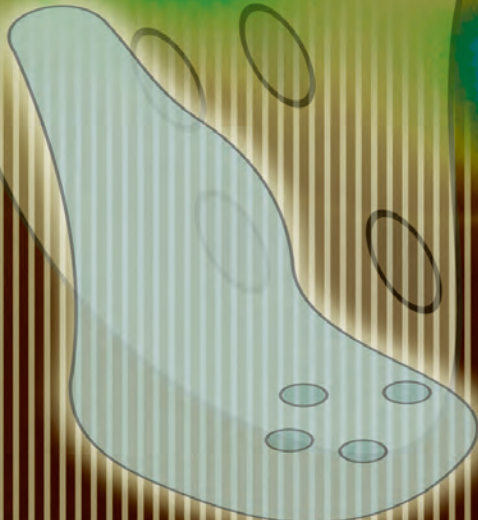




Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU





TEMDS DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU

TEMDS Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu tarafından hazırlanmıştır.

Mayıs 2014 / ANKARA

DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

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

ISBN: 978-605-4011-16-2



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

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



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

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

Ziya Gökalp Cad. 30/31
Kızılay 06420, Ankara
Tel. (0312) 431 3062
Faks (0312) 431 3602

Baskı

Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.
Matbaacılar sitesi 560 Sk. No:27
Yenimahalle, Ankara
Tel. (0312) 395 21 28

Baskı Tarihi: Mayıs 2014



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

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

Değerli Meslektaşlarım,

Kanıtı dayalı tanı ve tedavi rehberlerinin ana amacı hekimlerin klinik uygulamaları sırasında, sürekli değişen güncel bilgiler ışığında, doğru karar vermelerini sağlayarak tıbbi hataları en az düzeye indirmek ve maliyetlerin gereksiz artışını önlemektir. Güncellenen veriler, bazen çelişkili sonuçlar doğurabilir ve o konudaki literatürü çok yakından izleyemeyen hekimlerde bazı tereddütlere yol açabilir. TEMD tarafından hazırlanan endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları rehberleri, tanı ve tedavi için kanıtı dayalı ve ülke verilerini de göz önünde bulunduran yol haritaları oluşturarak bu tür çelişiklere de bir cevap verebilme hedefini gütmektedir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Çalışma Grupları üyelerinin özverili çalışmaları ile hazırlanan rehberlerin literatürdeki değişiklikleri izleyerek gerektiğinde yenilenmesi planlanmaktadır. Bu rehberler, gıda ve ilaç endüstrisinden doğrudan destek alınmaksızın, derneğimiz tarafından basılmakta ve herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

‘TEM-Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2013’ün üyelerimize ve tüm meslektaşlarımıza yararlı olması dileği ile, başta Prof. Dr. İlhan SATMAN olmak üzere, yazım komitesine ve katkıda bulunan tüm arkadaşlarımıza şükranlarımı sunarım.

Saygılarımla,

Prof. Dr. A. Sadi GÜNDOĞDU
TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ
YÖNETİM KURULU BAŞKANI

Saygıdeğer Meslektaşlarımız ve Değerli Okuyucularımız,

‘Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2013’ kitapçığı ile altıncı kez size ulaşmanın mutluluğu, heyecanı ve onurunu yaşıyoruz.

‘TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu’, sayıları giderek artan meslektaşlarımızın katkıları ile güncel dünya kılavuzları rehberliğinde ve ülkemizin gerçekleri göz önüne alınarak hazırlanmaktadır. İki yılda bir kanıta dayalı çalışmaların ışığında yenilenen bilgilerin aktarıldığı ve her kesimden meslektaşımızın başucu kitabı olarak yararlandığı kılavuzumuz, artık ‘Ulusal Tanı, Tedavi ve İzlem Rehberi’ halini almıştır. Bu anlayış doğrultusunda 2013 kılavuzumuz yeni bilgilerle desteklenerek güncellenmiş ve ulusal kongremizde sizlere sunulmuştur.

Bir kılavuz oluşturma ve bunu yaygın olarak kullanılabilir bir başvuru rehberi durumuna getirebilme, üstelik altıncı kez okuyucuyla buluşturabilme, takdir edileceği gibi büyük bir sorumluluktur. Bu sorumluluğu taşıyabilme cesaretimiz TEMĐ 2005-2006 Yönetim Kurulu kararı doğrultusunda başlamıştır.

Daha öncekilerde olduğu gibi, altıncı baskısında da; kılavuzun üyelerimizin katkısıyla desteklenmiş olması, güncel dünya kılavuzlarının rehberliğinde hazırlanması, benimsenmesi ve yaygın olarak kullanılıyor olması ülkemizde bir ortak görüş birliği olduğunun kanıtıdır. Ayrıca; kılavuza ‘TEMĐ Önerileri’ başlığı altında, ülkemiz gerçekleri doğrultusunda önerilerin eklenmesi, okuyucuya ayrıcalık sağlamakla kalmayıp kullanım kolaylığı da getirmiştir. Bu kullanım kolaylığı aynı zamanda birden çok bilim alanındaki kullanıcılara da yönelik olarak düşünülmüştür.

Kılavuzun altıncı baskısında basit ve kolay anlaşılır olmak dışında, kullanıcıların karşılaştıkları sorunlara kolayca yanıt bulmaları hedeflenmiştir. Konular aktarılırken, kanıta dayalı gerçekler dikkate alınmış ve bilgiler desteklenmiştir. Kaynaklara daha ayrıntılı yer verilmiştir. Bu baskıda özellikle ‘Diyabet Tanı Yöntemleri, Anti-Hiperglisemik İlaçlar, Tip 2 Diyabet Tedavi Algoritması, Diyabetik Ayak Ülserleri ve Diyabette Akut Komplikasyonlar’ konularında yeni bilgiler ve değişen bakış açıları doğrultusunda güncellemeler yapılmıştır.

Sağlık hizmeti üreticileriyle, sağlık hizmeti alanların ortak hedefi, öncelikle sorunların giderilmesi ve hastalığın ortadan kaldırılmasıdır. Ancak, günümüzde sağlıklı olma ve sağlıklı kalma bilinci oluşturma, toplumu bilgilendirerek hastalıkların oluşmasını ve yaygınlaşmasını önleme yoluyla sağlık giderlerinin azaltılması, tedavi edici anlayışın önüne geçmiştir. Kılavuzun hazırlanması sırasında bu konu önemle göz önünde bulundurulmuştur. Yine de eksiklik ve kusurlar bulunması kaçınılmazdır. Her zaman ifade ettiğimiz gibi, ‘mükemmel iyunin düşmanıdır’ anlayışımızla ve sizlerin hoşgörüsü rehberliğinde ‘İYİ’yi yapmaya özen gösterdik. İyi ve yararlı olan herşey derneğimize ve üyelerimize, eksiklikler editörlere aittir.

Eleştiri ve katkılarınızın eserin yeni basımlarında önemli yol göstericimiz olacağını yineleyerek, en çok yararlandığınız eser olması dileklerimizle saygılarımızı sunarız.

TEMĐ DİYABET KILAVUZU YAZIM KOMİTESİ
TEMĐ DİABETES MELLİTUS ÇALIŞMA VE EĞİTİM GRUBU ADINA

YAZIM KOMİTESİ

Prof. Dr. İlhan SATMAN, Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU,
Prof. Dr. Candeğer YILMAZ, Prof. Dr. Sema AKALIN, Doç. Dr. Serpil SALMAN ve
‘TEMĐ Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu’

KILAVUZUN HAZIRLANMASINDA KATKIDA BULUNAN MESLEKTAŞLARIMIZ

Uz. Dr. Fettah ACIBUCU	Uz. Dr. Fikret DEMİR	Uz. Dr. Bekir KESKİNKILIÇ
Prof. Dr. Güngör AKÇAY	Uz. Dr. Ferhat DENİZ	Prof. Dr. Mustafa KUTLU
Doç. Dr. Müjde AKTÜRK	Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ	Uz. Dr. Meral MERT
Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ	Prof. Dr. Nevin DİNÇÇAĞ	Uz. Dr. Türkan METE
Doç. Dr. Yalçın ARAL	Uz. Dr. Hatice Karaköse DOĞAN	Doç. Dr. Aslı NAR
Prof. Dr. Mustafa ARAZ	Uz. Dr. Sema Çiftçi DOĞANŞEN	Prof. Dr. Zeynep OŞAR SİVA
Prof. Dr. Metin ARSLAN	Prof. Dr. Hatice Sebila DÖKMETaş	Doç. Dyt. Emel ÖZER
Uz. Dr. Mehmet AŞIK	Prof. Dr. Belgin EFE	Doç. Dr. Gökhan ÖZİŞİK
Uz. Dr. Hayati AYAKTA	Uz. Dr. Gülşah ELBÜKEN	Doç. Dr. Mesut ÖZKAYA
Doç. Dr. Yusuf AYDIN	Prof. Dr. Tomris ERBAŞ	Uz. Dr. Mine ÖZTÜRK
Prof. Dr. Göksun AYVAZ	Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN	Uz. Dr. Ufuk ÖZÜĞÜZ
Prof. Dr. Ömer AZAL	Prof. Dr. Cihangir EREM	Prof. Dr. Mücahit ÖZYAZAR
Prof. Dr. Selim BADUR	Prof. Dr. Canan ERSOY	Doç. Dr. Fulden SARAÇ
Prof. Dr. Nazif BAĞRIACIK	Prof. Dr. Halil Önder ERSÖZ	Uz. Dr. Özlem Soyluk
Prof. Dr. Mithat BAHÇECİ	Prof. Dr. Sibel ERTEK	SELÇUKBİRİCİK
Prof. Dr. Mustafa Kemal BALCI	Doç. Dr. Melek Eda ERTÖRER	Uz. Dr. Hadi SELİMOĞLU
Prof. Dr. Nilgün BAŞKAL	Prof. Dr. Erdinç ERTÜRK	Prof. Dr. Murat SERT
Doç. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU	Prof. Dr. Olcay GEDİK	Doç. Dr. Yusuf Alper SÖNMEZ
Prof. Dr. Fahri BAYRAM	Doç. Dr. Cumali GÖKÇE	Prof. Dr. Numan TAMER
Doç. Dr. Dilek BERKER	Prof. Dr. Mustafa Sait GÖNEN	Prof. Dr. Refik TANAKOL
Prof. Dr. Erol BOLU	Uz. Dr. Nurdan GÜL	Prof. Dr. Tamer TETİKER
Doç. Dr. Selçuk CAN	Prof. Dr. Serdar GÜLER	Doç. Dr. Melek TEZCAN
Uz. Dr. Bülent CANBAZ	Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ	Doç. Dr. Füsun Baloş TÖRÜNER
Prof. Dr. Zeynep CANTÜRK	Prof. Dr. Sadi GÜNDOĞDU	Prof. Dr. Armağan TUĞRUL
Doç. Dr. Mustafa CESUR	Prof. Dr. Engin GÜNEY	Prof. Dr. Ercan TUNCEL
Doç. Dr. Erman ÇAKAL	Uz. Dr. Kağan GÜNGÖR	Dr. Fulya TÜRKER
Prof. Dr. Bekir ÇAKIR	Prof. Dr. Alper GÜRLEK	Prof. Dr. Neslihan Başçıl
Uz. Dr. İlkey ÇAKIR	Uz. Dr. Leyla IRAK	TÜTÜNCÜ
Prof. Dr. Nuri ÇAKIR	Uz. Dr. Serhat IŞIK	Uz. Dr. Yasemin TÜTÜNCÜ
Diy. Hemş. Dr. Selda ÇELİK	Dyt. Uz. Cemile Çakmakçı İDİZ	Uz. Dr. Mehmet Ali UÇAR
Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN	Prof. Dr. Hasan İLKOVA	Doç. Dr. Kubilay UKİNCİ
Doç. Dr. Şevki ÇETİNKALP	Prof. Dr. Taylan KABALAK	Prof. Dr. Ali Rıza UYSAL
Uz. Dr. Sema ÇİFTÇİ	Prof. Dr. Hakkı KAHRAMAN	Doç. Dr. Gökhan ÜÇKAYA
Prof. Dr. Ramis ÇOLAK	Y. Doç. Dr. Züleyha Cihan KARACA	Uz. Dr. Ayşe Kubat ÜZÜM
Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI	Prof. Dr. Ayhan KARAKOÇ	Uz. Dr. Gülşah Yenidünya YALIN
Prof. Dr. Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ	Prof. Dr. Kubilay KARŞIDAĞ	Doç. Dr. Dilek YAZICI
Uz. Dr. Cavit ÇULHA	Prof. Dr. Fahrettin KELEŞTİMUR	Prof. Dr. İlhan YETKİN
Doç. Dr. Selçuk DAĞDELEN		Doç. Dr. Murat YILMAZ
Prof. Dr. Taner DAMCI		Prof. Dr. Volkan YUMUK

*Soyadı sırasına göre alfabetik dizin yapılmıştır.

Not: Bu kılavuzda yer alan ‘Diyanette Tıbbi Beslenme Tedavisi’ bölümü Doç. Dyt. Emel Özer’in önderliğinde, ‘Diyanet Diyetisyenliği Derneği’ tarafından hazırlanmıştır.

YAZARLARIN ÇIKAR ÇATIŞMASI

‘TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2013’ Yazım Komitesi’ndeki yazarlar, bu kılavuzun hazırlanması, yazılması ve basılması sırasında herhangi bir firma veya grup ile herhangi bir ticari çıkar çatışması içinde bulunmamışlardır.

TEMĐ DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU-2013'DEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ

Bu yıl kılavuzumuzun yenilenmesi aşamasında genel olarak TEMĐ üyelerinden ve 'Diyabet Çalışma ve Eğitim Grubu' üyelerinden bizlere ulaştırılan öneriler doğrultusunda 'TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nda geniş değişiklikler yapılmıştır. Yapılan değişiklikler aşağıda özetlenmiştir:

- Her konunun sonunda 'TEMĐ Önerileri' başlığı altında verilen pratik ve net öneriler güncellenmiştir. Öneriler dayandıkları çalışmalara göre, kanıta dayalı olarak sınıflanmış ve derecelendirilmiştir. Çalışmalara ilişkin kaynaklar, kullanım sırasına göre numaralandırılarak önerilerin sonuna eklenmiştir. Kanıta dayalı tıp bulgularının sınıflandırılma ve derecelendirme kriterleri Tablo-I ve Tablo-II'de görülmektedir.
- 'Diyabet Tanı Yöntemleri' konusunda HbA1c (A1C)'nin giderek daha çok kabul gören bir tanı yöntemi olarak benimsendiği belirtilmiş ve bu testin güvenilir bir yöntem olarak kullanılabilmesi için ulusal standardizasyon çalışmalarına hız verilmesi gereği üzerinde durulmuştur.
- 'Gestasyonel Diabetes Mellitus Tarama ve Tanı Testleri' konusunda yeni sunulan tek aşamalı tanı testi ile geleneksel iki aşamalı tanı testleri karşılaştırılarak bu konuda ulusal bir strateji oluşturulabilmesi için birkaç yıl boyunca iki yöntemin birlikte değerlendirilmesi ve her bir tanı yöntemine göre tanı alan anne ve bebeklerin izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Şimdilik, 50 g glukozlu ön tarama testini takiben 75 g glukozlu OGTT ile iki aşamalı tanı testinin uygulanması önerilmiştir.
- 'Glisemik Kontrol, Kan Basıncı ve Lipid Hedefleri' ve 'Tip 2 Diyabet Tedavi Algoritması' konuları, son 5 yıl içinde yayınlanan yeni çalışmaların sonuçları ile birlikte; yine son birkaç yıl içinde IDF, EASD/ADA, Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği, Amerikan Endokrin Cemiyeti, Joslin Diyabet Merkezi, Amerikan Hekimler Birliği, Amerikan NIH, Kanada Diyabet Derneği, İngiltere NICE, Uluslararası Diyabet Merkezi, Almanya Diyabet Derneği, Finlandiya Diyabet Derneği, İtalya Diyabet Federasyonu ve Avustralya Diyabet Derneği tarafından yayınlanan kılavuzlar gözden geçirilerek güncellenmiştir. Bireysel glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesi ve tedavi yönteminin seçilmesi konusunda hastanın yaşı, yaşam survisi, yaşam tarzı, alışkanlıkları, sosyal ve mali kaynakları ve tedavi beklentisi ile birlikte diyabetin süresi, daha önceki glisemik kontrol derecesi, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları, eşlik eden sağlık sorunları ve kullandığı ilaçlar gibi bireysel farklılıkların göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır.
- 'Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi', 'Anti-hiperglisemik İlaçlar', 'İnsülinler', 'İnsülin Pompası', 'Diyabetik Ayak Ülserleri', 'Diyabetik Akut Komplikasyonlar', 'Diyabetlide Aşı Uygulamaları' ve 'Diyabetin Önlenmesi' konuları, yayınlanan yeni çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda güncellenmiştir.

KANITA DAYALI TIP BİLGİLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

TABLO I: Yayınlanmış çalışmaların kanıta-dayalı tıp düzeylerini belirleyen kriterler

Düzyey	Kriterler
Tanı çalışmaları	
Düzyey 1	- a). Test sonuçlarının -tanısal standart ya da altın standart sonuçları bilinmeksizin- bağımsız olarak yorumlanmış olması - b). Tanısal standardın -test sonuçları bilinmeksizin- bağımsız olarak yorumlanmış olması - c). Hastalık açısından kuşkulu (ancak bilinen hastalığı olmayan) kişilerin seçilmiş olması - d). Hem test standardının hem de tanısal standardın tekrarlanabilir şekilde tanımlanmış olması - e). Çalışmaya en az 50 hasta ve 50 kontrol bireyin alınmış olması
Düzyey 2	Düzyey 1'in 4 kriterinin karşılanmış olması
Düzyey 3	Düzyey 1'in 3 kriterinin karşılanmış olması
Düzyey 4	Düzyey 1'in 1 veya 2 kriterinin karşılanmış olması
Tedavi ve önleme (prevansiyon) çalışmaları	
Düzyey 1A	Yüksek kalitede randomize-kontrollü çalışmaların meta-analizi veya sistematik gözden geçirme çalışmaları - a). Kanıtların kapsamlı şekilde araştırılmış olması - b). Yazarların inceleme kapsamına alacakları makale seçiminde ön yargılı olmaktan kaçınmış olması - c). Yazarların her makaleyi geçerliliği açısından değerlendirmiş olması - d). Verilerle ve uygun analizlerle desteklenmiş kesin sonuç bildirilmesi VEYA Araştırmacıları tarafından ortaya atılmış soruyu cevaplayacak güçte ve uygun şekilde tasarlanmış randomize-kontrollü çalışmalar - a). Hastaların tedavi gruplarına rastgele olarak dağıtılmış olması - b). İzlem sürecinin en azından %80 oranında tamamlanmış olması - c). Hastalar ve araştırmacıların verilen tedavi ajanına kör tutulmuş olması⁽¹⁾ - d). Hastaların dahil edildikleri tedavi grubunda analiz edilmiş olması - e). Örnek boyutunun çalışmadan beklenen sonucu tayin edecek ölçüde büyük tutulması
Düzyey 1B	Randomize olmayan klinik çalışmalar veya sonuçları tartışma götürmeyen (kesin) kohort çalışmaları
Düzyey 2	Düzyey 1 kriterlerini karşılamayan randomize-kontrollü çalışmalar veya sistematik gözden geçirmeye dayalı çalışmalar
Düzyey 3	Randomize olmayan klinik çalışmalar veya kohort çalışmaları
Düzyey 4	Diğer çalışmalar
Prognoz çalışmaları	
Düzyey 1	- a). Çıkar durumu olan, fakat çıkardan kaynaklanmış sonuçları (çıktıları) bulunmayan hasta kohortunun alınmış olması - b). Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterlerinin tekrarlanabilir olması - c). Katılımcıların en az %80'inin izlenmiş olması - d). Konu dışı (şaşırtıcı) prognostik faktörler için istatistiksel ayarlamaların yapılmış olması - e). Sonuç parametrelerinin tekrarlanabilir şekilde tanımlanmış olması
Düzyey 2	a) Şıkkındaki kriter ile birlikte, diğer 4 kriterden 3'ünün karşılanmış olması
Düzyey 3	a) Şıkkındaki kriter ile birlikte, diğer kriterlerden 2'sinin karşılanmış olması
Düzyey 4	a) Şıkkındaki kriter ile birlikte, diğer kriterlerden 1'inin karşılanmış olması

⁽¹⁾Katılımcıların çalışma ajanına kör tutulmasının pratik olarak mümkün bulunmadığı durumlarda (örneğin yoğun ve konvansiyonel insülin tedavilerinin karşılaştırılması) çalışmayı değerlendiren ve sonuçları hükme bağlayan kişilerin (çalışma ajanına) kör olması yeterli kabul edilmektedir.

TABLO II: Klinik pratikte tavsiye edilen önerilerin sınıflandırılma kriterleri

Sınıf	Kriterler
Sınıf A	En iyi kanıtı Düzey 1 çalışmaya dayanan öneriler
Sınıf B	En iyi kanıtı Düzey 2 çalışmaya dayanan öneriler
Sınıf C	En iyi kanıtı Düzey 3 çalışmaya dayanan öneriler
Sınıf D	En iyi kanıtı Düzey 4 çalışmaya veya ortak görüşlere dayanan öneriler

İÇİNDEKİLER

1. GLİSEMİK BOZUKLUKLARDA TANI, SINIFLAMA VE TEDAVİ	15
1.1. TANIM	15
1.2. TANI VE SINIFLAMA	15
1.3. TİP 1 DİABETES MELLİTUS	22
1.4. TİP 2 DİABETES MELLİTUS	23
1.5. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS (GDM)	24
1.6. TARAMA ENDİKASYONLARI VE TANI TESTLERİ	24
2. DİYABETLİ HASTALARDA STANDART BAKIM İLKELERİ	31
2.1. ANAMNEZ	32
2.2. FİZİK MUAYENE	32
2.3. KONSÜLTASYONLAR	33
2.4. LABORATUVAR İNCELEMELERİ VE RUTİN İZLEM	33
2.5. KOMPLİKASYONLAR	36
2.6. EĞİTİM	38
3. DİYABETLİ HASTALARDA HASTANEYE YATIRILMA İLKELERİ	41
3.1. AKUT METABOLİK KOMPLİKASYONLAR	41
3.2. KONTROLSUZ DİYABET	41
4. DİYABETLİ HASTALARDA GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ	43
4.1. GLİSEMİK HEDEFLER	43
4.2. EVDE GLUKOZ TAKİBİ (SELF MONITORING OF BLOOD GLUCOSE: SMBG)	48
5. DİYABETTE TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ	51
5.1. TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNDE GENEL İLKELER	51
5.2. KARBONHİDRAT SAYIMI TEKNİĞİ	59
6. DİYABETTE EGZERSİZ VE FİZİK AKTİVİTE	63
6.1. GENEL İLKELER	63
6.2. EGZERSİZ İLE İLİŞKİLİ SORUNLAR	65
7. ORAL ANTİDİYABETİK (OAD) VE İNSÜLİNOMİMETİK İLAÇLARIN KULLANIM İLKELERİ	67
7.1. İNSÜLİN SALGILATICI (SEKRETOGOG) İLAÇLAR	67
7.2. İNSÜLİN DUYARLILAŞTIRICI (SENSİTİZER) İLAÇLAR	69
7.3. ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ (AGİ)	71
7.4. İNSÜLİNOMİMETİK İLAÇLAR	72
7.5. KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE ANTİ-DİYABETİK İLAÇLARIN KULLANIMI	75
7.6. MONOTERAPİDE KULLANILAN ANTİ-HİPERGLİSEMİK İLAÇLARA YANIT	75
7.7. HAZIR OAD KOMBİNASYONLARI	76

8. İNSÜLİN TEDAVİSİ İLKELERİ	77
8.1. GENEL İLKELER	77
8.2. İNSÜLİN TEDAVİ PROTOKOLLERİ	80
9. TİP 2 DİYABET TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIM	87
9.1. IDF VE ADA/EASD ÖNERİLERİ	87
9.2. TEMD TİP 2 DİYABET TEDAVİ ALGORİTMASI	88
10. SÜREKLİ CİLT ALTI İNSÜLİN İNFÜZYONU TEDAVİSİ (SCİİ) İLKELERİ	99
10.1. SCİİ ENDİKASYONLARI	99
10.2. SCİİ KONTRENDİKASYONLARI	99
10.3. SCİİ TEDAVİSİNİN DÜZENLENMESİ	100
10.4. SCİİ TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI	103
11. PANKREAS VE ADACIK TRANSPLANTASYON ENDİKASYONLARI	105
12. DİYABETTE AKUT KOMPLİKASYONLAR	107
12.1. DİYABETİK KETOASİDOZ (DKA)	108
12.2. HİPEROZMOLAR HİPERGLİSEMİK DURUM (HHD)	114
12.3. LAKTİK ASİDOZ (LA)	117
12.4. HİPOGLİSEMİ	119
13. DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI	123
13.1. MAKROVASKÜLER HASTALIK (HIZLANMIŞ ATEROSKLEROZ)	123
13.2. MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR	128
14. DİYABETİK AYAK ÜLSERLERİ	139
14.1. DİYABETİK AYAK ÜLSERİNDE ETİYOPATOGENEZ	139
14.2. SINIFLAMA	141
14.3. KLİNİK DEĞERLENDİRME	142
14.4. TEDAVİ	144
14.5. NÜKSTEN KORUNMA	146
15. DİYABET VE ÖZEL DURUMLAR	149
15.1. DİYABET VE CERRAHİ	149
15.2. TOTAL PARENTERAL NÜTRİSYON TEDAVİSİ GÖREN HASTALAR	153
15.3. DİYABET VE GEBELİK	154
15.4. HASTANEDE VE YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE YATAN HASTALARDA HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ	160
15.5. KORTİKOSTEROİD KULLANAN HASTALARDA HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ	163
15.6. YAŞLILARDA DİYABET	164
15.7. DİYABET VE YOLCULUK	166
15.8. DİYABETLİLERDE AŞI UYGULAMALARI	167
15.9. DİYABET VE DOĞAL AFET DURUMLARI	168
15.10. DİYABET VE DİNİ GÖREVLER	169
15.11. ÖZEL KOŞULLARDA YAŞAYAN KİŞİLERDE DİYABET BAKIMI	170
16. DİYABETTE HİPERTANSİYON VE TEDAVİSİ	173
16.1. HİPERTANSİF DİYABETLİ HASTANIN KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ	175
16.2. TEDAVİ	175
17. DİYABETTE DİSLİPİDEMİ VE TEDAVİSİ	181
18. DİYABET VE KANSER İLİŞKİSİ	185

19. DİYABETİ ÖNLEME	187
19.1. TİP 1 DİYABETİ ÖNLEME	187
19.2. TİP 2 DİYABETİ ÖNLEME	187
20. YARARLANILAN KAYNAKLAR	193
21. KISALTMALAR	203
22. LABORATUVAR TESTLERİNİN REFERANS ARALIKLARI	207

1.1. | TANIM

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Hastalığın, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönemde tedavisi pahalı ve kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) sekellerinden korunmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır.

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

1.2. | TANI VE SINIFLAMA

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 15 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999’da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir.

Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır.

1.2.1. | TANI KRİTERLERİ

A. Diabetes mellitus

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo-1.1’de görülmektedir.

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

	Aşık DM	İzole IFG ^(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C^(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

^(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile ‘mg/dl’ olarak ölçülür. ‘Aşık DM’ tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken ‘İzole IFG’, ‘İzole IGT’ ve ‘IFG + IGT’ için her iki kriterin bulunması şarttır. ^{(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. ^(***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.}

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır.

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, APG’ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG’nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşık klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez.

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

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

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

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

Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerde açlık ve 2.st glukoz normal (ya da IFG/IGT aralıklarında) bulunmasına rağmen 1.stPG düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu vakaların tıpkı aşikar diyabet gibi takip edilmesi oldukça yaygın kabul gören bir yaklaşımdır.

Tanı testi olarak hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}: A1C)

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle glikozillenmiş hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}: A1C)'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Özellikle APG ile diyabet tanısı almayan bazı kişilerde, OGTT ile diyabet tanısı konulduğu halde, standardizasyon sorunları sebebi ile A1C normal (<%6) bulunabilmekteydi. Ancak son yıllarda A1C'nin tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda A1C'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir. A.B.D.'de tüm laboratuvarların kullandıkları A1C ölçüm yönteminin 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır.

ADA, EASD, IDF ve Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında yaptığı bir dizi toplantı sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için A1C kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. Bazı uzmanlar A1C $\geq$ 6.5 ($\geq$ 48 mmol/mol) ile birlikte APG $\geq$ 126 mg/dl bulunan kişilere diyabet tanısı konulmasını ve bu yaklaşımın OGTT'ye alternatif olarak kullanılmasını önermektedir.

WHO, 28-30 Mart 2009 tarihleri arasında yapılan Uzmanlar Komitesi Toplantısı'nda alınan kararlara dayanarak 2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile, A1C'nin tanı testi olarak kullanılabileceğini önermektedir. Ulusal (TURDEP-II) ve uluslararası yapılmış toplumsal bazlı çalışmalar, A1C'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, APG veya OGTT ile tanı alan kişilere göre metabolik açıdan daha olumsuz durumda olduklarını göstermiştir. Bu durum göz önüne alındığında, testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlemesi veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır. Bu sebeple Sağlık Bakanlığı tarafından yapılacak düzenlemeler ile A1C'nin standardizasyon çalışmalarına hız verilmesi gerekmektedir.

B.Gestasyonel diyabet (GDM)

Gebelik diyabetinin araştırılması amacıyla tek aşamalı veya iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Günümüzde iki aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması giderek azalmakta, buna karşılık tek aşamalı tanı testi kullanımı yaygınlaşmaktadır.

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

a. İki aşamalı tanı yaklaşımı

1). 50 g glukozlu tarama testi: Gebeliğin 24.-28. haftalarında rastgele bir zamanda 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi ≥ 140 mg/dl ise diyabet açısından kuşkuludur, daha ileri bir testin (100 g veya 75 g glukozlu OGTT) yapılması gerekir. Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten sonraki 1.st PG kesim noktası 140 mg/dl ise GDM'li kadınların %80'ine, buna karşılık kesim noktası olarak 1.st PG 130 mg/dl kabul edilirse GDM'li kadınların %90'ına tanı konulabilir.

Bazı araştırmacılar, 50 g glukozdan 1 saat sonraki PG > 180 mg/dl ise OGTT yapılmasını gerekli görmemekte, bu vakaların GDM gibi izlenmesini ve tedavi edilmesini önermektedir.

2). OGTT: 50 g glukozlu tarama testi pozitif olan gebelerde tanıyı kesinleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır. Alternatif olarak, tanı amaçlı OGTT, 75 g glukoz ile 2 saatlik olarak da yapılabilir. Her iki testte de eEn az iki değerin normal sınırı aşması GDM tanısı koydurur.

b. Tek aşamalı tanı yaklaşımı

75 g glukozlu OGTT: WHO ve bazı yazarlar, gebelerde de gebe olmayan erişkinler gibi 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmasını yeterli görmektedir.

WHO'nun 1999 yılı kriterlerine göre GDM tanısı; APG'ye göre diyabetli (APG ≥ 126 mg/dl) veya OGTT'ye göre IGT'li (2.stPG ≥ 140 mg/dl) gebe kadınları kapsamaktadır. Bu iki kriterden birinin olması GDM tanısı için yeterlidir.

Sonuçları 2008 yılında açıklanan HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study), annedeki hiperglisemi ile bebekte makrozomi, hiperinsülinemi, neonatal hipoglisemi ve seksiyo arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. *Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG: International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group)*, buna dayanarak 24-28 haftalık gebelerde 75 g glukoz ile tek aşamalı GDM taraması yapılmasını önermiştir.

Buna karşılık, konu ile ilgili tam bir görüş birliğine varılamamıştır. *Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Birliği (ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists)*, IADPSG kriterlerini kullanmanın anne ve bebek sonuçlarını düzeltileceğine ilişkin somut kanıtların olmadığını, ayrıca GDM tanısı konulan gebe sayısı artacağı için sağlık harcamalarının da artacağını ileri sürerek karşı çıkmaktadır.

ADA, yakın zamana kadar klasik iki aşamalı tarama testini (50 g tarama testinin ardından 100 g glukozlu OGTT) savunmakta benimsemiş iken, 2010 yılından beri IADPSG kriterlerinin uygulanmasını önermektedir. İngiltere'de NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), Mart 2012'de güncellenmiş kılavuzunda, GDM tanısı için WHO kriterlerinin kullanılmasını önermektedir. Amerikan NIH (National Institutes of Health) uzmanları ise Mart 2013'te toplanan 'GDM Tanısı için Uzlaşım Konferansı'ndan sonra yayınladıkları bildiride, IADPSG kriterlerini kullanmak için elde yeterli kanıtlar olmadığını, Amerikan toplumuna özgü kriterlerin geliştirilmesi için kanıta dayalı yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu ve bu sebeple şimdilik, iki aşamalı tanı testlerine devam edilmesini (50 g glukozlu ön tarama testi ve arkasından 100 g glukozlu 3 st'lik OGTT) önermişlerdir.

Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, yeni kriterler ile GDM tanısı koymanın çok kolaylaşacağına, buna karşılık GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları artırabileceğine işaret ederek iki tanı yönteminin

karşılaştırılacağı klinik prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamakta ve kanıta dayalı bulgular elde edilene kadar, iki aşamalı (50 g glukozlu ön tarama testi ve ardından 75 g glukozlu OGTT) tanı yaklaşımına devam edilmesini benimsemektedirler.

TABLO 1.2: IADPSG/ADA ve WHO 'ya göre GDM tanı kriterleri^(*)

		APG	1.stPG	2.stPG	3.stPG
Tek aşamalı test					
WHO kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥126	-	≥140	-
IADPSG/ADA kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	-
İki aşamalı test(**)					
İlk aşama	50 g glukozlu test	-	≥140	-	-
İkinci aşama	100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
	75 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	-

[*]Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. [**]İki aşamalı tanı testi günümüzde daha az tercih edilmektedir.

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği, ADA: Amerikan Diyabet Birliği, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukoz, 1.stPG, 2.stPG, 3.stPG: 1., 2., 3.st plazma glukoz, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı.

TEMD ÖNERİLERİ

1. *Diyabet tanısında APG benimsenmelidir.*
2. *Diyabet açısından riskli bireylerde OGTT yapılmalıdır.*
3. *GDM tanısı için 50 g glukozlu ön tarama testi pozitif çıkan gebelerde 75 g glukozlu 2 saatlik OGTT ile kesin tanı konulması benimsenmelidir.*
4. *Ülkemizde A1C'nin standardizasyonu çalışmalarına hız verilmelidir. Standart yöntemlerle yapılan ve uluslararası kalite-kontrol kurumlarından düzenli olarak yeterlilik belgesi alan laboratuvarlarda ölçülmek koşulu ile, A1C testi de diyabet tanısı için kullanılabilir.*

C. Prediyabet

Daha önce 'Sınırdaki Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye anılan IGT ve IFG, artık 'Prediyabet' olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir.

Tablo-1.1'den görüleceği üzere, 'İzole IFG' için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık 'İzole IGT' için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. Buna göre 'Kombine IFG + IGT' olarak bilinen durumda hem APG 100-125 mg/dl hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasında olmalıdır. Bu kategori glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder.

WHO ve IDF'nin 2006 yılı raporunda APG 100-110 mg/dl arasında bulunan kişilerin çok az bir kısmında diyabet olabileceğinden ve bu sınırdaki kişilerde yapılması gereken OGTT'nin getireceği ek maliyetten hareketle, normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve 1999 yılı IFG tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. WHO/IDF raporunda ayrıca IFG/IGT kategorileri için '*Glukoz Metabolizmasının Ara (Intermedier) Bozuklukları*' teriminin kullanılması tavsiye edilmektedir. Buna karşılık, ADA ve EASD 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında, 2003 yılındaki revizyona uygun olarak normal APG üst sınırının 100 mg/dl olmasını ve IFG/IGT kriterlerinin ve bu bozukluklar için kullanılan '*Prediyabet*' teriminin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır.

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi A1C %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Çeşitli toplumlarda ve bu arada Türk toplumunda yapılan çalışmalar (TURDEP-II çalışması), aslında A1C ile belirlenen Yüksek Risk Grubu'nun, IFG ve IGT'den daha ileri bir glukoz metabolizması bozukluğu olan kişileri kapsadığını ortaya koymuştur. Standart bir yöntemle yapılmış A1C testi ile yüksek riskli olarak belirlenen kişiler, aşikar diyabet gelişmesine daha yakındır ve bu sebeple diyabet önleme çalışmalarına öncelikli olarak dahil edilmelidir.

1.2.2. | DİYABET SEMPTOMLARI

Klasik semptomlar

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

Daha az görülen semptomlar

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

TEMD ÖNERİLERİ

1. *Bu gelişmelerin ışığında TEMD, yaşam tarzı -diyabet riskini artıracak yönde hızla değişen toplumumuzda, diyabet bilincinin yerleştirilmesi açısından Tablo-1.1'de özetlenen 2003 yılı prediyabet kriterlerinin korunması gerektiğini uygun bulmaktadır.*

Buna göre; APG normal değeri <100 mg/dl olmalı ve APG: 100-125 mg/dl olması IFG kabul edilmelidir.

2. *Sağlık Bakanlığı tarafından yapılacak düzenlemeler ile A1C'nin standardizasyon sorunları çözümlenmeli ve bu testin ülkemizde tanı amaçlı olarak güvenle kullanılması sağlanmalıdır.*

1.2.3. | SINIFLAMA

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

TABLO 1.3: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

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

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virüsü, DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

1.3. | TİP 1 DİABETES MELLİTUS

1.3.1. | FİZYOPAATOLOJİ / ETİYOLOJİ

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında non-otoimmün (Tip 1B) β -hücre yıkımı söz konusudur.

Tip 1A diyabet

Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1A diyabette başlangıçta kanda adacık otoantikorları pozitif bulunur.

Tip 1B diyabet

Otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikorları bulunmaz.

1.3.2. | ÖZELLİKLERİ

- Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen '*Latent otoimmün diyabet*' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir.
- Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar.
- Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve '*Duble diyabet*', '*Hibrid diyabet*', '*Dual diyabet*' veya '*Tip 3 diyabet*' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır.
- Diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkındır.

1.3.3. | TEDAVİSİ

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

1.4. | TİP 2 DİABETES MELLİTUS

1.4.1. | FİZYOPATOLOJİ / ETİYOLOJİ

A. İnsülin direnci

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

B. İnsülin sekresyonunda azalma

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

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

1.4.2. | ÖZELLİKLERİ

- Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır.
- Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar.
- Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur [Beden kitle indeksi (BKİ) $>25 \text{ kg/m}^2$].
- Başlangıçta DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β -hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir.
- Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur.
- Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir.

1.4.3. | TEDAVİSİ

- TBT (diyet) ve kilo kontrolü (Bakınız Bölüm 5)
- "Eğitim (Bakınız Bölüm 2)"
- Fiziksel aktivite (Bakınız Bölüm 6)
- Oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar (insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, insülin sekretogogları, alfa glukozidaz inhibitörleri) ve gerektiğinde insülin (Bakınız Bölüm 7 ve 8)

- Hasta tarafından kan glukoz izlemi (SMBG) (Bakınız Bölüm 4)
- Eşlik eden hastalıkların (hipertansiyon; HT, dislipidemi vb.) tedavisi ve antiagreganlar (Bakınız Bölüm 16)

1.5. | GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS (GDM)

1.5.1. | FİZYOPAATOLOJİ / ETİYOLOJİ

- Gebeliğe bağlı insülin direnci
- Genetik yatkınlık

1.5.2. | ÖZELLİKLERİ

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

1.5.3. | TEDAVİSİ

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

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. *GDM takibinde açlık ve 1.st tokluk PG düzeylerinden yararlanılması benimsenmelidir.*
2. *Diyet ve egzersiz ile kontrol edilemeyen GDM'li olgularda insülin kullanılmalıdır.*

1.6. | TARAMA ENDİKASYONLARI VE TANI TESTLERİ

1.6.1. | TİP 1 DİYABET TARAMASI

- Rutin tarama için endikasyon yoktur. Ancak çeşitli toplumlarda araştırma amaçlı aile taramaları (tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılmaktadır.
- Klasik diyabet semptom ve bulguları (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme vb.) mevcut ise tanı amaçlı kan glukoz ölçümü yapılmalıdır.
- Diyabeti akut veya kilo kaybı ile başlayan, zayıf, ailesinde tip 1 diyabet olan kişiler erişkin yaşta da olsalar tip 1 diyabet bakımından araştırılmalıdır.

1.6.2. | TİP 2 DİYABET TARAMASI

Tüm yetişkinler -demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak- tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir.

- Obez veya kilolu ($BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında $\geq 88 \text{ cm}$, erkekte $\geq 102 \text{ cm}$) olan kişilerde, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.
- Ayrıca $BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmaları gerekir.

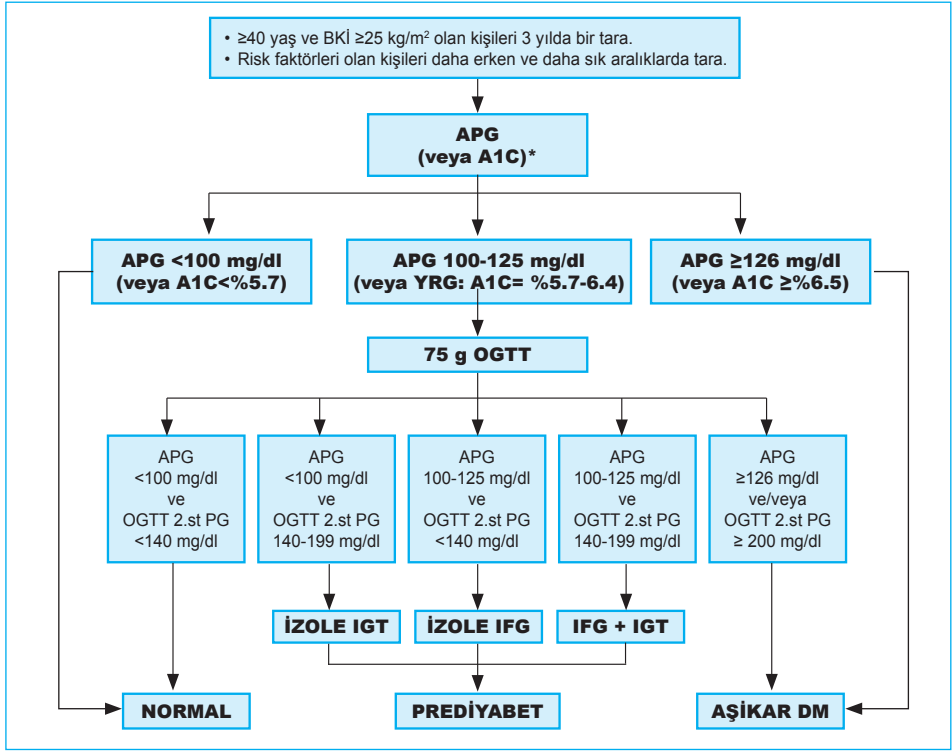
1. Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
2. Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
3. İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
4. Hipertansif bireyler (kan basıncı: $KB \geq 140/90 \text{ mmHg}$)
5. Dislipidemikler ($HDL\text{-kolesterol} \leq 35 \text{ mg/dl}$ veya $trigliserid \geq 250 \text{ mg/dl}$)
6. Daha önce IFG veya IGT saptanan bireyler
7. Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
8. İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
9. Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
10. Düşük doğum tartılı doğan kişiler
11. Sedarer yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
12. Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
13. Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
14. Solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılmış hastalar

Tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

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

MODY ayırıcı tanısı:

- MODY şüphesi olan hastalar genellikle genç (diyabet başlangıç yaşı <25) ve ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli), normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Asıl defekt, insülin sekresyon mekanizmasındadır. Bu hastalarda otoantikörler negatif bulunur. Kan glukoz regülasyonu için insülin tedavisi gerekmez veya düşük dozla regülasyon sağlanır.
- MODY vakaları, adolesan çağından sonra başlayan tip 1 diyabet ya da genç yaşta başlayan tip 2 diyabet vakaları ile karışabilir. Tip 1 diyabet şüphesi varsa otoantikörler bakılarak ayırıcı tanısı yapılmalıdır.
- Genç yaşta başlamış, insülin direnci saptanmayan, sülfonilüre grubu ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda MODY akla gelmelidir.
- MODY şüphesi olan ailelerde genetik tarama testlerinin yapılması mümkündür. Ancak bu pahalı testlerin yapılabilirdiği merkez sayısı son derece kısıtlıdır. Sık rastlanan MODY



ŞEKİL 1.1: Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama

*A1C tayinleri uluslararası standartlara uygun bir yöntemle yapılmalıdır.

BKİ: Beden kitle indeksi, APG: Açlık plazma glukoz, A1C: Glükosillenmiş HbA1c, YRG: Yüksek risk grubu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, 2.stPG: OGTT'de 2.saat plazma glukoz, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, IFG: Bozulmuş açlık glukozu, DM: Diabetes mellitus.

tiplerinden, HNF-1 α mutasyonuna bağlı MODY3'te yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP) düzeyi, tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve diğer MODY tiplerinden daha düşük bulunur. Genetik testlere erişimin güç olduğu merkezlerde MODY3 düşünülen vakalarda hsCRP ölçümünden yararlanılabilir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Tüm yetişkinler -demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak- tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
2. 40 yaşından itibaren BKİ ≥ 25 kg/m² olan tüm bireylerin APG düzeyi ölçülmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
3. İlave risk faktörleri olan kişilerin daha erken yaşta ve daha sık aralıklarda APG veya OGTT ile değerlendirilmeleri gerekir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
4. APG 100-125 mg/dl olan bireylere 75 g glukozlu standart OGTT uygulanmalı ve 2.st PG düzeyine göre değerlendirilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

1.6.3. | TEMD GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS (GDM) TARAMASI

İlk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. APG yüksek (≥ 126 mg/dl) çıkan gebelerde A1C bakılmalıdır. A1C çok yüksek ise pregestasyonel DM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir.

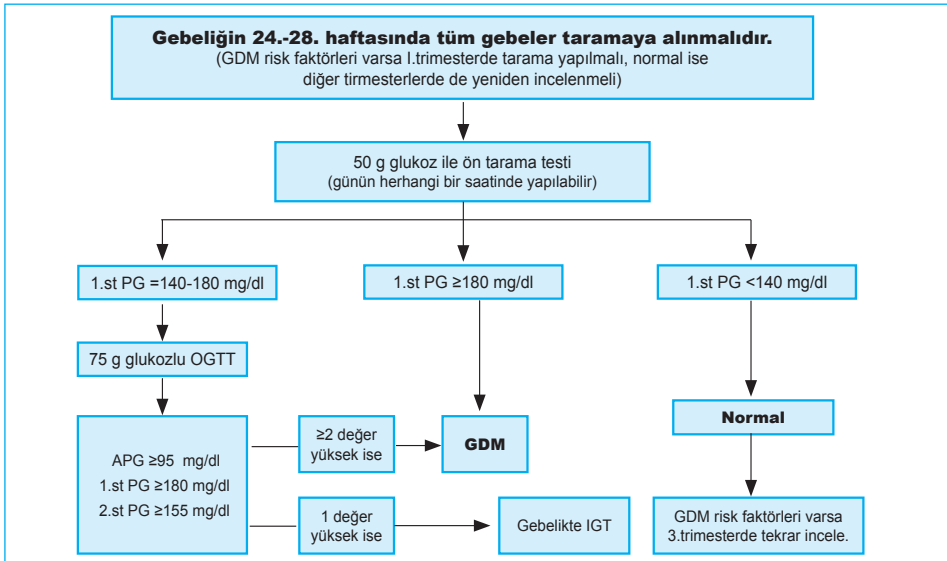
Aşağıdaki yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında açlık kan glukoz düzeyi ölçülmeli, nondiyabetik sınırlarda (<126 mg/dl) bulunsan bile, diyabet araştırması (75 g glukozlu OGTT ile) gebe olmayanlardaki gibi yapılmalı ve yorumlanmalıdır.

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü
- Glukozüri
- Birinci derece akrabalarda diyabet

Test negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır. Fetüste makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda -riski olsun olmasın- tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır.

Tarama testinde 50 g glukoz içirildikten sonra 1.stPG 140-180 mg/dl bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 75 g glukozlu 2 saatlik OGTT yapılmalıdır. TEMD gestasyonel diyabet tarama ve tanı kriterleri Şekil-1.2' de özetlenmiştir.

- 50 g glukozlu tarama testinde 1.st PG ≥ 180 mg/dl bulunması durumunda OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar gestasyonel glukoz intoleransı kabul edilir ve GDM gibi takip edilmelidir.
- GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda ön tarama testi olmaksızın doğrudan 75 g glukozlu OGTT yapılabilir.



ŞEKİL 1.2: Gestasyonel diabetes mellitus taraması ve tanı testleri

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, PG: Plazma glukoz, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukoz, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı.

- 75 g glukozlu 2 saatlik OGTT’de 3 kesim noktasından 2’sinin aşılması GDM tanısı koydurur. Sadece 1 rakamı kesim noktasını geçen vakalar gestasyonel glukoz intoleransı kabul edilir ve tıpkı GDM gibi yakından takip edilmelidir.

Gebelik sonrası tarama: GDM tanısı almış kadınlarda, doğumdan sonra 6-12. haftalarda standart 75 g glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmalı ve gebe olmayan kişilerdeki gibi yorumlanmalıdır. GDM öyküsü bulunan kadınlarda, yaşam boyu 3 yılda bir diyabet taraması yapılması gereklidir.

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

TEMD ÖNERİLERİ

1. *Fetüs morbiditesini azaltmak ve annede ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansını öngörebilmek [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (1,2)] amacı ile Türk toplumunda -riski olsun olmasın- tüm gebelerde GDM araştırması yapılmalıdır.*
2. *GDM taraması, gebeliğin 24.-28. haftalarında yapılmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
3. *Çok sayıda risk faktörü olan gebelerde GDM taraması ilk trimesterde yapılmalı ve gebe olmayanlar gibi yorumlanmalı, negatif ise sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
4. *GDM ön taraması günün herhangi bir saatinde 50 g glukoz içirildikten 1 st sonra PG ölçülmesi ile yapılır [Sınıf D, Düzey 4 kanıt (3)].*
5. *Ön tarama testinde 1.st PG 140-180 mg/dl bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 75 g glukozlu OGTT yapılmalıdır.*
6. *GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda ön tarama testi olmaksızın doğrudan 75 g glukozlu OGTT yapılabilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
7. *50 g glukozdan sonra 1.stPG $\geq$ 180 mg/dl ise OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar GDM gibi yakından takip edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
8. *75 g glukozlu OGTT’de açlık, 1.stPG ve 2.stPG düzeylerinden en az 2’sinde normal sınır aşılmışsa GDM tanısı konulur (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt):*
9. *GDM öyküsü olan kadınlarda doğumdan sonra 6-12. haftalarda OGTT ile, daha sonra 3 yılda bir herhangi bir yöntemle diyabet taraması yapılmalıdır.*

KAYNAKLAR

1. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. Diabetes Metab 2006;32:140-6.
2. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. Diabet Med. 2000;17:26-32.
3. Rey E, Hudon L, Michon N, et al. Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes and cost effectiveness. Clin Biochem 2004;37:780-4.

1.6.4. | OGTT 'YE HAZIRLIK VE TESTİN YAPILMASI

OGTT sırasında dikkate alınması gerekli bazı kurallar aşağıda belirtilmiştir:

- Testten önce, en az 3 gün yeterli miktarda KH (≥ 150 g/gün) alınmalı ve mutad fizik aktivite yapılmalıdır.
- Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah uygulanır.
- Testten önceki akşam 30-50 g KH içeren bir öğün tüketilmesi önerilir.
- Test öncesinde ve sırasında su içilebilir, ancak çay/kahve gibi içecekler veya sigara içilmesine müsaade edilmez.
- Test sırasında kişinin istirahat halinde olması gerekir.
- KH toleransını bozan ilaçların kullanılması, inaktivite ve akut/kronik infeksiyon gibi durumlarda OGTT yapılmamalıdır.
- Açlık kan örneği alındıktan sonra standart olarak 75 g anhidroz glukoz veya 82.5 g glukoz monohidrat 250-300 ml su içinde eritilip 5 dakika içinde içirilir.
- Glukozlu sıvının içilmeye başladığı an, testin başlangıcı kabul edilir. Bu noktadan 2 saat sonraki kan örneği alınır.
- Çocuklarda verilecek glukoz miktarı 1.75 g/kg (maksimum 75 g) 'dır.

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

1.6.5. | DİĞER TANI TESTLERİ

C-peptid düzeyi

Pankreas β -hücre (endojen insülin) rezervini yansıtır. Tip 1 diyabette rutin olarak ölçülmesine gerek yoktur. LADA gibi otoimmün diyabet formlarının tip 2 diyabetten ayrılmasında ve insülin tedavisine geçilecek tip 2 diyabet olgularının belirlenmesinde açlık ve uyarılmış C-peptid düzeyleri ölçülebilir. Ancak aşırı hiperglisemi durumunda glukoz toksisitesinin pankreas β -hücrelerine etkisi nedeniyle C-peptid düzeyi gerçek endojen insülin rezervini yansıtmayabilir.

Adacık otoantikörleri

Anti-glutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD), adacık hücresi sitoplazmik antikoru (islet cell antibody: ICA), insülin otoantikoru (insülin autoantibody: IAA) ile anti-tirozin fosfataz, anti-fogrin antikörleri (IA2 ve IA2- β) ve çinko transporter-8 antikoru (anti-ZnT8) 'dur. Son yıllarda bu panele çinko transporter-8'e karşı (Anti-ZnT8) otoantikörler eklenmiştir. Tip 1 diyabette rutin olarak otoantikörlerin ölçülmesine gerek yoktur. Ancak MODY şüphesinde veya LADA gibi otoimmün diyabet formlarının belirlenmesinde yararlanılabilir.

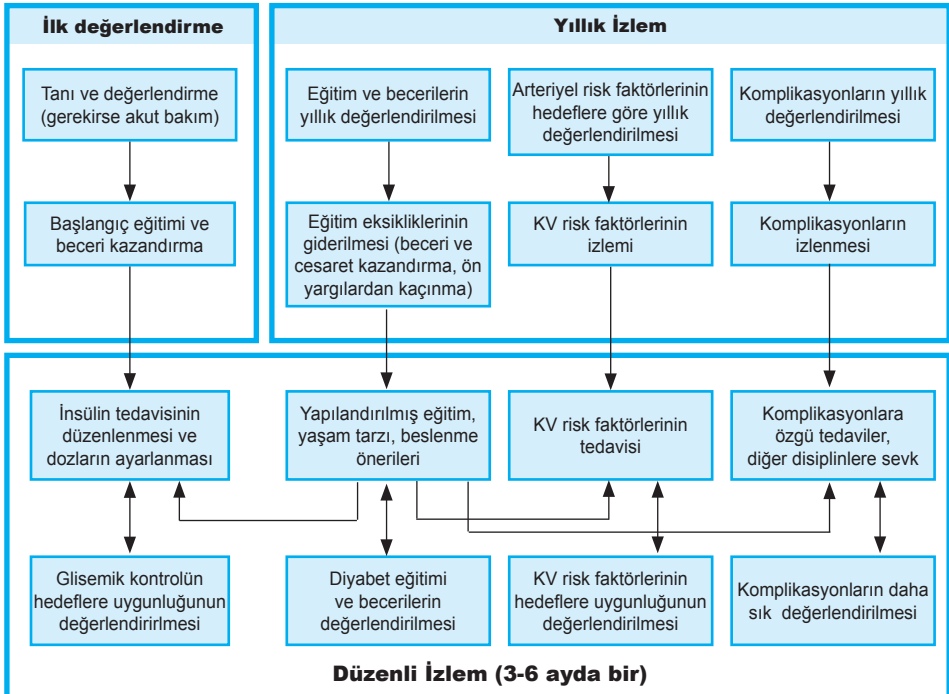
TEMD ÖNERİLERİ

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

DİYABETLİ HASTALARDA STANDART BAKIM İLKELERİ

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

Şekil-2.1’de tip1 diyabetli erişkinlerde standart diyabet bakımı algoritması görülmektedir.



ŞEKİL 2.1: Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabet bakımı

2.1. | ANAMNEZ

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

2.2. | FİZİK MUAYENE

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

2.3. | KONSÜLTASYONLAR

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

2.4. | LABORATUVAR İNCELEMELERİ VE RUTİN İZLEM

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

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

TABLO 2.1: Üriner albumin ekskresyonu (UAE) değerlendirmesi

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

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

UAE: Üriner albumin ekskresyonu.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)

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

Cockcroft-Gault formülü⁽¹⁾

$$eGFR = [(140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık (kg)} / \text{serum kreatinin (mg/dl)} \times 88.6]$$

⁽¹⁾Kadınlarda 0.85 ile çarpılır.

Cockcroft formülü'nü bazı kaynaklar "GFR = [(140 - yaş) X Ağırlık (kg)] / [serum kreatinin (mg/dl) X 72]" olarak önermektedir.

MDRD formülü

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

[\[http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm\]](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm).

2.4.1. | GLİSEMİK KONTROL

Evde kan glukoz ölçümü (SMBG)

- SMBG sıklığı hastaya göre belirlenmeli (bazal-bolus insülin tedavisi altındaki tip 1 diyabetliler, gebeler, insülin pompası kullanan diyabetliler ve kontrolsüz tip 2 diyabetlilerde her gün 3-4 kez; diğer tip 2 diyabetlilerde haftada 3-4 kez)
- Tokluk (postprandiyal) glisemi (PPG): Açlık ve öğün öncesi glukoz düzeyleri kontrol altında olduğu halde, A1C hedefine ulaşamayan diyabetlilerde, tokluk glisemisini

düzenlemeye yönelik beslenme ve ilaç tedavisi uygulayan diyabetlilerde ölçülmelidir. Genel olarak PPG, bir ana öğünün başlangıcından (ilk lokmanın alınmasından) 2 saat sonra ölçülür. Gebelerde ise 1. saat PPG ölçülmelidir.

- SMBG sonuçlarına göre TBT ve insülin/ilaç doz ayarlamaları öğretilmelidir.
- SMBG tekniği düzenli olarak gözden geçirilmeli, hastalara glukoz test striplerini usulüne uygun olarak kapalı kutuda ve serin bir ortamda muhafaza etmeleri gerektiği hatırlatılmalıdır.

Uzun dönem glukoz kontrolü (A1C)

- A1C tip 1 diyabetli ve insülin kullanan tip 2 diyabetli hastalarda 3 ayda bir, diğer tip 2 diyabetli hastalarda 3-6 ayda bir ölçülmeli
- A1C sonucu SMBG ile birlikte değerlendirilmelidir.

2.4.2. | KAN BASINCI (KB) KONTROLÜ

Hedef KB

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

2.4.3. | LİPİD PROFİLİ

Hedef düzeyler

- LDL-kolesterol <100 mg/dl (Primer KV olay geçiren diyabetlide <70 mg/dl)
- Trigliserid <150 mg/dl
- HDL-kolesterol erkekte >40 mg/dl, kadında >50 mg/dl

Ölçüm sıklığı

- Yılda bir (hastaya göre değişebilir, çocukta 2 yılda bir)

2.5. | KOMPLİKASYONLAR

2.5.1. | KORONER ARTER HASTALIĞINI ÖNLEME

Özellikle tip 2 diyabetli hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) riski, prognozu ve mortalitesi artmıştır. Aşağıda KAH 'yi önlemek için izlenecek yollar özetlenmiştir:

Anti-trombosit (anti-agregan) tedavi

- Diyabet ve makrovasküler hastalığı bulunan tüm erişkinlerde sekonder koruyucu olarak aspirin (80-150 mg/gün) kullanılmalıdır.
- 10 yıllık KV riski yüksek ($>10\%$) olan diyabetli bireylerde primer koruma olarak aspirin 80-150 mg/dl kullanılmalıdır En az bir ek risk faktörü (ailesinde KVH öyküsü ya da kendisinde HT, dislipidemi veya mikroalbuminüri, sigara kullanımı) olan >50 yaş erkekler ve >60 yaş kadınlar KV riski yüksek kişilerdir (Bakınız Bölüm 13.1).
- 21 yaşın altındaki diyabetlilere aspirin verilmemelidir (Reye sendromu riski!).
- 30 yaşın altındaki kişilerde aspirinin koruyucu rolü araştırılmamıştır.

Sigaray bırakma

- Epidemiyolojik olgu-kontrol çalışmaları, sigara kullanımı ile sağlık riskleri arasında bir nevi neden-sonuç ilişkisi olduğunu net bir şekilde ortaya koymuştur. Gelişmiş ülkelere istatistikler, her 5 ölümden 1'inin sigara içilmesinden kaynaklandığını göstermektedir.
- Sigara en önemli, değiştirilebilir KV risk faktörüdür.
- Diyabetli hastalarda sigara, KVH morbiditesi ve erken mortalite riskini genel topluma oranla çok daha belirgin olarak artırmaktadır.
- Sigara ayrıca, mikrovasküler komplikasyonların daha erken dönemde gelişmesi ve ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur.
- Bazı ileriye dönük çalışmalarda sigaranın, tip 2 diyabet gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir.
- Diyabet ekibinin tüm üyeleri (hekim, hemşire, diyetisyen ve psikolog) diyabetli hastalara sigarayı bırakmalarını her fırsatta ve ısrarla tavsiye etmeli,
- Kullanılan sigara miktarı ve ne zamandır kullanıldığı sorgulanmalı,
- Sigaraya tekrar başlama riski olan hastalara destek verilmeli,
- Rutin diyabet bakımı/eğitimi programlarında etkisi kanıtlanmış sigarayı bırakma yöntemlerine de yer verilmelidir.

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

Tarama

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

Bu konu Bölüm 13.1 'de ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

2.5.2. | DİYABETİK NEFROPATİ

Genel öneri

- Glisemi ve KB kontrolü sağlanmalıdır.

Tarama

1. Mikroalbuminüri (UAE):
 - Diyabet süresi ≥ 5 yıl olan tip 1 diyabetlilerde,
 - Tüm tip 2 diyabetlilerde yılda bir ölçülmelidir.
2. Serum kreatinin yılda bir ölçülerek eGFR hesaplanmalıdır.

2.5.3. | DİYABETİK RETİNOPATİ

Genel öneri

- Optimal glisemi ve KB kontrolü sağlanmalıdır.

Tarama ve izlem

- Tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya puberteden itibaren, tip 2 diyabette tanıdan itibaren yılda bir göz dibi muayenesi yapılmalıdır.
- Gebelik planlayan diyabetli kadında gebelikten önce göz dibi ve gerekirse diğer muayeneler, ilk trimesterde ve sonra gerektiği sıklıkta kontroller yapılmalıdır.
- Maküla ödemi, ileri non-proliferatif retinopati veya proliferatif retinopatili hastanın oftalmoloğa sevk edilmesi gereklidir.

2.5.4. | DİYABETİK AYAK

Amputasyon riski yüksek kişiler

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

Yaklaşım

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

2.6. | EĞİTİM

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

Tip 1 diyabetli hasta

- Neyi ne zaman yiyeceğini,
- Egzersiz esnasında ve sonrasında ne yapacağını,
- Günde 4-8 defa evde glukoz ölçümü (SMBG) yapmayı,
- Günde 2-5 kez insülin enjeksiyonu yapmayı,
- Hipoglisemi belirtileri ve tedavisini,
- Gereğinde glukagon enjeksiyonu yapmayı,
- Hipoglisemi veya hiperglisemi korkusuna bağlı anksiyete ile başetmeyi,
- Mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinden kaynaklanan anksiyete ile mücadele etmeyi,
- Mikrovasküler komplikasyonlardan korunmayı,
- Ayak bakımını,
- Araya giren hastalıklar ve özel durumlarda diyabetini nasıl regüle edebileceğini, ne zaman sağlık ekibi ile iletişim kurması gerektiğini,
- Reprodüktif yaşlardaki kadın diyabetliler kontrasepsiyon yöntemlerini uygulamayı ve gebelikte glisemik kontrolün önemini bilmek zorundadır.

Tip 2 diyabetli hasta

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

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

TEMD ÖNERİLERİ

- 1. Diyabetlilere ve aile bireyelerine diyabet öz-yönetiminde bilgi ve becerilerini artırmak üzere uygun zamanlamada diyabet eğitimi verilmelidir [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (1,2)].*
- 2. Tüm diyabetlilere ve aile bireyelerine evde PG ölçümü (SMBG) yapmaları öğretilmeli ve PG sonuçlarına uygun tedavi değişikliklerini yapabilmeleri için eğitim verilmelidir [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (1)].*

KAYNAKLAR

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

3.1. | AKUT METABOLİK KOMPLİKASYONLAR

Aşağıdaki durumlarda hasta, mutlaka hastaneye yatırılarak izlenmelidir:

Diyabetik ketoasidoz (DKA)

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

Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)

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

Ciddi hipoglisemi ve nöroglükopeni

- PG <50 mg/dl, hipoglisemi tedavisine rağmen bilinç bozukluğunun düzelmemesi veya tanımlanmış ya da şüpheli hipoglisemiye bağlı koma, konvülsiyon, davranış bozukluğu (dezoryantasyon, ataksi, unstabil motor koordinasyon, disfaji vb.) mevcuttur.

3.2. | KONTROLSÜZ DİYABET

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

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

Ayrıca aşağıda sıralanan bazı durumlarda da hospitalizasyon gerekebilir.

- Diyabete bağlı retinal, renal, nörolojik komplikasyonların başlangıcında ve akut KV olaylarda
- Diyabetin mevcut diğer sağlık sorunlarını artırdığı durumlarda
- Gebelik gibi hızlı metabolik kontrol sağlamanın gerektiği durumlarda
- Primer sağlık sorunları ya da tedavilerine (örneğin yüksek doz glukokortikoid kullanımı) bağlı metabolik kontrolsüzlük durumunda.

DİYABETLİ HASTALARDA GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

4.1. | GLİSEMİK HEDEFLER

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

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

TABLO 4.1: Glisemik kontrol hedefleri

	Hedef ^(*)	Gebelikte
A1C	≤%6.5 (≤48 mmol/mol)	≤%6.5 (tercihen ≤%6; ≤42 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	70-120 mg/dl	60-95 mg/dl
Öğün sonrası 1.stPG	-	<140 mg/dl ^(**) (tercihen <120 mg/dl)
Öğün sonrası 2.stPG	<140 mg/dl	120 mg/dl

^(*)Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşam beklenti süresi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonları ve eşlik eden diğer hastalıklarına göre belirlenmeli, gerekirse daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.

^(**)Gebelerde öğün sonrası 1.st PG takip edilmelidir.

"A1C: HbA1c, APG: Açlık plazma glukoz, 1.stPG ve 2.stPG: 1.st ve 2.st plazma glukoz."

4.1.1. | DİĞER YAŞ GRUPLARINDA GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

Çocuk ve adolesanlarda

- Puberte öncesi çocuklarda glisemik hedefler pediyatrik endokrinoloji otoritelerinin önerilerine uygun olarak, hipoglisemi (özellikle gece) riskini en aza indirecek şekilde belirlenmelidir. Bu konudaki ADA önerileri aşağıda özetlenmiştir:
 - Okul öncesi çocuklarda (0-6 yaş) açlık ve öğün öncesi PG 100-180 mg/dl, gece PG 110-200 mg/dl ve A1C %7.5-8.5 (58-69 mmol/mol)
 - İlkokul çağındaki çocuklarda (8-12 yaş) açlık ve öğün öncesi PG 90-180 mg/dl, gece PG 100-180 mg/dl ve A1C <%8.0 (<64 mmol/mol)
- Adolesanlarda (13-18 yaş) erişkinlerdekine yakın glisemik hedeflere ulaşılmalıdır (açlık ve öğün öncesi PG 80-120 mg/dl, gece 90-130 mg/dl, öğün sonrası 2.st PG <150 mg/dl ve A1C %6.5-7.0; 48-53 mmol/mol).

Yaşlılarda veya yaşam beklentisi kısa olan hastalarda

- 65 yaş üzeri kişilerde, 10 yıllık yaşam beklentisi düşük ve eşlik eden hastalıkları olan diyabetlilerde sıkı metabolik kontrol önerilmez. Sonuçları 2007 ve 2008 yıllarında açıklanan ACCORD ve VA-DT çalışmalarında yaşlı ve diyabet süresi 10 yılın üzerinde olan gruplarda sıkı metabolik kontrolün KV olay riskini artırdığı ve risk artışının hipoglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Glisemik kontrol hedeflerinin belirlenmesinde hastanın kronolojik yaşının ötesinde yaşam beklentisi de dikkate alınmalıdır:
 - yaşam beklentisi >15 yıl ve majör komorbidite yok ise A1C ≤%6.5 (≤48 mmol/mol)
 - yaşam beklentisi 5-15 yıl ve orta derecede komorbidite var ise A1C ≤%7.5 (≤58 mmol/mol)
 - yaşam beklentisi <5 yıl ve majör komorbidite var ise A1C ≤%8.5 (≤69 mmol/mol) olarak hedeflenebilir.

Gebelik planlayan diyabetli kadınlarda

- A1C hedefi pre-konsepsiyon döneminde non-diyabetik normal üst sınırın-maksimum 2 standart sapma üstünü aşmamalı (≤%6.5; ≤48 mmol/mol), hatta iyi motive edilmiş hastalarda ≤%6.0 (≤42 mmol/mol) olmalıdır.

4.1.2. | HEMOGLOBİN A1c (A1C) ÖLÇÜMÜ VE DEĞERLENDİRME

Ölçümden önceki ortalama 3 aylık glukoz kontrolünü yansıtır. Bu testi yaptırmak için hastanın aç olması gerekmez.

- DCCT çalışmasında kullanılan 'yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC)' yöntemine göre normal sınırlar %4.0-6.0 (20-42 mmol/mol) arasındadır.
- DCCT çalışmasına göre standardize edilmiş bu yöntemde A1C'nin non-diyabetik üst sınırı %6.0 (42 mmol/mol)'dır (ortalama %5.9 + 2 standart sapma). Tablo-4.2'de DCCT çalışması ile sonuçları 2008 yılında açıklanan 'A1C'den türetilen ortalama glukoz (ADAG)' çalışmasına göre standardize edilmiş ölçümlerde A1C'ye karşılık gelen tahmini ortalama glukoz düzeyleri görülmektedir.
- ADAG ortalama glukoz düzeyleri
'ADAG ortalama glukoz = $28.7 \times A1C - 46.7$ ' formülünden veya ilgili web sitesinden otomatik olarak da hesaplanabilir (<http://professional.diabetes.org/eAG>).

TABLO 4.2: Glisemi ve A1C ilişkisi

A1C (%)	DCCT ortalama glukoz (mg/dl)	ADAG ortalama glukoz (mg/dl)
5	100	97
6	135	126
7	170	154
8	205	183
9	240	212
10	275	240
11	310	269
12	345	298

⁽¹⁾ADAG: A1C- derived average glucose.

'ADAG ortalama glukoz = 28.7 X A1C - 46.7'

Kaynak: Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Diabetes Care 2008;31:1473-8.

- A1C'nin %50'si son bir ayda, %30'u ölçümden önceki ikinci ayda ve geri kalan %20'si ölçümden önceki üçüncü ayda oluşan glisemik değişiklikleri yansıtır.
- A1C arttıkça açlık gliseminin katkısı daha çok artar. Buna karşılık A1C normale yakınsa tokluk gliseminin katkısı daha ön plandadır.
- IFCC'nin önerisi ile önümüzdeki yıllarda, Dünya genelinde A1C'nin halen kullanılmakta olan '%' yerine, 'mmol/mol' birimi ile ifade edilmesine geçilmesi düşünülmektedir. Bu sebeple bazı ülkelerde, laboratuvarların sonuç raporlarında her iki birimin birlikte verilmesine başlanmış ve önümüzdeki birkaç yıl içinde yalnızca 'mmol/mol' biriminin kullanılmasına geçilmesine karar verilmiştir.
- A1C'nin 'mmol/mol' birimi ile ifade edilmesi için geliştirilen formül aşağıda verilmiştir:

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

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

www.diabetes.org.uk/Professionals/Publications-reports-and-resources/Tools/Changes-to-HbA1c-values/

Alışıl gelmiş olarak '%' ifade edilen A1C'nin 'mmol/mol' karşılıkları Tablo-4.3'te görülmektedir. Buna göre A1C için ideal hedef olan %6.5'in, yeni birim ile karşılığı 48 mmol/mol, kabul edilebilir hedef olan %7'nin karşılığı 53 mmol/mol ve non-diyabetik referans sınır olan %4.0-6.0'nın yeni birim ile karşılığı ise 20-42 mmol/mol'dür.

TABLO 4.3: A1C'nin “%” ve “mmol/mol” karşılıkları

DCCT - A1C (%)	IFCC - A1C (mmol/mol)
6.0	42
6.5	48
7.0	53
7.5	58
7.5	58
8.0	64
8.5	69
9.0	75
9.5	75
10.0	86

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

Kaynak: Hoelzel W, et al. Clin Chem 2004;50:166-74.

- Ülkemizde de yeni birimin kullanılmasının yaygınlaşması için Sağlık Bakanlığı'nda konunun uzmanları ve ilgili uzmanlık dernekleri ile 2012 yılında yapılan toplantıda en az iki yıl süre ile laboratuvar raporlarında A1C sonucunun hem ‘%’ hem de ‘mmol/mol’ birimleri ile yazılması konusunda görüş birliğine varılmıştır. Bu karar gereği, gelişmiş laboratuvarların sonuç raporlarında A1C'nin, hem ‘%’ hem de ‘mmol/mol’ birimlerinin ve ayrıca son üç aylık ortalama glisemi düzeyinin verilmesine başlanmıştır.
- Tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde yapılan çalışmalar, özellikle mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin glisemik kontrol derecesi ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Tablo-4.4). A1C normale ne kadar yakın ise komplikasyon riski o derece düşüktür.
- Glisemik kontrol hedeflerine ulaşıncaya kadar 3 ayda bir, stabil hastalarda ise 6 ayda bir A1C ölçülmelidir.

Tablo 4.4: A1C'yi %1 düşürmenin komplikasyon ve ölüm risklerini azaltma oranları

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

Kaynaklar: 1. DCCT Research Group. NEJM 1993;329:977.
2. UKPDS Group. Lancet 1998;352:837.

4.1.3. | FRUKTOZAMİN

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

- Gebelikte kısa süreli glukoz kontrolünü değerlendirmek amacı ile veya bazı hemoglobinoopatilerde kullanılabilir.

4.1.4. | KETONÜRİ VE KETONEMİ TESTLERİ

Keton cisimleri

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

Yöntem

- Test striplerini (çubuklarını) idrara batırma veya çubuk üzerine kan damlatma yöntemi ile β -hidroksi bütirik asit kalitatif olarak ölçülebilir.
- Keton ürünlerinin daha erken dönemde gösterilmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından kanda keton seviyesi ölçümü daha yararlıdır.

Ne zaman ölçülmeli?

- PG >300 mg/dl (gebelikte PG >200 mg/dl) olduğunda
- Organizmada stres yaratan akut hastalık, travma ve operasyonlarda
- Hiperglisemi semptomlarına bulantı, kusma, karın ağrısı ve ateş eşlik ettiğinde; ayrıca solukta aseton kokusu hissedildiğinde keton bakılmalıdır.

TEMD ÖNERİLERİ

1. *Diyabetli bireylerde A1C düzeyi 3 ayda bir ölçülmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
2. *Glisemik kontrolü yeterli, yaşam tarzı stabil ve tedavisi uygun olan erişkin hastalarda A1C ölçüm sıklığı 6 ayda bir olabilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
3. *Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda uzun-dönem komplikasyonların azaltılması için glisemik hedefler hastanın özelliklerine ve klinik durumuna uygun olarak bireysel bazda belirlenmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
4. *Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda, hipoglisemi riskini artıran özel bir durum yoksa, yaşam beklentisi yeteri kadar uzun ise, mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için A1C hedefinin ≤ 6.5 (≤ 48 mmol/mol) olarak belirlenmesi tercih edilmelidir [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (1-3)].*
5. *Tip 1 diyabetlilerde makrovasküler komplikasyonların azaltılması için A1C'nin düşürülmesi hedeflenmelidir [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (4)].*
6. *KVH riski yüksek hastalarda, A1C'nin düşük tutulması ile sağlanacak yarar, hipoglisemi ve mortalite risklerini artırmamalıdır [Hipoglisemi için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (3,4); KV riski yüksek hastalarda mortalite için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (4)].*

TEMD ÖNERİLERİ (devamı)

7. Diyabetli bireylerde A1C $\leq$ %6.5 ($\leq$ 48 mmol/mol) hedefini sağlamak için:

- APG ve öğün öncesi PG düzeyleri 70-120 mg/dl [tip 1 diyabet için: Sınıf B, Düzey 2 kanıt (1); tip 2 diyabet için: Sınıf B, Düzey 2 kanıt (2,5)]
- 2.st PG. düzeyleri <140 mg/dl civarında tutulmalıdır [tip 1 diyabet için: Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt; tip 2 diyabet için: Sınıf D, Düzey 4 kanıt (6,7)].

8. Tip 1 diyabetlilerde akut hastalık durumlarında PG >250 mg/dl olduğunda (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt) ve gebelerde PG >200 mg/dl olduğu zaman kanda veya idrarda keton testi yapılmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

9. Keton cisimlerinin daha erken gösterilmesinde ve tedavi yanıtının takibinde, şartlar uygun ise kanda keton ölçümü tercih edilmelidir [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (8)].

KAYNAKLAR

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

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

- Tip 1 diyabette SMBG, tedavinin bütünleyici bir parçası olarak uygulanmalıdır.
- Çoklu doz insülin tedavisinde günde 3-4 kez SMBG yapılmalıdır.
- İnsülin pompası kullanan kişiler en azından her öğün öncesinde (tercihen ara öğünler öncesinde de), gece yatmadan önce ve egzersiz öncesinde, gerektiğinde postprandiyal dönemde ve sabaha karşı SMBG yapmalıdır.
- Özellikle insülin kullananlar başta olmak üzere, tüm diyabetlilerde hipoglisemi kuşkusu varsa kan glukoz düzeyi ölçülmeli ve hipoglisemi tedavisini takiben güvenli normoglisemik değerlere ulaşıldığından emin oluncaya kadar kan glukoz düzeyi izlenmelidir.
- Majör tedavi değişikliklerinde ve araya giren hastalık durumlarında SMBG sıklığı artırılmalıdır.
- Gebelik planlayan veya halen gebe olan diyabetlilerde SMBG sıklığı artırılmalıdır. Gebelerde açlık ve öğünlerden 1 saat sonraki postprandiyal glisemi izlenmelidir.

- Günde 1-2 doz insülin veya OAD kullanan ya da TBT (diyet) ile izlenen diyabetlilerde glisemik hedeflere ulaşmakta SMBG yararlıdır. Tip 2 diyabetlilerde SMBG sıklığı ve zamanlaması konusunda görüş birliği yoktur.
- Postprandiyal glisemik hedeflere ulaşmak için SMBG’den yararlanılabilir.
- Hastaya SMBG eğitimi verilmeli ve SMBG tekniği ve ölçüm sonuçlarını tedaviye yansıtılma kabiliyeti rutin olarak gözden geçirilmelidir.
- Sürekli cilt altı glukoz izlem sensörü (CGM: continuous glucose monitoring sensor) sistemleri, insülin pompası kullanan genç ve teknolojiye yatkın kişilerde SMBG’ye ilave yarar sağlayabilir. Özellikle hipoglisemik semptomların farkına varamayan (hypoglycemia unawareness), tekrarlayan ciddi veya gece hipoglisemik atakları olan vakalarda CGM kullanılması, hipoglisemilerin azaltılmasında faydalı olabilir.

TEMD ÖNERİLERİ

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

KAYNAKLAR

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

5.1. | TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNDE GENEL İLKELER

Amerikan Diyetisyenler Birliği ve ADA, tip 1 ve tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde, GDM olgularının ise tanıyı izleyen ilk hafta içinde (mümkünse diyabet ekibinde bulunan bir diyetisyene) sevk edilmesini önermektedir. TBT'nin uygulanması başlangıçta 3-6 ay içinde tamamlanan, her biri 45-90 dakika süren 3-4 viziti kapsar ve yaşam tarzı değişikliklerinin desteklenmesi ve tedavinin değerlendirilmesi için yıllık en az bir görüşme ile devam eder.

Tıbbi beslenme tedavisi, dört temel uygulama basamağından oluşmaktadır:

1. Genel değerlendirme

Diyabetli bireye verilecek öneriler için ilk planda antropometrik ölçümler, sosyal yaşam anamnezi, besin tüketim anamnezi ve tıbbi tedavi gibi parametrelerin bireysel olarak değerlendirilmesi gerekir. Besin tüketim anamnezi ile bireyin beslenme durumunun ve diğer parametrelerin değerlendirilmesi sonucunda beslenme tanısının belirlenmesi, birey için uygun enerji ve makronutrient gereksinim düzeyinin saptanması ile birlikte tedaviye başlanır.

2. Eğitim

Basit ve ardından ayrıntılı eğitimin verilmesi için diyabetli birey ile yapılacak görüşmeleri içerir.

3. Hedef saptama

Diyabetli birey ve diyetisyen, ulaşılabilir hedefleri ve uygulanabilir spesifik davranışları birlikte belirler.

4. Tedavinin değerlendirilmesi

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

Tablo-5.1’de TBT için değerlendirme kriterleri ve değerlendirilmenin yapılacağı zaman görülmektedir.

TABLO 5.1: TBT için değerlendirme kriterleri

Kriter	Zamanlama
Öğün zamanlamasına uyumun kontrolü	Her kontrol muayenesinde
Evde glukoz izlemi ve besin tüketimi kayıtlarının birlikte değerlendirilmesi	Her kontrol muayenesinde
Davranış değişikliğinin kontrolü	Her kontrol muayenesinde
Egzersiz uyumunun kontrolü	Her kontrol muayenesinde
Kilo ve boy ölçümü	Kilo her vizitte, boy yılda bir
APG ve PPG 3 günlük besin tüketimi ile birlikte	Her kontrol muayenesinde
A1C	3-6 ayda bir
Açlık lipid profili (LDL-kol. ve HDL-kol., TG)	1. haftada, eğer yüksek ise 3-6 ay sonra; daha sonra yılda bir

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

5.1.1 | DİYABETİN ÖNLENMESİNDE VE TEDAVİSİNDE TBT ’NİN AMAÇLARI

1. Metabolik kontrolü sağlamak
 - Kan glukoz düzeylerinin normal veya normale yakın seviyelerde tutulmasını
 - KVB riskini azaltacak lipid profilini
 - KB ’nin normal veya normale yakın seviyede kalmasını sağlamak ve korumak.
2. Besin ögesi alımını yaşam tarzına uygun şekilde modifiye ederek diyabetin kronik komplikasyonlarını önlemek veya komplikasyonların gelişme oranını azaltmak
3. Bireyin kişisel ve kültürel tercihlerini ve değişime istekliliğini dikkate alarak beslenme gereksinimini belirlemek
4. Besin seçiminde bilimsel kanıtlarla desteklenmiş sınırlamaları yaparken yemek yemenin zevkini sağlamak.
5. Tip 1 diyabetli gençler, tip 2 diyabetli gençler, diyabetli gebe veya emziren kadınlar ve yetişkinler için yaşamın değişik dönemlerinde gerekli besin gereksinimlerini karşılamak
6. İnsülin veya insülin salgılatıcı ilaç kullananlarda, akut hastalıklarda, diyabet tedavisi, hipogliseminin tedavisi ve önlenmesi, egzersiz konusunda kendi kendini yönetme eğitimini sağlamak.

5.1.2. TBT ’NİN ETKİNLİĞİ

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

Tıbbi beslenme tedavisi, A1C düzeylerinde tedavide kullanılan çoğu ajanlarla benzer olarak, tip 1 diyabetlilerde yaklaşık %1, tip 2 diyabetlilerde %1-2 civarında (%0.5-2.6 aralığında) azalma sağlayabilir. TBT ile ayrıca, diyabetli olmayan bireylerde LDL-kolesterol düzeylerinde 15-25 mg/dl azalma sağlanabileceği gösterilmiştir. TBT'nin etkinliği tedaviye başladıktan sonraki 6 hafta ile 3 ay içinde değerlendirilir. Üçüncü ay sonunda glisemik kontrolde klinik bir iyileşme saptanmamışsa diyetisyen, medikal tedavinin değerlendirilmesi için hastayı hekime yönlendirmelidir.

5.1.3. | KANITA DAYALI TBT ÖNERİLERİ

Kanıt dayalı TBT önerileri, Amerikan Diyetisyenler Birliği, ADA ve İngiliz Diyabet Birliği tarafından yayınlanmıştır. Mevcut kanıtlar ve rehberler ışığında Diyabet Diyetisyenliği Derneği'nin hazırlanmış olduğu kanıt dayalı TBT önerileri aşağıda özetlenmiştir.

A. Enerji dengesi, kilo fazlalığı ve obezite için öneriler

- Kilolu ve insüline dirençli obez bireylerde %5 civarındaki kilo kaybı bile insülin direncini azaltır. Bu nedenle diyabet riski olan kilolu veya obez bireylere kilo kaybı önerilir.
- Enerjinin %30'undan azının yağlardan karşılanması, düzenli fiziksel aktivite ve düzenli izlemi içeren yaşam tarzı değişikliğine odaklı, yapılaşmış programlar ile hastanın başlangıçtaki kilosu %5-7 oranında azalabilir.
- Kilolu veya obez bireylerin tedavisinde, günlük KH alımını 130 g'nin altında tutan düşük KH içeren diyetler önerilmez. Düşük KH'lı diyetler, düşük yağlı diyetlerle benzer kilo kaybı sağlar, ancak LDL-kolesterol düzeylerini yükseltir.
- Düşük KH'lı, düşük yağlı, enerji alımı kısıtlanmış diyetler ile lipid profili, böbrek fonksiyonları ve protein alımı (özellikle nefropatili bireylerde) izlenmeli, hipoglisemi riski değerlendirilmelidir.
- Fiziksel aktivite ve davranış değişikliği ağırlık kaybı programlarının önemli birleşenleridir. Kilo kontrolünün sağlanmasına da yardımcıdırlar.
- Vücut ağırlığının azaltılmasında ilaç tedavisi, yaşam tarzı değişikliği ile fiziksel aktivite kombine edildiğinde %5-10 oranında ağırlık kaybı sağlanabilir.
- *Bariyatrik cerrahi*: BKİ >35 kg/m² olan tip 2 diyabetli bireylerde cerrahi müdahale düşünülebilir. Prediyabetli ve diyabetli bireylerde bariyatrik cerrahi riski ve uzun dönemli faydaları üzerinde çalışmalar devam etmektedir.
- Bariyatrik cerrahi deneyimli hekimin bulunduğu, donanımlı merkezlerde yapılmalıdır. Bu kişilerin cerrahi öncesinde; daha önceki diyet girişimleri, obeziteye ilişkin sekonder nedenler ve obezite ile ilişkili riskler yönünden multidisipliner, ayrıntılı bir incelemeden geçirilmesi ve perioperatuvuar dönemden başlayarak metabolik ve spesifik nutrisyonel gereksinimleri açısından ömür boyu takipleri gereklidir.

B. Diyabetin önlenmesi için öneriler

- Tip 2 diyabet yönünden yüksek riskli bireylerde, %7 ağırlık kaybı sağlayacak, haftada 150 dk düzenli fiziksel aktivite ile birlikte yağ ve enerji alımını azaltacak şekilde yaşam tarzı değişikliklerini sağlamayı hedefleyen yapılaşdırılmış programlarla diyabet gelişme riski azaltılabilir.
- Tip 2 diyabet yönünden yüksek riskli bireyler, her 1000 kcal için 14 g diyet lifi tüketimi sağlamaları ve tahıl alımının yarısını tam taneli tahıllardan karşılamaları konusunda desteklenmelidir.

- Tip 2 diyabet yönünden yüksek riskli bireylere, şeker ile tatlandırılmış içecek tüketimini sınırlandırmaları için gerekli eğitim verilmelidir.
- Düşük glisemik yüklü diyetlerin diyabet riskini azalttığına dair yeterli veri yoktur. Ancak, liften ve diğer önemli besin öğelerinden zengin düşük glisemik indeksli besinlerin tüketimi önerilebilir.
- Gözlemsel çalışmalar, az miktardaki alkol alımının tip 2 diyabet riskini azaltabileceğini bildirir de klinik veriler, diyabet riski olan bireylere alkol tüketiminin önerilmesini desteklememektedir.
- Tip 1 diyabetin önlenmesi ile ilişkili herhangi bir beslenme önerisi yoktur.
- Gençlerde tip 2 diyabetin önlenmesi ile ilişkili spesifik öneri olmamakla birlikte, normal büyüme ve gelişmeyi sağlayacak ve koruyacak beslenme önerileri ile yetişkinler için etkili olduğu gösterilen yaklaşımlar uygulanabilir.

C. Diyabetin tedavisi için öneriler

Diyabet tedavisinde makronutrientler

- Enerjinin KH, protein ve yağdan sağlanacak oranları metabolik hedeflere ve diyabetli bireyin tercihlerine göre değişebilir. Standart bir dağılıma göre öneriler vermek doğru değildir. Ancak enerjinin <%30'unun yağlardan, <%7'sinin doymuş yağlardan sağlanması kalp damar hastalıklarının önlenmesinde etkilidir.
- Çok düşük KH'lı diyetler vitamin, mineral, posa ve enerji kaynağı olan çok fazla sayıda besinin tüketimini sınırlandırdığı için önerilmez.

Karbonhidratlar

- Sağlıklı olmak için gerekli beslenme modeli, tam taneli tahıllar, meyveler, sebzeler ve düşük yağlı süt gibi KH'lı besinleri içermelidir.
- Diyabet tedavisinde, günlük KH alımını 130 g'ın altında tutan düşük KH'lı diyetler önerilmez.
- Sadece TBT alan veya TBT ile birlikte OAD veya insülin kullanan bireylerde KH alımı öğün ve ara öğünlere dağıtılmalı, günden güne değişmemeli ve benzer miktarlarda olmalıdır.
- KH sayımı, değişim listeleri veya deneyime dayalı hesaplama yolu ile KH alımının izlenmesi, glisemik kontrolün sağlanmasında kilit noktadır.
- Öğün zamanı insülinini kendisi ayarlayan veya insülin pompası kullanan tip 1 ve tip 2 diyabetliler insülin doz ayarını KH alımına (karbonhidrat/insülin: KH/İ oranı) göre yapmalıdır. Bunun için bireye KH sayımı ve KH/İ oranının ve insülin duyarlılık faktörünün hesaplanması için ayrıntılı beslenme eğitimi verilmeli, bireye özgü kan glukoz ölçüm sonuçları ve besin tüketim kayıtları ilişkilendirilerek KH'lerin kan glukozu üzerine etkisi açıklanmalıdır.
- Öğün planlama yöntemi olarak KH sayımı uygulayan bireylere, enerji alımındaki artışın ağırlık artışına neden olacağı, KH dışında protein ve yağ tüketiminin tedavide verilen miktarları aşmaması gerektiği vurgulanmalıdır.
- Alınan günlük toplam KH miktarı yanında, KH'lerin glisemik indeks ve glisemik yükünün dikkate alınması glisemik kontrolde ek yarar sağlayabilir.
- Sukroz içeren besinler, öğün planı içinde KH miktarı denk bir besinin yerine kullanılabilir, eğer öğün planına bir yer değiştirme olmadan ilave edilirse insülin veya OAD dozu ayarlanmalıdır. Aşırı enerji alımından sakınılması gerektiği de unutulmamalıdır.

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

Diyabet tedavisinde yağ ve kolesterol

- Doymuş yağ alımı, toplam kalorinin %7'sinden az olacak şekilde sınırlandırılmalıdır.
- LDL-kolesterol düzeyini azaltıcı ve HDL-kolesterol düzeyi artırıcı etkisi nedeni ile "trans yağ" alımı çok azaltılmalıdır.
- Diyabetli bireylerde kolesterol alımı günde 200 mg'ın altında olmalıdır.
- Haftada iki veya daha fazla porsiyon balık, omega-3 (n-3) çoklu doymamış yağ asitleri sağlar ve bu miktarda tüketim önerilmektedir.

Diyabet tedavisinde protein

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

Diyabet tedavisinde mikronutrientler

- Diyetisyen, öğün planı ile diyetle alınması önerilen vitamin ve minerallerin düzeylerinin karşılanmasını sağlamalıdır.
- Yetersizlik belirtileri olmadığı sürece, genel popülasyonda olduğu gibi diyabetli bireylere vitamin ve mineral takviyesi önerilmesini gerektiren açık kanıtlar yoktur.
- Uzun dönemli kullanımının güvenilirliği ve etkinliği ile ilişkili kanıtlar yetersiz olduğundan vitamin E, C ve karoten gibi antioksidanların rutin takviyesi önerilmez.
- Diyabetli bireylerde veya obezlerde krom takviyesinin faydaları açıkça kanıtlanmamıştır, bu nedenle de önerilmemektedir.

Diyabet tedavisinde yapay tatlandırıcılar

1. Enerji değeri azaltılmış tatlandırıcılar (şeker alkolleri; poliyoller): Eritritol, izomalt, laktitol, maltitol, sorbitol, mannitol, ksilitol, tagatoz ve hidrojenize nişasta hidrolizatları kalorisini azaltılmış (enerji değerleri 0.2-3.0 kcal/g arasında değişen), Amerikan Gıda ve İlaç Araştırmalarını İzleme Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış tatlandırıcılardır. 2008 yılında stevia (rebaudioside A)'nın gıda katkısı olarak kullanımı, FDA tarafından emniyetli bulunmuştur.
2. Enerji içermeyen tatlandırıcılar: Asesulfam K, aspartam, neotam, sakkarin ve sukraloz enerji içermeyen (besleyici olmayan) tatlandırıcıların FDA tarafından önerilen maksimum günlük miktarları Tablo-5.2'de verilmiştir.

TABLO 5.2: Enerji içermeyen tatlandırıcıların FDA tarafından önerilen maksimum dozları

Maksimum doz	Sakkarin/Siklamat	Aspartam	Asesulfam-K
mg/tb	2.5	11	50
tb/gün ⁽¹⁾	8	19	175

⁽¹⁾70 kg vücut ağırlığı olan bir kişi için.

Yapay tatlandırıcı kullanımı için öneriler

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

Diyabet tedavisinde alkol

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

D. Spesifik popülasyonlar için beslenme

Tip 1 diyabetlilerde beslenme

- Tip 1 diyabetlilerde insülin tedavisi bireyin beslenme ve fiziksel aktivite tarzına entegre edilmelidir.
- İnjesiyon veya insülin pompası ile hızlı etkili insülin kullanan bireyler öğün ve ara öğünde yapacağı insülin dozunu öğün ve ara öğünün KH içeriğine göre ayarlamalıdır.
- Karışım insülin kullanan bireylerin günler arasında KH alımı zaman ve miktar yönünden uyumlu olmalıdır.

⁽¹⁾Bir birim alkol, 7.9 g saf alkol (etanol) olarak tanımlanmaktadır. Ancak sıvı olması nedeniyle alkolün hacimle ölçülmesi daha kolaydır ve 1 birim 10 ml alkol demektir. Bu oran kabaca yarım pint (yarım bardak) bira, elma şarabı veya lager birası; 25 ml votka, viski veya cin gibi sert alkollü içkiler; 50 ml Porto şarabı veya İspanyol şarabı gibi güçlendirilmiş şaraplar veya bir şişe küçük şaraba (125 ml) denk gelmektedir.

Tip 2 diyabetlilerde beslenme

- Tip 2 diyabetli bireylerin, glisemi, dislipidemi ve KB değerlerinde iyileşme sağlaması için yaşam tarzlarında enerji, doymuş ve trans yağlar, kolesterol ve sodyum alımını azaltmalarını ve fiziksel aktivitelerini arttırmalarını hedefleyen uygulamalar desteklenmelidir.
- Plazma glukoz monitorizasyonu, yiyeceklerde ve öğünlerde yapılan ayarlamaların hedef kan glukoz düzeylerini sağlamada yeterli olup olmadığını veya ilaç tedavisinin TBT ile kombine edilmesine ihtiyaç olduğunu belirlemede kullanılabilir.

Diyabetli gebe ve emziren annelerde beslenme

- Gebelikte uygun kilo alınmasını sağlayacak yeterli enerji alımı önerilir. Gebelerde zayıflama diyetleri önerilmez ancak fazla kilolu veya obez GDM 'li kadınlar için hafif-orta derecede enerji ve KH kısıtlaması uygun olabilir.
- DKA nedeniyle oluşan ketonemi veya açlık ketozundan sakınmak gerekir.
- GDM 'lilerde TBT, uygun kilo alımı, normoglisemi ve idrarda ketonların bulunmamasına yönelik besin seçimi üzerine odaklıdır.
- GDM, ilerleyen yaşlarda gelişebilecek tip 2 diyabetin risk faktörü olduğu için doğumdan sonra, kilo kaybını ve fiziksel aktivitenin artırılmasını hedefleyen yaşam tarzı değişiklikleri önerilir.

Diyabetli yaşlılarda beslenme

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

E. Diyabet komplikasyonlarının tedavisi ve kontrolü için beslenme önerileri

Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabet ve kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinde 0.8-1.0 g/kg vücut ağırlığı olacak şekilde azaltılır. Kronik böbrek yetersizliğinin geç dönemlerinde 0.8 g/kg protein alınması renal fonksiyonları (UAE ve GFR) iyileştirebilir.
- KVH risk faktörlerine olumlu etkisi olan TBT 'nin retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara da olumlu etkisi olabilir.
- Kronik böbrek hastalığının 3.-5. evresinde hipoalbuminemi ve enerji alımı izlenmeli, muhtemel malnutrisyon riski önlenmelidir.

Kardiyovasküler hastalık riskinin tedavisi ve yönetimi

- Önemli bir hipoglisemiye neden olmamak koşulu ile, A1C değerlerinin mümkün olduğunca normale yakın düzeylerde olması hedeflenmelidir.
- Diyabetli bireylerde sebze ve meyveler, tam taneli tahıllar ve kabuklu yemişlerden zengin diyet KVH riskini azaltabilir.
- Diyabet ve semptomatik kalp yetersizliği olan bireylerde sodyum alımının günde 2000 mg 'dan az olması semptomları azaltabilir.

- Normotansif ve hipertansif bireylerde meyve, sebze ve düşük yağlı süt ürünlerinden zengin bir diyetle sodyum alımını azaltmak (<2300 mg/gün) KB değerlerini düşürür.
- Çoğu kişide az miktarda kilo kaybı sağlanması KB değerlerinin düşmesinde faydalıdır.

Hipoglisemi

- Hipoglisemi anında 15-20 g glukoz alımı tercih edilen tedavi olmakla birlikte glukoz içeren herhangi bir KH kaynağı da kullanılabilir.
- Hipoglisemi tedavisine verilen yanıtın 10-20 dakika içinde görülmesi gerekir. Hipoglisemik ataktan 1 saat sonra kan glukoz düzeyi tekrar ölçülmeli ve gerekirse ilave bir tedavi yapılmalıdır.

Akut hastalıklar

- Akut hastalıklar esnasında insülin ve oral ilaçlara devam edilmesi gerekir.
- Akut hastalıklar esnasında, kan glukoz ve keton testlerini yapmak, yeterli miktarda sıvı içmek ve KH tüketmek önemlidir.

Akut sağlık bakımı uygulamaları

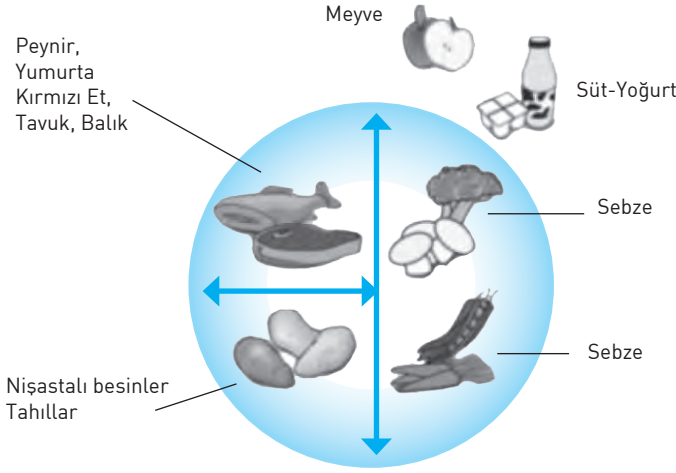
- İnterdisipliner bir ekibin sağlanması, TBT'nin uygulanması, hospitalizasyon esnasında ve sonrasında diyabete spesifik eğitim planlaması diyabetli bireyin bakımını iyileştirir.
- Hastanelerde yatan diyabetli hastalar için öğünlerde uygun KH içeriği sağlayacak bir diyabet öğün planlama sistemi uygulanmalıdır.

Uzun dönemli sağlık bakımı uygulamaları

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

Öğün planlamasında kullanılan yöntemler

- Diyabetli bireylere beslenme eğitiminde öğün planlamasının nasıl yapılacağı öğretilir. Bunun için diyetisyen bireyin yaşam tarzını, eğitim düzeyini, uygulama becerilerini göz önüne alarak değişim listeleri, beslenme piramidi, tabak modeli, KH sayımının 1. düzeyi gibi farklı yöntemleri ve eğitim araçlarını kullanabilir. Tabak yöntemi sağlıklı beslenme prensiplerinin anlatılmasında, KH alımının sınırlandırılmasında görsel olarak kullanılan ve kısa sürede bilgi vermeyi sağlayan bir yöntemdir. Ev dışında yemek yeme sıklığı fazla olan, diğer yöntemleri uygulamada zorluk yaşayan, eğitim düzeyi düşük olan, besin tüketiminde protein ve KH alımının fazla olduğu saptanan ve yeni tanı alan diyabetli bireylerde tabak modelinin kullanılması tercih edilebilir (Şekil-5.1).



ŞEKİL 5.1: Diyabet beslenmesinde tabak modeli

5.2. | KARBONHİDRAT SAYIMI TEKNİĞİ

KH sayımı, daha iyi glisemi kontrolü sağlamak için öğünde tüketilecek olan KH miktarının ayarlanmasına, tüketilecek KH miktarına uygun insülin doz ayarı yapılmasına veya öğün öncesi kan glukoz düzeyine göre insülin dozunun ayarlanmasına olanak sağlayan bir öğün planlama yöntemidir. Bu yöntem ile diyabetli bireyler tükettikleri KH miktarının veya KH içeren bir besinin tüketilen miktarının kan glukoz düzeylerine etkisini kolaylıkla öğrenir, yaşıntılarındaki günlük değişikliklere göre öğün planı yapma becerisi kazanırlar. KH sayımını kullanmak, diyabetli bireyin tükettiği besinler, yapmış olduğu aktiviteler ve glukoz ölçüm sonuçları arasındaki ilişkiyi öğrenmesini sağlar, böylece diyabet tedavisinde uygun ayarlamaları yapmasına olanak tanır.

- Basit, orta ve ileri olmak üzere üç düzeye ayrılan KH sayımı yönteminin her bir düzeyinin öğretilmesi için diyetisyen (tercihen diyabet diyetisyeni), diyabetli birey ile 1-3 kez görüşülmelidir. 1. düzey 1-4 hafta aralıkla 30-90 dakikalık, 2. ve 3. düzeyin her biri 1-2 hafta aralıkla 30-60 dakikalık bir sürede verilebilir.
- KH sayımını tip 1 ve tip 2 diyabetliler, GDM tanısı almış kadınlar, diyabet riski olanlar ve hatta reaktif hipoglisemili bireyler kullanabilir.
- KH sayımının 1. düzeyinde diyabetli bireye 15 g KH içeren besinler ile günlük yaşamında tükettiği besinlerin porsiyon ölçülerine göre aldığı KH miktarı anlatılır. Aşağıdaki tabloda 15 g KH içeren bazı besinlerin servis ölçüsü verilmiştir (Tablo- 5.3).

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

Besin	1 servis ölçüsü	Miktar (g)
Beyaz ekme�	1 dilim	25
�avdar ekmeği	1 dilim	25
Hamburger ekmeği	1/2 adet	25
Kepekli ekme�	1 dilim	25
Galeta	2-3 adet	20
Bulgur pilavı	1/3 su bardağı	40-50
Domates �orbası	1 çorba kasesi	130-150
Mercimek �orbası	1 çorba kasesi	150
Makarna (spagetti, pi�mi�)	1/2 su bardağı	45
Pirinç pilavı	1/3 su bardağı	40-50
Po�a�a (sade)	1/2 adet	30
Barbunya (ha�lanmı�)	1/2 su bardağı	100
Nohut (�i�)	1/4 su bardağı	25-30
M�sli	1 �ay fincanı	25
Mısır gevre�i (corn flakes)	3/4 çay fincanı	25
Patates (ha�lanmı�, kabuksuz)	1 orta boy	90
Elma (kabuklu)	1 küçük boy	100
Karpuz (kabuksuz)	1 dilim (1/10 orta boy)	200
Kayısı	4 adet-�ekirdekli	160
Mandalina	2 küçük boy	140
Şeftali	1 küçük boy	130
�z�m	1 su bardağı/17 adet	75
Süt	1 orta boy su bardağı	240
Yoğurt	1 orta boy su bardağı	240
Portakal suyu (taze sıkılmış)	1.5 adet portakaldan	120
Kola	1/2 su bardağı	130
Bal	2.5 silme tatlı ka�ı�ı	19
Kesme �eker (beyaz)	5-6 adet	15
Kesme �eker (esmer)	5-6 adet	15

- Hızlı etkili insülin analogları, özellikle de insülin pompası kullanan diyabetlilere insülin ile KH e itlenmesini sağlayacak 3. düzey eğitiminin verilmesi gereklidir. Hazır karışım insülin preparatlarını kullanan diyabetliye ise ileri düzey KH sayımı eğitimi önerilmemektedir.
- İleri düzey KH sayımı eğitimine ba layabilmek için diyabetli bireyin glisemi kontrolünün sağlanmış ve bazal insülin dozunun iyi ayarlanmış olması şarttır. Bu düzeyde, insülin pompası veya sık aralıklı ( oklu doz) insülin tedavisi alan diyabetli bireye KH/İ oranı ve 'İnsülin Duyarlılık Faktörü' (İDF)'n  hesaplaması ve kullanması öğretilmelidir. Uygulamalar sık aralıklı ziyaretlerle kontrol edilmelidir.
- Hastanın deneyimli bir diyetisyenden eğitim almasının mümkün olmadığı durumlarda 15 g KH'a e de er gelen besinler üzerinden KH sayımının 1. düzeyi hakkında basitçe bilgi verilebilir.

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

- *'KH/İ = Öğünde tüketilen KH (g) miktarı veya KH porsiyon sayısı / kısa veya hızlı etkili insülin dozu (IU)'* veya
- *'KH/İ = 500/TİD'* formülü ile hesaplanır (TİD: günlük toplam insülin dozu)
- KH/İ'nin belirlenmesi ve öğünde tüketilecek KH miktarına uygun insülin doz ayarının yapılması için diyabetli bireyin öğün öncesi ve öğün sonrası kan glukoz sonuçlarının hedeflenen düzeylerde olması gerekmektedir. Kan glukoz kontrolü sağlanamayan ve KH alımı öğünden öğüne veya günden güne farklılık gösteren diyabetli bireylerde KH/İ hesaplanmamalıdır.

5.2.2. | İNSÜLİN DUYARLILIK FAKTÖRÜ (İDF)

İnsülin Duyarlılık Faktörü (İDF), 1 IU hızlı veya kısa etkili insülinin azalttığı kan glukoz (mg/dl) miktarı olarak tanımlanır. İDF, *'düzeltme faktörü'*, *'düzeltme bolusu'* veya *'ekleme faktörü'* olarak da isimlendirilir. KH sayımının bu aşaması K/İ oranını saptamanın dışında, kan glukoz düzeyini hedeflenen sınırlara getirecek insülin miktarının hesaplanmasını da sağlar. İDF'nin belirlenmesinde 1500 (kısa etkili insan insülin kullanan veya insüline dirençli bireyler için) veya 1800 (hızlı etkili insülin analogu kullanan veya insüline duyarlı bireyler için) kuralından yararlanılır.

- *İDF = 1500/TİD* veya *İDF = 1800/TİD* formülü ile hesaplanır.
- Alternatif olarak *'KH/İ = İDF/3'* formülünden de tahmin edilebilir.

KH/İ ile birlikte İDF'nin hesaplanması sonucunda;

- Öğün öncesi kan glukoz düzeylerine bağlı olarak insülin dozu veya öğünde tüketilecek KH miktarı artırılır veya azaltılır.
- Öğünde tüketilmesi planlanan KH miktarına göre insülin dozu ayarlanır.
- Hastanın deneyimli bir diyetisyenden eğitim almasının mümkün olmadığı durumlarda 15 g KH'a eşdeğer gelen gıdalar (örneğin 25 g'lık 1 dilim ekmek, 2 kaşık pilav, 3 kaşık makarna, 300 ml yoğurt, 300 ml süt, 1 adet orta boy meyve vb) üzerinden KH sayımı hakkında basitçe bilgi verilebilir.

KH sayımı öğretilen diyabetli bireye protein ve yağ tüketiminin de önemli olduğu mutlaka anlatılmalıdır. Aksi takdirde sadece KH tüketimine bağlı bir beslenme alışkanlığı oluşabilir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. *Diyabetli bireylerde A1C'nin düşürülmesi için TBT eğitimi verilmelidir. Beslenme eğitimi diyabet beslenmesinde deneyimli, uzman bir diyetisyen tarafından verilmelidir [tip 1 diyabetliler için: Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt; tip 2 diyabetliler için Sınıf B, Düzey 2 kanıt (1-4)].*

2. *Tip 1 diyabetli bireylere KH sayımı ve KH/insülin oranının nasıl hesaplanacağı konusunda eğitim verilmeli [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (5)] veya bu mümkün değilse, öğünlerde sabit miktarlarda KH almaları önerilmelidir [Sınıf D, Düzey 4 kanıt (6)]. Hastanın deneyimli bir diyetisyenden eğitim almasının mümkün olmadığı durumlarda 15 g KH'a eşdeğer gelen besinler üzerinden KH sayımının 1. düzeyi hakkında basitçe bilgi verilmelidir.*
3. *Optimal glisemik kontrolün sağlanabilmesi için tip 2 diyabetli bireylere öğün zamanlamasına uygun, düzenli yemek yemeleri önerilmelidir [Sınıf D, Düzey 4 kanıt (7)].*
4. *Glisemik kontrolü yeterli olmayan tip 1 ve tip 2 diyabetli kişilere düşük glisemik indeksli gıdaları, yüksek olanlara tercih etmeleri önerilmelidir [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (8,9)].*
5. *Glisemik kontrolü yeterli olan diyabetli bireylere günlük toplam enerjinin %10'unu aşmayacak şekilde sukroz veya sukroz içeren gıdalar önerilmesi glukoz ve lipid kontrolünü bozmaz [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (10,11)].*
6. *Erişkin diyabetli hastaların doymuş yağ alımları günlük toplam enerji ihtiyacının %7'sini aşmamalıdır, ayrıca trans yağ asitleri alımı kısıtlanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
7. *Tip 1 diyabetli bireyler alkol aldıklarında geç hipoglisemi riskinin artacağı konusunda bilgilendirilmelidir [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (12)]. Alkol alımına bağlı hipoglisemi riskini azaltmak için alkol alımının sınırlandırılması, ilave KH alımı, insülin dozunun düşürülmesi ve daha sık SMBG gibi tedbirler alınmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*

KAYNAKLAR

1. Franz MJ, Powers M, Leontos C, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in Adults. J Am Diet Assoc.2010;110:1852-89.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes -2013. Diabetes Care 2013;36 (supp 1):S11-S66.
3. Diabetes UK Nutrition Working Group Members: Evidence-based nutritional guidelines for the prevention and management of diabetes. May 2011. Digital Media.
4. Franz MJ, Monk A, Barry B, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. J Am Diet Assoc 1995;95:1009-17.
5. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial. BMJ 2002;325:746.
6. Wolever TM, Hamad S, Chiasson JL, et al. Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. J Am CollNutr1999;18:242-7.
7. Savoca MR, Miller CK, Ludwig DA. Food habits are related to glycemic control among people with type 2 diabetes mellitus. J Am Diet Assoc 2004;104:560-6.
8. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, et al. Low glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care 2003;26:2261-7.
9. Opperman AM, Venter CS, Oosthuizen W, et al. Meta-analysis of the health effects of using the glycaemic index in meal-planning. Br J Nutr 2004;92:367-81.
10. Chantelau EA, Gösseringer G, Sonnenberg GE, et al. Moderate intake of sucrose does not impair metabolic control in pump-treated diabetic out-patients. Diabetologia 1985;28:204-7.
11. Colagiuri S, Miller JJ, Edwards RA. Metabolic effects of adding sucrose and aspartame to the diet of subjects with noninsulin-dependent diabetes mellitus. Am J ClinNutr 1989;50:474-8.
12. Ashley MJ, Ferrence R, Room R, et al. Moderate drinking and health. Implications of recent evidence. Can Fam Physician 1997;43:687-94.

6.1. | GENEL İLKELER

6.1.1. | EGZERSİZİN HEDEFLERİ

- Mevcut komplikasyonlara adapte edilerek planlanmış düzenli fizik aktivite tüm diyabetli hastalara önerilir.
- Böyle bir program genel sağlık yararları ve kilo kaybını kolaylaştırması bakımından önemlidir.
- Düzenli fiziksel aktivite insülin direncini azaltır ve yüksek riskli kişilerde tip 2 diyabeti önler.

Egzersizin risklerini azaltmak için egzersiz öncesinden başlayarak egzersiz sırasında ve sonrasında emniyet ilkelerine dikkat edilmelidir.

6.1.2. | EGZERSİZ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Hastanın yaşına bakılmaksızın, kronik komplikasyonların varlığı araştırılır. Bu kapsamda yapılacak incelemeler aşağıda özetlenmiştir:

- Glisemik kontrol düzeyi ve A1C gözden geçirilir.
- KV sistem muayenesi yapılır. Aşağıdaki gruplara dahil diyabetlilerde efor testi yapılmalıdır:
 1. 35 yaşından büyük her diyabetli
 2. 25 yaşından büyük ve 10 yıldan uzun süreli tip 2 diyabet ya da 15 yıldan uzun süreli tip 1 diyabeti olan kişiler
 3. Koroner arter hastalığı risk faktörleri bulunan diyabetliler
 4. Periferik damar hastalığı, mikrovasküler hastalık veya otonom nöropatisi bulunan kişiler
- Nörolojik ve kas-iskelet sistemi muayenesi, ayak muayenesi
- Fundus incelemesi

6.1.3. | EGZERSİZDE GLİSEMİNİN DÜZENLENMESİ

Egzersiz ile glisemi değişimini görmek için glukoz takibi yapılır. PG takibi insülin veya insülin salgılatıcı ilaç kullanan diyabetlilerde hipoglisemiden kaçınmak için gerekli önlemlerin alınmasını sağlar.

1. Vücut aktivitesi ve ısısının artması insülin etkisini artırır.
2. Hastanın yanında PG düzeyini hızla yükseltebilecek KH kaynakları (glukoz tabletleri, glukoz jelleri, kesme şeker, meyve suyu) bulunmadıkça, özellikle insülinin pik etkisinin olduğu zamanlarda egzersizden kaçınmak gerekir.
3. Egzersiz öncesi insülin dozunun azaltılması gerekebilir.
4. Egzersiz PG düzeylerini 24 saate kadar düşürebilir.
5. PG <100 mg/dl ise egzersizden önce 15 g KH (örneğin 1 adet meyve, 1 dilim ekmek) alınması gerekir.
6. PG >250 mg/dl ve keton (+) ise keton kayboluncaya kadar egzersiz yapılmamalıdır.

6.1.4. | EGZERSİZ TÜRLERİ VE ZAMANLAMASI

Diyabetlilerde daha ziyade aerobik egzersizler (tempolu yürüme, koşma, yüzme) tercih edilmelidir. Buna karşılık derin suya dalma ve yüksek irtifada yalnız uçuş gibi sporlar tavsiye edilmez. Tablo-6.1 'de 70 kg ağırlığında yetişkin bir kişinin 150 kcal enerji harcaması için yapması gerekli aktivite örnekleri verilmiştir.

TABLO 6.1: Erişkinlerde 150 kcal enerji harcanmasını sağlayacak fiziksel aktivite örnekleri

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

Egzersizin çok aç karına veya yemekten hemen sonra yapılması sakıncalıdır. Günün hangi saatinde yapılacak egzersizin daha uygun olacağı konusunda bir görüş birliği yoktur. Bu konuda hastanın koşulları belirleyici olmakla beraber, akşam yemeğinden 1 saat sonra yapılacak egzersiz, hem PPG hem de ertesi sabah APG düzeylerini düşürmede etkili olacağı için özellikle tip 2 diyabetli hastalarda yararlı olabilir.

6.2. | EGZERSİZ İLE İLİŞKİLİ SORUNLAR

6.2.1. | GENEL SAĞLIK SORUNLARI

Duyusal ve vasküler sorunlar

Sorun varsa travma, infeksiyon ve ülser yönünden ayakların kontrol edilmesi önerilir.

Diyabet kimliği

Hastanın diyabetli olduğunu belirtir bir takı (bilezik, kolye vb) kullanması veya kimlik kartı taşıması ve bunların görünür olması sağlanmalıdır.

Egzersizin bırakılması

Aşırı yorgunluk veya aşağıdaki bulgular varsa egzersiz hemen bırakılmalıdır:

1. Baş dönmesi ve sendeleme
2. Göğüste sıkıntı, dolgunluk, ağırlık hissi, rahatsızlık veya ağrı
3. Beklenmedik ve ciddi nefes darlığı
4. Bulantı

6.2.2. | EGZERSİZİN KONTRENDİKASYONLARI

Aşağıdaki durumlarda egzersiz yapılması sakıncalı olabilir:

1. PG düzeylerinin ayarsız olması
2. Duyu kaybına yol açan nöropati
3. KVH
4. Proliferatif retinopati
5. Hipoglisemiden habersizlik (hypoglycemia unawareness)

TEMD ÖNERİLERİ

1. *Diyabetli bireyin fiziksel aktivitesini artırması PG ve lipid düzeyleri ile KB kontrolünün sağlanmasını kolaylaştırır.*
2. *Fiziksel aktiviteyi artırmayı hedefleyen bir egzersiz programına başlamadan önce, diyabetli bireyin egzersizin olası yan etkileri ve kontrendikasyonları yönünden dikkatli bir şekilde araştırılması gereklidir. KVH riski yüksek ve sedanter yaşam süren hastalarda egzersize başlamadan önce eforlu EKG yapılmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
3. *Kişisel gereksinimler, sınırlamalar ve kişisel performansa göre egzersizi bireyselleştirmek gerekir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
4. *Prediyaletli ve diyabetli (özellikle tip 2) bireylerin kilo vermeye yönelik olarak planlanan kalori kısıtlaması ile birlikte haftada toplam en az 150 dakika orta derecede aerobik fiziksel aktivite (örneğin, tempolu yürüme) programı uygulamaları gereklidir [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (1)].*
5. *Egzersiz programı haftada en az 3 gün olmalı ve egzersizler arasında 2 günden fazla boşluk olmamalıdır [Tip 1 diyabetliler için: Sınıf C, Düzey 3 kanıt (2); tip 2 diyabetliler için: Sınıf B, Düzey 2 kanıt (3)].*
6. *Diyabetli bireylerin ayrıca bir kontrendikasyon durumu yoksa, haftada 3 gün hafif rezistans egzersizleri de yapmaları önerilmelidir [Sınıf D, Düzey 2 kanıt (4,5)].*
7. *Egzersiz programı mümkünse bir egzersiz uzmanı tarafından, bireye uygun olarak düzenlenmeli ve başlangıçta uzman gözetimi altında yapılmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
8. *Egzersiz sırasında hastanın kalp hızını izlemesi ve maksimal kalp hızının (Maksimal kalp hızı = 220 - yaş) %60-75'i civarında ayarlaması önerilir. İstirahat kalp hızına göre egzersiz kalp hızı bireysel olarak ayarlanabilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
9. *Egzersiz öncesinde ve sonrasında ısınma ve soğuma egzersizleri ihmal edilmemelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*

KAYNAKLAR

1. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic exercise training, resistance exercise, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-69.
2. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol* 1993;137:74-81.
3. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518-27.
4. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335-41.
5. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729-36.

ORAL ANTİDİYABETİK (OAD) VE İNSÜLİNOMİMETİK İLAÇLARIN KULLANIM İLKELERİ

Oral antidiyabetik ilaçlar tip 2 diyabette yaşam tarzı önerilerine (TBT ve fiziksel aktivite) ilave olarak kullanılırlar. OAD 'ler gebelikte kullanılmaz (çoğu kontrendikedir). Metformin ve bazı sulfonilürelerin gebelikte güvenli kullanımlarına dair çalışmalar varsa da FDA, Avrupa İlaç Kurumu (EMA) ve Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından gebelikte kullanımı onaylanmış herhangi bir OAD bulunmamaktadır.

Ülkemizde başlıca insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer), insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar ve alfa glukozidaz inhibitörleri olarak dört grup anti-hiperglisemik ilaç vardır.

Ayrıca yeni geliştirilen ve oral olarak kullanılabilen sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-i) de kullanım alanı bulmaya başlamıştır. "Glukoretikler" diye de adlandırılan SGLT2-i, böbreklerde glukoz rezorpsiyonunu azaltır (glukozun böbreklerden ekskresyonunu artırır), aynı zamanda kilo kaybı sağlar. Bu grup ilaçlardan dapagliflozin, EMA tarafından onaylanmış ve Avrupa'da kullanıma girmiştir; canagliflozin ise FDA tarafından onaylanmış ve Amerika'da satışa sunulmuştur.

7.1 | İNSÜLİN SALGILATICI (SEKRETOGOG) İLAÇLAR

Bu grupta pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını artıran sulfonilüreler (SU) ile etki mekanizması benzer, ancak etki süresi daha kısa olan glinidler (GLN) yer alır (Tablo-7.1).

TABLO 7.1: İnsülin salgılatıcı ilaçlar

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Sulfonilüreler (II. Kuşak SU)			
Glipizid	Minidiab 5 mg tb	2.5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınlı formu	Glucotrol XL 2.5, 5, 10 mg tb	5-20 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Gliklazid	Betanorm, Diamicon, Glikron, Glumikron, Oramikron 80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınlı formu	Diamicon MR 30, 60 mg; Betanorm MR, Efikas MR, Hipoglis 30 mg tb	30-90 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	Dianorm, Gliben 5 mg; Diyaben 3.5 mg tb	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	Amaryl, Diaglin, Diamepid, Glimax, Glirid, Sanpid 1, 2, 3, 4 mg; Mepiriks 1, 2, 3 mg; Tideca 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	Glutril 25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	Glurenorm 30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar)			
Repaglinid	Diafree, Novonorm, Novade, Repelit, Replix, 0.5, 1, 2 mg; Repafix 0.5, 1, 2 mg eff tb	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	Dialix, Natelix, Teglix 120 mg; İncuria, Starlix, 120, 180 mg; Naglid 60, 120 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

7.1.1. | İNSÜLİN SALGILATICI İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ

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

7.1.2. | İNSÜLİN SALGILATICI İLAÇLARIN KONTRENDİKASYONLARI

- Tip 1 diabetes mellitus (Özellikle LADA ile ayırıcı tanının iyi yapılması gerekir)
- Sekonder diyabet (pankreas hastalıkları vd. nedenler)
- Hiperglisemik acil durumlar (DKA, HHD)
- Gebelik
- Travma, stres, cerrahi müdahale
- Ağır infeksiyon
- Sulfonilüre alerjisi
- Ağır hipoglisemiye yatkınlık
- Karaciğer ve böbrek yetersizliği

7.1.3. | SULFONİLÜRELER İLE ETKİLEŞEN İLAÇLAR

Diyabetli hastalarda kullanılan pek çok ilaç çeşitli mekanizmalar ile sulfonilürelerin etkisini değiştirebilir. Tablo-7.2’de görülen bu ilaçlar kullanılacağı zaman sulfonilüre dozunun ayarlanması gerekebilir.

TABLO 7.2: Sulfonilüreler ile diğer ilaçların etkileşimleri

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

7.2 | İNSÜLİN DUYARLILAŞTIRICI (SENSITIZER) İLAÇLAR

Bu grupta biguanid ve tiazolidinedion (TZD, glitazon) olmak üzere iki alt grup ilaç yer alır (Tablo-7.3). Biguanidler karaciğer düzeyinde, TZD'ler ise daha ziyade yağ dokusu düzeyinde insülin duyarlılığını artırıcı etki gösterirler.

TABLO 7.3: İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Biguanidler			
Metformin	Glucophage, Matofin, Metfull eff 500, 850, 1000 mg; Glifor, Diaformin, Glange, Gluforce, Glukofen 850, 1000 mg; Gluformin retard, Glukofen retard 850, 1000 mg tb	500-3000 mg	Günde 1-3 kez, yemekte veya tok karnına
Metformin uzun salımlı	Diaformin XR ⁽¹⁾ , Glifor SR ⁽¹⁾ , Matofin XR 500 mg; Glucophage XR ⁽¹⁾ , Glumetza ⁽¹⁾ 500, 1000 mg tb	500-2000 mg	Günde 1 kez, yemekte veya tok, tercihen akşam
B. Tiazolidinedionlar (TZD'ler, Glitazonlar)			
Pioglitazon	Actos 15, 30 mg; Dialic 15, 30, 45 mg eff; Dro-pia, Dyndion, Glifix, Pioforce, Piogtan, Piondia, Pixart 15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız

⁽¹⁾Ülkemizde yok.

7.2.1. | METFORMİNİN YAN ETKİLERİ

- Gastrointestinal irritasyon (gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle geçicidir)
- Kramplar
- Diyare
- Ağızda metalik tad
- B-12 vitamin eksikliği (B-12 vitamin replasmanı gerekebilir)
- Laktik asidoz (insidens <1/100.000 hasta yılı)

7.2.2. | METFORMİNİN KONTRENDİKASYONLARI

- Renal fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin >1.4 mg/dl veya eGFR <30 ml/dk ise kullanılmamalı, eGFR 45-30 ml/dk ise doz azaltılmalıdır)
- Karaciğer yetersizliği
- Laktik asidoz öyküsü
- Kronik alkolizm
- KV kollaps, akut miyokard infarktüsü
- Ketonemi ve ketonüri
- Tedaviye dirençli konjestif kalp yetersizliği
- Kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
- Periferik damar hastalığı
- Major cerrahi girişim
- Gebelik ve emzirme dönemi
- İleri yaş (bazı otörlere göre >80 yaş)

7.2.3 | TIAZOLİDİNDİONLARIN YAN ETKİLERİ

- Ödem
- Anemi
- Konjestif kalp yetersizliği (Özellikle yoğun insülin tedavisi ile birlikte kullanıldığında)
- Sıvı retansiyonu
- Kilo artışı
- LDL-kolesterol artışı (rosiglitazonda daha fazla)
- Transaminazlarda yükselme
- KV olay (fatal ve nonfatal Mi) riskinde artış yönünden bu grup ilaçlar halen sorgulanmaktadır. KV olay riskini artırabileceği gerekçesi ile rosiglitazon etken maddeli ilaçlar Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde Eylül 2010'da kullanımdan kaldırılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri ve diğer bazı ülkelerde ise seçilmiş vakalarda rosiglitazon kullanımına devam edilmektedir.
- Graves oftalmopatisi olan hastalarda TZD grubu ilaçlar oftalmopatiyi alevlendirebilir.
- Postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artışa yol açtıkları bildirilmiştir.
- Gözlemsel (Fransız Ulusal ve Amerika Birleşik Devletleri Kaiser Permanente Sağlık Sigortası verileri) çalışmalarda, pioglitazonu özellikle uzun süre ve yüksek dozda kullanan erkeklerde mesane kanseri riskinde minimal bir artış olduğunun ortaya konulmasından sonra Fransa ve Almanya'da bu ilacın yeni vakalarda kullanımı durdurulmuştur. Ancak bu iddianın prospektif çalışmalara dayanmaması ve diğer antidiyabetik tedavilerin yeterli olmadığı durumlarda ilaca ihtiyaç nedeni ile birçok ülkede kullanımı devam etmektedir. Olası mesane kanseri riskini azaltmak için bazı tedbirlerin alınması önerilmektedir. TEMD tarafından da benimsenen bu görüşlere göre:
 - *Aktif veya geçirilmiş mesane kanseri öyküsü bulunan veya sebebi belli olmayan makroskopik hematürisi olan diyabet hastalarında pioglitazon kullanılmamalıdır.*
 - *Halen pioglitazon kullanmakta olan ve hematüri, dizüri, pollakiüri, bel ve karın ağrıları gibi yakınmaları olan hastalarda mesane kanseri yönünden gerekli tetkikler yapılmalıdır.*
 - *Pioglitazon başlanması düşünülen hastalarda mesane kanseri risk faktörleri (yaş, sigara kullanımı vb. gibi) sorgulanmalı, fizik muayene ve tam idrar tahlili yapıldıktan sonra yarar gözetiliyorsa ilaca başlanmalıdır.*
 - *Özellikle yaşlılarda pioglitazon verilmesi gerekiyorsa -ilacın mesane kanseri yanında, diğer riskleri de göz önünde bulundurularak- mümkün olan en düşük dozda başlanmalı ve uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır.*

KAYNAKLAR

1. Lewis JD, Ferrara A, Peng Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry Jr et al. Diabetes Care 2011;34:916-22.
2. Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante (AFSSAPS).
3. FDA Drug Safety Communication: Ongoing Safety Review of Actos (pioglitazone) and Potential Increased Risk of Bladder Cancer After Two Years Exposure 9/17/2010.
4. European Medicines Agency [www.ema.europa.eu/EMA/CHMP/568262/7/21/2011].

7.2.4. | TIAZOLİDİNDİONLARIN KONTRENDİKASYONLARI

- Alanin amino transferaz yüksekliği (ALT >2.5 X normal üst sınır) olan vakalar
- New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre sınıf I-IV'te olan konjestif kalp yetersizliği vakaları
- Kronik ağır böbrek yetersizliği
- Gebelik
- Tip 1 diyabetliler
- Maküla ödemi riski bulunan kişiler
- Adolesan ve çocuklar

7.3 | ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ (AGİ)

Barsaktan glukoz absorpsiyonunu geciktirirler. Bu grup ilaçlar tokluk hiperglisemi tedavisinde etkilidir, ancak gastrointestinal yan etkiler nedeniyle uzun süreli kullanımları zordur. AGİ grubunda yer alan ilaçlardan, yalnızca akarboz ülkemiz piyasasında bulunmaktadır (Tablo-7.4).

TABLO 7.4: Alfa glukozidaz inhibitörleri

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
Akarboz	Acaris, Acnor, Arokan, Glucar, Glucobay, Glynose 50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 3 kez, yemeklerde ilk lokma ile birlikte
Miglitol ^(*)	Glyset 50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 1-3 kez, yemeğin başlangıcında

(*)Ülkemizde yok.

7.3.1. | ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ

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

7.3.2. | ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİNİN KONTRENDİKASYONLARI

Aşağıdaki durumlarda bu grup ilaçlar kullanılmamalıdır:

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

7.4. | İNSÜLİNOMİMETİK İLAÇLAR

Bu yeni grup içinde amilin agonistleri ve inkretin mimetik ilaçlar ve yeni geliştirilmekte olan ajanlar yer alır. Genel olarak endojen insülin sekresyonunu artırarak etkili olmaktadır (Tablo-7.5).

7.4.1. | AMİLİN ANALOGLARI

Bir β -hücre hormonu olan *'amilin* 'in sentetik analogu olan pramlintid insülin tedavisine destek amacıyla Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaktadır. Tokluk glukoz düzeylerine etkilidir, günde 3 kez s.c. enjeksiyon gerektirir.

7.4.2. | İNKRETİN-BAZLI İLAÇLAR

Tip 2 diyabette önemli defektlerden birisi de inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. Bu grupta yer alan inkretinmimetik glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A: Glucagon like peptid-1 receptor agonists) ve inkretin artıran dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-i), inkretin hormonları taklid etmek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe etmek amacıyla geliştirilmiştir. Glukoz-bağımlı etki gösterdikleri için monoterapide hipoglisemiye yol açmazlar. Bununla beraber, sekretogoglar (sulfonilüre, glinid) ve insüline ilave olarak kullanıldıklarında hipoglisemi görülebilir. Bu sebeple ilk ilacın dozu azaltılmalıdır.

Pankreatit ve pankreas kanseri gelişimine ilişkin iddialar nedeni ile bu grup ilaçlar Mart 2013'ten itibaren FDA tarafından takibe alınmıştır.

İnkretinmimetikler (Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri: GLP-1A)

Bu grupta yer alan eksanatid ve liraglutid endojen inkretin olan GLP-1'i taklid eder. Bu ilaçlar diğer antidiyabetik ilaçların aksine, hipoglisemi riskinin düşük olması ve aynı zamanda bir miktar kilo kaybı da sağlamaları nedeniyle kullanım alanı bulmaktadır, s.c. injekte edilirler. Bu grup ilaçların nondiyabetiklerde obezite tedavisi için kullanımına ilişkin araştırmalar devam etmektedir, ancak henüz onaylanmış değildir.

Eksanatid: Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005, Avrupa Birliği ülkelerinde 2006, ülkemizde ise 2009 yılından beri tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmaktadır. Günde 2 kez enjeksiyon gerektiren ve tokluk glisemisini düşürmede daha etkili olan bu ilaç, diğer anti-hiperglisemik ilaçlar ve insülinin aksine, ortalama 2-4 kg kadar kilo kaybı sağlamaktadır. Özellikle obez (BKİ ≥ 30 kg/m²) olan hastalarda tercih edilmektedir. Ancak Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından düzenlenen Sağlıkta Uygulama Tebliği'nde (SUT) Türkiye'de (diğer bazı ülkelerde olduğu gibi) eksanatid'in geri ödemesi bazı koşullara bağlanmıştır. Buna göre eksanatid, BKİ ≥ 35 kg/m² olan kişilerde metformin ve/veya sulfonilüre grubu ilaçların maksimum tolere edilebilir dozlarında yeterli glisemik kontrol sağlanamayan ve pankreatit öyküsü bulunmayan olgularda tedaviye eklenebilir. Obez hastalarda eksanatid'in bazal insülin ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda sonuçlar, hem daha düşük insülin dozlarında glisemik kontrol sağlandığını hem de insüline bağlı kilo artışının olmadığını ya da minimal

olduğunu göstermektedir. Ancak ülkemizde eksenatid ve insülinin birlikte kullanılması, halen onaylı değildir. Eksenatid, emniyet açısından 18 yaş altındaki obez tip 2 diyabetlilerde kullanılmamalıdır. Bir yıllık tedavi ile A1C’de %1 azalma olmamış ise ve 6 aylık tedavi ile vücut ağırlığında en az %3 azalma sağlanamamışsa tedaviye devam edilmemelidir.

Bu grup ilaçlarda en önemli yan etki bulantıdır. Eksenatid piyasaya verildikten sonra akut pankreatit riskinde artış bildirilmiştir. Bununla beraber diyabetin kendisinin de pankreatit riskini artırması nedeniyle bu konu kesinlik kazanmamıştır. Ancak FDA’nın isteği ile 2008 yılında ilaç prospektüsüne bu konuda bir uyarı konulmuş ve eksenatid kullanan hastalarda akut pankreatit kuşkusu (şiddetli karın ağrısı, bulantı-kusma, amilaz/lipaz yükselmesi ve radyolojik bulgular) varsa ilacın derhal kesilmesi önerilmiştir.

Eksenatid LAR: Benzer etkili olan ve ülkemizde henüz kullanım onayı bulunmayan eksenatid LAR ise FDA tarafından Ocak 2012’de onaylanarak haftada 1 s.c. enjeksiyon şeklinde kullanılmak üzere Avrupa ve Amerika’da satışa sunulmuştur. Preklinik deneylerde sıçanlarda tiroid C hücre hiperplazisine yol açtığı saptandığı için ailesinde veya kendisinde medüller tiroid kanseri veya tip 2 multipl endokrin neoplazi sendromu (MEN Tip 2) olan kişilerde kullanılmaması önerilmektedir.

Liraglutid: Bu ilaç, eksenatide benzer şekilde fakat daha uzun etkilidir, günde 1 kez s.c. enjeksiyon gerektirmektedir. Kullanım endikasyonları ve yan etkileri eksenatid gibidir.

Ek olarak, liraglutid’in fare ve sıçan çalışmalarına dayanarak tiroid bezinde C hücrelerinin üzerindeki GLP-1 reseptörlerini uyarmak suretiyle C hücreli hiperplaziye neden olduğu, dolayısıyla medüller tiroid kanseri riskini artırabileceğine ilişkin kuşku ileri sürülmüştür. Bu sebeple ailesinde veya kendisinde medüller tiroid kanseri veya tip 2 multipl endokrin neoplazi sendromu (MEN Tip 2) olan kişilerde kullanılmamalıdır. Ayrıca liraglutid tedavisine alınması düşünülen hastalarda kalsitonin bakılması, kalsitonin seviyesi normal olan vakalarda liraglutid başlanması ve tedavi sırasında kalsitonin düzeyinin izlenmesi önerilmektedir.

Liraglutid, Avrupa ve Amerika’da 2010 yılından beri kullanılmaktadır. Türkiye’de ise henüz geri ödeme kapsamında olmamakla birlikte, kullanım onayı vardır.

Bu grup ilaçlardan “lüksisenatid” ise Şubat 2013’te EMA’dan onay almıştır.

İncretin artırıcı ilaçlar (Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri: DPP4-İ)

Endojen inkretinler olan GLP-1 ve GIP’in yıkımını inhibe ederler. Bu grupta yer alan DPP4-İ (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin ve linagliptin), oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir. Ülkemizde halen geçerli olan SUT’a göre DPP4-İ metformin ve/veya sulfonilüre ile yeterli glisemik yanıt sağlamayan tip 2 diyabetli hastalarda 2. veya 3. ilaç olarak kullanılabilir. Yurtdışında ise pioglitazon ve insülin ile birlikte kullanımlarına onay verilmiştir. Bu grup ilaçlar genellikle günde 1 (vildagliptin 2) kez kullanılır, kilo açısından (metformin ve akarboz gibi) nötr etkilidir. DPP4-İ grubunun ilk ilacı olan sitagliptin Avrupa ve Amerika’da 2006 yılında, ülkemizde ise 2008 yılı sonunda kullanıma sunulmuştur. Ülkemizde sitagliptin, vildagliptin ve saksagliptin mevcut olup tümü geri ödeme kapsamındadır.

Klinik çalışmalarda bu grup ilaçların önemli bir yan etkisi bildirilmemiştir. Ancak sitagliptin pazara sunulduktan sonra nadiren gripal (nazofarenjit gibi) enfeksiyona benzer bir klinik tabloya yol açtığı ileri sürülmüştür. Ayrıca Eylül 2009’da akut pankreatit vakalarının bildirilmesi nedeniyle FDA tarafından ilaç prospektüsüne uyarı konulması istenmiştir.

FDA veri tabanının kullanıldığı bir meta-analizde ekstenatid ve sitagliptin kullanımı ile pankreas kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. Genel olarak inkretin bazlı tedaviler için ileri sürülen bu konu henüz aydınlığa kavuşmamıştır.

TABLO 7.5: İnsülinomimetik ilaçlar

İlaç grubu	Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma şekli
İnkretin mimetik (GLP-1A)	Ekstenatid	Byetta 5, 10 µg kartuş	Günde 2 kez 5-10 µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. enjeksiyon
	Ekstenatid LAR ^(*)	Bydureon 2 mg flakon	Haftada 1 kez 2 mg	Haftada 1 kez, yemekten bağımsız s.c. enjeksiyon
	Liraglutid	Victoza 0.6, 1.2, 1.8 mg kartuş	Günde 1 kez 1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. enjeksiyon
Amilin mimetik	Pramlintid ^(*)	Symlyn flakon veya kartuş	Tip 1 diyabette günde 3 kez 15-60 µg (2.5-10 u) Tip 2 diyabette günde 3 kez 60-120 µg (5-20 u)	Günde 2-3 kez, ana yemeklerden önce, s.c. enjeksiyon
İnkretin artırıcı (DPP 4-I)	Sitagliptin	Januvia 100 mg tb	50-200 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda veya kahvaltıdan önce
	Vildagliptin	Galvus 50 mg tb	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemeklerden bağımsız
	Saksagliptin	Onglyza 2.5, 5 mg tb	2.5-5 mg	Günde 1 kez, yemeklerden bağımsız
	Linagliptin ^(*)	Tradjenta 5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemeklerden bağımsız

^(*)Ülkemizde mevcut değildir. ^(**)İnsülin dozları %50 azaltılmalı, karbonhidrat miktarı artırılmalıdır.

GLP-1A: Glukagona benzer peptid-1 agonistleri, DPP4-I: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, Ekstenatid LAR: Uzun salınımlı (etkili) ekstenatid.

7.5 | KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE ANTİ-DİYABETİK İLAÇLARIN KULLANIMI

Anti-hiperglisemik ilaçlar böbrek yetersizliğinde dikkatle kullanılmalıdır. Bazı ilaçların dozunun azaltılması gerekir. Çalışmalara göre anti-hiperglisemik ilaçların hangi GFR aralığında kullanılabilecekleri aşağıda özetlenmiştir:

- *Metformin*: GFR <30 ml/dk ise kontrendike, GFR 30-45 ml/dk aralığında doz %50 oranında azaltılmalı
- *Sitagliptin*: GFR <30 ml/dk ise tercihen kullanılmamalı (çalışmalara göre doz %75 oranında azaltılarak verilebilir), GFR 30-50 ml/dk aralığında ise doz %50 oranında azaltılmalı
- *Vildagliptin*: GFR<15 ml/dk ise tercihen kullanılmamalı (çalışmalara göre GFR 30-60 ml/dk olan veya diyaliz uygulanan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur) .
- *Saksagliptin*: GFR <15 ml/dk ise kontrendike, GFR 15-50 ml/dk aralığında ise doz %50 oranında azaltılmalı
- *Linagliptin*: GFR <15 ml/dk ise tercihen kullanılmamalı (çalışmalara göre doz %50 oranında azaltılarak verilebilir)
- *Ekstenatid*: GFR <30 ml/dk ise kontrendike, GFR 30-50 ml/dk aralığında doz %50 oranında azaltılmalı
- *Liraglutid*: GFR <50 ml/dk ise kontrendike
- *Gliklazid/Glimepirid*: GFR <15 ml/dk ise kontrendike, GFR 15-30 ml/dk aralığında doz %50 oranında azaltılmalı

- *Glibenklamid*: GFR <30 ml/dk ise kontrendike, GFR 30-50 ml/dk aralığında doz %50 oranında azaltılmalı
- *Repaglinid*: GFR <15 ml/dk ise tercihen kullanılmamalı (çalışmalara göre doz ayarlamasına gerek yoktur)
- *Nateglinid*: GFR <15 ml/dk ise kontrendike, GFR 15-30 ml/dk aralığında doz, tercihen %50 oranında azaltılmalı (çalışmalara göre GFR 15-30 ml/dk ise doz ayarlamasına gerek yoktur)
- *Pioglitazon*: GFR <30 ml/dk ise tercihen kullanılmamalı (çalışmalara göre doz %50 oranında azaltılarak verilebilir)
- *Akarboz*: GFR<25 ml/dk ise kontrendike

TEMĐ GÖRÜŞÜ

- *TEMĐ, ileri derecede böbrek yetersizliği (eGFR <30 ml/dk) olan vakalarda insülin dışında, herhangi bir anti-hiperglisemik ilaç kullanımını önermemektedir.*
- *Metformin, ileri derecede böbrek yetersizliğinde (eGFR <30 ml/dk/1.73 m²) kontrendikedir. Orta derecede böbrek yetersizliğinde (eGFR 30-60 ml/dk/1.73 m²), metformin dozu %50 azaltılmalıdır.*

7.6 | MONOTERAPİDE KULLANILAN ANTİ-HİPERGLİSEMİK İLAÇLARA YANIT

Tip 2 diyabetlilerde tek başlarına kullanıldıklarında çeşitli ilaç gruplarının glisemi ve A1C üzerindeki etkileri Tablo 7.6'da görülmektedir. Başlangıçta alınan iyi yanıtlar, diyabet süresi ilerledikçe azalır ve kombinasyonlar gündeme gelir. TZD grubu ilaçlara yanıt 10-12 günde başlar ve ilaç kesildikten sonra da 1-2 hafta daha devam eder.

TABLO 7.6: Monoterapide anti-hiperglisemik ilaçlara yanıt

	APG'de azalma	A1C'de azalma
Yaşam tarzı değişimi	40-60 mg/dl	%1.0-2.0
Metformin	50 mg/dl	%1.5
İnsülinler	50-80 mg/dl	%1.5-2.5
Sulfonilüreler	40-60 mg/dl	%1.0-2.0
Glinidler	30 mg/dl	%1.0-1.5 ⁽¹⁾
Tiazolidindionlar	25-55 mg/dl	%0.5-1.4
Alfa glukozidaz inhibitörleri	20-30 mg/dl	%0.5-0.7
Eksenatid/Liraglutid	20-30 mg/dl	%1.0-1.5
DPP-4 inhibitörleri	20-30 mg/dl	%0.5-1.0

⁽¹⁾Repaglinid Nateglinidten daha etkilidir.

OAD: oral antidiyabetik, APG: Açlık plazma glukoz, A1C: Hemoglobin A_{1c}

Kaynak: 1. Feld S. Endocr Pract. 2002;8(Suppl. 1):41-82; 2. Nathan DM et al. Diabetes Care 2006;29:1963-72.

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların metabolik etkileri, KV sorunlar, nonalkolik karaciğer yağlanması, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer yetersizliği, konjestif kalp yetersizliği gibi sorunlarda kullanımları, gastrointestinal şikayetler, kırık riski ve ilaç-ilac etkileşimleri gibi yan etkiler yönünden riskleri Tablo-7.7’de özetlenmiştir.

7.7 | HAZIR OAD KOMBİNASYONLARI

Tip 2 diyabette doğal sürecin sonucu olarak monoterapiler zamanla yerlerini kombinasyon tedavilerine bırakır. Hastalığın fizyopatolojik temeline uygun olarak insülin duyarlılaştırıcı ve insülin salgılatıcı ilaçlar kombine edilir. Maliyet ve deneyim süresi göz önüne alındığında en çok metforminli kombinasyonlar tercih edilmelidir. Hastanın özelliklerine göre, metformin genellikle sulfonilüreler ile kombine edilir. Ayrıca insülin duyarlılaştırıcı iki alt grubu da kombine etmek mümkündür. Hastanın tedaviye uyumunu artırmak amacı ile farklı OAD grubundan ilaçların hazır kombinasyonları üretilmiştir (Tablo-7.7).

TABLO 7.7: Hazır OAD kombinasyon preparatları

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
Glibenklamid/ Metformin	Glucovance 1.25/250 ^(*) , 2.5/500, 5/500 mg; Duplax 1.25/500 mg; Glibomet 2.5/400 mg tb	2.5/500 mg - 20/2000 mg	Günde 1-2 kez, yemekte
Glipizid/Metformin^(*)	Metaglip 2.5/250, 5/250, 5/500 mg tb	2.5/250 mg - 10/2000 mg	Günde 1-2 kez, yemekte
Pioglitazon/Metformin	Actos plus Met 15/1000 mg ^(*) ; Competact 15/850 mg ^(*) ; Dropia-Met, Pio-Met, Preko 15/500, 15/850 mg tb	15/1000 mg - 30/2000 mg	Günde 1 kez, yemekte
Pioglitazon/ Glimepirid^(*)	Dueact 30/2, 30/4 mg tb	15/2 mg - 30/4 mg	Günde 1 kez, yemekte
Repaglinid/Metformin^(*)	PrandiMet 1/500, 2/500 mg tb	2/1000 mg - 6/2000 mg	Günde 2-3 kez, yemekten hemen önce veya yemekte
Sitagliptin/Metformin	Janumet 50/500, 50/850, 50/1000 mg tb	50/500 mg - 100/2000 mg	Günde 2 kez, yemekte
Vildagliptin/Metformin	Eucreas ^(*) , 50/500, 50/1000 mg; Galvus Met 50/850, 50/1000 mg tb	50/500 mg - 100/2000 mg	Günde 2 kez, yemekte veya yemekten hemen sonra

^(*)Ülkemizde mevcut değildir.

8.1 | GENEL İLKELER

8.1.1. | İNSÜLİN ENDİKASYONLARI

- Klasik tip 1 diabetes mellitus ve LADA olguları
- Hiperglisemik aciller (DKA, HHD)
- Bazı durumlarda tip 2 diabetes mellitus
- Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM

8.1.2. | İNSÜLİNİN ETKİ MEKANİZMASI

- Glukozun hücre içine girişini sağlar.
- Glükogen depolanmasını artırır.
- Hepatik glukoz çıkışını baskılar.
- Yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder.

8.1.3. | İNSÜLİN KAYNAKLARI

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

8.1.4. | İNSÜLİNİN ABSORBSİYONU

Aşağıda sıralanan nedenlerle insülin absorbsiyonu hastadan hastaya değişebilir:

- **İnsülin kaynağı:** İnsan insülini hayvansal kaynaklı insülinlere göre daha kısa etkilidir.
- Üreticiden kaynaklanan farklılıklar (NovoNordisk, Eli Lilly ve Sanofi-Aventis)
- **İnjesiyon yeri:** En hızlı etkiliden yavaş etkiliye doğru: abdomen, kol, uyluk ve kalçaya s.c. injeksiyon yapılabilir.
- **Ortam ısısı:** Sıcakta insülin absorbsiyonu daha çabuk, soğukta daha yavaştır.
- Egzersiz, sistemik ateş veya injeksiyon bölgesine masaj uygulanması insülinin emilim hızını artırır.

8.1.5. | İNSÜLİN PREPARATLARI

İnsülinin etki gücü

Dünyada global olarak U-100 (1 ml’de 100 IU bulunan) insülinler kullanılmaktadır (Ayrıca bazı Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri’nde insülin gereksinimi çok yüksek olan insülin dirençli hastalar için U-500 insülinler bulunmaktadır).

İnsülinin tipi ve etki profili

Halen kullanılmakta olan insülin preparatları ve etki profilleri aşağıdaki tabloda görülmektedir (Tablo-8.1). İnsülinler plasentadan geçmemekle beraber, uzun etkili analog insülinlerin gebelikte kullanımlarına dair yeterli veri mevcut değildir.

TABLO 8.1: İnsülin tipleri ve etki profilleri

İnsülin tipi	Jenerik adı	Piyasa adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Prandiyal (bolus) insülinler					
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	Actrapid HM	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
		Humulin R			
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin	Apidra	15 dk	30-90 dk	3-5 st
	Lispro insülin	Humalog			
	Aspart insülin	NovoRapid			
Bazal insülinler					
Orta etkili (Bazal human NPH)	NPH insan insülin	Humulin N	1-3 st	8 st	12-16 st
		İnsulatard HM			
Uzun etkili(*) (Bazal analog)	Glargin insülin	Lantus	1 st	Piksiz	20-26 st
	Detemir insülin	Levemir			
Ultra uzun etkili(**) (Bazal analog)	Degludec insülin	Tresiba	2 st	Piksiz	40 st
Hazır karışım (bifazik) insülinler					
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	%30 kristalize + %70 NPH insan insülin	Humulin M 70/30	30-60 dk	Değişken	10-16 st
		Mixtard HM 30			
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin	Humalog Mix25	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin	Humalog Mix50			
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	NovoMix 30	10-15 dk	Değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)(**)	%30 insülin aspart + %70 insülin degludec	Ryzodeg 30	10-15 dk	Değişken	40 st

^(*)Uzun etkili (bazal) analog insülinler eşdeğer etkili değildir. Bazal insülin olarak glargin kullanıldığında insülin gereksinimi, detemir’e göre %25-35 daha azdır. Detemir insülinin günden güne varyasyonu ve kilo aldırıcı etkisi glargin’e göre (0.5-1 kg) biraz daha azdır. Düşük dozlarda detemir (bazı vakalarda glargin) insülinin etki süresi kısadır, bu nedenle özellikle tip 1 diyabetlilerde, bazal insülin gereksinimi <0.35 IU/kg/gün ise ikinci bir doz gerekebilir.

^(**)Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır, ülkemizde yoktur.

8.1.6. | İNSÜLİN KULLANIM YOLLARI

- Genel kullanımda insülinler cilt altına enjekte edilir.
- Hızlı/kısa etkili insülinler, acil durumlarda intramüsküler ve intravenöz infüzyon şeklinde de verilebilir. Orta/uzun etkili insülinlerin i.v. kullanımı kontrendikedir.

8.1.7. | İNSÜLİN DOZUNUN AYARLANMASI

Amaç

- Tip 1 diyabette vücudun normal bazal-bolus insülin sekresyonunu taklit etmek (insülin replasmanı)
- Tip 2 diyabette ise bazı durumlarda (bazal) insülin desteği gerekebilir, zamanla insülin replasmanına ihtiyaç ortaya çıkar.

8.1.8. | TİP 2 DİYABETTE İNSÜLİN ENDİKASYONLARI

- OAD ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması
- Aşırı kilo kaybı
- Ağır hiperglisemik semptomlar
- Akut miyokard infarktüsü
- Akut ateşli, sistemik hastalıklar
- Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) veya ketotik koma (DKA)
- Major cerrahi operasyon
- Gebelik ve laktasyon
- Böbrek veya karaciğer yetersizliği
- OAD'lere alerji veya ağır yan etkiler
- Ağır insülin rezistansı (akantozis nigrikans)

8.1.9. | İNSÜLİN TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

- **Hipoglisemi:** İnsülin tedavisinin en önemli ve en sık görülen komplikasyonudur. Sıkı glisemik kontrol ve uzun diyabet süresi ile ilişkilidir. Bazal-bolus insülin tedavisi uygulanan tip 1 diyabetlilerde daha sık görülür. DCCT çalışmasında yoğun insülin tedavisi grubunda hipoglisemi sıklığı konvansiyonel tedavi grubuna göre 3 kat daha fazla görülmüştür. İnsülin analogları ile hipoglisemi riski, insan insülinlerine göre biraz daha düşüktür.
- **Kilo artışı:** İnsülin tedavisinin başlangıcında kaybedilmiş yağ ve kas dokusunun yeniden kazanılması, su ve tuz tutulumu olması ve glukozürinin azalmasına bağlı olarak birkaç kg kadar artış beklenir. Daha sonra hipoglisemi korkusu ve dengesiz beslenme kilo artışının sürmesine neden olabilir.
- **Masif hepatomegali:** Glikojen depolarının dolmasına bağlıdır, günümüzde nadir görülmektedir.

- **Ödem:** Ozmotik diürezin azalması ve Na⁺ tutulumuna bağlı başlangıçta ödem görülebilir.
- **Anti-insülin antikorları ve alerji:** Günümüzde insan insülinleri ve analog insülin kullanımı ile artık nadir görülen bir komplikasyondur.
- **Lipoatrofi:** Nadir görülen immünolojik bir olaydır.
- **Lipohipertrofi:** Sürekli aynı bölgeye enjeksiyon yapılması sonucu görülebilir, enjeksiyon bölgesini değiştirmekle tedavi edilir.
- **Kanama, sızma ve ağrı:** İnjektasyonun kapiller damarlanmanın görünmediği bir bölgeye yapılması ile kanama önlenir. İnjektasyon bittikten sonra iğnenin 5-10 saniye kadar cilt altında bekletilmesi veya uzun iğne kullanılması ile insülinin sızması azaltılabilir. Özellikle asit insülinler (örneğin glargin) ile enjeksiyon sırasında hafif ağrı hissedilebilir, önemsizdir.
- **Hiperinsülinemi ile ateroskleroz ve kanser riski:** Deneysel çalışmalar hiperinsülinemi - ateroskleroz ilişkisine işaret etse de bu konudaki klinik kanıtlar yeterli değildir.

İnsülin anabolizan bir hormondur. İnsülin reseptörleri yapısal olarak insülin benzeri büyüme hormonlarına (örneğin IGF-1) yakındır. İnsülinin etki gücü reseptöre afinitesi ile paraleldir. Güçlü insülinlerin insülin ve IGF-1 reseptörlerine afinitesi yüksektir. Bu nedenle uzun yıllar insülin kullanımı ile kanser riski arasında ilişki olabileceği ileri sürülmektedir. Kesitsel çalışmalara dayalı çelişen veriler nedeniyle konu hakkında tartışmalar sürmektedir. Bununla beraber bu konuda yapılmış klinik randomize çalışmalar yoktur.

8.2 | İNSÜLİN TEDAVİ PROTOKOLLERİ

8.2.1. | BAZAL-BOLUS İNSÜLİN REPLASMANI

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

Multipl (çoklu) doz insülin enjeksiyonları

- Günde 3 kez öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde 1 kez (tercihen gece) orta/uzun etkili (bazal) insülin
- Günde 3 kez öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde 2 kez orta/uzun etkili (bazal) insülin
- Bazal-bolus insülin tedavisini 2 farklı insülin preparatı ile uygulamakta zorluk çeken bazı tip 2 diyabetli kişilerde günde 3 doz analog karışım insülin seçeneği düşünülebilir.

Sürekli cilt altı insülin infüzyonu (SCIİ)

- İnsülin pompası ile bazal, bolus ve düzeltme dozları

8.2.2. | İNSÜLİN DESTEK TEDAVİSİ

Komplikasyonlu veya hipoglisemi riski yüksek yaşlı tip 1 diyabetlilerde, diyetle kontrol altına alınamayan hafif GDM’de ve tip 2 diyabette önerilmektedir.

Bifazik karışım insülin tedavisi

- Günde 2 doz orta/uzun etkili + hızlı/kısa etkili karışım insülin: Hazır karışım insülin preparatları kullanılabilir. Alternatif olarak hasta iki ayrı insülini injekte edebilir.

Bazal insülin desteği

- Günde 1 veya 2 doz orta (NPH) veya uzun etkili (glargin veya detemir) bazal insülin desteği olarak tip 2 diyabetlilerde ve bazı GDM olgularında (NPH veya detemir) kullanılmaktadır.

8.2.3. | İNSÜLİN DOZUNUN HESAPLANMASI VE AYARLANMASI

Başlangıçta kg başına ayarlanır. Ayrıca diyabetli bireyin fenotipi ve fiziksel aktivite durumu ile diyabet komplikasyonları da göz önüne alınmalıdır. İnsülin dozunun hesaplanması için örnekler Tablo-8.2’de verilmiştir. Genel olarak tip 1 ve tip 2 diyabetli bireyler için idame insülin dozları aşağıdaki gibidir:

- Tip 1 diyabette 0.5-1.0 IU/kg/gün
- Tip 2 diyabette 0.3-1.5 IU/kg/gün
- Bazal-bolus insülin rejimlerinde günlük gereksinimin yaklaşık yarısı (%40-60) bazal, geri kalan yarısı (%40-60) ise bolus olarak hesaplanır.
- Bazal insülin desteği için 0.1-0.2 IU/kg/gün insülin başlanabilir.

İnsülin injeksiyon zamanı

İnsülin tipine göre değişir.

- Hızlı etkili insülinler yemekten 5-15 dakika önce, kısa etkililer ise yemekten 30 dakika önce uygulanmalıdır.
- Kan glukoz düzeylerine göre de insülin injeksiyon zamanı değiştirilebilir. Örneğin öğün öncesi PG hedeflenen değerden yüksek ise yemek zamanı biraz geciktirilebilir.
- Mide boşalma zamanı aşırı uzamış diyabetli bireylerde, hipoglisemilerden korunmak için insülin injeksiyonu yemekten sonraya geciktirilebilir.

TABLO 8.2: İnsülin dozunun hesaplanması

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

8.2.4. | İNJEKSİYON YÖNTEMLERİ

Kalem

Pratik, güvenli ve doğru insülin uygulama olanağı sağlar, bu nedenlerle daha çok tercih edilmektedir. 300 IU'lık (3 ml hacimli) insülin içeren, kartuşu değişebilen veya disposabl olarak kullanılabilen insülin kalemleri kullanılmaktadır. Kalemler 1 IU'lık aralıklara göre ayarlanmıştır, çocuklar için 0.5 IU'lık kalemler mevcuttur. İnsülin kalem iğneleri 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm veya 12.7 mm'lidir. Genel kullanımda 8 mm'lik iğneler tercih edilir. Obez hastalarda 12.7 mm'lik iğnelerin kullanılması gerekebilir.

İnjektör

Bu yöntem gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde giderek daha az kullanılmaktadır. 0.3, 0.5 ve 1 ml'lik injektörler mevcuttur. İnjektörler 1 IU taksimatlıdır. Çocuklar ve insüline duyarlı bireyler için 0.5 IU'ye ayarlanmış injektörler de mevcuttur. Genel olarak 8 mm'lik iğneli injektörler kullanılmaktadır, ayrıca 6 ve 12,7 mm'lik iğneli injektörler de bulunmaktadır. İnjektörler için 10 ml'lik (1000 IU insülin içeren) flakonlar kullanılır.

Pompa

Sürekli cilt altı insülin infüzyon pompaları kullanılmaktadır. Bu konu detayları ile ileride anlatılacaktır (Bakınız Bölüm 10. SCİİ İlkeleri).

8.2.5. | İNSÜLİNİN SAKLANMA KOŞULLARI

- Açılmamış insülin flakon ve kartuşları son kullanım tarihine kadar buzdolabında 2-8°C'de saklanabilir.
- Açılmış kartuş ve flakonlar, aşırı sıcak olmamak koşulu ile oda ısısında 30 güne kadar kullanılabilir.
- Orta/uzun etkili veya karışım insülin preparatları açıldıktan 15 gün sonra biyolojik aktivitelerini hafifçe yitirmeye başlar. Hasta ve hastalıktan kaynaklanan şartlar değişmediği halde glisemik kontrol bozulmaya başlarsa bu faktör göz önünde bulundurulmalıdır.

8.2.6. | İNSÜLİN PREPARATLARININ KARIŞTIRILMASI

- Kısa etkili ve NPH insülinler karıştırıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır (bazı kaynaklar ise bu karışımların buzdolabında 2 haftaya kadar muhafaza edilebileceklerini bildirmektedir).
- Glargin ve detemir insülinler diğer insülinler ile karıştırılmamalıdır.

8.2.7. | İNSÜLİN ETKİSİNİ DEĞİŞTİREBİLEN İLAÇLAR

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

TABLO 8.3: İnsülinin etkisini değiştiren ilaçlar

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

^(*)Hipogliseminin düzelmesini geciktirebilir.

^(**)Bazen hipoglisemiyi takiben hiperglisemi olur.

TEMD YAKLAŞIMI ve ÖNERİLERİ

- *Tip 1 diyabetli erişkinlerde ve beta hücre rezervi tükenmiş tip 2 diyabetlilerde glisemik kontrolü sağlamak için bazal-bolus (yoğun) insülin tedavisi tercih edilmelidir [tip 1 diyabetliler için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (1); tip 2 diyabetliler için: Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt].*
- *Glisemik kontrol (A1C) açısından insülin analoglarının insan insülinlerine üstünlüğü yoktur [Sınıf A, Düzey 1 kanıt (2,3)].*
- *A1C'yi düşürürken hipoglisemi riskini azaltmak ve PPG kontrolünü sağlamak için yeterli miktarda bazal insülin ile birlikte hızlı etkili insülin analogları (aspart, glulisin, lispro) kullanılabilir [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (3,4)].*
- *Bazal insülin desteği için, NPH insüline alternatif olarak, uzun etkili insülin analogları (glargin ve detemir) kullanılabilir [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (5-8)].*
- *Uzun etkili analog insülin glargin gebelikte kullanılmamalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
- *Klinik çalışmalarda bazal insülin analogları ile ciddi hipoglisemi ve gece hipoglisemi risklerinin, NPH insüline kıyasla biraz daha düşük olduğu gösterilmiştir:*
 - *Ciddi hipoglisemi riskini azaltmak [glargin için: Sınıf B, Düzey 2 kanıt (9); detemir için: Sınıf C, Düzey 3 kanıt (10)]*
 - *Gece hipoglisemi riskini azaltmak [glargin için: Sınıf B, Düzey 2 kanıt (10); detemir için: Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt]*
- *Tip 1 diyabetli tüm bireyler hipoglisemi riski açısından değerlendirilmeli, insüline bağlı hipoglisemiden korunmak için bilgilendirilmeli ve ağır hipoglisemiye sebep olabilecek risk faktörleri belirlenerek tedavi edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
- *Hipogliseminin farkına varamayan hastalarda, hastaların hipogliseminin farkına varmalarını sağlamak için:*
 - *SMBG sıklığı artırılmalı, periyodik olarak geceleri de glukoz ölçülmelidir Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
 - *Bir süre için glisemik kontrol gevşetilmeli (daha yüksek glisemi ve A1C düzeyleri hedeflenmeli), hasta düzeldikten sonra tekrar sıkı glisemik kontrole geçilmelidir [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (11,12)].*

KAYNAKLAR

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:1337-44.
3. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385-97.
4. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003287.
5. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, et al. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004;8:1-57.
6. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther* 2003;25:1541-77.
7. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, et al. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2003;63:1743-78.
8. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004;64:2577-95.
9. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29:1607-19.
10. Goldman-Levine JD, Lee KW. Insulin detemir - a new basal insulin analog. *Ann Pharmacother* 2005;39:502-7.
11. Liu D, McManus RM, Ryan EA. Improved counter-regulatory hormonal and symptomatic responses to hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus after 3 months of less strict glycaemic control. *Clin Invest Med* 1996;19:71-82.
12. Lingenfelser T, Buettner U, Martin J, et al. Improvement of impaired counterregulatory hormone response and symptom perception by short-term avoidance of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1995;18:321-25.

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

Bu algoritmaların çoğu, kanıta dayalı çalışmalarla desteklenmiş olmakla birlikte ağırlıklı olarak uzman görüşlerine dayanmaktadır. Daha önceki algoritmalar glisemik kontrol hedeflerinin daha aşağı çekilmesini vurgulamakta iken güncel algoritmalar, glisemik kontrol hedeflerinin hastanın özelliklerine uygun olarak bireyselleştirilmesini ve geleneksel basamaklı tedavinin yerine insülin ve kombinasyon tedavilerine daha erken başlanmasını önermektedirler.

Bu bölümde tip 2 diyabet tedavisinde geniş çapta kabul gören, uluslararası iki güncel yaklaşım biçimi özetlenmiş ve TEMD yaklaşımı ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

9.1 | IDF ve ADA/EASD önerileri

9.1.1. | IDF önerileri

Tip 2 diyabetli hastaların tedaviye uyumlarını artırmak ve A1C düzeylerini düşürerek hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltmak amacı ile 2005 yılında IDF tarafından oluşturulan *Tip 2 Diyabet Tedavisi Küresel Rehberi*’, 2012 yılında güncellenmiştir. Bu rehberde, tip 2 diyabetin daha erken ve daha agresif biçimde tedavi edilmesi önerilmektedir. Buna göre;

- Hedef A1C’nin ≤ 7.0 (≤ 53 mmol/mol) olması ve tedavinin ilk 6 ayında bu hedefe ulaşılması sağlanmalıdır (tolere edebilen, uygun hastalarda daha düşük A1C hedefleri belirlenmelidir).
- Tip 2 diyabetin başlangıcından itibaren tedavinin tüm aşamalarında sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri uygulanmalıdır. Yaşam tarzı değişiminin yeterli olamayacağı düşünülen hastalarda başlangıçtan itibaren farmakolojik tedavi verilebilir. Her tedavi değişikliğinde, hasta üç ay sonra kontrole çağırılmalıdır. Tedavi seçiminde maliyet-yarar unsuru göz önünde bulundurulmalıdır.
- Birinci basamak tedavide ilk seçim metformin olmalıdır. Metformine intoleransı veya renal yetersizliği olan ya da aşikar hiperglisemisi bulunan hastalarda; sulfonilüre, glinid veya alfa glukozidaz inhibitörü verilebilir.
- İkinci basamak tedavide metformine sulfonilüre eklenmesi tercih edilmelidir. Alternatif olarak diğer OAD’ler ikinci basamakta verilebilir.
- Üçüncü basamak tedavide tercihen bazal insülin (gerekirse hazır karışım insülin) veya üçüncü bir OAD ya da GLP-1A başlanabilir.
- Dördüncü basamak tedavide mutlaka insüline başlanmalı, eğer hasta insülin kullanıyorsa tedavi yoğunlaştırılmalıdır. İnsülin ile birlikte, kontrendikasyon yoksa metformine devam edilmelidir.

9.1.2. | ADA/EASD önerileri

2012 yılında güncellenen ADA ve EASD tarafından yayınlanan ‘*Tip 2 Diyabetli Hastalarda Hiperglisemi Tedavisi*’ başlıklı durum raporunda hasta bazlı tedavi yaklaşımı benimsenmiş; ayrıca seçilecek ilacın maliyeti, muhtemel yan etkileri, kilo üzerine etkisi ve hipoglisemi riskinin de dikkate alınması önerilmiştir. Buna göre tip 2 diyabetli hastalarda uygulanması önerilen tedavi algoritması ana hatları ile aşağıda özetlenmiştir:

- Glisemik hedefler bireysel olarak belirlenmelidir.
- Yeni tanı alan tip 2 diyabetli hastalarda yaşam tarzı değişimi ile eş zamanlı olarak (herhangi bir kontrendikasyon yoksa) metformin başlanmalıdır.
- Yeni tanı almış, ciddi semptomları olan, glisemi (PG 300-350 mg/dl) veya A1C (≥ 10 ; 101 mmol/mol) düzeyleri yüksek bulunan tip 2 diyabetli hastalarda insülin (tek başına veya diğer bir anti-hiperglisemik ilaç ile birlikte) başlanmalıdır.
- Eğer 3-6 ay içinde metformin ile hedef A1C düzeyine ulaşılamamışsa veya sürdürülemiyorsa ikinci bir OAD (sulfonilüre/glinid, DPP4-İ, pioglitazon), GLP-1A veya insülin seçeneklerinden birinin tedaviye eklenmesi düşünülmelidir.
- İkinci basamak tedavinin yetersiz kalması durumunda üçüncü bir ilaç (OAD veya genellikle bazal- insülin ya da GLP-1A) eklenmesi önerilmektedir.
- Hastaların çoğunda zaman içinde tek başına veya diğer anti-hiperglisemiklerle birlikte insülin tedavisine geçilmesi gerekecektir.
- Tedavi seçiminde hastanın tercihi de dikkate alınmalıdır.
- Tedavide KV riskin düşürülmesi için gerekli tedbirlerin alınmasına odaklanılmalıdır.

Yukarıdaki iki grubun dışında, Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği, Amerikan Endokrin Cemiyeti, Joslin Diyabet Merkezi, Amerikan Hekimler Birliği, Amerikan NIH, Kanada Diyabet Derneği, İngiltere NICE, Uluslararası Diyabet Merkezi, Almanya Diyabet Derneği, Finlandiya Diyabet Derneği, İtalya Diyabet Federasyonu ve Avustralya Diyabet Derneği de son 3-4 yıl içinde yayınladıkları kılavuzlarda diyabet tedavisinin hastanın (yaşam tarzı, alışkanlıkları, eşlik eden sorunları, yaşam sürvisi, hipoglisemi riski, mali kaynakları, sosyal desteği vb.) özelliklerine uygun şekilde planlanması gerektiğini vurgulamaktadırlar.

9.2 | TEMD TİP 2 DİYABET TEDAVİ ALGORİTMASI

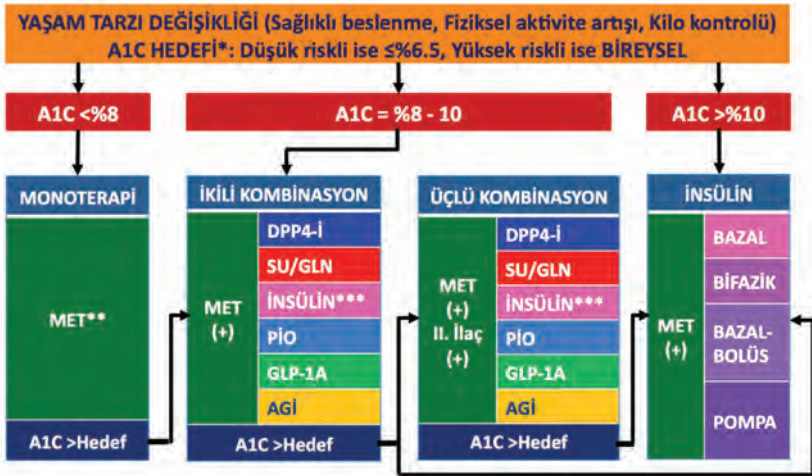
Güncel öneriler ışığında, ülkemiz gerçekleri de dikkate alınarak ‘*TEMD Tip 2 Diyabet Tedavi Algoritması*’, TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu tarafından yeniden güncellenmiştir. Tedavi seçiminde, hastanın özellikleri ve beklentileri ile birlikte Tablo-9.1’de özetlenen ilaç özellikleri de dikkate alınmalıdır. Yeni algoritma Şekil-9.1’de görülmektedir. Bu algoritma, glisemik kontrol hedefleri ve tedavi seçimi açısından ana hatları ile aşağıda anlatılmıştır.

TABLO 9.1: Diyabet ilaçlarının metabolik ve eşlik eden sorunlar üzerine etkileri

	MET	DPP4-I	GLP-1A	SU	GLN	PİO	AGİ	İNS
PPG	-	--	--/--	--	--	-	--	--/--
APG	--	-	-	--	-	--	N	--/--
KB	N / -	N	-	N	N	-	N	N
HL/DL	- / --	N	N	- / N	- / N	N / -	N / -	- / --
NAYKH	-	N	-	N	N	--	N	N
HİPOG	N	N	N	++	+	N	N	++ / +++
GİS YE	++	N	++	N	N	N	++	N
KBY	Orta II	Doz düşür	Orta II	Orta II	N	Hafif I	N	Doz ayarı
KCY/LA	Ağır KE	N	N	Orta II	Orta II	Orta II	N	N
KKY/KVH	Ağır KE	N	N	Orta II	N	Ağır KE	N	N (+ PİO)
KİLO	N / -	N	--	+ / ++	+	++	N	+ / ++
KIRIK	N	N	N	N	N	++	N	N
İLAÇ ETK	N	N	N	++	++	N	N	N
MALİYET	--	++	+++	--	+	++	+	-

MET: Metformin, DPP4-I: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1A: Glukagona benzer peptid-1 agonistleri, SU: Sulfonilüreler, GLN: Glinidler, PİO: Pioglitazon, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörleri, İNS: İnsülinler, PPG: Postprandiyal plazma glukoz, APG: Açlık plazma glukoz, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, DL: Dislipidemi, NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, HİPOG: Hipoglisemi, GİS YE: Gastrointestinal sistem yan etkileri, KB: Kan basıncı, KBY: Kronik böbrek yetersizliği, KCY: Karaciğer yetersizliği, LA: Laktik asidoz, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KİLO: Kiloya etkisi, KIRIK: Kırık riski, İLAÇ ETK: İlaç etkileşimi.
 -: Hafif, --: Orta, ---: Ciddi derecede azaltır/maliyet düşük; +: Hafif, ++: Orta, +++: Ciddi derecede artırır/maliyet yüksek; N: Nötr, !: Dikkat, !!: Çok dikkat, KE: Kontrendike.

ŞEKİL 9.1: TEMD TİP 2 DİYABETTE TEDAVİ ALGORİTMASI - 2013



*Tedavi değişikliği için A1C >%7 veya bireysel hedefin üstünde olmalı. **Monoterapide MET tercih edilir, ancak MET kontrendike veya intolerans varsa diğer oral anti-diyabetiklerden biri başlanabilir. ***Bazal insülin tercih edilmeli, gerekirse bifazik insülin de başlanabilir. (MET: Metformin, DPP4-I: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, PİO: Pioglitazon, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogu, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü).

9.2.1 | GLİSEMİK KONTROL HEDEFLERİ

- Tip 2 diyabetli hastalarda glisemik hedefler hastanın özelliklerine ve klinik durumuna uygun olarak bireysel bazda belirlenmelidir.
- Genel olarak tip 2 diyabetli hastalarda hipoglisemi riskini artıran özel bir durum yoksa, yaşam beklentisi yeteri kadar uzun ise, mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için A1C hedefinin ≤ 6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlenmesi tercih edilmelidir. Bununla beraber, hipoglisemik atak yaşanmaması koşulu ile bilinçli hastalarda ve bazı özel durumlarda (örneğin riskli gebelikte) A1C hedefi ≤ 6 (42 mmol/mol) olarak belirlenebilir.
- A1C'nin düşük tutulması ile sağlanacak yarar; özellikle KVH riski yüksek olan hastalarda hipoglisemi ve mortalite risklerini artırmamalıdır. Hastanın yaşam beklentisi düşük ve hipoglisemi riski yüksek ise glisemik kontrol hedefleri daha yüksek tutulmalıdır.
- Tedavi seçiminde konu hakkında yeterince bilgilendirilmiş olması koşulu ile- hastanın tercihleri de dikkate alınmalıdır. Ayrıca daha önceki kötü glisemik kontrolün süresi de önemlidir. Örneğin 10 yıldan uzun süredir A1C yüksek seyreden bir hastada agresif tedavi ile A1C'nin kısa zamanda düşürülmesi hastayı ekstra hipoglisemik ve KV risklere sokabilir.
- Genel olarak A1C $\leq 6.5-7$ (48-53 mmol/mol) ise veya hastanın bireysel glisemik hedefleri sağlanamıyorsa öncelikle yaşam tarzı sorgulanmalıdır. Yaşam tarzı düzenlemelerine rağmen A1C > 7 (> 53 mmol/mol) ise tedavide yeni düzenlemeler yapılması gereklidir.
- A1C hedef değere ulaşıldıktan sonra ise 3 ayda bir, hedefe ulaşıldıktan sonra ise 3-6 ayda bir ölçülmelidir.
- Normale olabildiğince yakın glisemik hedeflere ulaşılmalı ve bu hedefler sürdürülmelidir.
- Glisemik kontrolün sağlanmasında öncelikle açlık ve öğün öncesi PG düzeltilmesi hedeflenmeli, öğün öncesi ve APG 70-120 mg/dl olmalıdır.
- Açlık ve öğün öncesi PG hedefleri sürdürülemezse veya hedeflere ulaşıldığı halde A1C > 7 (> 53 mmol/mol) ise tokluk PG kontrolü gereklidir. Tokluk PG, öğünün başlangıcından 2 saat (gebelerde 1 saat), sonra ölçülmelidir. Tokluk PG hedefi < 140 mg/dl olmalıdır. KH sayımı uygulayan veya insülin pompası kullanan hastalarda tokluk PG ölçümü için farklı zamanlama gerekebilir.
- Tip 2 diyabetli hastalar ayrıca hastalıkları konusunda mültidisipliner bir yaklaşım ile eğitilmelidir. Eğitimde hastanın diyabetin özyönetimi konusunda bilgilendirilmesi ve cesaretlendirilmesi, ek olarak hastaya SMBG becerilerinin kazandırılması ve sağlık personeli ile sorumluluk paylaşımının sağlanması amaçlanmalıdır.

9.2.2 | TEDAVİ SEÇİMİ

Anti-hiperglisemik tedavi seçiminde ilacın, 7. Bölümde anlatılan glukoz düşürücü etkisinin yanı sıra, yukarıdaki tabloda özetlenen ekstra-glisemik etkileri, güvenlik, tolerabilite ve maliyet özellikleri de göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo-7.6 ve Tablo-9.1).

Hastaya özgü olarak belirlenen A1C hedefine 6-12 ay içinde ulaşılması için uygun zamanda gerekli tedavi değişiklikleri ve doz düzenlemelerinin yapılması ihmal edilmemelidir.

Tip 2 diyabet tedavisi üç basamakta yapılmalıdır:

Birinci basamak tedavi

Tip 2 diyabet tanısı alan hastalarda yaşam tarzı düzenlemeleri ile eş zamanlı olarak (herhangi bir kontrendikasyon yoksa, uzun süredir kullanılan, etkisi kanıtlanmış ve maliyeti düşük bir ilaç olan) metformin başlanmalıdır. Ayrıca yaşam tarzı düzenlemeleri tedavinin her aşamasında uygulanmalıdır.

- Başlangıçta haftada 3 gün APG ölçülmeli, daha sonra da seçilen ilaçların gerektirdiği şekilde SMBG uygulanmalıdır. Tedavi değişikliği yapıldığında, insüline başlandığında ve doz titrasyonu sırasında SMBG sıklığı artırılmalıdır.
- Kilolu ya da obez hastalarda kilo kaybı sağlamaya yönelik beslenme ve fiziksel aktivite önerileri uygulanmalıdır, ancak bu girişimler uzun dönemde yetersiz kalmaktadır.
- Genellikle diyabete eşlik eden KV sorunlar, HT ve dislipidemiye olumlu etki için (en az 4 kg veya ağırlığın %5'i kadar) kilo kaybı sağlanması gereklidir.
- İlk ilaç olarak metformin 2X500 mg veya gastrointestinal hassasiyeti olan hastalarda 1x500 mg başlanmalı ve 1-2 haftada bir 500 mg artırılarak 1-2 ay içinde etkili dozlara (2X1000 mg, maksimum 3000 mg/gün) çıkılmalıdır.
- Metformini tolere edemeyen veya metforminin kontrendike olduğu, zayıf olan diyabetlilerde, özellikle hızlı yanıt istenen durumlarda tedaviye sulfonilüre veya glinid grubu bir ilaç ile başlanabilir. Glibenklamid gibi görece uzun etki süreli sulfonilüreler tercih edilmemelidir.
- Başlangıçtaki A1C ≥ 10 (≥ 86 mmol/mol), APG >250 mg/dl veya random PG >300 mg/dl olan ya da hiperglisemik semptomları bulunan veya metabolik dekompanseasyonu (DKA, HHD) olan hastalarda, tedaviye insülin ile başlanmalıdır. Bu durumdaki bazı hastaların aslında daha önce fark edilmemiş tip 1 diyabetli olgular olması muhtemeldir. Bazıları ise ciddi insülin eksikliği olan tip 2 diyabetli olgulardır. Bu hastalarda insülin tedavisi tercihen bazal-bolus veya karışım insülin ile yapılmalı ve beraberinde mümkünse metformin de verilmelidir.

İkinci basamak tedavi

Glisemik hedeflere ulaşılamazsa veya hedefler sürdürülemiyorsa kısa sürede ilaç dozları artırılmalı veya yeni tedavi rejimlerine geçilmelidir.

- Yaşam tarzı değişikliği ve 2000 mg/gün dozunda metformin ile 3 ay sonra A1C %6.5-7 (48-53 mmol/mol) ise yaşam tarzı yeniden gözden geçirilmeli, A1C >7 (>53 mmol/mol) ise veya bireysel glisemik hedeflere ulaşılamazsa tedaviye ikinci bir ilaç eklenmelidir.
- İkinci ilaç seçimi hastanın bireysel özelliklerine göre yapılmalı, etkinlik ve emniyet yanında, maliyet de göz önünde bulundurulmalıdır. İkinci basamakta seçilen ilaç ile birlikte, herhangi bir kontrendikasyon yoksa metformin de sürdürülmelidir.
- İkinci basamakta insülin en etkili yoldur. Özellikle A1C ≥ 8.5 (≥ 69 mmol/mol) ise insülin (bazal: NPH veya uzun etkili analog insülin) başlanmalıdır. Uygun vakalarda hazır karışım (bifazik) insülin de verilebilir. Seçilecek insülin tedavisinde hipoglisemi riski, kilo artışı ve hastanın uygulama becerisi dikkate alınmalıdır.
- A1C >7 (>53 mmol/mol) fakat <8.5 (<69 mmol/mol) ise hastanın durumuna göre tedaviye sulfonilüre, glinid, DPP4-i, AGİ, GLP-1A veya seçilmiş vakalarda pioglitazon eklenebilir.

- Sulfonilüre en ucuz seçenektir ve etkinliği birçok antidiyabetik grubuna göre daha yüksektir. Hipoglisemi riski ve kilo artışı dikkate alınmalıdır. Glibenklamid gibi uzun etki süreli sulfonilürelerin hipoglisemi riski daha yüksektir.
- Özellikle tokluk glisemi kontrolü hedefleniyorsa glinidler, AGİ veya DPP4-İ ilaçlar, AGİ veya eksenatid seçilebilir. Ancak maliyet ve AGİ ya da GLP-1A tercihinde gastrointestinal yan etkiler dikkate alınmalıdır. DPP4-İ ve AGİ grubunun kilo artırıcı etkisi yoktur.
- İncretin bazlı ilaçların (GLP-1A ve DPP4-İ) hipoglisemi riski insülin ve sulfonilüreye göre daha düşük olmakla birlikte, etkinlikleri biraz daha düşüktür. Ayrıca yüksek maliyet ve uzun-dönem etkinlik ve yan etkilerine dair kanıtların az olması, bu grup ilaçların daha yaygın kullanımında engel oluşturmaktadır. DPP4-İ grubu ilaçlar, kilo artışına neden olmadıkları ve önemli yan etkileri bulunmadığı için yararlı olabilir.
- Özellikle kilo kaybının yararlı olacağı düşünülen hastalarda GLP-1A kullanılabilir. Ancak gastrointestinal yan etkiler, yüksek maliyet ve uzun-dönem etkinliğine dair kanıtların az olması yaygın kullanımını sınırlamaktadır. Yeterli deneyim olmadığı için, 18 yaş altındaki obez tip 2 diyabetlilerde kullanılmamalıdır. Eksenatid ile 6 aylık tedavide yeterli (en az %3) kilo kaybı sağlanamamış ise bu tedavi sürdürülmemelidir. Ayrıca hastalar pankreatit riski yönünden izlenmelidir.
- TZD grubunun ülkemizde kullandığı tek örneği olan pioglitazon'un hipoglisemi riski, sulfonilüreye göre daha düşük ve uzun-dönem etkinliği daha yüksektir. Ancak TZD grubu ilaçların ödem, konjestif kalp yetersizliği ve kırık riskini artırdığı, ayrıca son dönemde pioglitazon ile ilişkili mesane kanseri riski artışı yönündeki kuşku dikkate alınarak, eğer ikinci basamak ilaç olarak metformine eklenecekse hastaların tedavinin süresi, ilacın dozu ve yan etkileri açısından dikkatle takip edilmeleri gereklidir.

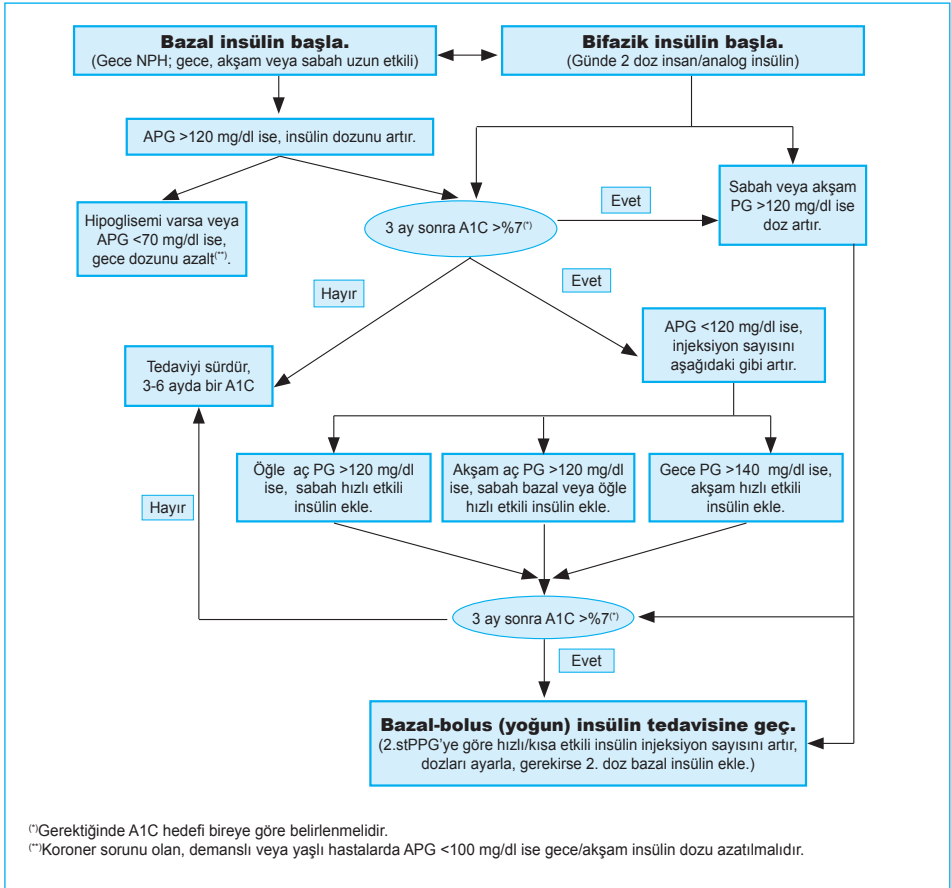
Üçüncü basamak tedavi

- Metformin'e ikinci bir OAD (veya GLP-1A) eklendikten 3-6 ay sonra A1C >%8.5 (>69 mmol/mol) ise veya bireysel glisemik hedeflere ulaşamıyorsa zaman kaybetmeden insülin tedavisine geçilmelidir.
 - Önceki aşamalarda insülin kullanmamış hastalarda tedaviye bazal insülin (alternatif olarak hazır karışım insülin) eklenmelidir.
 - Metformin ile birlikte kontrollü salınlı sulfonilüre veya glinid kullanan hastalarda en uygun yol, tedaviye bazal insülin eklenmesidir.
 - Metformin ile birlikte DPP4-İ veya GLP-1A kullanan obez hastalarda tedaviye bazal insülin eklenmesi uygun olabilir ancak ülkemizde eksenatid'in insülin ile kombine kullanımı onaylı değildir.
 - Önceki aşamalarda bifazik insülin kullanan hastalarda insülin tedavisi yoğunlaştırılmalıdır.
 - Pioglitazon ile birlikte insülin kullanıldığında hastalar yakından izlenmelidir.
 - İnsülin kullanan hastalarda metformin verilmesine de devam edilmelidir.
- Metformine ikinci ilaç eklenmesinden sonra A1C %7.1-8.5 (54-69 mmol/mol) ise tedaviye üçüncü bir antidiyabetik ilaç eklenebilir. Ancak bu durumda tedavi maliyeti yükselir, tedavinin etkinliği insüline kıyasla daha düşüktür. Genellikle de kısa süre sonra yetersiz kalır.
 - Metformin ile birlikte sulfonilüre/glini ya da bazal insülin kullanan hastalarda tedaviye, DPP4-İ veya GLP-1A eklenebilir ancak hipoglisemi riski açısından dikkatli olunmalıdır (ülkemizde eksenatid'in insülin ile kombine kullanımı onaylı değildir).
 - İnsülin direnci olan hastalarda tedaviye bir süre için pioglitazon eklenebilir.

- Genel olarak insülin ile birlikte ikili veya insülinless üçlü anti-hiperglisemik ilaç kombinasyon tedavilerine rağmen 3-6 ay sonra A1C $>7\%$ (>53 mmol/mol) ise veya bireysel glisemik hedeflere ulaşamazsa ya da sürdürülemez ise yoğun insülin tedavisine geçilmelidir.
- İntensif insülin tedavisi bazal-bolus (çoklu doz) insülin tedavisi şeklinde düzenlenmelidir.
- Bazal-bolus insülin ile glisemik kontrol sağlanamayan, fleksibl yaşantısı olan, intellektüel seviyesi yüksek ve istekli tip 2 diyabetli hastalarda insülin pompa (SCİİ) tedavisi uygulanabilir.

9.2.3 | TİP 2 DİYABETTE İNSÜLİN TEDAVİSİ

İnsülin tedavisinin nasıl yoğunlaştırılacağı algoritmada özetlenmiştir (Şekil-9.2).



ŞEKİL 9.2: Tip 2 diyabette insülin tedavisi

- Tip 2 diyabetli hastalarda araya giren ve insülin ihtiyacını artıran diğer hastalıklar, ağır insülin direnci, akut metabolik dekompanseasyon (DKA, HHD), cerrahi, gebelik veya diyabet komplikasyonlarının ilerlemesi gibi durumlarda hiç vakit kaybedilmeden bazal-bolus insülin tedavisine başlanmalıdır.
- Yukarıdaki durumlar dışında, tip 2 diyabette insülin tedavisine başlarken öncelikle bazal insülin tercih edilir.
- İnsülin ihtiyacı yüksek bazı hastalarda başlangıçtan itibaren ikinci bir doz bazal insülin kullanılması veya günde 2 doz hazır karışım insan veya analog bifazik insülin tedavisi uygulanması gerekebilir.
- Bazal insülin olarak gece NPH veya gece, akşam ya da sabah uzun etkili analog (glargin veya detemir) insülin 0.1-0.2 IU/kg dozunda başlanır. Semptomatik hipoglisemi ve gece hipoglisemisi riski biraz daha düşük olduğu için, bu tür riskleri olan hastalarda NPH yerine uzun etkili insülin analogları (glargin, detemir) tercih edilebilir.
- Bazal insülinin yetersiz kaldığı seçilmiş hastalarda kısa etkili analoglar sadece postprandiyal kan şekeri yüksekliği olan öğünlerde kullanılarak glisemik kontrol sağlanabilir.
- $APG \leq 120$ mg/dl olana kadar 3 günde bir 2 IU artırılır ($APG > 180$ mg/dl ise 4 IU artırılır).
- Hipoglisemi olursa veya gece insülin kullanan hastalarda $APG < 70$ mg/dl ise insülin dozu 4 IU azaltılır (insülin dozu 60 IU'den fazla ise %10 azaltılır). Ayrıca koroner sorunu olan, demanslı veya yaşlı hastalarda $APG < 100$ mg/dl ise gece veya akşam insülin dozları azatılmalıdır.
- Bazal insülin gereksinimi yüksek (> 0.5 IU/kg) olan hastalarda bazal-bolus insülin rejimine geçilmesi tercih edilmelidir.
- Bazal insülin tedavisine başlandıktan 3 ay sonra $A1C > \%7$ (> 53 mmol/mol) ise öğle, akşam ya da gece PG ölçümüne göre 4 IU hızlı/kısa etkili insülin başlanır, akşam $PG \leq 120$ mg/dl (ya da gece $PG \leq 140$ mg/dl) olana kadar 3 günde bir 2 IU artırılır.
- 3 ay sonra $A1C > \%7$ (> 53 mmol/mol) veya bireysel hedefe ulaşılamamış ise 2. doz bazal insülin eklenebilir Alternatif olarak 2.st tokluk PG düzeyine göre hızlı etkili analog (aspart, glulisin veya lispro) insülin enjeksiyonlarının sayısı artırılabilir.
- Özellikle hızlı/kısa etkili insülinler kullanıldığında insülin salgılatıcı ilaçlar (sulfonilüre veya glinid) kesilmelidir.
- İnsülin tedavisi ile birlikte mümkünse insülin duyarılaştırıcı metformin verilmesi tercih edilmelidir. İntensif insülin tedavisi ile birlikte pioglitazon kullanılması, ödem ve konjestif kalp yetersizliği riskini artırır. Bununla beraber, çok yüksek doz insülin gerektiren hastalarda insülin direnci kırılana kadar, kısa bir dönem (6-12 ay) için, insülin tedavisine pioglitazon eklenebilir. Bu grup hastaların yakından takip edilmesi gereklidir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Yeni tanı almış tip 2 diyabetli hastalarda yaşam tarzı düzenlemeleri ile birlikte, herhangi bir kontrendikasyon yoksa metformin başlanmalıdır [obez hastalar için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (1); obez olmayan hastalar için: Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt].
2. Tanıda A1C >%10 (>86 mmol/mol) olan ve hiperglisemik semptomları bulunan hastalarda, yaşam tarzı düzenlemeleri ile birlikte öncelikle insülin tedavisi tercih edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
3. Glisemik kontrol hedefleri hastayı hipoglisemi riskine sokmayacak şekilde bireysel olarak belirlenmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
 - Hastaların büyük çoğunluğu için ideal A1C hedefi ($\leq$ %6.5; $\leq$ 48 mmol/mol) benimsenmelidir [Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt (2-4)].
 - Metformine rağmen A1C %6.5-7 (48-53 mmol/mol) ise yaşam tarzı düzenlemeleri gözden geçirilmelidir.
 - İlk 3 ay sonunda yaşam tarzı değişiklikleri ve metformine rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamazsa tedaviye ikinci bir ilaç; A1C %7.1-8.5 (54-69 mmol/mol) ise farklı bir gruptan OAD; A1C >%8.5 (>69 mmol/mol) ise insülin eklenmelidir [Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt (2-5)].
 - Hastaya özgü olarak belirlenen A1C hedefine 6-12 ay içinde ulaşılması için uygun zamanda gerekli tedavi değişiklikleri ve doz düzenlemeleri yapılmalıdır [Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt (2-5)].
4. Tip 2 diyabetli hastalarda farmakolojik tedavi seçimi hipergliseminin derecesine, diyabet süresine, ilaçların özelliklerine (etkinliği, gücü, yan etkileri, kontrendikasyonları, hipoglisemi riski ve maliyeti), mevcut diyabet komplikasyonlarına, eşlik eden diğer hastalıklara, hastanın yaşam beklentisine ve hastanın tercihinine bağlı olarak her hasta için bireysel bazda yapılmalıdır [Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt (2-5)].
5. Tip 2 diyabetli hastalarda araya giren ve insülin ihtiyacını artıran (enfeksiyon, hastalık, ağır insülin direnci, DKA, HHD, cerrahi, gebelik veya diyabet komplikasyonlarının ilerlemesi vb. gibi) durumlarda hiç vakit kaybedilmeden bazal-bolus insülin tedavisine başlanmalıdır [Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt (2-5)].
6. Yukarıdaki durumlar dışında, tip 2 diyabette insülin tedavisine başlarken öncelikle bazal insülin (NPH/uzun etkili analog) tercih edilir. İnsülin ihtiyacı yüksek bazı hastalarda günde 2 doz hazır karışım insülin tedavisi de kullanılabilir [Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt (2-5)].
7. Bazal insülin uygulanan hastalarda semptomatik hipoglisemi ve gece hipoglisemi riski biraz daha düşük olduğu için; hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda NPH yerine uzun etkili insülin analogları tercih edilebilir [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (6)].

TEMD ÖNERİLERİ (devamı)

8. PPG kontrolü sağlamak için aşağıdaki ilaçlar kullanılabilir (ilaçlar alfabetik sıra ile dizilmiştir):

- AGİ [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (7)]
- DPP4-İ [Sınıf A, Düzey 1 kanıt (8-10)]
- Glinidler [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (11,12)]
- GLP-1A [Sınıf A, Düzey 1 kanıt (13,14)]
- Hazır karışım insülin analogları [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (15,16)]
- Hızlı etkili insülin analogları [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (17-19)]
- Sulfonilüreler [Sınıf A, Düzey 1 kanıt (1,20)]
- Pioglitazon [Sınıf A, Düzey 1 kanıt (21,22)]

9. İnsülin veya insülin salgılatıcı ilaç kullanmakta olan tip 2 diyabetli bireyler hipoglisemi riski açısından değerlendirilmeli, ilaca bağlı hipoglisemiden korunmak için bilgilendirilmeli, hipoglisemiye sebep olabilecek risk faktörleri belirlenerek tedavi edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

KAYNAKLAR

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.
2. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, et al. Statement by American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An algorithm for glycemic control. Endocr Pract 2009;15:540-59.
3. Canadian Diabetes Association. 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Canadian J Diabetes 2008;32(Suppl. 1):1-215.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. 2008. (www.nice.org.uk).
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes -a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009;32:193ñ203.
6. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. A long-acting insulin analogue versus NPH insulin [human isophane insulin] for type 2 diabetes mellitus [Review]. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD005613.
7. Chiasson J-L, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. Ann Intern Med 1994;121:928-35.
8. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29:2632-7.
9. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care 2006;29:2638-43.
10. Ahren B, Gomis R, Standl E, et al. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:2874-80.
11. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, et al. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. Clin Ther 2003;25:472-84.
12. Ristic S, Collober-Maugeais C, Pecher E, et al. Comparison of nateglinide and gliclazide in combination with metformin, for treatment of patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone. Diabet Med 2006;23:757-62.
13. Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. Pharmacology 2010;86:44-57.
14. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Endocrinol 2009;160:909-17.
15. Roach P, Yue L, Arora V. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. Humalog Mix25 Study Group. Diabetes Care 1999;22:1258-61.
16. Boehm BO, Home PD, Behrend C, et al. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. Diabet Med 2002;19:393-9.
17. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, et al. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:2363-8.

18. Ross SA, Zinman B, Campos RV, et al. A comparative study of insulin lispro and human regular insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral hypoglycemic agents. *Clin Invest Med* 2001;24:292-8.
19. Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L, et al. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000;37:41-6.
20. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
21. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-702.
22. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001;111:10-17.

İnsülin pompası tedavisi olarak da anılan sürekli subkütan insülin infüzyonu tedavisi ile ilgili dünyada genel olarak kabul edilen tıbbi yaklaşımlar aşağıda özetlenmiştir.

DCCT sonuçlarına dayanarak yoğun diyabet tedavisinin hedefleri ana hatları ile aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

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

10.1 | SCİİ ENDİKASYONLARI

1. Tekrarlayan ve üçüncü kişilerin yardımını gerektiren hipoglisemi öyküsü
2. Çoklu doz (bazal-bolus) insülin enjeksiyon rejimleri ile sıkı glisemik kontrolün (A1C $\leq$ %6.5; $\leq$ 48 mmol/mol hedefinin) sağlanamaması
3. Şafak olayı (Dawn fenomeni): Sabah APG düzeylerinin 140-160 mg/dl'yi aşması
4. Kan glukoz düzeylerinin günden güne belirgin değişkenlik göstermesi
5. Gebelik: Fetal anomalileri ve spontan abortusları önlemek için titiz glisemi kontrolünün konsepsiyondan önce sağlanması zorunluluktur. Dolayısıyla SCİİ'ye gebelikten birkaç ay önce başlanması önerilmektedir.
6. Yaşam düzeninin esneklik gerektirmesi: Vardiya sisteminde çalışan, sık seyahat etmek zorunda olan veya güvenliğin önemli olduğu işlerde çalışan diyabetli kişiler.
7. Düşük insülin gereksinimi: İnsülin gereksiniminin günde 20 IU'nin altında olması.

Bu koşulları taşıyan tip 1 diyabetli hastalar ile tip 2 diyabetli seçilmiş (2.-6. sıklara uyan durumu olan ya da ciddi insülin rezistansı nedeniyle günlük insülin gereksinimi 500 IU'nin üzerinde olan) hastalar pompa tedavisi için uygun adaylardır.

10.2 | SCİİ KONTRENDİKASYONLARI

1. Günde 4-6 kez glisemi ölçümü yapmaya hazır olmayan hastalar: Hasta SMBG konusunda eğitilmemiş, KH sayımı tekniğini öğrenememiş ve bu teknikleri kullanmaya niyetli değilse pompa takılmamalıdır.
2. Çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisine uyumu yeterli olmayan hastalar
3. Hastanın izleme isteksizliği: Doktor, diyabet hemşiresi ve diyetisyenden oluşan diyabet ekibi tarafından düzenli izlenmeye razı olmayan hastalar

4. Düzenli olarak destekleyici bir çevrede yaşamayan hastalar
5. Düşük sosyoekonomik düzeyi olanlar
6. Eğitim düzeyi ve motivasyonu düşük olan hastalar
7. Zeka geriliği bulunanlar
8. Psikoz ve ağır depresyonda olan hastalar
9. Pompa kullanımının yaşam düzenini olumsuz etkileyeceği yönünde ciddi endişeleri olan hastalar (temas sporları ile uğraşan sporcular, cinsel aktivite; pompa kullanımının cinsel yaşam üzerine olumsuz etkisi yoktur)
10. İnsülin pompasını kullanmaktan fiziksel veya duygusal rahatsızlık duyan hastalar
11. İnsülin pompası tedavisinden gerçekçi olmayan beklentileri olan (örneğin pompa taktırmakla hastalık ile ilişkili sorumluluklarından kurtulacaklarını düşünen) hastalar pompa tedavisi uygun adaylar değildir.

10.3 | SCİİ TEDAVİSİNİN DÜZENLENMESİ

Ön gereksinimler

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

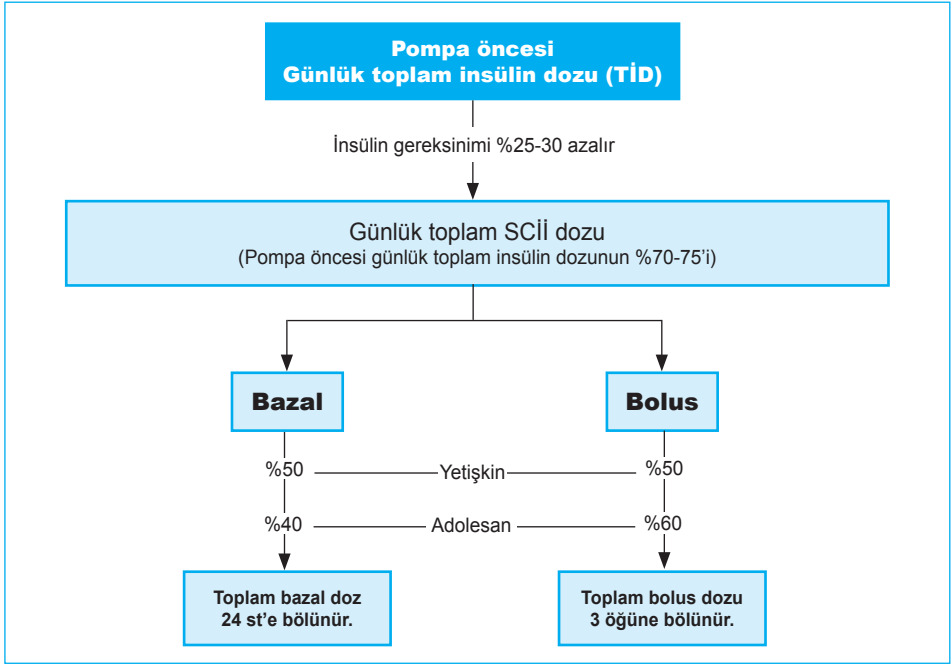
SCİİ 'de kullanılan insülinler

Monomerik insülinler (regüler insülin, insülin lispro, insülin aspart ve insülin glulisin) SCİİ 'de kullanılabilirler. İnsülin lispro tedavisi ile daha düşük A1C düzeylerine erişilebildiği bildirilmiştir. Kısa etkili insülin analoglarının kristalize insüline göre glisemi düzeyini daha kararlı bir şekilde tutması ve bolusların öğünün hemen öncesinde yapılabilmesi gibi üstünlükleri vardır. Dolayısı ile kullanımı teknik olarak mümkün olmakla birlikte kristalize insülin, SCİİ 'den beklenen faydaları sağlamakta yetersiz kalacağı için tercih edilmemektedir. Analog insülinlerden bazıları kateterde çökeltme yapabilir, bu durum insülin akışında düzensizlik ve kataterde tıkanıklığa yol açabileceğinden hastanın kateter kontrolü konusunda iyi eğitilmesi gerekir.

Başlangıç insülin dozu

İnsülin pompa tedavisine başlarken bazal ve bolus dozlarının hesaplanması Şekil 10.1 'de gösterilmiştir. Toplam insülin dozu (TİD), hastanın SCİİ tedavisinden önce aldığı toplam insülin dozu %25-30 oranında azaltılarak hesaplanır.

- Bu biçimde hesaplanan toplam günlük dozun %50 'si bazal, %50 'si ise bolus doz olarak verilir. Hastanın durumuna (gebelik, küçük çocuklar ve adolesanlarda kullanım vb) göre bu oranlar %40-50 bazal ve %50-60 bolus arasında değişebilir.
- Toplam bazal doz 24 'e bölünerek, saatlik insülin infüzyon hızı hesaplanır. Bazal doz ayarı sağlanıncaya kadar başlangıçta ara öğün verilmez. Bazal ve bolus dozların yeterliliği yemek öncesi, öğünlerden 2 saat sonrası, gece saat 24 ve saat 03 'te ölçülen glisemi düzeylerine göre değerlendirilir.
- Hedef, bazal düzeyler arasındaki farkın (öğün önceleri, gece ve sabaha karşı glisemi düzeylerindeki artma ve azalmanın) <35 mg/dl ve öğün sonrası 2. saat glisemi düzeylerinin <180 mg/dl (tercihen <140 mg/dl) olmasıdır.



ŞEKİL 10.1: İnsülin pompasında başlangıç dozlarının hesaplanması

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

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

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

Ciltaltı glukoz izlem sensörleri: CGM, gereğinde birkaç gün süreyle uygulanarak bazal ve bolus dozlarının uygunluğu gözden geçirilir, gerekiyorsa uygun doz ayarları kolaylıkla yapılabilir. Yeni geliştirilen gerçek zamanlı (real-time) ve pompaya uyumlu glukoz sensörleri, kan şekerinin düşme (ya da yükselme) eğilimine girdiğini pompa ekranından

göstererek hastayı uyurabilmekte ve hasta böylece önlem olarak hipoglisemilerden (veya abartılı hiperglisemilerden) korunabilmektedir. Bazı yeni pompa modellerinde özellikle hipoglisemiye haber veren alarm sistemi geliştirilmiş, hatta alarmin dikkate alınmadığı durumda pompanın kısa bir süre devre dışı kalmasını sağlayan programlar oluşturulmuştur.

Gebelikte insülin pompa tedavisi: Gebelik hızlandırılmış bir ketozis durumudur. Pompadaki teknik aksaklık veya uygulama hataları nedeniyle insülin desteği kesilirse birkaç saat içinde ağır hiperglisemi, ketozis veya DKA gelişebilir. Ketoasidoz intrauterin fetus kaybına yol açabilir. Bu sebeple SCİİ tedavisi uygulanacak gebelere yoğun eğitim verilmesi ve bu hastaların yakından izlenmesi şarttır. Bazı otörler hastayı, gece pompanın inefektif olması gibi risklerden korumak için 2. trimesterden itibaren gece yatmadan önce 0.1 IU/kg NPH injeksiyonu yapılmasını ve sabaha karşı saatlerde pompanın infüzyon hızının azaltılmasını önermektedir. Gebelerde SCİİ protokolü Tablo-10.1’de özetlenmiştir.

TABLO 10.1: Tip 1 diyabetli gebede SCİİ tedavisi protokolü

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

⁽¹⁾Gece infüzyon setinde insülin çökmesi durumundan kuşku duyuluyorsa, ikinci trimesterde gece yatarken 0.1 IU/kg NPH s.c. verilebilir. Bu takdirde sabaha karşı saatlerde bazal infüzyon hızı azaltılmalıdır.
SCİİ: Sürekli ciltaltı insülin infüzyon tedavisi.

Karbonhidrat sayımı

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

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

10.4 | SCİİ TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

1. Hipoglisemi

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

2. Ketoasidoz

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

3. İnfüzyon yerinde enfeksiyon

Çoklu doz insülin tedavisinde olduğundan daha sıktır. 100 hasta yılında 7.3-11.3 oranında görüldüğü bildirilmiştir. En sık saptanan enfeksiyon etkenleri *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Mycobacterium fortuitum* 'dur. Enfeksiyon bazen cerrahi tedavi gerektiren sellülit ve apseye ilerler. İnfüzyon setinin 2-3 günde bir değiştirilmesi, setin tekrar kullanılmaması, iğne veya kateteri yerleştirmeden önce ellerin yıkanması ve iğnenin üzerine steril sargı konulması gibi önlemler uygulama yeri enfeksiyonlarını azaltabilir.

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. *Tip 1 diyabetli erişkinlerde ve beta hücre rezervi tükenmiş tip 2 diyabetlilerde glisemik kontrolü sağlamak için, koşulları uygun hastalarda SCİİ tedavisi uygulanabilir [tip 1 diyabetliler için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (1); tip 2 diyabetliler için: Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt].*
2. *SCİİ tedavisine deneyimli merkezlerde başlanmalı ve bu hastalar aynı merkezler tarafından takip edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
3. *Tip 1 ve tip 2 diyabetli erişkinlerin SCİİ tedavisinde kısa etkili insan insülinlerine alternatif olarak hızlı etkili insülin analogları kullanılabilir [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (2-4)].*

KAYNAKLAR

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
2. DeVries JH, Lindholm A, Jacobsen JL, et al; Tri-Continental Insulin Aspart Study Group. A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with type 1 diabetes. Diabet Med 2003;20:312-8.
3. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, et al. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. Diabetes 1997;46:440-3.
4. Bode B, Weinstein R, Bell D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. Diabetes Care 2002;25:439-44.
5. American Association of Clinical Endocrinologists Insulin Pump Management Task Force. Insulin pump management. Endocr Pract 2010;16:746-62.

Pankreas transplantasyonu 30 yılı aşkın bir süredir yapılmaktadır. Genellikle diyabet süresi 20 yılın üzerindeki tip 1 diyabetlilerde uygulanan bu tedavi ile hastanın insülin gereksiniminin ortadan kaldırılması ve akut komplikasyonların önlenmesi, kısaca hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesi amaçlanmaktadır.

Eş zamanlı pankreas ve böbrek transplantasyonu ile 1 yıllık survi %83, 5 yıllık survi %69'dur. Tip 2 diyabetlilerde pankreas transplantasyonunun uzun dönem sonuçlarına ilişkin veriler yeterli değildir.

Pankreas ve adacık transplantasyonları bu konuda yeterli alt yapısı olan, donanımlı merkezlerde yapılmalı, hastaların transplantasyon sonrası uzun dönemli medikal ve psikolojik bakımlarını da üstlenebilecek şekilde, ilgili disiplinler ile işbirliği sağlanmalıdır.

ADA ve WHO transplantasyon yapılacak hastalar için önerileri içeren kılavuzlar hazırlamışlardır. Bu konudaki öneriler aşağıda özetlenmiştir.

1. Pankreas transplantasyonu, böbrek yetersizliği gelişmiş veya gelişme riski çok yüksek olan tip 1 diyabetli hastalarda kronik insülin tedavisine bir alternatif olarak yapılabilir.
 - Bu hastalarda böbrek nakli ile eş zamanlı yapılacak pankreas nakli mortaliteyi anlamlı olarak artırmaz. Hatta böbrek sürvisini uzatabilir.
 - Glisemik kontrolü düzeltir.
 - Mikro ve makrovasküler komplikasyonların ilerlemesini yavaşlatır.
 - Hastaların medikal ve cerrahi risklerinin ikili transplantasyona uygun olması gerekir.
2. Böbrek transplantasyonu için endikasyon yoksa, ancak aşağıdaki üç kriteri karşılayan hastalarda yalnız başına pankreas transplantasyonu yapılabilir.
 - Öyküde sık ve ağır metabolik komplikasyonlar (hipoglisemi, akut hiperglisemi, DKA) olması
 - Ekzojen insülin tedavisi ile klinik olarak kontrol edilmesi güç labil diyabet ve emosyonel sorunların bulunması
 - Yoğun insülin tedavisine rağmen akut komplikasyonların önlenememesi

3. Pankreas adacık transplantasyonunun organ transplantasyonuna göre teknik açıdan önemli avantajları vardır.

- Yakın zamanlı çalışmalarda insülinsiz remisyon oranlarının yükseldiği bildirilmektedir. 1 yıllık survi %70'e yükselmisse de 5 yıllık survi %10 civarındadır.
- Ancak hastanın sürekli immunosupresif kullanımı gerektirmektedir.
- Daha güvenli immunosupresif kullanımı ve teknik konularda ilerleme kaydedilene dek, sadece donanımlı merkezlerde yapılması önerilmektedir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. *Pankreas ve adacık transplantasyonları bu konuda yeterli alt yapısı olan, donanımlı merkezlerde yapılmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
3. *Son dönem böbrek yetersizliği gelişmiş ve renal transplantasyon yapılacak (veya yapılmış) olan tip 1 diyabetli hastalarda koşullar uygunsa, pankreas transplantasyonu da yapılması düşünülmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
2. *Renal fonksiyonları korunmuş fakat metabolik dengesi sağlanamayan (örneğin labil glisemisi olan veya hipogliseminin farkına varamayan ve tüm çabalara karşın optimal glisemik kontrol elde edilemeyen) hastalarda pankreas transplantasyonu [Sınıf D, Düzey 4 kanıt (1,2)] veya adacık transplantasyonu [Sınıf D, Düzey 4 kanıt (2)] düşünülebilir.*

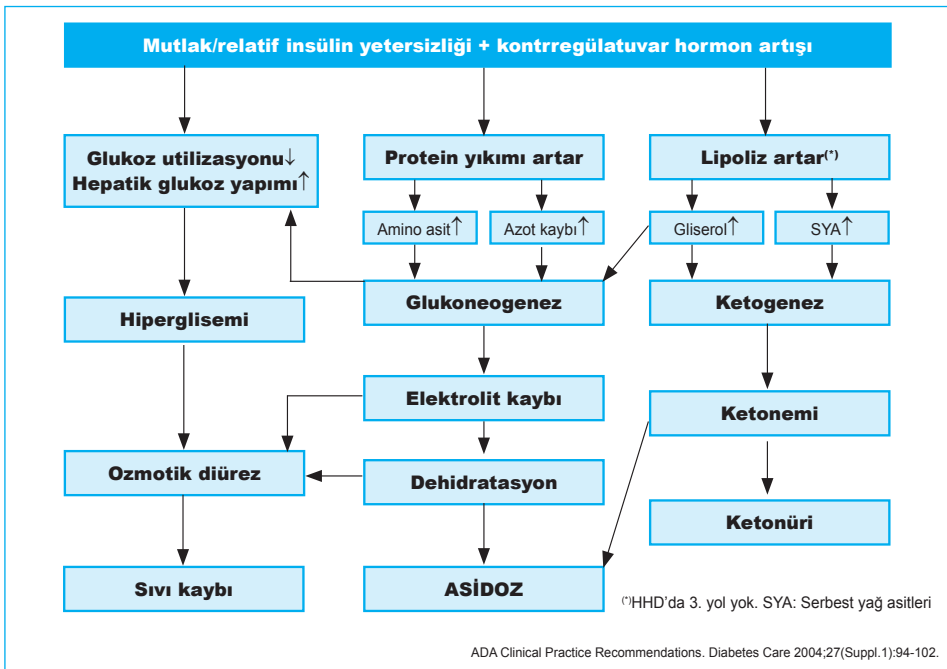
KAYNAKLAR

1. Robertson RP, Sutherland DE, Lanz KJ. Normoglycemia and preserved insulin secretory reserve in diabetic patients 10-18 years after pancreas transplantation. Diabetes 1999;48:1737-40.
2. Waki K, Kadowaki T. An analysis of long-term survival from the OPTN/UNOS Transplant Registry. Clin Transplant 2007;9:17.
3. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. Diabetes 2005;54:2060-9.

Takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen diyabetik aciller mortalite nedeni olabilmektedir. Diyabetin acil durumları dört ana başlık altında incelenebilir.

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

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



ŞEKİL 12.1: DKA ve HHD patogenezi

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

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

12.1 | DİYABETİK KETOASİDOZ (DKA)

DKA sıklıkla tip 1 diyabetli olgularda görülmekle birlikte, tip 2 diyabetli hastalar da katabolik stres yaratan akut hastalık durumlarında risk altındadır.

12.1.1. | HAZIRLAYICI FAKTÖRLER

- İnfeksiyonlar
- Yeni başlayan tip 1 diyabet (%20-25 vakada)
- İnsülin tedavisindeki hatalar (insülini kesme, doz yetersizliği, hatalı enjeksiyon tekniği, insülinin miadını geçmiş olması vb)
- Serebrovasküler olaylar
- Alkol
- Pankreatit
- Miyokard infarktüsü
- Travma
- KH toleransını bozan ilaç kullanımları
- Yeme bozuklukları (özellikle tekrarlayan DKA öyküsü olan tip 1 diyabetli genç kızlarda kilo alma korkusu, hipoglisemi korkusu)

12.1.2. | TANI

Belirti ve bulgular

Tanıda semptom ve fizik muayene bulgularını değerlendirmek önemlidir. Özellikle karın ağrısı ile, önemli bir bulgu olarak karşılaşılabılır. Tablo 12.1’de DKA belirti ve bulguları görülmektedir.

TABLO 12.1: Diyabetik ketoasidozun belirti ve bulguları

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

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

Laboratuvar

- PG düzeyi >300 mg/dl (gebelikte >250 mg/dl)
- Ketonemi ≥ 3 mmol/l
- Kan pH ≤ 7.30
- Serum bikarbonat (HCO_3^-) düzeyi ≤ 15 mEq/l
- Serum ozmolalitesi biraz yükselmiş olmakla birlikte < 320 mOsm/l
- Anyon açığı artmıştır (genellikle > 12)
- Ayrıca DKA veya HHD hastalarının pek çoğunda dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derecede lökositoz görülebilir. Eşlik eden infeksiyon lökositozu artırabilir.
- Nadiren serum amilaz ve lipaz düzeyleri normal üst sınırın 2-3 katını aşmayacak şekilde yükselebilir.

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

TABLO 12.2: DKA/HHD’de tanı kriterleri ve sıvı-elektrolit değişiklikleri

Parametre	DKA			HHD
	Hafif	Orta	Ciddi	
Plazma glukoz (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
Arteriyel pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	>7.30
Serum bikarbonat (mEq/l)	15-18	10-15	<10	>15
İdrar ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum osmolalitesi (mOsm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon açığı (mmol/l)	>10	>12	>12	<12
Mental durum	Uyanık	Uyanık / uykulu	Stupor / koma	Stupor / koma
Defisit değerleri				
Toplam su (L)	6			9
Su (ml/kg)*	100			100-200
Na ⁺ (mEq/kg)	7-10			5-13
Cl ⁻ (mEq/kg)	3-5			5-15
K ⁺ (mEq/kg)	3-5			4-6
PO4 (mmol/kg)	5-7			3-7
Mg ⁺⁺ (mEq/kg)	1-2			1-2
Ca ⁺⁺ (mEq/kg)	1-2			1-2
* vucut ağırlığının her kilosu başına				

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

TABLO 12.3: DKA ve HHD tanı ve takibinde kullanılan formüller

$$\begin{aligned} \text{Anyon açığı} &= [\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)] \text{ (Normal değer } 12 \pm 2 \text{ mmol/l)} \\ \text{Düzeltilmiş Na}^+ &= \text{Ölçülen Na}^+ + 1.6 \times [(\text{Glukoz} - 100) / 100 \text{ mmol/l}] \\ S_{\text{osm}} &= 2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{Glukoz} / 18 + \text{BUN} / 2.8 \text{ mOsm/kg} \\ \text{Eftektif ozmolalite} &= 2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{Glukoz} / 18 \text{ mOsm/kg} \\ \text{Normal TVS} &= \text{Yağsız beden kitlesi} \times \%60 \text{ litre} \\ \text{Mevcut TVS} &= \text{Normal } S_{\text{osm}} \times \text{Normal TVS} / \text{Mevcut } S_{\text{osm}} \\ \text{Su defisiti} &= \text{Normal TVS} - \text{Mevcut TVS litre} \end{aligned}$$

S_{osm}: Serum ozmolalitesi, TVS: Total vücut suyu.

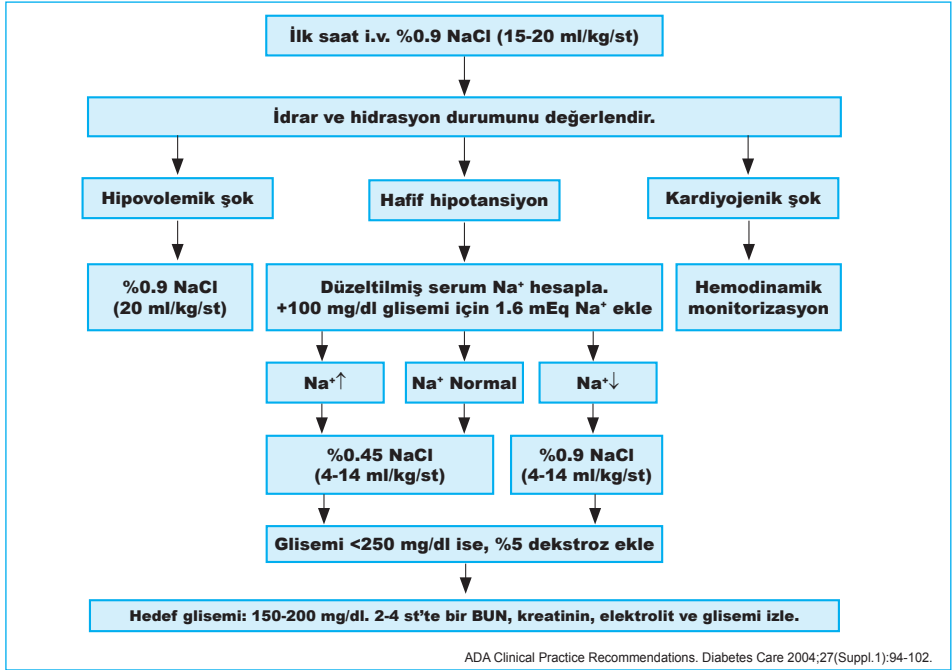
12.1.3. | KLİNİK SEYİR

- DKA seyrinde genellikle primer anyon açıklı asidoz görülür. Tedavinin ilk 8 saatinde bazı olgularda hiperkloremik asidoz gelişebilir. Bir kısım olguda ise mikst asidoz söz konusudur.
- DKA'da ortalama 5-7 litre kadar sıvı açığı vardır.
- Hiperglisemi nedeniyle suyun ekstraselüler alana yer değiştirmesi sonucunda serum Na⁺ düzeyi başlangıçta azalabileceğinden tedavide 'düzeltilmiş Na⁺' düzeyi dikkate alınmalıdır.
- Bazı vakalarda ise eşlik eden ağır hipertrigliseridemi nedeniyle serum Na⁺ yanlış olarak düşük (*psödohiponatremi*) ölçülebilir.
- Ağır insülin eksikliği, hipertonsite ve asidoz nedeniyle K⁺ ekstraselüler alana geçebilir ve serum K⁺ düzeyi başlangıçta yüksek bulunabilir. İlk ölçülen K⁺ düzeyinin normalin alt sınırında veya düşük bulunması ağır bir K⁺ eksikliği düşündürmelidir.
- DKA'da ayrıca HCO₃⁻, Ca²⁺, PO₃²⁻ ve Mg²⁺ eksiklikleri de görülebilir.

12.1.4. | TEDAVİ

DKA/HHD'da tedavinin hedefleri; dolaşım hacmini ve doku perfüzyonunu düzenlemek, serum glukoz ve osmolalitesini normal sınırlara getirmek, idrar ve serumdaki keton cisimlerini temizlemek, elektrolit dengesini düzeltmek ve kolaylaştırıcı faktörleri tanımlamaktır.

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



ŞEKİL 12.2: DKA tedavisi: sıvı-elektrolit dengesi

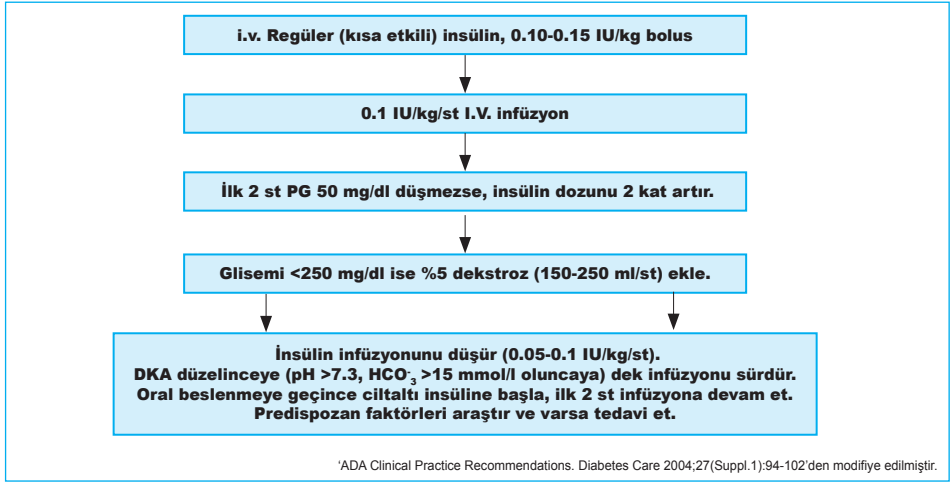
Sıvı ve elektrolit tedavisi

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

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

İnsülin tedavisi

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



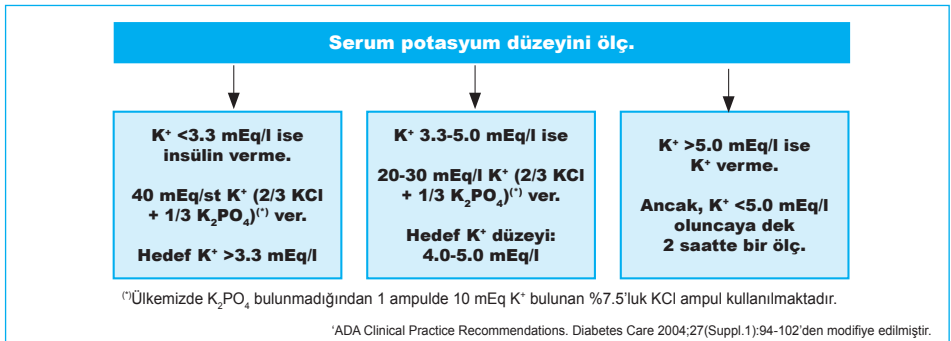
ŞEKİL 12.3: DKA tedavisi: insülin infüzyonu

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

Potasyum replasmanı

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

- Genellikle önce 20-30 mEq/l K⁺ verilir.
- DKA'da hiperkloremik asidoz ile birlikte hipofosfatemi bulunmaktadır. DKA'da ortaya çıkan PO₄⁻ açığını karşılamak için verilecek K⁺'un 2/3'ünü KCl, 1/3'ünü K₂PO₄ formunda vermek önerilirse de ülkemizde K₂PO₄ bulunmadığı için sadece KCl kullanılmaktadır.



ŞEKİL 12.4: DKA tedavisi: Potasyum replasmanı

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

Glukoz infüzyonu

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

Bikarbonat tedavisi

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

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

İnsülin tedavisinde alternatif uygulamalar

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

Ketoneminin düzeltilmesi

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

DKA'dan sonra diyabetin idame tedavisi

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

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

12.2. | HİPEROZMOLAR HİPERGLİSEMİK DURUM (HHD)

Diyabet nedeniyle hospitalize edilen hastaların yaklaşık olarak %1'inde HHD mevcuttur. Vakaların 1/2'sinde salt HHD vardır. Bununla beraber 1/3 vakada asidoz (pH <7.30) da söz konusudur. Son yıllarda HHD'nin spesifik bir sendrom olmayıp metabolik dekompanseasyonun bir ucu olarak geliştiği düşüncesi hakimdir.

12.2.1. | HAZIRLAYICI FAKTÖRLER

- Enfeksiyonlar
- Miyokard infarktüsü
- Merkezi sinir sistemi hastalıkları (Serebrovasküler olay)
- Gastrointestinal sorunlar
- Böbrek yetersizliği
- Endokrin sistemin hastalıkları (hipertiroidi, akromegali vb)
- KH toleransını bozan bazı ilaçlar
- Bakımsızlık veya uygulama hataları nedeniyle tedavinin yetersiz olması
- Genel olarak 50 yaşın üzerindeki kişilerde görülür.
- Olguların %25-35'i daha önceden tanı almamış tip 2 diyabetli hastalardır.

12.2.2. | PROGNOZ

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

12.2.3. | TANI

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

12.2.4. | KLİNİK SEYİR

Belirti ve bulgular

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

Laboratuvar bulguları

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

12.2.5. | TEDAVİ

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

Sıvı ve elektrolit tedavisi

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

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

İnsülin tedavisi

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

12.2.6. | DKA VE HHD KOMPLİKASYONLARI

Hiperglisemik krizlerde en sık rastlanan komplikasyonlar

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

Beyin ödemi

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

- Baş ağrısı
- Tekrarlayan kusmalar
- Kalp hızında yavaşlama
- Kan basıncında artış
- Oksijen saturasyonunda azalma
- Solunum güçlüğü
- Nörolojik değişiklikler (huzursuzluk, irritabilite, uyuklama, inkontinens)
- Spesifik nörolojik bulgular (Ör. Konvülsiyonlar, kraniyal sinir felçleri, pupilla reflekslerinde bozulma ve postür değişiklikleri)
- Suur bozukluğu, letarji ve uyarılmada azalma ile karakterizedir.

Beyin ödeminin mekanizması

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

Beyin ödeminin tedavisi

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

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

Nadir komplikasyonlar

DKA'da hipoksemi ve kardiyak orijinli olmayan pulmoner ödem, HHD olgularında ise erişkinin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) ve yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) seyrek olarak görülebilen komplikasyonlardır.

12.3 | LAKTİK ASİDOZ (LA)

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

12.3.1. | TANI VE KLİNİK BULGULAR

Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen ve dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Laktik asit birikimi laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder.

- Kan laktat düzeyi >5 mmol/l (Normalde 0.4-1.2 mmol/l)
- pH <7.30 bulunur.

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

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

12.3.2. | TEDAVİ

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

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

TEMĐ ÖNERİLERİ

1. *DKA gelişen hastalarda üniteye özgü standart tedavi protokolü uygulanmalıdır. HDD gelişen hastalarda da benzer bir tedavi protokolü uygulanmalı, ancak burada PG düzeylerine göre insülin dozları dikkatle ayarlanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
2. *DKA'da %0.9 NaCl, ilk 4 st ortalama 500 ml/st'ten az olmayacak hızda verilmelidir [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (1)]. Şoktaki DKA olgularında daha hızlı (1-2 l/st) sıvı verilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt). HDD'de ise, hastanın gereksinimine göre i.v. sıvı verilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
3. *DKA'lı hastalarda kısa etkili insülin, 0.1 IU/kg/st dozunda i.v. infüzyon olarak verilmelidir [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (2,3)]. İnsülin infüzyonu ketoz durumu düzelinceye [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (4)] ve anyon açığı kayboluncaya kadar sürdürülmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
- *DKA tedavisi sırasında hipoglisemiden korunmak için, PG 200-250 mg/dl düzeyine indiğinde i.v. dekstroz vermeye başlanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*

KAYNAKLAR

1. Adrogue HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutory effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. JAMA 1989;262:2108-13.
2. Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with "conventional" insulin therapy. Arch Intern Med 1977;137:1377-80.
3. Butkiewicz EK, Leibson CL, O'Brien PC, et al. Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Bolus insulin injection versus continuous insulin infusion. Diabetes Care 1995;18:1187-90.
4. Umpierrez GE, Latif K, Stoeve J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. Am J Med 2004;117:291-6.

12.4 | HİPOGLİSEMİ

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

12.4.1. | TANI VE KLİNİK BULGULAR

- Genel olarak hipoglisemi tanısı için *'Whipple triadı'* (glisemi <50 mg/dl bulunması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi) bulunması yeterlidir.
- Ancak pek çok diyabetli 50 mg/dl'nin altına inmeyen PG düzeyinde de semptom hissetmekte ve tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu durum özellikle glisemi kontrolü iyi olmayan, uzun süre hiperglisemik kalmış bireylerde görülür.
- Amerikan Endokrin Cemiyeti'nin (Endocrine Society) 2009 yılı rehberinde diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırı PG <70 mg/dl olarak kabul edilmiştir.

Akut hipoglisemi semptomları

Adrenerjik ve nöroglikopenik olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

1. Adrenerjik belirti ve bulgular

Otonom sinir sistemi ve adrenal medullanın aktivasyonuna bağlı olarak gelişir.

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

2. Nöroglikopenik belirti ve bulgular

Serebral kortekse glukoz sunumunun azalmasına bağlı olarak gelişir.

- Sersemlik hissi
- Baş ağrısı
- Konsantre olamama
- Konuşmada güçlük
- Halsizlik
- Konfüzyon

Sınıflama

Hipoglisemi klinik olarak hafif, orta ve ağır olmak üzere üç derecede gelişebilir.

- Hafif ve orta derecedeki hipoglisemi hastası kendi kendine tedavi edebilir.
- Orta derecedeki hipogliseminin hafif hipoglisemiden farkı, hastanın aktivitelerini belirgin şekilde etkilemesidir.
- Ağır hipoglisemi ise hastanın dışarıdan yardım almasını ve parenteral tedaviyi gerektiren, çoğunlukla koma veya nöbete neden olan bir tablodur.

12.4.2. | HAZIRLAYICI FAKTÖRLER

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

- Aşırı doz alımı (yanlışlıkla ya da kasıtlı olarak yüksek doz ilaç alımı, yemek-egzersiz zamanlamasında uyumsuzluk)
- İnsülin biyoyararlılığında artış (injeksiyonun ardından egzersize bağlı absorpsiyon artışı, anti-insülin antikorları, kronik renal yetersizlik)
- İnsülin duyarlılığının artması (kontr-regülatuar hormon yetersizliği, kilo kaybı, fizik aktivite artışı, postpartum dönem, menüstrüasyon)
- Yetersiz beslenme (geç/az öğün, anoreksiya nervosa, gastroparezi, laktasyon veya egzersiz sırasında eksik beslenme)
- Alkol ve ilaç kullanımları (insülin sekresyonunu artıran OAD tedavisine başlanması, ve/veya insülin direncini azaltan OAD'lerin tedaviye eklenmesi, oral antidiyabetik olmayan, ancak sulfonilüre etkisini veya insülin salınımını artıran ilaç kullanımı)
- Özellikle yaşlı ve çocuk hastalarda tekrarlayan ciddi hipoglisemik ataklar çeşitli organlarda aşağıda özetlenen morbiditelere neden olabilir:
 1. *Beyin:* Psikolojik (kognitif fonksiyon bozukluğu, otomatizm, davranış veya kişilik bozuklukları) ve nörolojik (koma, konvulziyon, fokal tutulum, hemipleji, ataksi, koreoatetoz, dekortikasyon) bozukluklar
 2. *Kalp:* Miyokard infarktüsü, aritmiler
 3. *Göz:* Vitrea kanaması, proliferatif retinopatiye ağırlaşma
 4. *Diğer:* Trafik, ev veya iş kazaları, hipotermi

12.4.3. | TEDAVİ VE KORUNMA

1. Hastanın bilinci açık ve yutabiliyorsa

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

2. Çiğneme-yutma fonksiyonları bozulmuş, şuuru kapalı hastaya

- Parenteral tedavi uygulanmalıdır.
- **Glukagon injeksiyonu:** Özellikle tip 1 diyabetli hastalarda ağır hipoglisemi durumunda, hasta yakınları tarafından uygulanabilen 1 mg glukagon hayat kurtarıcı olabilir; i.v., i.m., hatta s.c. uygulanabilir. Ancak sulfonilüreyle bağlı hipoglisemilerin tedavisinde insülin sekresyonunu artıracığı için glukagon injeksiyonu yapılması uygun değildir.

- Hastane koşullarında ise hastaya i.v. 75-100 ml %20 (veya 150-200 ml %10) dekstroz uygulanır.
- Sulfonilüreye bağlı gelişen ve glukoz infüzyonu ile kontrol edilemeyen ciddi hipoglisemilerde, insülin sekresyonunu inhibe eden diazoksit veya oktreotid'in dekstroz infüzyonu ile birlikte verilmesi yararlı olabilir.

3. Korunma

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

TEMD ÖNERİLERİ

1. **Hafif hipoglisemi 15 g oral KH (4 kesme şeker veya 150 ml portakal suyu ya da limonata) ile tedavi edilmelidir [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (1)]. 15 dakika sonra PG ölçülmeli, <80 mg/dl ise 15 g daha KH verilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).**
2. **Orta derecede hipoglisemi 20 g oral KH (5 kesme şeker veya 200 ml portakal suyu ya da limonata) ile tedavi edilmeli, 15 dakika sonra PG ölçülmeli, <80 mg/dl ise 15 g daha KH verilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).**
3. **Ciddi hipoglisemi geçirmekte olan 5 yaşın üzerinde ve bilinci kapalı hastalara ev şartlarında s.c. ya da i.m. glukagon injeksiyonu yapılmalı ve acil medikal yardım istenmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).**
4. **Hipoglisemi riski yüksek hastaların yakınlarına glukagon injeksiyonunun nasıl yapılacağı öğretilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).**
5. **Glukagon ile düzelmeyen, ciddi hipoglisemi geçirmekte olan bilinci kapalı hastalarda mümkünse i.v. yoldan 10-25 g glukoz (%50 dekstroz 20-50 ml, 1-3 dakika içinde veya %20 dekstroz 50-150 ml, 5-10 dakikada) verilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).**
6. **Tekrarlayan hipoglisemileri önlemek için, hipoglisemi düzeltildikten sonra ana ve ara öğünler planlanan zamanlarda verilmelidir. Eğer öğüne 1 saatten fazla bir süre varsa 15 g KH ve protein kapsayan bir ara öğün verilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).**

KAYNAK

1. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solution, or gel for the correction of insulin reactions. Arch Intern Med 1990;150:589-93.

13.1 | MAKROVASKÜLER HASTALIK (HIZLANMIŞ ATEROSKLEROZ)

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

13.1.1. | RİSK FAKTÖRLERİ

- Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür.
- Ayrıca HT, dislipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte <55 yaş, kadında <65 yaş KVV olması) ve obezite (özellikle santral obezite) diğer önemli risk faktörleridir.

Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetli hastalar KAH açısından yüksek riskli kabul edilmelidir:

- Yaşı ≥45 olan erkek ve ≥50 olan kadın diyabetliler
- Ayrıca yaşı <45 olan erkek ve <50 olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin bulunması:
 - Makrovasküler hastalık (sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)
 - Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)
 - KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörleri bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalar arasında serebro vasküler olay)
 - Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (örneğin LDL-kolesterol >200 mg/dl veya KB >180 mmHg)
 - Diyabet süresi uzun (>15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

1. Yaşı ≥ 45 olan erkek ve yaşı ≥ 50 olan kadın diyabetliler KAH açısından yüksek risklidir [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (1)].
2. Ayrıca <45 yaş erkek ve <50 yaş kadın diyabetlilerde makrovasküler hastalık, mikrovasküler komplikasyonlar, KAH için çok sayıda ilave risk faktörünün olması, tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması veya diyabet süresinin uzun olması durumunda yüksek riskli kabul edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
3. Primer tanısı diyabet olan hastaların KAH açısından EKG, ekokardiyografi ve gerekiyorsa efor testi ile periyodik olarak değerlendirilmeleri gereklidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt). Pozitif bulunan hastalar ile bilinen KAH hastalarında kardiyoloji konsültasyonu istenmelidir.
4. Buna karşılık primer tanısı KAH olan hastalarda APG, OGTT, lipid profili ve gerekiyorsa A1C araştırılmalı, AKS ya da miyokard infarktüsü varsa normoglisemi sağlanmalı; IGT, diyabet veya metabolik sendrom olan hastalarda diyabet konsültasyonu istenmelidir.
5. KAH ile birlikte bilinen diyabeti olan hastalarda nefropati ve diğer komplikasyonlar araştırılmalı ve hipoglisemi riskini artırmaksızın, hastaya en uygun olan glisemik kontrol hedefi sağlanmaya çalışılmalıdır.
6. Tip 2 diyabette KAH riskini azaltmak için hafif glisemik kontrol yanı sıra; multifaktöryel yaklaşım tarzı (yaşam tarzı değişimi, lipid ve KB kontrolü ve anti-agregan kullanımı, ayrıca sigara gibi zararlı etkenlerden uzak durulması) benimsenmelidir.

KAYNAK

1. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. Lancet 2006;368:29-36.

13.1.2. | KORONER ARTER HASTALIĞI TARAMASI

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

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

- Yaşı 40'ın üzerinde, diyabet süresi >15 yıl veya HT tanısı olan tüm diyabetlilerde istirahat EKG'si çekilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
 - KAH riski yüksek hastalarda 2 yılda bir EKG tekrarlanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
- Aşağıdaki hasta gruplarında KAH taraması için ilk test olarak eforlu EKG yapılmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
 - Tipik veya atipik kardiyak belirtiler (açıklanamayan dispne, göğüste sıkıntı) [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (1)].*
 - İstirahat EKG'sinde anormal bulgular olması (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
 - Periferik arter hastalığı (ayak bileği/brakiyal indeks oranının bozulması) [Sınıf D, Düzey 4 kanıt (2)].*
 - Karotis arterleri üzerinde üfürüm duyulması (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
 - Geçici iskemik atak (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
 - İnme (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
- İstirahat EKG'sinde sol dal bloğu, ST-T bozukluğu bulunan hastalarda eforlu EKG yerine farmakolojik (örneğin dipiridamol) stres ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme istenmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
 - Ayrıca efor testi yapılması gereken fakat obezite, sedanter yaşam, nöropati, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak gibi çeşitli nedenlerle efor kapasitesi kısıtlı olan hastalarda da farmakolojik stres ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme yapılmalıdır [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (3)].*
- Stres testlerinde iskemisi bulunan, egzersiz kapasitesi düşük hastalar kardiyoloğa sevk edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*

KAYNAKLAR

- Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. Eur Heart J 2004;25:543-50.
- Bacci S, Vilella M, Vilella A, et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. Eur J Endocrinol 2002;147:649-54.
- Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. J Nucl Cardiol 2004;11:171-85.

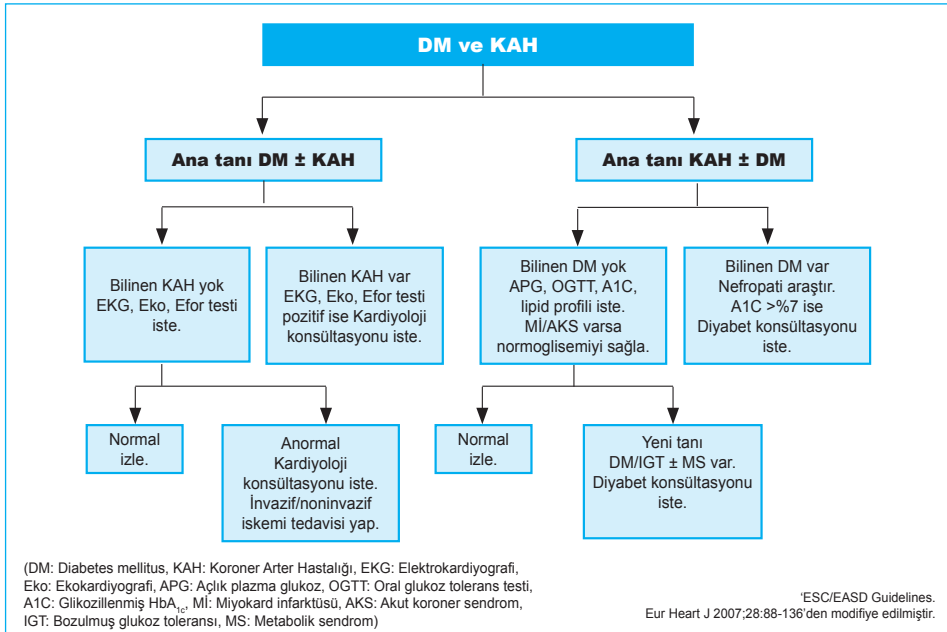
13.1.3. | KLİNİK TABLO

Genellikle hastalarda aşağıdaki klinik özelliklerin birkaçı birarada bulunabilir:

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

Akut koroner sendrom (AKS) nedeniyle yoğun bakım ünitelerine başvuran KAH hastalarının yarısında IGT veya yeni diyabet saptanmaktadır. Diyabet veya KAH olan hastalarda diğerinin araştırılması sırasında izlenecek algoritma Şekil-13.1' de görülmektedir.

- Asemptomatik hastalarda 10 yıllık KVH risk durumuna göre uygun tedavi yapılmalıdır.
- KAH olan diyabetli hastalarda glisemik kontrol hedeflerinin sağlanmasına çalışılmalıdır. Ancak sonuçları 2007 ve 2008 yıllarında açıklanan ACCORD, ADVANCE ve VA-DT gibi çalışmalar, tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrolün makrovasküler olay riskini azaltmadığını, aksine ciddi hipoglisemi riskindeki artışa bağlı olarak makrovasküler olay ve mortalite riskini artırabileceğini ortaya koymuştur. Bu sebeple özellikle ileri yaşta, uzun süreli diyabetli, komorbiditeleri olan ve hipoglisemi riski yüksek tip 2 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrol hedeflenmemelidir.
- Ağır konjestif kalp yetersizliğinde metformin kontrendikedir. Konjestif kalp yetersizliği, ağır koroner yetersizliği veya ödem riski bulunan, yoğun insülin kullanan hastalarda mecbur kalmadıkça TZD grubu ilaçlar kullanılmamalıdır.
- Daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş ya da cerrahiye verilecek hastaların tedavisine β -bloker eklenmelidir.



ŞEKİL 13.1: Diyabet ve koroner arter hastalığı hastalarında araştırma algoritması

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

1. *Diyabet komplikasyonlarının önlenmesinde öncelik, kapsamlı ve çok yönlü bir yaklaşım ile KV riskin azaltılmasına verilmelidir [Tüm diyabetli hastalar için: Sınıf D, Ortak görüşe dayalı kanıt; 40 yaş üzeri, mikroalbuminüri bulunan tip 2 diyabetli hastalar için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (1)].*
2. *Diyabetli hastalarda KV riski azaltmak için izlenecek yaklaşım:*
 - *Tüm diyabetli hastalar için:*
 - *Yaşam tarzı değişimi (sağlıklı kiloya ulaşılması ve bunun sürdürülmesi, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması)*
 - *Optimal KB kontrolü*
 - *Optimal glisemik kontrol*
3. *Eşlik eden diğer risk faktörleri tedavi edilmelidir.*
 - *Diyabetlide KB hedefi <140/80 mmHg olmalıdır. HT tedavisi için ACE-İ veya ARB tercih edilmelidir.*
 - *Diyabetli hastalarda lipid bozuklukları non-diyabetiklere göre daha agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. LDL-kolesterol <100 mg/dl (primer KVH öyküsü olan diyabetlilerde <70 mg/dl), HDL-kolesterol erkekte >40 mg/dl / kadında >50 mg/dl ve trigliserid <150 mg/dl hedeflenmelidir. Lipid düşürücü tedavide öncelikli olarak statin kullanılmalıdır.*
4. *KV açıdan yüksek riskli kabul edilen diyabetli hastalar vasküler koruma için uygun görülen dozlarda ACE-İ veya ARB kullanılmalıdır [vasküler hastalığı bulunan hastalar için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (2,3); diğer yüksek riskli hastalar için: Sınıf B, Düzey 1A kanıt (2,3)].*
5. *Stabil KV hastalığı bulunan diyabetli kişilere düşük doz aspirin tedavisi (75-150 mg/gün) verilebilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
6. *Aspirini tolere edemeyen kişilerde Klopidoğrel (75 mg/gün) verilmesi düşünülebilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
7. *KV olaylara karşı primer koruma amacı ile anti-trombosit tedavi uygulanması kararı, hastaların klinik açıdan bireysel olarak değerlendirilmesine göre verilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*

KAYNAKLAR

1. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93.
2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253-9.
3. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;359:995-1003.

13.2.1. | RETİNOPATİ

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli körlük nedenidir.

Tarama

1. Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir retinopati taraması yapılmalıdır.
2. Tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır.

Klinik değerlendirme

Dilate edilmiş pupillalarda indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirilir.

1. Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrizmalar ve sert eksüdalar
2. Pre-proliferatif: Eksüdalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler)
3. Proliferatif retinopati: Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, fragil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.
4. Maküla ödemi proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glomom ile birlikte en önemli görme kaybı nedenidir.

Erişkin diyabetlilerde diyabetik retinopati değerlendirmesi Tablo-13.1 'de özetlenmiştir.

TABLO 13.1: Tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik retinopati değerlendirmesi

Rutin izlem yöntemleri	Oftalmoloğa sevk	Acil oftalmoloji konsültasyonu
Göz dibi incelemesi - Tanı sırasında - Daha sonra yılda bir kez Rutin görme keskinliği testleri Eğitimli pesonel tarafından uygun cihaz ile çekilecek retina fotoğrafı ile de takip yapılabilir.	I. Makülopati bulguları varsa: - Fovea merkezinden bir disk çapı mesafede eksüda veya retina kalınlaşması - Maküla içinde halka şeklinde veya grup eksüdalar bulunması ¹ - Fovea merkezinden bir disk çapı mesafede anevrizma veya kanama nedeniyle en iyi görme keskinliğinin 6/12 veya daha düşük bulunması II. Pre-proliferatif retinopati bulguları varsa ² : - Venöz boncuklanma - Venöz halka veya reduplikasyon- İntraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA) - Çok sayıda derin, yuvarlak veya leke şeklinde kanamalar III. Görme keskinliğinde açıklanamayan düşme olması	Aşağıdaki durumlarda oftalmolog tarafından acil muayene gerekir: - Ani görme kaybı - Rubeosis iridis - Pre-retinal ve vitre kanaması - Retina dekolmanı - Yeni damar oluşumlarının oftalmolog tarafından hemen değerlendirilmesi gerekir.

¹Burada merkezi fovea olan ve çapı optik diskin temporal kenarı ile fovea arasında olan daire maküla olarak tanımlanmıştır.

²Atılmış pamuk görüntüsü pre-proliferatif retinopatiji göstermez.

Korunma ve tedavi

Optimum glisemi ve KB kontrolü sağlanmalıdır.

Lipid düzeyleri yüksek hastalar, retinopati açısından yüksek risklidir.

Gereğinde laser fotokoagülasyon, vitrektomi ve anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ile farmakolojik tedavi uygulanır.

TEMD ÖNERİLER

1. *Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren, yılda bir [Sınıf A, Düzey 1 kanıt (1-3)], tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalı (Sınıf A, Düzey 1 kanıt) ve yılda bir kontrol yapılmalıdır [Sınıf A, Düzey 1 kanıt (2,4)].*
2. *Diyabetik retinopatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için optimal glisemi ve KB kontrolü sağlanmalıdır [Glisemi için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (5); KB için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (5)].*
3. *Ciddi retinopatide (preproliferatif ve proliferatif, makülopati) göz muayenesi oftalmolog tarafından yapılmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
4. *Görmeyi tehdit eden retinopatide laser fotokoagülasyon, vitrektomi ve farmakolojik tedaviler düşünülmelidir [lazer ve vitrektomi için: Sınıf A, Düzey 1 kanıt (6-8, farmakolojik tedaviler için: Sınıf B, Düzey 2 kanıt (9)].*

KAYNAKLAR

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1989;107:237-43.
2. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol. 1984;102:520-6.
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. Arch Ophthalmol 1989;107:244-9.
4. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. VII. Diabetic nonproliferative retinal lesions. Ophthalmology 1987;94:1389-1400.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.
7. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment Study findings. Ophthalmology 1978;85:82-106.
8. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Study report 5. Arch Ophthalmol 1990;108:958-64.
9. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. Ophthalmology 2005;112:1747-57.

13.2.2. | NEFROPATİ

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir.

Tarama

Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ile birlikte eGFR'nin hesaplanması gerekir.

Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalıdır. Ayrıca serum kreatinin düzeyi ölçülerek MDRD veya Cockcroft formüllerinden eGFR hesaplanmalıdır (Mikroalbuminüri değerlendirmesi ve eGFR hesabı daha önce 'Diyabetik hastada standart bakım ilkeleri' başlığı altında anlatılmıştır).

Diyabetik nefropati taraması:

- Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez,
- Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez yapılmalıdır.

Mikroalbuminüriye veya GFR düşüklüğüne sebep olabilecek geçici sorunlar (kontROLSÜZ HT, üriner infeksiyon, hipovolemi vb.) varsa, bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılmamalıdır.

Evreleme

Nefropatinin en önemli sonucu son-dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır. Diyabetli hastalarda kronik böbrek yetersizliği, non-diyabetik hastalardaki gibi idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre belirlenmiş böbrek hasarına dayanarak aşağıda belirtilen GFR evrelerine göre değerlendirilir:

1. **Evre:** eGFR ≥ 90 ml/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
2. **Evre:** eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
3. **Evre:** eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
4. **Evre:** eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.
5. **Evre:** eGFR < 15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

Kronik böbrek yetersizliği bulunan diyabetli hastalarda 3-6 ayda bir, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı ile birlikte eGFR'nin hesaplanabilmesi için serum kreatinin ölçümü yapılması gereklidir.

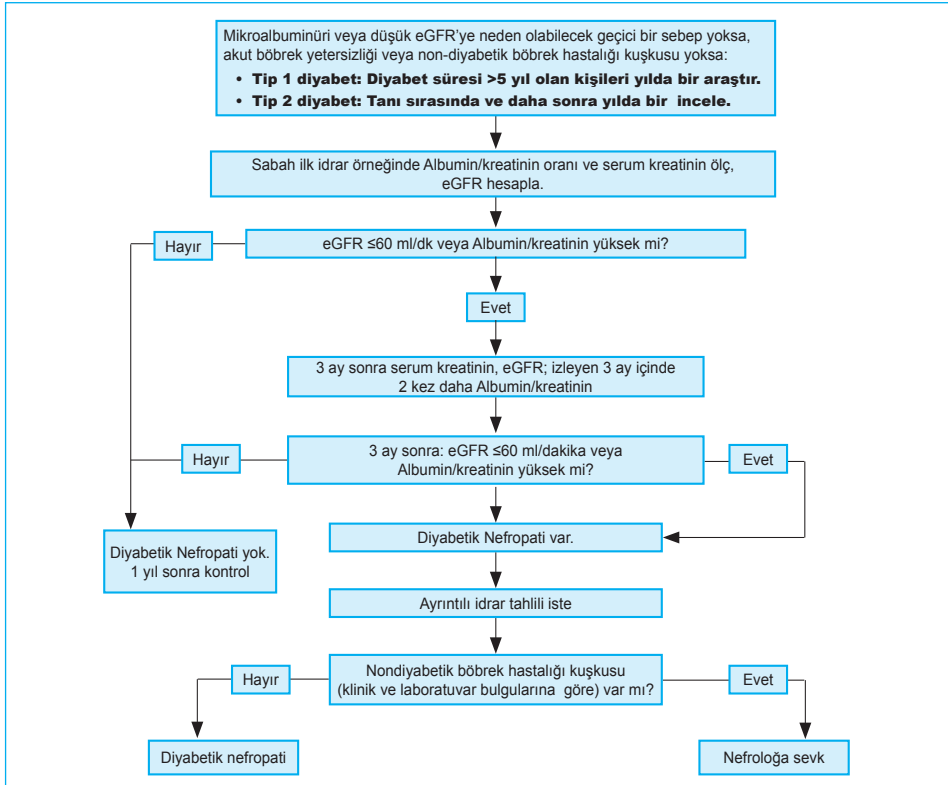
Klinik

- HT, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir.
- Son-dönem böbrek yetersizliği geliştiğinde renal replasman tedavisi uygulanmalıdır. Genç ve orta yaş hastalarda (< 65 yaş) renal transplantasyon, ileri yaştaki hastalarda, koşullara göre hemodiyaliz veya evde ambulator periton diyalizi yapılması gerekir.

Korunma ve tedavi

- **Glisemi kontrolü:** Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda nefropatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için glisemik kontrolün en iyi şekilde sağlanması hatta gerekirse yoğun diyabet tedavisi yapılması gereklidir.
- **Mikroalbuminüri:** Albumin/kreatinin oranı persistan olarak yüksek (≥ 30 mg/g kreatinin) ise HT olmasa bile kronik böbrek hastalığını geciktirmek için ACE-İ veya ARB verilebilir
- ACE-İ veya ARB alan hastalarda tedaviye başladıktan 1-2 hafta sonra veya doz titrasyonu yapıldığında, ayrıca akut hastalık durumlarında serum kreatinin ve potasyum düzeyi bakılmalıdır.
- **Böbrek yetersizliği:** Kronik böbrek hastalığı bulunan diyabetlilerde sodyum ve su retansiyonu, hiperpotasemi ve HT kontrolü için tiazid grubu diüretikler kullanılabilir. Tiazidlerin yetersiz kaldığı durumlarda furosemide geçilebilir veya ciddi sodyum ve su retansiyonu ya da hiperpotasemisi olan vakalarda tiazid ve furosemid birlikte kullanılabilir.
- Ateşli hastalıklar veya diyare gibi akut hastalık durumlarında, özellikle intravasküler volüm azalmasından kuşku duyulduğunda ACE-İ/ARB ve diüretik tedavileri kesilebilir.
- Gebe kalması muhtemel kadınlara fetusta malformasyona sebep olabilecekleri için ACE-İ veya ARB verilmemeli, bu grup ilaçları alan kadınlarda gebelik isteniyorsa konsepsiyondan 2 ay önce kesilmelidir.

Erişkin diyabetli hastalarda böbrek hasarının değerlendirilmesi Şekil-13.2’de özetlenmiştir.



ŞEKİL 13.2: Erişkin diyabetli hastalarda nefropati değerlendirmesi

Aşağıdaki durumlarda hasta nefroloğa sevk edilmelidir:

- Böbrek fonksiyonlarının progresif olarak azalması
- eGFR <30 ml/dk
- Albumin/kreatinin >300 mg/g kreatinin
- Kontrolsüz HT
- ACE-İ veya ARB ile hiperpotasemi olması veya serum kreatinin düzeyinin 3 ayda >%30 yükselmesi.

TEMD ÖNERİLERİ

1. *Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda kronik böbrek hastalığını önlemek ya da geciktirmek için glisemik kontrolün en iyi şekilde sağlanması şarttır (Sınıf A, Düzey 1A kanıt (1-3)).*
2. *Erişkinlerde kronik böbrek hastalığı taraması için albumin/kreatinin bakılmalı ve eGFR hesaplanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt). Tarama:*
 - *Tip 1 diyabetli erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez,*
 - *Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez yapılmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
3. *Kronik diyabetik böbrek yetersizliği bulunan hastalarda 3-6 ayda bir albumin/kreatinin ölçümü ile birlikte eGFR'nin hesaplanması gerekir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
4. *Albumin/kreatinin persistan olarak yüksek ise HT olmasa bile kronik böbrek hastalığını geciktirmek için ACE-İ veya ARB verilebilir [tip 1 ve tip 2 diyabette ACE-İ ve tip 2 diyabette ARB için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (4-11); tip 1 diyabette ARB için: Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt].*
5. *ACE-İ/ARB alan hastalarda serum kreatinin ve potasyum düzeyi kontrol edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
6. *Kronik böbrek hastalığı bulunan diyabetlilerde gereğinde tiazid grubu diüretikler ve/veya furosemid kullanılabilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
7. *İntravasküler volüm azalmasından kuşku duyulduğunda ACE-İ/ARB/diüretik tedavileri kesilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
8. *Gebelik planlayan kadınlara ACE-İ/ARB verilmemelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
9. *Aşağıdaki durumlarda eGFR <30 ml/dk, albumin/kreatinin >300 mg/g kreatinin, kontrolsüz HT ya da ACE-İ/ARB ile hiperpotasemi veya serum kreatinin düzeyinin >%30 yükselmesi durumunda hasta nefroloğa sevk edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*

KAYNAKLAR

1. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. Lancet 1993;341:1306-9.
2. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Kidney Int 1995;47:1703-20.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993;329:1456-62.
5. Strippoli GF, Craig MC, Schena FP, et al. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. J Am Soc Nephrol 2006;17(suppl 2):S153-S155.
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
7. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:870-8.
8. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. Am J Med 1995;99:497-504.
9. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. Ann Intern Med 2001;134:370-9.
10. Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. Ann Int Med 1993;118:577-81.
11. Viberti G, Wheelon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation 2002;106:672-8.

13.2.3. | NÖROPATİ

Vücutun herhangi bir sistemini tutabilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duysal polinöropati infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir.

Son yıllarda tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir.

A. Periferik Polinöropati

1. Distal polinöropati

En yaygın görülen, ilerleyici tablodur.

- Dengesiz yürüme, ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür.
- Proprioepsiyon (vücutun pozisyon) ve hafif dokunma duyularının azalması ile ilişkilidir.
- Ağrı ve ısı duyuları da azalmıştır.
- Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler (alodini, ağrı) sonunda duyu kaybına ilerleyebilir.
- El ve ayaklarda distalden proksimale 'eldiven-çorap' tarzı tutulum tipiktir.
- Hafif temas ile aşırı hipersensitivite, yüzeysel yanma, zonklayıcı ağrı, kemiklerde hissedilen derin ağrı ve yırtıcı tarzda ağrılar özellikle geceleri oldukça sıkıntılı ve huzursuz edici bir hal alır.
- Ayak ülserleri, infeksiyonlar ve nöro-osteo-artropati (*Charcot* ayağı: eklem erozyonları; farkına varılmamış, tekrarlayan, küçük fraktürler; kemikte demineralizasyon bozukluklarına bağlı ayakta ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları ile karakterizedir) gelişebilir. Uygun ayak bakımı ile risk azaltılabilir.
- Bazen asemptomatiktir. Semptomatik olduğunda kendi kendini sınırlayıcı veya ilerleyici bir klinik tablo gösterebilir.

2. Fokal nöropatiler

Birden başlayan, genellikle birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak gerileyebilen özelliktedir.

- Kraniyal mononöropatiler: Kafa çiftlerinden 3., 4., 6. veya 7. sinirler tutulabilir. En sık görüleni, 3. sinir felcidir. Tek taraflı gözde ağrı, diplopi ve ptoz ile karakterizedir, pupilla fonksiyonları korunmuştur.
- Radikülopati: Sinir köklerinin tutulumuna bağlı, bant tarzında yayılım gösteren torakal, abdominal veya trunkal ağrılara neden olur.
- Pleksopati: Brakiyal ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı, ekstremitelere yayılım gösteren ağrılara neden olur.

Nöropati tedavisi

- Çabuk ve doğru tanı konulmalı
- Semptomlara yönelik tedavi yapılmalı
- Ağrılı nöropatilerde non-spesifik analjeziklerle tedaviye başlanmalı, yanıt vermeyen vakalarda spesifik ağrı tedavisi (Tablo-13.2) uygulanmalıdır.

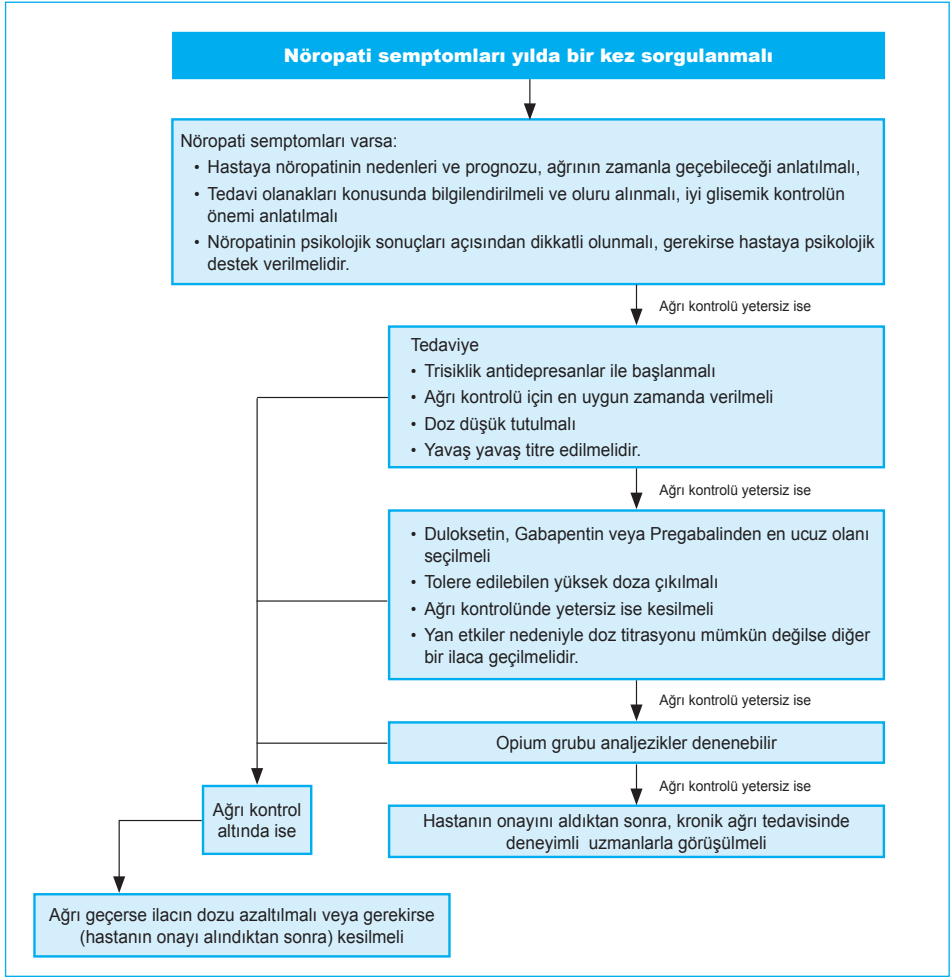
TABLO 13.2: Diyabetik nöropatide ağrı tedavisi

Sınıf	Örnek	Önerilen dozlar ^(*)
Trisiklik antidepresan ilaçlar	Amitriptilin Nortriptilin Imipramin	Gece 10-75 mg Gece 25-75 mg Gece 25-75 mg
Antikonvülf ilaçlar	Gabapentin Karbamazepin Pregabalin	3 x 300-1200 mg 3 x 200-400 mg 2 x 150 mg
5-hidroksitriptamin ve norepinefrin re-uptake inhibitörleri	Duloksetin	1 x 60-120 mg
Alfa-lipoik asit ^(**)	Thioctacid ampul	600-1200 mg i.v. infüzyon
Substans-P inhibitörü ^(**)	Kapsaisin krem	%0.025-0.075 Haricen günde 1-3 kez
İsosorbid dinitrat ^(**)	İsosorbid topikal krem	Haricen günde 1-2 kez

^(*)Doz yanıtı değişkendir. En düşük dozdan başlanıp yavaş yavaş artırılmalıdır.

^(**)Ülkemizde mevcut değildir.

Nöropatik ağrı tedavisi algoritması Şekil-13.3'te görülmektedir. Nöropati patogenezinin dayanarak alfa-lipoik asitin parestezi, yanma, uyuşma, keçelenme gibi subjektif bulguları kısmen geriletebileceği uzun yıllardır bilinmektedir. Bununla beraber alfa lipoik asidin oral formları nörolojik ağrı tedavisinde yararlı değildir. Buna karşılık ilacın, ülkemizde bulunmayan parenteral formu ile yapılmış küçük pilot çalışmalarda ağrıyı hafiflettiği ileri sürülmüştür.



ŞEKİL 13.3: Erişkin diyabetli hastalarda nöropatik ağrı tedavisi

Korunma

- Optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır.
- Ayak bakımı ihmal edilmemelidir.

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

1. *Tip 1 diyabetli hastalarda puberteden 5 yıl sonra başlamak üzere, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanıdan itibaren nöropati muayenesi yapılmalı ve tarama yılda bir tekrarlanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
2. *Periferik nöropati taraması 10 g basınç uygulayan monofilaman ve ayak baş parmağının dorsumunda diyapazon ile vibrasyon duyusunun incelenmesi suretiyle yapılmalıdır [Sınıf A, Düzey 1 kanıt (1)].*
3. *Diyabetik nöropatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için optimal glisemi kontrolü sağlanmalıdır [tip 1 diyabetliler için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (2,3); tip 2 diyabetliler için: Sınıf B, Düzey 2 kanıt (4)].*
4. *Ağrılı diyabetik nöropati tedavisinde:*
 - *Antidepresan [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (5,6)]*
 - *Antikonvülzan [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (7-10)] ve*
 - *Opioid analjezik [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (9)] grubu ilaçlar tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanılmalıdır.*

KAYNAKLAR

1. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24:250-6.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
3. Reichard P, Berglund B, Britz A, et al. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med* 1991;230:101-8.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
5. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697-706.
6. Raskin J, Smith TR, Wong K, et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006;9:29-40.
7. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-6.
8. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253-60.
9. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005;352:1324-34.
10. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, et al. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005;9:543-54.

B. Otonom Nöropati

- Ortostatik hipotansiyon
- **Kardiyak denervasyon sendromu:** KV refleksleri etkiler.
 - Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir.
 - Disritmiler (sıklıkla taşikardi)
 - Egzersiz toleransında azalma
 - Sessiz (ağrısız) miyokard infarktüsü
 - Ani ölüm görülebilir.
- **Gastrointestinal nöropati**
 - Mide boşalması gecikir (gastroparezi)
 - Motilite azalır (yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı-kusma görülebilir)

- Alınan gıdaların absorpsiyonu gecikir (Brittle diyabet: Tekrarlayan hipo ve hiperglisemiler nedeniyle diyabet regülasyonu bozulur)
- Konstipasyon (kolon atonisi)
- Gece diyareleri
- Kolesistit, safra çamuru (safra kesesi atonisi)
- **Genitoüriner nöropati**
 - Erektile disfonksiyon
 - Retrograd ejakülasyon ve infertilite
 - Kadınlarda cinsel uyarılma gücünün, ağırlı cinsel temas
 - Mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinens, infeksiyon)
- **Hipogliseminin farkına varamama (Hypoglycemia unawareness):** Hipoglisemiye kontr-regülatuar hormon (epinefrin, glukagon) yanıtı körelir.
- Otonom sudomotor disfonksiyon:
 - Ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığı
- Gustator terleme (Santral hiperhidroz):
 - Özellikle yemekten hemen sonra göğüsün üst kısmı, boyun ve yüzde ortaya çıkan terleme ve flushing

Diyabetli hastalarda otonom nöropatiye yaklaşım Tablo-13.3 'te özetlenmiştir.

Tablo 13.3: Diyabetli hastalarda otonom nöropatiye yaklaşım

Tutulan sistem	Tedavi yaklaşımı	İleri inceleme ve tedavi
Gastroparezi - PG kontrolünün hipo ve hiperglisemiler ile bozulması - Açıklanamayan şekilde mide şişkinliği ve kusma	- Metoklopramid - Domperidon - Eritromisin	- Ayırıcı tanıda kuşku - Sürekli ve ciddi kusma durumunda hasta gastroenteroloğa sevk edilmelidir.
Erektile disfonksiyon - Diyabetli erkeklerde yılda bir kez sorgulanmalıdır.	- Gerekli değerlendirmeler yapılmalı - Katkıda bulunan faktörler ve tedavi seçenekleri konusunda hastaya bilgi verilmeli - Kontrendikasyon yoksa Fosfodiesteraz-5 inhibitörü verilmelidir.	Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri yetersiz olursa, bir sonraki adımda; - Medikal tedavi - Cerrahi tedavi - Psikolojik destek tedavisi uygulamak üzere hasta bir uzmana sevk edilmelidir.
Hipoglisemiden habersizlik Hipoglisemi fark edememe	Sempatik sinir sistemi hasarı düşünülmeli	Daha ileri incelemeler yapılmalı ve spesifik tedaviler uygulanmalıdır.
Diyabetik diyare Özellikle geceleri açıklanamayan diyare	Barsakları tutan otonom nöropati diyare	
Nörojen mesane Mesane boşalması ile ilişkili açıklanamayan sorunlar	Mesaneyi tutan otonom nöropati	

Erektile disfonksiyon

Bu konu hakkındaki TEMD yaklaşımı ve öneriler aşağıda özetlenmiştir:

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

1. *Diyabetli erişkin erkekler erektil disfonksiyon ve seksüel fonksiyon öyküsü bakımından periyodik aralıklarla incelenmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
2. *Erektile disfonksiyonu bulunan diyabetli erkeklere ilk basamak tedavi ajanı olarak fosfo diesteraz-5 inhibitörü verilmelidir [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (1-8)].*
3. *Gonad hormonları normal düzeyde olan ve fosfodiesteraz-5 inhibitörlerine cevap vermeyen hastalar ya da bu tür ilaçların kontrendike olduğu hastalar erektil disfonksiyon konusunda deneyimli bir üroloğa sevk edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
4. *Erektile disfonksiyonu olan fakat fosfodiesteraz-5 inhibitörlerine yanıt vermeyen hastalar hipogonadizm yönünden incelenmelidir [Sınıf D, Düzey 4 kanıt (9-12)].*
5. *Retrograd ejakülasyonu olan ve fertilité isteyen diyabetli erkekler, ejakülasyon disfonksiyonu konusunda deneyimli bir uzmana sevk edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*

KAYNAKLAR

1. Fonseca V, Seftel A, Denne J, et al. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia* 2004;47:1914-23.
2. Rendell MS, Rajfer J, Wicker PA, et al. Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:421-6.
3. Boulton AJM, Selam J-L, Sweeney M, et al. Sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001;44:1296-301.
4. Goldstein I, Young JM, Fischer J, et al. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003;26:777-83.
5. S-eniz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, et al. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2159-64.
6. Carson CC, Lue TF. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *BJU Int* 2005;96:257-80.
7. Briganti A, Salonia A, Gallina A, et al. Drug insight: oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2:239-47.
8. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000;86:175-81.
9. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5462-68.
10. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003;6:1-7.
11. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, et al. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004;172:658-63.
12. Kalinchenko SY, Kozlov GI, Gontcharov NP, et al. Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male* 2003;6:94-9.

Her diyabet hastasının yaşamı boyunca %12-15 oranında diyabetik ayak ülseri gelişme riski vardır.

- Diyabetik ayak ülserleri morbidite artışına, hayat kalitesinin bozulmasına, yüksek tedavi maliyetlerine ve yüksek oranda alt ekstremitte amputasyonlarına neden olurlar.
- Non-travmatik ayak amputasyonlarının % 40-60' ı diyabete bağlıdır.
- Ayak ülserli bir diyabetik hastanın ortalama hastanede yatış süresi, ülseri olmayan bir diyabetliden en az %50 daha uzundur.
- İlk amputasyonu izleyen 4 yıl içinde %50' den fazla olguda diğer bacakta da amputasyon gereksinimi ortaya çıkar.
- Ayakta yeni ülser saptanan diyabetlilerde relatif ölüm riskinin yaklaşık 2.5 kat arttığı gösterilmiştir.

Bu nedenlerle, diyabetik ayak ülserine yaklaşımda amaç, ülserle bağlı amputasyonların en az %50 oranında azaltılmasıdır. Bu amaca ulaşılabilmesi için hastanın multidisipliner bir anlayış içinde yakın takip ve tedavisi şarttır. Ayrıca, yeni ülser gelişiminin önlenmesi için hasta, hasta yakınları ve tıbbi ekibin düzenli olarak eğitimi gereklidir. Koruyucu hekimlik diyabetik ayak tedavisinin merkezinde yer almalıdır.

14.1 | DİYABETİK AYAK ÜLSERLERİNDE ETİYOPATOGENEZ

Ayak ülseri gelişiminde birden fazla faktör bir arada rol oynar. Diyabetin geç komplikasyonları olan periferik nöropati, periferik arter hastalığı ve ayak travmaları ülserlerin başlıca nedenleridir. Ayrıca motor ve otonom defisitler de ülser gelişiminde katkıda bulunurlar.

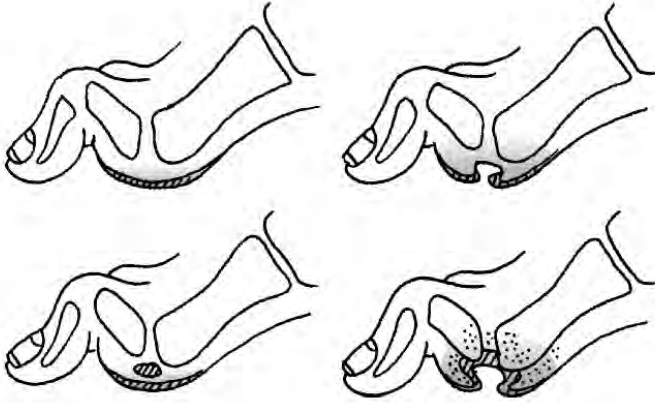
Diyabetik ayak ülserleri nöropatik, iskemik veya nöro-iskemik kökenli olabilir.

Diyabetik sensoryomotor nöropati diyabetik ayak ülserlerinin en sık nedenidir. Nöropatik ayakta ağrı duyusu kaybı nedeniyle doku bütünlüğünü bozan bir minör travma, örneğin ayakkabı vurması, yanık, kesi veya böcek sokması gibi nedenler ülser gelişimini kolayca tetikleyebilir.

Nöropatik ayakta intrensek kaslarda ortaya çıkan atrofi, anatomik deformiteler ile yük taşıyan bölgelerin değişmesine neden olur. Kısıtlı eklem hareketliliği deformite oluşumuna katkıda bulunur. Ayaktaki deformitelere bağlı olarak değişen yük dağılımının oluşturduğu tekrarlayan biyomekanik travmalar, özellikle metatars başları altında yerleşimli kallus gelişiminine neden olurlar. Namaz kılan hastalarda dış malleoller üzerinde kallus gelişimi ve bası yaraları sıklıkla gelişebilir. Kallus gelişimi yumuşak doku hasarı ve infeksiyon açısından ciddi bir risk oluşturur. Kallus altındaki yumuşak dokuda zamanla kanama ve iskemiye bağlı ülserler gelişir ve tablo kronik ayak ülserine ilerler. İskemi, kontrolsüz hiperglisemi, tekrarlayan biyomekanik travmalar ortaya çıkan yüzeysel ülser ve infeksiyonların kısa zamanda derinde yerleşimli abse ve osteomyelite progresyonuna yol açar.

Şekil-14.1’de kallus zemininde ülser gelişimi ve progresyonu görülmektedir. Periferik arter hastalığına bağlı iskemi, doku iyileşmesini engeller, gangren ve amputasyon açısından ciddi bir risk oluşturur. Diyabete eşlik eden görme kaybı, KV veya serebrovasküler hastalık sekelleri, ayak hijyeninde bozukluk ise ülser açısından diğer predispozan faktörlerdir. Nöropatik ayak ülserinde ağrının bulunmaması tanıyı geciktirir. Hastaneye 15 günden geç başvurma, yetersiz tedavi, devam eden travmalar (yaralı ayağın üzerine basmaya devam etme) ve hiperglisemi diyabetik olgularda yara iyileşmesini geciktiren başlıca faktörlerdir.

Hipergliseminin lökositlerde migrasyonu, adhezyonu, fagositozu ve opsonizasyonu bozduğu bilinmektedir. Bu nedenle tüm diyabetik ayak olgularında iyi glisemik kontrol hedeflenmelidir.



ŞEKİL 14.1: Kallus zeminde ülser gelişimi

(Kaynak: Apelqvist J, Bakker K, et al. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24(Suppl 1): S181–S187.)

Charcot ayağı (diyabetik nöro-osteo-artropati) olarak tanımlanan Charcot ayağı, nöropatik kemik kırıkları ve eklemler hastalığı ile diyabetin en tahrip edici ayak komplikasyonlarından biridir. Sıcak, kırmızı, şiş, çoğunlukla ağrısız, ayağın medyal kemerinin çöktüğü ve altında büyük ülserlerin oluşabileceği tipik ayak (rocker bottom: sallanan koltuk) deformitesi ile gelen bir hastada Charcot ayağı düşünülmelidir. Ayırıcı tanıda ayak infeksiyonları yer alır. Yanlış tedaviyi önlemek için infeksiyondan kesin ayrımı yapılmalıdır. Nöro-osteo-artropati tedavisi daima özel bir uzmanlık gerektirdiğinden hasta mutlaka bir diyabetik ayak merkezine yönlendirilmelidir.

14.2 | SINIFLAMA

Diyabetik ayakta sınıflama, tedavinin standardizasyonu açısından önem taşır. Ancak, ayak ülserleri için yaygın olarak kabul gören bir sınıflama sistemi henüz geliştirilebilmiş değildir. Tartışmalı yönleri olmakla birlikte günümüzde halen kullanılmakta olan sınıflamalardan biri Wagner-Megitt sınıflamasıdır. Wagner sınıflamasına ayak ülseri olmayan, ancak risk faktörleri saptanan olgular da dahil edilmekte (0. derece), açık ülserler ise infeksiyon veya gangrenin varlığına göre 1.-5. derece arasında yer almaktadır (Tablo-14.1).

TABLO 14.1: Diyabetik ayak ülserlerinde Wagner sınıflaması

Evre 0	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için riskli)
Evre 1	Derin dokulara yayılımı olmayan yüzeysel ülser
Evre 2	Tendon, kemik, ligaman veya eklemleri tutan derin ülser
Evre 3	Apse ve/veya osteomyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları ve/veya metatarsları tutan gangren
Evre 5	Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk ve/veya ayağın bütünü gangreni

Kaynak: Wagner FW. Foot Ankle 1981;2:64

Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (IDSA) ve Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu (IWGDF) tarafından oluşturulan konseyin 2004 yılı kılavuzunda diyabetik ayak infeksiyonları hafif (sadece subkütan dokular ile sınırlı), orta (daha geniş veya daha derin dokuları tutan) ve ağır (sistemik infeksiyon bulguları ve metabolik bozukluğu olan) ülserler olarak sınıflandırılmıştır.

Bu konuda daha geniş kabul gören University of Texas sınıflamasına göre diyabetik ayak ülserlerinin değerlendirilmesi Tablo-14.2’de görülmektedir.

TABLO 14.2: University of Texas ülser sınıflaması

Evre	Derece			
	0	1	2	3
	Pre- veya postülseratif lezyon (tamamen epiteliyalize)	Yüzeysel ülser (tendon, kapsül veya kemiği tutmamış)	Derin ülser (tendon veya kapsüle penetre olmuş, ancak kemik/eklem tutulumu yok)	Kemik ve eklemleri tutmuş ülser
A	İnfeksiyon yok, iskemi yok	İnfeksiyon yok, iskemi yok	İnfeksiyon yok, iskemi yok	İnfeksiyon yok, iskemi yok
B	İnfeksiyon var	İnfeksiyon var	İnfeksiyon var	İnfeksiyon var
C	İskemi var	İskemi var	İskemi var	İskemi var
D	İnfeksiyon var, İskemi var	İnfeksiyon var, iskemi var	İnfeksiyon var, iskemi var	İnfeksiyon var, iskemi var

Kaynak: Boulton AJM, Cavanagh PR, Rayman G. The Foot in Diabetes, 2006

14.3 | KLİNİK DEĞERLENDİRME

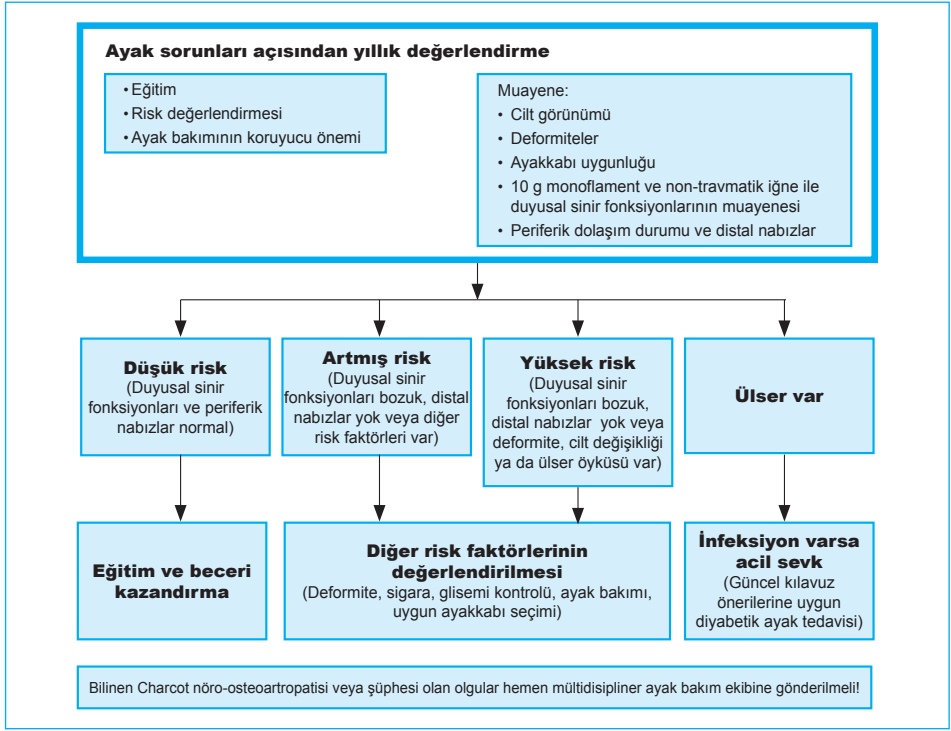
Diyabetik ayak ülserinde klinik takip ve tedavinin temel prensipleri aşağıda özetlenmiştir.

- İki haftada iyileşmeyen bir cilt lezyonu bulunan diyabetli hasta acilen diyabetik ayak konusunda deneyimli bir merkeze sevk edilmelidir.
- Ülserin öncelikli değerlendirilmesi yaranın iskemik mi veya nöropatik mi olduğunu ayırt etmektir.
- Diyabetik hastanın ülseri yaranın süresi, genişliği, derinliği, kokusu, osteomyelit varlığı ve aldığı tedaviler göz önüne alınarak dikkatlice değerlendirilmelidir.
- Diyabetik ayak yarası ile başvuran her hastada nörolojik muayene ve periferik arter muayenesi yapılarak ülsere yol açan neden ortaya koyulmalıdır.
- Ayak bileği - brakiyal indeks (ABI) ölçülmelidir. ABI, ayak bileği seviyesinde a. tibialis posterior ve a. dorsalis pedis üzerinden ölçülen kan basınçlarından daha yüksek olanının, a. brakiyalis üzerinden ölçülen sistolik kan basıncına bölünmesi (oranlanması) ile hesaplanır. Normalde ABI 0.91-1.30 aralığında olmalıdır. ABI 0.70-0.90 ise hafif obstrüksiyon, 0.40-0.69 ise orta derecede obstrüksiyon ve <0.40 ise ciddi obstrüksiyon olarak kabul edilir. ABI >1.30 olması, periferik arteriyel kompresyonun yeterli ölçüde mümkün olmadığını düşündürmelidir. Yaşlı kişilerde ve diyabetlilerde medyal kalsinozis nedeniyle ABI yüksek olabilir. ABI <0.91 veya >1.30 ise periferik arter hastalığı olasılığı yüksektir. Bu vakaların daha ileri araştırmalarının yapılması gerekir.
- Arter kalsifikasyonu nedeniyle ABI'nin yeterli olmadığı durumlarda ayak baş parmağı - brakiyal indeks (toe-brachial index: TBI) ölçülebilir. Özel donanım gerektiren TBI'nin >0.70 olması veya yaraya bitişik bölgeden ölçülen transkütan oksijen basıncının (transcutaneous oxygen tension: TPO₂). >40 mmHg bulunması, ayakta arteriyel akımın yeterli olduğunu düşündürür.
- Her hastada direkt ayak grafisi çekilmelidir. Manyetik rezonans (MR)-anjyografi veya konvansiyonel anjyografi hastanın tedavi planlaması yapılırken kullanılabilir.
- Oksijenlenmesi yeterli olmayan dokuların iyileşmesi mümkün değildir. Revaskülarizasyon girişimleri ile doku perfüzyonu düzeltilemezse yapılan diğer tedavilerin başarı şansı düşüktür.
- Pürülan sekresyon ya da inflamasyonun en az iki klinik bulgusu (eritem, ısı artışı, hassasiyet, ağrı ve endurasyon) varlığında klinik olarak infeksiyon vardır.
- İskemi veya nöropatiye bağlı bulgular infeksiyonu taklit edebilir. Yaranın kötü kokulu olması infeksiyon için önemli bir kanıttır.
- Diyabetik ayak infeksiyonu çoğu kez ateş, lökositoz gibi sistemik bulgulara neden olmaz. Bu bulgular varsa kliniğin ağırlığına işaret eder.

İlk müdahale

Diyabetik ayak infeksiyonu ilk görüldüğünde yaranın temizlenmesi, nekrotik veya gangrenli materyalin debridmanı ve kör uçlu steril bir prob ile yabancı cisim varlığı ve yaranın kemik ile temasının araştırılması gerekir.

- Bu aşamada alınan derin doku örneği kültür için gönderilir. Poş varlığında aspirasyon kültürü alınır.
- Yüzeyel sürüntü kültürleri kolonizasyonu yansıtmaması nedeniyle önerilmemektedir. Yüzeysel yaralarda kültür materyali küretaj veya biyopsi ile elde edilebilir.



ŞEKİL 14.2: Diyabetli hastalarda ayak sorunlarına yaklaşım

Laboratuvar tetkikleri

- Hemogram, temel biyokimyasal testler, inflamasyonun serum belirteçleri (sedimentasyon, CRP) izlemde ve tedavi modifikasyonunda yararlıdır.
- Direkt grafiler çoğu olguda yabancı cisim, dokularda gaz varlığı ve osteomyelit bulguları yönünden önemli bilgiler sağlar.
- Derin doku infeksiyonu, abse ve osteomyeliti değerlendirmek için MR gerekebilir.

Diyabetik ayak yaralarında en önemli patojenler

- Gram pozitif koklar (özellikle *Staf. aureus*)
- β -hemolitik streptokoklar (özellikle grup B) ve
- Koagülaz negatif stafilokoklardır.
- Gram pozitif koklar çoğunlukla monomikrobiyal infeksiyona neden olmakla birlikte kronik ülserlerde veya daha önce tedavi edilmiş yaralarda mikst infeksiyon şeklinde de karşımıza çıkabilir.
- Anaerob bakteriler daha nadir etmenler olmakla birlikte, özellikle iskemik ve gangrenli yaralarda mikst infeksiyon olarak gözlenebilir. *Pseudomonas* ve enterokok suşları çoğu zaman kolonizan ajanlardır.

Osteomyelit

- Osteomyelitin tanı ve tedavisi zordur. Klinik olarak kemik açıkta ise ya da prob ile palpe edilebiliyorsa çoğunlukla osteomyelit vardır.
- Sedimentasyonun >70 mm/st olması osteomyelit varlığını destekler, ancak bu testin sensitivitesi düşüktür.
- Kemik enfeksiyonlarının direkt grafilerde tanınabilmesi için oluşumun üzerinden en az 2 hafta geçmesi gerekir.
- Üç fazlı lökosit işaretli sintigrafi gibi nükleer tıp teknikleri düz grafilere göre daha sensitif, ancak rölatif olarak daha az spesifik ve MR ile karşılaştırıldığında doğruluk oranı daha düşüktür.
- Osteomyelit tanısı için altın standart kemik biyopsi materyalinin histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesidir.

Diyabetik ayak ülseri olan diyabetlilerde klinik yaklaşım Şekil-14.2’de gösterilmiştir.

14.4 | TEDAVİ

- Yara bakımı, antibiyotik tedavisi, ayağı basınçtan koruma ve sıkı glisemik kontrol tedavinin esasını teşkil eder.
- Alt ekstremité ülseri olan tüm hastalar aterosklerotik arter hastalığı riskini azaltan kanıta dayalı tüm tedavilerden fayda görürler. Bu kapsamda sigaranın bırakılması, diyet ve gerektiğinde LDL hedefine ulaşmak için anti-hiperlipidemik tedavi, anti-trombosit ilaç tedavisi ve optimum glisemi ve HT kontrolü yer alır.
- Diyabetik ayak ülserleri multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmelidir. Hastalar endokrinoloji, enfeksiyon hastalıkları, ortopedi, plastik cerrahi, damar cerrahisi, fizik tedavi, diyetisyen ve diyabetik ayak hemşiresinin olduğu bir ortamda değerlendirilmeli ve tedavileri planlanmalıdır.
- Multidisipliner yaklaşım ile hastaların hastanede yatış süresi, amputasyon oranları ve tedavi maliyetleri azalmaktadır. Birinci basamak ve iç hastalıkları uzmanıyla da diyabetik ayak tedavisine yaklaşım konusunda iş birliği yapılmalıdır.

Antibiyotik tedavisi

- Başlangıçta ampirik olarak aerob ve anaerob spektrumları içermelidir.
- Hastanın izleminde klinik yanıt, kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılığına göre antibiyoterapi modifiye edilir.
- Tedavi seçiminde lokal antibiyotiğe direnç paternleri göz önüne alınmalıdır (örneğin, metisiline rezistan *staphylococcus aureus*: MRSA).
- Hepatik ve renal fonksiyonlar, ilaç alerjisi öyküsü antibiyotik seçimi ve dozlarını etkiler.
- Ağır enfeksiyonu olan hastalara intravenöz tedavi verilirken, hafif enfeksiyonlar oral antibiyotikler ile tedavi edilebilir.
- Osteomyelit varlığında kemiğe penetre olabilen ajanlar (örneğin kinolonlar) ile yapılan uzun süreli (4-6 hafta) tedavilerin sıklıkla remisyon sağladığı gösterilmiştir.
- Osteomyeliti olmayan hafif yaralarda antibiyotik tedavisi ortalama 2 hafta verilir.

- Topikal antibiyotikler ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte, sadece hafif infekte yüzeysel yaralarda etkili oldukları düşünülmektedir.
- Antiseptik preparatların bazıları doku iyileşmesini bozabilmektedir.

Yara bakımı

- Cerrahinin ana amacı, sekonder iyileşme için gerekli granülasyon dokusunun ortaya çıkmasını sağlayacak seviyeye kadar infekte ve nekrotik dokuların temizlenmesidir.
- Debridmanı yapılmış ülser düzenli bir şekilde takip edilmelidir, çünkü bu yaralar çok hızlı bir şekilde infekte olup hayatı tehdit eden sistemik hastalık haline gelebilir.
- Kemik enfeksiyonları yumuşak dokudan direkt yayılım sonucu oluşmakta ve kronikleşmektedir. Bu nedenle en kesin tedavi şekli infekte ve nekrotik kemiğin rezeksiyonudur.
- Yaradaki nekrotik dokunun uzaklaştırılması için larva (maggot) kullanımının yararlı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, büyüme faktörleri ile yapılan bazı araştırmalar, rPDGF (rekombinan platelet-derived growth factor) ve GMCSF'ün (granulocyte macrophage colony stimulating factor) yararına ilişkin veriler de sunmaktadır.
- Yarada iyileşmeyi hızlandırmak için kullanılan bir diğer yöntem ise allograft uygulamasıdır. Allograft tedavisi pahalı ve seçilmiş olgularda yarar sağlayabilecek bir yöntemdir. Ancak bütün bu yöntemlerin yaygın kullanımı için halen yeterli kanıt bulunmadığı gözönüne alınmalıdır.

Revaskülarizasyon

- Diyabetik hastalardaki periferik arter hastalığı tipik olarak diz ve ayak bileği arasındaki damarları etkiler.
- İskemik ve nöro-iskemik ülserin standart tedavisi otojen doku (safen ven) ile femoro-distal bypass'tır.
- Otojen doku bulunamazsa protez greftler kullanılabilir, ancak bunların açık kalma oranı ve enfeksiyona dayanırlıkları daha azdır.
- İskemik ülserli diyabetik hastalarda distal ve yaygın kalsifikasyon içeren vasküler hastalıklara konvansiyonel anjiyoplasti uygulanamamaktadır.
- Stent kullanımı, endarterektomi subintimal anjiyoplasti gibi yöntemler bu hastalarda başarılı bir şekilde kullanılabilir.
- Serbest doku transferi gibi cerrahi tekniklerle mükemmel sonuçlar elde edilebilir.

Basının kaldırılması

- Ülser oluştuğundan sonra dolaşım yeterli bile olsa üzerindeki mekanik yük kalkmadıkça iyileşmez.
- Yaranın üzerine basılması durumunda oluşan strese ve ani basınca bağlı olarak yara yerinde sürekli hasar meydana gelir.
- Hastanın yatak istirahati yapması, koltuk değneği kullanması, total kontakt alçı, Scotchcast botlar ve özel ortopedik cihazlar kullanması yaranın üzerindeki basıncı kaldırmada ve yaranın iyileşmesinde önemli katkı sağlar.
- Charcot ayağı olan hastaların tedavisi ampiriktir ve bu hastalarda deri ısısı normalleşinceye kadar kesin istirahat gerekir. Ayak bileğini de kavrayan destek ve özel tabanlı ayakkabı kullanılmalıdır. Bifosfonat tedavisi verilebilir. Cerrahi girişim kararı özen gerektirir.

Yardımcı tedaviler

- Kronik diyabetik ayak ülseri olan seçilmiş vakalarda;
- Yaraya sürekli negatif basınçlı ve vakum destekli aspirasyon yapan yeni teknikler,
- Kimyasal debridman yapan spesifik yara örtülerinin kullanılması ve
- Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi yara kapanmasını ve ülser iyileşmesini hızlandırabilir.

14.5 | NÜKSTEN KORUNMA

- Rekürren ülser gelişimi ilk 12 ayda %28 iken 40 ay sonunda %100'e kadar yükselir.
- Bu nedenle diyabetik ülser öyküsü olan veya yüksek riski olan hastalar özel diyabetik ayak polikliniklerinde düzenli olarak takip edilmelidir.
- Ülser öyküsü veya iskemisi bulunan ayak 1-2 haftada bir değerlendirilmelidir.
- Ayak ülserinin tekrarlayıcı olduğu hastaya anlatılmalıdır.
- Tüm diyabetli hastalar eğitilmeli ve özellikle ağrı hissi olmayan hastaların ayaklarını mekanik, termal ve kimyasal travmalardan nasıl koruyacakları anlatılmalıdır.
- Her fizik muayenede ayaklar da değerlendirilmelidir.
- Hastalara ülser tedavisinin esasları, enfeksiyonun belirtileri ve düzenli ayak bakımının önemi anlatılmalıdır.
- Düzenli ayak bakımı, eğitim, basit hijyenik uygulamalar, uygun ayakkabı seçimi gibi basit uygulamalar ile ülser oluşumunda %50 azalma sağlanabilir.
- Ülser oluşumunu ve nüksü önlemede ayak basınçlarını ülser eşiğinin altına indirmek önemlidir.
- Hastalar ülsere neden olan ayakkabıyı tekrar giymemeli, hastanın deformite düzeyine ve aktivitesine göre uygun ayakkabı giymesi sağlanmalıdır.
- Diyabetik ayakta aşıl tendonunun uzatılması, metatars başı rezeksiyonu gibi koruyucu cerrahi tekniklerin başarıları ve güvenilirlikleri konusunda yeterince kanıt yoktur.

TEMD ÖNERİLERİ

1. Tüm diyabetli hastalara ayak bakımı eğitimi verilmeli ve periyodik aralıklarla bu eğitim tekrarlanmalıdır [Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt (1)].
2. Her ziyaret sırasında hastaların ayak muayenesi yapılmalı ve distal nabızlar kontrol edilmeli ve gereken vakalarda ABI ölçülmelidir [Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt (1,2)].
3. Diyabetik ayak ülseri olan hastaların izlem ve tedavisi multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır [Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt (1)].
4. Dengeli ve uygun beslenme, sigaranın kesilmesi gibi yaşam tarzı düzenlemeleri ile birlikte glisemi, kan basıncı ve lipid kontrolünün sağlanması; ayrıca ülserin sınıflandırılması, yara yatağının temiz tutulması, yükten koruma tedbirlerinin uygulanması, enfeksiyon kontrolü, dolaşım desteği sağlanması ve gerekiyorsa cerrahi müdahale yapılması tedavinin ana hatlarını oluşturur [Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt (1,2)].
5. Kronik diyabetik ayak ülseri olan seçilmiş vakalarda rutin tedavilere yardımcı olarak uygulanan HBO tedavisi yara iyileşmesini hızlandırabilir [Düzye 1A kanıt (4)]. Benzer şekilde vakum destekli negatif basınçlı tedavi de yara kapanmasını hızlandırabilir [Düzye 1A kanıt (5)].

KAYNAKLAR

1. Apelqvist J, Bakker K, vanHoutum WH, Schaper NC on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. Based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24(Suppl 1): S181-S187.
2. Synder RJ, Kirsner RS, Warriner III RA, et al. Consensus Recommendations on advancing the standard of care for treating neuropathic foot ulcers in patients with diabetes. Ostomy Wound Management 2010;56(Suppl.4):S1-S24.
3. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003;26:3333-41.
4. Frykberg RG, Rogers LC. Emerging evidence on advanced wound care for diabetic foot ulcerations. Proceedings from the Superbones West Conference, Oct 21-24, 2010, Las Vegas. Podiatry Today 2011;24(Suppl.1):S1-S16.
5. Londhall M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes Care 2010;33:998-1003.
6. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, et al. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. Diabetes Care 2008;31:631-36.

Diyabetli hastada operasyon, gebelik, infeksiyon, eşlik eden diğer hastalıklar nedeniyle ilaç kullanma zorunluluğu ve sosyal yaşamından kaynaklanan sorunlar (seyahat, araba kullanmak ve alışkanlıklar) glisemi regülasyonunu bozabilir.

Burada bir diyabetlinin karşılaştığı özel durumlarda uygulanması gereken tedavi ve takip protokolleri özetlenmiştir.

15.1 | DİYABET VE CERRAHİ

15.1.1. | DİYABETLİ HASTANIN CERRAHİYE HAZIRLANMASI

Diyabetli hastalarda genel nedenler dışında periferik damar hastalıkları, diyabetik ayak, vitrektomi, katarakt, son dönem böbrek yetersizliği tedavisi için AV fistül açılması gibi komplikasyonlar nedeniyle de sıklıkla cerrahi işlem yapılması gerekebilir. Cerrahi işlem yapılacak hastalarda diyabet regülasyonu önemli bir sorundur. Operasyon geçirecek diyabetli genel cerrahi risklerinden başka, dört ana konuda sorunlar ile karşılaşabilir. Bu sorunlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Hiperglisemi ve ketoz

Cerrahinin yarattığı stres kontr-regülatuar hormon sekresyonlarını uyarır. Özellikle insülin eksikliği olan hastalarda bu hormonlar, insülin duyarlılığını azaltır ve insülin salgısını inhibe ederler. Bu değişiklikler katabolizmayı hızlandırarak hızla hiperglisemi ve ketoza yol açabilir.

2. Hipoglisemi

Perioperatuar açlık, operasyon öncesi verilen uzun etkili insülin veya OAD (örneğin klorpropamid ya da glibenklamid) hipoglisemi nedeni olabilir. Anestezi veya sedasyon yapılmış hasta hipogliseminin uyarıcı belirtilerini hissedemeyeceği veya yardım isteyemeyeceği için çok ciddi sonuçlar yaratabilir. Bu nedenle cerrahiye verilen özellikle yaşlı hastalarda, hipoglisemi riskinden kaçınmak gerekir.

3. Perioperatuvar komplikasyonlar

İnfeksiyon ve miyokard infarktüsü cerrahiye verilen diyabetlilerde sıkça görülen komplikasyonlardır.

4. Suboptimal metabolik kontrol

Cerrahi sırasında izlenmesi gerekli protokollerin ihmal edilmesi veya tam olarak uygulanmaması, glukoz takibinin yetersiz olması ve aşikar sapmaların giderilmemesi sorunlara yol açar.

Perioperatuvar dönemde PG düzeylerinin 100-125 mg/dl civarında hedeflenmesi önerilir. Ağır otonom nöropati veya nefropati gibi bazı komplikasyonlar nedeniyle hipoglisemiye eğilimli olan hastalarda, glisemi hedefinin 120-180 mg/dl olması, daha emniyetli bir yaklaşımdır.

Diyabetli hastaların cerrahi sırasında iyi regüle edilebilmeleri için basit ve güvenli protokollerin oluşturulması ve bu protokollerin ekibin tüm üyeleri tarafından tamamen öğrenilmesi gerekir (Tablo-15.1). İnsülin kullanan ve kullanmayan hastalarda cerrahi sırasında glisemi regülasyonu sağlamak için uygulanacak protokoller birbirinden farklıdır:

A. İnsülin kullanmayan tip 2 diyabetli hastalar

- Hipoglisemi riskini azaltmak için operasyondan birkaç gün önce uzun etkili sulfonilüreler yerine kısa etkili yeni ajanlara geçilmelidir.
- Diyabeti iyi kontrol edilen birçok hastada minör cerrahi işlemler sırasında yakın glukoz takibi yapılması yeterlidir.
- Diyabeti kontrolsüz veya major cerrahi işlem yapılacak hastalar insülin kullanan hastalar gibi tedavi edilmeli ve izlenmelidir.

B. Tip 1 diyabetli veya insülin kullanan tip 2 diyabetli hastalar

- Cerrahi sırasında hem insülin hem de glukoz sürekli infüzyon halinde verilmelidir. Glukoz ve insülin-infüzyonları operasyon sırasındaki metabolik bozuklukları azaltır ve cerrahi başarısını yükseltir.
- Glukoz ve insülin ayrı venlerden verilebileceği gibi hipopotasemiden kaçınmak amacı ile glukoz-insülin-potasyum (GIK) infüzyonu şeklinde, birlikte de verilebilir:

TABLO 15.1: Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda cerrahiye hazırlık protokolü

1. Preoperatuvur dönemde glisemik kontrolün sağlanması gerekir;
 - Minör cerrahi işlem yapılacak hasta uzun etkili sulfonilüre kullanıyorsa kısa etkili ajanlara geçilir,
 - Major cerrahi işlem yapılacak hastalar operasyondan 2-3 gün önce hastaneye yatırılır, tip 2 diyabetli hasta ise kısa etkili insüline geçirilir.
 2. Anestezist ile konsültasyon yapılır.
 3. Operasyon mümkünse sabah saatlerinde planlanmalıdır.
 4. Hasta operasyon sabahı kahvaltı etmemeli ve sulfonilüre veya insülin almamalıdır.
 5. İnsülin kullanmayan tip 2 diyabetli hastada minör cerrahi işlem yapılacak ise, operasyon günü 2 saatte bir kan glukoz ölçümü ile izlenir, işlemden sonraki öğünden itibaren rutin OAD tedaviye geçilir.
 6. Tip 1 diyabetli hastaların hepsinde ve majör cerrahi işlem yapılacak tip 2 diyabetli hastalarda 'Glukoz-insülin-potasyum (GIK) infüzyonu' uygulanmalıdır.
- GIK solüsyonu^(*):** 500 ml %5 dekstroz + 10 IU kısa etkili insülin + 10 mmol K (%7.5' luk KCl 1 ampul) ile hazırlanır.
- Operasyon günü sabah saat 08:00-09:00' da infüzyona başlanır.
 - İnfüzyona 100 ml/st hızında başlanır.
 - 5 saatte bir solüsyon yenilenir.
 - PG düzeyi 1-2 saatte bir ölçülür, 100-125 mg/dl civarında olacak şekilde infüzyon hızı ayarlanır^(**).
7. Hasta ağızdan beslenmeye geçilinceye kadar GIK infüzyonuna devam edilir, sonra rutin tedavisine geçilir. İnfüzyona 24 saatten uzun süre devam edilirse Na⁺ ve K⁺ kontrolü yapılmalıdır.

^(*)GIK: Glukoz-insülin-potasyum solüsyonu: %10 dekstroz + 15 IU insülin + 10 mmol K ile de hazırlanabilir.

^(**)Hipoglisemi riski yüksek hastalarda hedef PG: Plazma glukoz düzeyi 120-180 mg/dl olmalıdır.

15.1.2. | GİK İNFÜZYONU

Yaygın olarak kullanılan bu yöntemde glukoz ve insülin aynı yoldan birlikte verilir, pratik ve emniyetlidir. 500 ml %5 dekstroz içine 10 IU kısa etkili insülin ve 10 mmol (%7.5' luk 1 ampül) KCl konulur. İnfüzyon hızı kan glukoz düzeyine göre aşağıdaki protokole göre ayarlanır (Tablo-15.2):

TABLO 15.2: GİK infüzyon protokolü

Kan glukozu (mg/dl)	İnfüzyon hızı (ml/st)
≥280	140
279-220	120
219-180	100
179-120	80
119-80	60
<80	İnfüzyona 2 saat ara verilir.

GIK: Glukoz-insülin-potasyum solüsyonu

Alternatif olarak sıvı yüklenmesi açısından riskli hastalarda %10 dekstroz 500 ml içine 20 IU kısa etkili insülin ve 10 mmol KCl konularak infüzyon hazırlanır. İnfüzyon hızı orijinal protokolün %50'si oranında azaltılarak verilmeye başlanır. PG düzeylerine göre ayarlanır, böylece daha az sıvı verilerek sıvı yüklenmesinden kaçınılmış olur.

15.1.3 | GLUKOZ VE İNSÜLİNİN AYRI YOLLARDAN VERİLMESİ

Glukoz için 500 ml %5 dekstroz solüsyonu 100 ml/st hızında, insülin ise kan glukoz düzeylerini 100-125 mg/dl (hipoglisemi riski yüksek hastalarda 120-180 mg/dl) aralığında tutacak şekilde, 2-4 IU/st hızında verilir. İnsülin solüsyonu için 500 ml %0.9'luk NaCl içine 250 IU kısa etkili insülin konulur. İnsülin infüzyonu doğrudan damar içine değil, %5 dekstrozun setinden verilmelidir. Kan glukozu saatte bir ölçülmelidir (Tablo-15.3). Sıvı yüklenmesi riski olan hastalarda %5 yerine %10 dekstroz solüsyonu verilebilir.

TABLO 15.3: Perioperatif ayrı yol insülin ve glukoz infüzyon protokolü

Kan glukozu (mg/dl)	İnsülin infüzyonu (ml/st) (IU/st)		%5 Dekstroz (ml/st)
≤70	1.0	0.5	150
71-100	2.0	1.0	125
101-150	3.0	1.5	100
151-200	4.0	2.0	75
201-250	6.0	3.0	50
251-300	8.0	4.0	0
>300	12.0	6.0	0

15.1.4 | SPESİFİK CERRAHİ GİRİŞİMLERDE GLİSEMİ REGÜLASYONUNUN SAĞLANMASI

Farklı klinik durumlarda cerrahi girişimler sırasında insülin gereksinimi değişiktir (Tablo-15.4).

TABLO 15.4: Farklı klinik durumlarda peroperatuvar insülin gereksinimi

Klinik durum	İnsülin (IU/1 g glukoz)
Normal kilolu	0.25 - 0.35
Obez	0.40
Karaciğer hast.	0.40 - 0.60
Steroid kullananlar	0.40 - 0.50
Sepsis	0.50 - 0.70
Kardiyopulmoner sorunlar	0.90 - 1.20

Açık kalp ameliyatları sırasında glisemi regülasyonu

- Kardiyopulmoner by-pass sırasında verilen glukozdan zengin solüsyonlar ve inotrop ajanlar ile hipotermi bu hastalarda insülin gereksinimini belirgin olarak yükseltir.
- Bu hastalarda GIK solüsyonu ile yeterli kontrol sağlanamayabilir.
- Glukoz ve insülinin ayrı olarak verilmesi ve kan glukozunun daha sık aralar (örneğin 1/2 saatte bir ölçüm) ile kontrol edilmesi gerekir.
- Operasyon sırasında glukoz infüzyon hızı düşük tutulmalı, ancak daha sonra hemen konvansiyel dozlara çıkılmalıdır.
- Açık kalp ameliyatı sırasında glukoz, insülin ve potasyum kullanılmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, bu şekilde takip edilen hastalarda inotrop ajan gereksiniminin azaldığı, ventilasyon süresinin kısaldığı, atrial fibrilasyon riskinin daha düşük olduğu ve hastanede kalma süresinin kısaldığı bildirilmiştir.

Laparoskopik abdominal cerrahi

- Bu tür işlemler sırasında oluşabilecek metabolik bozukluklar ve insülin direnci (örneğin; kolesistektomi için) açık ameliyatlarda görülenlere yakındır.
- Bu nedenle cerrahiye hazırlık kurallarına ciddi biçimde uyulmalı ve aynı protokoller uygulanmalıdır.

Seksiyo-sezaryen

- İnsülin kullanan diyabetli gebelerde doğum sırasında ayrı yollardan glukoz ve insülin verilmesi önerilir.
- Elektif sekiyo yapılacaksa GIK protokolünün uygulanması daha basit ve güvenlidir.
- GIK solüsyonu 500 ml % 10 dekstroza içine 20 IU insülin konularak hazırlanmalı ve kan glukoz düzeyine göre infüzyon hızı ayarlanmalıdır.
- Doğumu geciktirmek için yapılan α -adrenerjik agonistler ve fetusta akciğer matürasyonunu hızlandırmak üzere kullanılan kortikosteroid ilaçlar insülin gereksinimini yükseltir.
- Plasenta çıktıktan sonra insülin gereksinimi hızla azalır, bu nedenle GIK infüzyonu kesilir ve glukoz takibine devam edilir.
- Doğumdan sonra gerekirse, insülin dozu 1/2'ye veya 1/3'e düşürülerek GIK infüzyonuna yeniden başlanabilir.
- Hasta ağızdan beslenmeye geçtiğinde, genellikle gebelikten önceki s.c. insülin dozlarına dönlür.

15.2 | TOTAL PARENTERAL NÜTRİSYON TEDAVİSİ GÖREN HASTALAR

Diyabetli hastaların bir kısmında postop. dönemde total parenteral nütrisyon (TPN) uygulanması gerekebilir. Hasta uygun şekilde izlenmez ve tedavi edilemez ise TPN çok ciddi metabolik sorunlara yol açabilir.

- Bu durumda sürekli insülin infüzyonu ve saatte bir PG ölçümü ile tedaviye başlanmalıdır.
- TPN solüsyonları yüksek oranda glukoz içerdiklerinden, ayrıca glukoz infüzyonu yapmaya gerek yoktur.

- Başlangıçta insülin infüzyonu TPN solüsyonundan ayrı bir yol ile verilmelidir.
- Saatlik PG ölçümlerine göre insülin infüzyon dozu ayarlanıp stabil hale geldikten (genellikle 12-24 saat) sonra, son 24 saatte verilen toplam insülin dozu TPN solüsyonuna katılabilir.
- Bu noktadan itibaren PG düzeyi 2-4 saatte bir ölçülmelidir.
- Hastanın metabolik durumu ve insüline direncine göre regülasyon için gerekli insülin dozu >100 IU/24 st olabilir.

15.3 | DİYABET VE GEBELİK

Pregestasyonel ve gestasyonel diyabeti olan kadınlarda takip ve tedavi protokollerine uyulması fetus ve anneye ait komplikasyon risklerinin minimuma indirilmesi için gereklidir. Komplike olmamış gebe diyabetlide takip ve tedavi ilkeleri Tablo-15.5 'te özetlenmiştir.

TABLO 15.5: Komplikasyonsuz gebe diyabetlide takip ve tedavi ilkeleri

İzlem White sınıf B-C • Günde 4-7 kez evde SMBG yapılır. • 34. haftaya kadar 2 haftada bir, 34. haftadan sonra haftada bir kontrol edilir. • 20. haftada 2. düzey ultrasonografi yapılır, sonra 4-6 haftada bir tekrarlanır. • 2 ayda bir A1C kontrolü yapılır. • Fetal hareketler güncel kılavuzlara uygun aralıklarda değerlendirilir. • 32.-34. haftada nonstres test uygulanır. • Her trimesterde göz dibi muayenesi yapılır. • Her trimesterde 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ölçülür. White sınıf D-FR • Yukarıdakilere ilave olarak her trimesterde EKG, ürik asit, transaminazlar, fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri ölçülür.
İnsülin tedavisi • Pregestasyonel (tip 1 ve tip 2) diyabetliler ile APG >95 mg/dl, 1.st PG >140 mg/dl ve 2.st PG >120 mg/dl olan GDM olgularında bazal-bolus insülin tedavi rejimi uygulanır. • Günde 4 doz: Yemek öncelerinde günde 3 kez regüler ve gece NPH insülin verilir. Kontrol sağlanamayan hastalarda NPH iki dozda (sabah ve akşam veya öğle ve gece) verilebilir.
Doğum zamanı • White A ve B 'de, glisemi regülasyonu iyi ise ≤42. haftada • White C-FR 'de miadında veya pulmoner matürasyon tamamlanmışsa
Doğum • PG düzeyine göre GIK infüzyonu yapılır, gerekirse %0.9 NaCl infüzyonu da uygulanır.

SMBG: Evde kan glukoz izlemi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, EKG: Elektrokardiyogram, APG: Açlık plazma glukoz düzeyi, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, NPH: Nötral protamin Hagedorn, PG: Plazma glukoz düzeyi, GIK: Glukoz-insülin-potasyum solüsyonu, NaCl: Sodyum klorür.

15.3.1. | GEBELİK DÖNEMİ

Glisemik kontrol hedefleri

Venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemine göre ölçülen ideal glisemi ve A1C hedefleri aşağıda özetlenmiştir:

- Açlık (APG) ≤ 95 mg/dl
- 1. st tokluk PG 100-140 mg/dl (tercihen ≤ 120 mg/dl)
- 2. st tokluk PG 90-120 mg/dl
- A1C ≤ 6.5 [≤ 48 mmol/mol, tercihen ≤ 6.0 ; ≤ 42 mmol/mol olmalı]

Tedavi

A. Tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ilkeleri

Günlük kalori gereksinimi

Kalori ideal vücut ağırlığı için hesaplanır.

- Obez diyabetlilerde 24 kcal/kg
- Obez olmayan diyabetlilerde ilk trimesterde 30 kcal/kg ve ikinci trimesterden itibaren 35 kcal/kg

Besin bileşenleri

Günlük total kalori gereksiniminde besin bileşenleri aşağıdaki gibi hesaplanmalıdır:

- Karbonhidrat: %45-50'si (≥ 200 g/gün)
- Protein: %18-20'si (1-1.5 g/gün)
- Yağ: %30-35'i (40-60 g/gün)

Gebe kadının ayrıca vitamin ve mineral desteğine ihtiyacı vardır:

- Demir: 18 mg/gün
- Folik Asit: 400-800 mg/gün
- Kalsiyum: 1200 mg/gün
- D vitamini: Mutivitaminlerin içindeki (400 IU/gün) D vitaminine ilaveten, 1000 IU/gün (Laktasyonda da aynı miktarda D vitamini verilmesine devam edilmelidir.)

Öğün sayısı

Günde 3 ana, 4 ara olmak üzere, toplam 7 öğün olmalı. Günlük kalori ihtiyacının:

- Ana öğünlerde; sabah 3/18, öğle 4/18, akşam 4/18'i
- Gündüz 3 ara öğünün her birinde 2/18'si
- Yatmadan önceki ara öğünde 1/18'i alınmalıdır.

Kilo alma hızı

- İlk trimesterde ayda 1-2 kg
- 2. trimesterden itibaren haftada 250-500 g
- Gebelik boyunca toplam kilo artışı 10-12 kg'ı aşmamalıdır.

B. Medikal tedavi ilkeleri

Gestasyonel diyabet

- İki haftalık diyet tedavisine rağmen APG >105 ve/veya 1. st PG >140 mg/dl ise insülin başlanmalıdır (Hipoglisemi riskine karşı eğitilmiş, bilinçli hastalarda APG >95 mg/dl ise insülin tedavisine başlanabilir)
- APG: 105-120 mg/dl, 1. st PG: 120-160 mg/dl ise: 0.3-0.4 IU/kg/gün dozunda orta etkili (NPH) insülin tek doz olarak gece verilebilir.

- APG >120 mg/dl, 1.st PG >200 mg/dl ise: 0.7 IU/kg/gün 2 doz karışım (kısa etkili + NPH) insülin başlanabilir.
- Bu şekilde kontrol sağlanamayan veya hiperglisemik semptomları olan vakalarda başlangıçtan itibaren bazal-bolus insülin tedavisi uygulanmalıdır.
- Haftada en az 3 gün; günde 4-7 kez SMBG sonuçlarına göre doz ayarlaması yapılır.

TEMĐ YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

1. GDM'li kadınlarda aşağıdaki glisemik hedeflere ulaşılmasına çalışılmalıdır:

- Açlık ve öğün öncesi PG ≤ 95 mg/dl
- 1.st PPG 100-140 mg/dl
- 2.st PPG 90-120 mg/dl
- A1C ≤ 6.5 (≤ 48 mmol/mol, tercihen ≤ 6.0 ; ≤ 42 mmol/mol)

2. Glisemik kontrolü sağlamak ve gebeliği sorunsuz tamamlamak için haftada en az 3 gün ve günde 4-7 kez öğün öncesi, postprandiyal ve gece SMBG yapılmalıdır [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (1)].

3. PPG takibinde 1.st PPG tercih edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

4. Gebelik boyunca ve postpartum dönemde diyabet ekibinde bulunan diyetisyenden beslenme danışmanlığı alınmalıdır (gebelikte: Sınıf C, Düzey 3 kanıt (2); postpartum dönemde: Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

5. Gebelikte alınacak kilo, gebelik öncesindeki BKİ'ye göre belirlenmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

6. Gebelik boyunca ketozdan kaçınılmalıdır [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (3)].

7. İki haftalık diyet tedavisi ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan GDM'li kadınlarda insülin tedavisine başlanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

- İnsülin tedavisi hastanın gereksinimlerine göre yoğunlaştırılabilir [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (4)].

8. GDM öyküsü olan kadınlarda tip 2 diyabet riski yüksek olduğundan, GDM'li kadınlara postpartum 6. hafta ile 6. ay arasında 75 g glukozlu standart OGTT yapılmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

9. GDM öyküsü olan kadınlar tip 2 diyabet açısından yüksek riskli diğer gruplarda olduğu gibi, tip 2 diyabet tarama ve diyabeti önleme önerilerine uymalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

- Bu olgular daha sonra gebe kalmayı planladıklarında yeniden incelenmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

KAYNAKLAR

1. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, et al. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. BMJ 1999;319:1223-7.
2. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 2000;343:1134-8.
3. Bertini AM, Silva JC, Taborda W, et al. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. J Perinat Med 2005; 33:519-23.
4. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, et al. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. Am J Obstet Gynecol 2005;193:118-24.

Pregestasyonel diyabet

- İnsülin gereksinimi ≥ 0.8 IU/kg/gün olan hastalarda, bazal-bolus rejimine göre günde 3-5 kez insülin uygulanır.
- Gebelikte hızlı etkili analog insülinlerin kullanımına ilişkin bir konsensus mevcut değildir. Bununla beraber, insülin lispro ve insülin aspart'ın kullanıldığı giderek artan sayıdaki klinik çalışmada bu insülinlerin, fizyolojik insülinemiye daha yakın olmaları nedeniyle başarılı sonuçlar bildirilmiş ve bu insülinler gebelikte B kategorisine alınmıştır. Buna karşılık gebelikte insülin glulisin kullanımı ile ilgili yeterli güvenlik verisi yoktur, bu sebeple zorunlu olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.
- Benzer şekilde insülin pompası kullanımı da eğitilmiş ve motive hastalarda daha fizyolojik bir insülinemi sağlar. Ancak enfeksiyon ve ketoz riski göz önünde bulundurulmalıdır.

TEMĐ YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

1. Reprodüktif dönemde olan tip 1 ve tip 2 diyabetli kadınlar:

- *Seksüel aktif olup gebelik istemiyorlarsa güvenli bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
- *Diyabetli kadınlara planlanmış gebeliğin gerekliliği, glisemik kontrolün önemi ve gebelikten önce olası embriyopatik ilaçların kesilmesi konusunda danışmanlık verilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*

2. Gebe kalmayı planlayan tip 1 ve tip 2 diyabetli tüm kadınlar:

- *Gebelikten önce optimal diyabet tedavisi ve beslenme yönünden değerlendirilmeli, ayrıca anne ve yeni doğan sorunlarını minimuma indirmek için multidisipliner gebelik ekibinden konsültasyon istenmelidir [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (1-3)].*
- *Konsepsiyon öncesi glisemik kontrolün sağlanmış olması aşağıdaki riskleri minimuma indirmek için gereklidir (optimal A1C ≤ 6.5 (≤ 48 mmol/mol) olmalıdır, hipoglisemi riski yüksek değilse ve hasta bilinçli ise A1C hedefi ≤ 6.0 olabilir):*
 - *Spontan abortus [tip 1 diyabet için: Sınıf C, Düzey 3 kanıt (4); tip 2 diyabet için: Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt]*
 - *Konjenital malformasyonlar [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (1,5,6)]*
 - *Pre-eklampsia [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (7,8)]*
 - *Gebelik sırasında retinopatinin ilerlemesi [tip 1 diyabet için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (9); tip 2 diyabet için: Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt]*
- *Gebelik planlayan diyabetli kadınlara konsepsiyon öncesi en az 3 ay ve konsepsiyondan sonra en az 12 hafta süreyle folik asit 5 mg/gün verilmelidir. Gebeliğin 12. haftasından itibaren gebelik boyunca ve doğumdan sonraki ilk 6 hafta için, emziren kadınlarda emzirme dönemi boyunca folik asit 0.4-1 mg/gün vermeye devam edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
- *Gebe kalmayı planlayan tip 1 ve tip 2 diyabetli kadınlarda tiroid fonksiyonları kontrol edilmelidir.*

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER (devamı)

- Aşağıdaki gruplara dahil olası embriyopatik ilaçlar konsepsiyon öncesinde kesilmelidir:
 - ACE-İ ve ARB [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (10)]. HT varsa bu ilaçlar; kalsiyum kanal blokeri (KKB), β -bloker, labetalol, hidralazin ve metildopa gibi gebelikte emniyetli oldukları bilinen ilaçlarla değiştirilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
 - Statin grubu ilaçlar da gebelikte kullanılmaz, konsepsiyon öncesi kesilmelidir [Sınıf D, Düzey 4 kanıt (11)].
- Gebe kalmayı isteyen kadınlar konsepsiyon öncesinde oftalmolog tarafından muayene edilmeli, gebeliğin 1. trimesterinde, 2. ve 3. trimesterlerde gereken sıklıkta ve postpartum 1. yılda muayene tekrarlanmalıdır [tip 1 diyabet için: Sınıf A, Düzey 1 kanıt (9-12); tip 2 diyabet için: Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt].
- Nefropati için taramadan geçirilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt). Mikroalbuminüri veya aşikar nefropati bulunursa anne ve fetusta komplikasyonları önlemek ve nefropatinin ilerlemesini geciktirmek için optimal glisemi ve KB kontrolü sağlanmalıdır [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (13,14)].

3. Gebe kalmayı planlayan veya halen gebe olan tip 2 diyabetli kadınlar:

- Konsepsiyon öncesinde OAD ilaçlar kesilip insüline geçirilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
- OAD'lerden sadece metformin PKOS'lu kadınlarda ovülasyon indüksiyonu için kullanılabilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
- Ovülasyon indüksiyonu dışında metforminin gebelikte kullanımının emniyetli olup olmadığına dair görüş birliği yoktur (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
- Gebelik süresinde PG hedeflerine göre bireysel olarak düzenlenmiş, mümkünse yoğun insülin tedavisi tercih edilmelidir [Sınıf A, Düzey 1 kanıt (15)].

4. Tip 1 ve tip 2 diyabetli gebe kadınlarda:

- Aşağıdaki glisemik hedeflere ulaşılmasına çalışılmalıdır:
 - Açlık ve öğün öncesi PG ≤ 95 mg/dl
 - 1.st PPG 100-140 mg/dl
 - 2.st PPG 90-120 mg/dl
 - A1C ≤ 6.5 (≤ 48 mmol/mol, tercihen ≤ 6.0 ; ≤ 42 mmol/mol)
- Glisemik kontrolü sağlamak ve gebeliği sorunsuz tamamlamak için haftada en az 3 gün ve günde 4-7 kez öğün öncesi, postprandiyal ve gece SMBG yapılmalıdır [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (1)].

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER (devamı)

- **PPG takibinde 1.st PPG tercih edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).**
- **Gebelik boyunca ve postpartum dönemde diyabet ekibinde bulunan diyetisyenden beslenme danışmanlığı alınmalıdır [gebelikte: Sınıf C, Düzey 3 kanıt (3); postpartum dönemde: Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt].**
- **Gebelikte alınacak kilo gebelik öncesindeki BKİ'ye göre belirlenmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).**
- **Gebelik boyunca ketozdan kaçınılmalıdır [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (16)].**
- **Tip 1 diyabetli gebe kadınlarda gebelikte bazal-bolus çoklu doz yoğun insülin veya SCİİ tedavisi uygulanmalıdır [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (15,17)].**
- **Tip 1 diyabetli kadınlar postpartum 6. haftada TSH ile postpartum tiroidit yönünden araştırılmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).**

KAYNAKLAR

1. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. QJM 2001;94:435-44.
2. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. JAMA 1991;265:731-6.
3. McElvy SS, Miodovnik M, Rosenn B, et al. A focused preconceptional and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels. J Matern Fetal Med 2000;9:14-20.
4. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, et al. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes. Diabetes Care 2005;28:1113-7.
5. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. Diabetologia 2000;43:79-82.
6. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with pre-pregnancy diabetes. Diabetes Care 2007;30:1920-5.
7. Hiilesmaa V, Suhonen L, Teramo K. Glycaemic control is associated with pre-eclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type I diabetes mellitus. Diabetologia 2000;43:1534-9.
8. Hsu CD, Tan HY, Hong SF, et al. Strategies for reducing the frequency of preeclampsia in pregnancies with insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Perinatol 1996;13:265-8.
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2000;23:1084-91.
10. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006;354:2443-51.
11. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. N Engl J Med 2004;350:1579-82.
12. 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.
13. Ekblom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, et al. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. Diabetes Care 2001;24:1739-44.
14. Reece EA, Leguizamón G, Homko C. Stringent controls in diabetic 180 mg/dl nephropathy associated with optimization of pregnancy outcomes. J Matern Fetal Med 1998;7:213-6.
15. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, et al. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. BMJ 1999;319:1223-7.
16. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, et al. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. N Engl J Med 1991;325:911-16.
17. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1343-53.

15.3.2. | DOĞUM

- Tercihen 38. haftada, vajinal yolla doğum yaptırılması önerilir. White sınıflaması'nda C-FR sınıfında olan pregestasyonel diyabetlilerde doğum, fetus pulmoner matürasyonunu tamamladığında gerçekleştirilmelidir.
- Doğum sırasında glisemi düzeyleri GİK infüzyonu ile takip edilir (GİK infüzyonu daha önce 'Diyabet ve Cerrahi' başlığı altında anlatılmıştır. Bakınız Bölüm 15.1).
- GİK protokolü oral gıdaya geçinceye dek sürdürülür.
- Oral gıdaya geçildikten sonra gebelik öncesi insülin tedavisine dönülür.

15.3.3. | DOĞUM SONRASI

- Doğumun gerçekleşmesiyle birlikte insülin ihtiyacı azalacaktır. Tedavi gebelik öncesi dozlar göz önüne alınarak yeniden düzenlenir.
- Laktasyon mümkün olan en kısa zamanda başlatılmalı ve günlük enerji ihtiyacında KH kapsamı 50 g/gün artırılmalıdır.
- Pregestasyonel tip 2 diyabetliler ve doğum sonrasında gerilemeyen GDM olguları dahil, tüm diyabetli kadınlarda yaşam tarzı düzenlemelerinin yetersiz kalması durumunda, laktasyon sürdüğü müddetçe insülin tedavisine devam edilmelidir.

15.4 | HASTANEDE VE YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE YATAN HASTALARDA HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ

Hastanede yatan hastalar: Herhangi bir sebeple hastaneye yatırılan ve diyabeti olan tüm hastaların tıbbi kayıtlarına diyabet tanısı yazılmalı, kan glukoz takibi istenmeli ve sonuçlar sağlık personeline açık olmalıdır.

- Durumu kritik olmayan hastalarda glisemik hedefler hastanın diyabetinin ve eşlik eden diğer hastalıklarının durumuna göre bireysel bazda ayarlanmalıdır.
- Diyabeti olmayan fakat hiperglisemi riskini artıran ilaçlar başlanan tüm hastalarda kan glukoz düzeyleri yakından izlenmelidir.
- Her hastane, hatta her servis hipoglisemi tedavisi için bir protokol geliştirmeli ve uygulamaya koymalıdır.
- Son 2-3 ay içinde bakılmamışsa, hastanede yatan tüm hastalardan A1C ölçümü istenmelidir.
- Daha önceden bilinen diyabeti olmayan fakat hastanede yatarken hiperglisemi saptanan hastalar taburcu edildikten sonra kontrollere çağırılarak yakından takip edilmeli ve laboratuvar testleri tekrarlanmalıdır.

Yoğun bakım hastaları: Dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde takip edilen daha önceden bilinen diyabet veya yeni ortaya çıkan diyabet olgularında hiperglisemi tedavisi hastanın mortalite ve morbiditesini belirleyen önemli faktörlerden biridir. Önceleri özellikle Koroner Yoğun Bakım ünitelerinde akut miyokard infarktüsü nedeniyle izlenen hastalarda yoğun insülin tedavisi ile iyi sonuçlar bildirilmişse de daha sonraki çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar ortaya çıkmıştır. Ancak sonuçları 2009 yılında açıklanan NICE-SUGAR ve benzeri çalışmalar ile konu hakkındaki yeni meta-analizler sonucunda bu hastalarda mortalite riskini artırabilecek hipoglisemilerden kaçınmak için glisemik hedeflerin çok sıkı tutulmaması benimsenmeye başlamıştır.

NICE-SUGAR bugüne kadar yapılmış en geniş, randomize-kontrollü çalışmadır. Çalışmada 6104 kritik durumda hastada kan glukoz düzeylerini dar sınırlar (81-108 mg/dl) içinde tutacak şekilde sıkı kontrol edilmesinin etkileri araştırılmıştır. Hastaların %95'i mekanik ventilasyon gerektirmiştir.

- Hem cerrahi hem de dahili yoğun bakım hastalarında sıkı glisemik kontrol grubundaki hastalarda 90 günlük mortalite, konvansiyonel izlem (kan glukoz düzeyi 144-180 mg/dl aralığında hedeflenmiştir) grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sıkı ve konvansiyonel grupta mortalite: %27.5'ye karşılık %24.2, $p=0.02$, fark: sıkı izlem grubunda 78 fazla ölüm).
- Sıkı kontrol grubunda KV nedenlerle ölümler daha yüksek bulunmuştur (%41.6%'e karşılık %35.8, $p=0.0276$, fark: sıkı kontrol grubunda KV nedenli 76 fazladan ölüm).
- Sıkı kontrol grubunda ciddi hipoglisemi atakları daha fazla görülmüştür (%6.8'e karşılık %0.5%; $p<0.001$).

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, hastanede yatan kritik bakım hastalarında kan glukoz düzeyinin 140-180 mg/dl aralığında tutulmasının emniyetli olduğunu göstermektedir. Ancak çok seçilmiş hastalarda, hipoglisemi riskini artırmayacaksa 110-140 mg/dl gibi daha sıkı bir hedef gözetilebilir.

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

1. Beslenme durumu ve glisemik kontrolü yeterli ise, medikal durumu el verdiği ölçüde hastanede yatan ve durumu ciddi olmayan diyabet hastalarının tedavisi değiştirilmemelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

2. Hastanede kritik bakım gerektiren hastalar:

- **Persistan hiperglisemili hastalarda, PG 180 mg/dl'nin üzerinde ise insülin tedavisine başlanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).**
- **Glisemik kontrolü sağlamak ve sürdürmek için i.v. insülin infüzyonu tercih edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).**
- **İnsülin tedavisine başlanan kritik bakım hastalarında PG düzeyleri 140-180 mg/dl aralığında tutulmalıdır [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (1)].**
- **Emniyet ve etkinliği açısından geçerliliği kanıtlanmış ve hipoglisemi olasılığı düşük protokoller önerilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).**
- **i.v. insülin protokollerinde hipoglisemi riskini azaltmak ve optimal glisemik kontrolü sağlamak için sıkı glisemi izlemi yapılması gereklidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).**
- **KAH için bypass graft operasyonu sırasında PG düzeylerini 100-180 mg/dl civarında tutmak için sürekli i.v. insülin infüzyonu tek başına [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (2-5)] veya glukoz ve potasyum infüzyonu ile birlikte [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (6)] yapılmalıdır.**

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER (devamı)

3. Hastanede yatan ve kritik bakım gerektirmeyen hastalar (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıtlar):

- Bu gruptaki hastaların büyük çoğunluğunda öğün öncesi PG <140 mg/dl ve rastgele PG düzeyi <180 mg/dl hedeflenmelidir. Bu hedeflere ulaşılması kolay ve emniyetlidir.
- Daha önce sıkı glisemik kontrol sağlanmış olan hastalarda, hipoglisemi riskini artırmayacaksa daha düşük (110-140 mg/dl) glisemi düzeylerine ulaşılabilir [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (7)].
- Terminal dönemde olan veya eşlik eden hastalıkları bulunan hastalarda daha yüksek glisemi düzeylerinin hedeflenmesi yeterli olabilir.
- Düzeltme dozları ile birlikte uygulanacak, önceden planlanmış bazal-bolus s.c. insülin tedavisi, hiperglisemi geliştikten sonra uygulanan sadece kısa ya da hızlı etkili insülin kullanılan kaydırma ölçekli (sliding scale) tedaviye tercih edilmelidir. Kaydırma ölçekli insülin tedavisinin uzun süreli uygulanmasından kaçınılmalıdır.
- Hastanede yatan ve hiperglisemi tedavisi gerektiren hastaların çoğunda insülin dışındaki anti-hiperglisemik ajanların kullanılması uygun değildir.
- Hiperglisemi tedavisinde klinik durum değerlendirilmeli ve tedavi kararı günlük olarak verilmelidir.

4. Emniyet [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (7,8)]:

- Hipergliseminin aşırı tedavisi veya göz ardı edilmesi emniyetli değildir.
- Hastanede hiperglisemi tedavisinin emniyetle uygulanması ve hipoglisemi riskinin azaltılması için birime özgü standart ve kolay uygulanabilir protokoller geliştirilmesi ve sağlık personelinin eğitimi gereklidir.
- Anemi, polisitemi, hipoperfüzyon gibi sorunları olan veya bazı ilaçlar kullanan hastalarda kapiller kan glukozunu ölçen yatak başı glukometrelerin sonuçlarının yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır.

5. Maliyet [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (9,10)]:

- Hastanede yatan hastalarda hiperglisemi tedavisi maliyet-etkindir.

6. Hastaneden taburcu edilme (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt):

- Hastaneye yatış anından itibaren taburcu edilme için hazırlık yapılmalıdır.
- Taburculuk planı yapılması, hastanın eğitimi, poliklinik görevlilerinin bilgilendirilmesi hastanın başarılı ve emniyetli bir şekilde taburcu edilmesi için gereklidir.

7. Diğer konular [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (8)]:

- Kortikosteroid alan birçok hastada hiperglisemi gelişir. Bu hastaların en azından 48 saat süre ile glisemi ölçümleri ile izlenmesi ve gereğinde tedavi edilmesi önerilir.
- Sürekli olarak enteral veya parenteral nutrisyon uygulanan hastalarda PG düzeylerinin 4-6 saatte bir izlenmesi ve i.v. insülin infüzyonu yapılan hastalarda PG düzeylerinin ½ -2 saatlik aralarda ölçülmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
2. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, et al. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-60.
3. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-21.
4. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2004;10(Suppl. 2):21-33.
5. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
6. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycaemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004;109:1497-502.
7. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-44.
8. Moghissi ES, Korytkowski MT, Dinardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-31, and *Endocrine Practice* 2009;15:353-69.
9. Krinsley JS, Jones RL. Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. *Chest* 2006;129:644-50.
10. Van den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K, et al. Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:612-16.

15.5 | KORTİKOSTEROİD KULLANAN HASTALARDA HİPERGLİSEMİ TEDAVİSİ

Günümüzde sıklıkla kullanılan bazı ilaçlar daha önce diyabeti bulunmayan kişilerde hiperglisemiye neden olmakta, bilinen diyabetiklerde ise glisemik kontrolün bozulmasına yol açmaktadır (Tablo-15.6).

TABLO 15.6: Hiperglisemiye neden olan ilaçlar

Güçlü etkililer	Glukokortikoidler
	Oral kontraseptifler Yüksek doz östrojen ihtiva eden kontraseptifler Levonorgestrel (kombine)
	Yüksek doz tiyazid grubu diüretik (>25 mg/gün) içeren ilaçlar
	β_2 -adrenoreseptör antagonistleri
	β_2 -adrenoreseptör agonistleri Salbutamol Ritodrin
	Atipik antipsikotikler Klozapin Olanzapin
	HIV proteaz inhibitörleri Indinavir Nelfinavir
	Diğer hiperglisemik ilaçlar Pentamidin Streptozotosin Diazoksid Siklosporin Takrolimus
Hafif etkililer	Oral kontraseptifler
	Düşük doz tiyazid grubu diüretik (≤ 12.5 mg/gün) içeren ilaçlar
	Loop diüretikleri
	ACEİ
	Kalsiyum kanal blokerleri
	$\alpha 1$ -antagonistleri
	Büyüme hormonu
	Somatostatin analogları
	SSRİ

ACE-I: Anjiyotensini dönüştürücü enzim inhibitörleri, SSRİ: Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri, HIV: İnsan immün eksiklik virüsü

- Glukokortikoidler post-reseptör mekanizmaları etkileyerek periferik ve kısmen hepatik insülin duyarlılığını azaltırlar.
- Bilinen diyabetlilerde yüksek doz prednizolon (≥ 30 mg/gün) kullanılması glisemik regülasyonu bozar, kısa etkili insülin gereksinimini yükseltir. Fizyolojik dozun üzerinde (>7.5 mg/gün) prednizolon kullanan hastalarda ortaya çıkan insülin rezistansı ve hiperglisemi ilaç kesildikten sonra normale dönebilir.
- Glukokortikoid kullanan ve daha önceden diyabeti olmayan kişilerin %14-28'inde IGT veya diyabet ortaya çıkar. OGTT'de glukoz insülin yanıtı azalır.
- Glukokortikoid kullanımına bağlı diyabette OAD veya daha iyisi insüline geçilmelidir.
- Yüksek doz glukokortikoid kullanan diyabetlilerde insüline geçilmesi gerekir.
- Daha önceden insülin kullanan diyabetlilerde dozun yükseltilmesi (~%50) gerekir.

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

1. *Glukokortikoid kullanan diyabetlilerde APG nispeten normaldir, buna karşılık öğle ve akşam tokluk glisemileri yükselir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt) .*
2. *Yüksek doz glukokortikoid kullanımına bağlı hiperglisemi tedavisinde kısa/hızlı etkili insülinlerin tercih edilmesi gerekir. Tek doz steroid kullanan hastalarda bazal insüline de gerek duyulabilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt) .*
3. *Daha önce insülin kullanan diyabetlilerde insülin gereksimi ~%50 oranına kadar artabilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt) .*

15.6 | YAŞLILARDA DİYABET

Ülkemizde de yaşam süresinin uzaması ile yaşlı diyabetli nüfus giderek artmakta ve bu grup diyabetlilerin bakım ve tedavisi sorun oluşturmaktadır. Bu konuya ilişkin TEMD yaklaşımı ve öneriler aşağıda özetlenmiştir.

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

1. *Tip 2 diyabet riskini azaltmak için diğer risk gruplarında olduğu gibi, IGT saptanan yaşlı bireylerin de sağlıklı yaşam tarzı düzenlemelerine (hafif kilo kaybı sağlanması, düzenli fizik aktivite yapılması) uymaları önerilmelidir [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (1)].*
2. *Tip 2 diyabet dışında başka sağlık sorunları bulunmayan yaşlı bireylerin, genç tip 2 diyabetli bireyler gibi aynı metabolik kontrol (glisemi, KB ve lipid) hedeflerine ulaşmaları sağlanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
 - *Çeşitli ko-morbiditeleri bulunan fonksiyonel kapasitesi sınırlı, yaşam beklentisi düşük yaşlı hastalarda metabolik kontrol hedefleri gevşetilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
3. *Huzur evlerinde veya bakım evlerinde kalan yaşlı diyabetli hastaların gereğinde farklı disiplinler tarafından değerlendirilmeleri gereklidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER (devamı)

4. Herhangi bir kontrendikasyon yoksa tip 2 diyabetli yaşlı hastalara hafif aerobik (ve gerekiyorsa rezistans) egzersizleri yapmaları önerilmelidir [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (2,3-5)].

- **Sulfonilüreye bağlı hipoglisemi riski yaş ile katlanarak arttığından, tip 2 diyabetli yaşlı hastalara sulfonilüre verilmesinden kaçınılmalıdır [Sınıf D, Düzey 4 kanıt (6)].**
- **Yaşlı diyabetiklere mutlaka sulfonilüre verilmesi gerekiyorsa, gençlere verilen dozun yarısı ile başlanmalı ve doz artırımı daha yavaş yapılmalı veya alternatif olarak glinid grubu bir ilaç verilmesi düşünülmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).**
- **Hipoglisemi riskinin daha düşük olduğu kontrollü salınımlı bilinen gliklazid [Sınıf B, Düzey 2 (7,8)] ve glimepirid [Sınıf C, Düzey 3 (9)] yaşlı hastalarda tercih edilebilecek sulfonilürelerdir.**
- **Düzensiz yemek alışkanlıkları olan yaşlı hastalarda DPP4-İ ve glinid (repaglinid ve nateglinid) grubu ilaçlar kullanılabilir [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (10-12)].**

5. İnsülin doz hatalarını önlemek ve optimal glisemik kontrolü sağlamak için yaşlı hastalarda hazır karışım insülin preparatları ve disposable insülin kalemleri tercih edilmelidir [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (13-15)].

KAYNAKLAR

1. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
2. Tessier D, Ménard J, Fülöp T, et al. Effects of aerobic physical exercise in the elderly with type 2 diabetes mellitus. Arch Gerontol Geriatr 2000;31:121-32.
3. Ligtenberg PC, Hoekstra JBL, Bol E, et al. Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. Clin Sci (Lond). 1997;93:127-35.
4. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:1729-36.
5. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:2335-41.
6. Asplund K, Wiholm BE, Lithner F. Glibenclamide-associated hypoglycaemia: a report on 57 cases. Diabetologia 1983;24: 412-7.
7. Tessier D, Dawson K, Tétraud JP, et al. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. Diabet Med. 1994;11:974-80.
8. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Invest 2004;34:535-42.
9. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. Diabetes Metab Res Rev 2001;17:467-73.
10. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Am J Geriatr Pharmacother 2010;8:405-18.
11. Del Prato S, Heine RJ, Keelson L, et al. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. Diabetes Care 2003;26:2075-80.
12. Papa G, Fedele V, Rizzo MR, et al. Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: a randomized, open-label, two-period, cross-over trial. Diabetes Care 2006;29:1918-20.
13. Coscelli C, Calabrese G, Fedele D, et al. Use of premixed insulin among the elderly. Reduction of errors in patient preparation of mixtures. Diabetes Care 1992;15:1628-30.
14. Corsi A, Torre E, Coronel GA, et al. Pre-filled insulin pen in newly insulin-treated diabetic patients over 60 years old. Diab Nutr Metab 1997;10:78-81.
15. 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;28:173-7.

15.7 | DİYABET VE YOLCULUK

Diyabetli olmak, seyahate engel bir durum değildir. Ancak, yemek düzenindeki değişiklikler, fizik aktivite artışı ya da medikal tedavide rutin uygulamanın dışına çıkma gerekliliği seyahatte glisemi düzeyini etkileyebilir.

- Diyabetli özellikle insülin kullanıyorsa, yanında mutlaka diyabet tanıtım kartını taşımalıdır.
- Hazırlayacağı seyahat çantasında yedeği de olacak şekilde insülin flakon ya da kartuşları, insülin kalem veya enjektör ve kalem uçları, insülin için soğutucu, glukometre, yeterli miktarda lanset ve glukoz ölçüm çubukları ile ek pil bulundurmalıdır.
- Yanına yeterli miktarda şekersiz sıvı ve su almalı; çantasında, özellikle hipoglisemi halinde kullanmak üzere meyve suyu, kesme şeker veya glukoz tabletleri ve bisküvi bulundurmalıdır.
- Bavullarının kaybolma ihtimalini göz önünde bulundurarak diyabet çantasını yanına almalıdır.
- Özellikle uçakla yapılacak seyahat öncesinde seyahat planı (kalkış saati, yolculuk süresi, yemek saati, sunulan yemekler ve varış saati) öğrenilerek hekim bilgilendirilmeli ve bunlara göre yapılması gerekli tedavi değişiklikleri kendisinden öğrenilmelidir.
- Uçuş ekibi bilgilendirilmeli, ekstra KH bulundurulmalı, gecikmeye karşı tedbirli olunmalıdır.
- Uzun uçuşlarda insülin uygulama şeması değiştirilmelidir.
- Yolculuk boyunca özellikle 3-4 saatte bir ve saat değişikliği zonlarında glukoz ölçülmeli; glisemi 120-180 mg/dl düzeyinde tutulacak biçimde tedavi sürdürülmelidir.

15.7.1 | İNSÜLİN KULLANAN DİYABETLİLERDE YOLCULUK

1. Genellikle kuzeyden güneye (veya tersine) gidildiğinde saat farkı olmayacağından öğün ve insülin enjeksiyon zamanlarında büyük değişiklik olmayacaktır.
2. Batıya uçuşlarda gün uzayacağından
 - Uçuş öncesi: Normal doz uygulanır.
 - Uçuşta: Süre 8 saatten uzun ise ek insülin yapılır.
 - Varışta: Sonraki doz, yeni lokal zamanda planlanmış saate uygun olarak aynen yapılır.
3. Doğuya uçuşlarda gün kısalacağından
 - Uçuş öncesi: Normal doz azaltılarak uygulanır.
 - Uçuşta: Glukoz ölçülür, gerekirse ek insülin yapılabilir.
 - Varışta: Sonraki doz, yeni lokal zamanda planlanmış saate uygun olarak aynen yapılır.

15.7.2. | İNSÜLİN KULLANMAYAN DİYABETLİLERDE YOLCULUK

Bu hastalara uzun süren seyahatlerde kısa etkili ilaçlar (glinidler) önerilmelidir.

15.8 | DİYABETLİLERDE AŞI UYGULAMALARI

ADA, WHO, Amerikan İmmünizasyon Danışma Kurulu (The Centers for Disease Control and Prevention's Advisory Committee on Immunization Practices 'http://www.cdc.gov/vaccines/recs/') gibi uluslararası otoriteler tüm diyabetli hastalarda influenza, hepatit B ve pnömokok aşıları yapılmasını önermektedirler.

- 6 aylıktan itibaren, tüm diyabetlilere yılda bir grip aşısı yapılmalıdır. Grip aşısının koruyuculuğu, özellikle yaşlılarda daha kısa (6-8 ay) sürmektedir.
 - Ülkemizde grip mevsiminin Aralık-Ocak aylarında başlayıp Nisan-Mayıs aylarına kadar sürdüğü dikkate alındığında, aşı uygulamalarının Kasım ayında başlatılması mantıklı görünmektedir.
- 2 yaşından itibaren, tüm diyabetlilere ömür boyu bir defa olmak üzere pnömokok polisakkarid aşısı uygulanmalıdır.
 - İlk aşılandığında 65 yaşından genç olan, aşılanalı 5 yıldan uzun süre geçmiş ve halen 64 yaşından büyük olan diyabetlilere bir kez daha pnömokok aşısı yapılmalıdır.
 - Nefrotik sendrom, kronik renal yetersizlik veya transplantasyon gibi immün baskılanma durumların pnömokok aşısı tekrarlanmalıdır.
- Daha önce aşılanmamış olan, 19-59 yaş aralığındaki diyabetlilere hepatit B aşısı (HBV) yapılmalıdır. Daha önce aşılanmamış olan 59 yaşından büyük diyabetlilerde aşının koruyuculuğu daha düşük olmakla birlikte, HBV aşısı yapılabilir.
- Endemik bölgelere seyahat edecek diyabetliler, gidecekleri bölgeye özgü aşılarını yaptırmalıdır.

Konu ile ilgili TEMD görüşü aşağıda özetlenmiştir.

TEMD ÖNERİLERİ

1. *Çocukluk çağındaki tip 1 diyabetlilerin rutin aşılama programı sürdürülmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
2. *Diyabetli bireylerde influenza ve özellikle pnömoni infeksiyonlarına bağlı komplikasyon riski ve mortalite yüksektir [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (1,2)]*
3. *Diyabetli bireylerde influenza ile ilişkili komplikasyonların riskini azaltmak için her yıl (tercihen Kasım ayının başında) influenza aşısı yapılmalıdır [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (3)].*
4. *Diyabetli bireyler de en az diğer kronik hastalıkları olan hastalar kadar pnömokok infeksiyonlarına yatkındırlar. Bu sebeple aşılanmaları gereklidir [Sınıf D, Düzey 4 kanıt (4)].*
 - *İki yaşından büyük tüm diyabetlilere, ömür boyu bir defa pnömokok aşısı uygulanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
 - *İlk aşılandığında 65 yaşından genç olan ve aşılanalı 5 yıldan uzun süre geçmiş olan ≥ 65 yaş diyabetlilere bir kez daha pnömoni aşısı yapılmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
 - *İmmün baskılanma durumlarında; nefrotik sendrom, kronik böbrek yetersizliği veya transplantasyonlu hastalarda pnömokok aşısı tekrarlanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*

5. Daha önce aşılanmamış olan, 19-59 yaş aralığındaki tüm diyabetlilere HBV yapılmalıdır (Sınıf B, Düzey 2 kanıt (5)).
 - 60 yaş ve üzeri diyabetlilerde de HBV yapılması düşünülebilir.
6. Toplumsal tüm koruma ve eradikasyon programlarına diyabetli kişiler de dahil edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).
7. Endemik bölgelere seyahat edecek diyabetlilere, gidilecek bölgeye göre gerekli aşılanmanın yapılması önerilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

KAYNAKLAR

1. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, et al. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect* 1997;119:335-41.
2. American Diabetes Association: Influenza and pneumococcal immunization in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004;27(Suppl.1):S111-S113.
3. Heymann AD, Shapiro Y, Chodick G, et al. Reduced hospitalizations and death associated with influenza vaccination among patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2581-4.
4. Bolan G, Broome CV, Facklam RR, et al. Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. *Ann Intern Med* 1986;104:1-6.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2012;60:1709-11.

15.9 | DİYABET VE DOĞAL AFET DURUMLARI

Konu ile ilgili TEMD yaklaşımı aşağıda özetlenmiştir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

- Deprem, sel gibi doğal afet durumlarında, diyabetli kişilerin hipoglisemi ve hiperglisemik acil durumlarında (DKA, HHD) kullanılmak üzere, bir 'Acil Durum Çantası' hazırlanıp içindekilerin miktarları ve son kullanım tarihleri açısından yılda en az iki kez kontrol edilerek saklanması gerekir.
- Ülkemizin, bir deprem ülkesi olduğu göz önüne alınarak kreşler, okullar, huzur evleri ve özellikle diyabetli kişilerin çalıştığı tüm kurumların revirlerinde böyle bir çantanın bulundurulması şart koşulmalıdır.
- Kurumların acil durum çantasında yeteri kadar insülin (kısa ve uzun etkili insülin) flakonları, insülin enjektörleri, glukagon ampul, glukometre ve kan şekeri stripleri, idrarda keton bakmak için stripler, i.v. solüsyonlar (%10 dekstroz, %0.9 NaCl vb) ve başlıca OAD grubu ilaçların (sulfonilüre, metformin vb) bulunmalıdır.
- Aynı şekilde, diyabetli kişiler ve bakmakla yükümlü yakınları tarafından da halen kullandıkları ilaç ve insülinlerle birlikte, hipo ve hiperglisemik acil durumlarda kullanmak üzere küçük bir 'Acil Durum Çantası' hazırlanmalı ve tüm ev halkının bildiği bir yerde muhafaza edilmelidir.

15.10.1. | HAC GÖREVİ

Diyabetlilerin seyahatlerde uyması gereken genel kurallar hac için de geçerlidir. Bu konudaki TEMD görüşü aşağıda özetlenmiştir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

- *Yaşlı ve komplikasyonları olan diyabetlilerin hacca gitmeden önce durumlarını kendilerini izleyen hekim ile görüşmeleri ve sağlık kontrollerini yaptırmaları gereklidir.*
- *Hac görevini yerine getirecek kişilerin diyabetliler için önerilen aşılımları yaptırmaları sağlanmalıdır.*
- *Tüm diyabetliler hac görevi sırasında SMBG sıklığını artırmalıdır.*
- *Özellikle yaz mevsimine rastlayan dönemlerde sıcak ortamlarda bulunmak insülin kullanan diyabetlilerde beklenmedik hipoglisemilere neden olabilir. Bu sebeple hastaların yanlarında şeker, meyve suyu vb bulundurmaları sağlanmalıdır.*
- *Sıvı alımı artırılmalı, ayrıca direkt güneş ışınlarına maruz kalmaktan sakınılmalıdır.*
- *Hac görevini yerine getirirken fiziksel aktiviteleri artacağı için diyabetli hastaların hipoglisemi riskine karşı uyarılmaları, gerekirse insülin/OAD doz ayarlamaları yapmaları ve saat farkına dikkat etmeleri gerekir.*
- *Kalabalık ortamda yapılan toplu ibadetler (örneğin tavaf) sırasında uygun ayakkabı giyilmesi sağlanmalı, travma ve infeksiyon riskini artırabileceği için çıplak ayakla dolaşılmasından veya terlik giyilmesinden kaçınılmalıdır.*

15.10.2. | DİYABET VE ORUÇ

Bazı islam ülkelerinde yapılmış küçük ölçekli çalışmalarda diyet veya OAD ile izlenen diyabetli hastalarda oruç tutmanın metabolik kontrolü bozmadığı bildirilmişse de diğer bazı çalışmaların sonuçları bunu desteklememektedir.

Bu konudaki TEMD görüşü aşağıda özetlenmiştir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

- *Ciddi hipoglisemilere, özellikle iftardan ve sahurdan sonra hiperglisemilere neden olabileceği ve ayrıca sıvı-elektrolit dengesini bozabileceği için tip 1 diyabetli ve ko-morbid (HT, KAH vb. gibi) sorunları olan tip 2 diyabetli hastaların oruç tutması sakıncalıdır.*
- *Bazal-bolus insülin tedavisi almakta olan tip 1 ve tip 2 diyabetli hastaların kesinlikle oruç tutmamaları sağlanmalıdır.*
- *Ramazan öncesinde hastalara yönelik eğitim toplantıları düzenlenerek hastaların bilgilendirilmesi ve bu konuda gerekirse dini otoritelerden destek sağlanması gereklidir.*

15.11 | ÖZEL KOŞULLARDA YAŞAYAN KİŞİLERDE DİYABET BAKIMI

15.11.1. | YETİŞTİRME YURTLARI VE HUZUR EVLERİNDE YAŞAYAN VEYA CEZA VE TUTUK EVLERİNDE ZORUNLU İKAMET EDEN DİYABETLİLER

Yetiştirme yurtlarında veya huzur evlerinde yaşayan diyabetli bireyler ile ceza ve tutuk evlerinde zorunlu olarak ikamet eden diyabetlilerin bakım ve tedavisi için TEMD görüşü ve önerileri aşağıda özetlenmiştir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıtlar).

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

1. *Kuruma (ceza/tutuk evi, yetiştirme yurdu veya huzur evine) gelen diyabetli bireyin tıbbi özgeçmişi ilgili hekim ya da hemşire tarafından sorgulanmalı ve vakit geçirmeden fizik muayenesi yapılmalıdır.*
2. *İnsülin kullanan hastalar kuruma ilk geldiklerinde, 1-2 saat içinde glisemi düzeyleri ölçülmelidir.*
3. *Hastaların TBT ve ilaç tedavileri kesintisiz olarak sürdürülmeli, özellikle insülin-yemek zamanlaması değiştirilmemeli, ara öğünler temin edilmeli ve fiziksel aktivite olanakları sağlanmalıdır.*
4. *Kurum personeline hipo ve hiperglisemi belirtileri ve tedavisi anlatılmalı, gerektiğinde glukagon injeksiyonu yapması öğretilmelidir.*

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER (devamı)

5. Hastanın PG düzeyi <50 mg/dl veya >350 mg/dl ölçüldüğünde görevli nöbetçi personelin ilgili hekime haber vermesi ve gereğinde hastanın acil olarak hastaneye sevk edilmesi sağlanmalıdır.
6. Hastanın komplikasyon taramaları için periyodik olarak diyabet ünitesi bulunan bir hastaneye sevk edilmesi sağlanmalıdır.
7. Kuruma gelen diyabetli hastanın insülin ve OAD ilaçları temin edilmeli, uygun sıklıkta glisemi takibi yapılmalı veya kendisine SMBG olanakları sunulmalı ve 3-6 ayda bir A1C ölçümü için hastaneye gönderilmelidir.
8. Tahliye veya taburcu olan diyabetli hastalara epikriz hazırlanmalı, diyabet özgeçmişi ve tedavisi ayrıntılı bir şekilde yazılmalıdır.
9. Bilinen diyabeti olmayan huzur evi veya ceza evi sakinleri diyabet risk faktörleri açısından gözden geçirilmeli ve diyabet taraması kapsamına alınmalıdır.

15.11.2. | İŞ YERİNDE DİYABET

Diyabetli nüfusun artması ve daha iyi bakım olanaklarının sunulması ile birlikte çeşitli iş kollarında çalışan diyabetli bireylerin sayısı giderek artmaktadır. Diyabetli bireylerin iş yaşamında karşılaştıkları sorunları azaltmak için bazı hususlara dikkat edilmesi gereklidir. Bu konudaki TEMD önerileri aşağıda özetlenmiştir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıtlar):

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

- İş bulma ve iş yerinde güvenli çalışma aşamalarında diyabetli birey aleyhine ön yargıları kırmak ve negatif anlamda ayrımcılığı önlemek için sağlık otoriteleri ve diyabet konusunda çalışan sivil toplum kuruluşları tarafından işverenlere gerekli bilgilendirmeler yapılmalıdır.
1. Bir işe başvuran diyabetli kişi, tıbbi öz geçmişi, hastalığının aşaması, kullandığı ilaçlar ve başvurduğu işin gerektirdiği özel koşullar göz önüne alınarak bireysel bazda değerlendirilmelidir.
 2. İşe başvuran hastanın işe uygunluğu açısından diyabetinden kaynaklanan tereddütler varsa, durumun diyabet tedavisi konusunda uzman bir hekim tarafından değerlendirilmesi istenmelidir.
 3. İş ortamı ve yapılan işin diyabetli kişi için bir risk oluşturup oluşturmadığı objektif bir şekilde değerlendirilmeli, gerekirse koruyucu önlemler ve pozitif ayrımcılık uygulanmalıdır.

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER (devamı)

4. Diyabeti iyi kontrol edilmiş, ciddi komplikasyonları bulunmayan diyabetli kişiler her türlü işi yapabilirler. Ancak tekrarlayan ciddi hipoglisemileri olan kişilerin özel dikkat gerektiren bazı işlerde (yüksek irtifada çalışma, ateşli silah kullanımı, ağır iş makineleri kullanılması vb) çalıştırılmaları riskli olabilir.
5. İş yerinde verimli çalışabilmesi için diyabetli kişiye uygun bakım olanakları (TBT'ye uygun ana ve ara öğünler, fiziksel aktivite düzenlemeleri, SMBG, tedavi olanakları vb) sağlanmalıdır.
6. Özellikle yoğun insülin tedavisi altındaki diyabetli bireylerin değişen vardiyalarda çalıştırılması önlenmelidir.
7. İşyeri hekimi diyabetli bireyin diyabet bakımını üstlenen hekimi ile işbirliği içinde olmalıdır.

Diyabetlilerde HT iki kat daha sık görülmektedir. Tip 1 diyabetlilerde prevalans %10-30 arasında değişmekte iken tip 2 diyabetlilerde ise tanı sırasında bu oran %40-50'dir.

- Tip 2 diyabette HT, metabolik sendromun komponentleri ile beraberdir.
- Tip 1 diyabette ise HT, genellikle nefropatinin göstergesidir ve renal patolojinin ilerlemesine neden olur.

Diyabetlilerde diğer HT nedenleri

- Ko-insidental HT (esansiyel HT, izole sistolik HT, tekrarlayan piyelonefrit sonucu gelişen renal nedbeleşmeye bağlı HT)
- Diyabetojenik ve anti-hipertansif ilaçlara bağlı (potasyum kaybettiren klortalidon, yüksek doz tiazidler gibi diüretikler, yüksek doz β -blokerler, diüretik veya β -bloker içeren kombine preparatlar, hem HT hem de diyabete neden olan glukokortikoidler ve kombine oral kontraseptifler)
- Endokrin hastalıklar (akromegali, Cushing sendromu, feokromositoma)

Diyabet ve HT birlikteliği

- Santral obezite
- Mikroalbuminüri
- Aterojenik lipid profili (düşük HDL-kolesterol, yüksek trigliserid, küçük-yoğun LDL-kolesterol artışı)
- Hiperinsülinemi ve insülin direnci
- Endotel disfonksiyonu
- Hiperürisemi
- İnflamasyon göstergelerinde (örneğin CRP) artış
- Nokturnal kan basıncı (KB) azalmasının kaybı
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Erken yaşta koroner arter hastalığı gibi metabolik faktörler belirleyici rol alır.

Hipertansiyonun değerlendirmesinde son yıllarda çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır. Sonuçları kısa süre önce açıklanan 'Kalp ataklarını önlemek için anti-hipertansif ve lipid düşürücü tedavi çalışması (ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment

to prevent Heart Attack Trial)'na dayanarak HT kılavuzları yeniden gözden geçirilmiş ve kanıta dayalı tıp esaslarına uygun olarak genel toplumda HT önleme ve yaklaşım kurallarını içeren *JNC-7 kılavuzu* (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) yayınlanmıştır. Bu kılavuzda KB sınıflaması yaş ve KVH riski göz önüne alınarak belirlenmiş ve her 10/20 mmHg'lık artışta KV riskin ikiye katlandığı bildirilmiştir. JNC-7'ye göre KB sınıflaması Tablo-16.1'de verilmiştir.

TABLO 16.1: JNC-7 hipertansiyon sınıflaması

	Sistolik KB (mmHg)	Diastolik KB (mmHg)
Normal KB	<120	<80
Pre HT	120-139	80-89
Evre-1 HT	140-159	90-99
Evre-2 HT	≥160	≥100

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). Hypertension 2003;42:1206-52'. KB: Kan basıncı, HT: Hipertansiyon.

JNC'den sonra 2005 yılında toplanan Amerikan Hipertansiyon Cemiyeti (ASH) de yeni HT sınıflamasında KB değerleri ile birlikte KV risk faktörleri ve hedef organ hasarlarının dikkate alınmasını önermektedir (Tablo-16.2).

TABLO 16.2: ASH-2005 önerilerine göre yeni hipertansiyon sınıflaması

Sınıflama	Normal	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Tanımlayıcı kategori	KB normal (sKB ≥120, dKB ≥80 mmHg) veya nadiren yüksek, ancak KVH bulgusu yok.	KB bazen veya arada sırada yükseliyor (sKB 140-160, dKB 80-100 mmHg) veya KVH erken bulguları var.	KB sürekli yüksek (sKB 140-160, dKB 80-100 mmHg) veya ilerleyici KVH var.	KB sürekli ve aşikar yüksek (sKB ≥160, dKB ≥100 mmHg) veya ileri KVH var.
Kardiyovasküler risk faktörleri (yaş, cins, lipidler, BKİ, sigara, diyabet, aile öyküsü)	Yok veya az sayıda	Muhtelif	Pek çok	Pek çok
Erken dönem hastalık belirteçleri (Mikroalbuminüri veya efor/strese KB yanıtı)	Yok	Genellikle mevcut	Daima mevcut	Daima mevcut ve ilerleyici karakterde
Hedef organ hastalıkları (Kalp, arterler, böbrek, göz)	Yok	Yok	Erken bulgular mevcut	Aşikar olarak mevcut, KVH var veya yok

American Society of Hypertension Writing Group 14-18 May 2005, San Francisco, US'.

KB: Kan basıncı, sKB: Sistolik KB, dKB: Diastolik KB; KVH: Kardiyovasküler hastalık, BKİ: Beden kitle indeksi.

- Hipertansiyonun etkin tedavisi, gelişebilecek diyabeti ve komplikasyonlarını önleyebilir.
- UKPDS, sistolik KB'de 10 mmHg azalma ile diyabete bağlı tüm sorunlarda %24, mikrovasküler komplikasyonlarda %37 ve inme riskinde ise %44 oranında azalma sağlanabildiğini ortaya koymuştur.
- Buna karşılık aynı çalışmada A1C'de %1'lik bir azalma ile diyabete bağlı tüm sorunlarda %24, mikrovasküler komplikasyonlarda %35 ve inmede %16 oranında risk azalması olduğu hesaplanmıştır.

16.1 | HİPERTANSİF DİYABETLİ HASTANIN KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ

Diyabetik bir hastada HT tanısı konulduğunda:

- HT derecesi,
- Sekonder HT nedenleri (renal, endokrin veya ilaca bağlı)
- HT'nin doku hasarı (sol ventrikül hipertrofisi, KVH, kalp yetersizliği, periferik damar hastalığı, böbrek yetersizliği, göz dibi değişiklikleri) araştırılmalıdır.
- Ayrıca KVH'ye ilişkin sigara, hiperlipidemi, kötü glisemik kontrol, ailede koroner arter hastalığı öyküsü gibi diğer risk faktörleri sorgulanmalıdır.
- Muayenede ayakta ve yatarak KB ölçümü, sol ventrikül hipertrofisi bulguları, kalp yetersizliği, periferik nabızlar (renal sufl ve radio-femoral gecikme) ve altta yatan endokrin veya renal hastalık bulguları özellikle aranmalıdır.
- Laboratuvar incelemeleri
 - EKG (sol ventrikül hipertrofisi, iskemik değişiklikler, aritmi)
 - Teleradyografi (kalp gölgesi boyutu, sol ventrikül genişlemesi)
 - Göz dibi incelemesi
 - Tam idrar tahlili
 - Biyokimyasal analizler (üre, kreatinin, elektrolitler, açlık lipid profili, A1C, ürik asit)
 - Mikroalbuminüri
 - Ekokardiyografi (sol ventrikül hipertrofisi, iskemiye bağlı diskinezi)
 - Gerekirse ileri tetkikler (glomerüler filtrasyon hızı, batin ultrasonografisi, üriner katekolaminler ve vanil mandelik asit, aldosteron, plazma renin aktivitesi, kortizol vb)

16.2 | TEDAVİ

Diyabetli HT olgularında hedef KB ($\leq 140/80$ mmHg) değerlerine ulaşılması teşvik edilmelidir. Ciddi hipotansiyon riski bulunmayan, uygun vakalarda kişinin tolere edebileceği daha düşük KB hedeflerine ($\leq 130/80$ mmHg) ulaşmaya çalışılmalıdır.

16.2.1. | NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİ

- Kilo kaybı sağlamaya yönelik beslenme tedavisi, tuz, sigara ve alkol tüketiminin kısıtlanması ve egzersiz programlarını içeren yaşam tarzı değişikliklerinden ibarettir.
- Sistolik KB 130-139 mmHg veya diyastolik KB 80-89 mmHg ise maksimum üç ay süreyle yaşam tarzı ve davranış eğitimi tedavisi yapılmalıdır.

- Tedavi sürecinde öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri planlanmalı ve uygulanmalıdır.
- HT'nin obezite ve tuz alımı ile ilişkisi gösterilmiştir.
- Kilo kaybı ve tuz kısıtlaması ile KB düşer. Ancak yine de diyabetlilerde diyet ve egzersizin HT tedavisindeki rolünü gösteren kontrollü çalışmalar yoktur.
- Bununla beraber taze sebze, meyve ve düşük yağ içerikli ürünlerin tüketiminin artırılması önerilmektedir.
- Diyabetik HT'li bireyin diyetinde önerilen Na^+ miktarı $<2.3 \text{ g/gün}$, K^+ miktarı $>5.9 \text{ g/gün}$ 'dür.
- Ca^{2+} ve Mg^{2+} desteği ile ilişkili hipertansif kişilerde yapılmış net bir çalışma yoktur.
- Egzersiz olarak haftada ≥ 4 gün, orta yoğunlukta, 30-60 dakika süreli dinamik aktiviteler (yürüyüş, yavaş tempolu koşmak, bisiklet, yüzme gibi) önerilmektedir.
- Kilo kaybı yaşam tarzı değişiklikleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. HT hastalarında BKİ $>25 \text{ kg/m}^2$ ise kilo kaybı sağlanmalıdır.
- Bel çevresi erkeklerde $<102 \text{ cm}$ ve kadınlarda $<88 \text{ cm}$ olmalıdır. Son yıllarda yapılan TEKHARF, TURDEP-II ve Metabolik Sendrom çalışmalarına göre Türk toplumuna özgü normal bel çevresi rakamları erkeklerde $<95 \text{ cm}$, kadınlarda ise $<90 \text{ cm}$ 'dir).
- Kilo kaybı sağlanması farmakolojik tedavinin etkinliğini artırır.
- Ayrıca stres faktörü açısından relaksasyon tekniklerinin kullanılması, alkol tüketiminin azaltılması (erkek için maksimum 4 birim/hafta, kadın için maksimum 2 birim/hafta) önerilmektedir.

16.2.2. | FARMAKOLOJİK TEDAVİ

- Yaşam tarzı ve davranış eğitimi tedavisi yapılmasına rağmen hedef HT değerlerine ulaşılmıyorsa ilaç tedavisine başlanmalıdır.
- Sistolik KB ≥ 140 veya diyastolik KB $\geq 90 \text{ mmHg}$ ise yaşam tarzı değişikliği ve medikal tedavi aynı anda başlatılmalıdır.
- Diyabetli HT vakalarının farmakolojik tedavisinde klinik kontrollü çalışmalarda yararı gösterilen ajanlar ACE-İ, ARB, düşük dozda tiazid grubu diüretikler, koroner arter hastalarında β -blokerler ve KKB grubu ilaçlardır.
- Tüm kılavuzlarda başlangıç tedavisi olarak yaşam tarzı değişikliğinin sağlanması, ardından albuminüri olanlarda renin-anjiyotensin sistemini (RAS) bloke eden ACE-İ veya ARB grubu ilaçlardan birinin tercih edilmesi önerilir.
- Albüminüri bulunmayanlarda seçeneklerden herhangi birinin yararlı olabileceği belirtilmektedir.
- Tip 1 diyabetli yetişkinlerde mikroalbüminüri varsa, HT olsun olmasın, ACE-İ'nin klinik nefropatiye ilerlemeyi geciktirdiği gösterilmiştir.
- Tip 2 diyabetlilerde ise HT varlığında, ACE-İ veya ARB ile mikroalbüminürinin ilerlemesinin geciktirebileceği anlaşılmıştır.
- Tip 2 diyabetli, makroalbüminüri veya klinik böbrek yetersizliği (serum kreatinin $>1.5 \text{ mg/dl}$) olan HT hastalarında ise ARB'ler, son dönem böbrek yetersizliğine ilerlemeyi geciktirmektedir.
- RAS sistemini bloke eden bir ilaç tolere edilemezse diğeri ile değiştirilmelidir.
- Beyaz önlük hipertansiyonundan şüpheleniliyorsa 24 saatlik monitörizasyon yapılması önerilmektedir.

- Ayrıca daha önce miyokard infarktüsü öyküsü veya anginası olanlarda β -blokerler, kalp yetersizliği olanlarda ACE-I veya diüretiklerin tercih edilmesi , β -bloker + tiyazid kombinasyonlarının metabolik kontrole olası olumsuz etkileri nedeniyle dikkatle izlenmesi gerektiği belirtilmiştir.
- Hipertansiyon süresi uzadıkça KB kontrolünü sağlamak güçleşir. Diyabetlilerin HT tedavisinde hedef değerlere ulaşmak için ortalama 3.2 çeşit ilaç kullanması gerektiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

16.2.3. | GEBELİKTE HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

- Kronik HT ve diyabeti olan gebelerde hedef KB 110-129/65-79 mmHg olmalıdır.
- Bu değerler uzun dönemde annenin sağlığına yararlı iken, daha düşük değerler fetusta büyüme üzerine olumsuz etkilidir.
- Fetal hasara neden olabilecekleri için ACE-İ ve ARB kontrendikedir.
- Kronik diüretik kullanımı maternal plazma volümünü azaltarak utero-plasental perfüzyonu bozabilir.
- Metildopa, labetalol, diltiazem, klonidin ve prazosin gebelikte kullanımları güvenli ve etkili ilaçlardır.

Diyabetlide HT tedavisinde kullanılacak ilaçların avantaj ve dezavantajları Tablo-16.3'te özetlenmiştir. Bu hususlar her bir vaka için dikkatle gözden geçirilmelidir.

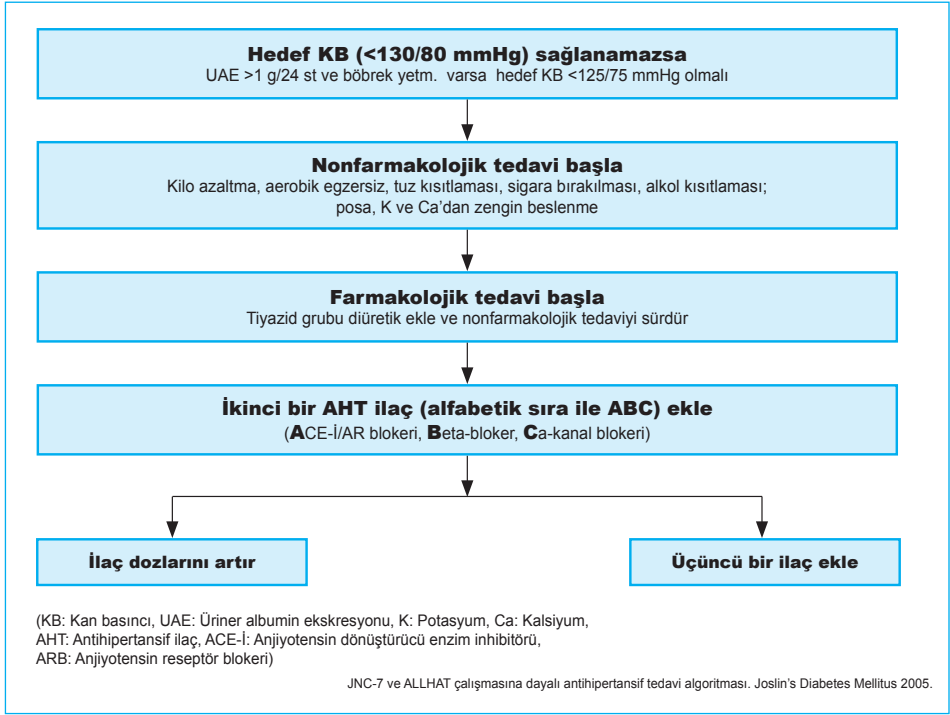
TABLO 16.3: Diyabetik hipertansiyonda ilaç tedavisi

İlaç sınıfı	Avantaj	Dezavantaj
Diüretik	Ucuz	Hiperglisemi, dislipidemi, seksüel disfonksiyon
β-bloker	Ucuz, MI sonrası yararı gösterilmiş	Hipoglisemi semptomlarını baskılayabilir, seksüel disfonksiyon
ACE-I	Nefropatide spesifik etkili	Öksürük, hiperkalemi
ARB	Nefropatide spesifik etkili	Pahalı
KKB	Etkili	Ödem

MI: Miyokard infarktüsü, ACE-I: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, KKB: Ca-kanal blokleri.

Ana hatları ile Şekil-16.1'de özetlenen diyabetli hastada HT tedavi algoritması JNC-7 kılavuzu ve ALLHAT çalışmasına dayanarak hazırlanmıştır. Buna göre:

Hedef KB değerine (<130/80 mmHg) ulaşmak için yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet düzenlemesi ile tedaviye başlanmalıdır. Bu çabalara rağmen hedef KB değerlerine ulaşılamamış ise farmakolojik tedaviye ACE-İ (veya ARB) ile başlanmalı, gerekirse tiyazid grubu diüretik eklenmeli, halen hedef değere ulaşılamamış ise ikinci bir anti-hipertansif ajan eklenmeli ve hedef değere ulaşılan dek ilaç dozları artırılarak ya da üçüncü bir ajan eklenerek tedaviye devam edilmelidir.



ŞEKİL 16.1: Diyabetli hastalarda antihipertansif tedavi algoritması

TEMD ÖNERİLERİ

1. HT açısından değerlendirmek için her muayenede KB ölçülmelidir (Sınıf D, Ortak görüşe dayalı kanıt).
2. Diyabetli kişilerde HT tanısı, güncel HT kılavuzlarına uygun olarak konulmalıdır (Sınıf D, Ortak görüşe dayalı kanıt).
3. HT bulunan diyabetli kişilerde sistolik KB hedefi <140 mmHg [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (1-3)], diyastolik KB hedefi <80 mmHg olmalıdır [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (4,5)].
4. KB düşürmek için yaşam tarzı değişimi programlarına (ideal kiloya ulaşılması ve bunun sürdürülmesi, sodyum alımının kısıtlanması, alkol alımının sınırlandırılması), farmakolojik girişimlerle eş zamanlı olarak başlatılmalıdır (Sınıf D, Ortak görüşe dayalı kanıt).
5. Kronik böbrek hastalığı bulunmayan ve UAE'si normal olan diyabetli kişilerde KB $\geq 130/80$ mmHg ise:
 - Aşağıdaki ilaçlardan herhangi birine başlanabilirse de ACE-İ ve ARB'lerin ilave renal yararları dikkate alınmalıdır (Sınıf D, Ortak görüşe dayalı kanıt).

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER (devamı)

- ACE-İ [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (6)]
 - ARB [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (7); sol ventrikül dışı kardiyak hipertrofisi bulunan hastalar için: Sınıf B, Düzey 2 kanıt (7)]
 - DKKB [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (8)]
 - Tiyazid grubu diüretikler [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (8)]
 - Yukarıdaki ilaçlar kontrendike ise veya tolere edilemiyorsa kardiyoselektif β -blokerler [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (5) veya non-DKKB [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (9)] verilebilir.
 - Standart dozda monoterapi ile hedef KB değerlerine ulaşılamazsa ilave anti-HT ilaçlar verilebilir [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (5,8)].
 - İlave edilecek ilaçlar, yukarıda listelenen birinci basamak ilaçlar arasından seçilmelidir (Sınıf D, Ortak görüşe dayalı kanıt).
 - Persistan mikroalbuminürisi bulunan diyabetli kişilerde ilk tedavi ajanı olarak ACE-İ veya ARB önerilir [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (10-13)].
 - Yaşam tarzı değişimi, ACE-İ veya ARB'ye rağmen KB $\geq 130/80$ mmHg ise hedef KB değerlerine ulaşmak için ilave anti-HT ilaçlar kullanılmalıdır (Sınıf D, Ortak görüşe dayalı kanıt).
6. Kronik böbrek hastalığı bulunmayan ve UAE normal olan diyabetli kişilerde izole sistolik HT tedavisi için:
- ACE-İ [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (6)]
 - ARB [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (7)]
 - Tiyazid grubu diüretik [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (8,14)] veya
 - Alternatif olarak uzun etkili DKKB [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (15)] kullanılabilir.
7. HT olan diyabetli kişilerin tedavisinde α -blokerler birinci basamak tedavi ajanı olarak önerilmemektedir [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (16)].

KAYNAKLAR

1. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000;321:412-19.
2. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, et al; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes Care 2001;24:1053-9.
3. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int 2002;61:1086-97.
4. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755-62.
5. 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.
6. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000;355:253-59.

7. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
8. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:1401-9.
9. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al; INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004;44:637-42.
10. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:861-69.
12. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
13. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.
14. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886-92.
15. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
16. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967-75.

Diyabet bir KVH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Açlık lipid profili tip 1 ve tip 2 diyabetli erişkinlerde yılda bir kontrol edilmeli ve aşağıdaki lipid düzeyleri hedeflenmelidir:

- LDL-kolesterol <100 mg/dl (Primer KV olay geçiren diyabetlide <70 mg/dl)
- Trigliserid <150 mg/dl
- HDL-kolesterol erkekte >40 mg/dl (kadında >50 mg/dl)

Özellikle LDL-kolesterol düzeyi yüksek olan hastalarda hipotiroidi gibi diğer sekonder hiperlipidemi nedenleri araştırılmalıdır.

Diyabetli bireylerde dislipideminin önlenmesi ve tedavisinde TBT ve diğer yaşam tarzı düzenlemelerine (satüre yağlar ve kolesterolün azaltılması, kilo kaybı, fizik aktivite artışı) uyulması oldukça etkindir.

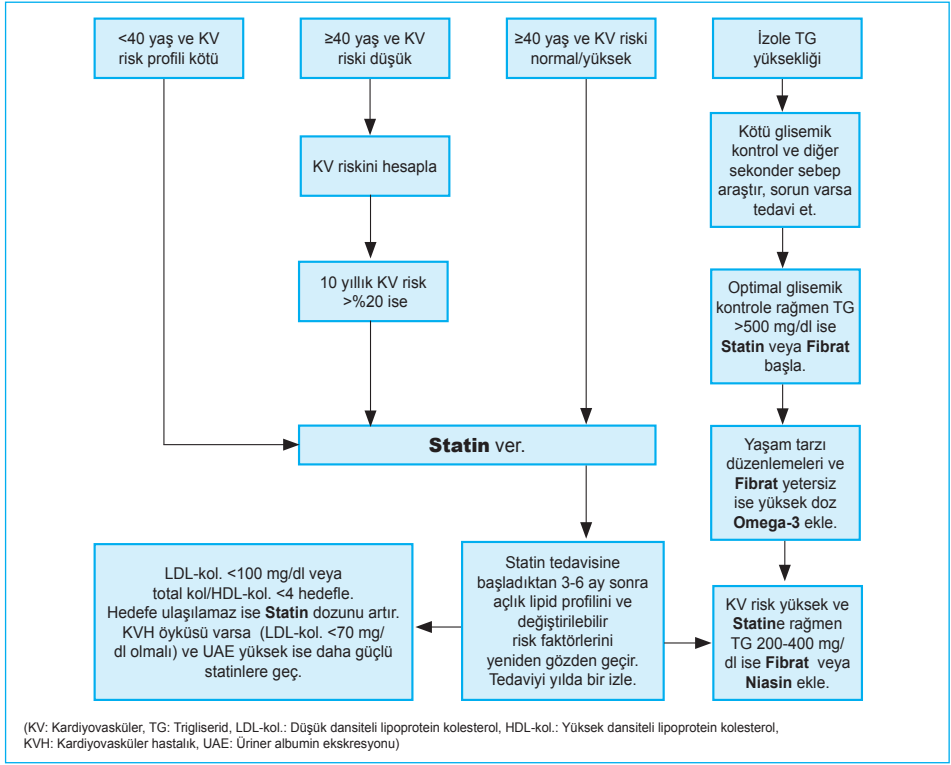
İki aylık TBT ve diğer yaşam tarzı düzenlemeleri ile hedef lipid düzeylerine ulaşılamadığında farmakolojik tedaviye geçilmelidir.

LDL-kolesterol >160 mg/dl ise veya LDL-kolesterol 130-159 mg/dl olduğu halde hastanın KVH risk profili yüksek ise yaşam tarzı düzenlemeleri ile eş zamanlı olarak farmakolojik tedaviye başlanmalıdır.

Statinlar gebelikte kontrendikedir.

2010 yılında yapılan geniş bir meta-analizde (4 yıldan) uzun süreli statin kullanımı ile yeni diyabet riskinde artış olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu konu henüz aydınlığa kavuşmamıştır. Yeni diyabet açısından küçük bir risk artışı olsa bile, statin kullanımı ile KV olay riskinde sağlanacak azalmanın getireceği yararlar çok daha önemli görülmektedir.

Diyabetli erişkin hastalarda kanıta dayalı lipid düşürücü tedavi algoritması Şekil-17.1’de özetlenmiştir.



ŞEKİL 17.1: Diyabetli hastalarda lipid düşürücü tedavi

TEMD ÖNERİLERİ

1. *Tip 1 ve tip 2 diyabetli tüm bireylerin sağlıklı yaşam tarzı önerilerine (sağlıklı yeme alışkanlıkları, normal kiloya ulaşılması, düzenli fiziksel aktivite yapılması ve sigaranın bırakılması) uymaları sağlanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
2. *Tanı sırasında açlık lipid profili (total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid ölçümü ve LDL-kolesterol hesabı) istenmeli ve daha sonrasında yılda bir tekrarlanmalıdır. Dislipidemi tedavisi gören hastalarda daha sık kontrol gerekir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
3. *Yaşı ≥40 olan KAH riski yüksek hastalar LDL-kolesterol ≤70 mg/dl olacak şekilde statin ile tedavi edilmelidir [Sınıf A, Düzey 1 kanıt (1,2) ve Düzey 2 kanıt (3)]. LDL-kolesterol 70-100 mg/dl olan hastalarda LDL-kolesterolü daha fazla düşürmek için klinik özelliklere göre karar verilmelidir (Sınıf D, Ortak görüşe dayalı kanıt).*
4. *Dislipidemide birincil hedef LDL-kolesterolü düşürmek [Sınıf A, Düzey 1 kanıt (1,2) ve Düzey 2 kanıt (3)], ikincil hedef ise total kolesterol/HDL-kolesterol oranını (<4 olacak şekilde) düşürmektir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*

TEMD ÖNERİLERİ (devamı)

5. *Statin tedavisine rağmen total kolesterol/HDL-kolesterol oranı ≥ 4 ise yaşam tarzı düzenlemeleri (kilo kontrolü, egzersiz, sigaranın bırakılması), iyi glisemik kontrol sağlanması ve gerekirse diğer farmakolojik yaklaşımlar düşünülebilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
6. *Glisemik kontrol sağlanmasına ve yaşam tarzı ile ilişkili düzenlemelere (kilo kaybı, rafine KH'lar ve alkolün kısıtlanmasına rağmen) serum trigliserid düzeyi çok yüksek ise (>500 mg/dl) pankreatit riskini azaltmak için fibrat tedavisi eklenebilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
 - *Trigliserid düzeyi 400-800 mg/dl arasında bulunan vakalarda ilk seçenek olarak statin veya fibrat verilebilir.*
 - *Hipertrigliseridemik diyabetli hastaların tedavisinde, monoterapi ile 3-6 ay sonra hedef lipid düzeylerine ulaşılamazsa diğer grup ilaçlar (omega-3) eklenebilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
7. *Optimal dozda monoterapiye rağmen LDL-kolesterol hedefine ulaşamayan hastalarda kombinasyon tedavileri düşünülebilir:*
 - *Statin + ezetimib [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (4)]*
 - *Statin + fibrat [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (5) ve Düzey 3 kanıt (6)]*
 - *Statin + niasin [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (7)]*
8. *Dislipideminin kombinasyon tedavisinde özellikle statin + fibrat türevleri birlikte kullanıldığında yan etki riskinin artacağı (miyalji, kas enzimlerinde yükselme, rabdomiyoliz) göz önünde bulundurulmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
9. *Lipid düşürücü tedavi almakta olan yüksek riskli hastalarda, tedaviyi izlemek için LDL-kolesterol ve total kolesterol/HDL-kolesterol'e ek olarak, koşullar uygunsa Apo-B düzeyi istenebilir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*

KAYNAKLAR

1. Collins R, Armitage J, Parish S, et al; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
2. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al; CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
3. Shephard J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL-cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220-26.
4. Simons L, Tonkon M, Masana L, et al. Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes or metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1437-45.
5. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002;25:1198-202.
6. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, et al. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64:137-51.
7. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al; Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niacin trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1568-76.

Diyabet ile kanser birlikteliği uzun zamandan beri ilgi çeken bir konudur. Çeşitli çalışmaların meta-analizi sonucunda diyabetli hastalarda kanser oranının diyabeti olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Diyabet hastalarında, diyabeti olmayan aynı yaş ve cinsiyetteki kişilere kıyasla artmış kanser riski tanımlanmıştır.

Karaciğer, pankreas ve endometrium kanserlerinde bu risk artışı normal topluma göre diyabet hastalarında yaklaşık iki kat kadar yüksektir. Kolon, mesane ve kadınlarda meme kanserleri açısından da %20-30 arasında risk artışları olduğu bildirilmiştir. Prostat kanserinde ise risk göreceli olarak diyabetik hastalarda azalmış olarak saptanmıştır. Yapılan bu meta-analizlerde kontrol grubundaki bireyler arasında da diyabet tanısı konulmamış olabileceği düşünülürse, riskin daha yüksek olduğu tahmin edilebilir.

Bilinen diyabeti olan hastalarda, kansere bağlı ölüm riski %40 civarında daha fazladır. Diyabette kanser ve mortalite risklerindeki artışta obezite, insülin direnci ve hipergliseminin rolü olduğu sanılmaktadır.

Diyabetli hastalarda genellikle çok fazla tıbbi sorun bir arada olduğu için, rutin taramalar aksayabilmekte ve eşlik eden diğer hastalıklar nedeniyle kanser tedavi komplikasyonları ile daha sık karşılaşılmaktadır.

Ayrıca uygulanan anti-hiperglisemik tedaviler, diyet ve metabolizma faktörlerinin de kanser artışında payı olduğu düşünülmektedir. Diyabet tedavilerinin etkileri incelendiğinde, tüm kanserler için yüksek doz insülin kullanımının da kanser riski artışına katkıda bulunabileceği gözlenmiştir.

Diyabetlilerde olası kanserlerin önlenmesi için insülin direncinin ve hiperinsülinemisinin önlenmesi ve bunun için kilo kontrolü, doğru beslenme ve egzersize özel önem verilmelidir. Ayrıca, tüm diyabetliler uygun erken tanı yöntemleriyle yakın takip edilmeli ve kanseri olan hastaların diyabet tedavisi, mutlaka bu durum gözetilerek, yeniden

düzenlenmelidir. Bununla beraber, diyabet tedavisinde kullanılan bazı ilaçların kanser gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir. Metformin, hücre büyümesini yavaşlatarak kansere dönüşümü engellemektedir.

Yakın dönemlerde ardarda yayınlanan, çoğu gözlemsel ve geriye dönük çalışmalarda yüksek doz insülin (glargin, NPH) kullanan hastalarda daha fazla (meme, kolon, pankreas, karaciğer) kanser görülmesi, diyabet tedavisinde insülin kullanımı ile ilgili soru işaretleri oluşturmuştur. Bu konuda daha fazla ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmakta ve aktif kanser öyküsü olan hastalarda bu tür insülinlerin dikkatle kullanılması önerilmektedir. Benzer şekilde çeşitli antidiyabetiklerin (DPP4-İ, GLP-1A, pioglitazon vb.) kullanımı ile pankreas, tiroid ve mesane kanserleri riski artışının ilişkilendirilmesi açıklığa kavuşturulmaya muhtaçtır.

Sonuç olarak, diyabet hastalarında kanser sıklığı normale göre artmıştır. Özellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan yeni diyabet durumunda, ilk 5 yıl içerisinde rutin kanser taramalarının daha özenle yapılması gerekmektedir.

19.1 | TİP 1 DİYABETİ ÖNLEME

Bugün için kanıta dayalı tıp verilerine göre tip 1 diyabeti önleyecek etkin ve güvenilir bir yöntem mevcut değildir. Preklinik dönemde plasebo kontrollü, geniş ölçekli, çok merkezli ve prospektif olarak dizayn edilmiş iki büyük çalışmanın sonuçları 2003 yılında açıklanmıştır. Buna göre; Amerika’da parenteral ve oral insülin (DPT: Diabetes Prevention Trial) veya Avrupa’da nikotinamid (ENDIT: European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial) ile yapılan tip 1 diyabeti önleme çalışmalarında başarı sağlanamamıştır. Etkin önleme programlarının bulunmaması, prediyabetikleri belirlemeye yönelik aile veya toplum taramalarını etik açıdan tartışmalı kılmaktadır.

19.2 | TİP 2 DİYABETİ ÖNLEME

Tip 2 diyabetin gelişmesinde çevresel faktörlerin rolü açıktır. Toplamların modern yaşam biçimini benimsemesi, insanları daha az hareket etmeye ve beslenme alışkanlıklarını hızla değiştirmeye yöneltmiştir. Son çeyrek yüzyılda doymuş yağlardan zengin, posadan fakir, kalorisi yüksek ve hızlı hazırlanan beslenme tarzının benimsenmesi, diyabet prevalansında hızlı bir artışa yol açmıştır.

- Bu nedenle yaşam tarzı değişikliği ile tip 2 diyabeti önleme çalışmaları son yıllarda önem kazanmıştır.
- 1997 yılında yayınlanan ‘Da Qing Diyabet ve IGT’ çalışması, Çin’de yaşayan IGT’li kişilerde diyet ve egzersiz ile tip 2 diyabet riskinin yaklaşık %40 oranında azaltılabileceğini göstermiştir.

- Sonuçları 2001’de yayınlanan DPS (Diabetes Prevention Study) çalışmasında da Finlandiya’da IGT’li obez veya kilolu hastalarda programlı egzersiz ve kalori kısıtlaması ile tip 2 diyabet riskinin %58 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir.
- A.B.D. ve Kanada’da yapılan ve sonuçları 2003 yılında yayınlanan ve yine kilolu veya obez IFG ya da IGT’li bireyleri kapsayan, DPP (Diabetes Prevention Program) çalışmasında ise diyabet riskinin yoğun yaşam değişiklikleri ile %58, buna karşılık metformin ile %31 oranında azaldığı bildirilmiştir.
- Prediyabet döneminde farmakolojik prevansiyonun önemi üzerinde de durulmuştur. DPP’de metformin ile elde edilen deneyimlerden başka, akarboz da bu amaçla kullanılmıştır.
- Avrupa ülkeleri ve Kanada’da, obez veya kilolu ve IGT’li bireyleri kapsayan STOP-NIDDM (akarboz ile tip 2 diyabetin önlenmesi) çalışmasında akarboz IGT’li kişilerde diyabet riskini %32 oranında azaltmış, ayrıca KV olay riskini de düşürmüştür.
- GDM öyküsü olan kadınlarda troglitazon ile yapılan TRIPOD çalışmasında tip 2 diyabet riskinin azaldığı saptanmıştır.
- Ayrıca obeziteyi (XENDOS çalışması) ve KV sorunları azaltmak (MICRO-HOPE çalışması) üzere planlanmış çalışmalarda IGT’li subgruplarda sırası ile Orlistat ve Ramipril ile tip 2 diyabet gelişen vakaların plasebodan anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür.

Prediyabet (IGT/IFG) döneminde ramipril ve rosiglitazonun kullanıldığı DREAM çalışmasının (ramipril ve rosiglitazon ile diyabet riskinin azaltılması: Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication trial) sonuçlarına göre, rosiglitazon ile diyabet gelişiminin %60 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir. Valsartan ve nateglinid’in kullanıldığı NAVIGATOR çalışmasının sonuçları (Bozulmuş glukoz toleransında nateglinid ve valsartan ile KV sonuç çalışması: Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance (IGT) Outcomes Research trial), 6.5 yıllık medyan sürede nateglinid’in diyabet insidensini düşürmediğini, buna karşılık valsartan’ın yeni diyabet vakalarını %16 oranında azalttığını fakat KV olayları azaltmadığını ortaya koymuştur. Bu ve benzeri çalışmalar tamamlandığında konuya daha fazla açıklık getirileceği umulmaktadır.

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

Tablo-19.1’de tip 2 diyabet açısından yüksek riskli kişileri belirlemek için geliştirilen ve toplumsal ölçekte kolaylıkla uygulanabilir olan FINDRISK anketi ve Tablo-19.2’de ise ankette sorulan 8 soruya verilen yanıtların değerlendirilmesi görülmektedir. Diyabet risk skoru >20 olan bireyler koruma programlarına alınmalıdır.

TABLO 19.1: Tip 2 Diyabet Risk Anketi (FINDRISK)

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

TABLO 19.2: Diyabet risk skoru

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

- Bugünkü bilgilerimiz ışığında, tip 2 diyabeti önlemek amacı ile yaşam tarzı değişiklikleri ucuz, kolay ve toplumsal ölçekte uygulanabilecek bir yöntem olarak kabul görmektedir.
- IFG/IGT'nin diyabete ilerlemesini önleyecek girişimler, aynı zamanda diyabet ile ilişkili mikrovasküler komplikasyonlar, kardiyometabolik risk faktörleri (örneğin hipertansiyon, hiperlipidemi) ya da kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi ya da ilerlemesini de önler mi?*
- Yoğun yaşam tarzı girişimlerinin diyabet gelişmesini geciktirdiği ya da önlediği gösterilmekle beraber, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine hafif etkisi vardır. Ancak kardiyovasküler hastalıkları azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir. Farmakolojik yaklaşımlarla diyabeti geciktirmeye ya da önlemeye yönelik girişimlerin kardiyovasküler hastalık ve risk faktörlerine etkisi daha da zayıftır.
- IFG/IGT'nin diyabete ilerlemesini geciktirmek ya da önlemek amacıyla spesifik girişimler yapılmasını önermek için elimizde yeterli veri var mı?*
- Bugün için, yaşam tarzı değişimi (yaklaşık %5-10 kilo kaybı ve günde 30 dakika süreli orta şiddette fizik aktivite) IFG/IGT'de tercih edilecek en uygun yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Farmakolojik ajanlar içinde yalnızca metformin bu aşamada kullanılabilecek bir seçenektir.
- IFG/IGT'nin olumsuz sonuçlarını geciktirmek ya da önlemek amacıyla kimlerde, hangi yöntemle ve hangi sıklıkta tarama yapılmalıdır?*
- En etkin yol önce açlık plazma glukozunu ölçmek, daha sonra başka bir günde OGTT yaparak IFG+IGT varlığını araştırmaktır. KGI varsa yaşam tarzı değişimi ile beraber, metformin de tedaviye eklenmelidir (Tablo-19.3). Metformin kullanılıyorsa bu olgular yılda 2 kez A1C ile izlenmeli, ilaç kullanmayanlar ise yılda bir kez incelenmelidir.

TABLO 19.3: IFG, IGT ya da KGI (IFG + IGT) 'de tedavi önerileri

Populasyon	Tedavi
IFG veya IGT tanısı alan kişiler	Yaşam tarzı değişimi programı (örneğin %5-10 kilo kaybı ve ~30 dk/gün, orta şiddette fiziksel aktivite)
IFG ve IGT (KGI) ile birlikte aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi birisi bulunan kişiler: • <60 yaş • BKİ ≥ 35 kg/m² • Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü • Hipertrigliseridemi • HDL-kolesterol düşüklüğü • Hipertansiyon • A1C $> \%6$ (> 42 mmol/mol)	Yukarıda özetlenen yaşam tarzı değişimi programı ile eş zamanlı olarak Metformin* başlanabilir.

*Metformin 2x850 mg.

IFG: Bozulmuş açlık glukozu, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı, KGI: Kombine glukoz intoleransı, BKİ: Beden kütlesi indeksi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, A1C: Glükosillenmiş hemoglobin A1c.

TEMD ÖNERİLERİ

- 1. Diyabet açısından yüksek riskli bireylere hafif kilo kaybı sağlayacak ve fiziksel aktiviteyi artıracak şekilde düzenlenmiş yaşam tarzı değişimi programları önerilmelidir [IGT için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (1,2); IFG için: Sınıf D, Ortak görüşe dayalı kanıt].*
- 2. IGT'li bireylerde (özellikle IGT+IFG varsa) diyabet riskini azaltmak için farmakolojik tedavi (Metformin veya Akarboz) önerilebilir [Metformin için: Sınıf A, Düzey 1A kanıt (2); Akarboz için Sınıf A, Düzey 1A kanıt (3)].*

KAYNAKLAR

1. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
2. 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.
3. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002;359:2072-7.

1. AACE/TOS/ASMBS Guideline. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient-2013 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Obesity 2013;21 (Suppl.):S1-S127.
2. Abaira C, Duckworth WC, Moritz T. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. Diabetes Obes Metab. 2009;11:150-6.
3. ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. Road maps to achieve glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. Endocrine Practice 2007;13:261-9.
4. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
5. ADA Clinical Practice Recommendations. ADA standards of medical care in diabetes-2007. Diabetes Care 2007;30(Suppl.1):S4-S41.
6. ADA Clinical Practice Recommendations. ADA standards of medical care in diabetes-2007. Diabetes Care 2011;34(Suppl.1):S11-S61.
7. ADA Clinical Practice Recommendations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2007;30(Suppl.1):S42-S47.
8. ADA Clinical Practice Recommendations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011;34(Suppl.1):S62-S69.
9. ADA Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care. Diabetes Care 2008;31(Suppl.1):S12-S54.
10. ADA Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care. Diabetes Care 2009;32(Suppl.1):S13-S61.
11. ADA Position Statement. Hyperglycemic crises in diabetes. Diabetes Care 2004;27(Suppl.1):S94-S102.
12. ADA Position Statement. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. Diabetes Care 2008;31(Suppl. 1): S48-S65.

13. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
14. American Association of Clinical Endocrinologists Insulin Pump Management Task Force. Insulin pump management. *Endocr Pract* 2010;16:746-62.
15. American College of Physicians. ACP Diabetes Care Guide: A Team Based Practice Manual and Self Assessment Program. ACP, Philadelphia, 2007.
16. American Diabetes Association Consensus Statement. DKA in infants, children and adolescents. *Diabetes Care* 2006;29:1150-9.
17. American Diabetes Association Position Statement. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S110.
18. American Diabetes Association Position Statement. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl 1):S4-S42.
19. American Diabetes Association. American Diabetes Association Complete Guide to Diabetes. 2nd Edition. ADA, Alexandria, 1999.
20. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2009. *Diabetes Care* 2009;32(Supplement 1):S1-S98.
21. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2013;36(Suppl. 1):S1-S146.
22. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-41.
23. Armstrong DG, Lavery LA (Editors). Clinical Care of the Diabetic Foot. ADA Publ, Alexandria, 2005.
24. Associazione Medici Diabetologi, Diabete Italia, Societa Italiana of Diabetologia. Bruno G, Micheli Ad, Fedele D, Monge L. Italian Standards for Diabetes Mellitus Infomedica, 2007, pp. 1-180.
25. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, et al. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008;31:631-36.
26. Bolan G, Broome CV, Facklam RR, et al. Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. *Ann Intern Med* 1986;104:1-6.
27. Brown A, Mangione C, Saliba D, et al. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:S265-80.
28. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl. 1):S1-S227.
29. Canadian Diabetes Association. 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian J Diabetes*. 2003;27(Supplement 2).
30. Canadian Diabetes Association. 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian J Diabetes* 2008;32(Suppl. 1):1-215.
31. CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287:2542-51.

32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. JNC 7: Complete Report. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42:1206-52.
33. Committee opinion no. 504: Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. Sept.2011;118:751-753.
34. Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. Diabetes Care 2007;30:2399-400.
35. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. The Endocrine Society's Clinical Practice Guidelines. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:709-28.
36. Davidson JK (Editor). Clinical Diabetes Mellitus: A Problem-Oriented Approach. Third Edition. Thieme, New York, 2000.
37. DeFronzo RA, Ferrannini E, et al (Editors). International Textbook of Diabetes Mellitus. Volume 1-2. Third Edition. John Wiley & Sons, Chichester, 2004.
38. DeGroot LJ, Grossman AB, Marshall JC, et al (Editors). Endocrinology. Volume 1. Fifth Edition. Saunders-Elsevier, Philadelphia, 2006.
39. Del Prato S, Felton A-M, Munro N, et al. The Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: Ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. Int J Clin Pract 2005;59:1345-55.
40. Diabetes Australia. Diabetes Management in General Practice: Guidelines for Type 2 Diabetes. 2012/13, Melbourne, Australia. www.diabetesaustralia.com.au.
41. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effects of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
42. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). Arch Intern Med. 2009 Jul 27;169(13):1307-16.
43. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2630-3.
44. Gerstein HC, Yusuf S, et al. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet 2006;368(9541):1096-105. Erratum in: Lancet 2006;368(9549):1770.
45. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, et al. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). Diabetes Care 2006;29:1619-25.
46. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-39.
47. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, et al. J Gen Intern Med 2004;19:1175-80.

48. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-56.
49. Ellard S, Bellanne-Chantelot C, Hattersley AT, European Molecular Genetics Quality Network (EMQN), MODY Group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008;51:546-53.
50. Equal Employment Opportunity Commission, "Questions and Answers About Diabetes in the Workplace and the Americans with Disabilities Act (ADA)" Oct. 29, 2003 (<http://www.eeoc.gov/facts/diabetes.html> . 26 May 2008).
51. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
52. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-67.
53. Fisher N (Editor). *Heart Disease and Diabetes*. Martin Dunitz, London, 2003.
54. Fonseca VA (Editor). *Clinical Diabetes: Translating Research into Practice*. Saunders-Elsevier Inc, Philadelphia, 2006.
55. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzel JP et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002;25:148-198.
56. Frykberg RG, Rogers LC. Emerging evidence on advanced wound care for diabetic foot ulcerations. Proceedings from the Superbones West Conference, Oct 21-24, 2010, Las Vegas. *Podiatry Today* 2011;24(Suppl.1):S1-S16.
57. Ganda O, Beaser R, Blair E, et al. Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic. Clinical guideline for pharmacological management of type 2 diabetes. 2009;1-9.
58. Ganda O, Beaser R, Blair E, et al. Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic. Clinical guideline for pharmacological management of type 2 diabetes. 2011;1-16.
59. Garber AJ, Abrahamson M, Barzilay JI, et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. *Endocrine Practice* 2013;19:327-36.
60. Gill G (Editor). *Unstable and Brittle Diabetes*. Taylor & Francis, London, 2004.
61. Goldstein BJ, Müller-Wieland D (Editors). *Textbook of Type 2 Diabetes*. Martin Dunitz, London, 2003.
62. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Plan. *Endocrine Practice* 2011;17(Suppl.2):1-53.
63. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
64. Heymann AD, Shapiro Y, Chodick G, et al. Reduced hospitalizations and death associated with influenza vaccination among patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2581-4.
65. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1C in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 2004;50:166-74.
66. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.

67. Holman R, Paul S, Bethel M, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.
68. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373(9681):2125-35.
69. Huang E, Zhang Q, Gandra N, et al. The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose in older patients with type 2 diabetes: a decision analysis. *Ann Intern Med* 2008;149:11-9.
70. IDSA & IWGDF guidelines for clinicians diagnosing diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*. October 1, 2004.
71. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation, Brussels, 2012.
72. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 3rd Edition, IDF Publ., Brussels, IDF Publ., 2006.
73. International Diabetes Federation. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. IDF Publ., Brussels, 2005.
74. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of EASD/ADA Diabetes Care 2012;35:1364-79; *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
75. Inzucchi SE, Porte D Jr, Sherwin RS, Baron A (Editors). The Diabetes Manual: A Primary Care Companion to Ellenberg and Rifkin's. Sixth Edition. McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2005.
76. Jameson JL, Kasper DL, Fauci AS, et al (Editors). Harrison's Endocrinology. Sixteenth Edition, McGraw-Hill, New York, 2006.
77. Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic. Clinical Guideline for Adult with Diabetes. Joslin Diabetes Center 2012, pp. 1-18 (rev 4/2013). www.joslin.org/clinicalguidelines.
78. Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic. Clinical Guideline for Pharmacological Management of Type 2 Diabetes. 2011, pp. 1-16. www.joslin.org/clinicalguidelines.
79. Kahn RC, Weir GC, King GL, et al (Editors). Joslin's Diabetes Mellitus. Fourteenth Edition. Boston, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
80. Katz P, Gilbert J. Diabetes and cardiovascular disease among older adults: an update on the evidence. *Geriatr Aging* 2008;11:509-14.
81. Kaufman F, Halvorson MJ, Lohry J (Editors). Putting Your Patients on the Pump. Fast Fact Series, ADA Publications, Alexandria, 2001.
82. King AB. Continuous glucose monitoring-guided insulin dosing in pump-treated patients with type 1 diabetes: a clinical guide. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:191-203.
83. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et al, and DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited. *Diabetes* 2008;57:995-1001.
84. Lau DCW, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E (for the Obesity Canada Practice Guidelines Expert Panel). 2006 Canadian Clinical Practice Guidelines on the Management and Prevention of Obesity in Adults and Children (Summary). *CMAJ* 2007;51:S1-S13.
85. Leibovitz H (Editor). Management of Type 2 Diabetes and its Related Disorders. Fourth Edition, ADA Publ., Alexandria, 2004.

86. Leyden R, Standl E, Bartnik M, et al. ESC/EASD Guidelines on pre-diabetes, diabetes and cardiovascular diseases: Executive summary. *European Heart Journal* 2007;28:88-136.
87. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. IDSA Guidelines. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54:1679-84.
88. Little RR, England JD, Wiedemeyer HM, et al. Glycated haemoglobin predicts progression to diabetes mellitus in Pima Indians with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1994;37:252-6.
89. Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, et al. Effects of sample storage conditions on glycated hemoglobin measurement: evaluation of five different high performance liquid chromatography methods. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:36-42.
90. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, et al. The national glycohemoglobin standardization program: a five year progress report. *Clin Chem* 2001;47:1985-92.
91. Londhall M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:998-1003.
92. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, et al. Medikamentöse antihyperglykämische therapie des diabetes mellitus typ 2: Update der evidenz-basierten leitlinie der DDG. 2008. (<http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de>)
93. Moghissi ES, Korytkowski MT, Dinardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-31, and *Endocrine Practice* 2009;15:353-69.
94. Mulcahy K, Lumber T. The Diabetes Ready Reference for Health Professionals. Clear, concise guidelines for effective patient care. Diagnosis, Monitoring, Insulin Therapy, Oral Medications, Nutrition, Exercise, Complications, Surgery & Hospitalization, More. Second Edition, American Diabetes Association Publ., Alexandria, 2004.
95. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
96. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes -a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
97. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:173-5.
98. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al and Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
99. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753-9.
100. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-8.

101. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, for the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-8.
102. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007;50:2239-44.
103. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. 2008. (www.nice.org.uk).
104. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in Pregnancy. 2nd edition, March 2012, NICE clinical guideline 63. www.nice.org.uk/guidance/CG63.
105. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. 2011, NICE clinical guideline 127. www.nice.org.uk/guidance/CG127.
106. National Institute for Health and Clinical Excellence. National Collaborating Centre for Primary Care. Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. 2006.
107. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. 2010, NICE short clinical guideline 96. www.nice.org.uk/guidance/CG96.
108. National Institutes of Health. NIH Consensus Development Conference: Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus. Maryland, March 4-6, 2013. Draft Statement. March 6, 2013. Accessed on 6 May 2013, at: www.prevention.nih.gov/cdp/conferences/2013/gdm/resources.aspx.
109. NICE Clinical Guideline 2008. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. 2008, pp.1-89. (www.nice.org.uk)
110. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
111. Owens DR, Bolli GB. Beyond the era of NPH insulin: long-acting insulin analogs: chemistry, comparative pharmacology, and clinical application. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2008;10: 333-49.
112. Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of Liraglutide: The FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med* 2010;362:774-77.
113. Patients information: Alcohol misuse. NHS Direct 2005;1-6.
114. Pickup JC, Williams G (Editors). Textbook of Diabetes. Volume 1-2, Third Edition. Blackwell Publishing, Massachusetts, 2003.
115. Poretsky L (Editor). Principles of Diabetes Mellitus. Kluwer Academic Publishers, Boston, 2002.
116. Prasek M, Bozek T, Metelko Z. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Diabetologia Croatica* 2003;32:111-24.
117. Raben A, Vasilaras TH, Moller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 week of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;76:721-29.
118. Reece A, Coustan DR, Gabbe SG (Editors). Diabetes in Women: Adolescence, Pregnancy, and Menopause. Third Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
119. Riveline JP, Franc S, Biedzinski M, et al. Sexual activity in diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetes Metab* 2010;36:229-33.

120. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, et al. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force 2007. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. *Endocrine Practice* 2007;13 (Suppl 1):1-68.
121. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-59.
122. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. The Endocrine Society's Clinical Practice Guidelines. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3671-89.
123. Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, et al. Relationship between glycated hemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes. *Diabetologia*. 22 April 2009 [Epub ahead of print].
124. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:e61-e99.
125. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80.
126. Satman İ (Editor). *Diabetes Mellitus Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji* 2003;1:157-68.
127. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C ve TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2008. 3. Baskı, Muka Matbaa Reklamcılık Yayıncılık Ltd. Şti., İstanbul, Eylül-2008, s.1-144.*
128. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C ve TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2009. 4. Baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın, Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., İstanbul, Ekim-2009, s.1-193.*
129. Satman I, Kalaca S, Salman S, et al. Defining a population specific waist circumference in Turkish population. 89th Annual Meeting ENDO 07, June 2-5, 2007, Toronto, Canada.
130. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-56.
131. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *The Lancet* 2010;375:735-42.
132. Sinclair AJ, Finucane P (Editors). *Diabetes in Old Age. Second Edition. John Wiley & Sons, Chichester, 1995.*
133. Skyler J, Bergenstal R, Bonow R, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and the VA diabetes trials. *Diabetes Care* 2009;32:187-92.
134. Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, et al. Guidelines for treatment of diabetic ulcers. *Wound Rep Reg* 2006;16:680-92.
135. Stolar MW, Hoogwerf BJ, Boyle PJ, Gorshow SM, Wales DO. Managing type 2 diabetes: going beyond glycemic control. *J Managed Care Pharmacy* 2008;14(Suppl S-b): S2-19.
136. Synder RJ, Kirsner RS, Warriner III RA, et al. Consensus recommendations on advancing the standard of care for treating neuropathic foot ulcers in patients with diabetes. *Ostomy Wound Management* 2010;56(Suppl.4):S1-S24.

137. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye Obezite ile Mücadele ve Kontrol Programı (2010-2014). Sağlık Bakanlığı Yayınları, No. 773, Kuban Matbaası, Ankara 2010.
138. Technology Appraisal Guidance No:57. Guidance on the use of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. Issue date February 2003, Review date February 2006 ISBN: 1-84257-269-5 N0195 70k 1P Feb 03 (ABA).
139. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Diabetes Mellitus Tanı, İzlem ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2006.
140. The AACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes. American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control: A call to action. Diabetes Care 2006;29:1955-62.
141. The Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes Study (HDS): 1. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. J Hypertens 1993;11:309-17.
142. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327-34.
143. The NAVIGATOR Study Group. Effect of Nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J Med 2010;362:1463-76.
144. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. New Engl J Med 2012;367:319-28.
145. The Practical Guide on Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH Publications, 2000.
146. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Cholesterol Education Program. JAMA, 2001;285:2486-97.
147. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004;27:155-61. Erratum in: Diabetes Care 2004;27:856.
148. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, et al (for the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of obesity in adults: European Clinical Practice Guidelines. Obesity Facts 2008;1:106-16.
149. Tüzün M, Çetinkalp Ş (Editörler). Diabetes Mellitus Cep ve El Kılavuzu. Asya Tıp Kitabevi, İzmir, 2004.
150. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.
151. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
152. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006;354:449-61.
153. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-67.
154. Virkamaki A, Saltevo J. Finnish Current Care Guideline for Diabetes: interactive approach to improve individualised treatment. Diabetologia 2011;54:1264-65.

155. Warshaw HS, Bolderman KM (Editors). Practical Carbohydrate Counting: A How to Teach Guide for Health Professionals. ADA Publications, Alexandria, 2001.
156. Wass JAM, Shalet SM, Gale E, Amiel S (Editors). Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford University Press, Oxford, 2002.
157. Weykamp C, John WG, Mosca A, et al. The IFCC reference measurement system for HbA1c: a 6-year progress report. Clin Chem 2008;54:240-8.
158. White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 2008;126:1707-15.
159. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. WHO/NCD/NCS/99.2.
160. WHO. Obesity and overweight. WHO Fact Sheet No 311, updated March 2013. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ accessed on 3rd May 2013.
161. Wolsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care 2006;29:1150-59.
162. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation. WHO Document Production Services, Geneva, 2006, pp. 1-41.
163. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated report of a WHO Consultation. World Health Organization 2011, WHO/NMH/CHP/CPM/11.1.

KISALTMALAR

1. st PG: 1. saat plazma glukozu

2. st PG: 2. saat plazma glukozu

3. st PG: 3. saat plazma glukozu

A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c})

ABI: Ayak bileği - brakiyal indeksi

ACE/AACE: Amerikan Endokrinoloji Koleji ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (American College of Endocrinology and American Association of Clinical Endocrinologists)

ACE-İ: Anjiyotensini dönüştürücü enzim inhibitörü

ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Birliği (American College of Obstetricians and Gynecologists)

ADA: Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)

AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörleri

AKS: Akut koroner sendrom

ALLHAT: Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial

ALT: Alanin amino transferaz

Anti-GAD: Anti-glutamik asit dekarboksilaz antikor

Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikor

Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz antikor

Anti-VEGF: Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-vascular endothelial growth factor)

Anti-ZnT8: Çinko transporter-8 antikor (zinc transporter-8 antibody)

APG: Açlık plazma glukozu

ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri

ARDS: Erişkinin sıkıntılı solunum sendromu (adult respiratory distress syndrome)

ASH: Amerikan Hipertansiyon Cemiyeti (American Society of Hypertension)

BKİ: Beden kitle indeksi

CGM: Cilt altı glukoz takip sensörü (Continuous glucose monitoring sensor)

CPK: Kreatinin fosfokinaz

DCCT: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (Diabetes Control and Complications Trial)

DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşması (disseminated intravascular coagulation)

DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu)

dk: Dakika

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DKKB: Dihidropiridin kalsiyum kanal blokleri

DL: Dislipidemi

DPP: Yaşam tarzı düzenlemeleri ve farmakolojik tedavi ile tip 2 diyabeti önleme çalışması (Diabetes Prevention Program)

DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4

DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri

DPS: Yaşam tarzı değişikliği ile tip 2 diyabeti önleme çalışması (Diabetes Prevention Study)

DREAM: Ramipril ve Rosiglitazon ile diyabet riskinin azaltılması (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication trial)

EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (estimated glomerular filtration rate)

EKG: Elektrokardiyografi

EMA: Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency)

ENDIT: Avrupa’da nikotinamid ile tip 1 diyabeti önleme çalışması (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial)

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Araştırmalarını İzleme Dairesi (Food and Drug Administration)

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GİK: Glukoz-insülin-potasyum solüsyonu

GİS: Gastrointestinal sistem

GLN: Glinidler

GLP-1: Glukagona benzer peptid-1 (glucagon like peptid-1)

GLP-1A: Glukagona benzer peptid-1 reseptör agonistleri (glucagon-like peptide-1 receptor agonists)

GMCSF: Granulosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (granulocyte macrophage colony stimulating factor)

HAP0: Hiperglisemi ve Gebeliğin Olumsuz Sonuçları Çalışması (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study)

HBO: Hiperbarik oksijen

HBV: Hepatit B aşısı (hepatitis B vaccine)

Hct: Hematokrit

HDL-kolesterol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

HHd: Hiperozmolar hiperglisemik durum

HIV: İnsan immün eksiklik virusu (human immune deficiency virus)

HL: Hiperlipidemi

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α

HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 β

HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α

hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein

HT: Hipertansiyon

IA2- β : Anti-fogrin antikoru

IA2: Anti-tirozin fosfataz antikoru

IAA: İnsülin otoantikoru (insulin autoantibody)

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group)

ICA: Adacık hücresi sitoplazmik antikoru (islet cell antibody)

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)

IDSA: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (Infectious Disease Society of America)

IFCC: Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu (International Federation of Clinical Chemistry)

IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose)

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (Insulin like growth factor-1)

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance)

IPF-1: İnsülin promotör faktör-1

IWGDF: Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu (International Working Group on the Diabetic Foot)

i.m.: İntramüsküler

i.v.: İntravenöz

IDF: İnsülin duyarlılık faktörü

İRMA: İntraretinal mikrovasküler anormallikler

JNC-7: Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi Yedinci Raporu (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure)

KAH: Koroner arter hastalığı

KB: Kan basıncı

KBY: Kronik böbrek yetersizliği

kcal: Kilokalori

KCY: Karaciğer yetersizliği

KH/İ: Karbonhidrat /İnsülin oranı

KH: Karbonhidrat

KKY: Konjestif kalp yetersizliği

KV: Kardiyovasküler

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LA: Laktik asidoz

LDL-kolesterol: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

MDRD: Diyetin Değiştirilmesi ve Böbrek Hastalığı (Modification of Diet and Renal Disease) çalışması

MEN Tip 2: Tip 2 multipl endokrin neoplazi sendromu

MET: Metformin

Mİ: Miyokard infarktüsü

MODY: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları (maturity onset diabetes of the young)

MR: Manyetik rezonans

MRSA: Metisiline rezistan staphylococcus aureus

NAVIGATOR: Bozulmuş glukoz toleransında Nateglinid ve Valsartan ile kardiyovasküler sonuç çalışması (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance (IGT) Outcomes Research trial)

NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1

NGSP: Amerikan Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program)

NICE: İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (National Institute for Health and Clinical Excellence)

NIH: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health)

Non-DKKB: Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokleri

OAD: Oral antidiyabetik

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PİO: Pioglitazon

PKOS: Polikistik over sendromu

RAS: Renin-angiyotensin sistemi

RECORD: Diyabette kardiyovasküler sonlanım ve glisemi regülasyonu çalışması (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcome and Regulation of Glycaemia in Diabetes trial)

s.c.: Cilt altı (subcutaneous)

SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

SGLT2-İ: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri

SMBG: Evde kan glukoz ölçümü (self monitoring of blood glucose)

S_{osm}: Serum ozmolalitesi

st: Saat

STOP-NIDDM trial: Akarboz ile tip 2 diyabetin önlenmesi çalışması (study to prevent NIDDM)

SU: Sulfonilüreler

SUT: Sağlıkta Uygulama Tebliği

SVB: Santral venöz basınç

TBI: Ayak baş parmağı - brakiyal indeks (toe-brachial index)

TBT: Tıbbi beslenme tedavisi

TİD: Günlük toplam insülin dozu

TPO₂: Transkütan oksijen basıncı (transcutaneous oxygen tension)

TVS: Total vücut suyu

TZD: Tiazolidindion

UAE: Üriner albumin ekskresyonu

UKPDS: İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması (United Kingdom Prospective Diabetes Study)

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

XENDOS: Obez kişilerde xenical ile diyabetin önlenmesi (XENical in the prevention of diabetes in obese subjects)

LABORATUVAR TESTLERİNİN REFERANS ARALIKLARI

EK TABLO-1 | KLİNİK BİYOKİMYASAL TESTLER^(*),^(**)

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Albumin	S	35-55 g/l	3.5-5.5 g/dl
Aldolaz	S	0-100 nkat/l	0-6 U/l
Alfa-1 antitripsin	S	0.8-2.1 g/l	85-213 mg/dl
Alfa fetoprotein (AFP) [Erişkin]	S	<15 µg/l	<15 ng/ml
Alkali fosfataz (ALP)	S	0.5-2.0 µkat/l	30-120 U/l
Amilaz	S	0.8-3.2 µkat/l	60-180 U/l
Aminotransferazlar	S		
Aspartat (AST, SGOT)		0-0.58 µkat/l	0-35 U/l
Alanin (ALT, SGPT)		0-0.58 µkat/l	0-35 U/l
Amonyak [NH3]	P	6-47 µmol/l	10-80 µg/dl
Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)	S	<670 nkat/l	<40 U/l
Anyon açığı	S	7-16 mmol/l	7-16 mmol/l
Apolipoprotein A-1 (Apo A-1)	S	1.2-2.4 g/l	119-240 mg/dl
Apolipoprotein B (Apo B)	S	0.52-1.63 g/l	52-163 mg/dl

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan

EK TABLO-1 | Klinik biyokimyasal testler

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Arteriyel kan gazları	A		
Bikarbonat [HCO_3^-]		21–28 mmol/l	21–30 mEq/l
pCO_2		4.7–5.9 kPa	35–45 mmHg
pH		7.38–7.44	7.38–7.44
pO_2		11–13 kPa	80–100 mmHg
Apo B/Apo A-1		0.35–0.98	0.35–0.98
Asetoasetat	P	<100 $\mu\text{mol/l}$	<1 mg/dl
Asit fosfataz	S	0.90 nkat/l	0–5.5 U/l
Beta-hidroksibütirat	P	<300 $\mu\text{mol/l}$	<3 mg/dl
Beta-2-mikroglobulin	S	1.2–2.8 mg/l	1.2–2.8 mg/l
		$\leq 200 \mu\text{g/l}$	$\leq 200 \mu\text{g/l}$
Beyin natriüretik peptid (BNP)	P	Yaş ve cinsiyete göre değişir: <167 ng/l	Yaş ve cinsiyete göre değişir: <167 pg/ml
Bilirubin	S		
Total		5.1–17 $\mu\text{mol/l}$	0.3–1.0 mg/dl
Direkt		1.7–5.1 $\mu\text{mol/l}$	0.1–0.3 mg/dl
İndirekt		3.4–12 $\mu\text{mol/l}$	0.2–0.7 mg/dl
CA 15-3	S	0–30 kU/l	0–30 U/ml
CA 19-9	S	0–37 kU/l	0–37 U/ml
CA 27-29	S	0–32 kU/l	0–32 U/ml
CA 125	S	0–35 kU/l	0–35 U/ml
C-peptid	S	0.17–0.66 nmol/l	0.5–2.0 ng/ml
Demir (Fe)	S	9–27 $\mu\text{mol/l}$	50–150 $\mu\text{g/dl}$
Demir bağlama kapasitesi	S	45–66 $\mu\text{mol/l}$	250–370 $\mu\text{g/dl}$
Demir bağlama saturasyonu, total	S	0.2–0.45	%20–45
Eritropoetin	S	5–36 U/l	
Ferritin	S		
Kadın		10–200 $\mu\text{g/l}$	10–200 ng/ml
Erkek		15–400 $\mu\text{g/l}$	15–400 ng/ml
Fosfor, inorganik (P)	S	1.0–1.4 mmol/l	3–4.5 mg/dl
Gama glutamil transferaz (GGT)	S	1–94 U/l	1–94 U/l
Glukoz (açlık)	P		
Normal		4.2–5.6 mmol/l	75–100 mg/dl
Diabetes mellitus		>7.0 mmol/l	>125 mg/dl

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan

EK TABLO-1 | Klinik biyokimyasal testler

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Glukoz, 2 st. postprandiyal	P	<6.7 mmol/l	<120 mg/dl
Hemoglobin A1c (A1C)	T	18-38 mmol/mol	%3.8-5.6
Homosistein (Hcy)	P	4-12 µmol/l	4-12 µmol/l
Hidroksiprolin	İ, 24-st	0-10 µmol/l	0-1.3 mg/gün
Kalsiyum, iyonize (Ca iyonize)	T	1.1-1.4 mmol/l	4.5-5.6 mg/dl
Kalsiyum (Ca)	S	2.2-2.6 mmol/l	9-10.5 mg/dl
Karbondiyoksit içeriği (tCO ₂) (deniz seviyesi)	P	21-30 mmol/l	21-30 mEq/l
Karbondiyoksit basıncı (pCO ₂) (deniz seviyesi)	A	4.7-5.9 kPa	35-45 mmHg
Karbon monoksit içeriği (CO)	T	Hb'in %20 saturasyonu ile semptomlar oluşur	
Karsinoembriyonik antijen (CEA)	S	0.0-3.4 ug/l	0.0-3.4 ng/ml
Klor (Cl)	S	98-106 mmol/l	98-106 mEq/l
Kolinesteraz	S	5-12 kU/l	5-12 U/ml
Koproporfirin (Tip-I ve Tip-III)	İ	150-460 µmol/gün	100-300 µg/gün
Kreatin kinaz (Total CK)	S		
Kadın		0.67-2.50 µkat/l	40-150 U/l
Erkek		1.00-6.67 µkat/l	60-400 U/l
Kreatin kinaz-MB (CK-MB)	S	0-7 µg/l	0-7 ng/ml
Kreatin kinaz, relatif indeksi ([ng/ml] / [total CK U/l]) X100	S	Metoda göre	Metoda göre
Kreatinin	S	<133 µmol/l	<1.5 mg/dl
Keton (Aseton)	S, İ	Negatif	Negatif
Laktat	P, V	0.6-1.7 mmol/l	5-15 mg/dl
Laktat dehidrogenaz (LDH)	S	1.7-3.2 µkat/l	100-190 U/l
Laktat dehidrogenaz izoenzimleri	S		
Fraksiyon 1 (total içinde)		0.14-0.25	%14-26
Fraksiyon 2		0.29-0.39	%29-39
Fraksiyon 3		0.20-0.25	%20-26

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan

EK TABLO-1 | Klinik biyokimyasal testler

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Fraksiyon 4		0.08-0.16	%8-16
Fraksiyon 5		0.06-0.16	%6-16
Lipaz	S	0-2.66 μ kat/l	0-160 U/l
Lipid fraksiyonları, Erişkin	S, açlık		
HDL-kolesterol			
Erkek		>1.0 mmol/l	>40 mg/dl
Kadın		>1.3 mmol/l	>50 mg/dl
LDL-kolesterol		<3.4 mmol/l	<130 mg/dl
Diabetes mellitus		<2.6 mmol/l	<100 mg/dl
Diabetes mellitus + Kardiyovasküler olay		<1.8 mmol/l	<70 mg/dl
Trigliserid	S	<1.8 mmol/l	<160 mg/dl
Lipoprotein (a)	S	0-300 mg/l	0-30 mg/dl
Magnezyum (Mg)	S	0.8-1.2 mmol/l	1.8-3 mg/dl
Mikroalbuminuri (UAE)			
24-st	İ	<0.2 g/l veya ≤ 0.031 g/24 st	<20 mg/l veya ≤ 30 mg/24 st
Spot, sabah ilk idrar	İ	<30 mg albumin/g kreatinin	<30 mg albumin/g kreatinin
Miyogloblin	S		
Erkek		19-92 μ g/l	19-92 μ g/l
Kadın		12-76 μ g/l	12-76 μ g/l
5'-Nukleotidaz	S	0.02-0.18 ukat/l	0-11 U/l
N-telopeptid (çapraz bağ), NTx	İ	3-65 nmol/mmol kreatinin	3-65 nmol/mmol kreatinin
Oksijen içeriği (deniz seviyesi)	T, A T, V, ön kol	17-21 10 - 16	%17-21 %10 - 16
Oksijen saturasyon yüzdesi (deniz seviyesi)	T, A T, V, ön kol	0.97 mol/mol 0.60-0.85 mol/mol	%97 %60-85
Oksijen basıncı (pO ₂)	T	11-13 kPa	80-100 mmHg
pH	T	7.38-7.44	7.38-7.44
Osmolalite	P	285-295 mmol/kg	

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan

EK TABLO-1 | Klinik biyokimyasal testler

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Osmolalite	İ	300-900 mmol/kg	300-900 mmol/kg
Osteokalsin	S	3.1-14 ug/ml	3.1-14 ng/ml
Paratiroid hormon-iliskili peptid (PTHrP)	S	< 2 pmol/l	
Potasyum (K)	S	3.5-5.0 mmol/l	3.5-5.0 mEq/l
Prealbumin	S	195-358 mg/l	19.5-35.8 mg/dl
Prostat-spesifik antijen (PSA), total	S		
Kadın		<0.5 µg/l	<0.5 ng/ml
Erkek			
<40 yaş		0.0-2.0 µg/l	0.0-2.0 ng/ml
>40 yaş		0.0-4.0 µg/l	0.0-4.0 ng/ml
PSA, serbest, Erkek 45-75 yaş, 4 - 20 µg/ml PSA değerleri arası		>0.25 [BPH ilişkili]	>%25 [BPH ilişkili]
Protein, total	S	55-80 g/l	5.5-8.0 g/dl
Protein fraksiyonları:	S		
Albumin		35-55 g/l	3.5-5.5 g/dl (%50 -60)
Globulin		20-35 g/l	2.0-3.5 g/dl (%40 -50)
Alfa-1		2-4 g/l	0.2-0.4 g/dl (%4.2 -7.2)
Alfa-2		5-9 g/l	0.5-0.9 g/dl (%6.8 -12)
Beta		6-11 g/l	0.6-1.1 g/dl (%9.3-15)
Gama		7-17 g/l	0.7-1.7 g/dl (%13-23)
Piruvat	P, V	60-170 µmol/l	0.5-1.5 mg/dl
Serbest yağ asitleri (FFA) (esterleşmemiş)	P	0.28-0.89 mmol/l	<8-25 mg/dl
Seruloplazmin	S	270-370 mg/l	27-37 mg/dl
Transferrin	S	2.3-3.9 g/l	230-390 mg/dl
Troponin-I	S	0-0.4 µg/l	0-0.4 ng/ml
Troponin-T	S	0-0.1 µg/l	0-0.1 ng/ml
Üre nitrojeni (BUN)	S	3.6-7.1 mmol/l	10-20 mg/dl
Ürik asit	S		
Erkek		150-480 µmol/l	2.5-8.0 mg/dl
Kadın		90-360 µmol/l	1.5-6.0 mg/dl

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan, BPH: Benign prostat hipertrofisi

EK TABLO-1 | Klinik biyokimyasal testler

Parametre	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Ürobilinojen	İ	1.7-5.9 µmol/gün	1-3.5 mg/gün
Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP)	P	<75 ng/l	<75 pg/ml

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan, A: Arteriyel kan, V: Venöz kan

(*)Geleneksel standart (konvansiyonel) ve uluslararası (SI) birim sistemleri arasındaki dönüşüm aşağıdaki formlere göre yapılabilir:

$mmol/l = [mg/dl \times 10] / Atom \text{ (veya molekül ağırlığı)}; mg/dl = [mmol/l \times Atom \text{ (veya molekül ağırlığı)}] / 10$

(**)Laboratuvar testlerinin referans aralıkları "Kratz A, Sluss PM, Jannuzi JL, Lewandrowski KB. Appendices: Laboratory Values of Clinical Importance. Harrison' s Principles of Internal Medicine. 16. Baskı, McGrawHill. Ed: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. pp. A1-A10" dan alınmıştır.

EK TABLO-2 | ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA TESTLERİ^(*),(**)

Test	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Adrenokortikotropin (ACTH)	P	1.3-16.7 pmol/l	6.0-76.0 pg/ml
Aldosteron (Erişkin)			
Yatarken, normal sodyum diyeti	S, P	55-250 pmol/l	2-9 ng/dl
Ayakta, normal sodyum diyeti	S, P		Yatarken ölçülen değerin 2- 5 katı
Yatarken, düşük sodyum diyeti	S, P		Normal sodyum diyetinin 2-5 katı
Random, düşük sodyum diyeti	U	6.38-58.25 nmol/gün	2.3-21.0 µg/24 h
Androstenedion (Erişkin)	S	1.75-8.73 nmol/l	50-250 ng/dl
Büyüme hormonu (GH) (istirahat)	S	0.5-17.0 µg/l	0.5-17.0 ng/ml
C-peptid (Erişkin)	S, P	0.17-0.66 nmol/l	0.5-2.0 ng/ml
Dehidroepiandrosteron (DHEA) (Erişkin)			
Erkek	S	6.24-41.6 nmol/l	180-1250 ng/dl
Kadın		4.5-34.0 nmol/l	130-980 ng/dl
DHEA sülfat	S		
Erkek (Erişkin)		100-6190 µg/l	10-619 µg/dl
Kadın (Erişkin, premenopozal)		120-5350 µg/l	12-535 µg/dl
Kadın (Erişkin, postmenopozal)		300-2600 µg/l	30-260 µg/dl

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan

EK TABLO-2 | Endokrinoloji ve metabolizma testleri

Test	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Deoksikortikosteron (DOC) (Erişkin)	S	61–576 nmol/l	2–19 ng/dl
11-Deoksikortizol (Erişkin) (S içeriği) (sabah 08:00)	S	0.34–4.56 nmol/l	12–158 ng/dl
Dihidrotestosteron			
Erkek	S, P	1.03–2.92 nmol/l	30–85 ng/dl
Kadın		0.14–0.76 nmol/l	4–22 ng/dl
Dopamin	P	<475 pmol/l	<87 pg/ml
Dopamin	İ	425–2610 nmol/gün	65–400 g/gün
Epinefrin (Adrenalin)	P		
Yatarken (30 dk)		<273 pmol/l	<50 pg/ml
Otururken		<328 pmol/l	<60 pg/ml
Ayakta (30 dk)		<4914 pmol/l	<900 pg/ml
Epinefrin (Adrenalin)	İ	0–109 nmol/gün	0–20 µg/gün
Folikül-uyarıcı hormon (FSH)	S, P		
Kadın			
Menstrüasyon			
Foliküler faz		3.0–20.0 IU/l	3.0–20.0 U/l
Ovülasyon fazı		9.0–26.0 IU/l	9.0–26.0 U/l
Postmenopozal		18.0–153.0 IU/l	18.0–153.0 U/l
Erkek		1.0–12.0 IU/l	1.0–12.0 U/l
Fruktozamin	S	1.61–2.68 mmol/l	1.61–2.68 mmol/l
Gastrin	S	<100 ng/l	<100 pg/ml
Glukagon	P	20–100 ng/l	20–100 pg/ml
5-Hidroksi-indol asetik asit [5-HIAA]	İ	10.5–36.6 µmol/gün	2–7 mg/gün
17-Hidroksiprogesteron Erişkin	S		
Erkek		0.15 nmol/l	5–250 ng/dl
Kadın			
Foliküler faz		0.6–3.0 nmol/l	20–100 ng/dl
Siklus ortası pik değeri		3–7.5 nmol/l	100–250 ng/dl
Luteal faz		3–15 nmol/l	100–500 ng/dl
Postmenopozal		≤2.1 nmol/l	≤70 ng/dl

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan

EK TABLO-2 | Endokrinoloji ve metabolizma testleri

Test	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
İnsülin	S, P	14.35–143.5 pmol/l	2–20 µU/ml
17-Ketosteroidler	İ	10–42 µmol/gün	3–12 mg/gün
Kortizol			
Açlık, 08:00 - Öğle	S	138–690 nmol/l	5–25 µg/dl
Öğle–20:00		138–414 nmol/l	5–15 µg/dl
20:00–08:00		0–276 nmol/l	0–10 µg/dl
Kortizol, serbest	İ	55–193 nmol/24 st	20–70 µg/24 st
Östradiol	S, P		
Kadın			
Menstrüasyon			
Foliküler faz		184–532 pmol/l	<20–145 pg/ml
Siklus ortası pik değer		411–1626 pmol/l	112–443 pg/ml
Luteal faz		184–885 pmol/l	<20–241 pg/ml
Postmenopozal		217 pmol/l	<59 pg/ml
Erkek		184 pmol/l	<20 pg/ml
Östron	S, P		
Kadın			
Menstrüasyon			
Foliküler faz		55–555 pmol/l	1.5–15 pg/ml
Luteal faz		55–740 pmol/l	1.5–20 pg/ml
Postmenopozal		55–204 pmol/l	1.5–5.5 pg/ml
Erkek		55–240 pmol/l	1.5–6.5 pg/ml
Koryonik gonadotropin, insan (HCG) [gebelik harici]	S	<5 IU/l	<5 mIU/ml
Luteinizan hormon (LH)	S, P		
Kadın			
Menstrüasyon			
Foliküler faz		2.0–15.0 U/l	2.0–15.0 U/l
Ovülasyon		22.0–105.0 U/l	22.0–105.0 U/l
Luteal faz		0.6–19.0 U/l	0.6–19.0 U/l
Postmenopozal		16.0–64.0 U/l	16.0–64.0 U/l
Erkek		2.0–12.0 U/l	2.0–12.0 U/l

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan

EK TABLO-2 | Endokrinoloji ve metabolizma testleri

Test	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Norepinefrin (Noradrenalin)	İ	89-473 nmol/gün	15-80 µg/gün
Norepinefrin (Noradrenalin)	P		
Yatarken (30 dk)		650-2423 pmol/l	<110-410 pg/ml
Otururken		709-4019 pmol/l	120-680 pg/ml
Ayakta (30 dk)		739-4137 pmol/l	125-700 pg/ml
Paratiroid hormon (PTH)	S	10-60 ng/l	10-60 pg/ml
Progesteron	S, P		
Kadın			
Foliküler		<3,18 nmol/l	<1,0 ng/ml
Luteal faz ortası		9.54-63,6 nmol/l	3-20 ng/ml
Erkek		<3,18 nmol/l	<1,0 ng/ml
Prolaktin (PRL)	S		
Kadın		0-20 µg/l	1,9-25,9 ng/ml
Erkek		0-15 µg/l	1,6-23 ng/ml
Renin (Erişkin, normal Na diyeti)	P		
Yatarken		0.08-0.83 ng/l/saniye	0,3-3,0 ng/ml/st
Ayakta		0.28-2,5 ng/l/saniye	1-9,0 ng/ml/st
Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) (Erişkin)	S		
Erkek			13-71 nmol/l
Kadın			18-114 nmol/l
Serotonin	T	0.28-1.14 µmol/l	50-200 ng/ml
Serotonin	Trombosit	0.7-2.8 µmol/trombosit	125-500 ng/10 ⁹ trombosit
Somatomedin-C (IGF-1) (Erişkin)	S		
16-24 yaş		182-780 µg/l	182-780 ng/ml
25-39 yaş		114-492 µg/l	114-492 ng/ml
40-54 yaş		90-360 µg/l	90-360 ng/ml
>54 yaş		71-290 µg/l	71-290 ng/ml
Somatostatin	P	<25 ng/l	<25 pg/ml
Testosteron, serbest, sabah örneği			
Kadın, Erişkin	S	6.9-107.5 pmol/l	0.2-3.1 pg/ml
Erkek, Erişkin		416-1386 pmol/l	12.0-40.0 pg/ml

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan

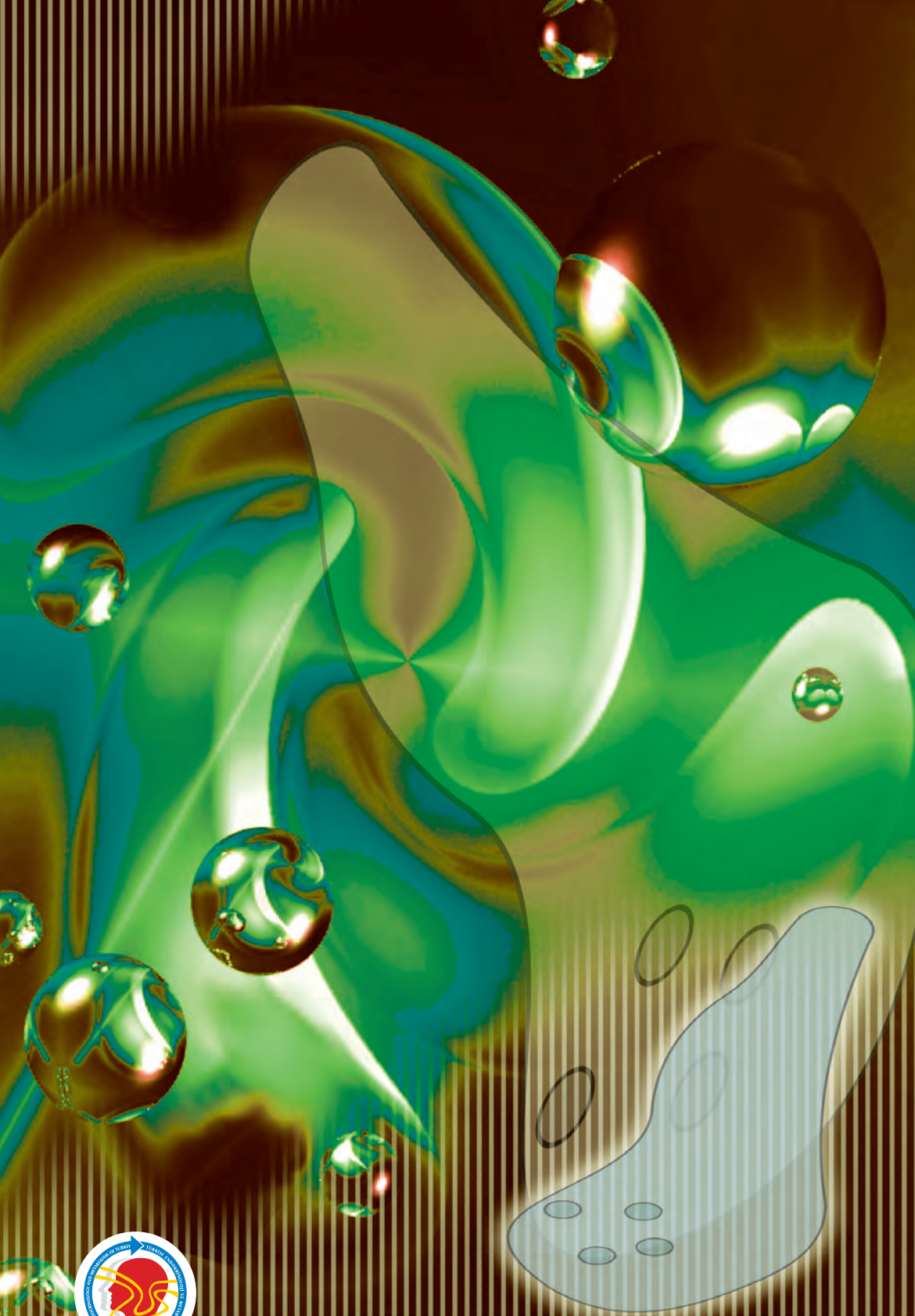
EK TABLO-2 | Endokrinoloji ve metabolizma testleri

Test	Örnek türü	SI birimi	Geleneksel birim
Testosteron, total, sabah örneği	S		
Kadın		0.21–2.98 nmol/l	6–86 ng/dl
Erkek		9.36–37.10 nmol/l	270–1070 ng/dl
Tiroglobulin	S	0–60 µg/l	0–60 ng/ml
Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG)	S	206–309 µg/l	16–24 µg/dl
Tiroid hormonu bağlanma indeksi (THBI veya T3RU)	S	0.83–1.17 mol oranı	0.83–1.17
Serbest tiroksin indeksi (FT4I)	S	4.2–13	4.2–13
Tiroid uyarıcı hormon (TSH)	S	0.5–4.7 mU/l	0.5–4.7 µU/ml
Tiroksin, serbest (FT4)	S	12–20 pmol/l	0.8–1.7 ng/dl
Tiroksin, total (T4)	S	58–140 nmol/l	4.5–10.9 µg/dl
Triiodotironin, serbest (FT3)	S	0.22–6.78 pmol/l	1.4–4.4 pg/ml

P: Plazma, S: Serum, İ: İdrar, T: Tam kan

(*)Geleneksel standart (konvansiyonel) ve uluslararası (SI) birim sistemleri arasındaki dönüşüm aşağıdaki formüllere göre yapılabilir: $mmol/l = (mg/dl \times 10) / Atom \text{ (veya molekül ağırlığı)}$; $mg/dl = (mmol/l \times Atom \text{ (veya molekül ağırlığı)}) / 10$

(**)Laboratuvar testlerinin referans aralıkları "Kratz A, Sluss PM, Jannuzi JL, Lewandrowski KB. Appendices: Laboratory Values of Clinical Importance. Harrison' s Principles of Internal Medicine. 16. Baskı, McGrawHill. Ed: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. pp. A1-A10" dan alınmıştır.



TEMED üyelerine ücretsiz olarak dağıtılır.