veya daha fazla metabolik risk faktörü olması (örneğin obezite, dislipidemi, prediyabet veya diyabet, hipertansiyon),
- Birinci dereceden akrabalarda MASLD'a bağlı siroz varlığı.

Hastanın tıbbi hikayesi detaylı alınmalıdır. Hastanın eşlik eden metabolik hastalıkları (örneğin diyabet, obezite), kullanılan ilaçlar (örneğin bitkisel ilaçlar, tamoksifen, metotreksat, amiodaron, glukokortikoidler), aile hikayesi (siroz, MASLD, hepatoselüler karsinom) ve alkol kullanımı (kadınlarda haftada 14 birim alkolden fazla, erkeklerde haftada 21 birim alkolden fazla), diğer olası karaciğer hastalıkları (örneğin hepatit C, Wilson, hemokromatoz) sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede hastanın boyu, kilosu, bel çevresi ölçülmelidir, karaciğer hastalığına ait bulgulara (örneğin hepatomegali, asit, sarılık) dikkat edilmelidir. Ayırıcı tanı açısından hipotiroidi, hipogonadizm, polikistik over sendromu, Cushing sendromu değerlendirilmelidir.

Laboratuvar

- Aminotransferazlar-Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST)
- Alkalin fosfataz
- Total bilirubin
- Serum albümín
- Protrombin zamanı
- Tam kan sayımı
- Açlık kan şekeri, gerekiyorsa oral glukoz tolerans testi, HbA1c
- Serum total ve HDL kolesterol ile trigliserit
- Ürik asit öncelikle bakılmalıdır.

Klinik gerekliliğe göre gerekiğinde yapılabilecek diğer testler:

- Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs), ve total hepatit B kor antikoru (anti-HBc), anti-hepatit C virüs antikoru,
- Demir, ferritin, demir bağlama kapasitesi (herediter hemokromatoz), seruloplazmin (Wilson hastalığı), alfa 1 antitripsin,
- Antimitokondriyal antikor (primer biliyer kolanjit),

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- İmmünglobülin G, antinükleer antikor, anti düz kas antikoru (otoimmün hepatit),
- Çölyak testleri, tiroid hormon düzeyleri, gonadal hormonlar, hipofiz hormonları ve PCOS yönünden araştırma.

Karaciğer Yağlanması'nın Görüntülenmesi

Uluslararası kılavuzlar karaciğer yağlanması teşhis için klinik pratikte ilk basamakta konvansiyonel ultrason (USG) kullanımını önermektedir. Hatta karaciğer enzimlerinden bağımsız olarak tüm diyabetik hastaların USG ile taramasını önerenler de vardır. Her ne kadar operatör bağımlı olsa ve hepatositlerin ancak %5-15'ini etkileyen hafif yağlanması sensitivitesi düşük olsa da özellikle orta-siddetli yağlanmanın değerlendirilmesinde tanıda yeterli olduğu kabul edilmektedir.

Manyetik rezonans spektroskopisi (*magnetic resonance spectroscopy/MRS*) veya manyetik rezonans görüntüleme proton yoğunluğu yağ fraksiyonu (*magnetic resonance imaging-proton density fat fraction/MRI-PDFF*) intrahepatik yağ oranını belirlemekte ve ölçümede USG'ye göre çok daha uygun olsa da hem maliyet hem de ulaşılabilirlik bakımından sadece klinik araştırmalarda kullanılması tercih edilmekte, günlük pratikte kullanılmamaktadır. Kontrollü azaltma parametresi (*controlled attenuation parameter/CAP*) ile vibrasyon kontrollü elastografisi (*vibration-controlled transient elastography/VCTE*) kullanarak karaciğer sertliğinin (*liver stiffness/LSM*) birlikte ölçülmesi son zamanlarda güvenilir, ucuz ve basit bir yöntem olarak kabul edilmeye başlanmıştır.

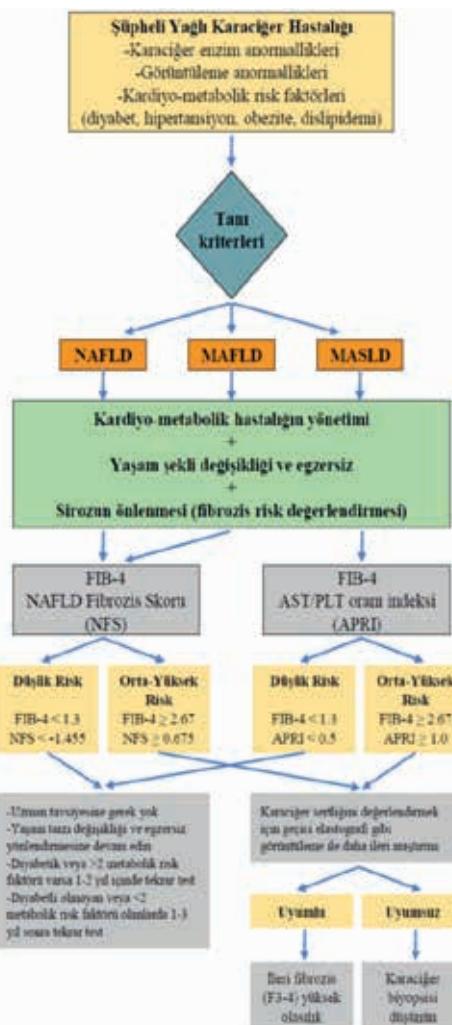
Hepatik Fibrozisi Ölçmek İçin Kullanılan Non-İnvaziv Testler

Yağlanması olan hastada prognozu en iyi belirleyen parametre fibrozis olduğu için günlük pratikte rahatlıkla kullanılabilecek fibrozisin dolaylı göstergesi olan klinik ve biyokimyasal belirteçler belirlenmiştir. Bunlar fibrozisin histolojik bulguları ile korelasyon gösterirler fakat ekstraselüler matriks metabolizmasını direkt göstermezler.

FIB-4 (yaş-AST-ALT-trombosit), NAFLD fibrozis skoru (yaş-VKI-bozulmuş açlık glukozu/diyabet-AST-ALT-trombosit-albümin), AST/trombosit oran indeksi kullanımı en kolay ve en çok valide edilen testlerdir. Bu skorlama sistemlerine online olarak ulaşılabilmektedir. Başlıca avantajları düşük maliyet, ulaşılabilirlik ve yüksek orandaki negatif prediktif (NPV)

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

değerleridir. Buna rağmen özellikle gençlerde pozitif prediktif değerleri (PPV) sınırlıdır. FIB-4 <1,3 olmasının ileri fibrozis açısından NPV'si oldukça yüksektir ve karaciğer hastalığı riski oldukça düşüktür. FIB-4 >2,67 ise hasta ileri fibrozis açısından risk altındadır ve bir hepatolog muayenesi önerilir. FIB-4 \geq 1,3 ve \leq 2,67 ise USG bazlı elastografi ile hastanın değerlendirilmesi önerilir. FIB-4 <1,3 ise hastadaki risk faktörlerine göre hastanın değerlendirilmesi ve takip edilmesi uygundur. FIB-4 >1,3 olan tüm hastaların diğer serum biyobelirteçleri ya da elastografi tetkikleri ile daha ileri değerlendirmeye tabi tutulması önerilmektedir (**Şekil 7.3**)



Karaciğer Fibrozisinin Görüntülenmesi

Fibrozisi değerlendirmede kullanılan görüntüleme yöntemleri genellikle elastografi temellidir. Karaciğer fibrozisinde karaciğerin sertleşmesi prensibine dayanır. Elastografi yöntemleri başlıca ultrason ve MR temellidir. Vibrasyon kontrollü geçici elastografi (vibration-controlled transient elastography/VCTE; Fibrosacan®) ilk ve halen en sık kullanılan metottur. Daha sonradan farklı teknolojiler kullanılan elastografi yöntemleri de geliştirilmiştir; nokta kırımlı dalga elastografi (point shear wave elastography/p-SWE) ve iki boyutlu SWE. Bazı farklılıklar olsa da bu cihazların performansları birbirine benzerdir. İlerlemiş fibrozis ve sirozu ayırt etmede kan testlerinden daha üstündürler. Bu yöntemlerin dezavantajları ise; ölçümleri almaktaki zorluk, akut hepatit, kolestaz, yemek yemiş olma, konjestif kalp yetmezliği ve ciddi obezitede kullanım kısıtlılığıdır. Bu durumda ise MR elastografi (MRE) yöntemleri kullanılabilir.

Karaciğer Biyopsisi

Tanıda arada kalınan, kan testleri ve görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda karaciğer biyopsisi yapılabilir.

Tedavi

MASLD; karaciğer yetmezliği, siroz, hepatoselüler karsinoma sebep olması ve kardiyovasküler risk oluşturulması bakımından tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır.

MASLD; benign karaciğer yağlanmasından siroza kadar giden geniş bir spektrum içerdiginden tedavinin bireyselleştirilmesi önemlidir. Fakat hastalığın evresinden bağımsız olarak tüm hastalara alkolden uzak durma, hepatit için aşılama ve kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması önerilir.

Tedavi genel olarak yaşam tarzi değişiklikleri ve farmakolojik tedaviyi içermektedir.

Yaşam Tarzı Değişiklikleri**Kilo Verme ve Egzersiz**

Kalori kısıtlamasının hem diyabeti olan hem de olmayan kişilerde 2-4 günde bile karaciğer yağ oranını, insülin direncini azalttığı ve açlık glukozunu düşürdüğü gösterilmiştir. Kilonun %5'ini kaybetmenin yağlanma üzerine olumlu etkileri yanında iskelet kası ve yağ dokusunda insülin duyarlılığında artış yaptığı da gösterilmiştir. Ayrıca histolojik olarak hepatik yağ içeriğinin

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

azaldığı gösterilmiştir. Kiloda %10 azalmanın steatozun tamamen düzellesmesine, MASH tablosunun %90 gerilemesine, hatta bazı hastalarda fibrozisin gerilemesine yol açtığı gösterilmiştir. Bu hastalarda kilo verme ile kardiyometabolik risk faktörlerinin de azaldığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hızlı kilo vermek tense aşamalı kilo vermenin hepatik yağlanması ve basal metabolik hız üzerine etkisi yokken yağsız vücut kitlesi (LBM) korumada tedrici kilo vermenin daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Kiloverme için hastalarada diyetlerinde 500-1.000 kcal birkalori kısıtlamasıyla birlikte günlük aktivitenin artırılması ve egzersiz önerilmektedir.

Akdeniz tipi beslenmenin yanı sıra, düşük karbonhidratlı ve düşük yağlı diyetlerin hem kilo verme hem de hepatik yağ içeriğini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Aralıklı orucun hem kilo kaybında hem de kardiyometabolik riskleri azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.

Satüre yağ, rafine karbohidrat ve şekerli içecekler fazla kalori kaynağıdır. Fruktoz alımına dikkat edilmelidir, alınan kalori miktarından bağımsız olarak fazla fruktoz tüketiminin riski artıldığı gösterilmiştir (100 g/gün meyve, 1-2 porsiyonu geçmemelidir). Liften zengin (20-40 g/gün), düşük doymuş yağ ve yüksek tekli doymamış yağ içeren Akdeniz diyeti, MASLD'yi geriletmeye etkili bulunmuştur. Günlük 3 fincan veya daha fazla kahve tüketmek MASLD ve fibrozis riskini azaltmada etkili bulunmuştur.

Haftada en az 5 gün, günlük 30 dakika ya da haftada toplam 150 dakika orta şiddette egzersiz veya haftada en az 3 gün, günlük 20 dakika ya da haftada toplam 75 dakika yoğun şiddetli egzersiz de hem kilo kaybına yol açmakta hem de MASLD tedavisinde önerilmektedir.

Bariyatrik Cerrahi

Hali hazırda bariyatrik cerrahi VKİ $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ veya VKİ $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ve eşlik eden komorbid hastalıkları (Tip 2 diyabet veya prediyabet, hipertansyon, osteoartrit, üriner inkontinans) olan hastalara uygulanmakta ise de MASLD/MAFLD bir komorbid durum olarak kabul edilip bu hastalarda, hasta yaşam tarzı değişikliği veya farmakolojik tedaviye cevap vermemiş ise bariyatrik cerrahi uygulanabilir. En sık kullanılan iki yöntem olan Rou-en-Y bypass ve sleeve gastrectomi ameliyatlarından sonra 5 yılda yaklaşık %25-31 ve %19-25 oranında kilo kaybı gerçekleşmektedir.

Bariyatrik cerrahi sonrası histolojik iyileşme/fibroziste gerileme, kilo kaybı,

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

bazı vakalarda diyabetin iyileşmesi ve tüm nedenlere bağlı mortalite ve morbiditede azalma meydana gelmektedir. Bazı hastalarda ise fibrozisin kötüleşebileceği akılda tutulmalıdır, hastalar cerrahi sonrası periyodik olarak kontrol edilmelidir. Dekompanse siroz tecrübeli merkezlerde karaciğer transplantasyonuyla birlikte yapılmadıkça bariyatrik cerrahi operasyonu için kontrendikedir.

Diğer mekanik yöntemler (intragastrik balon gibi) hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

Farmakolojik Tedavi

Yaşam tarzı değişikliklerinin işeyaramadığı hastalarda farmakolojik tedavi gündeme gelmektedir. MASLD için henüz spesifik bir ilaç kullanımda olmamakla birlikte farklı nedenlerle kullanılan bazı ilaçların MASLD tedavisinde işe yaradığı bilinmektedir. Progresif (fibröz ve siroz) ve fibrozis riskinin yüksek olduğu (50 yaşın üzeri, diyabet olması, metabolik sendrom olması, artmış ALT) erken evre steatohepatitte ve nekro enflamatuar aktiviteye sahip steatohepatitte ilaç kullanımı düşünülmeliidir.

Antidiyabetik ilaçların steatohepatit üzerine olan etkileri **Tablo 7.17**'de gösterilmiştir. Sülfonilüre'ler, akarboz veya insülin hakkında randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Tablo 7.17. Diyabet ilaçlarının MASLD/NAFLD Üzerine Etkileri

	Rct	Ast, Alt	Karaciğer Yağ İçeriği	Fibrozis	MASH Düzeltmesi
Metformin	Biyopsi-görüntüleme ile ispatlı MASLD; diyabetik, prediyabetik, nondiyabetik	Düzelme	Düzelme	Etkisi yok	Etkisi yok
DPP4-İ	Görüntüleme ispatlı MASLD; diyabetik, prediyabetik	Kısmen (vildagliptin)	Kısmen (vildagliptin)	Bilinmiyor	Bilinmiyor

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Pioglitazon	Biyopsi ispatlı MASLD; diyabetik, prediyabetik, nondiyabetik	Düzelme	Düzelme	Düzelme	Düzelme
GLP-1 RA	Biyopsi-görüntüleme ile ispatlı MASLD; çoğunlukla az sayıda nondiyabetik	Düzelme	Düzelme	Etkisi yok	Düzelme
SGLT2-i	Görüntüleme ile ispatlı MASLD; çoğunlukla az sayıda nondiyabetik	Düzelme	Düzelme	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Tirzepatid	Görüntüleme ile ispatlı MASLD; diyabetik erişkinler	Düzelme	Düzelme	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Retatrutid	Görüntüleme ile ispatlı MASLD	Etkisi yok	Düzelme	Bilinmiyor	Bilinmiyor

Metformin

Uzun yıllar diyabet tedavisinde ilk seçenek olan metformin etkisini çeşitli mekanizmalar üzerinden gösterir: glukoneogenezi ve lipogenezi azaltır, sistemik enflamasyonu azaltır, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) düzeylerini artırır, intestinal mikrobiyotayı düzenler. İlimi kilo kaybına (bir yılın sonunda ortalama %2) da sebep olan metforminin karaciğer yağlanması azaltlığı, transaminaz düzeylerini düşürdüğü, ancak MASH ya da fibrozis üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Kilavuzlarda MASH tedavisinde spesifik olarak kullanılması önerilmemektedir.

Pioglitazon

PPAR γ beyaz yağ dokuda çok yüksek miktarda bulunur, NEFA alımını, lipogenez ve adiposit diferansiyasyonunu kontrol eder. Beyaz yağ dokunun genişlemesini kolaylaştırarak PPAR γ aktivasyonu NEFA'nın

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

karaciğer ve iskelet kasından subkutan yağ dokusuna taşıınmasını artırır, adipoz doku oranının azalmasıyla organ yağlanması, enflamasyonu ve insülin direnci azalır. Adiponektin düzeyleri artar. PPAR agonisti olan pioglitazon diyabet varlığından bağımsız olarak, %2-4 oranında kilo artımına rağmen hastalarda hem MASH'de düzelleme hem de fibroziste gerileme sağlamıştır. Çalışmalarda portal hypertansiyonu, splanknik enflamasyonu, anjiyogenezi ve porto-sistemik şantları azalttığı da gösterilmiştir. Kılavuzlar genel olarak pioglitazon'un diyabeti olan hastalarda kullanılmasını önermektedir.

SGLT2-i

Glisemik kontrolü iyileştirme, visseral yağ dokusunu azaltma, plazma adiponektin düzeylerini artırma ve ürik asit düzeylerini düşürme gibi etkileriyle sistemik oksidatif stresi azaltırlar, %2-3 oranında bir kilo kaybı sağlarlar. Magnetik rezonans görüntüleme ile yapılan çalışmalarda karaciğer yağ oranını azaltıkları gösterilmiştir. Pioglitazon ve/veya GLP-1 RA kullanan hastalarda bu tedavilerin başarısız olması durumunda tedaviye eklenebileceği düşünülmektedir. Genel olarak karaciğer hastalığı olan diyabetik hastalarda güvenli kabul edilmektedir ancak MASLD için spesifik olarak kullanımı henüz önerilmemektedir.

GLP-1 RA

Glukoz düzeylerine bağımlı olarak pankreastan insülin sekresyonunu artırıp glukagon sekresyonunu azaltırlar, gastrik mide boşalmasını yavaşlatırlar, postprandiyal hiperglisemi ve iştahta azalma olur, kalori alımı azalır, hastalarda kilo kaybı ortaya çıkar. Liraglutid ve semaglutid ile hem diyabeti olan hem de olmayan hastalarda yapılan çalışmalarda fibrozisi kötüleştirmeden MASH iyileşmesi gözlenmiştir. Bu hastalarda aynı zamanda kilo kaybı (%5,5-12,5) ve HbA1c düşüşü (%0,5-1,2) de gözlenmiştir. Ancak fibrozis derecesinde bir iyileşme gözlenmemiştir. Fakat bu ilaçların kardiyo-renal koruyucu etkileri, kilo kaybı üzerine olan etkileri nedeniyle özellikle diyabeti olan hastalarda MASLD tedavisinde kullanılması önerilmektedir.

Dual ya da Üçlü Etkili İnkretin Analogları

Dual (GLP-1 ve GIP analogu) etkili tirzepatid hem glisemik kontrol hem kilo kaybı hem de hepatik son noktalar bakımından GLP-1 RA'lerine göre daha üstün bulunmuştur. İnsülin degludek ile karşılaşıldığında hepatik

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

yağ içeriğinde, visseral yağ miktarında ve abdominal yağ dokusunda belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar ümit verici olmakla birlikte hepatik histolojik sonuçlara ihtiyaç vardır.

Yine haftalık bir enjektabl formül olan GIP-GLP-1 ve glukagon antagonisti olan retatratid'in obezite tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Faz II çalışmada plaseboya göre NAFLD/MASLD olan hastalarda karaciğer yağ oranını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.

Resmetirom

FDA'ın yakın zamanda orta-ileri evre karaciğer fibrozisinde kullanım onayı verdiği karaciğer hedefli bir tiroid hormon reseptör β selektif bir ilaçtır. Primer hipotiroidili hastalarda MASLD/MASH riskinin artmasından yola çıkılarak bulunmuş bir ilaçtır. Hepatik de novo lipogenezin baş düzenleyicisi olan sterol düzenleyici eleman bağlayan transkripsiyon faktörü 1 (sterol regulatory element binding transcription factor 1/SREBF1) ve karnitin palmitoil transferazın (carnitine palmitoyltransferase I/CPT1) transkripsiyonunu değiştirmek üzere serbest T3 nükleer reseptör β retinoid X reseptörü ile dimerize olur. MASH olan hastalarda intrahepatik tiroid hormon sinyalizasyonu bozulur, bunun sonucunda serbest T4'ün T3'e dönüşümü azalır, reverse T3 artar. Bu da lipotoksik türlerin daha da fazla birikimine yol açar. Resmetirom selektif (hepatositlerce alınan) bir agonisttir, tiroid hormon reseptör aktivasyonu ile T3 etkilerini taklit eder. Hepatik yağ içeriğini azaltmanın yanında fibrozis üzerine de olumlu etkileri gösterilmiştir. Diğer tedavilerin yararsız kaldığı Evre 2 ve 3 fibrozis olan hastalarda tercih edilecek bir ajandır, kimlere kullanılması gerektiği konusunda net bir konsensus henüz oluşmamıştır. En önemli yan etkileri gastrointestinal yan etkilerdir. Uzun dönem kullanımda tiroid, gonadal ve kemik hastalıkları yönünden hastaların takip edilmesi önerilir. Ayrıca ilaç etkileşimleri yönünden hekimlerin dikkatli olması gereklidir.

Vitamin E

Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarında yağlanması gerilettiği, aminotransferazları azalttığı, fibroziste gerilemeye yol açtığı gösterilmiştir. Antioksidan etkisi için normal günlük ihtiyacın (30 Ü) çok üzerinde (800 Ü) kullanılması yan etki riskini artırmaktadır. Günlük 400 Ü üzerindeki vitamin E'nin her ne kadar eşlik eden komorbiditeler ve kullanılan diğer ilaçlar sonuçları çelişkili hale getirse de tüm nedenlere bağlı mortaliteyi

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

artırıldığı gösterilmiştir. Prostat kanseri ya da ailede prostat kanseri öyküsü olan erkeklerde kullanımından kaçınmakta fayda vardır.

Tartışmalı Tedaviler

Yararı gösterilememiş ya da yan etkiler nedeniyle kullanımı durdurulmuş bazı ilaçlar mevcuttur: FXR (farnesoid X reseptör) ligandi üzerinde agonist etki gösteren bir çeşit safra asidi olan obetikolik asit, PPAR-alfa/delta agonisti olan elafibranor, ursodeoksikolik asitin kullanımı önerilmemektedir. Yine bir PPAR agonisti olan lanifibranorlarındaki çalışmalar devam etmektedir. PPAR α agonisti olan pemafibratın diğer fibratlardan farkı oldukça agonistik etkisini oldukça güçlü bir şekilde selektif olarak göstermesinden kaynaklanmaktadır. Hepatik yağlanması azalttığı ve fibrozis skorlarını düşürdüğü gösterilmiştir.

Omega-3 yağ asitleri, silimarın, aspirin, atorvastatin ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. Kontrollü bir şekilde diğer ajanlarla kombinasyon kullanılabileceği belirtilmektedir. Fibratlar, ezetimib, orlistat MASH/MASLD olan hastalarda kendi endikasyonları ile kullanılmasına devam edilebilir, ekstra bir faydalrı gözlenmemiştir.

MASLD ve diyabet yönetimine yönelik yeni tedaviler üzerinde araştırmalar devam etmektedir. FGF-21 analogu gibi fibrozis üzerine etkili ilaçlar, mikrobiyotayı hedef alan tedaviler, gen ekspresyonunu hedef alan RNA temelli tedaviler, üzerinde çalışmaya devam edilen tedavilerdir. Genetik ve epigenetik profillerin belirlenmesi, tedavilerin bireyselleştirilmesine olanak sağlayabilir.

Sonuç

Yağlı karaciğer hastalığı ve diyabet günümüzde hızla artan prevalanslarıyla küresel birer halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. MASLD, diyabet hastalarında sadece karaciğer sağlığını değil, aynı zamanda kardiyovasküler risk ve mortalite oranlarını da artırarak hastalık yükünü katlamaktadır. Erken teşhis ve doğru yönetim stratejileri hem MASLD hem de diyabetin ilerlemesini yavaşlatır ve komplikasyon riskini azaltabilir.

MASLD ve/veya eşlik eden diyabetin yönetimi, endokrinologlar, hepatologlar, diyetisyenler ve egzersiz fizyologlarının iş birliğini gerektirir. Erken teşhis ve multidisipliner tedavi yaklaşımı, komplikasyonların önlenmesinde kritik öneme sahiptir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

MASLD ve diyabetin entegre bir şekilde ele alınması, sadece bireylerin yaşam kalitesini artırmakla kalmayacak, aynı zamanda sağlık sistemlerine olan ekonomik yükü de azaltacaktır. Bu nedenle hem klinik uygulamalarda hem de halk sağlığı politikalarında bu iki hastalık grubuna yönelik farkındalık artırılmalıdır.

7.41. Diyabet ve Ayak

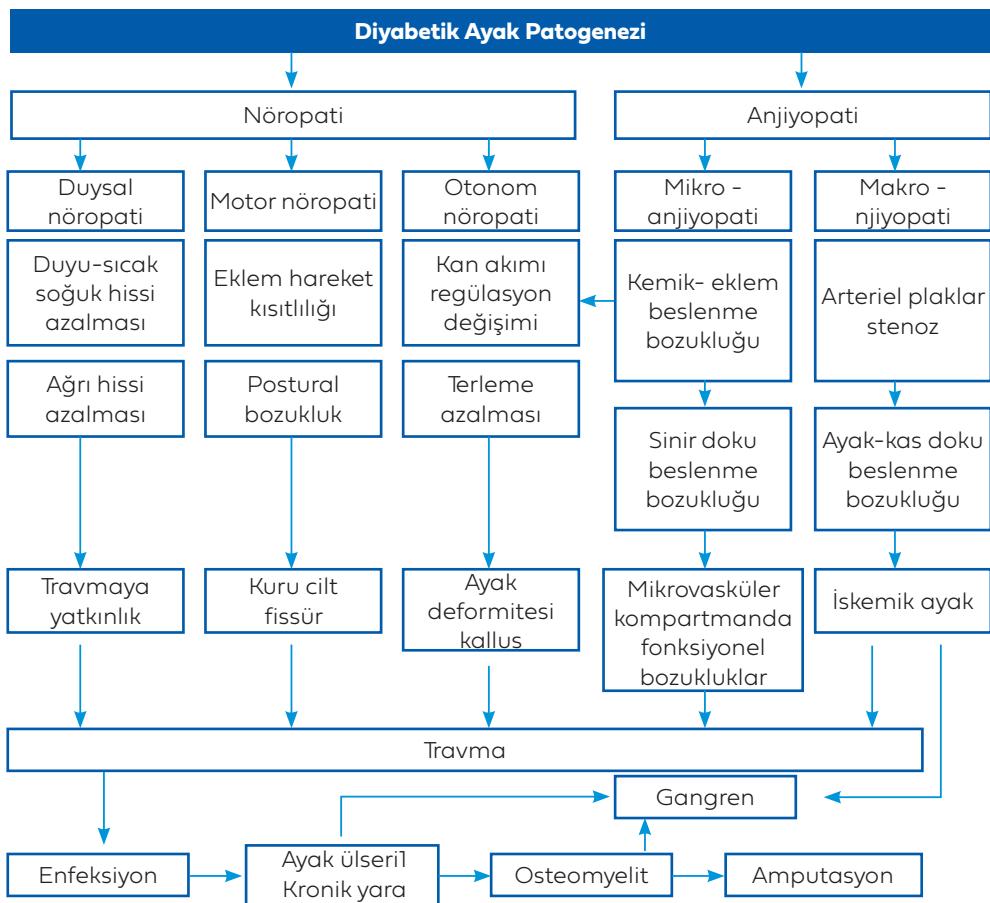
Giriş ve Tanım

Ayak Ülserleri ve amputasyonlar diyabet ile ilişkili sık görülen komplikasyonlardır. Diyabetik ayak ülseri etiyolojisinde başta nöropati olmak üzere periferik arter hastalığı (PAH), ayak deformiteleri ve enfeksiyonlar rol oynamaktadır. Tanı ve tedavideki gecikmeler ise hastalarda artmış amputasyon, morbidite ve mortalite oranlarıyla ekonomik olarak ciddi yük getirmektedir. Diyabetik ayak ülserlerinin yönetimi; kan şekeri regülasyonu, lokal yara bakımı, mekanik yük azaltma, enfeksiyon tedavisi ve revaskülarizasyon gibi kompleks bir süreçten oluşmaktadır.

7.42. Patogenez

Diyabet, özellikle alt ekstremitede motor, duyusal ve otonom nöropatiye bağlı ayak deformiteleri, biyomekanik anomalilikler, koruyucu duyunun kaybı ile terlemenin azalması, kuru deri ve kallus oluşumuna neden olmaktadır. Kallus oluşunca, tekrarlayıcı ve küçük travmalar ve periferik arter hastalığının da katkısı cilt altı kanamalara yol açar. Sonuçta diyabetik ayak olarak tanımlanan ayak ülseri lezyonları ortaya çıkar. **Şekil 7.4**'te diyabetik ayak patogenezi gösterilmiştir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI



Şekil 7.4. Diyabetik ayak patogenezi

7.43. Epidemiyoloji

Diyabetik hastalarda diyabetik ayak ülser prevalansı %4, yıllık insidansı %2.2-6 oranındadır. Hastalarda yaşam boyu diyabetik ayak ülseri gelişme riski yaklaşık %34'e kadar çıkabilmektedir ve bunların %5-24'ü amputasyon gerektirmektedir. Diyabetik ayak ülserli bir hastanın beş yıl içindeki morbidite riski 2.5 kat daha fazladır ve bu hastaların yarısından fazlası enfektedir.

Tüm nontravmatik alt ekstremité amputasyonlarının %40-60'ı diabete bağlıdır. Diyabetik ayak enfeksiyonu yaklaşık %20 oranında değişik seviyelerde amputasyona yol açmaktadır. Periferik arter hastalığı; iyileşmeyen ülseri, enfeksiyonu ve amputasyonu artıran bağımsız bir risk

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

faktöryüdür. Dünyada her 20 saniyede diyabete bağlı bir amputasyon gerçekleşmektedir. Diyabetik amputasyonlarda 5 yıllık mortalite %70'ye ulaşırken, hasta renal replasman tedavisi alıyorsa bu oran 2 yılda %75 olabilmektedir.

7.44. Klinik Değerlendirme

Diyabetik ayak ülserlerinin %85'inin uygun koruyucu yöntemlerle önlenebileceği tahmin edilmektedir. Bu nedenle diyabetli hastada anamnez ve fizik muayene sırasında ayaklar detaylı olarak muayene edilmelidir. Ülser ve amputasyon açısından riskli ayak iyi tanınmalı ve değerlendirilmelidir. Riskli ayakları taramak için "Diyabetik Ayak Risk Tarama Formunun" kullanılması önerilmektedir (Şekil 5).

7.45. Risk Faktörleri

Diyabetik Ayak Risk Faktörleri

- Daha önce ayak ülseri veya amputasyon öyküsü
- Periferik nöropati/LOPS (koruyucu duyunun kaybı)
- Periferik vasküler hastalık
- Ayak deformitelerinin gelişmesi (Charcot eklemi, pençe ayak, çekiç parmaklar vb.)
- Pre-ülseratif nasır ve kalluslar
- Kötü metabolik kontrol (kötü glisemik kontrol, yüksek kan basıncı, yüksek LDL kolesterolü, ileri yaş)
- Sigara içimi
- Kötü ayak bakımı (uygunsuz ayakkabı ve çorap, tırnak kesimi hataları, hijyen eksikliği)
- Retinopati/Görme bozukluğu
- Diyabetik böbrek hastalığı (özellikle diyaliz tedavisi alanlar ve post-transplant hastalar)

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.46. Diyabetik Ayak Risk Tarama Formu

Adı Soyadı:

Tarih:

	Sağ Ayak (Evet/Hayır)	Sol Ayak (Evet/Hayır)
Ayakta yara hikayesi var mı?		
Ayakta yara var mı?		
Pençe parmak var mı?		
Şişlik veya ayakta bozuk görünüm var mı?		
Cilt üzerinde ısı artışı var mı?		
Dorsifleksiyon kısıtlı mı?		
Tırnaklarda uzama, incelme veya şekil bozukluğu var mı?		
Kallus var mı?		
Ayak ve bilekte kas güçlüğü var mı?		
Ayak nabızlarından birisi alınmıyor mu?		
Hasta ayaklarının altını görebiliyor mu?		
Ayakkabı uygun mu?		
Ayak duyularında azalma var mı?		

Şekil 7.5. Diyabetik Ayak Risk Tarama Formu

Diyabetik Ayak Risk Tarama Formu

Düşük risk: Risk faktörü, duyu kaybı ve nabız kaybı yok
Orta risk: Bir risk faktörü var (duyu kaybı, nabız yokluğu, kallus, deformite gibi)
Yüksek risk: Eski amputasyonlu veya ülserasyonlu ya da iki veya daha fazla risk faktörlü (duyu kaybı, nabız kaybı, periferik arter hastalığı, kalluslu ayak deformitesi, pre-ülseratif lezyon, son dönem böbrek yetersizliği gibi)
Aktif diyabetik ayak: Aktif ülserli ayak

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.47. Diyabet Hastasında Ayak Değerlendirmesi

Cilt ve eklerinin değerlendirilmesi

- Cilt trofisi ve lezyonlarının (kallus ve diğerleri) tanımlanması,
- Tırnak patolojilerinin tanımlanması

Ayak vasküler yapılarının değerlendirilmesi

- Ayak venlerinin ve lenfatik sisteminin değerlendirilmesi
- Ayak arterlerinin değerlendirilmesi [Claudicatio intermittent sorgulaması, palpasyonla nabız muayenesi, periferik arter hastalığı düşünülüyorsa Kol-Bacak (Ankle-Brakiyal) indeks ölçü mü]

Ayakların nörolojik değerlendirilmesi

- Semptomlar ve duyu muayeneleri [10-g monofilament ile duyu muayenesi, vibrasyon (128 hz), pinprick testi, achille ve patella refleksi, gerekirse biotesiometri ya da elektromiyografi (EMG), elektromyongrafi (EMNG)].

Ayak kas, kemik ve eklem yapılarının değerlendirilmesi

- Ayak kas yapısı, tonusu, fonksyonlarının değerlendirilmesi.
- Kemik ve eklem yapısı, fonksyonları, deformiteleri (Charcoat eklemi, çekiç parmak, halluks valgus)
- Çorap ve ayakkabı uygunluğunun değerlendirilmesi.
- İhtiyaç duyulduğunda yüreme analizi ve ayakta basınç noktalarına yönelik tabanlık ve ayakkabı uygulaması.

7.48. Diyabetik Ayak Sınıflaması

Diyabetik ayak değerlendirmesinde farklı sınıflamalar bulunmaktadır (Wagner, PEDIS, SINBAD gibi). Ancak klinik практикте en sık Wagner sınıflaması kullanılmaktadır.

Wagner Sınıflaması

Grade 0: Yüksek riskli ayak

Grade 1: Ayakta ülser

Grade 2: Subkutan dokuya invaze ülser (ligamente, kasa, kemiğe penetrasyon ve apse formasyonu yok)

Grade 3: Selülit ve apse formasyonuyla birlikte derin ülser (sıklıkla osteomyelit mevcut)

7.49. Diyabetik Ayak Önleme ve Tedavi Yönetimi

Diyabetik ayağın genel yönetim ilkeleri; eğitim, önleyici faaliyetler, klinik ağırlığına göre tedavileri kapsamaktadır. Ülser varsa yara debridmanı, enfeksiyonun kontrolü, lokal basının kaldırılması, hiperglisemi ve periferik arter hastalığının tedavisi, sigaranın bırakılması ve beslenmenin düzenlenmesi gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile eşlik eden hastalıkların tedavisini kapsamaktadır.

Ülser tekrarını engellemek için diyabet iyi kontrol edilmeli, tedavi gereken durumlarda gecikmeden uygulanmalıdır. Ciddi nöropati, ayaklardadeformitelerolması, ülser, kallus gelişmiş, periferik dolasımın iyi olmaması veya amputasyon hikayesi olması gibi yüksek riskli hastalarda özel terapötik ayakkabılar önerilmelidir.

7.50. Önleyici Faaliyetler

Diyabetik Ayak Yarasının Önlenmesi

Diyabetli hastalarda ayak yaralarının önlenmesi hem hasta hem de sağlık kaynakları üzerindeki yükün azaltılmasına yardımcı olmak için önemlidir. Hastalar diyabetik ayak konusunda eğitimli bir ekip tarafından izlenmelidir. Multidisipliner ekip yaklaşımı ile değerlendirilen diyabetik ayaklı hastalarda amputasyon oranının %85'lere kadar azaldığı gösterilmiştir. Netten ve ark., ilk veya tekrarlayan ayak yaralarını önleme müdahalelerini sekiz başlık altında toplanmıştır. Bunlar:

Bireysel ayak bakımı: Kendi kendine ayak muayenesi, ayakkabı kontrolü, ayakların yıklanması, parmak aralarının dikkatli bir şekilde kurulanması, uygun tırnak kesimi, nemlendirici kullanımı, nasırları gidermek için kimyasal maddelerden veya alçılardan kaçınılması, çiplak ayakla/sadece çorapla/delikli ayakkabılarla yürümemek, dar çorap giymemek ve aşırı soğuğa veya sıcağa maruz kalmaktan kaçınmak gibi.

Yapilandırılmış eğitim: Kendi kendine ayak bakımı hakkında yapılandırılmış herhangi bir eğitim yöntemi; bire bir eğitim, motivasyonel görüşme, grup oturumları, video eğitimi, kitapçıklar, bilgisayar yazılımı, sınavlar veya animasyonlu çizim veya açıklayıcı görüntüler yoluyla resimli eğitim gibi yöntemler seçilebilir.

Kendikendine ayakyönetimi: Ev izleme sistemleri, yaşam tarzı müdahaleleri, tele-tıp, teknolojik uygulamalar ve akran destek programlarından oluşan ancak bunlarla sınırlı olmayan müdahaleleri içerir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Ayaktaki risk faktörlerinin veya ülser öncesi belirtilerin tedavisi: Kallusun çıkarılması ve hemorajik kallusun tedavi edilmesi, gerektiğinde kabarcıkların korunması veya boşaltılması ve dermise uzanmayan kuru cilt çatlaklarının ve fissürlerin tedavisi.

Ortez müdahaleleri: Ayak bölgesindeki basıncı boşaltmak/azaltmak amacıyla tasarlanmış terapötik ayakkabılar, tabanlıklar ve ortezler ve yürümeye destekleyici yardımcı araçlar (koltuk değneği veya sopa), metatarsal çubuk veya keçeli köpük.

Cerrahi müdahaleler: Aşıl tendonu uzatma, tendon fleksör tenotomi, tek veya pan-metatarsal baş rezeksiyonu, metatarsofalangeal eklem artroplastisi veya sinir dekompreşyonu gibi.

Ayakla ilgili egzersizler: Ayağın kuvvetini ve hareketlilik fonksiyonunu desteklemek amacıyla özellikle alt ekstremitenin herhangi bir bölümünü hedef alan fiziksel egzersiz.

Multidisipliner yaklaşım: Bir veya birden fazla profesyonel tarafından verilen bakım ve tedavi yaklaşımlarıdır. Bu önerilere ek olarak, diyabet ayak komplikasyonlarının önlenmesinde ve yönetiminde iyi bir glisemik kontrol (A1c <%7) gerekmektedir.

Ayak Bakımı Eğitimi

- Ayak ve parmak aralarının günlük kontrolü,
- Günlük olarak ayakların ılık su ile yıkanması, parmak araları dahil kurulanması,
- Ayak alt ve üstlerinin nemlendirilmesi (parmak araları hariç) Nemlendirici krem sürülmesi,
- Çıplak ayakla basılmaması,
- Uygun ayakkabı seçilmesi ve ayakkabı ilk defa giyildikten kısa bir süre sonra, ayakların kızarıklık yönünden kontrol edilmesi,
- Ayakkabı içlerinin günlük incelenmesi, mümkünse iki günden fazla aynı ayakkabı giyilmemesi,
- Uygun çorap (dikişsiz, büyük veya sıkı olmayan) seçilmesi ve her gün temiz olanla değiştirilmesi,
- Ayakları sıcak suya batırmamak, sıcak tuğla veya ısıtıcıya tutmamak,

- Tırnakların düz kesilmesi, sorunlu tırnakların sürekli kontrolü,
- Kesi, sıyırik, yara, nasır, kallus veya mantarenfeksiyonu varlığında uzmana başvurulması,
- Her gün ayakların ısısının elle kontrolü, ısı artışı varsa sağlık kuruluşuna başvurulması,
- Isıtmak amacıyla sıcak biryüzeye dayanmamalı, sıcak su torbaları, ısıtıcı pedler veya diğer ısı kaynakları uygulanmamalıdır.

7.51. Yara Bakımı

- ❖ Yaranın deneyimli bir sağlık çalışanı tarafından düzenli olarak izlenmesi,
- ❖ Kan şekeri kontrolünün sağlanması,
- ❖ Enfeksiyon kontrolü,
- ❖ Risk faktörlerinin kontrol altına alınması,
- ❖ Yara ve çevresindeki nasır dokusu (cerrahi, enzimatik, biyolojik ajanlarla) debride edilmesi,
- ❖ Basıncın ortadan kaldırılması (yatık istirahati, total kontakt alçı, tekerlekli sandalye, baston, özel yarım ayakkabı vb.),
- ❖ Ödemin önlenmesi için elevasyon,
- ❖ Islak pansuman (serum fizyolojikle),
- ❖ Ayaklar yıkanabilir ancak suda uzun süre bekletmeden kaçınılmalıdır. Bu durum aşırı nemlemeye yol açabilir.
- ❖ Cerrahi sonrası yaralarda negatif basınçlı yara tedavisi düşünülmelidir.
- ❖ Uygun tedaviye karşın 4-6 hafta boyunca iyileşmeyen ve enfekte olmayan, nöro-iskemik yaralarda (ciddi iskemi yoksa) sukroz okta-sülfat emdirilmiş yara örtüsü, çok katlı otolog lökosit, trombosit ve fibrin yaması, plasental membran allogrefti ve topikal oksijen tedavisi yardımcı tedavi olarak kullanılabilir.
- ❖ Uygun tedaviye karşın 4-6 hafta boyunca iyileşmeyen ve enfekte olmayan, iskemik yaralarda yardımcı tedavi olarak sistemik hiperbarik oksijen tedavisi kullanılabilir.
- ❖ Gerekirse mikro-makro cerrahi girişimi.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.52. Diyabetik Ayak Enfeksiyon Tedavisi

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının (DAE) tedavisi, enfeksiyonun doğru teşhis edilmesi, uygun kültür örneklerinin alınması, antimikrobiyal tedavinin dikkatli bir şekilde seçilmesi, cerrahi müdahalelerin ne zaman gerekli olduğunun hızlı bir şekilde belirlenmesi ve gerekli ek yara ve genel hasta bakımının sağlanması içeren dikkatli bir yaklaşım gerektirir.

Tanı ve Sınıflandırma

- Klinik Değerlendirme: DAE tanısı, lokal veya sistemik enflamasyon belirti ve semptomlarının varlığına dayanarak klinik olarak konulur.
- Şiddet Değerlendirmesi: DAE'nin şiddetti, Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu (IWGDF)/Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) sınıflandırma şeması kullanılarak değerlendirilir. Bu sınıflandırma, enfeksiyonun ciddiyetini belirlemede ve tedavi yaklaşımını yönlendirmede önemlidir.

✓ **Hafif Enfeksiyon:** Yara etrafında 0,5-2 cm arasında kızarıklık, lokal şişlik, ağrı, ısı artışı veya iltihaplı akıntı gibi lokal belirtilerle karakterizedir.

✓ **Orta Enfeksiyon:** Yara etrafında 2 cm'den fazla kızarıklık ve/veya cilt altı dokulara (tendon, kas, eklem veya kemik gibi) yayılan enfeksiyon varlığı ile tanımlanır. Kemik enfeksiyonu (osteomiyelit) varsa, sınıflandırmaya "(O)" eklenir.

✓ **Şiddetli Enfeksiyon:** Ateş, kalp atış hızının artması, solunum hızının artması veya beyaz kan hücrelerinin sayısında artış/azalış gibi sistemik enflamatuar yanıt sendromu (SIRS) belirtileriyle birlikte görülen ayak enfeksiyonlarıdır.

- Laboratuvar Testleri: Klinik muayenenin tanısal olarak belirsiz veya yorumlanamaz olduğu durumlarda, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) veya prokalsitonin (PCT) gibi enflamatuar serum belirteçleri değerlendirilebilir.

Mikrobiyolojik İnceleme

- Kültür Örneği: Şüpheli bir yumuşak doku DAE'sinde, neden olan mikroorganizmaları belirlemek için yara içinden aseptik olarak doku örneği alınması önerilir. Doku örneği, küretaj veya biyopsi ile alınabilir.
- Mikrobiyoloji Teknikleri: Yumuşak doku veya kemik örneklerinden elde

edilen patojenlerin birinci basamak tanımlaması için konvansiyonel mikrobiyoloji teknikleri kullanılmalıdır. Moleküler mikrobiyoloji teknikleri, çoğu DAE'deki floranın daha çeşitli ve bol olduğunu gösterse de konvansiyonel kültür yöntemleri ilk tanı için daha uygundur.

Antibiyotik Tedavisi

- **Antibiyotik Seçimi:** DAE tedavisinde antibiyotik seçimi, olası veya kanıtlanmış patojen/patojenler ve bunların antibiyotik duyarlılıklarını, enfeksiyonun klinik şiddeti, ajanın diyabetik ayak enfeksiyonları için etkinliği, yan etki riski, ilaç etkileşimleri, ajanın bulunabilirliği ve maliyeti gibi faktörlere dayanmalıdır.
- **Tedavi Süresi:** Yumuşak doku enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisi süresi genellikle 1-2 haftadır. Enfeksiyonun yaygın olması, iyileşmenin beklenenden yavaş olması veya şiddetli periferik arter hastalığı (PAD) olması durumunda tedavi 3-4 haftaya kadar uzatılabilir.
- **Hafif Enfeksiyonlar:** Hafif DAE'li kişilerde, yakın zamanda antibiyotik tedavisi görmemiş kişilerde sadece aerobik gram-pozitif patojenler (beta-hemolitik streptokoklar ve metisiline dirençli suşlar dahil *Staphylococcus aureus*) hedeflenmelidir.
- **Orta ve Şiddetli Enfeksiyonlar:** Ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Ancak kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi değiştirilebilir.
- **Osteomiyelit Tedavisi:** Diyabetik ayak osteomiyelitinde, tedavi süresi daha uzun olabilir. Kemik rezeksyonu olmadan osteomiyelit için 6 hafta, küçük ampütasyon sonrası ve pozitif kemik kenarı kültüründe ise 3 hafta antibiyotik tedavisi önerilmektedir.

Cerrahi Tedavi

- **Acil Konsültasyon:** Şiddetli enfeksiyon veya yaygın kangren, nekrotizan enfeksiyon, derin apse, kompartman sendromu veya şiddetli alt ekstremitelerde iskemisi ile komplike olmuş orta dereceli DAE durumlarında acil cerrahi konsültasyon alınmalıdır.
- **Erken Cerrahi:** Orta ve şiddetli DAE'lerde enfekte ve nekrotik dokuyu çıkarmak için antibiyotiklerle birlikte erken (24-48 saat içinde) cerrahi düşünülmelidir.
- **Kemik Rezeksiyonu:** Diyabetik ayak osteomiyelitinde sistemik antibiyotiklerle birlikte enfekte kemiğin cerrahi olarak rezeksiyonu düşünülmelidir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Ek Tedaviler

- **Topikal Antibiyotikler:** Diyabetli hastalarda ayak yumuşak doku veya kemik enfeksiyonlarının tedavisinde topikal antibiyotiklerin sistemik antibiyotiklerle birlikte kullanılması önerilmez.
- **Diğer Tedaviler:** Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavisi, topikal antiseptikler, gümüş preparatları, bal, bakteriyofaj tedavisi veya negatif basınçlı yara tedavisi gibi tedavilerin DAE tedavisinde kullanımı önerilmez. Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi veya topikal oksijen tedavisi de DAE tedavisinde tek başına endikasyon olarak kullanılmamalıdır.

Tedavi Sonrası Takip

- **Remisyon Tanımı:** Diyabetik ayak osteomiyelitinde remisyon tanısı için antibiyotik tedavisinin bitiminden sonra en az 6 aylık takip süresi önerilmektedir.

Önemli Hususlar

- **Hastane Yatışı:** Sıddetli ayak enfeksiyonu olan veya anahtar morbiditelerle ilişkili orta dereceli enfeksiyonu olan diyabetli hastalar hastaneye yatırılmalıdır.
- **Multidisipliner Yaklaşım:** DAE'lerin yönetimi, enfeksiyon hastalıkları uzmanları, cerrahlar, vasküler uzmanlar ve diğer uzmanlardan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır.

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının yönetiminde genel bir bakış olmakla birlikte tedavi kararları, her hastanın bireysel durumuna ve klinik özelliklerine göre özelleştirilmelidir.

7.53. Diyabetik Ayak Ortopedik Cerrahi Tedavisi

Ortopedik cerrahi, diyabetik ayak tedavisinde multidisipliner bir yaklaşımın vazgeçilmez bir unsuru olarak ön plana çıkmaktadır. Cerrahi yöntemler, deformite düzeltimi, enfekte dokuların cerrahi debridmanı ve Charcot ayak deformitelerinin rekonstrüksyonunu içeren geniş bir yelpazede uygulanmaktadır. Modern cerrahi tekniklerin gelişimi ve multidisipliner ekip çalışması ile diyabetik ayak ülserleri ve Charcot ayağı olan hastalarda klinik sonuçlar belirgin şekilde iyileşmiştir.

Ayak Deformitelerinin Cerrahi Olarak Düzeltilmesi

Diyabetik ayak deformiteleri olan hastalarda koruyucu tedaviler ve uygun basınç azaltıcı ayakkabılar kullanılmalıdır. Ancak bu girişimlere

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

rağmen iyileşmeyen veya sık tekrarlayan ülserlerde cerrahi müdahale düşünülmelidir. Cerrahi ile deformiteler düzeltilerek basınç noktaları azaltılabilir ve iyileşme süreci hızlandırılabilir. Özellikle pre-ülseratif lezyon varlığında veya ciddi deformitelerin varlığında düzeltici cerrahiler ön planda değerlendirilmelidir. Koruyucu yöntemlere rağmen yeterli yanıt alınamayan çekiç parmak gibi ayak deformitelerinde perkütan fleksör tenotomi, rezeksyon artroplasti, aşıl tendonu uzatma, tek veya pan-metatarsal baş rezeksiyonu, metatarsofalangeal eklem artroplastisi gibi cerrahi yöntemler basıncın azalmasında etkili olabilirler.

Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Cerrahi Tedavi

Diyabetik ayak enfeksiyonları, zamanında ve doğru tedavi edilmediği takdirde ciddi sonuçlar doğurabilirler. Zamanında müdahale edilmeyen enfeksiyonlar uzuv kayıplarına yol açabilir. Diyabetik ayak enfeksiyonları ile mücadele ederken antibiyotik tedavisi en önemli basamaklardan birisidir ancak bazı durumlarda erken dönemde dahi cerrahi ihtiyacı olabilmektedir. Bazı durumlarda diyabetik ayak enfeksiyonlarında erken cerrahi müdahale gerekebilir. Ciddi enfeksiyonlar, orta dereceli diyabet kaynaklı ayak enfeksiyonlarında yaygın kangren, nekrotizan enfeksiyon, derin (fasyanın altında) apse, kompartman sendromu veya ciddi alt ekstremité iskemisi bulguları mevcutsa acil cerrahi konsültasyon istenmelidir. Orta ve ciddi diyabet ile ilişkili ayak enfeksiyonlarında enfekte ve nekrotik dokunu kaldırırmak için erken dönemde (ilk 1-2 gün içerisinde) antibiyotik tedavisiyle birlikte cerrahi yapılması önerilmektedir.

Osteomyelitin tedavisinde enfekte kemiğin cerrahi olarak çıkarılması standart tedavi olarak bilinmektedir ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda özellikle ön ayak bölgesindeki osteomyelitlerde, enfeksiyonu kontrol etmek için acil insizyon veya drenaja gerek yoksa, periferik arter hastalığı yoksa ve açıkta kemik bulunmuyorsa, cerrahi olmadan verilen antibiyotik tedavisinin de cerrahi gibi remisyona yol açabileceği gösterilmiştir.

Charcot Artropatisinde Cerrahi Tedavi

Charcot ayağında cerrahi tedavi, deformitelerin düzeltilmesi, eklem stabilitesinin sağlanması ve yara iyileşmesini desteklemek için kritik bir öneme sahiptir. Cerrahi müdahaleler, hastlığın aktif veya inaktif aşamasına göre planlanır ve hastanın genel sağlık durumu, enfeksiyon

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

varlığı, yara iyileşme potansiyeli gibi faktörler dikkate alınır. Bu girişimlerin temel amacı, hastaların mobilitesini korumak, komplikasyonları önlemek ve uzun vadeli sonuçları iyileştirmektir.

Charcot ayağında cerrahi tedavi, hastalığın aktif ve inaktif aşamalarına göre planlanır. Aktif hastalık aşamasında enfiamasyon, ödem ve hiperemi belirgindir. Bu dönemde cerrahi müdahale genellikle tartışmalı olmakla birlikte, ciddi deformiteler, instabilité, enfeksiyon veya yara varlığı gibi durumlarda cerrahi planlanabilir. Özellikle belirgin eklem dislokasyonu, yara ile ilişkili enfeksiyon, ciddi kemik instabilitiesi veya ortezle düzeltilemeyen deformitelerde cerrahi müdahale gereklidir. Aktif hastalıkta cerrahi genellikle enfeksiyon kontrolü ve deformitenin geçici stabilizasyonu ile başlar. İlk aşamada enfeksiyon ve deformite kontrol altına alındıktan sonra rekonstrüktif cerrahi planlanır. İnaktif hastalık aşamasında ise enfiamasyon gerilemiş ve kemik deformiteleri stabil hale gelmiştir. Bu dönemde cerrahi müdahale, daha kontrollü bir şekilde uzun vadeli stabilité sağlamak amacıyla gerçekleştirilir. Ağır kemik deformiteleri, tekrarlayan veya iyileşmeyen yaralar ve ileri düzey kemik stabilitesizliği gibi durumlar cerrahi için temel gerekçelerdir. Bu aşamada ekzostektomi, osteotomi, artrodez ve hem dahili hem de harici fiksasyon teknikleri kullanılabilir. Ekzostektomi, ayak tabanındaki çıkışlı kemiklerin çıkarılmasıyla yara oluşumunu önlemeyi hedeflerken, osteotomi deformitenin düzeltilmesi ve enfekte kemiklerin çıkarılması için uygulanır. Artrodez, ciddi deformitelerde eklem stabilitesini sağlamak ve ağrıyi azaltmak için eklemelerin kaynaştırılmasıdır. Özellikle ağır deformitelerde genişletilmiş artrodez ve süperkonstrükt teknikleri ile stabilizasyon sağlanır. Cerrahi genellikle iki aşamalı olarak planlanır. İlk aşamada enfekte dokuların çıkarılması, enfeksiyon kontrolü ve geçici stabilizasyon sağlanırken, ikinci aşamada deformite düzeltmesi ve kalıcı stabilizasyon hedeflenir. Hem aktif hem de inaktif hastalıkta cerrahının temel amacı, deformiteyi düzeltmek, stabilité sağlamak, mobiliteyi artırmak ve komplikasyonları önlemektir. Bu süreç, multidisipliner bir ekip tarafından dikkatlice planlanmalı ve bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı benimsenmelidir.

7.54. Diyabetik Ayak ve Girişimsel Tedaviler

Diyabetik ayak ülseri olan hastaların %50'inde periferik arter hastalığı (PAH) mevcuttur. PAH; yara iyileşmesinde gecikme, kangren ve

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

amputasyon riskinde belirgin artışa neden olur. Bu nedenle diyabetik ayak enfeksiyonu ülseri olan tüm hastalarda en kısa sürede ayak perfüzyonunun değerlendirilmesi ve sağlanması önemlidir.

- Diyabetik ayak ülseri veya kangreni olan PAH şüphesi yüksek hastalarda endovasküler veya cerrahi revaskülarizasyon ile perfüzyonun sağlanması, yara iyileşmesini hızlandırır ve amputasyon riskini azaltır.
- Ayak bileği basıncı <50 mmHg veya ankle-brakiyal indeks (ABI) $<0,4$ olan hastalarda acil olarak damar görüntülemesi ve revaskülarizasyon düşünülmelidir. Bu görüntüleme mutlaka diz altı ve ayak arterlerini kapsayacak şekilde olmalıdır. Yine ayak parmak basıncı <30 mmHg veya TcpO₂ <25 mmHg olan hastalarda revaskülarizasyon açısından acil olarak değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, sözü edilen basınç değerleri da høyük olan hastalarda da eğeraşırı doku kaybı ve enfeksiyon varsa revaskülarizasyon düşünülebilir, hemen damar uzmanına danışılmalıdır.
- PAH ve enfekte diyabetik ayağı veya kangreni olan diyabetik hastada drenaj veya revaskülarizasyon zamanlamasına karar vermek için hemen damar uzmanına danışılmalıdır.
- Diyabetik ayak ülseri olan hastada enfeksiyon, glukoz kontrolü, yara bakımı, basıncın ortadan kaldırılmasına rağmen, 4-6 hafta içinde herhangi bir iyileşme belirtisi izlenmezse, vasküler tanı testlerinin sonuçlarına bakılmaksızın anjiografi ve revaskülarizasyon için damar uzmanına danışılmalıdır.
- Bir majör ampütyasyon kararı verilmişse (bilek seviyesinin üstünde) revaskülarizasyon için damar uzmanına danışılmalıdır.
- Revaskülarizasyonda amaç tercihen yaranın olduğu bölgeyi besleyen en az bir ayak arterinde akımın sağlanmasıdır.
- Revaskülarizasyon kararı, hangi tür işlemin tercih edileceği; kişisel unsurlara (PAH'ın morfolojisi, otojen ven bulunup bulunmaması, hastanın komorbiditeleri), risk/yarar oranı, maliyet analizi ve işlemi yapacak merkezin deneyimine göre verilmelidir.
- Revaskülarizasyon girişiminden sonra işlemin başarılı olup olmadığı, objektif perfüzyonun değerlendirilmesi ile kontrol edilmelidir.
- Perfüzyonu artırmak için kullanılan farmakolojik tedavilerin yararlı olduğu kanıtlanmamıştır.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Diyabetli hastalarda PAH ile ilişkili kardiyovasküler risk çok yüksek olduğundan, bu riski azaltıcı önlem ve tedaviler önerilmelidir (sigarayı bırakmak, hipertansiyon ve dislipidemiyi kontrol altında tutmak, anti-trombosit ilaçlar, GLP1 agonisti ilaçlar ya da aktif enfeksiyon olmayan olgularda SGLT2 inhibitör ilaçlar kullanmak gibi).
- Hastada revaskülarizasyon amacı ile endovasküler girişimler, bypass cerrahisi veya hibrid yöntem seçilebilir.

Endovasküler girişimler; daha az invaziv bir yöntemdir, işlem genellikle daha kısa sürer ve hastanedede kalış süresi genellikle daha kısalır, lokal anestezi altında yapılabildiği için anestezi riski daha düşüktür. Açık bypass cerrahisinin uzun dönem sonuçları endovasküler girişime oranla daha iyi olsa da bypassın yapılamayacağı zayıf ve kalitesiz run-off, uygun bir safen ven kondüitinin olmayışı, kötü klinik durum, eşlik eden ciddi komorbiditeler veya daha önce başarısız olmuş açık cerrahi bypass gibi durumlarda, vasküler tutulum infrapopliteal damarlarda ise endovasküler girişim tercih edilebilir. Hayatı tehdit eden osteomiyelit veya ıslak kangreni olan diyabetik hastalarda endovasküler girişim yapılmamalıdır.

Bypass cerrahisi; daha çok uzun ve ağır kalsifiye damartutulumu veya yaşam beklenisi yüksek hasta grubunda venöz kondüitlerle ve endovasküler girişimin başarısız olduğu durumlarla sınırlıdır. Bypass cerrahisi sonrası damarın açık kalma ihtimali endovasküler girişime göre daha fazla olmasına rağmen, ülser iyileşme oranları, ampütasyon oranları ve ayağın korunma ihtimali her iki girişim türü için benzerdir.

7.55. Özet ve Öneriler

Ayak problemleri diyabetik hastalarda majör mortalite ve morbidite nedenleridir. Diyabetik ayak ülserlerinin tedavisi multidisiplinerdir. Glisemik kontrol, enfeksiyonun kontrolü, ayaktaki basının azaltılması, ayağın damar yapısının değerlendirilmesi ve lokal yara iyileşmesi sağlanmalıdır. Enfeksiyon belirtisi göstermeyen nöropatik ayak ülserlerinde antibiyotik tedavisi gerekmeyebilir.

1. Diyabetik hastaların her vizitte ayaklarının inspeksiyonu yapılmalıdır.
2. Eski ülser, ampütasyon, Charcot ayağı, anjiyoplasti, damar cerrahisi, sigara içimi, retinopati, böbrek hastlığı, güncel nöropati semptomları ve periferik arter hastlığı belirtileri sorulmalıdır.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

3. Muayenede cildin inspeksiyonu, ayak deformitesi ve nörolojik değerlendirme (10-g monofilaman testi ile en az bir dokunma, ısı ve vibrasyon testi) yapılmalıdır.
4. Kladikasyo veya nabız kaybı olan hastalar vasküler değerlendirme ve tedavi için yönlendirilmelidir.
5. Sigara içen ve alt ekstremitete komplikasyonu, şekil bozukluğu ve arter hastalığı saptananlar ileri merkeze yönlendirilmelidir.
6. Diyabetik ayak ülserli veya yüksek riskli hastalara multidisipliner yaklaşım gereklidir.
7. Tüm diyabetli hastalara koruyucu ayak bakımı eğitimi verilmelidir.
8. Yüksek riskli diyabetli hastalarda (şiddetli nöropati, ayak deformiteleri veya amputasyonları varsa) terapötik ayak giyimleri (tabanlık, uygun ayakkabı ve benzeri uygulamaları) önerilir.
9. Diyabetik ayak yaraları flap-greft gibi plastik cerrahi, vasküler müdahale ve amputasyon gibi müdahaleler gerektiren hastalar bu konuda uzman merkezlere sevk edilmelidir.
10. Hiperbarik oksijen tedavisi; iskemi, enfeksiyon, ödem gibi doku hipoksine yol açan patolojilerde, bu patolojilerin ana tedavisi olan revaskülarizasyon ve antibiyoterapiye ek yardımcı tedavi olarak en az 20-30 seans olarak uygulanabilir.
11. Negatif basınçlı yara kapama sistemleri, yaradan eksüdayı uzaklaştırmak ve granülasyonu sağlamak için kullanılabilir.
12. Enfeksiyon kontrol altında ise, aktif osteomyeliti olmayan olgularda Wagner 1 ve 2 düzeyinde topikal epidermal büyümeye faktörü (EGF) ve intralezyonel EGF uygulamaları standart tedavilere ek olarak kullanılabilir.

7.56. Diyabette Ağız ve Diş Sağlığı

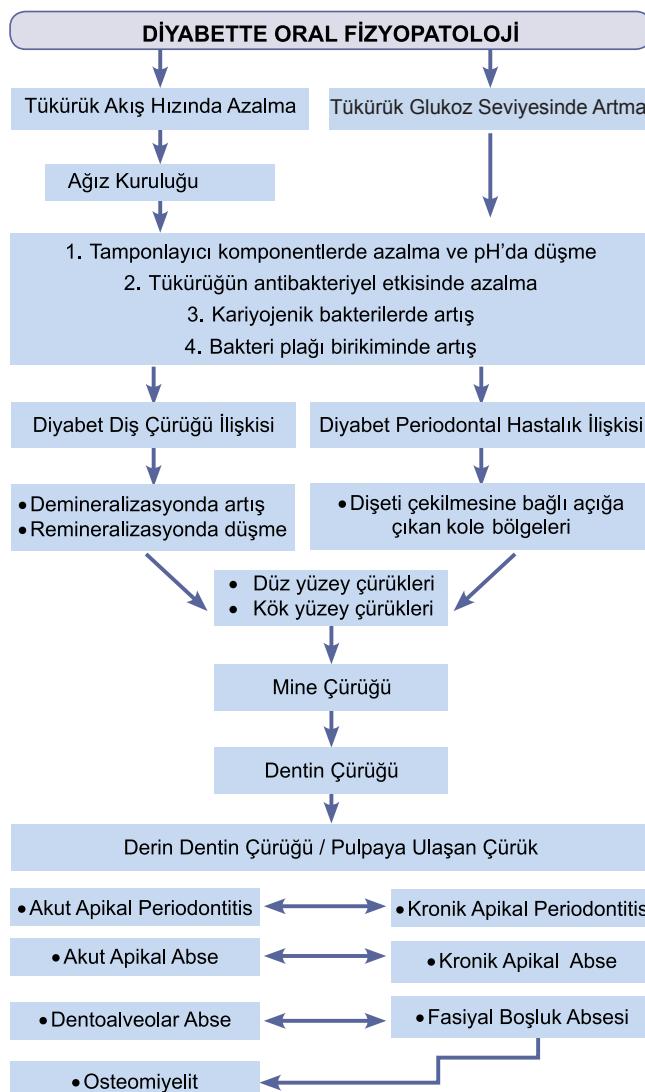
Diyabette Oral Fizyopatoloji

- Hem periodontitis hem de diyabet kronik ve enflamatuar hastalıklardır. Her iki hastalık için risk faktörleri arasında; ileri yaş, erkek cinsiyet, etnik farklılıklar, düşük sosyo-ekonomik düzey, bozulmuş immün/enflamatuar yanıt açısından genetik yatkınlık, sigara kullanımı, obezite, düşük fiziksel aktivite, sağıksız beslenme bildirilmektedir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Her iki hastalıkta, sistemik enflamatuar sitokinlerin ve akut faz belirteçlerinin artması ortak metabolik süreçlerdir. Ayrıca kontrollsüz diyabette ileri glukasyon ürünlerinin (AGE) artışına bağlı olarak kronik enflamasyonun tetiklendiği oksidatif stres doku hasarına neden olmaktadır.
- Diyabetli bireylerde diş çürügü ve periodontitis gelişimi ile ilgili fizyopatoloji **Şekil 7.6**'da gösterilmiştir.

7.57. Şekil 7.6. Diyabette oral fizyopatoloji



7.58. Diyabetli Bireylerin Ağız-Diş Sorunları Açısından Değerlendirilmesi

- ❖ Ağız ve diş sağlığı sorunları, diyabet ilişkili önemli komorbiditelerdir.
- ❖ Diyabette ağız kuruluğu (kserostomi) ve tükürükte glukoz konsantrasyonundaki artış ağızın fizyolojik temizliğini zorlaştırmıştır, dental plak oluşumunu artırır. Dental plak, diş çürügü ve dişeti hastalığının oluşumuna neden olur. Diyabetli bireylerde görülen başlıca ağız ve diş sağlığı sorunları Tablo 7.18'de gösterilmiştir.
- ❖ Ayrıca tedavi edilmeyen diş sorunları (çürüük, apse, dişeti hastalıkları, eksik dişler ve ağızındaki diğer lezyonlar) sadece glisemik kontrolü olumsuz etkilemez, dengeli beslenmeyi de zorlaştırmıştır.
- ❖ Diyabetik bireylerde ağız hijyeninin kötü olması, diş ve dişeti hastalıkları, metabolik kontrolün kötüleşmesine neden olduğu gibi; kötü metabolik kontrol de ağız ve diş hastalıkları sorunlarına zemin hazırlar. Etiyopatogenezleri çift yönlü bir ilişki içerir.
- ❖ Dişeti hastalığı (periodontitis) olan diyabetlilerde makroalbüminüri, son dönem böbrek yetmezliği ve kardiyorenal hastalıklar anlamlı olarak artar.
- ❖ Sağlıklı bireylere göre, diyabetlilerde periodontal hastalıklar daha sık görülür, daha şiddetlidir ve daha yüksek HbA1c düzeyi ile ilişkilidir. Glisemik kontrolün sağlanması periodontal tedaviye yanıtı artttır.
- ❖ Periodontal hastalıkların tedavisi glisemik kontrolü ve HbA1c'yi iyileştirmektedir.

Tablo 7.18. Diyabette Görülen Ağız ve Diş Sağlığı Sorunları

Ağız kuruluğu (kserostomi)
Tükürük glukoz seviyesinde artış
Tat alma bozukluğu
Diş çürüğünde artış
Dişeti kanaması
Ataşman ve kemik kaybı
Dişeti hiperplazileri
Periodontal hastalıklarda artış

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Tekrarlayan periodontal apseler
Yara iyileşmesinde gecikme
Dil ağrısı
Yanan ağız sendromu
Dili etkileyen lezyonlar (median rhomboid glossit, coğrafik dil, fibroma, lökoplaki, pseudomembranoz glossit)
Hiperkeratoz, eritroplazi, lökoplaki
Fibromatoz oluşumlar, herpetik lezyonlar
Ülserasyonlar
Oral liken planus, oral kandidiyazis
Ağız kokusu ve nefeste aseton kokusu

7.59. Diyabetin Metabolik Kontrol Durumuna Göre Risk Grupları ve Tedavi Planlaması

Diyabetli bireylerde metabolik kontrol durumuna göre risk grupları ve tedavi planlaması **Tablo 7.19**'da gösterilmiştir.

Tablo 7.19. Diyabetin Metabolik Kontrol Durumuna Göre Risk Grupları ve Tedavi Planlaması

Düşük Risk Grubu Diyabetliler	Tedavi Planı
Açlık glukoz değeri <180 mg/dl HbA1c <%8	1. Tibbi konsültasyon 2. Optimal şartlarda her türlü dental tedavi yapılır.
Orta Risk Grubu Diyabetliler	1. Tibbi konsültasyon gereklidir. 2. Tüm restoratif tedaviler yapılabilir. 3. Basit cerrahi işlemler yapılabilir. 4. Komplike cerrahi işlemlere tıbbi konsültasyon gereklidir.
Yüksek Risk Grubu Diyabetliler	Tedavi Planı
Açlık glukoz değeri >240 mg/dl HbA1c <%10 Ketoasidoz ve hipoglisemiye dikkat edilmeli	1. Tibbi konsültasyon gereklidir. 2. Tüm restoratif tedaviler glisemik kontrol sağlandıktan sonra yapılmalıdır. 3. Akut enfeksiyonlarda antibiyotik uygulaması ve apse drenajı sonrası tekrar tıbbi konsültasyon sonucuna göre işlem yapılmalıdır.

7.60. Ağız-Diş Sağlığı Konusunda Öneriler

- Diyabette ağız-diş sağlığının önemi konusunda hasta ve yakınları bilgilendirilmelidir. Hasta yılda en az bir, tercihen iki kez rutin kontrolleri için diş hekimine yönlendirilmelidir.
- Ağızın mekanik temizliği, diş ve dilin fırçalanması, dişlerin ara yüzeylerinin diş ipi kullanılarak temizlenmesi ile yapılır. Gün içerisinde ana öğünlerden sonra ve gece yatmadan önce diş hekiminin önerdiği şekilde uygulanmalıdır. Bu işlem diş çürügü ve dişeti hastalıklarının ana nedeni olan dental plaqı uzaklaştırır.
- Ara öğünlerden sonra, ağızı su ile çalkalamak, gün boyu sık sık su yudumlamak, ağız kuruluğunu gidermekte ve hijyeni sağlamak yardımcıdır.
- Kişiye uygun diş fırçası seçilmeli, formu bozulunca değiştirilmelidir.
- Hareketli protez kullanılıyorsa ağızdan çıkarılarak temizlenmeli ve gece su dolu bir katta bekletilmelidir.
- Günlük bakımın yanı sıra on beş içinde bir, hasta ayna karşısında ağını incelemeli; ağız mukozasında renk değişikliği, kanama ve ülserasyon varsa diş hekimine başvurmalıdır.
- Diyabetin kontrolü ve ağız-diş sağlığı için sigara kullanılmamalıdır.
- Diyabetli kişilerin klinik değerlendirmesi, diş sağlığı geçmişini, diyabet ilaçlarını, eşlik eden diğer hastalıkları ve ilaçlarını içermelidir.
- Diş hekiminin, diyabetli bireyin glisemik kontrolü ve HbA1c düzeyleri, kalp, böbrek ve karaciğer fonksiyonları hakkında bilgi sahibi olmaları planladıkları tedaviler için yol gösterici ve tedavilerin etkinliği açısından faydalı olacaktır.
- Gerektiğinde ağız-diş sağlığı için planlanan işlemlerin öncesinde ve sonrasında, glukoz düşürücü ilaçlar uygun şekilde düzenlenmesi, sürecin endokrinoloji ve diş hekimi iş birliği ile yürütülmesi önerilir.
- Diş hekiminden randevu, hipoglisemi riskini azaltmak açısından sabah saatlerinde alınmalı, randevuya gitmeden glukoz ölçümlü yapılmalı, öğün atlanmamalıdır. Diyabet tedavisi için kullanılan oral antidiyabetikler ve insülin dozları aynen uygulanmalıdır. Hızlı/kısa etkili insülinler ile hazır karışım insülin kullanan hastalarda insülinin pik etki zamanı göz önüne alınarak randevu saatı belirlenmelidir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Diş hekimleri özellikle oruç tutanlar, hipoglisemi riski taşıyan ilaç kullanan diyabetliler için; işlem öncesi, sırası ve sonrasında hipoglisemi şüphesinde kan şekeri ölçüm cihazlarına, hipoglisemi durumunda karbonhidrat desteğine ve glukagona erişebilmelidir.

DIYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR



DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

DISLIPİDEMİ

8.1. Diyabette Dislipidemi Tedavisinin Önemi

- Diyabetlibireylerde atherosklerotik vasküler hastalık riski, diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat artmıştır. Bunu etkileyen en önemli etmenlerden birisi de dislipidemidir.
- Diyabette en sık görülen lipid bozuklukları: Serum trigliserit düzeylerinde artış; HDL kolesterol düzeyinde azalma, küçük, yoğun LDL kolesterol (aterojenik LDL) düzeyinde artıstır.
- Diyabetlilerde dislipidemi, öncelikli olarak tedavi edilmelidir.

8.2. Diyabette Lipid Profili İzlem Kriterleri

- Erişkin diyabetlilerde tanı anında lipid profili ölçümleri yapılmalıdır.
- ASKVH tanısı ve diğer risk faktörleri (HT, obezite, aile öyküsü) olmayan 40 yaş altındaki diyabetlilerde,
- LDL-kolesterol <100 mg/dl,
- HDL-kolesterol erkeklerde >40 mg/dl, kadınlarda >50 mg/dl,
- Trigliserit <150 mg/dl olmalıdır.
- Lipid profili değerlendirmesi, hedef değerler içerisinde ise yılda bir yapılmalıdır.
- LDL, VLDL, IDL ve Lp (a) gibi apoB içeren lipoproteinleri yansitan non-HDL-kolesterol, çocuklar ve yetişkinler için atherosklerozun önemli bir ön gördürucusudur. NCEPATPIII, non-HDL-kolesterolü, yüksek trigliserit seviyeleri (≥ 200 mg/dl) olan diyabetiklerde LDL-kolesterolden sonra ikincil bir tedavi hedefi olarak kabul eder. Hedef non-HDL-kolesterol düzeyi, LDL-kolesterol değerinden 30 mg/dl daha yüksektir (LDL-kolesterol hedef değeri <100 mg/dl olan bireyde non-HDL-kolesterol hedefi <130 mg/dl'dir). Yukarıda bahsedilen lipid profiline gerekirse, apoB ya da non-HDL-kolesterol de eklenmelidir.
- ASKVH olan veya diyabetin yanı sıra diğer ASKVH risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip olan riskli grupta, bu kontroller takip eden hekimin gerek gördüğü sıklıkta yapılabilir (6 ay-1 yıl).
- Statin tedavisi başlayan veya doz değiştirilen hastalarda hedef değerlere ulaşılana kadar 1-3 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Hedef değerlere ulaşıldığında yılda bir lipid profili kontrolü yapmak uygundur.

8.3. Kardiyovasküler Risk Kategorileri

- Orta düzeyde risk (10 yıllık KV nedenli ölüm riski %1-4): Diyabet süresi 10 yılın altında olan ve başka risk faktörü bulunmayan, <35 yaş Tip 1 diyabetli, <50 yaş Tip 2 diyabetli hastalar
- Yüksek risk (10 yıllık KV nedenli ölüm riski %5-9): ASKVH risk faktörlerinden birinde belirgin yükseklik olan (Total kolesterol >310 mg/dl, LDL-kolesterol >190 mg/dl veya kan basıncı $\geq 180/110$ mmHg) veya Evre 3 kronik böbrek hastalığı (eGFR 30-59 ml/dk) olan veya komplikasyon gelişmemiş ancak 10 yılın üzerinde diyabet süresine sahip hastalar
- Çok yüksek ASKVH risk (10 yıllık KV nedenli ölüm riski $\geq 10\%$): ASKVH veya Evre 4 kronik böbrek hastalığı (eGFR <30 ml/dk) veya hedef organ hasarı olan veya 3 ya da daha fazla kardiyovasküler risk faktörü olan veya 20 yıl ve üzerinde diyabet süresine sahip Tip 1 diyabetli hastalar.

8.4. Diyabette Aterojenik Dislipidemi Tedavi İlkeleri

- Diyabetlilerde dislipideminin önlenmesi ve tedavisinde yaşam tarzi değişikliği mutlaka uygulanmalıdır. Fazla kilolu ya da obeziteli bireyler kilo vermek için teşvik edilmeli ve sigara kullanımı yasaklanmalıdır.
- Diyabeti ve dislipidemisi olan bireylerde metabolik faydalari nedeniyle Akdeniz diyeti ya da DASH diyeti önerilmesi uygundur.
- Diyet içeriğinde doymuş yağlar ve trans yağlar azaltılmalıdır.
- Diyetin n-3 yağ asidi, suda çözünen fiber ve bitkisel sterol/stanol içeriği arttırmalıdır.
- Alkol alımı sınırlanmalıdır veya kesilmelidir.
- Hastaların yaşına, yandaş hastalıklarına ve diğer kişisel özelliklerine göre düzenli fiziksel aktivite mutlaka önerilmelidir.

***Daha detaylı bilgi için kılavuzun “Beslenme ve Egzersiz Bölümüne” bakınız.**

- Diyabetlilerde dislipidemi tedavisinde ilk hedef LDL-kolesterol değerini düşürmektir. Bu amaçla statinler ilk seçenek ilaç olarak tercih edilmelidir. Hastanın risk grubuna göre hedeflenmesi gereken LDL-kolesterol değerleri aşağıdaki gibidir;

 - Orta ASKVH riski olan diyabetlilerde hedef LDL-kolesterol <100 mg/dl
 - Yüksek ASKVH riski olan diyabetlilerde hedef LDL-kolesterol <70 mg/dl

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

- Çok yüksek ASKVH riski olan diyabetlilerde hedef LDL-kolesterol <55 mg/dl
- Maksimum tolere edilen statin dozuyla tedavi hedeflerin ulaşamayan bireylerde, başlangıç LDL-kolesterol değerlerine göre %50 düşme sağlanması da tedavi hedefi olarak kabul edilmektedir.
- ASKVH açısından yüksek ve çok yüksek riskli diyabetli bireylerde LDL kolesterolü %50 ve üzerinde düşüren yüksek yoğunluklu statin tedavisi önerilmekteken, orta riskli bireylerde LDL-kolesterolü %30-49 arasında düşüren orta yoğunluklu statin tedavisi önerilmektedir.
- Diyabet süresi 10 yılın altında olan, bir başka risk faktörü olmayan genç hastalarda (Tip 1 DM <35yaş, Tip 2 DM <50 yaşı) eğer LDL-kolesterol düzeyleri <100 mg/dl ise yaşam biçiminde değişikliği yeterlidir.
- Maksimal tolere edebileceğiniz statin tedavisine rağmen LDL-kolesterol düzeylerinde yeterli düşüş sağlanamadığında tedaviye ezetimibe ya da PCSK9 inhibitörleri (evelokumab, alirokumab) eklenebilir. Maliyet açısından ezetimibe daha uygundur.
- Statin kullanan >75 yaş diyabetik bireylerde tedaviye devam etmek mantıklıdır. Ama bu yaş grubunda ilk kez tedaviye statin eklenmesi düşünülüyorsa kar zarar hesabı yapılmalı ve başlanacaksa orta yoğunluklu statin tedavisi düşünülmelidir.
- LDL-kolesterol hedeflerine ulaşan hastalarda ikinci hedef non-HDL-kolesterol seviyelerini düşürmek olmalıdır. HDL-dışı kolesterol hedefleri LDL-kolesterol hedeflerinden 30 mg/dl daha fazladır.
- Statin tedavisi ile LDL-K hedeflerine ulaşmasına rağmen non-HDL kolesterol seviyeleri istenen düzeye indirilemeyen yüksek kardiyovasküler riskli (trigliserit >200 mg/dl ve HDL-kolesterol <40 mg/dl) olan bireylerde tedaviye fibrat eklenmesi faydalı olabilir.
- Ciddi hipertrigliseridemide (açlık trigliserit değeri >1.000 mg/dl) akut pankreatitten kaçınmak için diyet yağı içeriği azaltılmalı, fibrik asit deriveleri ve/veya balık yağı başlanmalıdır. Genellikle 1-2 g/gün balık yağı (omega-3 yağ asidi) veya 2 porsiyon/hafta (1 porsiyon 150-200 g) balık tüketimi (deniz balıkları özellikle somon, sardalya vb.) önerilmektedir. Trigliserit düşürücü etki için EPA ve DHA toplamı 3-4 g/gün olmalıdır.

- Glisemik kontrol sağlanmasına ve uygun yaşam tarzi değişikliklerine rağmen açlık trigliserit değeri ≥ 500 mg/dl saptanan hastalarda pankreatit riskini azaltmak için fibrat tedavisi başlanabilir.
- LDL kolesterol düzeyleri hedefte olmasına rağmen trigliserit değerleri 150-499 mg/dl arasında olan hastalarda öncelikli olarak kan şekerinin istenilen seviyede olup olmadığı dikkate alınmalı, ikincil nedenler (diyabet, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, hipotiroidi, obezite, metabolik sendrom), trigliserit değerlerini yükselten ilaç kullanımı, yaşam tarzi değişiklikleri ve diyet uyumu, fiziksel aktivite durumu ve alkol kullanımı yeniden sorgulanmalıdır.
- LDL kolesterol düzeyleri hedefte olmasına rağmen trigliserit değerleri 150-499 mg/dl arasında olan aynı zamanda bilinen ASKVH veya diğer kardiyak risk faktörleri olan diyabetli hastalarda tedaviye ikosapent etil (icosapent ethyl) eklenmesi kardiyovasküler riski düşürür. Ancak ülkemizde bulunmamaktadır.

Yüksek ve orta yoğunluklu statin tedavisi*

Yüksek ve orta yoğunluklu statin tedavisi*	
Yüksek yoğunluklu statin tedavisi (LDL-kolesterolü $\geq 50\%$ düşürür)	Orta yoğunluklu statin tedavisi (LDL-kolesterolü %30-49 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 1-4 mg

*Günde bir kez. XL, uzatılmış salınımlı.

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

8.5. Diyabette Dislipidemi Tedavi Algoritması

Diyabette Dislipidemi Tedavi Algoritması		
Orta Kardiyovasküler Risk (Hedef LDL K <100 mg/dl)	Yüksek Kardiyovasküler Risk (Hedef LDL K <70 mg/dl)	Çok Yüksek Kardiyovasküler Risk (Hedef LDL K <55 mg/dl)
↓	↓	↓
Yaşam tarzı değişikliği ve statin tedavisi		
-		
4-12 hafta sonra LDL K hedefte mi?		
↓	↓	↓
Evet		Hayır
↓	↓	↓
TG <150 mg/dl	TG >150 mg/dl	Statin dozunu ayarla
↓	↓	↓
Tedaviye aynı şekilde devam, Lipit profilini yıllık olarak izle	İyi glisemik kontrol ve yaşam tarzı değişikleriyle hedefe ulaşmaya çalış	Hedefe ulaşılamazsa kombinasyon tedavileri (ezetimib, PCSK-9 inhibitörleri düşün)
↓		
Çok yüksek risk grubunda ise veya retinopati varlığında fenofibrat ekle.		

Statin veya fibrik asit türevi başlamadan önce serum transaminaz (AST/ALT) düzeylerine bakılmalıdır. Transaminazlar 3 kattan daha fazla yüksek değilse tedavi başlanması bir engel yoktur. Transaminazları 3 kattan fazla yüksek olgularda altta yatan karaciğer yağlanması varlığı statin tedavisi için kontrendikasyon değildir. Düşük dozda statin başlanarak periyodik kontrollerle uygulama yapılmalıdır. Transaminaz yükseğine bağlı statin kullanamayan hastalarda, ezetimib kullanılabilir.

Statin tedavisine başladıkten 4-12 hafta sonra KC enzimlerine yeniden bakılır. AST veya ALT normalin üst sınırını ≥ 3 kat aşarsa ve tabloyu açıklayabilecek başka bir durum söz konusu değilse statin kesilebilir veya dozu azaltılabilir. Transaminazlar 4-6 hafta içinde yeniden kontrol edilmelidir. ALT normale döndükten sonra tedavinin yeniden dikkatle başlatılması düşünülebilir.

Statin tedavisi alan bir hastada rutin olarak kreatin kinaz (CK) takibinin yapılmasına gerek yoktur. Takipte sadece semptomatik hastalarda CK düzeyinin ölçülmesi önerilir.

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR ve HİPERTANSİYON

8.6. Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık Önemi

- Tip 2 DM'de en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklarıdır. (KVH)
- KVH risk eşdeğeri olarak kabul edilmelidir. Hasta vizitlerinde bu durum mutlaka göz önünde tutulmalıdır.
- Tip 2 DM'de KVH riskinin preklinik diyabet döneminden itibaren başlayacağı unutulmamalıdır.
- KVH gelişiminden korunmak için birincil önlemin yaşam tarzı değişikliği, egzersiz ve TBT olduğu unutulmamalıdır.

8.7. Değerlendirme

- Her hastaya yılda bir kez istirahat EKG'si çekilmelidir.
- Asemptomatik hastalarda risk faktörleri kontrol edildiği sürece efor testinin rutin olarak yapılması gereklidir. Tipik veya atipik kardiyak yakınmaları olanlara veya istirahat EKG'sinde patolojik bulgu olanlara efor testi yapılmalıdır. Efor testi uygun olmayan hastalarda miyokard perfüzyon sintigrafisi önerilir.

8.8. Tedavi Yaklaşımı

- Özellikle renin anjiotensin sistemi (RAS) blokerlerinin (ACE inhibitörleri ve ARB'ler) kalp yetersizliği ve diğer kardiyovasküler sonlanım noktaları üzerine olumlu etki yaptığı yönünde kanıtlar mevcuttur.
- Asetilsalisilik asit (ASA) tedavisi (75-162 mg/gün) artmış KVH risk grubundaki hastalara düşünülmelidir.
- Yüksek risk grubundaki en az bir ek KVH risk faktörü (ailede erken yaşta KVH öyküsü, hipertansiyon, dislipidemi, sigara veya albümürü) olan ve kanama riski taşımayan 50 yaş üzeri erkek ve kadın diyabetliler ASA tedavisi almalıdır. Bilinen KVH olmayan primer korunma amacı taşıyan artmış KVH riski olanlarda, hastıyla fayda zarar riski hakkında konuşuktan sonra (artmış kanama riski açısından) ASA tedavisi önerilebilir. Akut koroner sendromlu hastalarda ilk yıl ikili antitrombosit tedavi (düşük doz ASA ve P2Y12 inhibitörü) uygundur.

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

8.9. Diyabet ve Kan Basıncı Kontrolü

- Diyabetlilerde hipertansiyon nondiyabetik popülasyona göre en az 2 kat daha fazladır.
- Hipertansiyon, KVH ve mikrovasküler komplikasyonlar için majör risk faktörüdür.
- Hipertansiyon Tip 1 DM'de diyabetik böbrek hastalığına bağlı iken, Tip 2 DM'de genellikle diğer kardiyometabolik risk faktörleriyle ilişkilidir.
- Kan basıncı her vizitte ölçülmelidir. Kan basıncı ilk vizitte her iki koldan ölçülmeli, takipler yüksek bulunan koldan sürdürülmelidir. Kan basıncı hasta 5 dakika dinlendikten sonra, oturur pozisyonda, ayaklaryere temas etmiş şekilde ve kol kalp hizasında destekli pozisyonda iken ölçülmelidir. Kan basıncı ilk ölçümde yüksek ise başka günü de kapsayacak şekilde birkaç kez ölçülmelidir. KB değerinin $\geq 140/90$ mmHg olması hipertansiyon olarak kabul edilir. Hastaların evde kan basıncı ölçümü yapması tanı ve tedavi açısından yararlıdır.
- Tedavide hedeflenen kan basıncı genel olarak $<140/90$ mmHg olmalıdır. Genç, KVH riski yüksek olan olgularda $<130/80$ mmHg gibi daha aşağı hedefler düşünülebilir. Böbrek yetersizliği varsa ve/veya idrar albümün atılımı 24 saatte >1 g ise hedef kan basıncı yine $<130/80$ mmHg olmalıdır. Ancak koroner arter hastalığı olanlarda veya yaşlılarda diastolik kan basıncının 60 mmHg'nin altına düşürülmemesi önerilir.
- Postural hipotansiyon tanımlayan hastalarda yatarak ve ayakta kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Ayağa kalktıktan sonraki 3 dakika içinde SKB'nın 20 mmHg'dan veya DKB'nın 10 mmHg'dan fazla düşmesi postural hipotansiyon olarak kabul edilir.

8.10. Tablo 1. Kan Basıncı Sınıflaması

Kategori	Sistolik mmHg		Diyastolik mmHg
Optimum	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 HT	≥ 180	ve/veya	110
İzole sistolik HT (İSH)	≥ 140	ve	<90

İSH, diyastolik değerlerin <90 mmHg olma koşulu ile İSH gösterilen aralıklardaki sistolik kan basıncı değerlerine göre derecelendirilebilir.

8.11. Tablo 2. KB Değerlerine Göre Tedavi Yaklaşımı

Normal	Yüksek/Normal	Evre 1 HT	Evre 2 HT	Evre 3 HT
SKB 120-129 veya DKB 80-84 mmHg	SKB 130-139 veya DKB 85-89 mmHg	SKB 140-159 veya DKB 90-99 mmHg	SKB 160-179 veya DKB 100-109 mmHg	SKB 180 veya DKB 110 mmHg
Yaşam tarzı değişimi	Yaşam tarzı değişimi +/-	Yaşam tarzı değişimi +	Yaşam tarzı değişimi +	Yaşam tarzı değişimi + İkili ilaç tedavisi
	İlaç tedavisi	İlaç tedavisi	İkili ilaç tedavisi	
	↓	↓	↓	
Hedef Kan Basıncına Ulaştı		Hedef Kan Basıncına Ulaşılamadı		
↓		↓		
Tedaviye devam		Doz titrasyonu ve/veya kombinasyon		

8.12. Yaşam Tarzı Değişimi

Hedef kan basıncına ulaşmak için yaşam biçimini değişimi şarttır. Birey fazla kilolu veya obez ise ideal kiloya getirilmesi sağlanmalıdır. Diyet sebze ve meyveden zengin olmalı, posa içermeli, doymuş yağlar ve kırmızı etten fakir olmalıdır (DASH diyeti, Akdeniz mutfağı). Türkiye'de tuz kullanımının fazla olduğu göz önüne alınarak, hastaların tuz tüketiminin kısıtlanması önerilmelidir. Bu maksatla günlük 4 gramın altında tuz tüketimi hedeflenmelidir. Sigara kesinlikle yasaklanmalıdır. Alkol tüketimi sınırlanırılmalıdır.

8.13. Farmakolojik Tedavi

Hedef kan basıncına ulaşmak için etkin olan ve tolere edilebilen antihipertansif ajanların tümü kullanılabilir. Ancak kullanılan ajanın glisemik kontrol üzerine olumsuz etki yapmamasına, dislipidemiye yol açmamasına özen gösterilmelidir. Albüminürisi olan hipertansif diyabetlilerde ilk seçenek ilaçlar, ACE inhibitörleri veya ARB olmalıdır. Albüminürisi olmayan hipertansif diyabetlilerde tedavide ACE inhibitörü ARB gibi RAS blokajı yapan ajanlar, dihidropiridin grubu kalsiyum

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

kanal blokerleri ve diüretikler (klortalidon, indapamid) seçenek olarak düşünülmelidir.

8.14. Kombinasyon Tedavisi

- Kan basıncı regülasyonu için ilaç tedavisi uygulanan tüm grplarda ikili ya da üçlü kombinasyon sıkılıkla gerekebilir. Özellikle Evre 2 ve Evre 3'te kombinasyon tedavisi ile başlamak yararlıdır.
- RAS blokajı sağlayan ilaçlar kombinasyon tedavisinde yer almmalıdır. Kombinasyonda 2. seçilecek ilaç dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri ya da düşük doz tiazid grubu ve benzeri (indapamid, klortalidon) diüretikler olmalıdır. Hiperkalemi, senkop ve akut böbrek hasarı risklerinden dolayı ACE inhibitörü ve ARB birlikte kullanılmamalıdır. Birisi diüretik olmak üzere en az 3 antihipertansif kullanıldığı halde kan basıncının hedef değerlere düşmemesi durumu "dirençli hipertansiyon" olarak tanımlanır. Bu hastalar ileri tetkik ve tedavi açısından sekonder HT araştırmak için endokrinoloji bölümne yönlendirilmelidir.

8.15. Böbrek Fonksiyonları ve Hipertansiyon

- Mikroalbuminürü saptanan hipertansif bireylerde anti-proteinürik etkileri nedeniyle RAS blokajı yapan ilaçlar tercih edilmelidir. Mikroalbuminürili hastalarda kan basıncı normal ise RAS blokajı yapan ilaçların başlanması konusunda yeterli kanıt yoktur.
- ACE inhibitörü, ARB ya da diüretik kullanılıyor ise böbrek fonksiyonları ve serum potasyum düzeyleri her vizitte kontrol edilmelidir. Diyabetlilerde ortostatik hipotansiyon varlığı veya gece kan basıncı yüksekliği (nondipping) problemleri dolayısıyla antihipertansif ilaçın gece verilmesi yararlı olabilir.

8.16. Gebelik ve Hipertansiyon

- Diyabetik gebelerde kan basıncı hedefi sistolik 110-135 mmHg aralığı diyastolik <85 mmHg'dır. ACE inhibitörü, ARB ve spironolaktone kontrendikedir. Diüretik kullanımı, maternal plazma volümünü azaltarak uteroplasental perfüzyonda yetmezliğe yol açabilir. Metildopa, labetalol, hidralazin, karvedilol, uzun etkili nifedipin ve klonidin kullanılabilir.

8.17. Diyabet ve Obezite

Obezite, Tip 2 Diabetes Mellitus'un (Tip 2 DM) gelişimi ve ilerlemesinde rolü olan, birçok metabolik, fiziksel ve psikososyal komplikasyona sahip

kronik bir hastalıktır. Diyabetli hastalarda fazla kilolu veya obeziteli birey oranı %80-90 arasındadır. Tip 2 diyabeti ve obezitesi olan kişilerde, orta düzeyde kilo kaybı glisemiyi iyileştirir ve antidiyabetik ilaçlara olan ihtiyacı azaltır. Vücut ağırlığının %3-7'si kadar olan kilo kaybı glisemiyi ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirir. Vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı ise Tip 2 DM'nin olası remisyonu dahil olmak üzere daha büyük faydalar sağlar. Bu nedenle, diyabetli kişilerde hem hiperglisemiyi hem de alta yatan patofizyolojik etkeni hedefleyen bireysel tedaviler planlanmalıdır. Diyabetli bireylerde obezite tanısını koyabilmek için boy, kilo ölçümü yapılmalı, beden kitle indeksi (BKİ) hesaplanmalı, BKİ'nin güvenilir olmadığı durumda bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı ve/veya bel-boy oranı hesaplanmalıdır. Aktif kilo yönetimi sırasında her 3 ayda bir tekrarlanmalıdır. Tip 2 diyabetli ve obeziteli bireylerde glisemik kontrolü sağlanırken temel hedeflerden biri de kilo yönetimi olmalıdır. Harcanan kaloriye göre günlük kalori alımının azaltılması, fiziksel aktivitenin artırılması ve kalıcı davranış değişikliğinin sağlanması için psikolojik destek önerilir.

- Bireyler ve sağlık çalışanları arasındaki iş birliğini teşvik eden, kişiye odaklı, yargılayıcı olmayan bir dil (örneğin, "obez kişi" yerine "obezitesi olan kişi" ve "diyabetik kişi" yerine "diyabeti olan kişi") kullanılmalıdır.
- Obeziteyle ilişkili antropometrik ölçümler yılda en az bir kez izlenmeli. Aktif kilo yönetimi tedavisi sırasında bu izlem 3 ayda bir yapılmalıdır.
- Tip 2 DM'si ve obezitesi olan kişilerde, glisemik kontolle birlikte kilo yönetimi de tedavinin birincil hedefi olmalıdır.
- Tüm diyabetli hastalara öncelikli olarak tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve davranış tedavisinden oluşan yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.
- Yaşam tarzı değişiklikleri ile hedeflenen ağırlık kaybına ulaşılamadığında obeziteye yönelik farmakoterapi planlanmalıdır.
- Klinik olarak anlamlı kilo kaybıyla ilişkili ajanlar arasında glukagon benzeri peptit 1 reseptör agonistleri (GLP-1RA'lar) ve GLP/GIP dual etkili analog (tirzepatid) bulunur. Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), metformin, akarboz ve amilin mimetikleri de kilo kaybıyla ilişkilidir, ancak kilo kaybettirici etkileri çok daha küçüktür (<%5 vücut ağırlığı kaybı). Buna karşılık, insülin salgılatıcılar (şüfonilüre'ler ve meglitinid'ler), tiazolidindion'lar ve insülin genellikle kilo alımıyla ilişkilidir.

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

- Obezite için kullanılan bazı ilaçların (örneğin; liraglutid, semaglutid ve tirzepatid) hem glukoz düşürücü hem de kilo yönetimine yönelik endikasyonları bulunmaktadır.
- Diyabeti ve obezitesi olan bireylerde, özellikle kilo kaybının yanında sağladığı ek faydalar (örneğin glisemik ve kardiyometabolik) göz önüne alındığında, öncelikli tercih edilecek ilaçlar daha fazla kilo kaybı etkinliğine sahip GLP-1 RA'lar veya GLP/GIP dual etkili analog olmalıdır.
- Liraglutid 1,8 mg ve semaglutid 1 mg (Tip 2 DM için onaylanan dozlar) kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan veya kardiyovasküler hastalığı olan Tip 2 DM'li kişilerde kardiyovasküler olaylarda azalma göstermiştir.
- Ülkemizde halen diyabet ve obezite tedavisinde kullanılan Liraglutid ve Semaglutid (1 mg) bulunmaktadır ancak henüz geri ödeme sisteminde yer almamaktadır. Yakın gelecekte Tirzepatid'in de kullanımına girmesi beklenilmektedir.
- Obezite tedavisinde kullanılabilecek olan bir diğer ajan da güçlü ve selektif bir lipaz inhibitörü olan Orlistat'tır. Orlistat, serbest yağ asitlerinin emilimini engelleyerek vücut ağırlığında azalma sağlar. Ülkemizde 120 mg'lık dozu bulunmakta olup yemeklerden hemen önce kullanılması önerilir. Geri ödeme sisteminde yer almaktadır.
- Tip 2 DM'de, komorbiditeler için kullanılan ve kilo alımına neden olan ilaçlar en aza indirilmelidir.
- Obezite için ilaç kullanımına başlandığında hasta mutlaka oluşabilecek yan etkiler açısından bilgilendirilmeli, ilk 3 ay boyunca en az ayda bir, sonrasında ise en az üç ayda bir etkililik ve güvenlik değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Klinik koşullar (yan etkiler, ilaca intolerans vb.) veya diğer hususlar (örneğin finansal harcama veya kişisel tercihler) uygun olduğu sürece, ilaçlarla erken dönemde yeterli kilo kaybı elde edenler (genellikle 3 aylık kullanımdan sonra %5'ten fazla kilo kaybı olarak tanımlanır) ilaca uzun vadede devam etmelidir.
- Diyabetli hastada ağırlık kaybı sağlandığında hipoglisemiye eğilimin artabileceği dikkate alınarak tedavide kullanılan antidiyabetik ilaçların ve özellikle insülin dozlarının tekrar gözden geçirilmesi gereklidir.
- Tedavi hedeflerine ulaşamayanlar için kilo yönetimi tedavileri yeniden değerlendirilmeli ve ek yaklaşımlarla (örneğin metabolik cerrahi, ek

farmakolojik ajanlar ve yapılandırılmış yaşam tarzı yönetimi programları) tedavi yoğunlaştırılmalıdır.

8.18. Diyabet ve Bariyatrik Cerrahi

Obezite sorunu olan birçok diyabetli bireyde tıbbi ve davranışsal kilo verme yaklaşımları yetersiz kalabilmektedir. Bu hastalarda bariyatrik cerrahi prosedürler düşünülebilmektedir. Tip 2 DM tedavisinde bariyatrik cerrahinin etkisini değerlendiren kısa ve orta dönem sonuçlar bulunmakla birlikte çok uzun dönemde sonuçları halen belirsiz ve tartışmalıdır. Bu nedenle uzun dönemde bariyatrik cerrahının oluşturabileceği riskler de göz önünde bulundurulmalı ve multidisipliner bir değerlendirme ile cerrahi kararı verilmelidir. Uygulanacak cerrahının başarısı ve hedeflenen morbidite ve mortalite oranlarına ulaşmak açısından uygun hasta seçimi, yeterli preoperatif değerlendirme ve uygun postoperatif takip çok önemlidir.

Bariyatrik/metabolik cerrahi endikasyonları

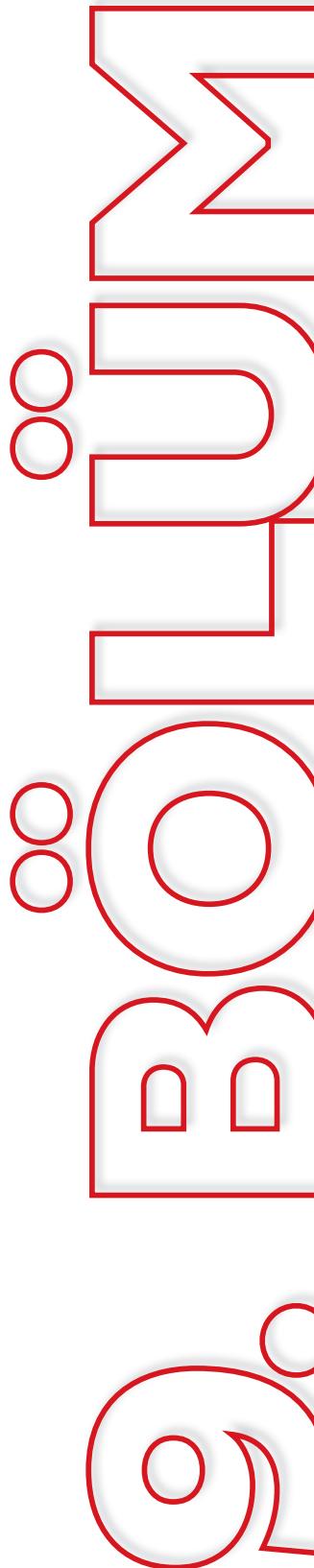
- BKİ $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ olan bireyler.
- BKİ 35-39,9 kg/m^2 olan ve obezite ile ilişkili komorbiditeleri (hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı, yağlı karaciğer hastalığı vb) olan bireyler.
- BKİ 30-34,9 kg/m^2 olan Tip 2 DM'li hastalarda, özellikle obeziteyle ilişkili diğer komorbiditeler mevcutsa, ilaçlarla optimal tedaviye rağmen hiperglisemi kontrol altına alınamadıysa.
- Hastanın cerrahi öncesi değerlendirmeinde cerrahi sonrası ortaya çıkacak medikal ve psikososyal sorunlar hakkında hastaya detaylı bilgi verilmeli, mental olarak hazır olan hastalar için ameliyat kararı verilmelidir.
- Preoperatif olarak diyabet remisyonunu ön gördüren çok az kriter bulunmaktadır. Daha genç yaş, daha kısa diyabet süresi (örn. <8 yıl) ve daha düşük diyabet şiddeti (daha iyi glisemik yönetim, insülin kullanmama) daha yüksek diyabet remisyonu oranlarıyla ilişkilidir.
- Cerrahi sonrası diyabet remisyon oranları, hasta seçim kriterleri, kullanılan remisyon kriterleri, izlem süresi, kullanılan cerrahi yöntem gibi birçok faktörden etkilenmekte ve literatürde farklı oranlara rastlanmaktadır.

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

- Obezite cerrahisinde en sık uygulanan yöntemler sleeve gastrektomi, bypass cerrahisi ve Roux en Y cerrahisidir.
- Bariyatrik cerrahi geçiren kişiler uzun vadeli tıbbi ve davranışsal destek almalı ve rutin mikro besin, beslenme ve metabolik durum takibi yaptırmalıdır.
- Cerrahi sonrası dumping sendromu, vitamin ve mineral eksiklikleri, osteoporoz ve gelişebilecek hipoglisemiler açısından takip yapılmalıdır.

Metabolik cerrahi geçiren kişiler yetersiz kilo kaybı veya tekrar kilo alma açısından en az 6-12 ayda bir izlenmeliidir. Yetersiz kilo kaybı olan veya kilo alma tekrarı yaşayan kişilerde, olası yatkınlık faktörleri değerlendirilmeli ve uygunsa ek kilo kaybı müdahaleleri (örn. kilo yönetimi farmakoterapisi) düşünülmelidir.

GEBELİK ve DİYABET



Gebelik ve diyabet, bir kadında aynı anda birlikte bulunduğu zaman, birbirini olumsuz yönde etkileyen durumlardır. İlk kez gebelikte ortaya çıkan ve gebelik süresince devam eden hiperglisemi, Gestasyonel Diabetes Mellitus veya "Gebelikte Diyabet" olarak adlandırılmaktadır. Tip 1 veya Tip 2 Diyabetli bir kadının gebe kalması halinde bu durum terminolojik olarak Pregestasyonel Diabetes Mellitus olarak tanımlanmaktadır.

9.1. Gestasyonel Diyabet Tanım

*Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), aşikar diyabeti olmayan bir kadında gebelik sırasında, ikinci veya üçüncü trimesterde ortaya çıkan, gebelik süresince devam eden glukozintoleransıdır. Gebelik genellikle hem beta hücresi fonksiyonunun hem de insülin direncinin arttığı bir durumdur ve bu durum, esas olarak büyümeye hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktogen (koryonik somatomammotropin), prolaktin ve progesteron gibi diyabete meyil oluşturan hormonların plasental salgılanmasıyla gerçekleşir. Normal bir gebelikte, bu hormonların diyabetojenik etkileri olumludur ve periferik dokularda insülin duyarlığını azaltıp pankreastan insülin sekresyonunu artırarak anne adayında normoglisemi bozulmadan, fetüse glukoz geçişini sağları. Bu adaptasyonun bozulması ile ortaya çıkan GDM, patolojik bir durumdur.

Doğum sonrasında genellikle kan şekeri düzeyleri normal seviyelere inerse de hayatın ileri yıllarda bu kadınlarda aşikar diyabet gelişme riski %70 civarındadır.

GDM'li hastalar, yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde Tip 2 diyabet gelişme açısından yüksek risk altındadır; çünkü her iki bozukluk da insülin direnci ortamında yetersiz insülin salgılanmasıyla karakterizedir. Gebelikten önce gelişen diyabetin aksine, GDM genellikle konjenital anomaliler için artmış bir riskle ilişkilendirilmez çünkü hiperglisemi organ oluşumu tamamlandıktan sonra gelişir.

*Avrupa'da GDM sıklığı kuzeyden güneye doğru artsa da ortalama prevalans %2-6'dır. Ülkemizde TURGEP çalışması verilerine göre GDM prevalansı %16,2'dir. Tüm bölgelerde, kırsal ve kentsel alanlarda sıklık aynı düzeydedir. GDM gelişme riski yaşla artmaktadır. GDM için hiç risk taşımayan kadınlarda bile risk %4,5'tir.

Aşağıdakilerden biri ya da daha fazlası varsa gebelik doğrulandığı anda

diyabet taraması yapılmalıdır. Bunun için Tip 2 Diabetes Mellitus tanı kriterleri kullanılır. Açlık kan glukoz düzeyi 126 mg/dl üzerinde olması veya glukolize hemoglobin (hemoglobin A1C, HbA1c) %6,4 üzerinde olması tanı koymuşudur. Bu değerin altındaki tüm gebeler risk faktörleri açısından sorgulanmalıdır. Yüksek veya yüksek risk taşıyan gebeler ilk prenatal vizitte, düşük riskli kadınlar ise gebeliğin 24-28. haftalarında ya da hiperglisemiyi gösteren semptom ve bulguların olduğu herhangi bir zamanda oral glukoz tolerans testi ile değerlendirilmelidir.

9.2. Gestasyonel Diyabette Risk Faktörleri

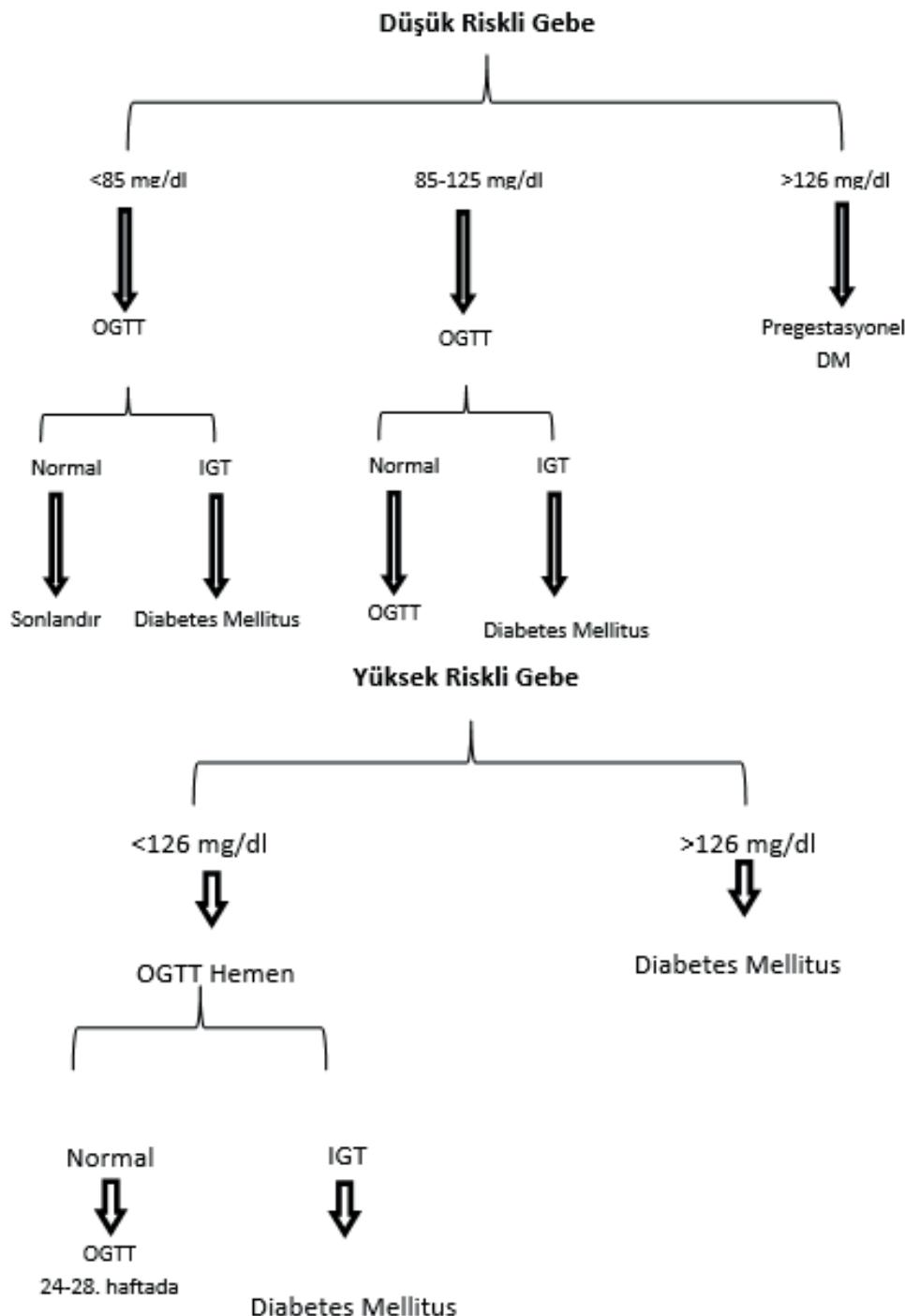
- Önceki gebeliklerde GDM öyküsü,
- Gebelik öncesinde prediyabet tanısı almış olmak [Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) 100-125 mg/dl veya Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) 140-199 mg/dl veya HbA1c %5,7-6,4]
- Ailede (özellikle 1. derece akrabalarda) Tip 2 DM öyküsü,
- Önceki gebelikte annenin fazla kilo almış olması (>20 kg),
- Kilo fazlalığı (BKİ ≥ 30 kg/m 2),
- İleri yaş (≥ 35 yaş),
- Polikistik over sendromu,
- Özgeçmişinde kötü obstetrik öykü (nulliparite, tekrarlayan abortuslar, açıklanamayan fetal kayıplar, makrozomi veya düşük doğum tartılı bebek varlığı, polihidramnios),
- Kortikosteroid, antipsikotik ilaç ya da sigara kullanımı.

İlk Prenatal Vizitte Risk Değerlendirmesi

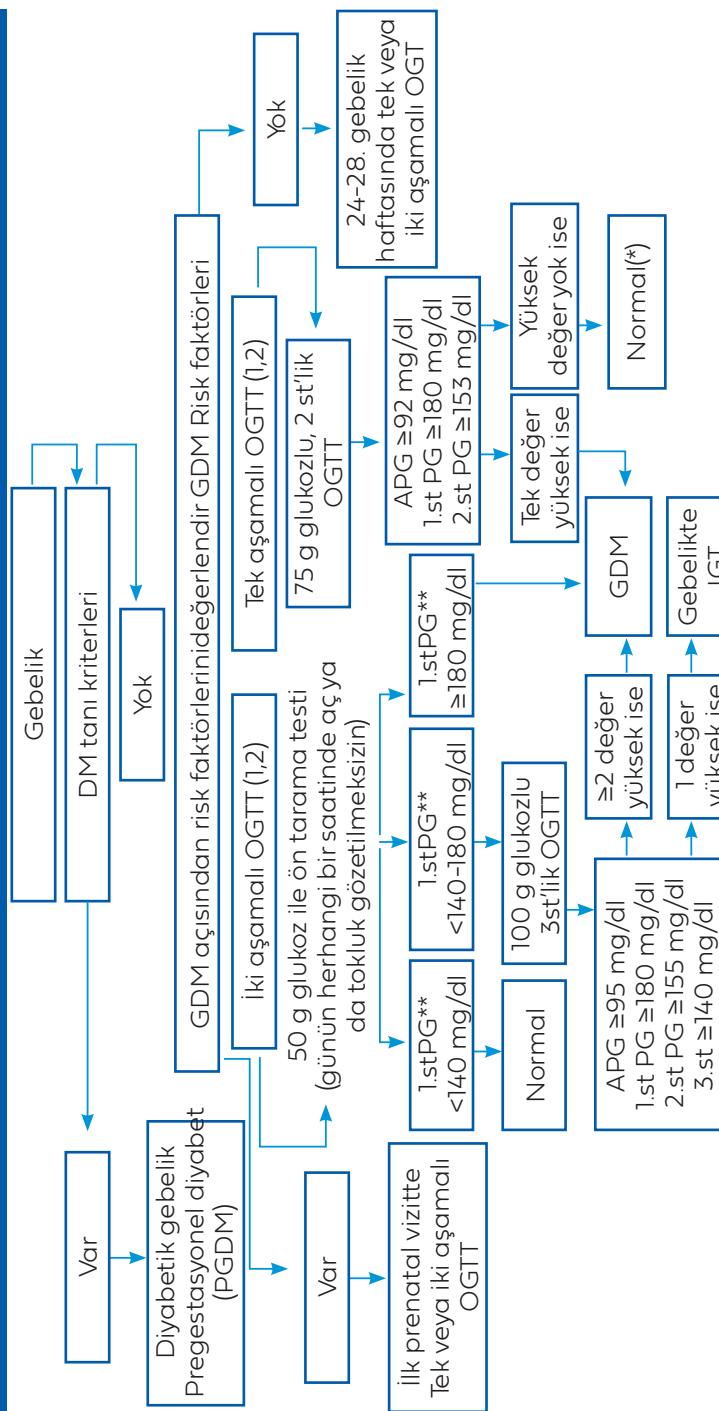
Düşük Risk	Yüksek Risk
<ul style="list-style-type: none"> • Vücut kitle indeksi <25 kg/m2 • Birinci derece akrabalarda DM öyküsü yok • Glukoz intolerans öyküsü yok • Diyabetle ilişkili obstetrik komplikasyon yok • Beyaz ırk 	<ul style="list-style-type: none"> • Vücut kitle indeksi >25 kg/m2 • Fiziksel inaktivite • Diyabetli 1. derece aile yakını • 4.000 gram üzeri bebek doğumlu • GDM öyküsü • Hipertansiyon varlığı • HDL <35 mg/dl ve TG >250 mg/dl • Polikistik over sendromu • HbA1c $\geq 5,7$, BAG veya BGT öyküsü

GEBELİK ve DİYABET

9.3. İlk Prenatal Vizitte Risk Durumuna Göre Tarama Önerileri



Gestasyonel Diyabette Tanısal Yaklaşım Önerisi



(*) GDM risk faktörleri varsa 3 trimesterde yeniden incelemeli. (**) 130 mg/dl olarak kabul edilirse tanı için duyarılık %90; 140 mg/dl olarak kabul edilirse tanı için duyarılık %80 GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, PG: Plazma glukos, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Aşılık plazma glukoz, IGT: Bozulmuş glukoz toleransi
 75 g glukozlu, 2 st'lik OGTT öncelikli tarama yöntemi olarak önerilir.

9.4. Gestasyonel Diyabet İzlem Kriterleri

Gebelik Sürecinde İzlem

- Uygun şekilde tedavi edilmiş GDM'lde fetal kayıp olasılığı genel popülasyondan farklı değildir. Ancak kan şekeri yüksek seyreden GDM'li gebelerde pregestasyonel diyabete benzer şekilde açıklanamayan fetal kayıp oranı artmıştır.
- Maternal hiperglisemi, özellikle gebeliğin ikinci yılında somatik büyümeyenin uyarılmasına yol açan fetal makrozomiye (doğum kilosu 4.500 g üstü) yol açar; bu durum da özellikle müdahaleli doğum ve sezaryen doğuma neden olur.
- Glukoz regülasyonunun sağlanabilmesi için tedavide öncelikli seçenek, diyet ve egzersizdir. Diyet ve egzersizle kan şekeri düzeyleri takip edilir. (günde 4 kez AKG ve 1. saat TKG olarak) %80 hastada diyet ve egzersizle kan şekeri regülasyonu sağlanır.
- Optimal glisemik hedefler: AKG <95 mg/dl, 1. saat TKG <140 mg/dl ve 2. saat TKG <120 mg/dl olmalıdır.
- Diyet ve egzersize rağmen kan şekeri düzeyleri 1-2 hafta süre ile persistan olarak yüksekse farmakolojik tedaviye geçilir.
- Gebelikte gerektiğinde kullanılacak güvenilir tek farmakolojik tedavi ajanı insüldür.
- İnsülin glarjin, glulisin ve degludek gebelik kategorisi C, diğerleri (insan insülinleri, insülin aspart, lispro ve detemir) kategori B'dir.
- Gebelikte; CGM (continuous glucose monitoring)-sensör kullanımına ilişkin ulusal öneriler değişiklik göstermektedir, ancak birçoğu Tip 1 diyabetli bireylerde kullanımını desteklemektedir. İnsülin kullanan Tip 2 diyabetli gebeler ve Tip 1 diyabetlilere önerilir.
- Son yıllarda Oral hipoglisemik ajanlardan sadece gliburid ve metformin, gündemdedir. GDM tedavisinde; metformin başlangıç dozu 500 mg/gün, maksimum doz 2.500 mg/gün, gliburid başlangıç doz 2,5 mg/gün, maksimum doz 20 mg/gün olarak önerilmektedir. Plasentadan geçebilen; gebelikte B ve C kategorisindeki bu ilaçların uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir. İnsülin direnci üzerine olumlu etkileri nedeniyle GDM de metformin kullanımı akla yatkın görünümekle birlikte güncel yaklaşımada GDM'li kadınlara verilecek tek ilaç insüldür. OAD

ilaçların hiçbirisi FDA ve rehberimiz tarafından gebelikte kullanım için onaylanmamıştır.

- Kan şekeri izlemi tercihen heryemek öncesi ve heryemekten 1 saat sonra ve gece yatmadan önce olacak şekilde 7 noktalı olmalıdır. Nokturnal hipoglisemi düşünülüyorsa gece ölçümü eklenmelidir. Parmak ucu 7-8 ölçüm önerilir.
- Gestasyonel diyabeti olan gebelerde insülin ihtiyacı, pregestasyonel gebelere göre daha az olmaktadır. Tedavide total doz 0,1-0,5 IU/kg/gün aralığında değişebilir. Vakaların çoğunda tedaviye tek gece dozu orta etkili/bazal insülinle başlanır, gerekli durumlarda öğün öncesine bolus insülin eklenerek çoklu doza geçiş yapılır.
- Diyet ve egzersizle kan şekeri regüle olan GDM'lilerde takip, normal gebelik takibinden farklı değildir.
- İnsülin kullanan, gestasyonel diyabetlilerde 32. haftadan itibaren 2 haftada bir fetal büyümeye ve fetal iyilik hali takip edilmelidir.
- Gebelikte insülin pompalarının kullanımı hakkında daha fazla veriye kritik bir şekilde ihtiyaç duyulmaktadır. Gebelik öncesinde pompa kullanan Tip 1 diyabetliler gebelikte de insülin pompalarını kullanmayı tercih etse de pompaların kullanımına ile ilgili olarak erken çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Gebelik sırasında insülin gereksinimindeki kademeli artış göz önüne alındığında, bu durum, CGM etkin hibrit kapalı devre (HCL) smart özellikli insülin verme sistemlerinin ve sensor ile kullanılması glisemik kontrolü sağlamak için daha ideal bir durum gibi görünmektedir.
- Anneye fetal hareket takibi anlatılmalıdır.
- Bunun yanında kan basıncı ve idrar albümintakibi(hervizitte),hemogram, tiroid fonksiyonları, renal fonksiyonlar ve idrar tahlili, lipid düzeyleri, karaciğer fonksiyonları ilk trimesterde değerlendirilmeli; kişiye özel sıkılıktaki takiplerde tekrarlanmalıdır.
- Sık aralıklı insülin tedavisi alan gestasyonel ve pregestasyonel diabetes mellitus tanılı hastalarda sürekli glukoz izlemi sistemlerinin kullanımı düşünülmelidir.

9.5. Gestasyonel Diyabette Doğum

- GDM, tek başına sezaryen veya 38. haftadan önce doğum için bir

GEBELİK ve DİYABET

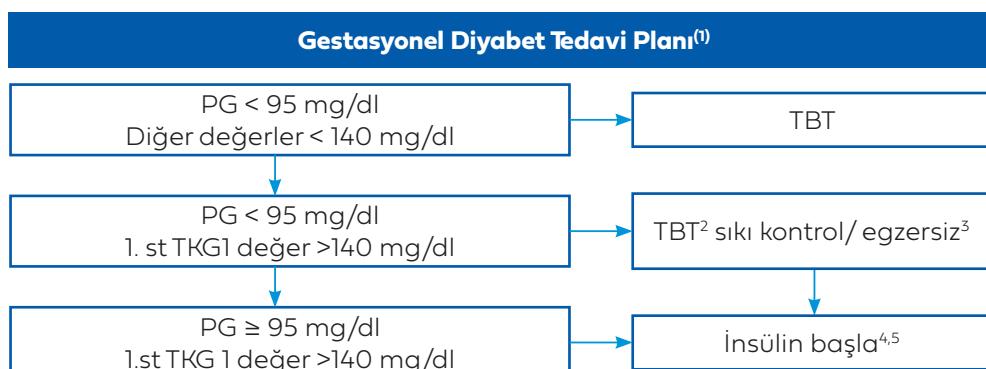
endikasyon değildir. Vajinal doğum tercih edilse de her gebe bireysel olarak değerlendirilmelidir.

- Ancak 38. haftadan sonra fetal makrozomi riski artacağından klinik ve ultrasonografi bulgularında fetus büyük ise (>4.500 g) omuz distosisi ve doğum travmalarından kaçınmak için sezaryen tercih edilmelidir.

9.6. Postpartum İzlem

- Gestasyonel diyabetli gebede postpartum 1. ve 3. günde açlık kan şekeri veya anlık plazma glukozu ölçülmelidir. Postpartum 6-12. haftalar arasında 75 g OGTT tekrarlanmalıdır.
- GDM öyküsü olan kadınlara ve yıllık açlık glukoz değeri ölçümlü ile takip yapılmalıdır. postpartum 1. yılda 3 yılda bir ve bir sonraki gebelikten önce 75 gr OGTT önerilmelidir.
- Ayrıca gestasyonel diyabet öyküsü olan hastalar metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk taşırlar.

9.7. Gestasyonel Diyabet Tedavi Planı



1. Kan şekeri ölçümleri kapiller glukoz değerleridir.
2. TBT yanı sıra açlıklar normal, topluklaryüksekse kısa etkili regüler insülin ya da hızlı etkili analog insülin başlanır.
3. Haftanın her günü, 20-50 (ortalama 30) dakika, tolere edilebilir, abdominal kasları etkilemeyen, orta derecede aerobik/direnç egzersizi (Yürüme, yüzme, pilates, yoga ideal)

4. Yalnız sabah açlık glukozu yüksekse, gece yatmadan önce NPH (Nötral Protamin Hagedorn orta etkili insülin) ya da detemir insülin, bazal insülin olarak başlanır.
5. Açlık ve tokluk glukoz değerleri yüksekse çoklu doz, bazal-bolus insülin rejimine geçilir.

9.8. Pregestasyonel Diyabet

Gebelik öncesinde diyabet tanısı almış hasta grubu pregestasyonel diyabet (PGDM) olarak adlandırılır.

- Normal kişilerde bile metabolizmaya esasen yük getiren gebelik, önceden diyabeti olan kadınlarda insülin duyarlığını daha da bozarak glisemi regülasyonunu güçlentirecek önemli sorumlara yol açabilir. O nedenle diyabetli gebe kadınlarda, gebelikte olası maternal, fetal ve neonatal komplikasyonları en aza indirmek için gebelik planlı olmalı, gebelik öncesinden başlayarak erken gebelik döneminde optimal kan şekeri regülasyonu sağlanmalı ve gebelik boyunca sürdürülmelidir.
- Gebelik sürecinde ve sonrasında oluşabilecek riskler konusunda anne adayı bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır.
- Konsepsiyon öncesi glisemik kontrolün sağlanması gereklidir. Optimal HbA1c $\leq 6,5\%$ 'tir. Gebe kalmayı planlayan Tip 2 diyabetli kadınlarda konsepsiyon öncesinde OAD ilaçlar kesilip insüline geçilmelidir

9.9. Diyabetli Gebede Maternal, Fetal ve Neonatal Riskler

Maternal	Fetal	Neonatal
<ul style="list-style-type: none"> - Spontan abortus - Preeklampsi - Diyabetik komplikasyonlarda artış - Enfeksiyon riski - Ketoasidoz, - Hipoglisemi 	<ul style="list-style-type: none"> - Damak/dudak yarığı, kalp, iskelet, nörolojik, GİS ve üriner sistemle ilişkili Konjenital anomaliler - Makrozomi - Fetal gelişim kısıtlılığı riski - Polihidramnios - Oligohidramnios - Fetal kayıp 	<ul style="list-style-type: none"> - Preterm doğum - Neonatal Hipoglisemi - Hipokalsemi - Hipokalsemi/ hipomagnezemi - Polisitemi - Kardiyomiyopati - Yenidoğan ölümü - Doğum travması - RDS - Emzirme sorunları - Sonraki yıllarda diyabet riski

9.10. Pregestasyonel Diyabette Postpartum İzlem

- PGDM'li de izlem, konsepsiyon öncesinden başlanarak, gestasyon süresince, doğum sırasında ve sonrasında özenli ve deneyimli bir ekip tarafından ya da multidisipliner çalışan, bir klinikte konsültasyonlar ile sürdürülmelidir.
- Glukoz İzleminde Hedef değerler

Öğün öncesi, yatis zamanı ve gece KG (1)	<95 mg/dl
Öğün sonrası (1. saat TKG)	<140 mg/dl
(1) Öğün sonrası (2. saat TKG)	<120 mg/dl
HbA1c	<%6

(1) Gün içerisinde hiçbir ölçüm 60 mg/dl altında olmamalı.

- Gebelik öncesi ve erken gebelikte ideal HbA1c değeri $\leq\%6-6,5$ (42-48 mmol/mol) olarak kabul edilir. HbA1c değerine kadaryüksekse konjenital malformasyon ve spontan abortus riski o kadar artmaktadır.
- Ancak gebelerde eritrosit yıkım döngüsünün hızlı olması nedeniyle HbA1c aylık periyodlarla takip edilmeli; ayrıca yalnızca HbA1c değerine güvenilmemeli, anne adayının haftada en az 3 gün, ana yemeklerden önce ve sonrası 1. saatte ve yatmadan önce evde kan glukoz izlemi (SMBG) yapması önerilmektedir.
- Tip1 diyabetli gebelerde diyabet teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak için CGM (Continous Glucose Monitoring) son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu sistem 24 saat içinde her 2 dakika bir kan şekeri takibi yaparak kan glukoz değerlerini daha yakından takip etmemize olanak vermektedir. [İnsülin kullanan Tip 2 DM gebeler ve Tip 1 DM'lilere önerilir]
- Diyabet tedavi protokollerinin değerlendirilmesi yapılmalıdır: Oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalar gebelik planlandığında veya gebelik tanısı aldığı andan itibaren insülin tedavisine geçilmelidir. Gebelik için bazal insülin olarak detemir ya da NPH, bolus insülin olarak da kısa etkili kristalize (regüler) insülin veya hızlı etkili analog insülinler (lispro veya aspart) kullanılması önerilir.
- Gebelik planlayan diyabetlilere nöral tüp defektini önlemek amacıyla prekonsepsiyonel dönemde itibaren 3 ay süre ile 5 mg/gün folik asit desteğine başlanmalıdır.

- Ayrıca ACE inhibitörleri, ARB ve statinler gibi ilaçlar gebelikte teratojenik olduğu için derhal kesilmelidir.
- Diyabetik gebelerde, eşlik eden kronik hipertansiyon olsun olmasın, preeklampsi riskini azaltmak için 12. Gebelik haftasından itibaren 60-150 mg aspirin tedavisi başlanmalıdır.
- Konsepsiyon öncesinde sigara içen kadınlara sigaranın bıraktırılması için danışmanlık verilmeli; ayrıca Beden kitle indeksi (BKİ) $>27 \text{ kg/m}^2$ olan diyabetli kadınlara gebelik öncesinde obezitenin riskleri anlatılmalı, diyet ve düzenli egzersiz kilo vermeleri önerilmelidir.
- 10 yıl veya daha uzun süredir diyabeti olan hastalarda EKG/EKO, serum kreatinin düzeyi ve mikroalbuminüri açısından idrarda protein düzeyine bakılmalıdır.
- Tip 1 diyabetli hastalarda, otoimmün hastalıklar daha sık görüldüğü için tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT3, sT4) ve tiroid otoantikorları (anti-TPO, Anti-Tg), B12 düzeyi değerlendirilmelidir.
- Tüm diyabetik gebelere retinopati açısından göz dibi incelemesi yapılmalıdır. Hastalar konsepsiyon öncesinde oftalmolog tarafından muayene edilmelidir. Her trimesterde tekrarlanmalıdır.
- Tüm diyabetik gebeler nefropati açısından değerlendirilmelidir. Tarama için idrarda albümín/kreatinin bakılmalıdır. Nefropatisi olan diyabetli gebelerde preeklampsi riski belirgin olarak artmıştır. Anne ve fetusta komplikasyonları önlemek için optimal glisemik ve kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır. Testler her trimesterde tekrarlanmalıdır.
- Bunun yanında nöropati için değerlendirme ve kardiyovasküler hastalıklar için ileri tetkiklerle kardiyak değerlendirme gerekebilir.
- Gebeliğin erken dönemlerinde (birinci trimesterde) insülin ihtiyacı daha azdır. Bu dönemde gebelik bulantı-kusmalarına bağlı istahsızlık ortaya çıktıgı için kalori alımı da düşer. 24. haftadan itibaren insülin ihtiyacı artarak 0,8-1,0 IU/kg/gün hatta miada yakın dönemde 1,5 IU/kg/gün dozuna kadaryükselebilir. Günlük insülin dozunun %40-50'si bazal, %50-60'ı bolus insülininden sağlanacak şekilde düzenlenmelidir. Doğumun olacağı gün uzun etkili insülin dozu azaltılmalı ya da kesilmelidir. Çünkü doğum sonrası insülin ihtiyacı belirgin olarak azalır.

GEBELİK ve DİYABET

- Tip 1 diyabetlilerde çoklu doz, diyet ve egzersizle kontrol sağlanamamış Tip 2 diyabetlilerde ise çoğu kez çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi uygulanması gereklidir. Gebelikte hızlı değişen koşullar nedeniyle sık monitörizasyon yapılması gereklidir. Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisinin yetersiz kaldığı Tip 1 diyabetli gebelerde insülin pompası (SCİİ) tedavisi uygulanabilir.
- İlk trimesterde, 12. haftada ultrasonografide ense kalınlığı, ölçümü ve fetal anatomik inceleme anomalileri değerlendirmeye olanak sağlar. Bu muayeneyle birlikte yapılan kombin test ile fetal anöploidi taraması da yapılmaktadır.
- İkinci trimesterde insülin ihtiyacı artacağı için tedavide insülin dozları arttırılmalıdır. 16-18. haftalarda erken anomali taraması, 21-22. haftada anomali taraması ve fetal ekokardiyografi yapılmalıdır.
- Gebeliğin 28. haftasında fetal büyümeyi ve amniyon sıvısı miktarının ölçülmesi için USG yapılmalıdır.
- Üçüncü trimesterde erken doğum riski nedeniyle, maternal izlemenin yanı sıra fetal canlılığı takip amacıyla nonstres test (NST) ve biyofizik profil ve fetüs hareket sayısının takibi yapılmalıdır.
- 32. haftadan sonra 2 haftada bir fetal büyümeye ve fetal biyofizik profili değerlendirilir. 36. haftadan sonra izlem daha sık yapılmalıdır.
- Komplikasyonlu diyabetik gebelerde fetal iyilik hali daha erken haftalarda değerlendirilmeye başlanır.
- Diyabetik olgularda doğumun şekli ve zamanlaması, diyabetin tipine ve süresine, maternal ve fetal izlem kriterlerine göre bireyselleştirilerek değerlendirilir. Belirleyen faktörler; annedeki obstetrik özgeçmiş, vasküler hastalık/komplikasyon varlığı, glisemi kontrol düzeyi ve serviks durumu ile fetüsün büyülüğu/strese maruz kalma olasılığı ve fetal anomali olup olmadığıdır.
- İyi glisemik kontrollü diyabetik gebelerde doğum güvenli bir şekilde 39. haftaya veya terme kadar ertelenebilir.
- Kötü glisemik kontrol, maternal fetal komplikasyon varlığında daha da erken haftalarda doğum planlanmalıdır.

9.11. Doğum Sonrası İzlem

Hastanede

- GDM'de postpartum ilk 24 saatte insülin ihtiyacı genellikle olmaz. Sonraki günlerde değişkenlik gösterir.
- Maternal açlık ve tokluk 2. saat kan glukozu (her gün, üç öğün, uykú öncesi ve gece yarısı) takibi ile insülin doz ayarlaması yapılır.
- Bebeğin doğumundan itibaren kan glukozu ve ilk 4 saat sıkı takip (yeni doğan hipoglisemisi açısından dikkat) edilmelidir. Hipoglisemisi olanlarda 48 saat, gerekirse uzun süreli izlem gereklidir.

Evde

- Bebek için hem beslenme kaynağı hem de immünolojik faydalari olduğu için diyabeti olan kadınlar da dahil olmak üzere tüm kadınlarda laktasyon desteklenmelidir. Laktasyon ile annede enerji ve kalori ihtiyacı arttığı için diyet, egzersiz ve insülin tedavisi buna göre yeniden planlanır ve yeni diyabet izlem protokollerine geçilir. Laktasyon özellikle gece hipoglisemi riskini arttırır ve insülin dozunun sıkı takiple ayarlanması sağlanmalıdır.
- Tip 2 diyabetlilerde yaşam tarzı düzenlemeleri esastır; yetersiz kalması durumunda laktasyon süresince insülin tedavisine devam edilmelidir. Ancak laktasyon döneminde metformin başlanması düşünülüyor ise emzirme saati ile metformin kullanımı arasında en az 4 saatlik süre bırakılması önerilir.

Tip 1 diyabetlilerde insülin tedavisine devam edilmelidir. Ancak postpartum dönemde insülin ihtiyacı azalabilir. Laktasyon desteklenmeli kan şeker izlemi yakın takip edilmelidir.

DIYABET ve CERRAHi

DİYABET ve CERRAHİ

Diyabetli hastalarda cerrahi diyabeti olmayanlara göre daha sık uygulanmaktadır. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve nöropati insidansı daha yüksektir ve bunlar, hastalığın sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarıyla birleştiğinde sıklıkla daha fazla cerrahi müdahaleye dönüşür. Opere olacak hastaların yaklaşık %25'ini diyabetli hastalar oluşturmaktadır. Kardiyovasküler operasyon geçiren hastalarda bu oran %39'a kadar yükselebilmiştir.

10.1. Cerrahinin Glukoz Metabolizmasına Etkileri

Cerrahi vücut için bir strestir. Buna bağlı olarak nöroendokrin, metabolik ve enflamatuar ve hormonal bir yanıt oluşturmaktadır. ACTH, kortizol, vazopressin, aldosteron, glukagon, büyümeye hormonu, katekolaminler, prolaktin, beta endorfin gibi hormonlar ve interlokin-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa gibi enflamatuar sitokinler artarken, testosteron, insülin, östrojen ve T3 azalmaktadır. Bu nörohormonal değişiklikler, insülin direnci, azalmış periferik glukoz kullanımı, bozulmuş insülin sekresyonu, artan lipoliz ve protein katabolizması gibi metabolik anormalliklerle sonuçlanır ve hiperglisemiye ve hatta ketoza eğilimi artıtabilir. Bu durum ciddi insülin eksikliği olan vakalarda ketoasidozla sonuçlanabilir.

Özellikle kontur regülatuar hormon salınınımının büyülüüğü kişiye göre, anestezi tipine (genel anestezi, epidural anesteziyle karşılaşıldığında daha büyük metabolik anormalliklerle ilişkilidir), ameliyatın boyutuna (örneğin önemli ölçüde daha yüksek insülin direnciyle sonuçlanan koroner arter bypass greft operasyonu) ve sepsis, hiperalimentasyon glukokortikoid kullanımı gibi ek postoperatif faktörlere göre değişir.

Hipergliseminin Cerrahi Üzerine Olumsuz Etkileri

Diabetes Mellitus artmış perioperatif enfeksiyon riski ve postoperatif kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Genel nedenlere ek olarak,

- Artmış enfeksiyon riski ve kötü yara iyileşmesi,
- Lökosit fonksiyonunda bozulma,
- Fagositozda, bakteriyel öldürmede ve kemotaksiste azalma,
- Kolajen sentezini bozmakta ve yara iyileşmesini kötüleştirmektedir,
- Platelet agregasyonu ve trombozise yatkınlık oluşturur,
- Diyabetli hastada cerrahi girişimlerin riski çok daha fazladır. Diyabetik hastalar, diyabeti olmayanlara göre daha fazla morbidite, hastanede kalış süresi ve %50 daha fazla mortaliteye sahiptir. Yara iyileşmesi daha

kötürdür ve cerrahi alan enfeksiyonu da 2-3 kat fazladır.

Diyabetli Hastalarda Cerrahi Riski Artıran Nedenler

- Kardiyovasküler riskin yüksek olması (Koroner arter hastalığı ve sessiz iskemi çok daha sık),
- Eşlik edebilen hipertansiyon, obezite, serebrovasküler hastalıklar ve hiperlipidemi, kronik komplikasyonlarının olumsuz etkilemesi (Özellikle nefropati ve otonom nöropatiler),
- Akut komplikasyonların olumsuz etkileri: Özellikle hipoglisemi; Hipoglisemi potansiyel olarak hayatı tehdit edebilen bir komplikasyondur, anestezi ya da sedatif verilen hastalarda hipoglisemi ve nöro-glukopeniyi saptamak zor olabilir. Operasyon sırasında şiddetli hipoglisemi (<40 mg/dl) kısa süreli olsa bile aritmiler, kardiyak olaylara neden olabilir. Bu nedenle diyabetik hastalarda elektif cerrahiler gerek hipoglisemi riskini gerekse de uzamış açlığın neden olabileceği olumsuz diğer metabolik etkileri azaltmak için sabah saatlerinde planlanmalıdır. Yine postoperatif dönemde de birçok nedene bağlı olarak hipoglisemi riski gerek açlık gerekse de eşlik eden bulantı, kusma ve konstipasyon nedeni ile oral alımında azalmaya bağlı olarak devam eder.
- Cerrahi sırasında gelişebilecek olan hiperglisemi ketozis ve hipovolemiye neden olabileceği için dikkat edilmelidir.

10.2. Diyabetli Hastanın Operasyon Öncesi İlk Değerlendirilmesi

Cerrahiye bağlı riskleri azaltabilmek için diyabetli tüm hastaların dikkatli bir öykü ve fizik muayeneye ihtiyacı vardır; bazı kişilerde daha ileri değerlendirme yapılması gereklidir. İlk değerlendirmenin temel unsurları aşağıdakileri içerir:

- Diyabetin tipi belirlenmeli Tip 1 diyabetli hastaların diyabetik ketoasidoz riski çok daha yüksek olduğundan her zaman basal insülin almaları gereklidir. Tip 2 diyabetli hastalar, ciddi volüm azalmasına ve nörolojik komplikasyonlara yol açabilen hiperosmolar hiperglisemik durum geliştirmeye duyarlıdır ve aşırı stres ortamında ketoasidoz gelişebilir.
- Olası kronik komplikasyonlar açısından değerlendirilmeli,
- Glisemik kontrolün değerlendirilmesi: İzleme sıklığı, ortalama kan şekeri seviyeleri, glukozillenmiş hemoglobin seviyeleri ve önceki hipoglisemi dahil kan şekeri aralığı olmak üzere ameliyat öncesi diyabet yönetiminin değerlendirilmesi,

DİYABET ve CERRAHİ

- Hipoglisemi; Hastalara hipoglisemi atakları yaşayıp yaşamadıkları, bunun ne sıklıkta ve hangi kan şekeri düzeyinde meydana geldiği, şiddeti ve hipoglisemik olduğunun farkında olup olmadıkları sorulmalıdır. Bu bilgi, ameliyat öncesi insülin dozlarının azaltılıp azaltılmayacağına karar verirken faydalı olabilir ve uygun perioperatif kan şekeri hedeflerinin belirlenmesine yardımcı olabilir.
- Kullandığı diyabet tedavisi, dozları, saatleri özellikle insülin (türüne, dozuna ve zamanlamasına odaklanarak), sülfonylure'ler ve meglitinid'ler dahil olmak üzere hipoglisemiye neden olabilecek ilaçlar.
- İlacın türü, dozajı ve spesifik zamanlaması dahil olmak üzere diğer farmakolojik tedaviler.
- Planlanan cerrahinin tipi, minör (Lokal anestezi ile yapılabilen, batın, toraks ya da kranyumun açılmadığı, 1 saatten fazla genel anestezi gerektirmeyen, hastaneyeye yatış gerektirmeyen, Post op. ≤ 4 saatte oral beslenmeye geçilebilecek işlemler) majör (minör cerrahi kriterlerinin dışında kalan), ve cerrahi girişimin süresi öğrenilmeli,
- Anestezinin tipi genel, lokal, epidural veya spinal öğrenilmeli (genel anestezi, lokal ve epidural anesteziye göre daha fazla stres hormonu salgılatır).

Operasyon Öncesi İstenmesi Gereken Laboratuvar Tetkikleri

- Glisemik kontrolün değerlendirilmesi: (HbA1c, açlık plazma glukozu, varsa takip glukoz değerleri). Diyabetli bireylerde son 3 ay içinde bakılmadı ise HbA1c bakmak glisemik kontrolün durumunu değerlendirmek açısından uygun olacaktır. A1C'nin yansittığı geçmiş kronik gliseminin olumsuz olaylar için risk faktörü olup olmadığı veya A1C'nin kötü perioperatif glukoz yönetiminin göstergesi olup olmadığı konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Yüksek A1C düzeylerinin enfeksiyonlar, renal yetmezlik, miyokard enfarktüsü gibi postoperatorif morbiditenin daha yüksek oranını öngördüğüne dair bazı kanıtlar vardır. Mortalite riskinin arttığını gösteren bazı küçük çalışmalar varsa bile yeterli kanıt seviyesinde kabul edilmemişlerdir. Cerrahi girişim öncesi metabolik dengenin sağlanmış olması cerrahi sırası ve sonrası riski azaltır. Cerrahi sonuçları iyileştirecek optimal bir A1C tanımlanmamıştır. Elektif cerrahi öncesi ideal HbA1c değeri $<8,0$ olması ve hastanın glisemik kontrolü kötü ise ($HbA1c >9$) elektif cerrahi ertelenmesi önerilmektedir. Her ne kadar daha yüksek seviyeler olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilse de

hiçbir kanıt glukoz kontrolünü iyileştirmek için ameliyatın ertelenmesinin faydalı olduğunu göstermemiştir. Ancak diyabetik ketoasidozu olanlarda, hiperosmolar nonketotik durum olanlarda veya glukoz seviyesi >300 mg/dl olanlarda elektif cerrahi ertelenmelidir. Perioperatif (operasyon günü ve postoperatif 3 günlük) kan şekeri düzeylerinin preoperatif A1C'ye kıyasla cerrahi komplikasyonlar ile daha sıkı ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Yine perioperatif risk açısından A1C den ziyade fruktozaminin daha sıkı ilişkili olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur. Fruktozamin günlük pratikte çok sık kullanılmamakla birlikte özellikle A1C'nin hatalı ölçülebileceği durumlarda örneğin anemi, aspleni, orak hücreli anemi ve splenomegali olanlarda veya son birkaç hafta içerisinde tedavi rejimi değiştirilmiş olan hastalarda kullanılması düşünebilir.

- Kardiyak değerlendirme: EKG ve gerekli durumlarda ise daha ileri tetkikler,
- Renal değerlendirme: Böbrek Fonksiyon Testi,
- Elektrolitler,
- Hastanın klinik durumuna göre gerekirse ek tetkikler.

10.3. Diyabetli Hastanın Bakım Koordinasyonu

Hastanın perioperatif yönetiminde yer alan bakım sağlayıcılar arasında koordineli bir plan oluşturulmalıdır. Diyabetli hastalar, perioperatif ortamda olumsuz sonuçlar açısından yüksek risk altındadır ve bu yüksek riske katkıda bulunan temel faktörler arasında, hizmet sağlayıcılar arasındaki yetersiz iletişim ve özellikle diyabetle ilgili bakım için yetersiz planlama yer almaktadır. Hastanın perioperatif bakımında glukoz yönetimi ve izlemesine yönelik bir plan ameliyattan önce belirlenmelidir. Ayrıca, aşağıdakilerden herhangi birinde yapılan değişiklikler, uygulama öncesinde tüm sağlayıcılara iletilmelidir:

- Beslenme planı,
- Dekstroz içeren sıvıların uygulanması,
- Planlanmış diyaliz seansları ve periton diyalizi için kullanılan diyalizatin dekstroz içeriği dahil olmak üzere renal replasman tedavisi,
- Glukokortikoid tedavisi,
- Diyabetin tıbbi tedavisi.

10.4. Diyabetli Hastalarda Perioperatif Genel Hedefler

- Hastayı hipoglisemiden korumak. Anestezi sırasında ve postoperatif dönemde hipoglisemiden kaçınmak önemlidir, çünkü hipoglisemik semptomları sedasyon altındaki hasta için algılamak neredeyse imkansızdır ve benzer şekilde, sağlık hizmeti sağlayıcıları için hipoglisemik belirtilerin tespit edilmesi zordur. Hipoglisemi açısından en yüksek risk altındaki hastaları ameliyat öncesi belirlemek ve preoperatif dönemde riskli hastaların tedavisini düzenlemek önemlidir.

Kimler risk altındadır? Tip 1 diyabetli hastalar, özellikle de uzun süreli diyabeti olan, sık veya şiddetli hipoglisemi öyküsü olan, kötü beslenme durumu olan, düşük vücut kitle indeksi olan veya hipoglisemi farkındalığı bozulmuş kişiler yer alır. Hipoglisemi ayrıca insülin kullanan veya sülfonilüre veya meglitinid alan Tip 2 diyabetli hastaları da etkileyebilir. Diyabetli hastalarda hipoglisemi, bireyi potansiyel zarara maruz bırakan anormal derecede düşük plazma glukoz konsantrasyonu (semptomlu veya semptomsuz) olarak tanımlanır. Her ne kadar eşik değeri tartışılsa da klinisyenler perioperatif hastada glukoz düzeyi ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/L) ise hipoglisemi olasılığı konusunda endişe duymalıdır. Kan şekeri seviyesine bağlı olarak hipoglisemi yönetim seçenekleri şunları içerir:

- Gerektiğinde kan şekeri takibi sıklığının artırılması,
- İnsülin infüzyonunun veya daha sonraki deri altı insülin dozunun azaltılması,
- Klinik ortam oral alıma izin veriyorsa oral karbonhidrat verilmesi,
- **İV dekstrozun uygulanması:** Kan şekeri <70 mg/dl olan, sedatize edilmiş, anestezi altındaki bir hastaya genellikle İV dekstroz (25 g) verilmesi ve kan şekeri ölçümlerini 5 ila 10 dakika içinde tekrarlanması önerilir. Akut tedaviden sonra dekstroz infüzyonunun sürdürülmesi veya infüzyon hızının artırılması gereklili olabilir.
- **Ciddi hiperglisemide korumak:** Hiperglisemi, ozmotik diürezin aracılık ettiği hacim ve elektrolit bozukluklarına neden olabilir ve ayrıca yetersiz insülin uygulanan hastalarda kalori ve protein kaybına neden olabilir ve bu da yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebilir. Ek olarak, gözlemsel çalışmalar diyabetli hastalarda perioperatif hiperglisemi ile postoperatif enfeksiyon riskinde artış arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.

- **Ketoasidoz/hiperosmolar durum gelişimini önlemek:** Tip 1 diyabetli hastalarda insülin eksikliği olduğu için ketozis ve asidoz gelişmesine yatkındır. Tip 2 diyabetli hastalar, ciddi hacim kaybı ve nörolojik komplikasyonlarla ilişkili hiperosmolar hiperglisemik durum (aynı zamanda ketotik olmayan hiperosmolar durum olarak da bilinir) geliştirmeye duyarlıdır ve aşırı stres ortamında ketoasidoz gelişebilir.
- Sıvı elektrolit dengesini sağlamak,
- Postoperatif enfeksiyon riskini azaltmak,
- Perioperatif mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır.

Ameliyat Günü Yönetimi

Tüm hastaların kapiller kan şeker ölçümü yapılmalıdır. Başlangıçtaki KŞ 70 mg/dl'den düşükse, 2 ml/kg İV bolus %10 dekstroz verilmeli ve KŞ 15 dakika içinde tekrar kontrol edilmelidir. Dekstroz bolusları, KŞ 70 mg/dl'nin üzerine çıkana kadar her 15 dakikada bir tekrarlanabilir. Alternatif tedavi olarak 25 ila 50 cc %50 İV dekstroz (12,5 ila 25 gram) verilerek tedavi edilebilir. Başlangıç kan şekeri 250 mg/dl'den yüksekse idrar ketonları kontrol edilmelidir. İdrar ketonları orta (30 mg/dl veya 3 mmol/L) veya daha yüksekse, hiperglisemi ve ketozis düzelene kadar ameliyat ertelenmelidir. Başlangıç kan şekeri 70 ila 250 mg/dl arasındakiysa tipik perioperatif bakım devam edebilir. Hipoglisemi riskinden korunmak için kan şeker düzeyi alt limitinin 100 mg/dl olarak kabul edilmesini öneren yayınlar mevcuttur.

Perioperatif Dönemde Önerilen Optimal Glisemik Hedefler

- Operasyon sabahı plazma glukoz düzeylerinin 80-180 mg/dl civarında hedeflenmesi önerilir.
- Operasyon sırasında belirgin hiperglisemi ve hipoglisemiden kaçınmanın ötesinde, optimal glukoz hedefleri kesin olarak belirlenmemiştir. Hedef kan şekerinin ne olması gerektiği konusunda farklı görüşler olmasına rağmen spesifik hedefleri destekleyen çok az kanıt bulunmaktadır. Glisemi değerlerinin 120-180 mg/dl arasında olması, emniyetli yaklaşımındır. Ancak ağır otonom nöropati veya nefropati gibi bazı komplikasyonlar nedeniyle hipoglisemiye eğilimli olanlarda, hastanın eşlik eden hastalıklarına, прогнозuna ve hipoglisemi riskine bağlı olarak ya da yakın glukoz takibinin mümkün olmadığı durumlarda daha az sıkı

DİYABET ve CERRAHİ

bir glukoz hedefi olan 140-200 mg/dl arasında tutulması düşünülebilir. Hipoglisemi riski, sık glukoz takibi ve dikkatle tasarlanmış yönetim protokolleri ile azaltılabilir.

- Postoperatif dönemde optimal kan glukoz aralığı hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir.

10.5. Perioperatif Glukoz Yönetimi için Operasyon protokolleri

Perioperatif olarak hedef aralıktaki glukoz seviyelerini korumak için çeşitli stratejiler mevcuttur, ancak optimal yaklaşım konusunda bir fikir birliği yoktur. Hangi rejimlerin kullanılacağına ve bunların ne zamankullanılacağınailişkinkararlarhastalarınbireyselözelliklerine, kaynaklara ve klinisyenin kendi deneyimine bağlı olacaktır.

İdeal olarak, tedavi rutinlerinin aksamasını en aza indirmek için diyabetli tüm hastaların ameliyatları sabah mümkün olduğu kadar erken ilk vaka olarak yapılmalıdır.

Ameliyat öncesi ilaç tedavisi talimatları: Ameliyata hazırlanırken açlık sırasında hipoglisemi veya aşırı hiperglisemi önlemek için diyabet ilaçları ameliyat öncesinde ayarlanmalıdır.

Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri: SGLT2 inhibitörleri ameliyattan üç ila dört gün önce kesilmelidir. Bu ajanlar idrar yolu enfeksiyonları ve hipovolemi riskini artırır. Ayrıca SGLT2 inhibitörleri alan Tip 2 diyabetli hastalarda postoperatif öglisemik diyabetik ketoasidoz rapor edilmiştir. Öglisemik diyabetik ketoasidoz, atipik görünümü göz önüne alındığında, postoperatif dönemde yeterince tanınamayabilir ve bu ortamda ketonların daha yakından izlenmesi gereklidir. FDA ve ADA, planlanan cerrahi prosedürlerden 3 gün önce (ertugliflozin durumunda 4 gün) SGLT2 inhibitörlerinin durdurulmasını önermektedir.

Bariyatrik operasyon geçiren hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kesilmesinin optimal zamanlaması bilinmemektedir. Ameliyat öncesi diyet sıkılıkla karbonhidrat bakımından düşüktür ve bu potansiyel olarak ketozis ile ilişkili olabilir. Bu bağlamda bariyatrik cerrahiden 2 hafta önce SGLT2 inhibitörlerinin kesilmesi gerekebilir. Ayrıca, intravasküler hacim kaybı riski ve devam eden stres potansiyeli ve öglisemik diyabetik ketoasidozu hızlandıracak yetersiz oral alım potansiyeli nedeniyle bariyatrik cerrahiyi takip eden ilk haftalarda SGLT2 inhibitörlerinin kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Diğer oral ajanlar, GLP-1 reseptör agonistleri veya ikili GLP-1 ve GIP reseptör agonistleri: Günlük GLP-1 reseptör agonistleri (örn. liraglutid) ve SGLT2 inhibitörleri dışındaki oral diyabet ilaçları, planlanan ameliyatın sabahından itibaren kesilmelidir.

- Metformin renal hipoperfüzyon, laktat birikimi ve doku hipoksisi riskini artıran durumlarda kontrendikedir.
- Sülfonilüre'ler ve meglitinid'ler hipoglisemiye neden olabilir.
- Tiazolidindion'larla pioglitazon sıvı tutulumunu ve periferik ödemi kötüleştirebilir ve konjestif kalp yetmezliğini hızlandırabilir.
- Dipeptidilpeptidaz4(DPP-4)inhibitörleri, GLP-1reseptöragonistleriveikili GLP-1 ve GIP reseptör agonistleri, gastrointestinal motiliteyi değiştirebilir ve derin sedasyon ve genel anestezi sırasında mide içeriğinin pulmoner aspirasyon riskini potansiyel olarak artırabilir. DPP-4 inhibitörlerinin genellikle hipoglisemi riskini artırmadığı düşünüldüğünden, bazı uzmanlar ameliyat gününde DPP-4 inhibitörlerine devam edilebilir görüşündedir.
- Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği GLP-1 reseptör agonistlerini kullanan hastaların ameliyat öncesi yönetimi konusunda fikir birliğine dayalı bir kılavuz ortaya koymuştur. Bu sınıftaki ilaçları alma endikasyonuna bakılmaksızın önerileri: Günlük doz alan hastalar için; Ameliyat gününde ilacı bırakın, Haftalık doz alan hastalar için; İlaçları ameliyattan bir hafta önce bırakın, Gastrointestinal semptomları olan hastalar için (şiddetli bulantı/kusma/ögürme/karın ağrısı); Elektif prosedürleri ertelemeyi düşünün.

10.6. Sadece Diyetle Regüle Tip 2 DM'lı Hasta

A

Operasyon süresi 2 saatten az ise

- Sabah ilk vaka olarak alınmalı,
- Perioperatif dönemde herhangi bir tedavi gerekmeyez,
- KŞ Operasyondan önce ve hemen sonra kontrol edilmelidir,
- Kan şekerleri hedeflerin üzerinde ise kısa veya hızlı etkili insülinler ile müdahale edilmelidir.

DİYABET ve CERRAHİ

Operasyon süresi 2 saatten fazla ise

- Uzun (2 saatten fazla) operasyonlarda, kan şeker yüksekliği beklenen operasyonlarda (bypass, organ transplantasyon, steroid kullanımı) 1-2 saatte bir glukoz ölçülmeli. Glukometre ile glukoz ölçümü; vazopresör ajan ihtiyacı duyulan, hemodinaminin bozulduğu hipotansif hastalarda hatalı sonuçlar verebileceğinden arteriyel veya venöz kan glukoz ölçümü önerilir.
- CGM (Sürekli glukoz takip) sistemleri perioperatif disglisemi için erken tespit ve müdahale sağlayabilse de ödem veya sıvı kaymaları, hipoksi veya hipotansiyon sırasında ve kan şekerinin üç noktalarında doğruluk konusunda endişeler olması ve ameliyathanede elektrokoterden kaynaklanan elektromanyetik etkileşim olabileceği için perioperatif takipte uygun değildir.
- KŞ hedefin üzerine çıkanlarda insülin infüzyonu uygulanmalıdır.

B

Oral Antidiyabetik Ve Non-İnsülin Enjektabl İlaç Kullanan Tip 2 Diyabetli Hastalar Da Minör Cerrahi Yapılacak İşe

- Operasyon sabahına kadar ilaçlarını kullanmaları önerilir.
- Minör cerrahi girişimlerde yalnızca diyetle regüle olan hastalardaki gibi davranışılmalıdır.
- Metforminin genel, spinal veya epidural anestezi altında ameliyat sırasında tüm hastalar için en az 48 saat öncesinden kesilmelidir. Oral beslenmeye yeniden başlandığında ve böbrek fonksyonunun kontrol edildiği, stabil olduğu durumlarda ve laktik asidoz riski olmayan hastalarda en erken 48 saat sonra tekrar başlatılmalıdır.
- Metformin sadece ameliyat günü alınmamasını öneren çalışmalar da mevcuttur.
- Renal yetmezliği (GFR <50 ml/dk), belirgin karaciğer yetmezliği veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda metformin yeniden başlatılmamalıdır.
- Operasyon öncesi oral ajanlar, GLP-1 reseptör agonistleri veya ikili GLP-1 ve GIP reseptör agonistleri ile tedavi edilen Tip 2 diyabetli hastalar: Hasta oral alımı yeterli olduğunda ameliyat öncesi diyabet tedavi rejimi yeniden başlatılabilir. Ancak bazı oral hipoglisemik ajanlar için birkaç uyarı vardır.

- Sülfonilüre'ler insülin sekresyonunu uyarır ve hipoglisemiye neden olabilir; ancak yeme alışkanlığı iyice yerleşikten sonra başlanmalıdır. Yüksek dozda sülfonilüre kullanan hastalar için, düşük dozlarla başlayıp normal doza ulaşılıncaya kadar dozları ayarlayarak kademeli bir yaklaşım kullanılabilir.
- Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri gastrointestinal motiliteyi değiştirebilir ve potansiyel olarak aspirasyon riskini artırabilir. Aspirasyon riski olabilecek hastalarda operasyon öncesi kesilmesi uygundur. DPP-4 inhibitörlerinin genellikle hipoglisemi riskini artırmadığı düşünüldüğünden, postoperatif dönemde hasta yemek yerken DPP-4 ajanlarına yeniden başlanabilir.
- GLP-1 reseptör agonistleri günlük doz alan hastalar için ilaç işlem günü, uzun etkili haftalık formülasyonlar kullanan hastalar içinse ilaç bir hafta önceden kesilmelidir. GLP-1 reseptör agonistleri ve ikili GLP-1 ve GIP reseptör agonistleri, anestezi sonrası bulantı ve/veya kusma (varsayıf) çözülene ve hasta normal şekilde yemek yiyece kadar yeniden başlatılmamalıdır.
- Dehidrasyon, hipovolemi, genitoüriner sistem enfeksiyonları ve öglisemik diyabetik ketoasidoz riski nedeniyle yatarak tedavi ortamında SGLT2 inhibitörlerine yeniden başlanmamalıdır. Günübirlik ameliyat olan hastalarda, hasta normal şekilde yiip içtiğinde tedaviyeyeniden başlanabilir.
- Hastalarda konjestif kalp yetmezliği veya ödem gelişirse veya karaciğer fonksiyon anormallikleri varsa tiazolidindion'lar kullanılmamalıdır.

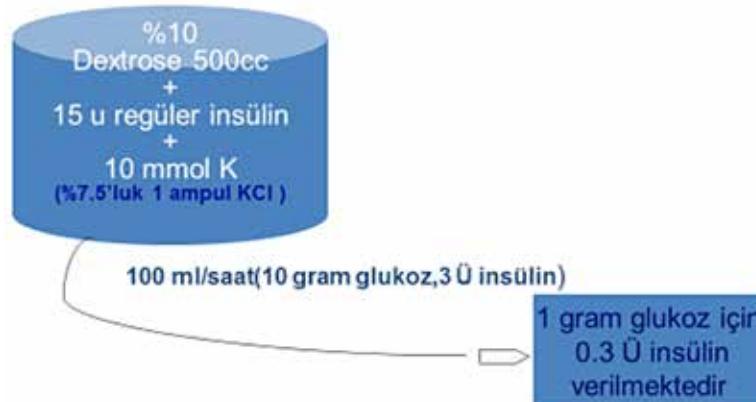
C

Tip 2 Diyabetli Majör Cerrahi/İnsülin Kullanan Tip 2 Diyabetli/Tip 1 Diyabetli Hastalar

- Subkutan insülinler; insülin absorpsyonun değişken olması, bu hastalarda operasyon sırasında vazokonstriksiyon, hipotermi ve hipoperfüzyon görülebilmesi nedeniyle glukoz düzeyinde değişkenlik daha fazla olması nedeni ile tercih edilmez. İV insülin gereklidir. İV insülinin yarı ömrü kısa olduğundan (5 ila 10 dakika) insülinin füzyonları daha kolay titre edilir, bu da insülin iletiminde hızlı, güvenilir değişikliklere ve daha hassas glukoz yönetimine olanak tanır. Daha sıkı glukoz ve elektrolit takibi yapılmalıdır. Cerrahi sabahı erkenden insülinin füzyonu başlatılmalıdır. Farklı tiplerde infüzyon uygulamaları mevcuttur:

DİYABET ve CERRAHİ

10.7. GIK (Glukoz-İnsülin-Potasyum) İnfüzyonu



- GIK İnfüzyonu 100 ml/saat hızında başlanır.
- Kan glukoz düzeyi 1-2 saatte bir ölçülür, 120-180 mg/dl civarında olacak şekilde infüzyon hızı ayarlanır.

Glisemi (mg/dl)	GIK Hızı (ml/saat)
270'ten yüksek ise	140
270-220 ise	120
220-180 ise	100
180-120 ise	80
120-80 ise	60
80'den düşük ise	infüzyona 2 saat ara

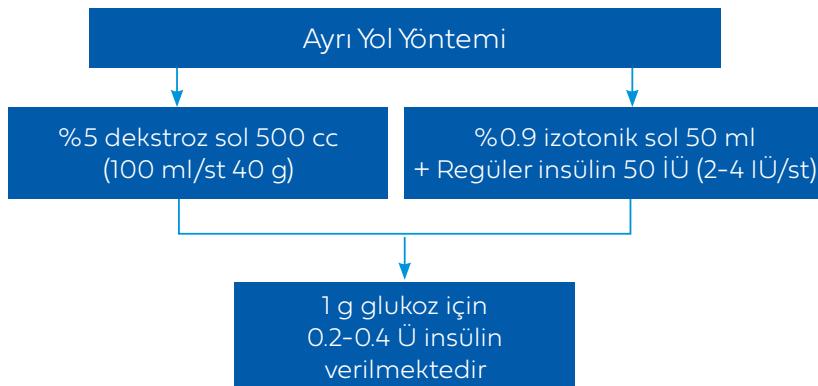
- İnfüzyon 5 saatte bir yenilenir.
- Elektrolit (sodyum, potasyum) takibi yapılmalıdır.
- Oral alıncaya kadar devam edilir.
- GIK infüzyonunun avantajı glukoz ve insülin birlikte verildiğinden emniyetlidir, dezavantajı sık solüsyon değiştirmek gerekebilir. Yine Tip 1 Diyabetiklerde kan şekeri düştüğünde infüzyon kesilirse kolaylıkla ketoz gelişebilir.
- Özel durumlarda (kardiyopulmoner cerrahi girişim, yüksek doz kortikosteroid kullanımı gibi) insülin ihtiyacının artacağı bilinmelidir.

Klinik durum	İnsülin (IU/1 g glukoz)
Normal kilolu	0,25-0,35
Obez	0,40
Karaciğer hastalıkları	0,40-0,60
Steroid kullananlar	0,40-0,50
Sepsis	0,50-0,70
Kardiyopulmoner sorunlar	0,90-1,20

10.8. Ayrı Yol İnsülin İnfüzyonu

Avantajları: GIK protokolünde olduğu gibi fiks doz insülin uygulanmaması, esnek doz ayarlanması, sık solüsyon değişiminin gerekmemesi, glisemik dengenin daha hızlı sağlanıp sürdürülebilmesi, aşırı sıvı yüklenmesinin risk oluşturduğu vakalarda kullanılabilmesi,

Dezavantajları: Pahalı olması, deneyim gerektirmesi, bazı merkezlerde uygulanamaması, yollardan birinin hızlı gitmesi veya gitmemesinin glisemik dengesizlik riski oluşturabilmesi



DİYABET ve CERRAHİ

10.9. Ayrı Yol Glukoz ve İnsülin İnfüzyon Protokolü

Kan glukozu (mg/dl)	İnsülin İnfüzyonu (IU/saat)	%5 Dekstroz (ml/saat)
≤70	0,5	150
71-100	1,0	125
101-150	1,5	100
151-200	2,0	75
201-250	3,0	50
251-300	4,0	0
>300	6,0	0

10.10. Cerrahi Girişim Günü Tedavi Planlaması

Cerrahi Girişim Günü Tedavi Planlaması	
Tip 2 DM ↓ Minör cerrahi ↓	Tip 1 DM ↓ Majör cerrahi ↓
<p>Sabah ilk operasyon olarak alınmalı Aç olmalı ve OAD almamalı Verilecek sıvılar laktat ihtiyacı etmemeli 2 saatte bir glukoz takip edilmeli -PG <200 mg/dl ise girişime devam -PG >200 mg/dl ise ayrı yolla İV insülin ve glukoz</p>	<p>Sabah ilk operasyon olarak alınmalı Aç olmalı ve sabah insülin yapılmamalı İV insülin ve glukoz başlanmalıdır (GIK veya ayrı yol yöntemi) Her saat glukoz takibi yapılmalıdır</p>

Ameliyat Sonrası: Hasta uyanana kadar ameliyattan sonra en az iki saatte bir kan şekeri izlenmeye devam edilmelidir.

Operasyon öncesi SK insülin kullanan ve perioperatif İV insülin infüzyonu ile tedavi edilen hastalar: Oral alıncaya kadar insülin infüzyonuna devam edilmelidir. Her bir-iki saatte bir plazma glukozunu izlemeye devam edilmelidir. Katı gıdanın tolere edilebileceği düşünüldüğünde hasta subkutan tedavi rejimine geçebilir ve daha sonra insülin infüzyonu kesilebilir. İV regüler insülinin yarı ömrü kısa olduğundan subkutan insülinin ilk dozu İV insülin infüzyonu kesilmeden önce verilmelidir. Orta veya uzun etkili insülin kullanılıyorsa, kesilmeden iki ila üç saat önce verilmeli, kısa veya hızlı etkili insülin ise infüzyon durdurulmadan bir ila iki saat önce verilmelidir. Hasta orta ve uzun etkili insülin kullanıyorsa, kesilmeden

kullandığı insülin dozunun %75-80'i verilmelidir. Kısa veya hızlı etkili insülin ise infüzyon durdurulmadan bir ila iki saat önce verilmelidir.

Operasyon öncesi oral ajanlar, GLP-1 reseptör agonistleri veya ikili GLP-1 ve GIP reseptör agonistleri ile tedavi edilen Tip 2 diyabetli hastalar: Hasta oral alımı yeterli olduğunda ameliyat öncesi diyabet tedavi rejimi yeniden başlatılabilir. Ancak bazı oral hipoglisemik ajanlar için birkaç uyarı vardır.

- Renalyetmezliği ($GFR < 50 \text{ ml/dk}$), belirgin karaciğeryetmezliği veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda metformin yeniden başlatılmamalıdır.
- Sülfonilüre'ler insülin sekresyonunu uyarır ve hipoglisemiye neden olabilir; ancak yeme alışkanlığı iyice yerleşikten sonra başlanmalıdır. Yüksek dozda sülfonilüre kullanan hastalar için, düşük dozlarla başlayıp normal doza ulaşılıncaya kadar dozları ayarlayarak kademeli bir yakalaşım kullanılabilir.
- Hipoglisemi riski düşük olduğundan postoperatif dönemde hasta yemek yerken DPP-4 ajanlarına yeniden başlanabilir.
- GLP-1 reseptör agonistleri ve ikili GLP-1 ve GIP reseptör agonistleri, anestezi sonrası bulantı ve/veya kusma (varsayılmış) çözüleme ve hasta normal şekilde yemek yiyene kadar yeniden başlatılmamalıdır.
- Dehidrasyon, hipovolemi, genitoürinersistem enfeksiyonları ve öglisemik diyabetik ketoasidoz riski nedeniyle yatarak tedavi ortamında SGLT2 inhibitörlerine yeniden başlanılmamalıdır.
- Günübirlik ameliyat olan hastalarda, hasta normal şekilde yiyip içtiğinde tedaviye yeniden başlanabilir.
- Hastalarda konjestif kalp yetmezliği veya ödem gelişirse veya karaciğer fonksiyon anormallikleri varsa tiazolidindion'lar kullanılmamalıdır.

10.11. Özel Durumlar

Özel Durumlar

Açık kalp ameliyatları sırasında glisemi regülasyonu,

- Bu hastalarda GİK solüsyonu ile yeterli kontrol sağlanamayabilir.
- Glukoz ve insülinin ayrı olarak verilmesi ve kan glukozunun daha sık aralıklarda (örneğin 1/2 saatte bir ölçüm) kontrol edilmesi gereklidir.

Seksiyo-Sezaryen

- İnsülin kullanan diyabetli gebelerde doğum sırasında ayrı yollardan glukoz ve insülin verilmesi önerilir.

DİYABET ve CERRAHİ

- Plasenta çıktıktan sonra insülin gereksinimi hızla azalacağı unutulmamalıdır. Hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır.
- Daha önce insülin kullanan diyabetik hastada postpartum dönemde gebelik öncesi dozlara dönülebilir.

Obezite Cerrahisi

Obezite cerrahisi sonrası insülin ve oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalarda ilaç ihtiyacının azalacağı ve hatta tamamen ortadan kalabileceği unutulmamalı kan glukoz takibine göre ilaç dozları düşürülmelidir.

Kolonoskopik işlem uygulanan hastalar

1. Yalnızca diyet uygulayan hastalarda sadece bağırsak temizliği protokolü uygulanır.
2. Yalnızca OAD kullanan hastalarda, kolonoskopiden önceki gün, hasta sabah ve öğleyin rutin OAD dozlarını almalı, akşam dozunu kullanmamalıdır. Kolonoskopi günü sabah OAD verilmemeli, doz kolonoskopi sonrasında ertelenmelidir.
3. İnsülin kullanan hastalarda aşağıdaki yaklaşım önerilir:
 - Hasta insülinle OAD kullanıysa, OAD için yukarıdaki öneriler uygulanmalıdır. İnsülin için aşağıdaki yaklaşım uygulanabilir:
 - Sabah tek doz bazal insülin kullanan hasta insülin kolonoskopi işleminden sonra uygulamalıdır.
 - Akşam tek doz bazal insülin kullanan hasta, kolonoskopiden önceki gün akşam/gece rutin insülin dozunun yarısını yapmalıdır.
 - Günde iki doz karışım insülin kullanan hasta, işlemden önceki gün akşam rutin dozun yarısını uygulamalı, kolonoskopi günü ise sabah insülin kullanmamalı, akşam ise rutin insülin dozu yapılmalıdır.
 - Bazal-bolus insülin kullanan hasta, işlemden önceki gün 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.

*Tip 1 diyabetik hastalarda akşam bazal dozu rutin kullandığı insülin dozunun %50-80'i yapılmalıdır

DIYABETLİ HASTAYA YAKLAŞIM

DİYABETLİ HASTAYA YAKLAŞIM

11.1. Klinik Sorulama

- Diyabet tanısı doğru konulmuş mu? Tanı, kriterlere uygun mu?
- Diyabet tipi nedir?
- Diyabetin makro ve mikro vasküler komplikasyonları var mı? Komplikasyon taramaları uygun yapılmış mı?
- Diyabete eşlik eden başka hastalıklar var mı? Özellikle, Vasküler komplikasyonlar, kalp yetmezliği, böbrek hastlığı, karaciğerağlanması, obezite varlığı değerlendirilmelidir.
- Son laboratuvar bulguları ve biyokimyasal parametreler nasıl?
- Tıbbi beslenme bilgisi ve uygulaması nasıl?
- Egzersiz uygulaması nasıl?
- Daha önceki tedavi şekli ve glisemik kontrolü nasıl?
- Son tedavi protokolü nasıl?

Fizik Muayene

- Tam fizik uygulanmalıdır. Aşağıdaki belirtilen noktalara özellikle dikkat edilmelidir.
- Boy, kilo, BKİ, Bel çevresi ölçümlü,
- Kan basıncı değerlendirmesi, gereğinde ortostatik değişime bakılması,
- Cilt muayenesi (akantozis nigrikans ve insülin enjeksiyon bölgeleri), pretibial ödem değerlendirilmelidir.
- Kardiyak muayene, üfürüm, ritim bozuklukları, kalp yetmezliği bulguları açısından değerlendirilmelidir.
- Solunum muayenesinde, özellikle sol kalp yetmezliğinde görülebilen bazallerde ince ral varlığı açısından değerlendirilmelidir.
- Karın ve karaciğer muayenesi,
- Tiroid muayenesi,
- Ayak muayenesi,
- Periferik nabızların kontrolü özellikle: A. dorsalis pedis, a. tibialis posterior kontrolü,
- Alt ekstremitelerde refleksleri kontrolü,
- Monofilament ve diyapazon ile nöropati muayenesi.

Laboratuvar

- Son 3 ayda HbA1c yoksa istenmelidir.
- Total, LDL ve HDL kolesterol, trigliserit, en az yılda bir istenmelidir.
- AST, ALT en az yılda bir istenmelidir.
- İdrar albümin atılımı (spot idrarda albümin/kreatinin oranı), en az yılda bir istenmelidir (Tip 2 DM'de tanıyla, Tip 1 DM'de tanıyı takiben 5 yıl sonra başlanarak).
- Serum kreatininin, eGFR, serum sodyum ve potasyum ölçümü, en az yılda bir istenmelidir, gerektiğinde her kontrolde de istenebilir.
- Tam idrar tetkiki: Keton, protein, sediment değerlendirmesi açısından en az yılda bir yapılmalıdır.
- Tip 1 DM'de, dislipidemide veya 50 yaşın üzerindeki kadınlarda TSH. En az yılda bir istenmelidir.
- Elektrokardiyografi (EKG): Koroner arter hastalığı riski yüksek diyabetliler de özellikle 40 yaş üzerinde en az yılda bir istenmelidir.
- FİB 4 skoru: Karaciğer yağlanması değerlendirilmek için yılda bir hesaplanmalıdır.

Klinik Takip

- Yeme alışkanlıklarını, fiziksel aktivite alışkanlıklarını, beslenme durumu, kilo değişimlerinin izlenmesi,
- Diyabet eğitim durumunun sürekli takibi,
- Daha önceki tedavi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi (HbA1c kayıtları),
- Evde glukoz ölçüm değerleri takibi özellikle insülin kullanan veya yeni bir tedavi değişikliği yapılan hastalarda önemlidir.
- Hipoglisemi ataklarının takibi,
- Diyabetik komplikasyonların izlenmesi.

Diyabetlinin Bilgilendirilmesi

- Diyabet eğitimi (en az yılda bir ve gerektiğinde daha sık yapılmalıdır),
- Yıllık göz muayenesi yapılması, göz hekimi tarafından dilate edilmiş pupillalarda oftalmoskopla retina değerlendirme şeklinde yapılmalıdır. (Tip 2 DM'de tanıyla, Tip 1 DM'de tanıyı takiben 5 yıl içerisinde başlanarak),

DİYABETLİ HASTAYA YAKLAŞIM

- Fertil yaşta ise doğum planlaması için bilgilendirme,
- Tıbbi Beslenme Tedavisi,
- Genel vücut bakımı, (Ayak bakımı gibi),
- Diyabetliler için gerekli aşılar,
- Diş muayenesi.

Diyabetli Bireylerde Yaşam Tarzı Yönetimi

Yaşam Tarzı Yönetimi

Yaşam tarzı yönetimi (YTЫ), diyabet bakımının olmazsa olmaz bir parçasıdır. Diyabetlilerin kendilerini yönetim eğitimi ve desteği, TBT, fiziksel aktivite, sigarayı bırakma danışmanlığı ve psikososyal bakımı YTЫ'ni oluşturan öğelerdir.

Kendi Kendine Yönetim Eğitimi ve Desteği

Mümkünse birlikte çalışma alışkanlığı yerleşmiş bir ekip tarafından (Doktor, diyetisyen, hemşire, psikolog...) tarafından verilmelidir. İlk diyabet eğitimini hastanede yüz yüze almış hastaların mükerrer eğitimlerinde tele-tıp yöntemleri kullanılabilir.

3 farklı eğitim zamanı vardır:

1. Tanı sırasında
2. Her yıl (Beslenme ve psikolojik faktörler başta olmak üzere eğitimin genel olarak değerlendirilmesi için)
3. Kendini yönetmeyi etkileyen yeni bir durum, herhangi bir komplikasyon geliştiğinde (sağlık koşulları, fiziksel kısıtlamalar, emosyonel faktörler gibi)

Diyabetli Bireylerde Psikososyal Değerlendirme ve Ruh Sağlığı

Diyabetli bireylerin psikososyal durumu, hastalığın yönetiminde kritik bir rol oynamakta olup, her vizitte mutlaka bu açıdan değerlendirilmelidir. Depresyon ve anksiyete, genel toplumda sık görülen psikiyatrik sorunlardır ve diyabet gibi kronik hastalıklarda bu oran daha da artmaktadır. Bu durum, diyabet yönetimini zorlaştırarak kontrollsüz hiperglisemi veya tekrarlayan hipoglisemilere yol açabilmektedir.

Diyabetli bireylerde çoklu insülin ve/veya ilaç kullanımı, komplikasyon gelişimi gibi faktörler, anksiyete bozukluğu veya depresyonu tetikleyebilir.

Bu nedenle, hastaların düzenli olarak psikososyal değerlendirmeye tabi tutulması, bilgilendirme ve gereksiz korkuların azaltılması büyük önem taşımaktadır. Bu yaklaşım, hastaların tedaviye uyumunu artırarak diyabet yönetiminin daha etkin bir şekilde sürdürülmesine katkı sağlayabilir. Diyabetik bireyleri psikiyatri bölümüne yönlendirmeyi gerektiren durumlar:

- Kan şekerinin tüm önlemlere rağmen kontrol altına alınamaması ve hastanın anksiyete-depresyon belirtileri göstermesi,
- Kilo kaybının ve tekrarlayan hipoglisemilerin, anksiyete/depresyonla ilişkili olabileceği düşünülmüşorsa,
- Geçerli bir test ile depresyonun varlığı kanıtlanmışsa ve ciddi bir ruhsal bozukluktan şüpheleniliyorsa,
- Şüphe uyandıran bozulmuş yeme davranışları semptomlarının veya yeme davranışları bozukluğunun varlığında,
- Kasılı ilaç veya insülin ihmali olduğunun anlaşıldığı durumlarda,
- Ciddi hipoglisemi korkusu veya anksiyete saptanmışsa,
- Özbakımının çok düşük olması ve diyabet yönetimini etkilemesi durumunda,
- Bariyatrik cerrahi öncesinde veya sonrasında uyum desteğinin gerektiği durumlarda.

DİYABETLİ HASTAYA YAKLAŞIM

11.2. Diyabetli Hastaya Kapsamlı Yaklaşım

Diyabetli Hastaya Kapsamlı Yaklaşım Tablosu				
		İlk Muayene	Kontrol Muayene	Yıllık Muayene
Tıbbi ve Aile Öyküsü	Diyabet Öyküsü Başlangıç özelliklerini Daha önceki tedavileri ve tedaviye yanıtlarını	✓ ✓		
	Aile Öyküsü Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet öyküsü Ailede otoimmün hastalık öyküsü	✓ ✓		
	Komplikasyon ve Eşlik eden Hastalıkların Sorulanması Makro ve mikrovasküler komplikasyonlar Hipertansiyon ve dislipidemi öyküsü Fundoskopik muayene (Göz Hekimi ile)	✓ ✓ ✓		✓ ✓ ✓
	Yaşam Tarzı ve Davranış Özellikleri Yeme davranışları ve kilo öyküsü Fiziksel aktivite Uyku davranışları Sigara ve alkol kullanımı	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓
	İlaç Öyküsü İlaç kullanma davranışları İlaç intoleransı veya yan etkiler Alternatif tip ve tamamlayıcı ürün kullanımı Aşı öyküsü	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓
	Psikososyal Durum Depresyon, anksiyete ve yeme bozuklukları açısından sorulama	✓	✓	✓

11.3. Diyabet ve Enfeksiyonlar

Diyabetli hastalar hiperglisemiye bağlı bağışıklığın bozulması, vasküler yetmezlik, duyusal periferik nöropati, otonomik nöropati, patojenlerle cilt ve mukoza kolonizasyonu gibi sebeplerle enfeksiyona yatkın hale gelirler.

Kolonizasyon, deri veya kesi yeri enfeksiyonları yoluyla geçici bakteriyemiye yatkınlık yaratabilir. *Candida albicans* ile mukozal kolonizasyon sonucu kötü kontrollü diyabetli kadınlar, vulvovajinal kandidiyazise daha yatkındır. Hiperglisemi *Candida albicans*'ın vajinal epitele yapışmasını kolaylaştırır. Bu yapışma, fagositöz bozarak enfeksiyonu kolaylaştırır.

Mukormikozis, özellikle kötü kontrol edilen diyabeti ve ketoasidozu olanlarda görülen invazif bir mantar enfeksiyonudur. Mukormikozise neden olan keton redüktaz enzimlerine sahip Rhizopus türleri, diyabetik ketoasidoz hastalarında görülen yüksek glukozlu, asidik koşullarda hızla çoğalarlar. Mukormikozisin en yaygın klinik sunumu, sporların inhalasyonuyla başlayan rino-orbital-serebral enfeksiyonudur. Diyabetik hastalarda daha nadiren pulmoner, gastrointestinal ve kutanöz mukormikozis da görülebilir. Enfeksiyon genellikle ateş, burun tikanıklığı, burun akıntısı, baş ağrısı gibi belirtilerle ortaya çıkar. Tüm sinüsler etkilenebilir ve genellikle damak ve beyin gibi bitişik yapılara kolaylıkla yayılır ve birkaç gün içinde hızla ilerler. Mukormikozis ajanları anjiyo invazivdir ve enfekte dokuların enfarktüsüne neden olur.

Mukormikozis tanısı, dokudaki organizmaların histopatolojik tanımlanmasına ve kültür doğrulamasına dayanır. Tedavi etkilenen dokuların agresif cerrahi debridmani ve antifungal tedavinin kombinasyonunu içerir. *Burkholderia pseudomallei*, gram-negatif, aerobik, çubuk şeklinde, hareketli bir bakteri olup, melioidoz adı verilen potansiyel olarak ölümcül bir enfeksiyona neden olur. Diyabetli hastalarda *Burkholderia pseudomallei*'nin makrofaj tarafından öldürülme mekanizması bozulmuştur ve endemik bölgelerde melioidoz edinme riskiyle güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Diyabet varlığı, melioidoz gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Diyabetli hastalarda, ileri glukasyon son ürünlerinin zamanla birikimine bağlı olarak üropatojenik *Escherichia coli*'nin mesane ürotelyumuna bağlanması artar. Diyabetli bireyler, bu organizma ile gelişen alt idrar yolu enfeksiyonlarına karşı artmış duyarlılığa sahiptir.

Diyabetli bireylerde başka birtakım enfeksiyonlar da daha sık görülebilir. Özellikle yüzeysel mantar enfeksiyonları (oral kandidiyazis, onikomikozis, intertrigo), ayak enfeksiyonları, malign otitis eksterna, Fournier kangreni, amfizematoz kolesistit, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, tüberküloz ve amfizematoz piyelonefrit, diyabetik olmayan bireylere kıyasla daha yüksek oranda görülmektedir.

11.4. Diyabetlilerde Aşı Uygulamaları

- Tüm diyabetliler yaşına göre erişkin aşılama programını takip etmelidir.
- Çocukluk çağrı aşılamasını tamamlamış tüm yetişkinlere en az bir doz tetanos difteri-boğmaca aşısı (TdaB) yapılması ve her 10 yılda bir tetanos-difteri aşısı (Td) veya TdaB şeklinde tekrarlanması önerilir.
- Tüm yetişkinlere her sonbaharda bir doz influenza aşısı önerilir.
- Tüm diyabetik yetişkinlere pnömokok aşısı önerilir. Konjuge aşısı polisakkarit aşısından daha immünojeniktir.
- Ulaşılabiliyorsa bir doz KPA-20 yeterli olacaktır.
- Ulaşılamıyorsa 1 doz KPA-13 ve 1 yıl sonra 1 doz polisakkarit aşısı önerilir.
- Eğer önceden polisakkarit aşısı yapılmışsa, konjuge pnömokok aşısı yapılabilmesi için polisakkarit aşısı uygulanmasının üstünden en az 12 aylık bir zaman geçmiş olmalıdır. Polisakkarit aşının beş yıl sonra ikinci rapeli uygulanmalıdır.
- Eğer bu iki doz aşısı 65 yaşından önce tamamlanmışsa ikinciden en az beş yıl sonra olmak üzere 65 yaşından sonra da tek bir doz rapel yapılır.
- Hepatit B aşısı olduğunu kanıtlayamayan ve serolojik tetkiklerle bağışık olmadığı gösterilmiş yetişkinlere 0, 1, 6 ay şeklinde üç doz hepatit B aşısı önerilir.
- Hepatit A aşısı olduğunu kanıtlayamayan ve serolojik tetkiklerle bağışık olmadığı gösterilmiş yetişkinlere altı ay arayla iki doz hepatit A aşısı önerilir.
- Daha önce suçiçeği ve zona zoster geçirip geçirmemiş olmasına bakılmaksızın 50 yaş üzerindeki tüm bireylere rekombinant zoster aşısı önerilmektedir. 2-6 ay arayla intramüsküler olarak iki doz yapılır.
- Şu anda ülkemizde bulunmayan Respiratory Syncytial Virus aşısı ≥ 60 yaş tüm diyabetiklere tek doz olarak önerilmektedir.

DİYABETLİ HASTAYA YAKLAŞIM

11.5 DİYABET TEDAVİSİNDE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Diyabette Kan Glukozunu Etkileyen Antibiyotikler

Hipoglisemi yapanlar Hiperglisemi yapanlar

- | | |
|-------------------------|-----------------------------|
| ■ Pentamidin* | ■ HIV proteaz inhibitörleri |
| ■ Sulfometakzol | ■ Rifampisin |
| ■ Siprofloksasin | ■ INH |
| ■ Flukonazid, mikonazol | |

*Bifazik etkilidir, erken dönemde hipoglisemik, geç dönemde hiperglisemik etki gösterir.

Diyabette Kan Glukozunu Etkileyen Antidepresanlar

MAO inhibitörleri, SSRI, nefazodon hipoglisemik etkili

Diyabette Kan Glukozunu Etkileyen Antihiperlipidemikler

- Statinler: CY3A4 enzimi ile metabolize olan ilaçlarla etkileşir
- Fibratlar: OAD ile etkileşmez
- Nikotinik asit türevleri: Hiperglisemik

Diyabette Kan Glukozunu Etkileyen Antihipertansifler

Olumlu etkileyenler:

- Anjiyotensini dönüştürücü enzim inhibitörleri,
- ARB'ler
- Nebivolol

Nötr etkililer:

- Kalsiyum kanal blokerleri: İnvivo, invitro hiperglisemik, klinikte aşırı dozlarda hiperglisemik

Olumsuz etkileyenler:

- Diüretikler: Tiyazid > 12.5 mg dozlarda hiperglisemik - Loop diüretikler (furosemid, etakrinik asit)

**KISALT-
MALAR**



KISALTMALAR

1. st KG: 1. saat kan glukoz düzeyi	DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4
2. st KG: 2. saat kan glukoz düzeyi	EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
HbA1c: Glikozilleenmiş hemoglobin HbA1c (HbA1c)	EKG: Elektrokardiyografi
ACE: Anjiyotensini dönüştürücü enzim	EPA: Eikosopantanoik Asit
ACEI: Anjiyotensini dönüştürücü enzim inhibitörü	GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus
ADA: Amerikan Diyabet Birliği ()	GEG: Günlük enerji gereksinimi
AKG: Açlık kan glukozu	GIK: Glukoz-insülin-potasyum
AKO: Albümin/kreatinin oranı	GFH: Glomerüler filtrasyon hızı
Anti-GAD: Anti-glutamik asit dekar boksilaz	tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikoru	GLP-1: Glukagona benzer Peptid-1 (glucagon like peptid-1)
Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz antikoru	GLP-1R agonistleri: Glukagona benzer peptid-1 reseptör agonistleri
APG: Açlık plazma glukozu	HDL-kolesterol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri	HHD: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
AV: Arteriyo-venöz	HNF-1β: Hepatosit nükleer faktör-1α
BAG: Bozulmuş açlık glukozu	HNF-1α: Hepatosit nükleer faktör-1β
BGT: Bozulmuş glukoz toleransı	HNF-4α: Hepatosit nükleer faktör-4α
BKİ: Beden kütle indeksi	HT: Hipertansiyon
CGMS: Cilt altı glukoz takip sensörü (Continuous glucose monitoring sensor)	IA2: Anti-tirozin fosfataz antikoru
DASH: Hipertansiyonu durdurmak için beslenme yaklaşımları	IAA: İnsülin otoantikoru (insülin autoantibody)
DHA: Dokosaheksaenoik Asit	ICA: Adacık hücresi sitoplazmik antikoru (islet cell antibody)
dk: Dakika	IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
DKA: Diyabetik ketoasidoz	
DKB: Diyastolik kan basıncı	
DM: Diabetes Mellitus	

IGF-1: İnsülin benzeri büyümeye faktörü-1 (Insulin like growth factor-1)	NeuroDI: Nörojenik diferansiyasyon 1
IPF-1: İnsülin promotör faktör-1	OAD: Oral antidiyabetik
IDF: İnsülin duyarlılık faktörü	OGTT: Oral glukoz tolerans testi
İM: Intramüsküler	PG: Plazma glukozu
İSH: İzole sistolik hipertansiyon	PKOS: Polikistik over sendromu
IV: İtravenöz	RAS: Renin-anjiyotensin sistemi
JNC-7: Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi Yedinci Yüksek Kan Basıncı Önleme, Değerlendirme, Tedavi Raporu (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)	SC: Cilt altı (subcutaneous)
KAH: Koroner arter hastalığı	1. st PG: 1. st plazma glukozu
KB: Kan basıncı	2. st PG: 2. st plazma glukozu
kcal: Kilokalori	3. st PG: 3. st plazma glukozu
KG: Kan glukoz	SMBG: Evde kan glukoz ölçümü (self monitoring of blood glucose)
KH: Karbonhidrat	SKB: Sistolik kan basıncı
KH/i: Karbonhidrat /insülin oranı	SSRI: Selektif serotonin gerilim inhibitörleri
KKB: Kalsiyum kanal blokerleri	st: saat
KŞ: Kan şekeri	SU: Sulfonilüre
KV: Kardiyovasküler	TBT: Tibbi beslenme tedavisi
KVH: Kardiyovasküler hastalık	TİD: Toplam insülin dozu (günlük)
LDL-kolesterol: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol	TKG: Tokluk kan glukozu
Mİ: Miyokard infarktüsü	TPPG: Tokluk pik prandial plazma glukozu
MODY1-6: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-6 (maturity onset Diabetes of the young 1-6)	UAE: Üriner albümin atılımı
MUS: Monounsatüre	WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

KAYNAKLAR

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Standards of medical care in Diabetes. *Diabetes Care* 2025 Jan; 1;48 (Supp 1): S27-S49. doi: 10.2337/dc25-5002.
 2. Melmed S, Polonsky K.S, Reed Larsen P, et Al. Disorders of Carbohydrate and Metabolism, Williams Texbook of Endocrinology, 2011, 12 th edition, 1371-1461, Elsevier Saunders, Philadelphia.
 3. Strati M, Moustaki M, Psaltopoulou T, et.al. Early onset type 2 diabetes mellitus:an update. *Endocrine*.2024 Sep;85(3):965-978. doi: 10.1007/s12020-024-03772
 4. Tinagero M.G, Malik V.S. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Sep;50(3):337-355. doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.013.
 5. Skyler J.S, Bakris G.L, Bonifacio E, et.al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017 Feb;66(2):241-255. doi: 10.2337/db16-0806.
 6. Wright J.J, Salem J, Johnson D.B, et. al. Increased Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):e150-e151. doi: 10.2337/dc18-1465
 7. Mei Z, Wang F, Bhosle A, et.al. Strain-specific gut microbial signatures in type 2 diabetes identified in a cross-cohort analysis of 8,117 metagenomes. *Nat Med*. 2024 Aug;30(8):2265-2276. doi: 10.1038/s41591-024-03067-7.
 8. IDF Diabetes Atlas 2021. 10th Edition.
 9. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2024
 10. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm- 2023 Update. *Endocrine Practice* 29 (2023) 305e340
 11. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48(Suppl. 1):S207-S238
 12. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23:1-87
 13. Goldberg RB, Stone NJ, Grundy SM. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:1673-1678
 14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188
 15. 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. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127-e248
 16. Erbach M, Freckmann G, Hinzmann R, Kulzer B, Ziegler R, Heinemann L, Schnell O.
-

- Interferences and Limitations in Blood Glucose Self-Testing: An Overview of the Current Knowledge. *J Diabetes Sci Technol.* 2016 Aug 22;10(5):1161-8. doi: 10.1177/1932296816641433. PMID: 27044519; PMCID: PMC5032951
17. Grecu Andrei, Costache George, Sandu Nicoleta, Matache Marius, Matache Mihaela. Interference Study of Glucose Level Measurements using Glucometers based on Glucose Oxidase. *Revue Roumaine de Chimie.* 2024, 69(10-12), 605-612. 10.33224/rrch.2024.6910-12.10
18. Muhammad Arslan, Umer Kazi, Abdul Rabb, Farah Saleem. Accuracy, interferences and their prevention in using portable Gluco-meters. *ISRA MEDICAL JOURNAL* | Volume 10-Issue 4| Jul-Aug 2018
19. Lin Y, McCrimmon RJ, Pearson ER. Exploring the potential role of C-peptide in type 2 diabetes management. *Diabet Med.* 2025 Jan 11:e15469. doi: 10.1111/dme.15469. Epub ahead of print. PMID: 39797595.
20. Ahmed S, Adnan H, Khawaja MA, Butler AE. Novel Micro-Ribonucleic Acid Biomarkers for Early Detection of Type 2 Diabetes Mellitus and Associated Complications-A Literature Review. *Int J Mol Sci.* 2025 Jan 17;26(2):753. doi: 10.3390/ijms26020753. PMID: 39859467; PMCID: PMC11765584.
21. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29:292.
22. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5090.
23. Seok H, Jung CH, Kim SW, et al. Clinical characteristics and insulin independence of Koreans with new-onset type 2 diabetes presenting with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29:507.
24. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 3. Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48(Suppl. 1):S50-S58
25. Ingrosso 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.
26. Jacobsen LM, Haller MJ, Schatz DA, et al. Understanding pre-type 1 diabetes: the key to prevention. *Front Endocrinol (Luzanne)* 2018;9:70.
27. 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.
28. 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
29. Majety P, Orquera F, Edem D, et al. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol* 2023; 14: 1118848.

KAYNAKLAR

30. Mameli C, Triolo T, Chiarelli F, et al. Lessons and gaps in the prediction and prevention of type 1 diabetes. *Pharmacological Research* 2023;193:106792.
31. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report. 2024. Accessed 27 January 2025. Available from <https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.htm>
32. 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.
33. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study. *Diabetes Care* 2011;34:1749-1753
34. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm-2023 Update Samson, Susan L. et al. *Endocrine Practice*, Volume 29, Issue 5, 305-340Temd 2024
35. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD), Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Yaşlılarda Diyabet, 2024.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Schernthaner 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.
40. 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.
41. Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;174:108737
42. Scheen AJ, Bonnet F. Efficacy and safety profile of SGLT2 inhibitors in the elderly: how is the benefit/risk balance? *Diabetes etab* 2023; 49:101419
43. Coscelli C, Lostia S, Lunetta M, et al. Safety, efficacy, acceptability of a pre-filled insulin pen in diabetic patients over 60 years old. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:173-177
44. Sonmez A, Tasci I, Demirci I, Haymana C, Barcin C, Aydin H, Cetinkalp S, Ozturk FY, Gul K, Sabuncu T, Satman I, Bayram F; TEMD Study Group. A Cross-Sectional Study of Overtreatment and Deintensification of Antidiabetic and Antihypertensive Medications in Diabetes Mellitus: The TEMD Overtreatment Study. *Diabetes Ther*. 2020 May;11(5):1045-

1059. doi: 10.1007/s13300-020-00779-0. Epub 2020 Feb 22. PMID: 32088879; PMCID: PMC7193034.
45. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2020/10/KDIGO-2020-Diabetes-in-CKD-GL.pdf> (Accessed on November 20, 2020).
46. 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). *Endocr Pract* 2022;28:528-562
47. Castera L, Cusi K. Diabetes and cirrhosis: current concepts on diagnosis and management. *Hepatology* 2023;77:2128-2146
48. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:633-640
49. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-230
50. Gangopadhyay KK, Singh P. Consensus statement on dose modifications of antidiabetic agents in patients with hepatic impairment. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21:341-54.
51. Yen FS, Hsu CC, Wei JCC, Hou MC, Hwu CM. Selection and warning of evidence-based antidiabetic medications for patients with chronic liver disease. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:839456
52. 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)
53. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:121.
54. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54:1.
55. Jendle J, Grunberger G, Blevins T, et al. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32:776.
56. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000; 26 Suppl 4:73.
57. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17:365.
58. Wu Z, Liu J, Zhang D, et al. Expert consensus on the glycemic management of critically ill patients. *J Intensive Med.* 2022;2(3):131-145. Published 2022 Jul 8. doi:10.1016/j.jointm.2022.06.001
59. Cieslak J, Levin A, Beaulieu M. Chapter 215-Management of patients with diabetes in the intensive care unit. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, eds. *Critical Care Nephrology*. 3rd ed. Elsevier; 2019:1293-1296.e2. doi:10.1016/B978-0-323-44942-7.00215-6

KAYNAKLAR

60. Stapleton, R. D., & Patel, J. (2024, August 2). Glycemic control in critically ill adult and pediatric patients. In P. E. Parsons & A. G. Randolph (Section Eds), UpToDate. Retrieved January 19, 2025.
61. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449-461. doi:10.1056/NEJMoa052521
62. Chawla, R., Gangopadhyay, K. K., Lathia, T. B., Punyani, H., Kanungo, A., Sahoo, A. K., & Seshadri, K. G. (2022). Management of hyperglycemia in critical care. *Journal of Diabetology*, 13(1), 33-42. https://doi.org/10.4103/jod.jod_69_21
63. Gunst J, Umpierrez GE, Van den Berghe G. Managing blood glucose control in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2024;50(12):2171-2174. doi:10.1007/s00134-024-07687-y
64. Silva-Perez LJ, Benitez-Lopez MA, Varon J, Surani S. Management of critically ill patients with diabetes. *World J Diabetes.* 2017;8(3):89-96. doi:10.4239/wjdv8.i3.89
65. Krinsley JS, Maurer P, Holewinski S, et al. Glucose Control, Diabetes Status, and Mortality in Critically Ill Patients: The Continuum From Intensive Care Unit Admission to Hospital Discharge [published correction appears in Mayo Clin Proc. 2019 Jun;94(6):1121. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.04.020]. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1019-1029. doi:10.1016/j.mayocp.2017.04.015
66. Boord JB, Gruber AL, Christman JW, Powers AC. Practical management of diabetes in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 1):1763-1767. doi:10.1164/ajrccm.164.10.2103068
67. Sun MT, Li IC, Lin WS, Lin GM. Pros and cons of continuous glucose monitoring in the intensive care unit. *World J Clin Cases.* 2021 Oct 16;9(29):8666-8670. doi: 10.12998/wjcc.v9.i29.8666. PMID: 34734045; PMCID: PMC8546806.
68. Ellahham S. Insulin therapy in critically ill patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2010 Dec 1;6:1089-101. doi: 10.2147/VHRM.S14203. PMID: 21191429; PMCID: PMC3004512.
69. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care.* 2007;30(4):1005-1011. doi:10.2337/dc06-1964
70. Clain J, Ramar K, Surani SR. Glucose control in critical care. *World J Diabetes.* 2015 Aug 10;6(9):1082-91. doi: 10.4239/wjdv6.i91082. PMID: 26265994; PMCID: PMC4530321.
71. Defante MLR, Mendes BX, de Souza MM, et al. Tight Versus Liberal Blood Glucose Control in Patients With Diabetes in the ICU: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med.* 2024;39(12):1250-1255. doi:10.1177/08850666241255671
72. Honarmand K, Sirimatuross M, Hirshberg EL, et al. Society of Critical Care Medicine Guidelines on Glycemic Control for Critically Ill Children and Adults 2024. *Crit Care Med.* 2024;52(4):e161-e181. doi:10.1097/CCM.0000000000000006.
73. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(3):174-188. doi:10.1016/S2213-8587(20)30381-8
74. Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Adult Patients in Non-Critical Care Settings: An Endocrine Society Clinical

- Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(8):2101-2128. doi:10.1210/clinem/dgac278
75. Inzucchi SE. Management of diabetes mellitus in hospitalized patients. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. Updated December 2024. Accessed January 19, 2025.
 76. Kodner C, Anderson L, Pohlgeers K. Glucose Management in Hospitalized Patients. *Am Fam Physician.* 2017;96(10):648-654.
 77. Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of Inpatient Hyperglycemia and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care.* 2017;40(4):509-517. doi:10.2337/dc16-0989
 78. Smiley D, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1212:1-11. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05805.x
 79. Magaji, Vasudev, and Jann M. Johnston. "Inpatient management of hyperglycemia and diabetes." *Clinical Diabetes* 29(1) (2011): 3-9.
 80. Drincic AT, Akkireddy P, Knezevich JT. Common Models Used for Inpatient Diabetes Management. *Curr Diab Rep.* 2018;18(3):10. Published 2018 Feb 14. doi:10.1007/s11892-018-0972-x
 81. Shi Q, Liu S, Fonseca VA, Thethi TK, Shi L. Effect of metformin on neurodegenerative disease among elderly adult US veterans with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open* 2019;9(7):16-18.
 82. Santiago JA, Karthikeyan M, Lackey M, Villavicencio D, Potashkin JA. Diabetes: a tipping point in neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med* 2023;29(12):1029-1044
 83. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7(3):263-269.
 84. Michailidis M, Tata DA, Moraitou D, et al. Antidiabetic Drugs in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 2022;23(9):4641.
 85. Huang J, Huang N, Cui D, Shi J, Qiu Y. Clinical antidiabetic medication used in Alzheimer's disease: From basic discovery to therapeutics development. *Front Aging Neurosci* 2023;15
 86. Cheng D, Yang S, Zhao X, Wang G. The Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1 RA) in Diabetes-Related Neurodegenerative Diseases. *Drug Des Devel Ther* 2022;16:665-684.
 87. Ogilvie AC, Gonzalez-Alegre P, Schultz JL. Diabetes Mellitus Is Associated With an Earlier Age of Onset of Huntington's Disease. *Mov Disord* 2021;36(4):1033-1034.
 88. Zeng P, Wang T, Zheng J, Zhou X. Causal association of type 2 diabetes with amyotrophic lateral sclerosis: new evidence from Mendelian randomization using GWAS summary statistics. *BMC Med* 2019;17(1):225.
 89. Rosario V, Fabrizio D, Giancarlo L, Adriano C. The links between diabetes mellitus and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci* 2021;42:1377-1387.
 90. Vasta R, D'Ovidio F, Logroscino G, Chiò A. The links between diabetes mellitus and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci* 2021;42(4):1377-1387.

KAYNAKLAR

91. Salaudeen MA, Bello NN, Danraka NR, Ammani LM. Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones. *Biomolecules* 2024; 14(3), 305; <https://doi.org/10.3390/biom14030305>.
92. Y. Yao, C.Q. Jiang, G.L. Jia, G. Chen Diabetes mellitus and the risk of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A systematic review and meta-analysis of current evidence *J Int Med Res*, 44 (6) (2016), pp. 1141-1155.
93. B. Norrving, B. Kissela The global burden of stroke and need for a continuum of care *Neurology*, 80 (3 Suppl 2) (2013), pp. S5-S12
94. Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021;20:795-820.
95. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123.
96. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinci EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: a meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig* 2019;10:780-792.
97. Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 344(7861):e3564-e3564. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3564>
98. M. Janghorbani, F.B. Hu, W.C. Willett, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses Health Study *Diabetes Care*, 30 (7) (2007), pp. 1730-1735 [2] S. Hagg, L.M. Thorn, J. Pataala, et al. Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes *Diabetes Care*, 36 (12) (2013), pp. 4140-4146
99. D.S.H. Bell, E. Goncalves Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies *Diabetes Obes Metab*, 21 (2) (2019), pp. 210-217
100. P.M. Pullicino, M. Xuereb, J. Aquilina, M.R. Piedmonte Stroke following acute myocardial infarction in diabetics *J Intern Med*, 231 (3) (1992), pp. 287-293
101. L.C.A. Rutten-Jacobs, H.S. Markus Study UKY LSD vascular risk factor profiles differ between magnetic resonance imaging-defined subtypes of younger-onset lacunar stroke *Stroke*, 48 (9) (2017), pp. 2405-2411
102. D.S. Bell Treatment of diabetic hypertension *Diabetes Obes Metab*, 11 (5) (2009), pp. 433-444
103. 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.
104. A. Kagan, J.S. Popper, G.G. Rhoads Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The honolulu heart study *Stroke*, 11 (1) (1980), pp. 14-21
105. C.E. Dale, G. Fatemifar, T.M. Palmer, et al. Causal Associations of Adiposity and Body Fat Distribution With Coronary Heart Disease, Stroke Subtypes, and Type 2 Diabetes Mellitus: A Mendelian Randomization Analysis *Circulation*, 135 (24) (2017), pp. 2373-2388

106. Y. Shen, L. Shi, E. Nauman, et al. Inverse association between HDL (high-density lipoprotein) cholesterol and stroke risk among patients with type 2 diabetes mellitus Stroke, 50 (2) (2019), pp. 291-297.
107. D.S. Bell Stroke in the diabetic patient Diabetes Care, 17 (3) (1994), pp. 213-219
108. E. Sugawara, Y. Kudo, K. Johkura Hypoglycemic hemiplegia Brain Nerve, 69 (2) (2017), pp. 101-110
109. A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzen, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes N Engl J Med, 379 (7) (2018), pp. 633-644
110. G.C. Hu, S.F. Hsieh, Y.M. Chen, Y.N. Hu, C.L. Kang, K.L. Chien The prognostic roles of initial glucose level and functional outcomes in patients with ischemic stroke: difference between diabetic and nondiabetic patients Disabil Rehabil, 34 (1) (2012), pp. 34-39
111. A. Pandolfi, A. Giaccari, C. Cilli, et al. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat Acta Diabetol, 38 (2) (2001), pp. 71-76
112. E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P. Adams Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke, 44 (3) (2013), pp. 870-947.
113. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. Lancet 2012;379(9834):2352-2363. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60768-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60768-5).
114. Berge E, Whiteley W, Audebert H et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. Eur Stroke J 2021;6(1):I-LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>.
115. Bahadar GA, Shah ZA. Intracerebral hemorrhage and diabetes mellitus: blood-brain barrier disruption, pathophysiology and cognitive impairments. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2021;20(4):312-326. <https://doi.org/10.2174/1871527320666210223145112>.
116. Qureshi AI, Huang W, Lobanova I et al. Effect of moderate and severe persistent hyperglycemia on outcomes in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke 2022;53(4):1226-1234. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034928>.
117. W.J. Powers, A.A. Rabinstein, T. Ackerson, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association Stroke, 49 (3) (2018), pp. e46-e110
118. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2012;16(5):R203. <https://doi.org/10.1186/cc11812>.
119. Sacco S, Foschi M, Ornello R, De Santis F, Pofi R, Romoli M. Prevention and treatment of ischaemic and haemorrhagic stroke in people with diabetes mellitus: a focus on glucose control and comorbidities. Diabetologia 2024; 67:1192-1205 <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06146-z>.
120. H. Ogawa, M. Nakayama, T. Morimoto, et al. Low-dose aspirin for primary prevention

KAYNAKLAR

- of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial JAMA, 300 (18) (2008), pp. 2134-2141
121. Group ASC, L. Bowman, M. Mafham, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus N Engl J Med, 379 (16) (2018), pp. 1529-1539
122. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). Stroke 2007;38(3):865-873. <https://doi.org/10.1161/01.STR.00002 57974.06317.49>
123. J.S. Floyd, K.L. Wiggins, M. Christiansen, et al. Case-control study of oral glucose-lowering drugs in combination with long-acting insulin and the risks of incident myocardial infarction and incident stroke Pharmacoepidemiol Drug Saf, 25 (2) (2016), pp. 151-160
124. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2016;374(14):1321-1331.
125. Teo ZL, Tam Y-C, Yu M, et al. Global Prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045. Systematic review and meta-analysis. Ophthalmology 2021;128(11):1580-91
126. International Council of Ophthalmology, Guidelines for Diabetic Eye Care. ICO January 2017
127. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care. Standards of Care in Diabetes 2025. Diabetes Care 2025; 48(Suppl. 1): S252-65
128. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2000; 23(8): 1084-91
129. He F, Xia X, Wu X, 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: 457-66
130. Perais J, Agarwal R, Evans JR, Loveman E, Colquitt JL, Owens D, Hogg RE, Lawrenson JG, Takwoingi Y, Lois N. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. Cochrane Database of Syst Rev 2023; Issue2. Art No.: CD013775
131. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS Report Number 8. Ophthalmology 1991; 98(5 Suppl) 757-65
132. Ntentakis DP, Correa VSMC, Ntentaki AM, Delavogia E, Narimatsu T, Efstathiou NE, Vavvas DG. Effects of newer-generation anti-diabetics on diabetic retinopathy: a critical review. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2024;262(3):717-52
133. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1995;44:968-83
134. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of

- glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12
135. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, Hayward RA, Craven T, Coleman RL, Chalmers J, the Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:431-7
 136. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: a review. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21:454-66
 137. Akil H, Burgess J, Nevitt S, Harding SP, Alam U, Burgess P. Early worsening of retinopathy in type 1 and type 2 diabetes after rapid improvement in glycaemic control: a systematic review. *Diabetes Ther* 2022; 13:1-23
 138. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-86
 139. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. Data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008;31(11):2198-202
 140. Chen B, Shen C, Sun B. Current landscape and comprehensive management of glycemic variability in diabetic retinopathy. *J Transl Med* 2024;22:700. doi: 10.1186/s12967-024-05516-w
 141. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13
 142. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20
 143. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM, UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2024; 122(11):1631-40
 144. Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao S-H, Zhao W-J, Yan S-L, Wang Y-G. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(4): 263-74
 145. Diabetic retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 383-96
 146. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology* 1981; 88:583-600
 147. Zhao X-Y, Xia S, Chen Y-X. Antivascular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of

KAYNAKLAR

- randomized controlled trials. *Br J Ophthalmol* 2018; 102(8):1077-85
148. Cheema AA, Cheema HR. Diabetic macular edema management: a review of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapies. *Cureus* 2024; 16(1):e52676
149. Wang Z, Zhang N, Lin P, Xing Y, Yang N. Recent advances in the treatment and delivery system of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol* 2024;15:1347864
150. Mansour SE, Browning DJ, Wong K, Flynn Jr HV, Bhavsar AR. The evolving treatment of diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology* 2020; 14:643-78
151. Web Annex A. World Health Organization Model List of Essential Medicines-23rd List 2023. In: The selection and use of essential medicines: 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the selection and use of essential medicines, 24-28 April 2023. Geneva: World Health Organization 202
152. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): further expansion of this clinical entity? *Liver* 1999;19:263-264.
153. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79:1542-1556.
154. Riazi, K.; Azhari, H.; Charette, J.H.; Underwood, F.E.; King, J.A.; Afshar, E.E.; Swain, M.G.; Congly, S.E.; Kaplan, G.G.; Shaheen, A.-A. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022, 7, 851-861.
155. Ciardullo, S.; Carbone, M.; Invernizzi, P.; Perseghin, G. Impact of the new definition of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease on detection of significant liver fibrosis in US adolescents. *Hepatol. Commun.* 2022, 6, 2070-2078.
156. Younossi, Z.M.; Golabi, P.; de Avila, L.; Paik, J.M.; Srishord, M.; Fukui, N.; Qiu, Y.; Burns, L.; Afendy, A.; Nader, F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2019, 71, 793-801.
157. Lomonaco, R.; Leiva, E.G.; Bril, F.; Shrestha, S.; Mansour, L.; Budd, J.; Romero, J.P.; Schmidt, S.; Chang, K-L.; Samraj, G.; et al. Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. *Diabetes Care* 2021, 44, 399-406.
158. Abdelhameed F, Kitel C, Lagojda L, Dallaway A, Chatha KK, Chaggan SS, Dalamaga M, Kassi E, Kyrou I, Randeva HS. Non-invasive Scores and Serum Biomarkers for Fatty Liver in the Era of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Comprehensive Review From NAFLD to MAFLD and MASLD. *Current Obesity Reports* (2024) 13:510-531
159. Israelsen M, Francque S, Tsochatzis EA, Krag A. Steatotic liver disease. *Lancet* 2024; 404: 1761-78
160. Ciardullo S, Vergani M, Perseghin G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: Screening, Diagnosis, and Treatment. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 5597.
161. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, et al. Screening diabetic patients for

- non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut.* 2016;65(8):1359-68.
162. Chan WK, Petta S, Noureddin M, Goh GBB, Wai-Sun VW. Diagnosis and non-invasive assessment of MASLD in type 2 diabetes and obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;59(Suppl. 1):S23-S40
163. Phisalprapa P, Supakankunti S, Charatcharoenwitthaya P, Apisarnthanarak P, Charoensak A, Washirasaksiri C, et al. Cost-effectiveness analysis of ultrasonography screening for nonalcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome patients. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(17):e6585.
164. Noureddin M, Jones C, Alkhouri N, Gomez EV, Dieterich DT, Rinella ME, et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in persons with type 2 diabetes in the United States is cost-effective: a comprehensive cost-utility analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(5):1985-1987 e1984.
165. Choo BP, Goh GBB, Chia SY, Oh HC, Tan NC, Tan JYL, et al. Non-alcoholic fatty liver disease screening in type 2 diabetes mellitus: a cost-effectiveness and price threshold analysis. *Ann Acad Med Singapore.* 2022;51(11):686-94.
166. Yin, C.; Li, Z.; Xiang, Y.; Peng, H.; Yang, P.; Yuan, S.; Zhang, X.; Wu, Y.; Huang, M.; Li, J. Effect of Intermittent Fasting on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Nutr.* 2021, 8, 709683
167. Houttu, V.; Csader, S.; Nieuwdorp, M.; Holleboom, A.G.; Schwab, U. Dietary Interventions in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Nutr.* 2021, 8, 716783.
168. Haigh, L.; Kirk, C.; El Gendy, K.; Gallacher, J.; Errington, L.; Mathers, J.C.; Anstee, Q.M. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2022, 41, 1913-1931.
169. Cho, Y.; Hong, N.; Kim, KW; Cho, S.J.; Lee, M.; Lee, Y.H.; Lee, Y.H.; Kang, E.S.; Cha, B.S.; Lee, B.W. The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 1645.
170. Harris, L.; Hamilton, S.; Azevedo, L.B.; Olajide, J.; De Brún, C.; Waller, G.; Whittaker, V.; Sharp, T.; Lean, M.; Hankey, C.; et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: A systematic review and meta-analysis. *JBI Database Syst. Rev. Implement. Rep.* 2018, 16, 507-547.
171. Berzigotti, A.; Tsochatzis, E.; Boursier, J.; Castera, L.; Cazzagon, N.; Friedrich-Rust, M.; Petta, S.; Thiele, M. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis—2021 update. *J. Hepatol.* 2021, 75, 659-689.
172. Rinella, M.E.; Neuschwander-Tetri, B.A.; Siddiqui, M.S.; Abdelmalek, M.F.; Caldwell, S.; Barb, D.; Kleiner, D.E.; Loomba, R. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023, 77, 1797-1835.
173. Hernaez, R.; Lazo, M.; Bonekamp, S.; Kamel, I.; Brancati, FL; Guallar, E.; Clark, J.M.

- Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* 2011; 54, 1082-1090.
174. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. *Cell Metab* 2016;23:591-601.
175. Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcomer BR, Frisard MI, Anton S, et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, beta-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care* 2006;29:1337-44. <https://doi.org/10.2337/dc05-2565>.
176. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2156-63.
177. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78. e5; quiz e14-5
178. Shah K, Stufflebam A, Hilton TN, Sinacore DR, Klein S, Villareal DT. Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:2162-8.
179. Huttasch M, Roden M, Kahl S. Obesity and MASLD: Is weight loss the (only) key to treat metabolic liver disease? *Metabolism* 157 (2024) 155937
180. Ashtary-Larky D, Bagheri R, Abbasnezhad A, Tinsley GM, Alipour M, Wong A. Effects of gradual weight loss v. rapid weight loss on body composition and RMR: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2020;124:1121-32
181. Eslam, M.; Sarin, S.K.; Wong, VW-S.; Fan, J.-G.; Kawaguchi, T.; Ahn, S.H.; Zheng, M.-H.; Shih, G.; Yilmaz, Y.; Gani, R.; et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol. Int.* 2020, 14, 889-919.
182. Cusi, K.; Isaacs, S.; Barb, D.; Basu, R.; Caprio, S.; Garvey, W.T.; Kashyap, S.; Mechanick, J.I.; Mouzaki, M.; Nadolsky, K. 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). *Endocr. Pract.* 2022, 28, 528-562
183. El Sayed, N.A.; Aleppo, G.; Aroda, V.R.; Bannuru, R.R.; Brown, F.M.; Bruemmer, D.; Collins, B.S.; Cusi, K.; Hilliard, M.E.; Isaacs, D.; et al. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023, 46 (Suppl. S1), S49-S67.
184. Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2023:e3648.
185. Netten J.J., Raspovic A., Lavery L.A., Monteiro-Soares M., Rasmussen A., Sacco I.C.N., S.A.

- Bus. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; 36(1): 3270. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3270>
186. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, Embil JM, Lavery LA, Alhasan M, Oz O, Uçkay I, Urbančič-Rovan V, Xu ZR, Peters EJG. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024 Mar;40(3):e3687. doi: 10.1002/dmrr.3687. Epub 2023 Oct 1
187. Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Srisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, Jeffcoate W, Game F. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024 Mar;40(3):e3648. doi: 10.1002/dmrr.3648. Epub 2023 May 14. PMID: 37179483.
188. Lipsky, B. A., Aragón-Sánchez, J., Diggle, M., Embil, J., Kono, S., Lavery, L., & Urbancic-Rovan, V. (2015). IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 32 (Suppl 1). <https://doi.org/10.1002/dmrr.2699>
189. Phylo, N. H., Kavarthapu, V., & Edmonds, M. (2019). The orthopaedic contribution to modern diabetic foot care. *The Diabetic Foot Journal*, 22(2), 12-16.
190. Kılıçoğlu, Ö. İ., Demirel, M., & Aktaş, Ş. (2018). New trends in the orthopaedic management of diabetic foot. *EFORT Open Reviews*, 3(May), 269-277. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170073>
191. Shin, L., & Burns, P. R. (n.d.). Surgical management of neuropathic arthropathy (Charcot foot). UpToDate. Retrieved January 27, 2025
192. Roberts RHR, Davies-Jones GR, Brock J, Satheesh V, Robertson GA. Surgical management of the diabetic foot: The current evidence. *World J Orthop.* 2024 May 18;15(5):404-417. doi: 10.5312/wjov15.i5.404. PMID: 38835689; PMCID: PMC11145970.
193. Frykberg, R. G., et al. (2010). Surgical off-loading of the diabetic foot. *Journal of Vascular Surgery*, 52(3), 44S-585
194. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers: A Review. *JAMA.* 2023 Jul 3;330(1):62-75. doi: 10.1001/jama.2023.10578. PMID: 37395769; PMCID: PMC10723802.
195. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, Driver VR, Frykberg R, Carman TL, Marston W, Mills JL Sr, Murad MH. 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 Feb;63(2 Suppl):3S-21S. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.003. PMID: 26804367.
196. Stoberock K, Kaschwich M, Nicolay SS, et al. The interrelationship between diabetes mellitus and peripheral arterial disease. *Vasa.* 2021;50(5):323-330.
197. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* 2007;50(1):18-25.
198. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, et al. Risk factors for foot infections in individuals

- with diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(6):1288-1293.
199. Hao D, Hu C, Zhang T, et al. Contribution of infection and peripheral artery disease to severity of diabetic foot ulcers in Chinese patients. *Int J Clin Pract.* 2014; 68(9):1161-1164.
200. 192. Fitridge R, Chuter V, Mills J, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes mellitus and a foot ulcer. *J Vasc Surg.* 2023 Nov;78(5):1101-1131.
201. Chuter VH, Schaper N, Mills J, et al. A systematic review of the prognostic capacity of lower limb vascular bedside investigations for diabetes-related foot disease outcomes. *Diabetes Metab Res Rev* 2024 Mar;40(3):e3701.
202. Nicolaas CS, Jaap JN, Jan A, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Metab Res Rev* 2024 Mar;40(3):e3657
203. Georgakarakos E, Papanas N, Papadaki E, et al. Endovascular treatment of critical ischemia in the diabetic foot: new thresholds, new anatomies. *Angiology* 2013;64(8):583-591
204. Suzuki K, Iida O, Yamauchi Y, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Critical Limb Ischemia With Below the Knee Disease: Japan Below-the-Knee Artery Treatment Subanalysis. *Angiology* 2020 May;71(5):444-451
205. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020, 36, e3279.
206. Paraskevas KI, Baker DM, Pompella A, et al. Does diabetes mellitus play a role in restenosis and patency rates following lower extremity peripheral arterial revascularisation? A critical overview. *Ann. Vasc. Surg.* 2008, 22, 81-91.
207. American Diabetes Association Professional Practice Committee. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care.* 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S252-S265
208. Frykberg RG, Franks PJ, Edmonds M, et al.; TWO2 Study Group. A multinational, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of cyclical topical wound oxygen (TWO2) therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: the TWO2 study. *Diabetes Care* 2020;43:616-624
209. Boulton AJM, Armstrong DG, LoEndahl M, et al. New Evidence-Based Therapies for Complex Diabetic Foot Wounds. Arlington, VA, American Diabetes Association, 2022
210. Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A, 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
211. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. 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

212. 203. Sethi A, Khambhayta Y, Vas P. Topical oxygen therapy for healing diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *Health Sci Rev* 2022;3:100028
213. Santema KTB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJW, et al.; DAMO2CLES Study Group. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower-extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMO2CLES multicenter randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41:112-119
214. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu ve TBD Genel Sağlık Ağız-Diş Sağlığı İş Birliği Geliştirme Komisyonu. Diyabet Diş hekimi Klinik Rehberi 2015. İstanbul. Pasifik Reklam
215. Kocher T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol 2000*. 2018; 78: 59-97
216. Kaya Şimşek O, Koyuncuoğlu CZ. Diabetes mellitus ve periodontal hastalıklar. Işık AG, editör. Sistemik Durum ve Periodontal Hastalık İlişkileri. Türkiye Klinikleri; 2024. p.27-33.
217. Martin ET, Kaye KS, Knott C et al. Diabetes and risk of surgical site infection: a systematic review and metaanalysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37: 88e99
218. Carina P Himes, MD; Ravindra Ganesh MBBS, MD; Elizabeth C. Wight, et al. Perioperative Evaluation and Management of Endocrine Disorders. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(12):2760-2774
219. Van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, et al. Effect of A1C and glucose on postoperative mortality in noncardiac and cardiac surgeries. *Diabetes Care*. 2018;41(4):782-788.
220. Shohat N, Tarabichi M, Tischler EH, et al. Serum fructosamine: a simple and inexpensive test for assessing preoperative glycemic control. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(22):1900-1907.
221. Davis GM, Spanakis EK, Migdal AL, et al. Accuracy of Dexcom G6Continuous Glucose Monitoring in Non-Critically Ill HospitalizedPatients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2021
222. Schierenbeck F, Franco-Cereceda A, Liska J. Accuracy of 2 Different Continuous Glucose Monitoring Systems in Patients UndergoingCardiac Surgery. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Jan;11(1):108-116.
223. Perez-Guzman MC, Duggan E, Gibanica S, et al. Continuous GlucoseMonitoring in the Operating Room and Cardiac Intensive Care Unit. *Diabetes Care*. 2021 Mar;44(3):e50-e52)
224. Sreedharan R, Abdelmalak B. Diabetes Mellitus: Preoperative Concernsand Evaluation. *Anesthesiol Clin*. 2018 Dec;36(4):581-597)
225. American Society of Anesthesiologists Consensus-Based Guidance on Preoperative Management of Patients (Adults and Children) on Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists. American Society of Anesthesiologists. June 29, 2023.
226. Ayman G, Dhatriya K, Dhesi J et al. guideline for Perioperative Care for People with Diabetes Mellitus Undergoing Elective and EmergencySurgery. Centre for Perioperative Care; 2021.

KAYNAKLAR

227. Alexandra Chirila, Mary E Nguyen, Jill Timmorth, et al. Preparing for Colonoscopy in People with Diabetes: A Review with Suggestions for Clinical PracticeJ Can Assoc Gastroenterol. 2022 Dec 30;6(1):26-36. doi: 10.1093/jcag/gwac035
228. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et all. Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis. 2019 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
229. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, et al. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. Clin Infect Dis 2009; 48:1743.
230. Harril WC, Stewart MG, Lee AG, Cernoch P. Chronic rhinocerebral mucormycosis. Laryngoscope 1996; 106:1292.
231. de Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. BMC Infect Dis 2002; 2:1.
232. Hodgson KA, Morris JL, Feterl ML, et al. Altered macrophage function is associated with severe *Burkholderia pseudomallei* infection in a murine model of type 2 diabetes. Microbes Infect 2011; 13:1177.
233. Ozer A, Altuntas CZ, Izgi K, et al. Advanced glycation end products facilitate bacterial adherence in urinary tract infection in diabetic mice. Pathog Dis 2015; 73.
234. Bergenstal RM, et al. Automated insulin delivery systems: State of the art and future prospects. Diabetes Technol Ther. 2024.
235. Phillip M, et al. Diabetes and technology: Innovations and challenges. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023.
236. 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
237. Ward C, Odorico JS, Rickels MR, et al. International Survey of Clinical Monitoring Practices in Pancreas and Islet Transplantation. Transplantation 2022; 106:1647.
238. Isenberg JS, Kandeel F. Can Islet Transplantation Possibly Reduce Mortality in Type 1 Diabetes. Cell Transplant. 2025 Jan-Dec;34:9636897241312801. doi: 10.1177/09636897241312801
239. Abou Zaki, R., El-Osta, A. Advancing type 1 diabetes therapy: autologous islet transplant breakthrough. Sig Transduct Target Ther 9, 366 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02090-x>
240. Shapiro, A. M. J., & Pokrywczynska, M. (2020). Clinical results after pancreatic islet transplantation. Nature Reviews Endocrinology, 16(12), 643-655.
241. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2024, Volume 12, Issue 11, 775, doi: 10.1016/S2213-8587(24)00314-0



TÜRKİYE DİYABET VAKFI



TÜRKİYE DİYABET AKADEMİSİ YAYINLARI