

DİYABET

TANI ve TEDAVİ REHBERİ

2026

DİYABET

TANI ve TEDAVİ REHBERİ

2026



TÜRKİYE DİYABET VAKFI

TÜRKİYE DİYABET AKADEMİSİ YAYINLARI

ISBN 978-625-94103-5-7

1. Baskı Mayıs 2011
2. Baskı Eylül 2011
3. Baskı Nisan 2013
4. Baskı Kasım 2013
5. Baskı Nisan 2015
6. Baskı Nisan 2016
7. Baskı Mart 2017
8. Baskı Nisan 2018
9. Baskı Nisan 2019
10. Baskı Mayıs 2021
11. Baskı Ocak 2023
12. Baskı Ekim 2023
13. Baskı Mayıs 2024
14. Baskı Mayıs 2025
15. Baskı Mayıs 2026



Tasarım Uygulama ve Yayına Hazırlık

İz Reklam ve Tanıtım Hizmetleri

Tel: 0535 976 15 47

e-posta: fatih@izreklamtanitim.com



Görsel Yönetmen

Fatih Göksu



Baskı

Göksu Matbaa / Ahmet Göksu



Telif Hakkı

TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2026, Türkiye Diyabet Vakfı'nın yayınıdır.

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



© Türkiye Diyabet Vakfı

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

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

Diyabet, günümüzde yalnızca glisemik kontrol ile sınırlı değerlendirilemeyecek; kardiyovasküler, renal, metabolik ve yaşam kalitesiyle ilişkili çok boyutlu sonuçları olan kronik bir hastalıktır. Hastalığın artansıklığı, değişen hasta profili, yeni tedavi seçeneklerinin klinik pratiğe girmesi ve güncel bilimsel kanıtların hızla gelişmesi, diyabet yönetiminde rehberlerin düzenli olarak güncellenmesini zorunlu kılmaktadır. **“Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2025”**, diyabetin tanı, izlem ve tedavisinde kanıta dayalı, hasta merkezli ve bütüncül bir yaklaşımı desteklemek amacıyla güncellenmiştir.

Bu güncellemede; güncel tedavi algoritmaları, yaşam tarzı düzenlemeleri, farmakolojik seçenekler, izlem stratejileri ve ülkemiz koşullarında uygulanabilir pratik öneriler yeniden ele alınmıştır. Diyabet yönetiminde her hastanın yaşı, hastalık süresi, eşlik eden hastalıkları, yaşam beklentisi, tedaviye uyumu ve bireysel risklerinin farklı olduğu göz önünde bulundurularak, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı rehberin temel ilkelerinden biri olarak benimsenmiştir.

Daha önceki baskılarında olduğu gibi **“Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2026”** diyabetle ilgilenen tüm hekimler ve sağlık profesyonelleri için günlük klinik pratikte yol gösterici, güvenilir ve güncel bir başvuru kaynağı olmayı sürdüreceğine inanıyoruz.

Rehberin hazırlanması ve güncellenmesi sürecinde emeği geçen tüm bilim insanlarına, klinisyenlere, moderatörlere, yazarlara, katkı sunan çalışma gruplarına ve koordinatör arkadaşım Doç. Dr. Barış Karagün'e teşekkür ederim

Türkiye Diyabet Vakfı Yönetim Kurulu Adına

Prof. Dr. Tefrik DEMİR

Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2026

Genel koordinatörü

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

Prof. Dr. M. Kemal BALCI

Prof. Dr. M. Temel YILMAZ

Prof. Dr. Okan Sefa BAKINER

Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ

Prof. Dr. Şehnaz KARADENİZ

Prof. Dr. Selçuk DAĞDELEN

Prof. Dr. Mehmet SARGIN

Prof. Dr. Tefvik DEMİR

Prof. Dr. Ayşegül ATMACA

**TÜRKİYE DİYABET VAKFI
DİYABET TANI VE TEDAVİ REHBERİ 2026 KOORDİNATÖRLER**

Prof. Dr. Tefvik DEMİR

Doç. Dr. Barış KARAGÜN

**TÜRKİYE DİYABET VAKFI
DİYABET TANI VE TEDAVİ REHBERİ 2026
BİLİMSEL DEĞERLENDİRME KURULU
MODERATÖR VE YAZARLAR**

Doç. Dr. Adnan BATMAN
Prof. Dr. Aslı DOĞRUK ÜNAL
Öğr. Gör. Ayten ERAYDIN
Prof. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM
Prof. Dr. Ayşegül ATMACA
Dr. Öğr. Üyesi Ayten ERAYDIN
Doç. Dr. Bahri EVREN
Prof. Dr. Banu ŞARER YÜREKLİ
Doç. Dr. Barış SARIAKÇALI
Doç. Dr. Barış KARAGÜN
Doç. Dr. Bekir UÇAN
Doç. Dr. Cem HAYMANA
Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR
Prof. Dr. Ela KESKİN
Doç. Dr. Elif KILIÇ KAN
Uzm. Dr. Elif Nur ÖZBAY HALİLOĞLU
Doç. Dr. Emre SAYGILI
Prof. Dr. Emel ÖZER
Prof. Dr. Engin GÜNEY
Prof. Dr. Esin ŞENOL
Doç. Dr. Eren GÜRKAN
Prof. Dr. Erman ÇAKAL
Doç. Dr. Ersen KARAKILIÇ
Prof. Dr. Ersin AKARSU
Doç. Dr. Faruk KILINÇ
Prof. Dr. Fettah ACIBUCU
Doç. Dr. Filiz EKŞİ HAYDARDEDEOĞLU
Dr. Öğr. Gör. Gökçen Güngör SEMİZ
Dr. Öğr. Üyesi Gökçen KOCABAŞ
Prof. Dr. Gonca ÖRÜK
Öğr. Gör. Gökçen Güngör SEMİZ
Doç. Dr. Gülay ŞİMŞEK BAĞIR
Prof. Dr. Gülhan AKBABA
Doç. Dr. Gülhan CAVLAK
Prof. Dr. Gülşah YENİDÜNYA YALIN
Prof. Dr. Güzin Fidan YAYLALI
Prof. Dr. Habib BİLEN
Prof. Dr. Hamiyet YILMAZ
Prof. Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ
Prof. Dr. Hasan AYDIN
Doç. Dr. Hülya HACİŞAHİNOĞULLARI
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN
Prof. Dr. İlhan TARKUN
Prof. Dr. İnan ANAFOROĞLU
Doç. Dr. İrem AKDEMİR

Prof. Dr. Kamile GÜL
Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHİZARCI
Prof. Dr. Levent KEBAPÇILAR
Prof. Dr. M. Kemal BALCI
Prof. Dr. M. Temel YILMAZ
Prof. Dr. Mehmet SARGIN
Doç. Dr. Mehmet Sercan ERTÜRK
Prof. Dr. Mehmet Muhittin YALÇIN
Prof. Dr. Mehtap EVRAN
Prof. Dr. Meral MERT
Doç. Dr. Metin GÜÇLÜ
Prof. Dr. Mine ADAŞ
Doç. Dr. Murat ŞAHİN
Prof. Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU
Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN
Prof. Dr. Mustafa DEMİRPENÇE
Prof. Dr. Neşe ÇINAR
Prof. Dr. Neslihan BAŞÇIL TÜRÜNCÜ
Doç. Dr. Nilüfer ÖZDEMİR
Doç. Dr. Nusret YILMAZ
Prof. Dr. Oğuzhan DEYNELİ
Prof. Dr. Okan Sefa BAKINER
Prof. Dr. Oya TOPALOĞLU
Prof. Dr. Özgür DEMİR
Prof. Dr. Özlem Soyuluk SELÇUK BİRİCİK
Prof. Dr. Özlem TURHAN İYİDİR
Prof. Dr. Özlem ÇELİK
Prof. Dr. Ramazan GEN
Doç. Dr. Seher TANRIKULU
Prof. Dr. Şehnaz KARADENİZ
Prof. Dr. Selçuk DAĞDELEN
Prof. Dr. Şenay TOPSAKAL
Prof. Dr. Şevki ÇETİNKALP
Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN
Prof. Dr. Sinem KIYICI
Prof. Dr. Süheyla GÖRAR
Prof. Dr. Süleyman İPEKÇİ
Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU
Prof. Dr. Tefrik DEMİR
Dt. Toprak BAKINER
Prof. Dr. Yasin ŞİMŞEK
Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY
Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY
Prof. Dr. Züleyha KARACA

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

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

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

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

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

2. BÖLÜM**TİP 1 DİYABET TEDAVİSİ**

- 2.1. Tip 1 DM Takip ve hedefler
- 2.2. Tip 1 DM Tedavi

3. BÖLÜM**TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ**

- 3.1. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Glisemik Hedefler
- 3.2. Tip 2 DM Tedavisinde Kullanılan Oral Antidiyabetikler
- 3.3. Meglitinid'ler
- 3.4. DPP4 İnhibitörleri
- 3.5. SGLT-2 İnhibitörleri
- 3.6. GLP-1 Reseptör Agonistleri
- 3.7. Analog Bazal İnsülin/GLP-1 Sabit Doz Kombinasyon
- 3.8. İkili Agonist Tedavi-GIP/GLP-1 RA Dual Agonisti
- 3.9. Tip 2 Diyabette İnsülin Tedavi Prensipleri
- 3.10. Kırılgan Yaşlı Hastalarda Diyabet Tedavisi
- 3.11. Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Diyabet Tedavisi
- 3.12. Kronik Karaciğer Yetmezliği Hastalarında Diyabet Tedavisi

3. BÖLÜM

- 3.13. Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) Diyabetin Kapsamlı Yönetimi
- 3.14. Yataklı Serviste Diyabet Yönetimi
- 3.15. Enteral ve Parenteral Beslenme Alan Diyabet Hastalarında İnsülin Yönetimi
- 3.16. Glukokortikoid Tedavisi ve Diyabet Yönetimi

4. BÖLÜM**DİYABET TEKNOLOJİLERİ**

- 4.1. Sürekli Cilt Altı İnsülin İnfüzyon Sistemleri
- 4.2. Sürekli Cilt Altı İnsülin İnfüzyon Sistemleri ile Tedavi Endikasyonları
- 4.3. Sürekli Cilt Altı İnsülin İnfüzyon Sistemleri Kontrendikasyonları
- 4.4. Sürekli Cilt Altı İnsülin İnfüzyon Sistemlerinde Uygulama
- 4.5. Sürekli Cilt Altı İnsülin İnfüzyon Sistemleri Yan Etkileri
- 4.6. Sürekli Cilt Altı Glikoz İzlem Sistemleri
- 4.7. Sürekli Cilt Altı Glikoz İzlem Sistemi Endikasyonları
- 4.8. Sürekli Cilt Altı Glikoz İzlem Sistemi Raporlarının Değerlendirilmesi
- 4.9. Sürekli Cilt Altı Glikoz İzlem Sistemi Verilerinin Tedavi Planlamasında Kullanımı
- 4.10. Kök Hücre Tedavisi ve Adacık Hücre Transplantasyonu

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

- 5.1. Diyabetin Önlenmesinde ve Tedavisinde Tıbbi Beslenme Tedavisi İlkeleri
- 5.2. Özel Durumlarda Beslenme Tedavisi
- 5.3. Tıbbi Beslenme Tedavisi Uygulama Aşamaları
- 5.4. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Etkinliği
- 5.5. Diyabetli Yetişkinler İçin Beslenme Tedavisinin Hedefleri

5. BÖLÜM

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

6. BÖLÜM

DIYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

- 6.1. Mutlak İnsülin Eksikliği ile Ortaya Çıkan Diyabetik Ketoasidoz Durumları
- 6.2. Görece İnsülin Eksikliği
- 6.3. Diyabetik Ketoasidoz Klinik Bulguları, Tanı Kriterleri Ve Sınıflaması
- 6.4. Diyabetik ketoasidoz tedavisi
- 6.5. Diyabetik Ketoasidozda Tedavi Prensipleri (İkinci Bölüm) (Kanıt düzeyi: C-D)
- 6.6. Hiperglisemik Dehidratasyon Sendromu (Hiperosmolar Hiperglisemik Durum)
- 6.7. Klinik Bulgular, Laboratuvar ve Tanı
- 6.8. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum Tedavi Prensipleri (Kanıt düzeyi C-D)
- 6.9. DKA ve HDS Tedavisi Sırasında Gelişebilecek Komplikasyonlar
- 6.10. Hipoglisemi (Kan glikozu düşüklüğü)
- 6.11. Bulgu ve Belirtiler
- 6.12. Hipoglisemi Sınıflandırması
- 6.13. Tedavi

7. BÖLÜM

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- 7.1. Diyabetik Böbrek Hastalığı
- 7.2. Tanı Kriterleri
- 7.3. Tahmini GFH'na Göre Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflaması
- 7.4. Erişkinde Kronik Böbrek Hastalığı Taraması
- 7.5. Korunma ve Tedavi
- 7.6. Diyabetik Nöropati
- 7.7. Epidemiyoloji
- 7.8. Patogenez
- 7.9. Distal Simetrik Polinöropati
- 7.10. Otonom Nöropati
- 7.11. İzlem
- 7.12. Tedavi
- 7.13. Nörodejeneratif Hastalıklar
- 7.14. Diyabet ve Nörodejeneratif Hastalıklar
- 7.15. Alzheimer Hastalığı
- 7.16. Diyabet ve Alzheimer Hastalığı
- 7.17. AH ve DM İlişkisinde Temel Nedenler
- 7.18. Alzheimer Hastalığı ve DM Tedavisi
- 7.19. Diyabet ve Parkinson Hastalığı
- 7.20. Parkinson Hastalığı ve DM Tedavisi
- 7.21. Diyabet ve İnme
- 7.22. Retinopati
- 7.23. Klinik Değerlendirme
- 7.24. Tanı Yöntemleri
- 7.25. Göz Dibi Muayenesinde Kullanılan Yöntemler
- 7.26. İzlem
- 7.27. Diyabetik Retinopatinin Önlenmesi
- 7.28. Tedavi
- 7.29. Proliferatif Diyabetik Retinopatisi Olan Hastalarda Tedavi
- 7.30. Diyabetik Maküla Ödemi Olan Hastalarda Tedavii

7. BÖLÜM

- 7.31. Sınıflama
- 7.32. Diyabetik Maküla Ödemi Sınıflaması
- 7.33. Diyabetli Hastada İlk Muayene Zamanı ve İzlem
- 7.34. Görmeyi Tehdit Eden Diyabetik Retinopati Varlığında Tedavi
- 7.35. Diyabet ve Kalp
- 7.36. Diyabet ve Kalp Yetmezliği
- 7.37. Diyabet ve Karaciğer
- 7.38. Diyabet ve Ayak
- 7.40. Patogenez
- 7.41. Klinik Değerlendirme
- 7.42. Risk Faktörleri
- 7.43. Diyabetik Ayak Risk Tarama Formu
- 7.44. Diyabet Hastasında Ayak Değerlendirmesi
- 7.45. Diyabetik Ayak Sınıflaması
- 7.46. Diyabetik Ayak Önleme ve Tedavi Yönetimi
- 7.47. Önleyici Faaliyetler
- 7.48. Yara Bakımı
- 7.49. Diyabetik Ayak Enfeksiyon Tedavisi
- 7.50. Diyabetik Ayak Ortopedik Cerrahi Tedavisi
- 7.51. Diyabetik Ayak ve Girişimsel Tedaviler
- 7.52. Özet ve Öneriler
- 7.53. Diyabette Ağız ve Diş Sağlığı
- 7.54. Diyabette oral fizyopatolo
- 7.55. Diyabetli Bireylerin Ağız-Diş Sorunları Açısından Değerlendirilmesi
- 7.56. Diyabetin Metabolik Kontrol Durumuna Göre Risk Grupları ve Tedavi Planlaması
- 7.57. Ağız-Diş Sağlığı Konusunda Öneriler

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

- 8.1.1. Diyabette Dislipidemi Tedavisinin Önemi
- 8.1.2. Diyabette Lipid Profili İzlem Kriterleri
- 8.1.3. Kardiyovasküler Risk Kategorileri
- 8.1.4. Diyabette Aterojenik Dislipidemi Tedavi İlkeleri
- 8.1.5. Primer Koruma (ASKVH olmayan diyabetli hastalar)
- 8.1.6. Sekonder Korunma (ASKHV'li kişiler)
- 8.1.7. Diyabette Dislipidemi Tedavi Algoritması

Kardiyovasküler Hastalıklar

- 8.2.1. Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık Önemi
- 8.2.2. Değerlendirme
- 8.2.3. Tedavi Yaklaşımı

Hipertansiyon

- 8.3.1. Değerlendirme
- 8.3.2. Tedavi

Diyabet ve Obezite

- 8.4.1. Değerlendirme
- 8.4.2. Tedavi

9. BÖLÜM

GEBELİK VE DİYABET

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

11. BÖLÜM

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

10. BÖLÜM

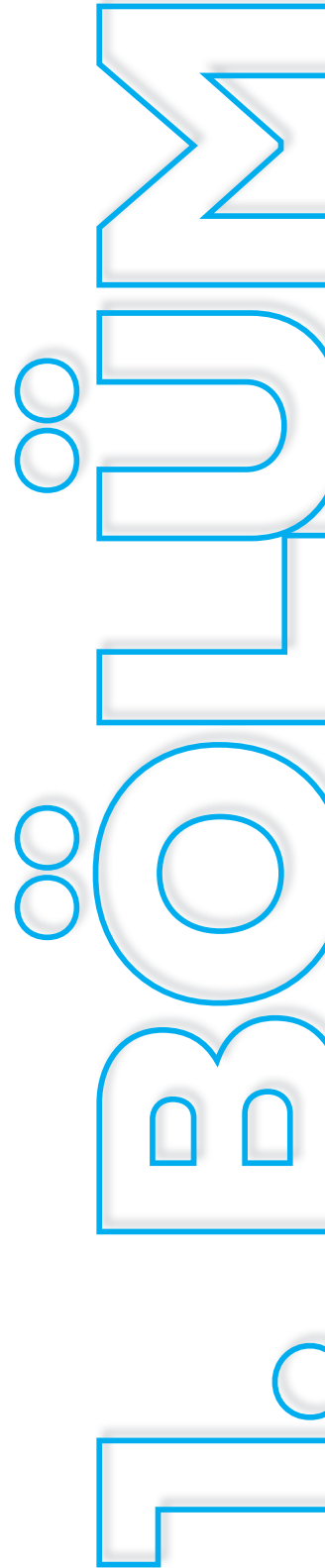
DİYABET VE CERRAHİ

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

KISALTMALAR

KAYNAKLAR

***DIABETES
MELLİTUS TANI,
SINIFLAMA
ve İZLEM
KRİTERLERİ***



DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

1.1. Tanım

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

Diyabet Klinik Bulgu ve Belirtiler

- Genitoüriner Sistem Bulguları
 - Poliüri & Nokturi
 - İdrar Yolu Enfeksiyonları & Vulvovajinit
- Gastrointestinal ve Metabolik Sistem Bulguları
 - Polifaji
 - İştahsızlık
 - Kilo Kaybı
 - Polidipsi
- Dermatolojik Sistem Bulguları
 - Ciltte Kuruma
 - Kaşıntı
- Nörolojik Sistem Bulguları
 - Ayaklarda Uyuşma, Karıncalanma, Yanma
- Oftalmolojik Sistemi Bulguları
 - Bulanık Görme
- Sistemik / Genel Bulgular
 - Yorgunluk / Halsizlik
 - Ağız Kuruluğu

Tanı için aşağıdaki kriterler kullanılır

Açlık Plazma Glikozu (APG)	≥126 mg/dL
Rastlantısal Plazma Glikozu + diyabet semptomları	≥200 mg/dL
Oral Glikoz Tolerans Testinde (OGTT) 1. saat plazma glikozu	≥209 mg/dL
Oral Glikoz Tolerans Testinde (OGTT) 2. saat plazma glikozu	≥200 mg/dL
HbA1c	≥%6,5

- Kan glikozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır.
- Açlık plazma glikozu için en az 8 saat açlık gereklidir.
- Rastlantısal plazma glikozu, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir.

DIABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

4. OGTT, 75 g glikozun oral yolla verilmesini takiben yapılmalıdır.
5. Plazma glikoz ölçümüne göre tam kan glikoz ölçümü %11, kapiler glikoz ölçümü %7, serum glikoz değeri %5 civarında daha düşük bulunur.
6. HbA1c, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir.
7. HbA1c testi anemi, hemoglobinopati, gebelik (2. ve 3. trimester), siroz, böbrek yetmezliği, diyaliz gibi durumların varlığında ve C ve E vitamini gibi antioksidan kullanımında tanı testi olarak kullanılamaz.
8. Diyabet tanısında kullanılan OGTT ve HbA1c'nin tanı değeri olarak birbirine göre üstünlüğü yoktur. HbA1c değeri ile plazma glikoz değeri arasında uyumsuzluk var ise HbA1c'yi etkileyen durumlar göz önüne alınmalıdır.
9. Kesin hiperglisemi ve semptom yokluğunda tanı için aynı veya farklı zamanlarda yapılmış farklı testlerde veya farklı zamanlarda yapılmış olan aynı testte iki anormal sonuç gereklidir.
10. Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerin açlık ve 2 saatlik glikoz değerleri normal ya da Bozulmuş Açlık Glikozu (BAG)/Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT) aralıklarında bulunmasına karşın birinci saat glikoz değeri 200 mg/dL üzerinde olduğu görülmektedir.
11. Bu nedenle ara hiperglisemiyi tanımak ve diyabet tanı kriterlerinde kullanılmak üzere OGTT' nin 1. saat ölçümlerine de önem verilmelidir. 75 g OGTT'nin 1. saatinde ≥ 155 mg/dL bulunması "ara hiperglisemi" olarak değerlendirilmeli, yaşam tarzı değişikliği planlanmalıdır. Eğer 1. saat ölçümü ≥ 209 mg/dL bulunur ve ikinci bir test ile diyabet tanısı doğrulanır ise aşikar diyabet olarak kabul edilmelidir.

1.2. Prediyabet Tanı Kriterleri

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

1.3. Tip 1 ve Tip 2 Diyabet Risk Faktörleri

Tip 1 Diyabet (Tip 1 DM) Risk Faktörleri

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

DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

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

Tip 2 Diyabet Risk Faktörleri

Tip 2 Diyabet (Tip 2 DM) risk faktörleri heterojendir. İnsülin salınımı ve duyarlılığını etkileyen genetik, sosyodemografik, klinik ve yaşam tarzı faktörleri Tip 2 DM gelişiminde önemlidir.

- Genetik: Ailede DM öyküsü
- Demografik Risk Faktörleri: Yaş, kadın cinsiyet, etnik köken, düşük sosyoekonomik düzey
- Yaşam Tarzı ile ilişkili Risk Faktörleri: Kilo fazlalığı/obezite, fiziksel inaktivite, uygun olmayan diyet paterni, bozuk uyku düzeni, sosyal çevre, modernizasyon
- Klinik Risk Faktörleri: Bozulmuş glikoz toleransı (BGT), bozulmuş açlık glikozu (BAG), gestasyonel diyabet (GDM), polikistik over sendromu (PCOS), kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, hiperlipidemi, abdominal obezite, yağlı karaciğer hastalığı, obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), gebelik yaşına göre büyük (LGA) ya da küçük (SGA) doğum yapmış olması
- İlaçlar: Glukokortikoidler, antipsikotikler, tiazid diüretikleri, HIV ilaçları
- **Not:** Her iki DM tipi de her yaşta görülebilmektedir. Tip 2 DM 35 yaş üzerindeki bireylerde, Tip 1 DM ise 35 yaş altındaki bireylerde daha sıktır.

DIABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

Asemptomatik kişilerde Diabetes Mellitus tarama kriterleri

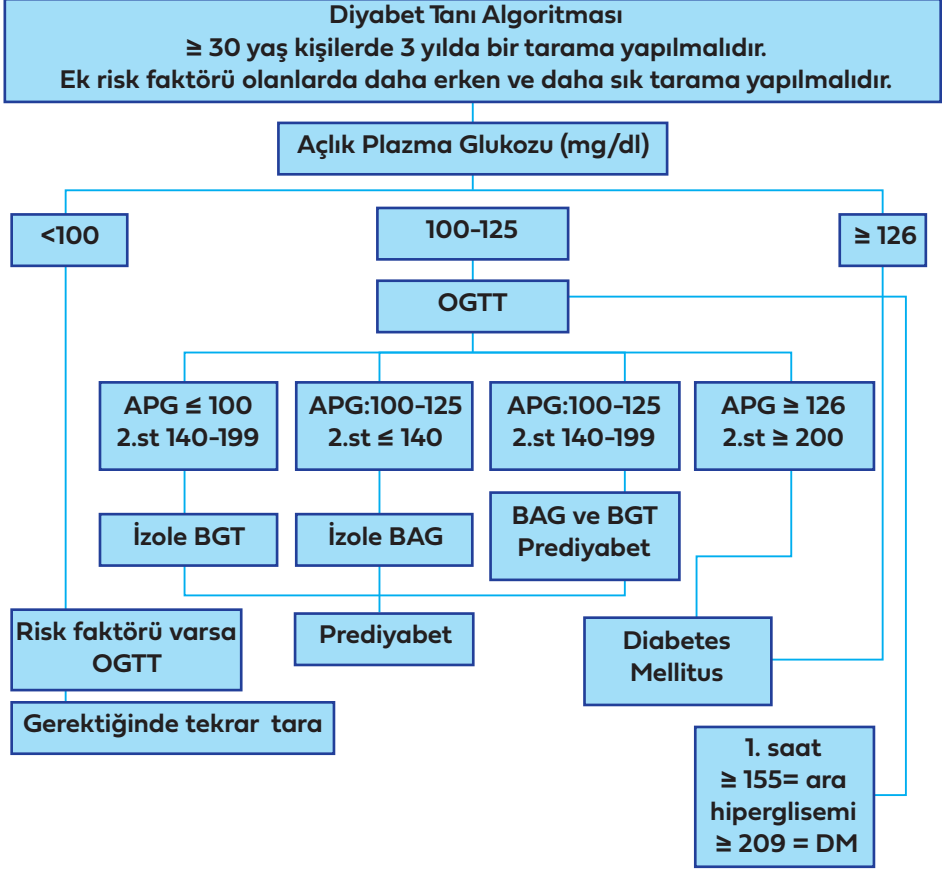
35 yaşından itibaren tüm bireyler

BKİ ≥ 25 kg/m² olup aşağıdaki ek risk faktörlerinden en az birini taşıyanlar:

- Fiziksel inaktivite
- Birinci dereceden akrabalarda diyabet öyküsü
- Diyabet açısından yüksek riskli etnik gruplar (Afrika kökenli Amerikalılar, Hispanik/Latin popülasyonlar vb.)
- ≥ 4 kg bebek doğurma öyküsü veya daha önce gestasyonel diyabet tanısı (1–3 yılda bir tarama)
- Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg)
- HDL-kolesterol < 35 mg/dL ve/veya trigliserit > 250 mg/dL
- İnsülin direncine ait klinik bulgular polikistik over sendromu (PKOS)
- Prediyabet öyküsü (yıllık tarama önerilir)
- Kardiyovasküler hastalık
- Nörodejeneratif hastalık veya antipsikotik ilaç kullanımı
- Organ nakli öyküsü
- HIV enfeksiyonu
- Yüksek riskli ilaç kullanımı
- Pankreatit öyküsü
- Periodontal hastalık

Ailesinde tip 1 diyabet bulunan veya genetik yatkınlığı olan kişilerde tip 1 diyabet açısından antikor taraması yapılmalıdır.

1.4. Diyabet Tanı Algoritması



1.5. Diyabetin Etiyolojik Sınıflandırması

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

Tablo 1.1. Diyabetin Etiyolojik Sınıflandırması

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

I. Tip 1 DM

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

A. Otoimmün Aracılı Tip 1 DM (%95)

- Çocukluk ve Adolösan Dönemde Başlayan Form
- Akut ve hızlı başlangıçlıdır.
- Preklinik dönem kısadır.
- Ketoasidoz tablosu görülebilir.
- Klinik başlangıçta bir veya birden fazla otoantikor (Anti-GAD, ICA, IA2Ab, anti-ZnT8Ab) pozitifliği saptanır.
- Beta hücre rezervi düşüktür

B. Erişkin Yaş Dönemde Başlayan Form

- Yavaş başlangıç gösterir.
- Uzun bir preklinik dönem izlenir.
- Klinik olarak tip 2 diyabet ile benzerlik gösterebilir.
- Vücut kitle indeksi normal veya düşük olabilir; bu durum ayırıcı tanıda önemli bir bulgudur.

DIABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

- Genellikle anti-GAD otoantikor pozitifliği saptanır.
- β -hücre rezervi uzun süre korunabilir.
- %5 İdiyopatik Tip 1 DM
- Otoantikorlar negatiftir, pankreatik kalsifikasyon görülebilir.

II. Tip 2 DM

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

III. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

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

A. Beta Hücre Fonksiyonlarının Genetik Defektleri Sonucunda Gelişen Diyabet

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

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

Hastalık	Kromozom	Genetik mutasyon	Patoloji	Sıklık %
MODY 1	20. Kromozom	HNF-4	β hücre disfonksiyonu	5*
MODY 2	7. Kromozom	Glukokinaz	Glikoz algılama bozukluğu	15-20*
MODY 3	12. Kromozom	HNF-1 α	β hücre disfonksiyonu	30-
MODY 4	13. Kromozom	IPF-1	β hücre disfonksiyonu	50*
MODY 5	17. Kromozom	HNF-1 β	β hücre disfonksiyonu	<1
MODY 6	2. Kromozom	NeuroD1	β hücre disfonksiyonu	5*
MODY 7	2. Kromozom	KLF11	β hücre disfonksiyonu	<1

DIABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

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

*En sık görülen MODY tipleri

MODY hastalarında genel özellikler;

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

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

B. İnsülin Etkisinde Genetik Defektler Sonucunda Gelişen Diyabet

- Tip A insülin direnci
- Donohue sendromu (Leprechaunism)
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendelhall Sendromu
- Diğer nadir insülin reseptör defektleri

C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları Sonucunda Gelişen Diyabet

Pankreasın ekzokrin hastalıklarına veya pankreası doğrudan etkileyen

DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

durumlara bağlı gelişen sekonder diyabet tipleri bu başlık altında toplanır.

- Pankreatit
- Travma
- Pankreatektomi
- Pankreatik neoplazi
- Kistik fibrozis
- Hemokromatozis
- Fibrokalkülöz pankreatopati (tropikal kronik pankreatit)

D. Endokrin hastalıklara bağlı diyabet

- Akromegali
- Cushing sendromu
- Glukagonoma
- Feokromositoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Aldosteron üreten adenom
- Diğer endokrin hastalıklar

E. İlaç kullanımına bağlı diyabet

- Glukokortikoidler
- İmmün kontrol noktası (checkpoint) inhibitörleri
- Antipsikotik ilaçlar
- Somatostatin analogları (pasireotid)
- Kalsinörin inhibitörleri
- Nikotik asit
- Diazoksid
- Diğerleri (tiazid diüretikler, β -adrenerjik agonistler, statinler, pentamidin)

F. Enfeksiyonlara bağlı diyabet

- Konjenital kızamıkçık enfeksiyonu
- Sitomegalovirüs
- Coxsackie B virüsü
- Kabakulak
- Adenovirüsler
- Diğer viral enfeksiyonlar

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- Down sendromu
- Klinefelter sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram sendromu
- Friedreich ataksisi
- Miyotonik distrofi
- Huntington koresi

H. Ketozise eğilimli diyabet (KED)

Ketozise eğilimli diyabet (KED), klasik tip 1 veya Tip 2 DM kategorilerine tam olarak uymayan, diyabetik ketoasidoz (DKA) veya spontan ketozis ile seyreden bir diyabet fenotipidir.

DKA ile başvuran hastalarda geçici insülin tedavisi gerektirenler ile yaşam boyu insülin tedavisine ihtiyaç duyanların ayırımında en yaygın kullanılan sınıflandırma sistemi A β sınıflandırmasıdır.

Bu sistem, otoantikörlerin varlığı veya yokluğu ile beta hücre fonksiyonel rezervine dayanarak dört KPD alt tipini tanımlar.

Beta hücre fonksiyonu, açlık veya glukagon stimülasyonu sonrası ölçülen C-peptid düzeyleri ile değerlendirilebilir.

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

(KED sınıflandırılmasında kullanılan A (Autoimmunity) bileşeni, adacık hücrelerine karşı gelişen otoantikörlerin varlığını veya yokluğunu ifade eder. β (β -cell function) bileşeni ise açlık veya stimüle C-peptid seviyeleriyle ölçülen, pankreasın fonksiyonel insülin rezerv kapasitesini temsil eder.)

A- β + en sık görülen tiptir ve insülin tedavisi takipte kesime ihtimali yüksektir.

A+ β + alt tipinde ise insülin bağımsız dönemler olabileceği gibi progresif β - hücre kaybı gelişip insülin bağımlı hale gelebilir.

Malnutrisyon ilişkili Diyabet

“Tip 5 diyabet” **resmî ADA/WHO sınıflamasında yer alan standart bir kategori değildir.** Literatürde bazı çalışmalarda “**malnutrition-related diabetes mellitus (MRDM)**” olarak tanımlanmış. Malnutrisyon ilişkili diyabet, özellikle uzun süreli yetersiz beslenme ile ilişkili bir diyabet fenotipidir.

Pankreas β -hücre fonksiyonu azalır, ancak bu durum otoimmün mekanizmalarla ilişkili değildir. Genellikle genç erişkinler veya adolesanlarda ve düşük BKİ'ye ($<19 \text{ kg/m}^2$) sahip bireylerde görülür.

Tedavi yaklaşımı; beslenme eksikliğinin düzeltilmesi, metabolik kontrolün sağlanması ve gerektiğinde insülin desteği gibi standart diyabet yönetimi prensiplerini içerir.

GESTASYONEL DİYABET

Gestasyonel diyabet (Gestasyonel DM), gebelik öncesinde diyabeti olmadığı bilinen kadınlarda gebelik sırasında ilk kez saptanan glikoz intoleransıdır. Genellikle 24–28. gebelik haftalarında tanı konur. Bu dönemde saptansa bile, belirgin ve semptomatik hiperglisemi varlığında diğer diyabet tipleri düşünülmalıdır.

Gestasyonel diyabetin başlıca özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

- Yüksek riskli gebelerde daha sık görülen gebeliğe özgü bir glikoz intoleransı durumudur.
- İlimli hiperglisemi ve glikoz intoleransı tablosu vardır.
- Doğum sonrası glikoz metabolizması çoğu vakada normale döner.
- Sonraki gebeliklerde tekrarlama riski yüksektir.
- Bu bireylerde ve bebeklerinde yaşam boyu Tip 2 DM gelişme riski artmıştır.

Tablo 1.3. Gestasyonel DM Tarama ve Teşhisi

İki aşamalı strateji:

1. Aşama

Bilinen diyabet tanısı olmayan kadınlarda 24–28. gebelik haftalarında; 50 g OGTT ile 1. saatte plazma glikoz ölçümü yapılır.

Bu test sırasında hastanın aç olması gerekmez

1. saat sonunda Plazma glikoz ölçümü 140-180 mg/dL arasında ise 100 g OGTT uygulamasına geçilmelidir.

Ölçülen plazma glikozu $>180 \text{ mg/dL}$ ise doğrudan gestasyonel diyabet tanısı konulabilir.

DIABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

2. Aşama

En az 8 saatlik gece açlığı sonrası sabah 100 g OGTT yapılmalıdır.

- ✓ Gestasyonel DM tanısı aşağıdaki plazma glikoz ölçümünden en az iki tanesi karşılanırsa konulur;
- ✓ Açlık ≥ 95 mg/dL
- ✓ 1. saat ≥ 180 mg/dL
- ✓ 2. saat ≥ 155 mg/dL
- ✓ 3. saat ≥ 140 mg/dL

Tek aşamalı strateji:

En az 8 saatlik gece açlığı sonrası sabah 75 g OGTT yapılmalıdır.

- ✓ Gestasyonel DM tanısı aşağıdaki plazma glikoz ölçümünden en az bir tanesi karşılanırsa konulur;
- ✓ Açlık ≥ 92 mg/dL
- ✓ 1. saat ≥ 180 mg/dL
- ✓ 2. saat ≥ 153 mg/dL

1.6. Tip 1 ve Tip 2 DMin Ayırıcı Tanısı

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

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

Her iki hastalıkta da prediyabetik sessiz bir dönem sonunda aşikâr klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Tip 2 diyabetik hastalarda ilk tanı sırasında kronik mikro veya makrovasküler komplikasyonlar görülebilirken, Tip 1 diyabetik hastalarda ise tanıdan yaklaşık 5 yıl sonra bu komplikasyonlar izlenebilmektedir. Tip 1 diyabetik hastalarda hastalığın gelişim süreci Tablo 1.4'te, bu hastaların ayırıcı tanısındaki başlıca özellikler ise Tablo 1.5'te özetlenmiştir.

ĐİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

Tablo 1.4. Tip 1 Diyabetin Gelişim Süreci

Tip 1 DMin doğal seyri (evreleme)			
	Evre 1	Evre 2	Evre 3
	Normoglisemi	Disglisemi	Hiperglisemi
	Pre-septomatik	Pre-septomatik	Semptomatik
Tanı Kriterleri	Adacık otoantikor pozitifliği (bir veya birden fazla)	Adacık otoantikor pozitifliği (bir veya birden fazla)	Adacık otoantikorları negatifleşebilir
	Bozulmuş açlık glikozu veya bozulmuş glikoz toleransı yok	Açlık plazma glikozu 100-125 mg/dL	Standart Diabetes Mellitus kriterlerini karşılar
		2. Saat plazma glikozu 140-199 mg/dL A1c %5,7-6,4	
Evre 1'de 5 yılda semptomatik Tip 1 DM riski yaklaşık %44 tür; Antikor sayısı ve titresi arttıkça Tip 1 DM riski artar, ≥ 2 otoantikor olanların %70'inde 10 yılda, %84'ünde 15 yılda Tip 1 DM gelişir.			

Tablo 1.5. Tip 1 ve Tip 2 DM Hastalarda Ayırıcı Tanı

Klinik Özellikler	Tip 1 DM	Tip 2 DM	MODY	LADA
Başlangıç yaşı	Genellikle ≤ 30 yaş	Genellikle ≥ 30 yaş	Genellikle ≤ 30 yaş	Genellikle ≥ 30 yaş
Başlangıç şekli	Genellikle akut, semptomatik	Yavaş, çoğunlukla asemptomatik	Yavaş, çoğunlukla asemptomatik	Yavaş progresyon, başlangıçta asemptomatik
Ketozis	Sıklıkla var	Sıklıkla yok	Genellikle yok	Nadiren DKA (yavaş beta hücre kaybı)
Başlangıç kilosu	Genellikle zayıf	Genellikle fazla kilolu/obez	Normal	Normal/hafif kilolu
Ailede diyabet yükü	Yok veya belirgin değil	Yoğun	Çok belirgin	Var
C-Peptid	$<0,6$ ng/ml	$>1,8$ ng/ml ilerleyen dönemde düşebilir	$>1,8$ ng/ml	0,6-1,8 (Düşük ancak var)

DIABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

Otoantikolar	Genellikle pozitif Anti GAD, IA2Ab, Anti ZnT8, IAA, ICA	Negatif	Negatif	Pozitif (En az bir otoantikör)
Diğer otoimmün hastalık birlikteliği	Var	Yok	Yok	Var
Kronik komplikasyonlar	Genellikle tanıdan 5 yıl sonra belirgin hale gelir.	Tanı anında komplikasyonlar bulunabilir.	Tanıdan sonra yıllar içinde.	Tanı anında komplikasyonlar bulunabilir.

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

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

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

C-peptid testi yemekten sonraki 5 saat içinde rastgele bir numune (eş zamanlı glikoz ile), sınıflandırma için klasik bir C-peptid stimülasyon testinin yerini alabilir. Sonuç $\geq 1,8$ ng/mL ise test koşullarının önemi yoktur.

DIABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

Sonuç $<1,8$ ng/mL ise ve eş zamanlı glikoz <72 'mg/dL ise veya hasta uzun süre açlıkta ise testin tekrarlanması düşünülmelidir. Hiperglisemik acil durumlar dışında çok düşük düzeyler ($<0,24$ ng/mL) için tekrar ölçüm genellikle gerekli değildir.

Hiperglisemik akut durumlarda glukotoksisiteye bağlı olarak C-peptid düzeyleri baskılanabilir. Bu nedenle hiperglisemik acil durum sonrası ilk 1–2 hafta içinde ölçülen C-peptid değerleri düşük bulunabilir ve bu dönemde ölçümün tekrarlanması önerilir.

Eksojen insülin tedavisi alan bireylerde, insülin bağımlılığının değerlendirilme amacıyla C-peptid ölçümü insülin etkisi altında yapılmamalıdır.

Tip 2 DM, uzun prelinik dönemle seyreden, sıklıkla metabolik sendrom bulgularıyla ilişkili ve genellikle BKİ ≥ 25 kg/m² olan bireylerde görülen bir diyabet tipidir. Daha az ayırt edici özellikler arasında etnik köken farklılıkları, aile öyküsü, yavaş ve sinsi başlangıç ve otoimmün hastalık öyküsünün olmaması yer alır.

Çoklu otoantikör testleri negatif olan bireylerde monogenik ve mitokondriyal diyabetes mellitus açısından genetik değerlendirme önerilmektedir.

Yaşlı bireylerde akut başlangıçlı hiperglisemi varlığında pankreas kanseri olasılığı akılda tutulmalıdır.

İnsülin tedavisi almayan ve Tip 1 DM olasılığı düşünülen bireylerde, akut hiperglisemi gelişme riski nedeniyle insülin tedavisi hızla başlanmalı ve hasta yakından izlenmelidir.

Yemek sonrası 5 saat içinde ölçülen C-peptid düzeyleri 0,6–1,8 ng/mL aralığında ise Tip 1 DM veya MODY ile uyumlu olabilir. Ancak bu değerler, insülin tedavisi alan Tip 2 DMli bireylerde, özellikle düşük veya normal BKİ varlığında ya da uzun hastalık süresinde de görülebilir.

Tip 1 DM tanısının bulunması, Tip 2 DMle ilişkili özelliklerin (insülin direnci, obezite ve diğer metabolik anormallikler) eşlik etmesini dışlamaz. Klinik pratikte daha kesin fenotipik sınıflamalar geliştirilene kadar, bu tür bireylerin her iki diyabet tipinin özelliklerini taşıyan bir alt grup olarak değerlendirilmesi uygun olabilir.

Bu hastalarda glisemik kontrolün iyileştirilmesine ek olarak kilo kontrolü ve kardiyometabolik riskin azaltılması amacıyla, seçilmiş

DIABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

olgularda GLP-1 reseptör agonistleri ve dikkatli hasta seçimi ile SGLT2 inhibitörleri yakın klinik izlem altında değerlendirilebilir.

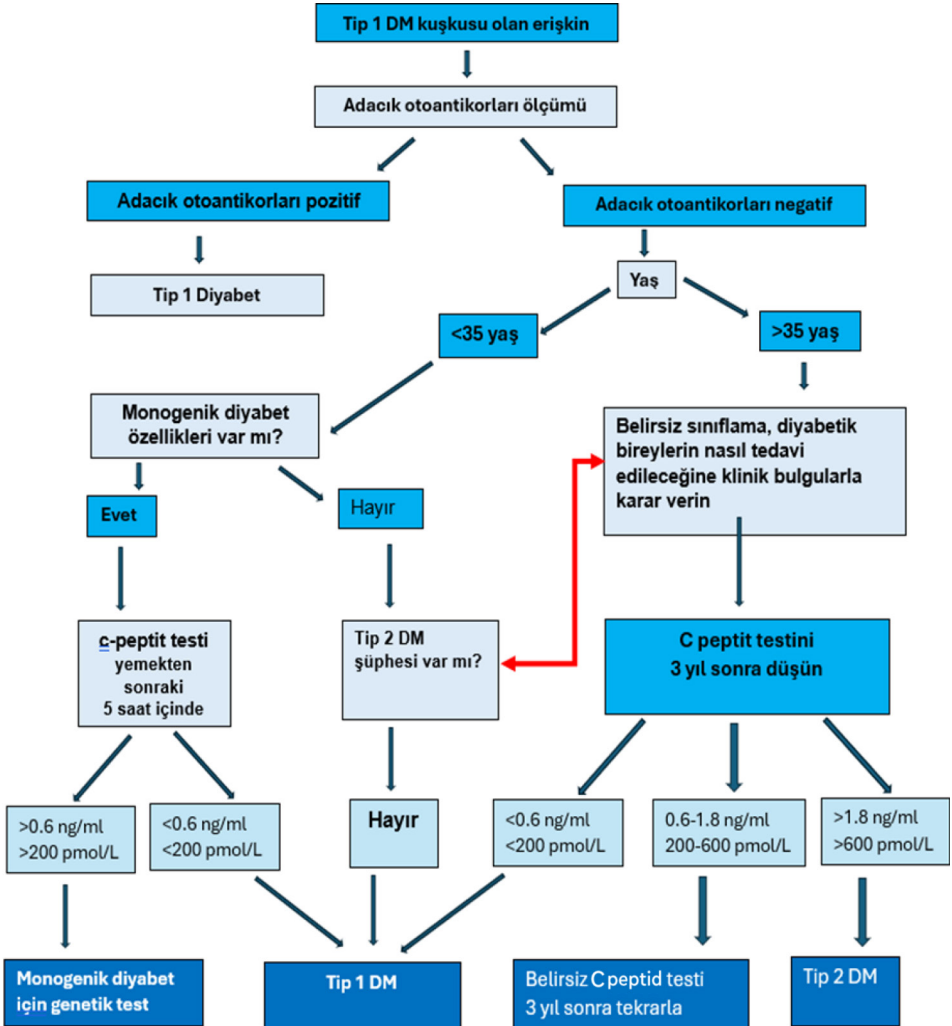
Tablo 1.6. Monogenik Diyabetin Sık Görülen Tipleri ve Klinik Özellikleri

Gen	Kalıtım Şekli	Klinik Özellikler
GCK (MODY2)	OD	<p>GCK-MODY</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glikoz ile uyarılan insülin salgısı için daha yüksek bir glikoz eşiği nedeniyle sabit, progresif olmayan açlık kan glikozu yükselmesi; • Genellikle tedavi gerektirmez • Mikrovasküler komplikasyonları nadir • OGTT'de 2 saatlik plazma glikozu seviyesinde artış <54 mg/dL
HNF1A (MODY3)	OD	<p>HNF1A-MODY</p> <ul style="list-style-type: none"> • En sık görülen tip • Adölesan veya genç yetişkinlerde ortaya çıkan progresif insülin salgılama bozukluğu • Glikozüri için düşük renal eşik • OGTT'de 2 saatlik plazma glikozu seviyesinde artış >90 mg/dL • Düşük hs-CRP • Sülfonilüre'lere duyarlı
HNF4A (MODY1)	OD	<p>HNF4A-MODY</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adölesan veya genç yetişkinlikte ortaya çıkan Progresif insülin salgılama bozukluğu • Büyük doğum ağırlığı (makrozomi) ve • Geçici yenidoğan hipoglisemisi görülebilir • Sülfonilüreye duyarlı
HNF1B (MODY5)	OD	<p>HNF1B-MODY</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gelişimsel renal hastalık (genellikle kistik) • Genitoüriner anormallikler • Pankreas atrofisi • Hiperürisemi, gut

DIABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

Monogenik diyabet hangi hastalarda araştırılmalıdır?

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



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

1.7. Diyabette Normoglisemi Dışı Hedefler

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

Kan Basıncı Kontrolü

Hedef kan basıncı (KB) genel olarak 140/90 mmHg'nın altıdır.

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

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

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

Lipid Profili

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

Hedef lipidi düzeyleri, diyabetin süresi ve eşlik eden ASKVH risk faktörleri

ĐİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

(ileri yaş, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı Evre ≥ 3 , sigara, ailede erken aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü varlığı, erkekte <55 yaş, kadında <65 yaş, düşük HDL-K veya yüksek non-HDL-K) göz önünde bulundurulur olarak belirlenir.

Diyabette Hiperlipidemi Risk Kategorileri ve Hedef Lipid Düzeyleri

Yüksek risk (10 yıllık risk $<10\%$)	Diyabet süresi <10 yıl <2 ASKVH risk faktörü Hedef organ hasarı yok	Hedef LDL-K <100 mg/dL non-HDL-K <130 mg/dL
Çok yüksek risk (10 yıllık risk $10\%-20\%$)	Diyabet süresi >10 yıl ≥ 2 ASKVH risk faktörü Hedef organ hasarı yok	Hedef LDL-K <70 mg/dL non-HDL-K <100 mg/dL
İleri derecede yüksek risk (10 yıllık risk $>20\%$)	Diyabet ve ASKVH varlığı veya hedef organ hasarı (sol ventrikül sistolik veya diyastolik disfonksiyonu, GFR <45 ml/dk/1.73 m ² , ABİ $<0,9$)	Hedef LDL-K <55 mg/dL non-HDL-K <90 mg/dL

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

Diyabette Kişiselleştirilmiş Yaşam Tarzı Hedefleri

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

Diyabet tedavisinde çeşitli beslenme modelleri üzerinde durulmuş ve etkinliklerini karşılaştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Özellikle Akdeniz beslenme modeli ve DASH beslenme modelinin olumlu metabolik etkilerinin olduğu bildirilmekte ve önerilmektedir. Ancak beslenme

DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

tedavisi kanıta dayalı beslenme modelleri önerilerine göre bireye özgüdür. Kişinin beslenme alışkanlıkları, sağlıklı besine ulaşabilme imkanı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin Tip 1 diyabeti olan bireylerde beslenme hastanın insülin tedavisi ve fiziksel aktivitesine göre planlanmalıdır. Tip 2 diyabeti olan bireylerde ise kan glikozu kontrolünün yanında kan basıncı ve lipid parametrelerinde de iyileşme sağlayacak doymuş ve trans yağlardan kısıtlı, sodyum alımının azaltıldığı bir beslenme modeli oluşturulmalıdır. Karbonhidrat alımı, günlük enerji gereksiniminin %45-55'i, yağ alımı ise günlük enerji gereksiniminin %30'u olarak hesaplanır. Diyabeti olan bireylerde doymuş yağ alımı, günlük toplam enerji ihtiyacının %7'sini aşmamalıdır.

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

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

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

ĐİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

de yapılmalıdır. Tedavisiz proliferatif retinopatisi olan, ayak ülserleri olan, otonom nöropati, ortostatik hipotansiyonu olan, kontrolsüz hipertansiyonu, ketonemisi olan, hipoglisemi veya hiperglisemisi (>250 mg/dL) olan hastalarda aktif egzersiz uygun olmayacaktır.

1.8. Diyabet Takibinde HbA1c'nin Önemi

- Ölçümden önceki yaklaşık 2-3 aylık ortalama glisemik düzeyi yansıtır.
- Ölçüm için açlık gerekmez.
- Glisemik değişkenlik veya hipoglisemi ile ilgili yeterli bilgi vermez.
- Yılda en az 2-4 kez kontrol edilmelidir. Glisemik hedeflere ulaşmış ve hedefte devam eden bireylerde yılda 2 kez, glisemik düzeyleri stabil olmayan, yoğun tedavi planı olan veya hedef glisemik değerlere ulaşamamış olan bireylerde ise 3 ayda bir kontrol edilmelidir.
- Hemogloblin veya eritrositleri etkileyen faktörler HbA1c düzeyini de etkileyebilir. Eritrosit ömrünü azaltan durumlarda; hemolitik anemi ve diğer anemiler, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, son dönem böbrek yetmezliği, gebelik, son 2-3 ay içinde yapılmış kan transfüzyonu, eritropoezi etkileyen ilaç kullanımı, akut kan kaybı, hemogloblinopatiler, oral C ve E vitamini alımı gibi durumlarda A1c ölçümü yanlış sonuç verebilir.

HbA1c Değerine Göre Ortalama Tahmini Plazma Glukozu (PG)

"InternationalA1c-DerivedAverage Glucose (ADAG) Study" çalışmasından elde edilmiş olan HbA1c düzeylerinin tahmini ortalama glikoz düzeyi eşdeğerlerinin olduğu tablo ve bu değerlerin hesaplanabileceği formül aşağıda gösterilmiştir.

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

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

1.9. Uzaktan Glisemik Takip

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

Ölçümler üç öğünü yansıtacak şekilde açlık, tokluk, gerektiğinde yatmadan önce ve özel durumlarda sabaha karşı glikoz değerlerini yansıtacak şekilde planlanmalıdır. Ayrıca egzersiz öncesi, egzersiz sonrası ve sonrasında, hipoglisemi şüphesi olduğunda, hipoglisemi tedavi edilirken normoglisemi sağlanana kadar ve hiperglisemiden şüphe edildiğinde kan glikoz ölçümü yapılmalıdır. Evde parmak ucu kan glikozu ölçümleri, öğünlere, fiziksel aktiviteye, ilaç değişimlerine ve insülin dozlarına glikoz yanıtlarını göstermesi açısından yararlıdır.

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

- Tip 1 DM, İnsülin pompası kullanan diyabetliler, çoklu doz insülin kullanan tip 2 DM'lilere ve gebelere ≥ 3 kez/gün olmak üzere, tercihen öğünlerden önce ve sonra, yatmadan önce, gece sabaha karşı kan glikoz takibi yapılması önerilir.
- Bazal insülin ve/veya insülin dışı tedavi alan tip 2 DM'lilerde bireyin özelliklerine göre kan glikozu ölçüm sıklığı belirlenir. Bazal insülin kullananlarda nispeten daha sık olarak açlık kan glikozu ölçümleri önerilebilir. Ayrıca ilaç ve yaşam tarzı değişikliği yapıldığında ve araya giren hastalıklar sırasında olabilecek glisemik değişiklikleri izlemek amacıyla açlık ve/veya tokluk (ilk lokmadan sonraki 2. saat) kan glikozu takibi yapılmalıdır.
- Gestasyonel diyabette glikoz ölçümleri açlık ve öğünlerden 1 saat sonra (ilk lokmadan sonraki 1. saat) yapılmalıdır.
- Akut hastalık durumlarında 4-6 saatte bir kan glikoz takibi yapılmalıdır.
- SGİ sistemleri kullanılırken hipoglisemi veya hiperglisemi durumunda parmak ucu kan glikozu ölçümünden destek alınmalıdır.
- Hastanın glikoz ölçüm becerileri, elde edilen sonuçlarının yorumlanması ve pratiğe yansıtılması eğitimi yılda bir kez yenilenmelidir.

DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

- Hedefte geçirilen süre (HGS), SGİ sistemi ile belirlenen PG düzeylerinin istenen düzey aralığında (70-180 mg/dL) olduğu sürenin oranı olup glisemik durumun değerlendirilmesinde kullanılan çok değerli bir parametredir ve HbA1c düzeyi ile güçlü korelasyon göstermektedir. Hedef altındaki süre (HAS) ve hedef üzerindeki süre (HÜS) parametreleri de insülin doz ayarının yapılması ve tedavi modifikasyonu için çok yararlıdır.

Sürekli Glikoz İzlemi (sensör): SGİ, Hedefte Geçirilen Süre: HGS, Hedef Üzerindeki Süre: HÜS, Hedef Altındaki Süre: HAS.

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

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

Glukometre ile Kan Glikoz Ölçümünde Sonucu Etkileyebilecek Durumlar

1. Anemi (yalancı artış) ve polisitemi (yalancı düşüklük),
2. Hipotansiyon, hipoksi, hipertrigliseridemi ve paraproteinemiler (yalancı düşüklük),
3. Çok yüksek (>500 mg/dL) ve düşük (<70 mg/dL) kan glikozu,
4. İlaçlar: asetaminofen, askorbik asit, dopamin (yalancı düşüklük ya da yüksek), galaktoz, maltoz, ksiloz, İSO dekstrin (yalancı yükseklik),
5. Ortam ısısındaki değişimler, nem, yüksek rakım,
6. Glikoz ölçüm çubuklarının kullanım sürelerinin geçmesi,
7. Cihazın doğru kullanılmaması,

DIABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

8. Farklı glukometreler arasındaki değişkenlikler olabilir,
9. Standart olmayan glukometrelerin kullanımı doğru şeker ölçümünü vermeyebilir.

1.10. Diğer Tanı Testleri

C-Peptid Düzeyi

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

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

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

- C-peptid birim dönüşümleri: 1 nmol/L = 3 ng/mL. Sağlıklı bireylerde açlık C-peptid plazma düzeyi 0,9-1,8 ng/ml (0,3-0,6 nmol/L), postprandiyal artış 3-9 ng/mL (1-3 nmol/L), aşırı kilolu bireylerde daha yüksek seviyelerde görülür.
- Diyabetik bir hastada genel olarak açlık C-peptid <0,6 ng/ml ise yetersiz, 0,6-1,8 ng/mL arası sınırdadır, >1,8 ng/mL normal kabul edilebilir.
- Glikoz, β hücrelerinin önemli bir uyarıcısıdır, beta hücre fonksiyonunu değerlendirirken glikoza göre ayarlanmalıdır. Yemek sonrası C-peptid/glikoz β hücre fonksiyonel kapasitesini gösterir. Tip 2 DM'lilerde insülin tedavisinin yararlı bir öngörücüsü olduğu bildirilmiştir. İnsülinle tedavi edilen hastalarda açlık C-peptid ile stimülasyon sonrası C-peptid düzeyleri arasında iyi bir korelasyon vardır.

Adacık otoantikoları (Anti-Adacık Otoantikoları)

Anti-glutamik asit dekarboksilaz (Anti-GAD65), adacık hücre antikoru (ICA), insülin otoantikoru (İAA), tirozin fosfataz benzer protein IA-2 otoantikoları (IA-2A), çinko taşıyıcı 8 antikolarından (ZnT8A) oluşur. Tip 1A diyabet tanısında, LADA veya MODY ayrıcı tanısı gibi diyabet formlarını ayırmak için kullanılır. Akut başlangıçlı Tip 1 DM'li hastalarda İAA, Anti-GAD65, IA-2A ve ZnT8A prevalansı sırasıyla %58, %80, %66 ve %63 olarak bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda anti-adacık otoantikolarının klinik faydası Tip 1A diyabeti diğer diyabet tiplerinden ayırt etmektir. Ayrıca Tip 1 DM'nin başlangıcını tahmin etmek için de kullanılırlar. Tahmin için pozitif otoantikör sayısı, spesifik pozitif otoantikörlerden daha önemlidir. Anti-adacık otoantikolarının seviyesi hastalık süresiyle azaldığı ve negatifleşebildiği için, doğru tanı için Tip 1 DM'nin başlangıcında erken ölçülmeleri esastır.

Fruktozamin

Plazmadaki glikozillenmiş albümini gösterir. Önceki 1-3 haftalık glikoz kontrolünü yansıtır. Standardizasyonu yeterli değildir. Plazma albümin seviyesinin normal olduğu durumlarda kullanılabilir. Sağlıklı bireylerde 151-300 µmol/L'dir. Gebelikte kısa süreli glikoz kontrolünü değerlendirmek için ve HbA1c'nin kullanımının kısıtlı olduğu durumlarda kullanılır. Karaciğer ve böbrek hastalıkları düzeyini etkileyebilir.

Serum albümini toplam serum proteinlerinin %60-70'ini oluşturur. "Fruktozamin" terimi, glikozlanmış lipoproteinler ve glikozlanmış globulinler de dahil dolaşımdaki tüm proteinlerin toplam konsantrasyonunu ifade eder. Ancak serum proteinlerinin en yüksek oranda bulunanı albümin olduğu için, fruktozamin ağırlıklı olarak glukolize albümininin bir ölçüsüdür.

1.11. Prediyabet ve Diyabetin Önlenmesi**Prediyabeti Önleme**

Prediyabet, glikoz ve HbA1c değerleri diyabet kriterlerini karşılamamakla birlikte anormal karbohidrat metabolizmasının sonucu olarak normoglisemi ve diyabet arasında yükselmiş glikoz düzeyini (disglisemi) tanımlayan bir terim olarak kullanılmaktadır. Gebe olmayan bireylerde prediyabet tanısı Tablo1'deki kriterlere göre konmaktadır. 2021 Uluslararası Diyabet Federasyonunun verilerine göre, erişkinlerin %10,6'sı veya 541 milyon kişide BGT, %6,2 veya 319 milyon erişkinde BAG olduğu tahmin edilmiştir.

DIABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

Tablo 1.7.

Bozulmuş Açlık Glikozu (BAG)	100-125 mg/dL
Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT) 75 g ile OGTT'de ikinci saat glikozu	140-199 mg/dL
HbA1c	%5,7-6,4

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

Tablo 1.8. Kriterlere Uygun Vakaların Taranması

<p>1. Aşırı kilolu veya obez olup (BKİ ≥ 25 kg/m² veya Asya ırkında ≥ 23 kg/m²) aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazla risk faktörü mevcut ise ölçüm yapılması düşünülmelidir.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1. derece akrabada diyabet varlığı - Yüksek riske sahip ırk, etnisite (Afro-Amerikan, Latin, Asyalı Amerikan, Yerli Amerikalı) - KVH, Hipertansiyon öyküsü ($\geq 130/80$ mmHg veya hipertansiyon tedavisi alma) - HDL-kolesterol < 35 mg/dL, trigliserit > 250 mg/dL olanlar - Polikistik over sendromlu (PKOS) bireyler - Fiziksel olarak hareketsizlik - İnsülin direnci ile ilişkili diğer durumlar (ciddi obezite, akantozis nigrikans, metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı)
<p>2. Prediyabetli bireyler (HbA1C \geq %5,7, BGT veya BAG) her yıl ölçüm yapılmalıdır.</p>
<p>3. Gestasyonel diabetes mellitus'lu bireyler her 1-3 yılda bir test edilmelidir.</p>
<p>4. Diğer tüm bireylerde 35 yaş üzerinde ölçüm yapılmalıdır.</p>
<p>5. Sonuçlar normal ise ölçümler en az 3 yıl ara ile tekrarlanmalıdır, başlangıçtaki sonuç ve risk durumuna göre daha sık ölçüm düşünülebilir.</p>
<p>6. Diğer yüksek risk grupları (HIV'li bireyler, glukokortikoid, statin, 2. nesil antipsikotikler, tiazid diüretikler gibi yüksek riskli ilaçlara maruz kalma, periodontal hastalık, pankreatit öyküsü) yakın takip edilmelidir.</p>

DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

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

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

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da yapılan ve sonuçları 2003 yılında yayınlanan, kilolu veya obez, BAG ya da BGT'li bireyleri kapsayan, Diabetes Prevention Program (DPP) çalışmasında diyabet riskinin yoğun yaşam değişiklikleri ile %58, buna karşılık metformin ile %31 oranında azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmaların daha sonra yayımlanan uzun dönem izlem raporlarında koruyucu etkinin yıllar sonra bile devam ettiği gösterilmiştir. Yüksek riskli kişilerde (BAG + BGT ile aşağıdakilerden birisi varsa; HbA1c

>6 , hipertansiyon, trigliserit yüksekliği, düşük HDL-K ve birinci derece akrabalarda DM olması, gestasyonel diyabet öyküsü), obez ve

DIABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

60 yaşın altında ise başlangıçta yaşam biçimi değişikliklerine ek olarak metformin tedavisi başlanabilir.

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

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

DIYABETİ ÖNLEME

Tip 1 ve Tip 2 diyabet, klinik tablo ve hastalık ilerleyişinin önemli ölçüde farklılık gösterebildiği heterojen hastalıklardır. Tüm diyabet tiplerinde,

DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

β -hücre kaybı sonucu gelişen hiperglisemi, kronik komplikasyonların gelişmesine zemin hazırlamakta, yaşam süresi ve kalitesini olumsuz etkilemektedir.

TİP 1 DİYABET ÖNLEME

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

Yaşam Tarzı Değişikliği

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

Farmakolojik Tedaviler

Teplizumab, CD3'e yönelik hümanize monoklonal bir antikordur. Tip 1 diyabetli kişilerin akrabalarında yapılan tek bir çalışmanın sonuçlarına dayanarak, Evre 2 Tip 1 diyabetli 8 yaş ve üzeri kişilerde Evre 3 Tip 1 diyabetin başlangıcını geciktirmek için onaylanmıştır. Bu çalışmada

DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

Teplizumab, plasebo ile karşılaştırılmıştır. Evre 3 Tip 1 diyabet tanısına kadar geçen medyan süre Teplizumab grubunda 48,4 ay, plasebo grubunda ise 24,4 ay olmuştur. Teplizumab alan 19 (%43) katılımcıya ve plasebo alan 23 (%72) katılımcıya Tip 1 diyabet tanısı konmuştur.

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

TİP2 DİYABET ÖNLEME

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

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

Diyabetin önlenmesinin hedefleri şunlardır:

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

≥35 yaş yetişkin, riskli bireylerin HbA_{1c} veya açlık plazma glikozu ile taranması önerilmektedir. Gebelik diyabeti öyküsü, vücut kitle indeksi (VKİ) ≥25 kg/m² olan ve diyabet için bir veya daha fazla ek risk faktörüne sahip her yaştaki yetişkinlerin taranması önerilmiştir.

Ek Risk Faktörleri

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

DIABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

- Kardiyovasküler hastalık öyküsü
- Polikistik over sendromu

Özellikle, 75 g OGTT ile bozulmuş glikoz tolerans olarak ifade edilen

2. saat glikoz değerleri 140-199 'mg/dL arasında olanlar, açlık plazma glikozu 100-125 'mg/dL arasında olanlar ve HbA1c %5,7-6,4 arasında olanlar diyabet açısından yüksek risk altındadır.

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

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

Beslenme

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

Fiziksel Aktivite

Haftada 150 dakika tempolu yürüyüş gibi orta yoğunlukta fiziksel aktivitenin prediyabet hastalarında faydalı olduğu, orta yoğunlukta

DIABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

fiziksel aktivitenin çocuklarda ve genç yetişkinlerde insülin duyarlılığını artırdığı ve abdominal yağlanmayı azalttığı gösterilmiştir. Aerobik aktiviteye ek olarak, diyabeti önlemek için tasarlanmış bir fiziksel aktivite planı direnç antrenmanını da içerebilir. Yemek sonrası glikoz seviyelerini düşürdüğü için uzun süreli hareketsizlik süresinin kırılması da teşvik edilebilir. Fiziksel aktivitenin etkileri gestasyonel diabetes mellitus'un (GDM) önlenmesine kadar uzanıyor gibi görünmektedir.

Uyku

Hiperglisemi yönetimine ilişkin en son ADA-EASD uzlaşısı raporu, uykuyu prediyabet ve Tip 2 diyabetin yönetiminde merkezi bir bileşen olarak vurgulamakta ve ilk kez diğer yaşam tarzı davranışlarıyla (örneğin, fiziksel aktivite ve beslenme) aynı seviyeye yerleştirmektedir. Uyku, üç temel yapı kullanılarak karakterize edilebilir: miktar, kalite ve zamanlama (yani kronotip). Uyku süresi ile Tip 2 diyabet insidansı arasında U şeklinde bir ilişki olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır, nadir tipik olarak günde 7 saatte, kısa (tipik olarak <6 saat olarak tanımlanır) ve uzun (tipik olarak

>9 saat olarak tanımlanır) uyku süresi, prediyabetten ilerlemede dahil olmak üzere Tip 2 diyabet riskinde %50'ye varan bir artışa sahiptir. Uyku kalitesi son zamanlarda "bireyin uyku deneyiminin tüm yönleriyle ilgili kendini tatmin etmesi" olarak tanımlanmaktadır. Kötü uyku kalitesi, bir meta-analizde Tip 2 diyabet geliştirme riskinin %40-84 artmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Sigara

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

Farmakolojik Tedaviler

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

Metformin

Diabetes Prevansiyon Program, çalışmasında prediyabetli hastalarda diyabetin önlenmesinde yaşam tarzı değişikliklerine göre daha az etkili bulunmasına rağmen Metformin diyabet progresyonunu plaseboya göre anlamlı olarak azaltmıştır. Özellikle gestasyonel diyabet öyküsü

DİABETES MELLİTUS TANI, SINIFLAMA ve İZLEM KRİTERLERİ

olanlarda, genç ve obezlerde daha etkili bulunmuştur. Metformin tedavisi alanların B12 eksikliği açısından yakın takip edilmesi ve gerekirse replase edilmesi önerilmiştir.

Metforminin özellikle tercih edilmesi gereken gruplar: BKİ ≥ 35 kg/m², yaş ≤ 60 , yüksek plazma açlık glikozu (≥ 110 mg/dL) ve yüksek HbA1c ($\geq 6,0$) ve gestasyonel diyabet öyküsü olan hastalardır.

Öneriler

- Teplizumab aşıkâr Tip 1 diyabetin önlenmesinde/geciktirilmesinde umut verici tedavi olarak görülmektedir.
- Tip 2 diyabetin önlenmesinde yaşam tarzı değişikliği temel müdahaledir.
- Yaşam tarzı değişikliğine uyum göstermeyen hastalarda Metformin ilk tercihtir.
- Metformin özellikle; BKİ ≥ 35 kg/m², yaş ≤ 60 , yüksek plazma açlık glikozu (≥ 110 mg/dL), yüksek HbA1c ($\geq 6,0$) ve gestasyonel diyabet öyküsü olan hastalarda etkili bulunmuştur.

**TIP 1
DİYABET
TEDAVİSİ**

İN
DÜ
BÖ
B
2

TİP 1 DİYABET TEDAVİSİ

2.1. Tip 1 DM Takip ve hedefler

• HbA1c:

Genel hedef: $<7,0$ (53 mmol/mol)

Çocuklar, yaşlılar, gebeler veya hipoglisemi riski yüksek bireylerde bireyselleştirilmiş hedefler belirlenebilir.

HbA1c Ölçüm sıklığı

Stabil hastalarda 3-6 ayda bir

Tedavi değişikliği veya yetersiz kontrol durumunda 3 ayda bir

• Sürekli Glikoz Monitörizasyonunda (CGM) hedefte geçen süre (HGS):

HGS bireyin hedeflenen glikoz aralığında geçirdiği zamanın oranı ve süresidir. Tip 1 diyabette >70 olarak hedeflenmektedir

• Kapiller kan glikozu ölçümü:

Günlük 4-6 kez kan glikozu ölçümü önerilir.

Kan glikozu hedefleri:

Açlık: 80-130 mg/dL

Tokluk (yemeğin ilk lokmasından 1-2 saat): <180 mg/dL

• Hipoglisemi

Bilinci yerinde olan ve glikoz seviyesi <70 mg/dL olan bireyler için 15 g hızlı emilen karbonhidrat (örneğin meyve suyu, glikoz tableti) alınmalıdır.

15 dk sonra tekrar ölçüm yapılmalı, gerekirse tekrar karbonhidrat alınmalıdır.

Hipoglisemi atakları sorgulanmalı, kökenleri tespit edilmelidir.

Hipoglisemiye fark edememe durumu sorgulanmalıdır.

Evde enjeksiyona hazır glukagon varlığı sorgulanmalıdır.

Aile, bakıcılar, okul personeli ve bu bireylere destek sağlayan diğer kişiler, glukagonun yerini bilmeli ve nasıl uygulanacağı konusunda eğitilmelidir

• Hiperglisemi

Kan glikozu >250 mg/dL ise bolus insülin dozu ayarlanmalı, sıvı alımı artırılmalıdır.

Diyabetik Ketoasidoz (DKA) Riski: ketojenik semptomlar (kusma, karın ağrısı) olan hastalarda idrarda veya kanda keton ölçümü yapılmalıdır.

• Kan Basıncı (Tansiyon) Takibi

Hedef: <130/80 mmHg

Ölçüm sıklığı: her muayenede

• Lipid Profili

40 yaş altında bireyselleştirilmiş değerlendirme

40 yaş üstü veya ek risk faktörleri varsa statin tedavisi önerilebilir.

Ölçüm sıklığı: Yılda bir

• Böbrek Fonksiyonları (Diyabetik Nefropati Tarama)

Yılda bir albümin/kreatinin oranı (ACR) ve eGFR ölçümü,

ACR \geq 30 mg/g olan hastalarda ACE inhibitörü veya ARB tedavisi düşünülmeli.

Diyabetik Retinopati Takibi

• Göz Dibi Muayenesi (Retinal Tarama)

Tanıdan 5 yıl sonra başlanır.

Yılda bir dilate fundus muayenesi veya retinal fotoğraflama önerilir.

Hafif retinopati varsa takip süresi uzatılabilir.

• Diyabetik Nöropati ve Ayak Muayenesi

Periferik ve Otonom Nöropati Değerlendirmesi

Yılda bir ayak muayenesi

Otonom nöropati kontrolü

• Aşı Takvimi

İlgili bölüme bakınız

2.2. Tip 1 DM Tedavi

2.2.1 Eğitim: Diyabet tedavisinin temelini oluşturur. Diyabetlilere ve aile bireylerine diyabet eğitimi verilmelidir. Eğitimde hastaya beslenmesinde neyi ne zaman yiyeceği, hipoglisemi belirtileri ve tedavisini, hipoglisemi veya hiperglisemi korkusuna bağlı anksiyete ile baş etmeyi, egzersiz esnasında ve sonrasında yapması gerekenleri, ayak bakımını, araya giren hastalıklar ve özel durumlarda diyabetini nasıl regüle edebileceği, ne zaman sağlık ekibi ile iletişim kurması gerektiği, reproduktif yaşlardaki kadınlara kontrasepsiyon yöntemlerini uygulamayı ve gebelikte glisemik kontrolün önemi anlatılmadır.

TİP 1 DİYABET TEDAVİSİ

2.2.2 Beslenme ve Fiziksel Aktivite

Karbonhidrat sayımı eğitimi önerilir. Kan glikozu nin daha dengeli seyretmesi için lif tüketimi önerilir. Düşük glisemik indeksli besinler kan glikozu nin ani yükselmesini engeller.

Haftada 150 dk orta-ağır egzersiz önerilir.

Hipoglisemi riski açısından egzersiz öncesi ve sonrası kan glikozu takibi yapılmalıdır.

Egzersiz öncesi kan glikozu <100 mg/dL altında ise ek karbonhidrat alınmalıdır

Psikososyal Değerlendirme

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

2.2.3 İnsülin Tedavisi

Bazal İnsülinler

Vücudun bazal metabolik insülin gereksinimi karşılar, hepatik glikoz üretimini baskılar. Açlıkta, öğün aralarında ve gece, plazma glikozunu kontrol eder. Günlük insülin ihtiyacının yaklaşık %50'sini karşılar.

Tablo 1. Bazal insülinler: Etki başlangıçları, Tepe Etkileri ve Etki Süreleri

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

*Ülkemizde %30 insülin aspart ve %70 Degludek insülin koformülasyonu mevcuttur.

**NPH: Nötral protamin Hagedorn

• İdeal bir bazal insülin

- √ Fizyolojik bazal insülin salgısını taklit etmeli,
- √ Tepesiz bir profil sergilemeli,

- √ Tekrarlanabilir ve öngörülebilir etkisi olmalı,
- √ Özellikle daha az nokturnal hipoglisemiye neden olmalı,
- √ Kolay doz titrasyonu yapılabilirmeli,
- √ Doz uygulama zamanı esnekliğine sahip olmalıdır.

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

Bazal insülin dozu gece boyunca ve sabah açlık kan glikoz düzeyine göre titre edilir. Bazal insülin ihtiyacının yüksek olduğu durumlarda veya oynak Tip 1 DM'de bazal insülin günde iki kez uygulanabilir.

• Bolus İnsülinler

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

Tablo 2. Bolus İnsülinler: Etki başlangıçları, Tepe Etkileri ve Etki Süreleri

	Etki Başlangıcı	Tepe Etki	Etki Süresi
Çok Hızlı Etkili			
Çok Hızlı Etkili Aspart*	16-20 dakika	1.5-2 saat	5 saat
Çok Hızlı Etkili Lispro*	20 dakika	2-3 saat	5 saat
İnhaler insulin*	12-15 dk	35-45 dk	2-3 saat
Hızlı Etkili			
Aspart	15 dakika	1-3 saat	3-5 saat
Lispro	15-30 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
Glulisin	15-30 dakika	30-60 dakika	4 saat
Kısa Etkili			

TİP 1 DİYABET TEDAVİSİ

Regüler İnsan İnsülini	30-60 dakika	2-4 saat	5-8 saat
------------------------	--------------	----------	----------

*Ülkemizde ruhsatlı değildir veya satışa sunulmamaktadır.

• Bifazik İnsülinler

Günde 1-3 doz uygulanabilen orta/uzun + hızlı/kısa etkili karışım insülinlerdir. İnsülin degludec/aspart kombinasyonunun günde 1-2 kez kullanımı uygundur

Tablo 3. Bifazik İnsülinler: Etki Başlangıçları, Tepe Etkileri ve Etki Süreleri

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

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

*Diğer dual insülinlerden farklı olarak içeriğindeki bazal insülinin etki süresi daha uzundur, iki ayrı insülin preparatının karışımını içermektedir

• Tip 1 DM'de İnsülin Tedavisinin Planlanması

Doz hesaplanması: Metabolik olarak stabil erişkin Tip 1 DM'de başlangıç dozu 0.5 Ü/kg, Diyabetik ketoasidoz ile başvuran hastalarda veya genç erişkinlerde 0.2-0.6 Ü/kg; menstrüel dönem, puberte dönemi ve ciddi/kritik hastalıkta doz ihtiyacı daha yüksek olabilir. Total insülin dozunun yaklaşık yarısı bazal yarısı bolus insülin olarak verilebilir.

• İnsülin tedavi protokolleri:

Çoğu hastada bazal-bolus (çoklu doz) insülin enjeksiyonları veya sürekli cilt altı insülin infüzyonu (SCİİ; insülin pompası) ile yoğun insülin tedavisi uygulanması gerekir. Meta-analizler, çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi ile cilt altı insülin infüzyonu ile yapılan insülin pompa tedavisi arasında glisemik kontrol ve ciddi hipoglisemiler açısından, pompa lehine minimal bir fark olduğunu göstermektedir.

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

Tip 1 DM'de bazal bolus insülin tedavisi tercih edilmelidir. Bazal insülinler açlık; bolus insülinler tokluk kan glikozunu kontrol eder.

Bazal insülin tedavisi için NPH, uzun etkili insülin analogları (insülin glarjin, insülin detemir) ve çok uzun etkili insülin analogları (insülin glarjin U300 ve insülin degludek) kullanılır. Bazal insülin dozu açlık kan glikozu ne göre her seferinde %10 artışlar ile ayarlanır ve sonraki değişiklik için genellikle 3 gün beklenir. Hipoglisemi riski varsa insülin doz değişimleri daha sık yapılabilir. Bazal insülinler sabah ya da akşam uygulanabilir.

Bolus insülin tedavisi için regüler insülin, hızlı etkili analog insülinler (aspart, lispro ve glulisin) kullanılır. Hızlı etkili analog insülinler öğünlerden 10-15 dakika önce veya yemekten hemen sonra yapılabilir ancak regüler insülinin öğünlerden 30 dakika önce uygulanması önerilir. Bazı hastalarda da mide boşalma zamanına, öğün öncesi kan glikozu düzeyine göre değişir. Öğün sonrası kan glikozu yüksekliği durumunda ilave doz yerine ertesi gün planlı doz artışı yapılması daha uygundur. Bir öğünde bolus insülin doz değişimi genellikle 2-4 ünitenin üstünde olmamalıdır. Özel durumlarda akut hiperglisemi vb. gereken değişiklikler yapılabilir.

Sürekli cilt altı insülin infüzyonu tedavisi: İnsülin pompası veya ileri kapalı döngü sistemleri (Hybrid Closed Loop) önerilir. CGM kullanımı glisemik kontrolü artırabilir.

Karbonhidrat sayımı ve insülin düzeltme faktörü: Bolus insülin dozları öğünün içerdiği karbonhidrat miktarına, fiziksel aktivite durumuna ve kan glikoz düzeyine göre ayarlanmalıdır. Özellikle pompa tedavisi kullananlarda insülin karbonhidrat oranı 450 veya 500'ün toplam insülin dozuna bölünmesi ile elde edilir. Bu değer öğünden öğüne değişebileceği unutulmamalıdır. Eğer postprandiyal kan glikoz düzeyi artışı <60 mg/dL ise oranın doğru olduğu kabul edilir. İnsülin duyarlılık faktörü (düzeltme faktörü) 1.700'ün toplam günlük insülin dozuna bölünmesi ile hesaplanır ve düzeltme dozu uygulandıktan sonraki kan glikozu hedef aralığın 30 mg/dL içindeyse düzeltme faktörünün doğru olduğu kabul edilir.

Özel Durumlarda Kullanılabilecek İnsülin Protokolleri

Tip 1 DM tedavisinde "bazal-bolus" veya insülin pompası tedavisi esastır.

TİP 1 DİYABET TEDAVİSİ

Sosyokültürel ya da fiziksel engeller nedeni ile çoklu doz insülin tedavisini uygulayamayacak olgularda ya da gereken durumlarda bifazik insülinler veya hızlı etkili analog+degludek formülasyonu uygulanabilir.

• Tip 1 DM'de İnsülin Tedavi İlkeleri

Tip 1 DM'de insülin tedavisi ile kişisel glisemik hedeflere ulaşmak hedeflenir. Bu sırada gelişebilecek hipoglisemiyi minimize etmek ve diyabetik ketoasidozu önlemek de önemlidir. İnsülin tedavisi kişinin ihtiyaçları, yaşı, komorbiditeleri ve hipo ve hiperglisemi açısından riskleri gözetilerek planlanmalıdır.

İnsülin tedavisinde doz ayarlamaları yapılırken: Öncelikle hipogliseminin varlığı araştırılmalı, saptanırsa öncelikli amaç hipoglisemiyi engellemek olmalıdır. Kişinin beslenme eğitimi gözden geçirilmelidir. Açıklanamayan hipo/hiperglisemi saptandığında; insülin enjeksiyon tekniği gözden geçirilmeli, insülin iğne ucu sorgulanmalı ve insülin enjeksiyon bölgeleri lipoatrofi/hipertrofi açısından kontrol edilmelidir. Egzersiz yapıyorsa egzersizin zamanı ve süresi gözden geçirilmeli ve egzersiz öncesinde insülin dozunda yapılan değişiklik incelenmelidir.

Glikoz regülasyonunun sağlanmasını izleyen iki-dört hafta içinde glikoz toksisitesinin kırılması nedeniyle insülin dozlarında azalma olabileceği dikkate alınmalıdır.

Yeni tanı almış Tip 1 DM'lilerde balayı (remisyon) döneminde endojen insülin salgısının başlaması nedeniyle insülin ihtiyacının azalabileceği akılda bulundurulmalıdır. Balayı döneminde gereksinim ne kadar azalırsa azalsın, çok düşük doz da olsa mümkün olduğunca insülin tedavisi kesilmemelidir.

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

• Tip 1 Diyabette Takip Kriterleri

Diyabetik birey en az 1-3 ay aralıklarla takip edilmelidir.

HbA1c en az 3 ayda bir kontrol edilmeli, bireysel HbA1c değişim grafiği hazırlatılmalıdır.

Tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite durumu her vizitte kontrol edilmelidir.

Yılda bir TSH bakılmalıdır

Tanı anında ve takipde GİS semptomu tarifleyen hastalar Çölyak Hastalığı açısından (önce serolojik testlerle) taranmalıdır.

Yardımcı Tedaviler: Tip 1 diyabetli yetişkinlerde başka diyabet ilaçları test ediliyor (veya test edilmiş) olsa da, uzun vadeli etkinlik ve güvenlik verilerinin yokluğu nedeniyle bu yardımcı tedavilerin kullanımını genel olarak önermiyoruz.

**TIP 2
DİYABET
TEDAVİSİ**

İN
D
L
O
B
M

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

3.1. Tip 2 Diyabet Tedavisinde Glisemik Hedefler

Hedef: HbA1c değeri hipoglisemi riski düşük, hastalık süresi kısa, komplikasyon gelişmemiş erişkin gebe olmayan diyabetiklerde $\leq 7\%$ olmalıdır. Diyabet süresi uzun, yaşam beklentisi uzun olmayan, hipoglisemi riski yüksek, vasküler komplikasyonlar gelişmiş, ek komorbiditeleri olan hastalarda ise $7,5-8$ arasında tutulmalıdır (Açlık plazma glikozu >100 mg/dL hedeflenmelidir).

Erken dönemde iyi glisemik kontrolün sağlanması; sabah açlık ve öğün öncesi plazma glikozu $80-130$ mg/dL arasında, yemekten 2 saat sonra <180 mg/dL mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişim riskini azaltabilir.

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

Sürekli glikoz izlemindeki (SGI) hedefler için ilgili bölüme bakınız.

3.2. Tip 2 DM Tedavisinde Kullanılan Oral Antidiyabetikler

Metformin

Etken Madde: Metformin

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

Endikasyon: Tip 2 DM mellitus

Kontrendikasyonları:

- Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <30 ml/dk/1,73 m² ise kontrendikedir, tercihen eGFR <45 ml/dk/1,73 m² altında başlanması önerilmemektedir. Metformin kullanmakta olan hastalarda ise GFR $30-45$ ml/dk olduğunda ilaç dozu yarıya düşürülür.
- Diğer yan etkiler: Kronik alkolizm, İleri derece karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, akut miyokard enfarktüsü (akut dönem sonrası verilebilir), kronik akciğer hastalığı, majör cerrahi girişim, sepsis ya da azalmış doku perfüzyonu olan hasta kontrendikedir.
- İntravenöz radyografik kontrast inceleme; en az 2 gün önce kesilmelidir, işlemde bir gün sonra verilebilir.

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

Ticari Form (tb. mg): 500, 850, 1000

Uzun Salımlı Form: 500, 1.000

Doz Aralığı (mg): 500, 2550

Maksimum Doz (mg): 2.550

Alınma Zamanı: Aç veya tok olarak alınabilir.

Yan Etkiler:

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

Klinik Uygulamada Dikkat Edilecek Hususlar: Hipoglisemi riski düşüktür. Mikrovasküler komplikasyonları, kardiyovasküler olayları ve buna bağlı mortaliteyi azaltıcı etkiye sahiptir. Gastrointestinal sistem yan etkileri açısından optimal dozla başlayarak, uygun dozlarda devam edilmelidir. Karaciğer ve böbrek yetersizliğinde laktik asidoz açısından dikkatli olunmalıdır.

Pioglitazon

Etkin Madde: Pioglitazon

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

Endikasyon: Tip 2 DM mellitus

Kontrendikasyon:

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

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

- Maküler ödemde önerilmez.
- Gebelik

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

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

Doz Aralığı (mg): 15, 45

Maksimal Doz (mg): 45

Alınma Zamanı: Yemekten bağımsız 1 kez

Yan Etkileri

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

Klinik Uygulamada Dikkat Edilecek Hususlar: 'Klinik avantajları arasında; sekonder kardiyovasküler olaylarda ve inme riskinde azalma, düşük hipoglisemi riski ve uzun dönem sürdürülebilir etkinlik yer almaktadır.

Alfa Glukozidaz İnhibitörü

Etken Madde: Akarboz

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

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

Kontrendikasyon

- Karaciğer ve böbrek yetmezliği,
- Gebelik,
- Derin anemi,
- İltihabi bağırsak hastalıkları

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

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

Doz Aralığı (mg): 25-300

Maksimal Doz (mg): 300

Alınma Zamanı: Her üç öğünde ilk lokma ile çiğneyerek

Yan Etkileri: Gastrointestinal irritasyon semptomları (karın ağrısı, gaz distansiyonu, vb.)

Klinik Uygulamada Dikkat Edilecek Hususlar: İlk gün akşam yemeğinin ilk başlangıcında 25 mg, sonra sabah/öğlen/ akşam 2-3 gün yemeğin ilk başlangıcında 50 mg ve devamı 3x1 100 mg verilmelidir.

3.3. Meglitinid'ler

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

Etken Madde: Nateglinid, Repaglinid

Etki Mekanizması: Beta hücrelerinden insülin salgısını artırır.

Kullanım Endikasyonu: Tip 2 DM (Postprandial hiperglisemi)

Kontrendikasyon

- Tip 1 DM,
- Karaciğer yetersizliği,
- Gebelik

Kullanım Şekli: Ana öğünlerden önce alınır.

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

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

Yan Etkileri

- Hipoglisemi
- Ağırlık artışı

Klinik Uygulamada Dikkat Edilecek Hususlar: Post prandial hiperglisemide ve esnek öğün zamanlamasında kullanım uygunluğu

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

Sülfonilüre

Orta ve Uzun İnsülin Salgılatıcılar

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

Etki Mekanizması: Beta hücresinde sülfonilüre reseptörünü uyararak insülin salgılayıcı

Endikasyon: Tip 2 DM

Kontrendikasyonlar

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

Yan Etkileri

- Hipoglisemi
- Ağırlık alımı
- Nadir olarak alerjik reaksiyonlar

Klinik Uygulamada Dikkat Edilecek Hususlar: Gliklazid MR düşük hipoglisemi riski, beta hücre rezervi üzerine ve ağırlık artışı üzerine olumsuz etkilerinin bulunmaması, kısmi kardiyorenoprotektif etkileri ve düşük glomerüler filtrasyon hızlarında verilebilmesi ile geleneksel sülfonilüre grubu ilaçlardan ayrılmaktadır.

Güçlü ve hızlı etkinlik, mikrovasküler riskte azalma.

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

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

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

3.4. DPP4 İnhibitörleri

İnkretin Etkili Oral Ajanlar

Etki Mekanizması: İnsülin salınımını uyarır, glukagon salınımını baskılar

Endikasyon: Tip 2 DM

Kontrendikasyon

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

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

Yan Etkileri

- Büllöz pemfigoid
- Kalp yetmezliği nedeniyle hospitalizasyon artışı (Saksagliptin; SAVORTIMI)

Klinik Uygulamada Dikkat Edilecek Hususlar: trigliserit düzeyinin >500 mg/dL olması veya safra kesesi taşı varlığında, artmış pankreatit riski nedeniyle kullanımda dikkatli olunması önerilmektedir.

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

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

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

3.5. SGLT-2 İnhibitörleri

Glukoz Geri Emilimini Azaltan Ajanlar

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

Endikasyon: Tip 2 DM

Kontrendikasyonlar

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

Kullanım Şekli: Günde bir kez, sabah aç veya tok alınır. İdame tedavi kullanım amacına göre her bir preparat için GFR değeri ile değerlendirilmelidir.

Yan Etkileri

- İdrar sıklığı ve miktarında artış
- Genital mantar enfeksiyonları
- Üriner sistem enfeksiyonları

Klinik Uygulamada Dikkat Edilecek Hususlar: Düşük hipoglisemi riski, kilo kaybı, kan basıncında düşüş ve kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde yeni kardiyovasküler olaylar ile mortalitede azalma gibi klinik faydaları mevcuttur.

Diyabetik ketoasidoz

- Ejeksiyon fraksiyonu düşük ve korunmuş kalp yetersizliği varsa glisemi kontrolü ve HbA1C'den bağımsız kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışların önlenmesi için SGLT2i önerilmektedir.

- Tahmini glomeroler filtrasyon hızı eGFR 20-60 mL/dk/1.73m² ve/veya doğrulanmış albuminürlü kronik böbrek hastalıklı tip 2 diyabetik yetişkinlerde HbA1C'den bağımsız hem KBH yavaşlatması ve kardiyovasküler olayları azaltması için SGLT2 inhibitörü veya GLP-1 RA kullanılmalıdır.

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

3.6. GLP-1 Reseptör Agonistleri

Etki mekanizması: Glikoza bağlı insülin salgısını artırır, yemek sonrası glukagon salgısını azaltabilir, mide boşalma süresini uzatır, iştahı azaltabilir.

Endikasyon: Tip 2 DM

Kontrendikasyon

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

- Pankreatit
- Akut kolesistit
- Medüller tiroid karsinomu tanısı almış veya aile öyküsünde bu neoplazi ile birlikte MEN 2 sendromu bulunanlar

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

Yan Etkileri

- GIS yan etkileri
- Pankreatit

Klinik Uygulamada Dikkat Edilecek Hususlar

- İyi glisemik kontrol,
- Ağırlık kaybı,
- Düşük hipoglisemi riski,
- Kardiyovasküler hastalık varlığında, yeni olay ve ölüm riskinde azalma.
- Renal koruyucu etkileri kanıtlanmış GLP-1 reseptör analogları liraglutid, dulaglutid ve semaglutid'dir (LEADER, REWIND VE FLOW çalışmaları)

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

- Kardiyovasküler hastalık üzerine olumlu etkileri kanıtlanan GLP-1 reseptör analogları: dulaglutid, liraglutid, semaglutid (subkutan formu) (REWIND, LEADER ve SUSTAIN-6 çalışmaları)
- Tip 2 diyabet, obezite ve semptomatik ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) bulunan yetişkinlerde glikoz düşürücü tedavide kalp yetersizliği semptomlarında ve kalp yetmezliği olaylarında azalmayı A1C'den bağımsız sağlayan çift glikoz bağımlı insulintropik polipeptid (GIP) ve GLP-1 RA, GLP-1 RA'i bulunmalıdır.

GLP-1 Reseptör Agonistleri	Ticari Form (Hazır Kalem)	Doz Aralığı	Maksimum Doz	Uygulama Şekli
Eksenatid (GLP-1 Mimetik)	5-10 mcg	10-20 mcg	2x10 mcg	Sabah ve akşam yemeklerden önce SK
Liraglutid	0,6-1,2-1,8 mg	1,2-1,8 mg Başlangıç dozu 0,6	1,8 mg	Günde 1 kez yemeklerden bağımsız SK
Dulaglutid	0,75-1,5-3-4,5 mg	0,75-4,5 mg	4,5 mg	Haftada bir SK
Semaglutid	0,25-0,5-1 mg	0,5-1 mg Başlangıç Dozu 0,25	1 mg	Haftada bir SK

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

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

Bazal insülin glargin U100 ile liksisenatid sabit doz kombinasyonu yonudur.

Etki Mekanizması: İçeriğindeki GLP-1 glikoza bağlı insülin salgısını artırır, yemek sonrası glukagon salgısını azaltabilir. Mide boşalma süresini uzatır, iştahı azaltabilir.

Analog bazal insülin ile glikozun hücre içine alınması ve metabolik yollarda kullanımının sağlanması

Endikasyon: Tip 2 DM

Kontrendikasyonlar

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

- Pankreatit
- Akut kolesistit
- Medüller tiroid karsinomu tanısı almış veya aile öyküsünde bu neoplazi ile birlikte MEN 2 sendromu bulunanlar

Kullanım Şekli: 100 /50 formunda bir mililitrede 100 ünite glargin U100 insülin ve 50 mcg liksisenatid bulunurken 100/33 lük formunda bir mililitrede 100 ünite glargin U100 insülin ve 33 mcg liksisenatid içerir.

İnsülin naif hastalarda önerilen başlangıç dozu 100/50 formundan günde tek doz öğünden 1 saat önce 10 ünite iken, günde 20 üniteye kadar bazal insülin kullanan hastalarda da geçiş benzer şekildedir. Geçişte kullanılan bazal insülin dozu 20-30 ünite arası ise ıglarlıxi 100/50'lik 20 ünite ile geçilmesi, bazal insülin dozu >30 ünite ise ıglarlıxi 100/33'lük 30 ünite ile yapılması önerilir. Günlük 60 üniteye kadar 100/33'lük form titre edilebilir. Titrasyon haftada bir açlık plazma glikozunu hedef alacak şekilde 2-4 ünite artış ya da azalış şeklinde olmalıdır.

Yan Etkileri

- GİS yan etkileri
- Pankreatit

Klinik Uygulamada Dikkat Edilecek Hususlar: Vücut kitle indeksi >25 kg/m² olan tip 2 diyabetiklerde önerilir. Sağlık uygulama tebliği koşulları gereği VKİ>35 kg/m² olan tip 2 diyabetiklerde geri ödemeye girmişştir.

TIP 2 DİYABET TEDAVİSİ

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

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

GIP/GLP-1 Reseptör Agonisti

Etken Madde: Tirzepatid

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

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

Etki mekanizması: Tip 2 DM

Kontrendikasyonları

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

- Pankreatit
- Akut kolesistit
- Medüller tiroid karsinomu tanısı almış veya aile öyküsünde bu neoplazi ile birlikte MEN 2 sendromu bulunanlar

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

Yan Etkileri

- Pankreatit

- GIS yan etkileri; bulantı, kusma, ishal (doz bağımlı)
- Safra yolları hastalıkları (kolesistit, kolelitiyazis)

Klinik Takipte Dikkat Edilecek Hususlar: Hipoglisemi riski oluşturmadan etkili kan glikozu düşüşü ve belirgin ağırlık kaybı sağlar. Tip 2 diyabet ve obeziteli hastalar için oldukça etkili tedavi seçenekleri sunarak, glisemi kontrolünü ve ağırlık kaybını sağlarken, kardiyovasküler, renal morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır.

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

3.9. Tip 2 Diyabette İnsülin Tedavi Prensipleri

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

- Enjeksiyon tekniği ve doz titrasyonu eğitimi verilmelidir.
 - Enjeksiyon tekniği ve enjeksiyon bölgelerini döndürme tekniği öğretilmelidir. Ayrıca aynı bölgelere tekrarlayan enjeksiyonlar yapılması önlenmelidir.
 - Kendi kendine glikoz izlemi, hedef seviyelere kadar doz titrasyonu eğitimi, gereğinde telefon desteği ve diyet tavsiyesi verilmelidir.
- İnsülin başlanan hastalara hipogliseminin tanınması, önlenmesi ve tedavisi konusunda bilgi verilmelidir.
- İnsülin tedavisi başlandığında kontrendikasyon veya intolerans sorunu yoksa metformin kullanımına devam edilmeli, tedavi sırasında birlikte kullanılan kan glikozu düşürücü ajanların dozları kontrol edilmelidir.
- İki OAD kullanan ve HbA_{1c} değeri tedavi optimizasyonundan 3-6 ay sonra %7,5 değerinin üzerindeki hastalarda tedaviye diğer oral ajanlar ya da enjektabl bir seçenek olarak insülin eklenmesi düşünülebilir.
- Kalp yetersizliği olan hastalarda insülin tedavi verirken dikkatli olunmalı ve glitazon'larla birlikte verilmemelidir.

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

Bazal İnsülin Tedavisi Planlaması

- Tip 2 DM'de insülin tedavisine geçişte ilk planda bazal insülin tedavisi tercih edilmelidir.
 - Glarjin U100 ve detemir insüline göre glarjin U300'ün etki süresi daha uzun ve piki daha azdır.
 - Daha uzun etkili bazal insülin analogları olan glarjin U300 ve insülin degludek gece hipoglisemi riski daha az olması yönünden glarjin U100'den üstündür.
- Bazal insülin 0,2-0,4 Ü/kg günde tek doz şeklinde uygulanır. Gereği halinde günlük total doz iki defada uygulanabilir.
- Bazal insülin dozunun üç günde bir kez titre edilmesi önerilir. Ortalama açlık plazma glikozu (APG) hedeflenen APG değerine göre yüksekse, yüksekliğin derecesine göre 2-6 ünite doz artışı yapılmalıdır; düşükse 2-6 ünite doz azaltılması yapılmalıdır.
- Bireyleri bir bazal insülinde diğerine nasıl dönüştüreceğinizi bilmek önemlidir. Çünkü klinik olarak daha uygun insülin alternatiflerinin bulunması, bir ürünün piyasadan kaldırılması veya sigorta kapsamındaki değişiklikler nedeniyle insülinleri değiştirmek gerekebilir. Dozlar genellikle birebir dönüştürülebilir ve daha sonra glikoz takibine göre ayarlanabilir; ancak, çok sıkı glikoz yönetimde olan veya hipoglisemi riski yüksek olan bireyler için %10-20'lik bir başlangıç doz azaltımı uygulanmalıdır. Özellikle daha uzun etkili bazal insülinlere (Glarjin U300 ve insülin degludek) geçerken bu azaltıma dikkat edilmelidir.
- Klinisyenler aşırı bazal insülin kullanımı (over basalization) konusunda dikkatli olmalıdır. Yatma öncesi (bed time) plazma glikoz-sabah açlık plazma glikoz farkı 50 mg/dL, öğün öncesi-sonrası glikoz farkı %50-70 mg/dL ise, hipoglisemi ve gün içinde artmış glikoz değişkenliği bu durumu düşündürten bulgulardır. Bu duruma engel olunması postprandiyal hipergliseminin önlenmesini sağlayacaktır.

Hazır Karışım İnsülin Tedavisi Planlaması

- APG hedeflenen değere gelmesine rağmen HbA1c yüksekse, postprandial glikoz değerleri yüksekse, aşırı bazal insülin kullanımını düşündüren bulgular varsa, bolus insülin içeren tedavi rejimlerine geçilmelidir. Hazır karışım insülin seçenekleri bunlardan birisidir.
- 0,2-0,4 Ü/kg günde iki doz; analog hazır karışım kullanılacaksa total

dozun yarısı sabah, yarısı akşam; karışım insan insülini kullanılacaksa total dozun %60-70'i sabah, %30-40'ı akşam yemeğinden önce başlanmalıdır. İnsülin dozları hastanın kan glikozu takibine göre titre edilir.

- Her vizitte hipoglisemik ataklara ve hastanın ağırlık alıp almadığına dikkat edilmelidir.
- Bazal-bolus tedavi uygulayamayacak hastalarda günde 3 kez karışım insülin uygulanabilir.
- İnsülin degludeg/insülin aspart hazır karışımı uzun etkili insülin degludeg
- %70 ile kısa etkili insülin aspart %30 kombinasyonundan oluşmakta ve daha az hipoglisemi riski taşıması açısından eşdeğer etki gösteren diğer hazır karışım insülinlere göre bu açıdan üstünlük göstermektedir.

Kombinasyon Tedavisi Planlaması

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

Yoğun İnsülin Tedavisi Planlaması

- İnsülin rezervi çok azalmış veya diğer antihiperglisemik ilaçlar ile glisemik hedeflere ulaşılamayan hastalarda tercih edilmelidir.
- Kısa etkili insülinler (bolus) tokluk glikozunu, uzun etkili (bazal) ise APG kontrolünü hedefler.
- 0,3-0,7 Ü/kg dozunda hesaplanan toplam insülin dozunun %40-60'ı bazal, kalan %40-60'si de üçe bölünerek ana öğünlerden önce hızlı etkili insülin olarak başlanır.
- Yoğun insülin tedavisine başlandığında yan etkiler veya kontrendikasyonlar mevcut olmadığı sürece metformin, SGLT2 inhibitörleri ve GLP-1 RA'lar veya dual GIP ve GLP-1 RA tedavisine devam edilmelidir.

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

- Yoğun insülin tedavi rejiminde oral insülin salgılatıcıların (sülfonilüre, meglitinid) kullanımı sınırlandırılmalı veya kesilmelidir. Bu grup ilaçlar KV ve renal ek katkı sağlamadıkları gibi hipoglisemi ve kilo alma riskini artırır.
- Bu kompleks tedavi rejimini çoklu morbiditeye ve/veya tedavi yüküne sahip genellikle yaşlı Tip 2 diyabetli kişilerde uygulamaktan çekinmek gerekir.
- Kan glikozu hedeflerine ulaşıncaya kadar doz titre edilmelidir.
- Hipoglisemi ve ağırlık artış riski olabilir.

Faktör	Hazır Karışım İnsülin	Bazal Bolus Tedavi
Hastanın enjeksiyon sıklığı tercihi	Daha az enjeksiyon tercih ediyor	Çok sayıda enjeksiyon sorun değil
Yaşam tarzı, yemek zamanı ve karbonhidrat	Günlük rutini değişken değil	Değişken günlük yaşam
Postprandial hipergliseminin varlığı	Hafif derece postprandial hiperglisemi	Ciddi derecede postprandial hiperglisemi
Hastanın tedaviyi uygulama becerisi	Sınırlı bilişsel fonksiyon	Motive ve yeterli bilişsel fonksiyon
Eğitim ve psikolojik destek	Sınırlı	Desteğe ulaşmada sorun yok

3.10. Kırılğan Yaşlı Hastalarda Diyabet Tedavisi

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

Yaşlı diyabetik bireylerde besin alımındaki düzensizlikler, kronik böbrek yetersizliği, insülin tedavisi gibi faktörler hipoglisemi riskini artırabilir. Hipoglisemi riski her vizitte gözden geçirilmeli; insülin, sülfonilüre ya da glinid grubu ilaçlar düşük dozda kullanılmalı, mümkünse DPP-IV inhibitörleri gibi hipoglisemi riski daha düşük olan farmakolojik ajanlar tercih edilmelidir. Tedavi rejimleri mümkün olduğunca basitleştirilmeli, hipoglisemi riski, polifarmasi ve tedavi yükü azaltılmalıdır. Hipoglisemi

riskinin azaltılması ve kan glikoz regülasyonunun düzeltilmesi için sürekli cilt altı glikoz izlem sensörleri önerilebilir.

Tedavi Hedefleri

- Fonksiyonel ve bilişsel kapasitesi normal olan, eşlik eden kronik hastalıkları az sayıda ve stabil durumda olan yaşlılarda glisemik kontrol hedefleri; HbA1c %7-7,5 (53-58 mmol/mol), açlık ve öğün öncesi PG 80-130 mg/dL, gece PG 80-180 mg/dL, kan basıncı <140/90 mmHg'nın altı olması önerilir. İnsülin ya da sülfonilüre'ler gibi hipoglisemiye neden olabilecek tedavi alan bireylerde HbA1c \geq %7 olması hedeflenmelidir. SGİS kullanılıyor ise "hedefte geçirilen süre" (HGS) \geq %70 ve hedefin altında geçirilen zaman (HAS) <%4 olacak şekilde belirlenmelidir.
- Fonksiyonel ve/veya bilişsel kapasitesi hafif-orta dereceli etkilenmiş, çoklu kronik hastalığı olan, sağlığı hafif/orta derecede bozulmuş, kırılğan yaşlılarda glisemik kontrol hedefleri bireyselleştirilmeli ve daha esnek glisemik hedefler seçilmelidir. HbA1c %7,5-%8 (58-64 mmol/mol) arasında, ya da açlık ve öğün öncesi PG 90-150 mg/dL, gece PG 100-180 mg/dL olarak belirlenmelidir. HGS 70-180 mg/dL%50 civarında ve HAS <70 mg/dL<%1 in altında olması önerilir.
- Kronik komplikasyonları ileri evrede olan, eşlik eden ciddi komorbiditeleri bulunan, orta-ağır bilişsel bozukluğu olan, sağlığı ileri derecede bozulmuş kırılğan yaşlılarda ve yaşam beklentisi kısa olan sürekli bakım hastalarında glisemik ve metabolik hedefler esnek tutulmalıdır. Bu hastalarda HbA1c hedeflerinden ziyade öncelikle hipoglisemi ve semptomatik hiperglisemiden kaçınılması, yaşam kalitesi ve genel konforun sağlanması hedeflenmeli, tedavi planı mümkün olduğunca basitleştirilmelidir. HbA1c %8-8,5 (64-69 mmol/mol) arasında, açlık veya preprandial PG 100-180 mg/dL, gece PG 110-200 mg/dL arasında belirlenebilir. Hipertansiyon tedavisi bireyselleştirilmiş hedeflere göre yapılmalıdır.

Tedavi

- Malnütrisyon ve sarkopeniden kaçınılması için yeterli protein alımının desteklendiği bir tıbbi beslenme programı, fizik aktiviteyi tolere edebilecek fonksiyonel kapasiteye sahip olanlarda bireyselleştirilmiş hafif fizik egzersiz programı ve kas gücünün korunması için rezistans egzersizleri önerilmelidir.

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

- **Metformin:** Yaşlı ve kırılğan hastalarda metformin kullanımı gastrointestinal yan etkiler ya da iştah üzerine olumsuz etkiler nedeni ile sorun oluşturabilir.
- **Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri:** Hipoglisemi riskinin düşük olması nedeni ile hipoglisemi riski yüksek olan kırılğan yaşlı hastalarda kontrendikasyon yoksa DPP-4 inhibitörleri (sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, saksagliptin) ilk sıralarda tercih edilmelidir.
- **Pioglitazon:** Yaşlı hastalarda kalp yetersizliği (özellikle yoğun insülin tedavisiyle birlikte kullanıldığında), sıvı retansiyonu, ağırlık alımı, osteoporoz, düşme ve kırık riski ve maküler ödem gibi yan etkiler nedeni ile çok dikkatli kullanılması önerilir. Düşme ve kırık riski yüksek olan ya da kalp yetersizliği olan kırılğan yaşlı hastalarda bu yan etkiler nedeni ile kullanılmamalıdır.
- **Sülfonilüre (SU) ve diğer insülin sekretagoları (repaglinid, nateglinid):** Sülfonilüre, yaşlı ve kırılğan hastalarda hipoglisemi, düşme ve kırık riski ile ilişkili olduğundan tercih edilmemektedir. Gerekli hastalarda daha kısa etki süresi ve daha az hipoglisemi profiline sahip gliklazid tercih edilmeli ya da kısa etki süresine sahip glinid grubu bir ilacın öğünlerle birlikte verilmesi düşünülmelidir. İnsülin sekretagoları ile tedavi alan hastalarda hipoglisemi her vizitte gözden geçirilmelidir. Hipoglisemi riskiyüksek olan hastalarda SU yerine DPP4-İ verilmesi tercih edilmelidir.
- **Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Analogları (GLP-1RA):** Açıklanamayan ağırlık kaybı, tekrarlayan GİS problemleri (gastroparezi, ileus), malnütrisyon, sarkopeni ve düşme riski olan kırılğan yaşlı hastalarda kullanımları önerilmemektedir.
- **Sodyum Glikoz Ko-Transporter2 İnhibitörleri (SGLT2-İ):** Volüm depleksiyonu, ortostatik hipotansiyon, sık tekrarlayan ya da dirençli genitoüriner enfeksiyon, öglisemik ketoasidoz, sarkopeni ve düşmelere bağlı kırık riski nedeni ile yaşlı kırılğan hastalarda ve 75 yaş üzerindeki hastalarda dikkat edilmelidir. Bireyler değerlendirilirken kronolojik yaştan ziyade kırılğanlık durumu değerlendirilmelidir.
- **İnsülin:** İnsülin tedavisi kullanacak olan yaşlı bireylerde vizüel ve motor fonksiyonlar, bilişsel kapasite yeterli olmalıdır. İnsülin tedavisine başlamadan önce hastalara hipogliseminin tanınması, önlenmesi ve tedavisi konusunda bilgi verilmelidir. İnsülin tedavisi planlanan yaşlı kırılğan hastalarda günde tek doz bazal insülin kullanımı, yan etki profili ve uygulama kolaylığı bakımından, en uygun tedavi rejimi

olabilir. Çoklu doz insülin uygulamaları sosyal desteği sınırlı ve tek başına yaşayan, yaşam beklentisi kısa olan, retinopati, nöropati, nefropati gibi yerleşmiş kronik komplikasyonları olan, kardiyovasküler hastalığı olan hipoglisemi riski yüksek bireylerde uygun değildir. İnsülin uygulamalarını basitleştirmek ve optimal glisemik kontrolü sağlamak için yaşlı hastalarda uzun etkili bazal insülin preparatları ve tek kullanımlık (kullan-at) insülin kalemleri tercih edilmelidir. Uzun etkili bazal insülinler (glarjin U100, glarjin U300, detemir, degludek) ile daha az glisemik değişkenlik ve daha az hipoglisemi riski mevcuttur.

- Yaşlı ve kırılğan hastalarda diyabet tedavisi planlanırken hastanın klinik durumu ve yukarıda belirtilen kontrendikasyonların değerlendirilmesine göre metformin ve/veya DPP-4 inhibitörleri ilk sırada kullanılmaları önerilen ajanlardır. Bu ajanların kullanılmadığı ya da bu ajanlarla yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda hipoglisemi riski nispeten daha düşük olan sülfonilüre (Gliklazid MR) ya da glinid grubu ilaçlar (nateglinid, repaglinid), bazal insülin tedavisi ya da hipoglisemiden uzak durulacak şekilde mümkün olan en basitleştirilmiş şekli ile çoklu doz veya karışım insülin tedavilerinin uygulanması önerilmektedir.
- Diyabet tedavisi planlanan yaşlı ve kırılğan hastalar osteoporoz ve kırık riski açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Özellikle nöropati ve sarkopeni mevcut olan hastalarda düşme riskini azaltmak için ortostatik hipotansiyon, hipoglisemiya da sedatif etkisi olan ilaçlardan kaçınılmalıdır. Bilişsel disfonksiyon, malnütrisyon ve sarkopeni varlığı düzenli olarak değerlendirilmelidir.

3.11. Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Diyabet Tedavisi

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

Farmakolojik tedaviler arasında oral ajanlar, insülin dışı enjekte edilebilir ajanlar ve insülin yer almaktadır. Son yayınlarla beraber KBH

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

olan bireylerde SGLT-2 inhibitörü grubu (Empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin) veya GLP-1 RA grubu (Liraglutid, semaglutid, dulaglutid) ilaçların kullanılması gündemdedir. SGLT-2 inhibitörleri diyabette böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için giderek daha fazla kullanılmaktadır. eGFR <30 ml/dk ile 45 ml/dk olan bireylerde glisemik etkinliği azalmakla beraber, renal koruma amaçlı SGLT-2 inhibitörü başlanması önerilmektedir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sitagliptin, büyük oranda idrarla atılır. Sitagliptin eGFR <30 ml/dk

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

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

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

SGLT2 İnhibitörleri: Bu gruptaki ilaçların, antidiyabetik etkinliği eGFR <45 ml/dk altında ise azalmaktadır. Bu nedenle eGFR <30 ila 45 ml/dk olan Hastalar da başlanması önerilmemektedir. Bu eşliğin altında eGFR'ye sahip hastalarda böbrek ve kardiyak fonksiyonlar açısından olumlu etkiler gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalığında renal sonuçları üzerine olumlu etkileri sınıf etkisi olarak kabul edilmektedir. Empagliflozin, dapagliflozin ve kanagliflozin' in kronik böbrek hastalığında kullanım endikasyonu, dapagliflozin ve empagliflozin' in azalmış/korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde kullanım endikasyonu mevcuttur.

Kalp yetersizliği veya KBH endikasyonu ile kullanılacak iseler;

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

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

İnsülin

İnsülin ile tedavi edilen hastalarda, başlangıç insülin dozunun normal

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

böbrek fonksiyonu olan hastalar için kullanılan dozdan daha düşük olması gerekmektedir.

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

3.12. Kronik Karaciğer Yetmezliği Hastalarında Diyabet Tedavisi

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

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

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

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

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

Tip 2 diyabeti ve MASLD'si olan yetişkinlerde, pioglitazon veya GLP-1 RA'lardışındaki glikoz düşürücü tedavilerin kullanımına klinik endikasyon dahilinde devam edilebilir.

Metformin

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

Sülfonilüre

Hafif karaciğer fonksiyon bozukluğu ve dekompanse sirozlu hastalarda düşük dozda kullanılabilir. Ancak ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Glinid

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

Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

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

Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitörleri

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

GLP-1 Reseptör Agonistleri

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

SGLT-2 (Sodyum-Glikoz Kotransporter-2) İnhibitörleri

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

İnsülin

Orta-ileri düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan sirozlu diyabetik

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

hastalarda en etkili ve güvenilir tedavi yöntemi insülin dir. Bu sebeple ilk seçenek olarak insülin tedavisi tercih edilmelidir.

3.13. Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) Diyabetin Kapsamlı Yönetimi

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

Glisemik Hedefler

Yoğun bakım hastaları için belirli glisemik hedefler kısaca aşağıda özetlenmiştir.

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

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

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

Yoğun Bakımda Diyabetin İzlenmesi

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

Kan glikozu İzleme Yöntemleri

1. Kapiller kan glikozu izlemi: Yoğun bakımda en yaygın kullanılan yöntemdir. Hızlı sonuç verir ve pratiktir; ancak şok veya hipoksemi gibi durumlarda doğruluk oranı düşebilir ve kan glikozu seviyelerinin fazla tahmin edilmesine yol açabilir.
2. Sürekli Glikoz İzleme (SGİ): SGİ, interstisyel sıvıdaki glikoz seviyelerini sürekli ölçerek hiper ve hipoglisemiyi tespit edebilir. Pandemi döneminde temas riskini azaltmak için kullanımı artmıştır. SGİ, sağlık çalışanlarının iş yükünü azaltır ve enfeksiyon riskini düşürür. Ancak, interstisyel sıvı ölçümlerine dayandığı için gerçek kan glikozu seviyelerini raporlama konusunda gecikme yaşanabilir.

3. Hasta Yanı Testi (HYT): POCT, hastane ortamında kan glikozu izlemenin altın standardı olarak kabul edilir. Hızlı sonuç sağlar ancak özellikle intravenöz insülin tedavisi alan hastalarda sık izleme gerektirir.

Önerilen İzleme Sıklığı

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

YBÜ Ortamında İnsülin Tedavisi

İntravenöz İnsülin İnfüzyonu

İV insülin infüzyonu, kritik hasta bireylerde hipergliseminin akut yönetiminde temel bir taş olarak yaygın şekilde kabul edilmektedir. Bu yöntem, bu popülasyonda glikoz seviyelerinin dalgalanma gösterdiği düşünüldüğünde, insülin verilmesinde hızlı ve hassas ayarlamalara olanak tanır. Yoğun bakım hastalarında hipergliseminin yönetiminde sürekli İV insülin infüzyonu, özellikle Tip 1 diyabetli hastalarda tercih edilen yöntemdir. Bu yöntem, sık kan glikozu takibine dayanarak hızlı doz ayarlamaları yapılmasına olanak tanır ve hastanın klinik durumundaki dalgalanmalara uyum sağlar. Tip 2 diyabetli hastalarda da kritik hastalık sırasında optimal glisemik kontrol sağladığı için sürekli insülin infüzyonu önerilmektedir.

Bazal-Bolus İnsülin Rejimleri

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

İnsülin İnfüzyonundan Subkutan İnsüline Geçiş

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

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

hedef aralığını korumak için insülin dozları ayarlanır.

Beslenme Yönetimi

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

- Enteral Beslenme (EN): Besinlerin doğrudan gastrointestinal sisteme verilmesinde tercih edilen yöntem. EN, daha iyi bağırsak bütünlüğü ve azalmış enfeksiyon riski dahil olmak üzere daha iyi sonuçlarla ilişkilidir. İnsülin rejimleri, bolus veya sürekli besleme programlarına göre karbonhidrat alımına uyarlanmalıdır.
- Parenteral Beslenme (PN): EN'nin kontrendike olduğu veya yetersiz kaldığı durumlarda kullanılır. PN, besin bileşimi üzerinde hassas bir kontrol sağlar, ancak hiperglisemiye önlemek için yakın takip gereklidir.

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

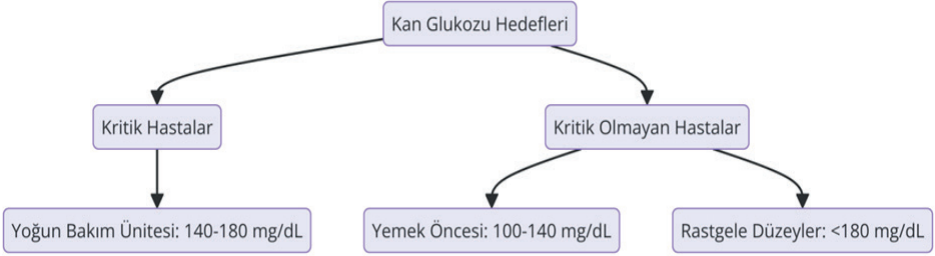
3.14. Yataklı Serviste Diyabet Yönetimi

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

daha az tekrar yatış sebep olur.

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

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



Şekil 1. Yataklı serviste diyabetli hastada kan glikozu hedefleri

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

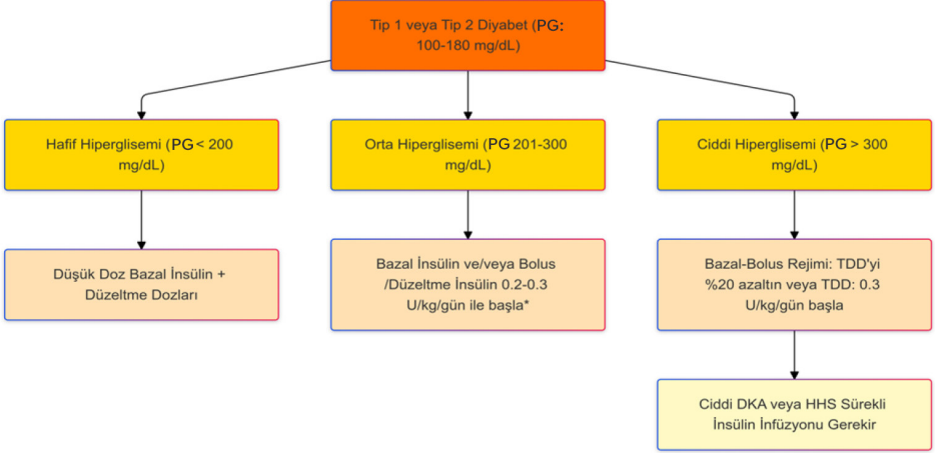
İnsülin Tedavisi

İnsülin tedavisi hastanede diyabet yönetiminin temel taşı olmaya devam etmektedir.

1. Bazal-Bolus Rejimleri: Bazal-bolus rejimlerinin, kaydırma ölçekli insülin tedavisine kıyasla hiperglisemiye bağlı komplikasyonları önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

2. Kaydırma ölçekli insülin tedavisi (sliding scale): Kaydırma ölçeği insülin uygulamaları, özellikle uzun süreli kullanıldığında hiperglisemiyi etkin bir şekilde yönetemediği ve komplikasyon riskini artırdığı için önerilmez.
3. İntravenöz (iv) İnsülin: Kritik bakım ortamlarında İV insülin, özellikle diyabetik ketoasidoz (DKA) veya hiperosmolar hiperglisemik durum (HHS) gibi akut durumlar sırasında hassas ve anında glikoz kontrolü sağlar. Bu yöntem, hipoglisemiyi önlemek ve hedef glikoz aralıklarının korunmasını sağlamak için sık glikoz takibiyle birlikte uygulanır. Yoğun bakım ünitelerinde İV insülin tedavisi protokolleri, ciddi hiperglisemik kriz geçiren hastalarda artan hayatta kalma oranları ile ilişkilendirilmiştir.
4. Düzeltme İnsülin: Aralıklı hiperglisemiyi yönetmek için tasarlanan bu yaklaşım, gerektiğinde ek doz hızlı etkili insülin uygulanmasını içerir. Stres, ilaçlar veya hastalık nedeniyle meydana gelen beklenmedik dalgalanmalara rağmen glikoz seviyelerinin hedef aralıkta kalmasını sağlar.



Şekil 2. Hastanede Yatan Diyabetli Hastalarda Diyabet Yönetimi

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

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

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

Orta şiddetli hiperglisemi (glikoz 201-300 mg/dL) olan, birden fazla OAD kullanan veya insülin tedavisi altında olan hastalar bazal insüline başlamalıdır. Bu tedavi, öğünlerden önce veya her altı saatte bir hızlı etkili bolus/düzeltilme insülin dozları ile desteklenebilir. Başlangıç toplam insülin dozu 0,2-0,3 ünite/kg/gün olarak ayarlanmalıdır.

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

Oral Antihiperglisemik İlaçların Kontrendikasyonları ve Kullanımı

Hastaneye yatış gerektiren ciddi hastalıklarda (ör. enfeksiyon), hiperglisemiriskidahayüktür. Bugibidurumlardaoralantidiyabetikler ilaçlar kesilmeli ve genellikle insülin tedavisi başlanmalıdır. Hastane ortamında hiperglisemi yönetiminde insülin tedavisi, etkili ve esnek bir yöntem olduğu için standart uygulama olarak kabul edilmektedir. İnsülin, kan glikozu seviyelerini hızlı ve etkili bir şekilde kontrol edebilir ve bireysel hasta ihtiyaçlarına göre doz ayarlamaları yapılabilir.

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

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

kontrolün yetersiz kalması durumunda, bu ilaçlar kesilmeli ve insülin bazlı tedavilere geçiş düşünülmelidir.

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

DPP-4 İnhibitörleri: Oral alımı azalmış hastalarda etkisi belirsizdir. Hafif hiperglisemisi olan ve yemek yiyebilen hastalarda kullanılabilir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda doz ayarı gerekebilir.

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

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

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

Sodyum Glikoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2): SGLT2 inhibitörleri idrar yolu ile glikoz atılımını artırır, ancak dehidratasyon ve üriner enfeksiyon oluşturma riskine sahiptirler. Öglisemik diyabetik ketoasidoz riski nedeniyle akut hastalık durumlarında kullanılmamalıdır. Tip 2 diyabeti olan ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan bireylerde, akut hastalıktan iyileştikten sonra ve kontrendikasyon olmadıkça, SGLT2 inhibitörlerinin hastanede yatış sırasında ve taburculuk sonrasında başlatılması veya devam ettirilmesi önerilir.

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

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

Tip 1 diyabet hastaları için insülin kullanımı zorunludur ve oral alım kapalı olsa bile ketozisin önlenmesi için bazal insülin alımı gereklidir.

Bu hastalar genellikle insülin direnci göstermediği için, ihtiyaç duyulan insülin dozu Tip 2 diyabet hastalarına göre daha düşüktür. Ancak, hastalık veya cerrahi süreçler sırasında kan glikozu dalgalanmaları daha sık görülür. Hipoglisemi riski önlenmeli ve kan glikozu nin geçici olarak hafifçe yükselmesine izin verilebilir

İnsülin Pompası ve Kapalı Devre Sistemler

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

Tip 1 diyabet hastalarında bazal insülin gerekliliği her koşulda devam eder. İnsülin pompası kullanan hastalarda eğer hasta ağızdan hiçbir şey almıyorsa gece bazal insülin oranı %20 azaltılarak hipoglisemi riski önlenabilir. Ancak bolus insülin uygulanmaz. Hasta bazal-bolus insülin ile yönetiliyorsa bazal insüline devam edilip kısa etkili insülin dozları aşikâr hiperglisemi (>200 mg/dL) olmadığı sürece atlanır.

3.15. Enteral ve Parenteral Beslenme Alan Diyabet Hastalarında İnsülin Yönetimi

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

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

ve %50 prandial insülin (kısa veya hızlı etkili) olarak bölünür. Prandial insülin 4-6 saatte bir uygulanır. Bolus beslenme durumunda ise toplam günlük doz, beslenme öğünlerine uygun şekilde bölünerek uygulanır.

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

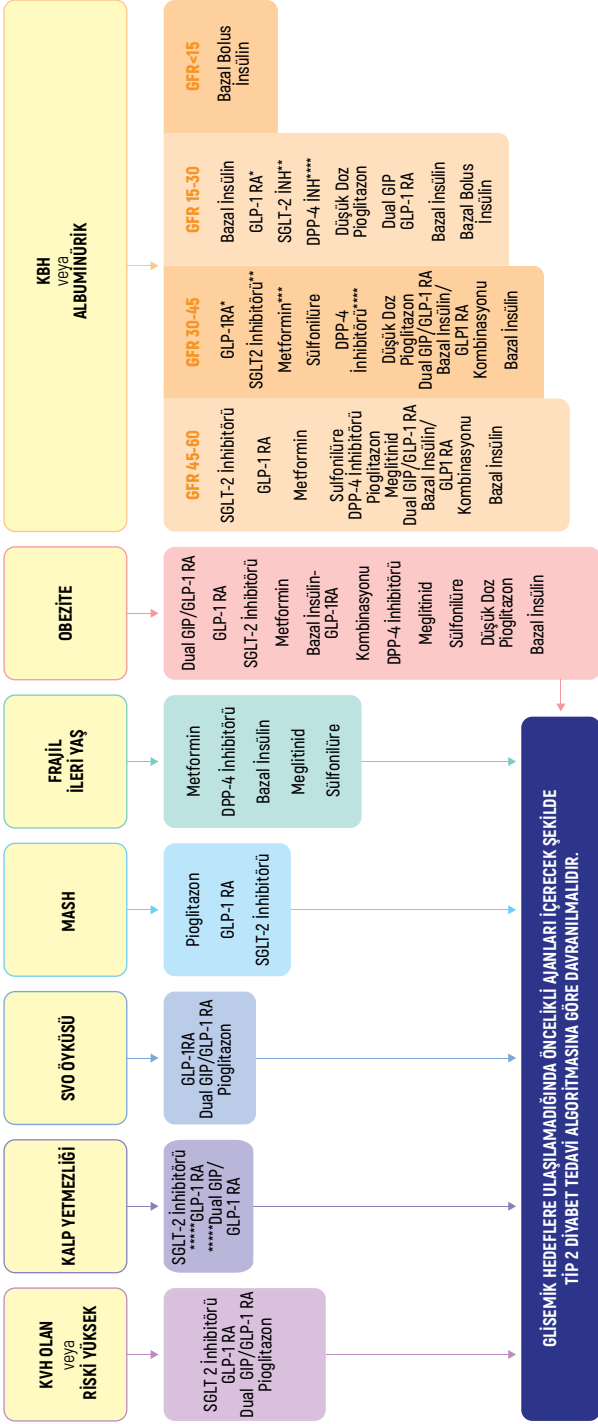
3.16. Glukokortikoid Tedavisi ve Diyabet Yönetimi

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

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

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

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİ

EŞLİK EDEN ÖZEL DURUMLARDA PLAZMA AÇLIK C- PEPTİD DÜZEYLERİ YETERLİ OLAN
TİP 2 DİYABETİKLERDE ÖNERİLEN ÖNCELİKLİ FARMAKOLOJİK AJANLAR

* İbuzn etkili GLP-1 RA

** eGFR<45 ml/dk amidiyalatik etki azaltır, önerilen KBH dozları için SÜR bilgilerine bız

*** eGFR 30-45 arası doz yavaş indirilir, yeni metformin başlanmaz, eGFR<30 ise kesilmelidir

**** Uzunlamlı doz ayarlaması gerekmez, diğerleri eGFR ye göre doz ayarlaması gerekir. Evrag-4, Kalp yetmezliğinde önerilmaz

***** Bazal İnsülin/GLP1 RA Kombinasyonu

KİV: Kardiyovasküler hastalık, SVO: Serebrovasküler olay, MASH: Metabolik hastalık ilişkili steatohepatit, KBH: Kronik böbrek hastalığı,

GFR: İnternal glomerül filtrasyon hızı, GLP-1 RA: GLP-1 reseptör agonisti, SGLT2İnh: Sodyum glukoz transporter 2 inhibitörü,

DPP-4 inh: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü

***DIYABET
TEKNOLOJİLERİ***



DİYABET TEKNOJİLERİ

4.1. Sürekli Cilt Altı İnsülin İnfüzyon Sistemleri

Bazal bolus insülin tedavisi ile fizyolojik insülin salgısına benzer şekilde insülin replasmanı yapılmaya çalışılsa da sürekli cilt altı insülin infüzyon sistemleri (SCİİ: insülin pompası) ile daha iyi bir bazal insülin replasmanı sağlanmaktadır. Sürekli Cilt Altı Glikoz İzlem Sistemleri (SGİ Sistemleri: sensör) ile entegre olan modern insülin pompaları, kan glikozu dalgalanmalarını azaltarak hipoglisemi ve hiperglisemi riskini azaltır ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirir. Sürekli cilt altı insülin infüzyon sistemlerinde bir rezervuarda bulunan insülin, kanül yoluyla subkutan dokuya ulaşır ve bu yolla sürekli insülin uygular.

Setli klasik insülin pompalarında (Medtronic 720G, 740G, 780G, Dana) insülin, rezervuar olarak isimlendirilen 180-300 IU insülinin konulabildiği bölümden, kırılmaya ve bükülmeye dayanıklı esnek plastik bir boru ile iletilerek, yumuşak bir kanülden cilt altına verilmektedir. Bu yumuşak kanül, içerisinde yer alan sert metal bir iğne aracılığı ile cilt altına yerleştirildikten sonra içerisindeki metal iğne çekilerek dışarı çıkarılmakta, sadece yumuşak teflon kanül cilt altında kalmaktadır. Kablosuz insülin pompalarında (Omnipod Dash ve 5, Medtrum TouchCare Nano gibi) içerisine insülin konulan rezervuar podun içerisindeki SGİ sistemleri ile bağlantılı çalışan insülin pompalarından bazıları glikoz düşükse veya kısa sürede düşeceği öngörülyorsa insülin infüzyonunu durdurur. Düşük glikozda insülin iletimini askıya alma olarak ifade edilebilecek bu özelliğin, özellikle gece hipoglisemi yaşayan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir.

Ülkemizdeki Pompa Sistemleri

Medtronic 720G ve 740G

- Sensör: Guardian™ Sensor ile uyumludur.
- 720G hipoglisemi sırasında uyarı verebilirken, 740G'nin hipoglisemi sırasında veya hipoglisemi gelişeceğini öngördüğünde uyarı verme özelliği vardır.
- Yazılım: Kan glikozu ve insülin verilerini analiz etmek için CareLink™ yazılımı kullanılır. Bu yazılım ile doktor ve istenilen kişilerle veriler paylaşılabilir.
- Bluetooth/kablosuz bağlantı yapılabilir.
- Hibrid kapalı devre sistemi: Yoktur. 780G modeli gibi otomatik bazal ayarlama yapmaz.
- Bu modeller, Medtronic'in daha eski ve manuel ayarlara dayalı

bir pompasıdır ancak otomatik düşük glikoz askıya alma özelliği sayesinde hipoglisemi riskini azaltabilir.

Medtronic 780 G

720G'ye ek olarak şu özellikleri içerir.

- Tam otomatik insülin yönetimi: Hibrid kapalı devre sistemi ile insülin dozlarını otomatik ayarlar.
- Öngörücü otomatik düzeltme bolusu (Auto Correction Bolus): Kan glikozu yükseleceğini öngörerek otomatik olarak ek insülin gönderir.
- Sensör: Guardian™ 4 sensör ve Simplerla Sync ile uyumludur.
- Bluetooth bağlantısı: Telefon uygulaması (MiniMed Mobile) ile glikoz ve insülin verileri uzaktan takip edilebilir.

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

Omnipod Dash

- Kablosuz, yama insülin iletim sistemidir.
- Loop sistemi kurularak kullanıldığında düşük öncesi duraklatmaya ek olarak hiperglisemide otomatik bazal ve düzeltme bolus gönderimi özelliği eklenebilir.

Medtrum

- Kablosuz, yama insülin iletim sistemidir.
- Sensör: Medtrum Nano Touchcare sensör ile uyumludur.
- Öngörücü düşük duraklatma özelliği vardır.
- Yazılım: EasyPatch, EasyFollow ve EasyView yazılımları ile kullanılır.

Dana

- Klasik pompa sistemidir.
- Sensör: Sensör uyumu yoktur.
- Hipoglisemide duraklatma veya öngörücü düşük duraklatma özelliği yoktur.
- Yazılım: ANYDANA uygulaması ile kullanılır.

DİYABET TEKNOLOJİLERİ

Tablo 4.1. Ülkemizdeki İnsülin Pompalarının Özelliklerinin Karşılaştırılması

Özellikler	Kablolu			Kablosuz	
	Medtronic 720G, 740G	Medtronic 780G	Dana (R)	Omnipod DASH	Medtrum (TouchCare Nano)
Kapalı Döngü Sistemi	Yok	Var	Yok (RS Modeli için)	Var	Var
Otomatik Düzeltme Bolusu	Yok	Var	Yok	Yok (Loop ile kullanılırsa var)	Var
Öngörücü Düşük Glikoz Askıya Alma	720G'de yok, 740G'de var	Var	Yok	Var	Var
Sensör Entegrasyonu	Guardian™ Sensor	Guardian™ 4	Dexcom Medtrum Libre	Dexcom G6/G7	Medtrum A8/S9 CGM
Bluetooth Bağlantısı	Var	Var	Var	Var	Var
Telefon Uygulaması	Var	Var	Var	Var	Var
Suya Dayanıklılık	IPX7	IPX8	IPX8	IPX8	IPX8
Hedef Kan Şekerı Ayarı	Yok	Var (100-120 mg/dL)	Yok	Var	Var (100-120 mg/dL)
Kalibrasyonsuz Sensör Kullanımı	Yok	Var	Yok	Var	Var (Nano Modeli için)

IPX7: Tatlı suda 30 dakika ve 1 metreye kadar dayanıklıdır. **IPX8:** Tatlı suda 30 dakika ve üzerinde ve 1,5 metreye kadar dayanıklıdır

4.2. Sürekli Cilt Altı İnsülin İnfüzyon Sistemleri ile Tedavi Endikasyonları

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

1. Tip 1 DM Hastalarında

- Sık hipoglisemi: Şiddetli hipoglisemi atakları veya hipoglisemi farkındalığının kaybı.
- Yetersiz glisemik kontrol: Çoklu günlük insülin enjeksiyonlarına ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen yüksek HbA1c seviyeleri.
- Belirgin glisemik dalgalanmalar: Kan glikozu seviyelerinde büyük değişiklikler.
- Şafak fenomeni: Gece boyunca yetersiz bazal insülin nedeniyle sabah erken saatlerde görülen hiperglisemi.
- Aktif yaşam tarzı: Sporcular veya değişken günlük rutinleri olan kişiler için bazal insülin ayarlamalarının daha kolay yapılması.
- Gebelik planlaması ve gestasyonel diyabet: Tip 1 DM'li kadınların gebelik öncesi dönemi ve gebelik sırasında insülin ihtiyacının etkin yönetimi.
- Pediatrik ve adolesan diyabet: Küçük çocuklar ve gençlerde, çoklu günlük insülin enjeksiyon tedavisine uyum sorunları yaşayan veya daha hassas insülin ayarlamaları gerektiren hastalar.

2. Tip 2 DM Hastalarında

- İnsüline bağımlı Tip 2 DM: Çoklu günlük insülin enjeksiyonları ve yaşam tarzı değişikliklerine rağmen yeterli kontrol sağlanamayan hastalar.
- Şiddetli insülin direnci: Yüksek insülin ihtiyacı olan hastalarda daha fizyolojik insülin dağıtımını sağlamak.
- Çoklu insülin enjeksiyonu tedavisi ile sık hipoglisemi: Özellikle düzensiz glikoz profili olan hastalar.

3. Özel Durumlar

- Pankreatektomi sonrası diyabet (Tip 3c Diyabet), Kistik Fibrozis ile ilişkili diyabet, monogenik diyabet (örneğin MODY): Optimal glikoz düzenlemesi için seçili vakalarda,

DIYABET TEKNOLOJİLERİ

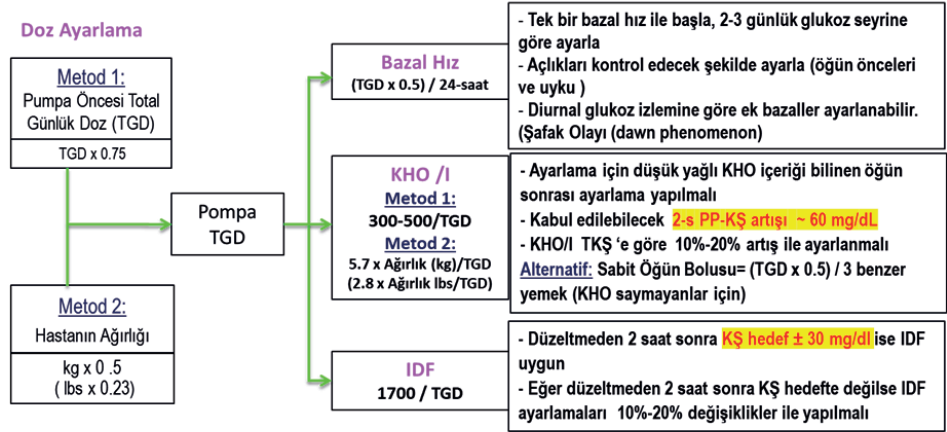
- Nöropati veya gastroparezi: Şiddetli otonomik disfonksiyon nedeniyle insülin emilimi etkilenmiş hastalar.
- İğne fobisi olan hastalar: Çoklu günlük insülin enjeksiyon tedavisine uyum sağlayamayan bireyler.

4.3. Sürekli Cilt Altı İnsülin İnfüzyon Sistemleri Kontrendikasyonları

- Yetersiz hasta motivasyonu veya uyum: Pompa tedavisi, hasta eğitimi ve aktif katılım gerektirir.
- Psikososyal engeller: Kognitif bozukluk, şiddetli psikiyatrik hastalık veya güvenilir öz bakım eksikliği pompa tedavisine uyumu zorlaştırır.

İnsülin Pompasına Başlangıç

Klinik Rehberler



Pompada Günlük Toplam İnsülin Dozu ile ilgili Hesaplamalar

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

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

Şekil 4.1. İnsülin Pompasına Başlangıç

4.4. Sürekli Cilt Altı İnsülin İnfüzyon Sistemlerinde Uygulama

İnsülin pompası uygulama bölgeleri ve teknikleri

İnsülin pompalarının uygulanabileceği bölgeler cihazlara, hasta yaş gruplarına, hastanın vücut yapısı, insülin türü, yaşam tarzı ve el becerisine göre değişiklik gösterebilir. En sık uygulama bölgeleri şunlardır:

- ✓ Karın (en hızlı emilim)
- ✓ Uyluk (orta hızda emilim)
- ✓ Kol (üst dış kısmı, orta hızda emilim)
- ✓ Kalça (en yavaş emilim)

İnsülin pompası uygulama bölgelerinin değiştirilmesi

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

4.5. Sürekli Cilt Altı İnsülin İnfüzyon Sistemleri Yan Etkileri

Tablo 4.2. İnsülin Pompa Tedavisi Yan Etkileri

Yan Etki	Açıklama	Yönetim/Önleme
Cilt tahrişi veya enfeksiyonu	Hassas cilt veya yetersiz hijyen nedeniyle infüzyon bölgesinde tahriş, kızarıklık veya enfeksiyon.	- İnfüzyon bölgesini düzenli olarak temizleyin. -Yerleştirmeden önce antiseptik kullanın. - Enfeksiyonlar için tıbbi yardım alın
Diyabetik Ketoasidoz (DKA)	Pompa arızası veya yerinden çıkan infüzyon seti nedeniyle yetersiz insülin iletimi hiperglisemiye yol açar ve zamanında müdahale edilmezse DKA gelişir.	-Pompa işlevselliği düzenli olarak kontrol edilmelidir. - Kan glikozu seviyeleri sık sık izlenmelidir. - Acil durumlar için insülin kalemleri taşınmalıdır.
Hipoglisemi	Fazla insülin verilmesi kan glikozu seviyelerinin düşmesine neden olabilir.	- Bazal/bolus ayarları uygun şekilde ayarlanmalıdır -Glikoz tabletleri veya atıştırmalıklar bulundurulmalıdır. -Sık kan glikozu izlemi yapılmalıdır

DİYABET TEKNOLOJİLERİ

Kilo alımı	Kan glikozu kontrolünün iyileşmesi, iştah artışına ve kalori alımına yol açabilir.	<ul style="list-style-type: none"> - Dengeli bir diyet yapılmalıdır - Kalori alımı izlenmelidir - Fiziksel aktivite artırılmalıdır.
Pompa arızaları	Tıkanma veya pil arızası gibi mekanik sorunlar, insülin iletimini kesintiye uğratar.	<ul style="list-style-type: none"> - Yedek piller ve infüzyon setleri bulundurulmalıdır. - Sorun giderme teknikleri öğrenilmelidir. - Pompa üreticisiyle iletişime geçilmelidir.
Lipohipertrofi	Aynı infüzyon bölgesinin tekrar tekrar kullanılması, insülin emilimini engelleyen yumrulara veya yara dokusuna neden olabilir.	<ul style="list-style-type: none"> - İnfüzyon bölgeleri sistematik olarak dönüşümlü kullanılmalıdır.
Psikolojik stres	Bazı kullanıcılar pompayı yönetme sorumluluğuyla başa çıkmakta zorlanabilir.	<ul style="list-style-type: none"> - Sağlık uzmanlarından destek alınmalıdır. - Diyabet destek gruplarına katılım sağlanmalıdır - Doğru kullanım teknikleri öğrenilmelidir.
Alerjik reaksiyonlar	İnfüzyon setleri veya yapıştırıcıdaki malzemelere nadiren alerjik reaksiyon gelişebilir.	<ul style="list-style-type: none"> - Malzemeler küçük bir bölgede test edilmelidir. - Hipoalerjenik yapıştırıcılar kullanılmalı ve gereğinde sağlık uzmanlarına danışılmalıdır.
Hiperglisemi	Hatalı programlama, yanlış hesaplamalar veya bolus dozlamada kullanıcı hatalarından kaynaklanır.	<ul style="list-style-type: none"> - Bolus hesaplamaları iki kez kontrol edilmelidir. - Eğitim için bir diyabet eğitmeniyle çalışılmalıdır. - Sürekli cilt altı glikoz izlem sistemleri kullanılmalıdır.

4.6. Sürekli Cilt Altı Glikoz İzlem Sistemleri

Cilt altı doku sıvısından gün boyu glikoz ölçümü yapan ve monitörize eden sistemlerdir. Ölçüm yapan sensör, veri aktaran transmitter ve bir okuyucudan oluşur. Günde 288-1440 ölçüm yaparlar. İki tip SGI sistemi vardır. Çoğu SGI sistemi gerçek zamanlı anlık glikoz ölçümü yaparak

(real-time CGM) okuyucu üzerinde sürekli gösterir, hipoglisemik ve hiperglisemik durumları alarm vererek anlık olarak bildirir. Ülkemizde olan modellerin günde 1-2 kez kapiller kan glikozu ölçümü ile kalibre edilmesi gereklidir. Diğer tip sistemde ise okuyucu sensörün üzerine yaklaştırılarak tarandığında o anki ve daha önceki 8 saatlik glikoz ölçümlerini gösterir (flash- intermittently viewed CGM), Ülkemizde kullanımda olan modeli kalibrasyon gerektirmez, ancak taranmadıkça hipoglisemi ve hiperglisemi alarmını otomatik olarak vermez.

4.7. Sürekli Cilt Altı Glikoz İzlem Sistemi Endikasyonları

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

Bunların dışında

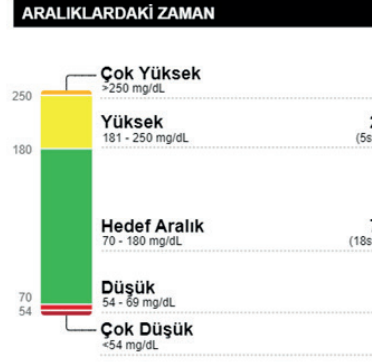
- Glikoz seyrini etkileyen değişken/yoğun günlük aktivitesi olan (Sporcular ve düzenli ağır egzersiz yapan diyabet hastaları),
- Daha iyi glisemik kontrol hedefleyen,
- Eğitim (örn. glikoz kontrolünü etkileyen davranışları öğrenmek) amacı ile
- SGİ sistemlerini kullanmaya istekli olan,
- Glikoz kontrolünü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

4.8. Sürekli Cilt Altı Glikoz İzlem Sistemi Raporlarının Değerlendirilmesi

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

DİYABET TEKNOJİLERİ

GLUKOZ İSTATİSTİKLERİ VE HEDEFLERİ	
7 Kasım 2024 - 20 Kasım 2024	14 Gün
Sensörün Aktif Olduğu Zaman:	97%
Tip 1 ve Tip 2 Diyabetleri için	
Aralıklar ve Hedefler	
Glukoz Aralıkları	Hedefler Değerler %'si (Saat/Gün)
Hedef Aralık 70-180 mg/dL	70%'dan daha fazla (16s 48dk)
70 mg/dL Altında	4%'dan daha az (58dk)
54 mg/dL Altında	1%'dan daha az (14dk)
180 mg/dL Üzerinde	25%'dan daha az (6s)
250 mg/dL Üzerinde	5%'dan daha az (1s 12dk)
(70-180 mg/dL) aralığında zaman içinde her %5'lik artış klinik olarak faydalıdır.	
Ortalama Glukoz	161 mg/dL
Glukoz Yönetim Göstergesi (&GMI)	7,2% ya da 55 mmol/mol
Glukoz Değişkenliği	18,7%
Varyasyon katsayısı yüzdesi (%CV) olarak tanımlanır; hedef \leq %36	



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

Veri Kayıt Süresi ve Kalitesi

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

Ortalama Glukoz Düzeyi

- Ölçüm süresi boyunca elde edilen glukoz değerlerinin ortalaması (mg/dL) raporlarda belirtilmelidir.

Glikoz Yönetim Göstergesi (Glucose management indicator - GMI)

- SGI sistemlerinden elde edilen tahmini HbA1c (eHbA1c, eA1C) değerleri, son yıllarda geliştirilmiş yeni bir hesaplama yöntemi ile glikoz yönetim göstergesi (GMI) olarak adlandırılmaktadır.

Glisemik Değişkenlik (GV)

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

Hedef Aralık Dışı Glikoz Değerlerinde Geçirilen Süre

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

- Glikoz düzeyi >250 mg/dL (şiddetli hiperglisemi- düzey 2) için geçirilen sürenin %5'ten az (<1saat 12dakika) olması gerekmektedir.

- Glikoz düzeyi >180 mg/dL (hafif hiperglisemi - düzey 1) için geçirilen sürenin %25'ten az (<6 saat) olması hedeflenmelidir.
- Yaşlı ve yüksek riskli hastalarda, 250 mg/dL düzeyindeki ssürenin %10'dan az (<2 saat 24 dakika) olması yeterli kabul edilir.
- Tip 1 DM' li gebelerde glikoz düzeyi >140 mg/dL için geçirilen sürenin %25'ten az (<6 saat) olması hedeflenmelidir. Gestasyonel diyabet ve tip 2 DM'li gebelerde sınırlı veri olduğundan glikoz düzeyi >140 mg/dL için geçirilen süre hedefi net değildir.

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

- Glikoz seviyesi 70-180 mg/dL aralığında geçirilen süre, diyabet tedavisinin en önemli hedeflerinden biridir.
- HGS >70 olması beklenir (günde en az 16 saat 48 dakika).
- Yaşlı ve yüksek riskli hastalar için HGS >50 (günde en az 12 saat) yeterli sayılmaktadır.
- Tip 1 DM'li gebelerde kan glikoz seviyesi 63-140 mg/dL aralığında geçirilen sürenin >70 olması hedeflenmelidir. Gestasyonel diyabet ve tip 2 DM' li gebelerde sınırlı veri olduğundan kan glikoz seviyesi 63-140 mg/dL aralığında geçirilen süre hedefi net değildir.

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

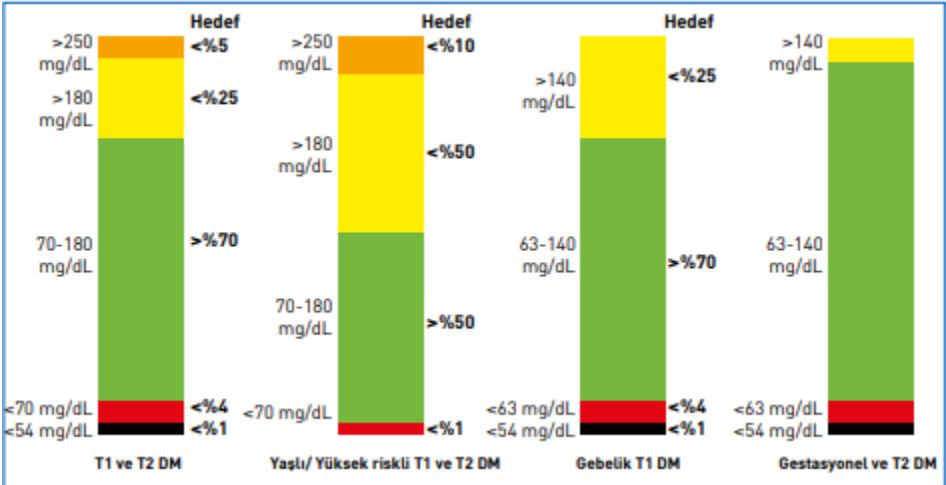
- Glikoz düzeyi <70 mg/dL (hafif hipoglisemi- düzey 1) için geçirilen sürenin %4'ten az (<1 saat) olması gerekmektedir.
- Glikoz düzeyi <54 mg/dL (şiddetli hipoglisemi- düzey 2) için geçirilen sürenin %1'den az (<15 dakika) olması önerilmektedir.
- Yaşlı ve yüksek riskli bireylerde <70 mg/dL süresi %1'den az (<15 dakika) olacak şekilde hedeflenmelidir.
- Tip 1 DM' li gebelerde glikoz düzeyi <63 mg/dL için geçirilen sürenin %4'ten az (<1 saat), <54 mg/dL için geçirilen sürenin %1'den az (<15 dakika) olması hedeflenmelidir. Gestasyonel diyabet ve tip 2 DM' li gebelerde sınırlı veri olduğundan glikoz düzeyi <63 mg/dL ve <54 mg/dL için geçirilen süre hedefleri net değildir.

4.9. Sürekli Cilt Altı Glikoz İzlem Sistemi Verilerinin Tedavi Planlamasında Kullanımı

1. Öncelikle verinin yeterli olup olmadığı kontrol edilmelidir. (Sensörün kullanıldığı sürenin en az >70 zamanına ait veri olmalıdır)
2. Glikoz yönetimini etkileyen faktörler belirlenmelidir.

DIYABET TEKNOJİLERİ

- Öncelikli olarak hipoglisemi epizodları ele alınmalıdır. Gece hipoglisemileri en kritik olanlar arasındadır ve öncelikli olarak düzeltilmelidir.
- Günlük raporlar değerlendirilmelidir. Glisemik dalgalanma, beslenme, KH sayımı doğru uygulanıp uygulanmadığı, ilaç-bolus zamanları sorgulanmalıdır.
- Sabah açlık glikoz seviyeleri, ana öğün öncesi değerler, son olarak da yemek sonrası (postprandiyal) glikoz ölçümleri ve dalgalanmaları değerlendirilmelidir.
- Bu sıralama takip edilerek, tedavi değişiklikleri kademeli olarak yapılmalıdır. Özellikle hipoglisemi ve hiperglisemi sürelerinin kontrol altına alınması, glisemik değişkenliğin en aza indirilmesi ve hedef aralıkta geçirilen sürenin artırılması, diyabet yönetiminde başarılı sonuçlar elde etmek için kritik öneme sahiptir. Cihazlar hastaya özel hedef glikoz ayarı yapmaya imkan vermektedir, gerekli durumlarda 70-180 mg/dL dışındaki bir aralık seçilebilir.



Şekil 4.3. Farklı diyabet gruplarında SGI temelli hedefler.

*>250mg/dL olan değerleri de içerir

**<54 mg/dL olan değerleri de içerir

Gebelikte tip 2 DM ve gestasyonel DM için çok sınırlı veri olduğu için % olarak belirtilmemiştir.

4.10. Kök Hücre Tedavisi ve Adacık Hücre Transplantasyonu

β HÜCRE REPLASMAN TEDAVİLERİ

Pankreas Tam Organ ve Adacık Nakli

Bu yöntemler kadavradan alınan pankreasın "tam organ" olarak nakli veya içindeki adacıkların ayrıştırılarak "adacık nakli" şeklinde yapılabilir.

Pankreas tam organ nakli Tip 1 diyabetiklerde normoglisemiyi sağlamada oldukça etkili bir yöntemdir. Özellikle mikrovasküler komplikasyonların azaltılmasında işe yarar. Ancak reddin önlenmesi için ömür boyu immunsupresif tedavi gerektirir. Adacık nakline göre çok daha invaziv bir cerrahi girişimdir. Pankreas tam organ naklinde donörden alınan organ vasküler yapıları iliak arter ve iliak vene (bazen portal vene) ve donörden çıkarılan duodenumun bir kısmı eksokrin sekresyonun akması için alıcının barsağına (bazen mesaneye) anastomoz edilir. Bu operasyon cerrahi açıdan teknik zorluğu olan, vasküler tromboz, pankreas eksokrin salgısının sızıntısı gibi perioperatif morbidite riski olan bir operasyondur.

Pankreas nakli üç ana türe ayrılmaktadır:

1. Eş Zamanlı Pankreas-Böbrek Nakli (SPK): Aynı vericiden alınan pankreas ve böbrek naklinin eş zamanlı yapılmasıdır. Tip 1 DM ve SDBH hastaları için uygundur ve hem glisemik kontrol hem de böbrek fonksiyonunun düzelmesini sağlar. Bu, en yaygın olarak uygulanan pankreas nakli yöntemidir. Bu nakil tipi zaten böbrek nakli için immunsupresyon uygulanacağı için avantajlı ve insülin bağımsızlığının sağlanabildiği, ayrıca hasta sürvisinin en iyi olduğu nakil tipidir.
2. Böbrek Naklinden Sonra Pankreas Nakli (PAK): Daha önceden böbrek nakli yapılmış hastalara sonradan pankreas nakli uygulanmasıdır. Glisemik kontrolü iyileştirmek amacıyla yapılır.
3. Sadece Pankreas Nakli (PTA): Böbrek yetmezliği bulunmayan, ancak sık hipoglisemi atakları yaşayan ve geleneksel insülin tedavisi ile kontrol altına alınamayan Tip 1 DM hastaları için uygundur. Az sayıda yapılan bu tip nakiller immunsupresyonun dezavantajlarına karşı elde edilecek klinik yarar daha ağır basarsa yapılmaktadır.

Endikasyonlar

Pankreas nakli için birincil endikasyonlar şunlardır:

DİYABET TEKNOLOJİLERİ

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

Metabolik Etkiler ve Diyabet Komplikasyonlarına Etkisi

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

Pankreatik Adacık Nakli

Adacık nakli ise, pankreastan izole edilen ve içinde farklı hücre tiplerini (α , β , delta, ϵ , PP hücreleri) barındıran hücre kümelerinin naklidir. Bu yöntemde insülin üreten adacık hücrelerinin donör pankreasından alıcıya transfer edilmesiyle, endojen insülin üretiminin yeniden sağlanması amaçlanmaktadır. Özellikle sık hipoglisemi atakları veya kontrol edilemeyen labil diyabeti olan Tip 1 DM hastalarında uygulanmaktadır. Adacık izolasyon teknikleri ve immünosupresif rejimlerdeki gelişmelerle bazı hastalar insülin bağımsızlığına ulaşmaktadır. Adacıklar portal vene infüze edilir. Karaciğersinüzoidlerine yerleşen adacıklar önce diffüzyonla beslenirken, ardından zamanla vasküleritenin gelişmesiyle daha stabil beslenmeye başlar. İlk infüzyon ardından IBMIR (The instant blood mediated inflammatory reaction), hipoksi, apoptoz, inflamasyon, allo, otoimmünite, immunsupresif ilaç toksisitesi vb ile önemli ölçüde hücre kaybı olur. Kalan hücreler zamanla insülin üretmeye başlar.

Büyük merkezlerde yapılan kontrollü çalışmalar, yüksek insülin bağımsızlığı oranlarına ulaşılabilirdiğini ve uzun süreli greft fonksiyonunun da görüldüğünü göstermiştir. Yine de başarı oranları değişken olup birçok hastada zamanla yeniden insülin tedavisi

gerekebilmektedir. Haziran 2023'te ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), yoğun tedaviye rağmen şiddetli hipoglisemi yaşayan Tip 1 diyabetli yetişkinler için allojenik pankreas adacık hücre tedavisi olan donislecel'i (ticari adı Lantidra) onaylamıştır.

Adacık nakli, hipoglisemiyi tedavi etmedeki etkinliği ve SPK için uygun olmayan kişilerde böbrek nakliyle birlikte yararlılığı nedeniyle birçok merkezde iyi sonuçlarla sunulmaya devam etmektedir.

Son zamanlarda, böbrek naklinden sonra adacık naklinin, tek başına böbrek nakline göre daha üstün uzun vadeli sonuçlarla ilişkilendirildiği ve adacık naklinin, böbrek nakline ve böbrek nakli yapılmayan bireylerdeki ölüm dahil olmak üzere bileşik olumsuz sonuçlara kıyasla mortaliteyi azalttığı görülmüştür.

Kök Hücreden β Hücreleri Elde Edilmesi

Kök hücre biyolojisi ve genom düzenleme alanındaki ilerlemeler, donör organ yetersizliğini aşmak için kök hücre kaynaklı sınırsız bir hücre kaynağı sağlanmasına imkan vermiştir. Pluripotent kök hücrelerin (embriyogenik veya uyarılmış-indüklenmiş pluripotent) aşamalı olarak β -hücre benzeri hücrelere dönüştürülmesine yönelik yöntemler geliştirilmiştir.

Kök hücrelere embriyonik kök hücre hatlarından ya da matür hücrelerin farklılaşmasının tersine çevrilmesi ile elde edilen indüklenmiş pluripotent kök hücrelerden türetilir. Pluripotent kök hücreler, differansiasyon faktörlerinin eklendiği bir dizi adımda β hücre benzeri hücrelere dönüştürülebilir. Bu kök hücreler, yedi basamakta bir dizi büyüme ve farklılaşma faktörü etkisi ile sonunda insülin salgılayabilen B hücre benzeri hücrelere dönüşürler. Klinik çalışmalarda, embriyonik kök hücre kaynaklı β hücre benzerlerinin (Zimislecel) portal ven yoluyla nakledildiği Vertx-880 çalışması katılımcıların büyük çoğunluğunda bir yıl sonunda insülin bağımsızlığını sağlayarak önemli bir başarı elde etmiştir.

Kimyasal olarak indüklenen pluripotent kök hücreden dönüştürülen adacıkların Tip 1 diyabet tedavisi için olog naklinin ilk insan faz 1 klinik çalışması Eylül 2024'te yayınlanmıştır. Yirmi beş yaşında bir kadın olan hasta, nakilden 75 gün sonra insülin bağımsızlığını sürdürmüş ve 1 yıllık takip süresi boyunca insüline bağımlı olmamış; HbA1c'de başlangıçtaki %7,57'den 120. günde %5,37'ye düşmüştür. Ancak, bu bulgular ön klinik çalışmalarla sınırlı olup uzun vadeli etkinlik ve güvenilirlik için daha

fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Mezenkimal kök hücrelerin (MSC) immün yanıtı modüle etme ve beta hücre rejenerasyonunu destekleme potansiyeli vardır. Meta-analizler, MSC tedavisinin hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrolü iyileştirebileceğini göstermiştir.

Embriyonik kök hücre hattından elde edilen hücreler alloimmünite ve otoimmüniteye karşı, alıcının kendi indüklenmiş pluripotent kök hücrelerinden elde edilen β hücreleri ise otoimmüniteden korunmaya ihtiyaç duyar. Embriyonik kök hücreden elde edilen nakillerde immünosupresyon kullanıldığı için genelde şiddetli hipoglisemi veya hiperglisemisi olan alıcılarla veya böbrek nakli gibi başka bir nedenle immünosupresyon kullanılan alıcılarda kullanılması mantıklıdır.

Bağışıklık etkisi ile hücre kaybını azaltmak için iki ana yaklaşım kullanılmaktadır:

Biri bağışıklık hücrelerinin nakledilen hücrelerle doğrudan etkileşimini engelleyen cihazlar içinde (kapsülleme-enkapsülasyon) kullanılmaktadır. Diğer bağışıklık sisteminin yabancı hücreleri tanımak için kullandığı genleri silmek veya bağışıklık saldırısını azaltabilecek genleri aşırı ekspresse etmek için CRISPR gibi genom düzenleme araçları kullanarak hipoimmün hücreler üretmektir.

Kök hücrelerden normal olarak β hücrelerine differansiye olmayan hücrelerden teratom gelişimi bir sorun olmaya devam etmektedir. Gerekli β hücre sayısına ulaşmak için konvansiyonel iki boyutlu kültürler yerine üç boyutlu süspansiyon kültürlerin kullanılması gerekmektedir.

Ek kaynaklar

Ziegler A, Cengiz E, Kay TWH. The future of type 1 diabetes therapy Lancet 2025; 406 : 1520–34

Reichman TW, Markmann JF, Odorico J, et al (VX-880-101 FORWARD Study Group). N Eng J Med 2025; 393: 858-868

Erbasan E, Aliciaslan M, Erendor F, Dandin O, Sanlioglu S. Lantidra (donislecel) in type 1 diabetes: An in-depth analysis of pharmacology, clinical effectiveness, safety, and the therapeutic role of the first FDA-approved allogeneic islet cell therapy. Diabet Med. 2026 Jan;43(1):e70168. doi: 10.1111/dme.70168. Epub 2025 Nov 11. PMID: 41219164.

TIBBİ
BESLENME ve
EGZERSİZ

İ
D
O
B
N

YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ

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

5.1. Diyabetin Önlenmesinde ve Tedavisinde Tıbbi Beslenme Tedavisi İlkeleri

Prediyabet ↓	Diabetes Mellitus ↓
Tıbbi Beslenme Tedavisi Diyetisyen, tercihen diyabet diyetisyeni ↓	
Beslenmenin Bireysel Değerlendirilmesi BKİ, besin tüketimi, aktivite düzeyi, tıbbi tedavi, laboratuvar bulguları, yaşam tarzı değişimine istekliliği ↓	
Beslenme Tedavisi <ul style="list-style-type: none"> • Besin tüketimi bireyin beslenme alışkanlıkları dikkate alınarak ana ve ara öğünlere dağıtılır (2-3 ana, 2-4 ara öğün). • Karbonhidrat (KH) alımı; günlük enerji gereksiniminin (GEG) %45-60'i (en az 130 g), posa 14 g/1.000 kcal (25-35 g/gün) olarak hesaplanır. • Yağ alımı, GEG'nin %30'u olarak hesaplanır. GEG'nin <%7'si doymuş yağ, %12-15'i tekli doymamış yağ olarak hesaplanır. • Trans yağ alımı, GEG'nin <%1'ini (2 g/gün) aşmamalıdır. • Kolesterol alımı, <300 mg/gün olmalıdır. • Protein alımı, diyabeti olmayan popülasyona önerildiği gibi diyet proteininin kalitesi (hayvansal ve bitkisel kaynaklı protein oranı) göz önüne alınarak 0,8-1,2 g/kg (ideal ağırlık)/gün (GEG'nin %15-20'si) olarak hesaplanır. • Sodyum alımı, <2.300 mg/gün (yaklaşık 5 g tuz) olmalıdır. İşlenmiş gıda tüketimi sınırlanmalıdır. • Klinik veya laboratuvar olarak yetersizlik belirtileri olmadığı sürece vitamin-mineral takviyesi önerilmez. Aktivite <ul style="list-style-type: none"> • Orta derece egzersiz, 30-60 dk/gün • Herhangi bir kontrendikasyon bulunmadıkça, diyabetli bireylerin haftada en az iki, gün hafif direnç egzersizleri yapması önerilir. Kan Glikoz İzlemi <ul style="list-style-type: none"> • Besin tüketiminin kan glikozuna etkisini belirlemek için önemlidir. 	

5.2. Özel Durumlarda Beslenme Tedavisi

- BKİ >25 kg/m² ise; 3-6 ay içinde en az %5-7 ağırlık kaybı hedeflenmelidir. Besin tüketimi kayıtları ile saptanan günlük enerji alımından 500-750 kcal azaltılarak ayda 2-3 kg ağırlık kaybı hedeflenir.
- TG >150 mg/dL ise; monoansatüre (MUS) yağ ve omega 3 yağ asidi (YA) artırılmalı, KH türü ve miktarı değerlendirilmelidir. TG >500 mg/dL ise yağ alımı azaltılmalıdır (GEG'in $<15\%$). TG >500 mg/dL olan hastalarda, yağ alımının kısıtlanmasına ek olarak, daha yüksek doz saf EPA (Eicosapentaenoic Acid) tedavisinin faydaları göz önünde bulundurulabilir.
- LDL-K >100 mg/dL ise; doymuş yağ azaltılır (GEG'in $<7\%$ 'si), MUS yağ ve posa artırılır, trans yağ azaltılır (GEG'nin $<1\%$)
- Diyabete bağlı böbrek hastalığı var ise; protein alımı 0,8 g/kg/gün'ü geçmemelidir.
- Kan Basıncı (KB) $\geq 130/80$ mmHg ise; sodyum kısıtlanır. ($<1,5$ g/gün)

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

5.3. Tıbbi Beslenme Tedavisi Uygulama Aşamaları

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

Değerlendirme

- 2 gün hafta içi, bir gün hafta sonu toplam 3 günlük besin tüketim öyküsü alınır.
- Besin tüketimindeki yeterlilik, gıda güvenliği, sağlıklı beslenme alışkanlıkları değerlendirilir.
- Boy, vücut ağırlığı, bel çevresi ölçülür, BKİ hesaplanır.
- Laboratuvar bulguları değerlendirilir.
- Vücut ağırlığına yönelik hedefleri değerlendirilir.
- Aktivite düzeyi, egzersiz yapıyorsa süresi, şiddeti, yaptığı zamanlar değerlendirilir.
- Almış olduğu ilaç veya insülin tedavisi, günlük yaşam rutini öğün zamanlaması ve öğün sıklığını saptamak için değerlendirilir.

• Diyabetli bireylerde yeme bozukluğu oranı %18-40'tır. Diyabetli bireylerde çeşitli araçlarla yeme bozukluğu taranmalıdır. Tip 2 Diyabetli bireylerde en sık görülen yeme bozukluğu tıknırcasına yeme bozukluğu iken, Tip 1 diyabetlilerde kilo almak veya kilo kaybını sağlamak için insülin dozunun atlanmasıdır. Yeme bozukluğunun yönetimi için multidisipliner (endokrinolog, diyetisyen, psikiyatrist) bir yaklaşım gerekmektedir.

Beslenme Tanısının ve Hedeflerin Belirlenmesi

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

Eğitim ve Tedavi Planlaması

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

İzlem

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

5.4. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Etkinliği

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

5.5. Diyabetli Yetişkinler İçin Beslenme Tedavisinin Hedefleri

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

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

Kanıtlar, diyabetli bireylerin beslenmesinde günlük enerji alımının makro besin öğelerinden sağlanan oranları ile ilişkili ideal oranlar olmadığını

göstermiştir. Bu nedenle enerji gereksiniminin makro besin öğelerinden karşılama oranları diyabetli bireyin mevcut beslenme alışkanlıkları, bireysel tercihlerini belirleyen durumlar (gelenek, kültür, din, sağlık inançları, sağlığı için hedefleri, ekonomik durumu) ve metabolik hedefler değerlendirilerek planlanmalı ve bireye özgü beslenme modeli oluşturulmalıdır.

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

Diyabetli çocuklar ve yetişkinler, ilave şeker, yağ ve sodyum içeren rafine karbonhidrat alımını en aza indirmeye ve bunun yerine sebzelerden, baklagillerden, meyvelerden, süt ürünlerinden (süt ve yoğurt) veya güçlendirilmiş süt ürünü olmayan alternatiflerden ve tam tahıllardan gelen karbonhidratlara odaklanmaya teşvik edilmelidir. Özellikle kilo kaybı elde etmek için işlenmiş ve ultra işlenmiş gıdaların tüketiminin azaltılması önerilmektedir. Tuz veya tuz içeren yemekler yerine, yiyecekleri lezzetlendirmek için fesleğen, rezene, nane, maydanoz, biberiye, kekik ve diğer baharatların (örneğin tarçın, zencefil, karabiber ve zerdeçal) kullanımı teşvik edilmelidir. Sağlık ekibindeki her üyenin, diyabetli bireylere verilen beslenme tedavisinin ilkeleri konusunda bilgili olması ve önerilerin uygulanmasını desteklemesi önemlidir.

Diyabetli olan ve olmayan popülasyonların sağlığının geliştirilmesinde temel olan öneriler, sağlıklı beslenme alışkanlıklarını sağlayacak bireysel yaşam tarzı değişikliği önerileridir. Tip 1 diyabetliler için tercih edilmesi önerilen bir beslenme modeli yoktur. Düşük KH'lı diyetlerin Tip 2 diyabetli veya prediyabetli bireylerde kısa süreli uygulanmasının glisemi regülasyonu, plazma lipid düzeyleri ve vücut ağırlığı açısından olumlu etki gösterdiği bildirilmekle birlikte, uzun dönemde etkisini gösteren çalışmalar yetersizdir ve bu tür diyetlerin hastalar tarafından uzun dönemde sürdürülebilirliği de zordur. Gebe ve emzikli kadınlar, yeme davranış bozukluğu riski veya böbrek hastalığı olan bireyler için düşük KH'lı diyetler uygun değildir. Ayrıca ketoasidoz riski oluşturma potansiyeli nedeniyle sodyum-glikoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri kullanan diyabetli bireylere önerilmemelidir.

Henüz kanıt düzeyinde öneriler arasında yer almayan ketojenik, çok düşük ve düşük KH'lı yüksek proteinli, düşük yağlı vb. diyet modelleri, kısa vadede sağlayacağı olası faydalarının yanında besin ögesi ve besin grubunun yetersiz alımına bağlı olarak uzun vadede getireceği muhtemel sağlık riskleri nedeniyle önerilmemelidir. KH alımının 130 g altında olmaması, tedavide amacın iyileştirmek ancak zarar vermemek olduğu unutulmamalıdır.

Aralıklı oruç, üç ana kısıtlı beslenme biçimini kapsayan bir şemsiye terimdir. 2024'te yapılan sistematik bir inceleme ve randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde, 2-52 hafta süren çalışmalarda aralıklı kalori kısıtlamasının bel çevresi ve yağsız kütlede küçük ama önemli azalmalar sağladığı, ancak bunun dışında sürekli kalori kısıtlama diyetlerinden üstün olmadığı sonucuna varılmıştır.

Krononütrisyon, gıda alımının zamanlamasının metabolik sağlığı nasıl etkilediğine dair anlayışı artırmayı amaçlayan yeni bir beslenme ve biyoloji alt uzmanlık alanıdır. Bu gelişen araştırma alanı şu anda kesin kanıtlardan yoksundur, ancak gelecekte çalışmalar yapılması beklenmektedir.

5.7. Ağırlık Yönetimi

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

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

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

5.8. Beslenme Tedavisi Önerileri

Karbonhidrat

Diyabetli bireylerde KH alımını azaltmasının glisemik kontrolü kolaylaştırdığını gösteren birçok kanıt mevcuttur. Karbonhidratlar için önerilen yeterli alım miktarı minimum 130 g/gün, önerilen referans alım aralığı günlük enerji alımının %45-60'ıdır. Diyabet tedavisinde, günlük KH alımını 130 g'ın altında tutan düşük KH'li diyetler önerilmez. KH alımı gebelerde minimum 175 g/gün, emziren annelerde ise 210 g/gün olmalıdır. Glisemik hedeflere ulaşamayan veya glikoz-düşürücü ilaç sayısını azaltmanın öncelikli hedef olduğu kişilerde KH alımının 130 g altına düşmeden azaltılması diğer bir ifade ile enerji alımının en az %45'ini karşılayacak şekilde azaltılması iyi bir seçenek olabilir.

KH alımının postprandiyal glikoz kontrolünü sağlanmasındaki önemi bilinmekle birlikte, diyabetlilerde KH alımının ideal oranını araştıran çalışmalar net bir sonuç vermemektedir. Bazı çalışmalarda, tüketilen KH'li besinlerin glisemik yükünün düşürülmesi ile HbA1c'nin %0,2 ile 0,5 oranında azaldığı bildirilmiştir.

Günlük enerji alımının <%26'sını KH'den karşılayan diyetler çok düşük KH'li diyetler, %26-45'ini KH'den karşılayan diyetler düşük KH'li diyetler olarak tanımlanmaktadır. Sağlığı sürdürmek ve geliştirmek için KH'ler için önerilen referans alım aralığının günlük enerji alımının %45-60 olduğu unutulmamalıdır

Düşük ve çok düşük KH'li diyetlerin metabolik kontrol ve vücut ağırlığı yönetimi üzerinde olumlu etkileri olduğu ancak sürdürülebilir olmadığı bildirilmektedir. Alışılmış olan makro besin ögesi alımında yapılan değişiklikler sonucunda bireyler uzun vadede genellikle kendileri için normal olan makro besin ögesi dağılımına geri döner ve bu tür uygulamalar başarısızlıkla sonuçlanır. Bu nedenle önerilen yaklaşım, kişisel tercih ve olağan makro besin ögesi alımıyla daha tutarlı olan bir dağılım ile öğün planını bireyselleştirmektir. Bu nedenle önerilen yaklaşım basit, sade, uygulanabilir ve sürdürülebilir olmalıdır. Çok düşük KH'li diyetler, vitamin, mineral, posa ve enerji kaynağı olan çok fazla sayıda besinin tüketimini sınırlandırdığı için önerilmez.

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

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

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

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

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

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

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

Protein

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

Kilo vermeyi sağlamak için yüksek proteinli diyetler önerilmez. Enerjinin %20'sinden fazla protein alımının diyabet tedavisi ve komplikasyonları üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu tip diyetler kısa dönemde vücut ağırlığında azalma sağlayabilir ve glisemiyi iyileştirebilir. Bu faydalı etkilerin uzun dönem de devam ettiği saptanmamıştır. Ayrıca, protein alımında artış olması doymuş yağ alımında da artışa yol açmaktadır.

Yağlar

Günlük enerji gereksiniminin %20-35'inin yağlardan karşılanması önerilmektedir. Doymuş yağ alımı günlük enerjinin %7-8'i olacak şekilde sınırlandırılmalıdır. LDL-kolesterol düzeyini artırıcı ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol düzeyini azaltıcı etkisi nedeni ile trans yağ alımı çok azaltılmalıdır (günlük enerji alımının <%1'i).

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

Mikro Besin Öğeleri ve Takviyesi

Yetersizlik belirtileri olmadığı sürece, genel popülasyonda olduğu gibi diyabetli bireylere vitamin ve mineral takviyesi alması veya herhangi bir bitki ya da baharat kullanımının önerilmesini gerektiren açık kanıtlar yoktur.

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

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

Alkol

Diyabetli bireylere alkol alımı önerilmez. Alkol alımı hipoglisemiye ve vücut ağırlığında artışa yol açabilmektedir. Diyabetli bireyler bu riskler konusunda eğitilmeli, potansiyel riskleri en aza indirmek için alkol alımından sonra sık sık kan glikoz izlemi yapmaları önerilmelidir. Alkol alımı glisemik kontrolü kötü, hipoglisemi riski yüksek veya kontrolsüz diyabetli bireylerde çeşitli (ağır hipoglisemi, ketoz, akut KV olaylar, pankreatit, karaciğeryağlanması vb. gibi) sağlık sorunlarına yol açabilir. Yukarıda bahsedilen riskleri olmayan diyabetli bir yetişkin alkol alımını tercih ediyor ise haftada 2 günü geçmemesi koşulu ile yetişkin erkekler günde 2 birim veya daha az, yetişkin kadınlar günde 1 birim veya daha az olacak şekilde alkol alımını sınırlandırmalıdır. 1 birim 330 ml bira, 150 ml/1 kadeh şarap eşdeğeridir. Özellikle İnsülin veya insülin sekrete

eden ilaç kullanan bireylerde nokturnal hipoglisemi riskinin azaltılması için alkolün öğünle birlikte alınması, öğünde yeterli KH alımının sağlanması ve öğün sonrasında hipoglisemi riskinin değerlendirilmesi için glikoz izleminin yapılması önerilmektedir.

Besleyici Değeri Olmayan Tatlandırıcılar

Besleyici değeri olmayan tatlandırıcıları içeren bir gıda şekerle tatlandırılmış besleyici değeri olan bir gıda yerine kullanıldığında, enerji alımını ve KH alımını azaltacak miktarda tüketiliyor ise tercih edilebilir. Enerji değeri olan ve olmayan tatlandırıcıların fazla kilolu ve obeziteli bireylerde kilo kaybı sağlamak veya diyabeti önlemek amacıyla kullanım endikasyonları bulunmamaktadır. Fruktoz içeren tatlandırıcılar fazla miktarda kullanıldığında hipertrigliseridemiye neden olabilir. Mannitol ve sorbitol gibi tatlandırıcılar özellikle çocuklarda diyareye neden olabilir. Aspartam türevleri fenilketonürlü çocuklarda hastalığı alevlendirebilir. Şeker alkoller ve besin değeri olmayan tatlandırıcıların, FDA tarafından kullanımları onaylanmış sınırlar içinde tüketilmeleri önerilmektedir.

5.9. Gestasyonel Diyabetli ve Diyabetli Gebelerde Tıbbi Beslenme Tedavisi Planlaması

Genel Değerlendirme

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

TBT Hedeflerinin Belirlenmesi

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

TBT Prensipleri

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

Tedavi ve Eğitim Planlaması

- Anne ve fetusun sağlığı için uygun besin çeşitliliği ve besin seçiminin belirlenmesi,
- Beslenme alışkanlıklarına varsa medikal tedaviye göre ana ve ara öğün zamanlarının belirlenmesi,
- KH içeren besinler ve kan glikozu arasındaki ilişkinin açıklanması,
- Öğünlerde ve ara öğünlerde hedef kan glikoz düzeyini sağlayacak KH tüketim düzeylerinin belirlenmesi,
- Uygun gece öğününün planlanması,
- Gebelik öncesi aktivite düzeyine bağlı olarak fiziksel aktivite planlanması yapılır.
- Alkol ve sigara kullanımı önerilmez.

İzlem

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

Gebe diyabetiklerde TBT temel prensipleri BÖLÜM 9...da özetlenmiştir

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

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

Karbonhidrat/insülin oranının saptanması için;

- Bazal ve bolus dozu ile toplam KH alımı ve KH' lerin öğünlere dağılımı bireyin gereksinimlerine uygun olmalıdır.
- 1 hafta süresince besin tüketimi, öğünlerde ve ara öğünlerde tüketilen KH miktarı, belirlenen öğünlerin preprandial ve postprandial kan

glikozu ölçüm sonuçları, insülin tedavisini uygulama zamanı ve dozu düzenli olarak eksiksiz kaydedilmelidir.

- Besin tüketim kayıtları değerlendirildiğinde, ana ve ara öğünlerde önerilen miktarda KH tüketimi sağlanmış olmalıdır.
- Öğün öncesi ve öğünden sonraki 2. saat kan glikoz ölçümleri hedeflenen düzeylerde olmalıdır.

Karbonhidrat-İnsülin Oranı⁽¹⁾

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

Karbonhidrat Sayımının İlkeleri

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

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

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

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

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

Uygulama

Her bir ana öğün için K/İ oranı belirlenmiş olan diyabetli birey, öğünde alması gereken KH miktarında azalma veya arttırma yapması gerektiği koşullarda (özel günler, kutlamalar, hastalık/iştahsızlık gibi) o öğün için belirlediği KH miktarına (g) göre K/İ oranından yararlanarak kısa/hızlı etkili insülin dozunu hesaplar ve o öğün için insülin dozunda düzeltme planlar.

İnsülin Duyarlılık (Düzeltilme) Faktörü (İDF)

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

İDF hesaplandıktan sonra uygulamalar besin tüketim günlüğü ve kan glikoz ölçüm sonuçlarıyla birlikte kontrol edilmelidir.

İnsülin Duyarlılık Faktörü

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

Örnek 1: Günlük total 50 ünite kısa etkili regüler insülin kullanan hasta için İDF: $1.500/50 \text{ Ü} = 30$

İnsülin Duyarlılık Faktörü

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

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

İnsülin Düzeltilme Dozu Hesaplanması

Bulunan Kan Glikozu -120/İnsülin Duyarlılık Faktörü

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

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

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

IDF Hesaplamasında Örnekler

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

5.11. Egzersizin Önemi

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

5.12. Egzersiz Öncesi Tıbbi Değerlendirme

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

5.13. Diyabette Aktif Egzersiz Kontrendikasyonları

- Hipoglisemi ve hiperglisemi (<80 mg/dL, >250 mg/dL)
- Ketonemi
- Nöropati sonucu duyu kaybı, otonom nöropati
- Kontrolsüz KVH ve/veya hipertansiyon
- Ortostatik hipotansiyon

- Proliferatif retinopati
- Ayak ülserleri, Charcot ayağı
- Hipoglisemiyi algılayamama
- Tek başına yapılan tehlikeli sporlar (dalma, uçma vb.)

5.14. Egzersizin Zamanlaması

- Sabah erken saatte, aç ya da yemekten hemen sonra yapılmamalıdır.
- En iyisi ana öğünden 1-2 saat sonra yapmaktır.
- KVH riski yüksek olan olgularda stres hormonlarının yüksek olduğu sabah saatlerinde yapılan egzersiz miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, hipertansif kriz gibi olayları tetikleyebilir.
- İnsülin etkisinin pik yaptığı saatlerde egzersizden sakınılmalı, uygun glikoz değerleri olmadıkça egzersiz yapılmamalıdır.
- Egzersizden önce kan glikozu <100 mg/dL ise 15 g karbonhidrat alınmalıdır.
- Kan glikozu ≥ 250 mg/dL ve keton pozitif ise keton normalleşinceye kadar egzersiz ertelenmelidir.
- İnsülin kullananlar hızlı emilime yol açacağı için egzersizde aktif olan bölgeye insülin yapmamalıdır.

5.15. Diyabette Egzersiz Uygulamasının İlkeleri

- Kişinin diyabetik olduğunu belirten kimlik görünür bir şekilde bulundurulmalıdır.
- İnsülin ve insülin salgılatıcıları kullananlarda egzersiz öncesi ve sonrası hipoglisemiyi önlemek için kan glikoz takibi gereklidir.
- Hasta, yanında glikoz tableti ya da şeker taşımalıdır.
- Egzersiz sırasında kan glikoz takibine göre her 30-60 dakikada bir tekrar 15-30 g karbohidrat alınması gerekebilir.
- Egzersiz türü ve şiddetine göre egzersiz öncesi bolus insülin dozunun %25-75 oranında azaltılması gerekebilir.
- Egzersize bağlı hipoglisemi riski 24 saat sürebilir. Bu durumun önlenmesi için, gece yapılan bazal insülin dozunu %20 oranında azaltmak gerekebilir.
- Aşırı yorgunluk ya da baş dönmesi, göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi bulgular varsa egzersiz hemen sonlandırılmalıdır.
- Egzersiz sırasında yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır.

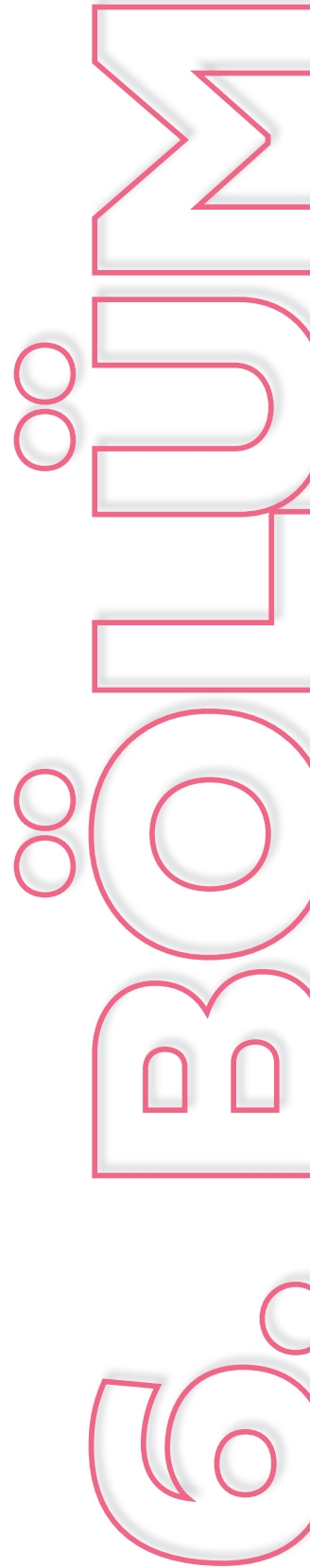
5.16. Performans Kılavuzu

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

5.17. Hastanede Tıbbi Beslenme Tedavisi

Yataklı tedavi kurumlarında yatarak tedavi alan diyabetliler için tıbbi beslenme tedavisinin hedefleri, metabolik ihtiyaçları karşılamak için yeterli enerji alımını sağlamak, glisemik sonuçları optimize etmek, bireysel besin tercihlerini karşılamak ve taburcu planının oluşturulmasını kolaylaştırmaktır. Tek bir öğün planı veya belirli bir makro besin yüzdesi önerilmez. Mevcut beslenme önerileri, tedavi hedefleri, fizyolojik parametreler ve ilaç/insülin kullanımı temelinde bireyselleştirilmelidir. Her yemek tepsisindeki KH miktarının hesaplanması prenyal insülin dozunun K/İ oranına uygun olarak eşleştirilmesini sağlar. Hastanenin yemek servisinin KS uygulamasını destekleyen bir sistem olması hem KS eğitiminin yatan hastaya verilmesine hem de evde KS yapan diyabetli bireylerin uygulamalarının kontrolüne olanak sağlar.

***DIYABETİN
AKUT
KOMPLİKAS-
YONLARI***



DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

6.1. Mutlak İnsülin Eksikliği ile Ortaya Çıkan Diyabetik Ketoasidoz Durumları

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

6.2. Görece İnsülin Eksikliği

İnsülin gereksiniminde artış

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

İlaç ve Endokrin Nedenler

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

DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

6.3. Diyabetik Ketoasidoz Klinik Bulguları, Tanı Kriterleri Ve Sınıflaması

Diyabetik ketoasidozun Klinik Bulguları
<ul style="list-style-type: none"> • Poliüri, polidipsi • Karın ağrısı, bulantı, kusma • Somnolans ve/veya koma • Dehidratasyon • Hiperpne: Kussmaul solunum, nefeste aseton kokusu • Halsizlik ve iştahsızlık • Genellikle sıcak, kuru cilt • Taşikardi ve çarpıntı hissi

Diyabetik Ketoasidoz Tanı Kriterleri	
Diyabet/ Hiperglisemi	Glikoz düzeyinin 200 mg/dL'nin üzerinde olması veya önceden diyabet öyküsünün mevcudiyeti
Ketozis	β -hidroksibütirat düzeyinin ≥ 3 mmol/l olması veya strip ile bakılan idrar ketonunun 2+ veya daha yüksek olması
Metabolik asidoz	pH < 7,3 ve/veya < 18 mmol bikarbonat konsantrasyonu

Diyabetik Ketoasidoz Sınıflaması ve Önerilen Bakım Düzeyi			
Kriter	Hafif DKA	Hafif DKA	Ağır DKA
Ketonemi	β -Hidroksibütirat 3,0–6,0 mmol/L	β -Hidroksibütirat 3,0–6,0 mmol/L	β -Hidroksibütirat > 6,0 mmol/L
Asidoz	pH < 7,30 - > 7,25 veya Bikarbonat 15–18 mmol/L	pH 7,0–7,25 veya Bikarbonat 10–<15 mmol/L	pH < 7,0 veya Bikarbonat < 10 mmol/L
Mental durum	Uyanık	Uyanık / uykulu	Stupor / koma
Önerilen bakım düzeyi	Düzenli servis veya gözlem ünitesi	Basamaklı Ünite veya ara bakım	Yoğun bakım (ICU)

6.4. Diyabetik ketoasidoz tedavisi

Diyabetik Ketoasidozda Genel Tedavi Prensipleri			
Ayrıntılı değerlendirme takip eden sayfalarda iki bölüm			
Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme			
↓	↓	↓	↓
İV Sıvı Tedavisi	İnsülin Tedavisi	Potasyum	HCO ₃ replasmanı

DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

Diyabetik Ketoasidozda (DKA) Tedavi Prensipleri (Birinci Bölüm)

Klinik ve laboratuvar değerlendirme yap**

IV sıvı tedavisi

Volüm durumunu değerlendir**

Ciddi hipovolemi

Hafif hipovolemi

Kardiyojenik şok

1000 ml/saat %0,9 NaCl/ kristaloit sıvı

Hemodinamik ölçümler/sıvı tedavisi/vazopressör tedavisi

Klinik değerlendirmeye göre uygun hızda % 0,9 NaCl/ kristaloit sıvı

Kan şekeri 250mg/dl'in altına inince %5 dekstroz ekle***

İnsülin Tedavisi

0,1 Ü/kg regüler/ hızlı etkili analog insülin IV bolus****

0,1 Ü/kg/saat regüler/ hızlı etkili analog insülin sürekli IV infüzyon

İlk saate glikoz düzeyi 50-70 mg/dl düşmezse insülin infüzyon hızını iki kat artır

Metabolik kontrol sağlanıncaya kadar kan şekeri 150-200 mg/dl olacak şekilde insülin ve dekstroz infüzyonuna devam et

Glikoz stabilizeşinceye kadar yakın glikoz takibi ve 2-4 saatte bir kan üre azotu, kreatinin, elektrolit, kan gazı, keton takibi yap. DKA düzelince (pH>7,3 veya HCO₃ >18 mmol/l ve plazma ketonu < 0,6 mmol/l) hasta yemek yiyebiliyorsa multiple subkutan insülin enjeksiyonu tedavisine geç. Subkutan insülin için total günlük doz, 0,3-0,5 U/kg/gün olacak şekilde başlanabilir veya saatlik insülin infüzyonlarından tahmin edilebilir (24 saatte infüzyonla verilen toplam insülin miktarının %70-80'i). Önceden insülin tedavisi alan hastalarda önceki insülin dozları kullanılabilir. Subkutan insülin enjeksiyonuna geçtikten sonra IV insülin infüzyonuna 1-2 saat daha devam et.

* Anamnez, fizik muayene, kan üre azotu, kreatinin, elektrolitler, kan gazları, idrar tahlili, gerekirse kültür, EKG ve akciğer grafisi

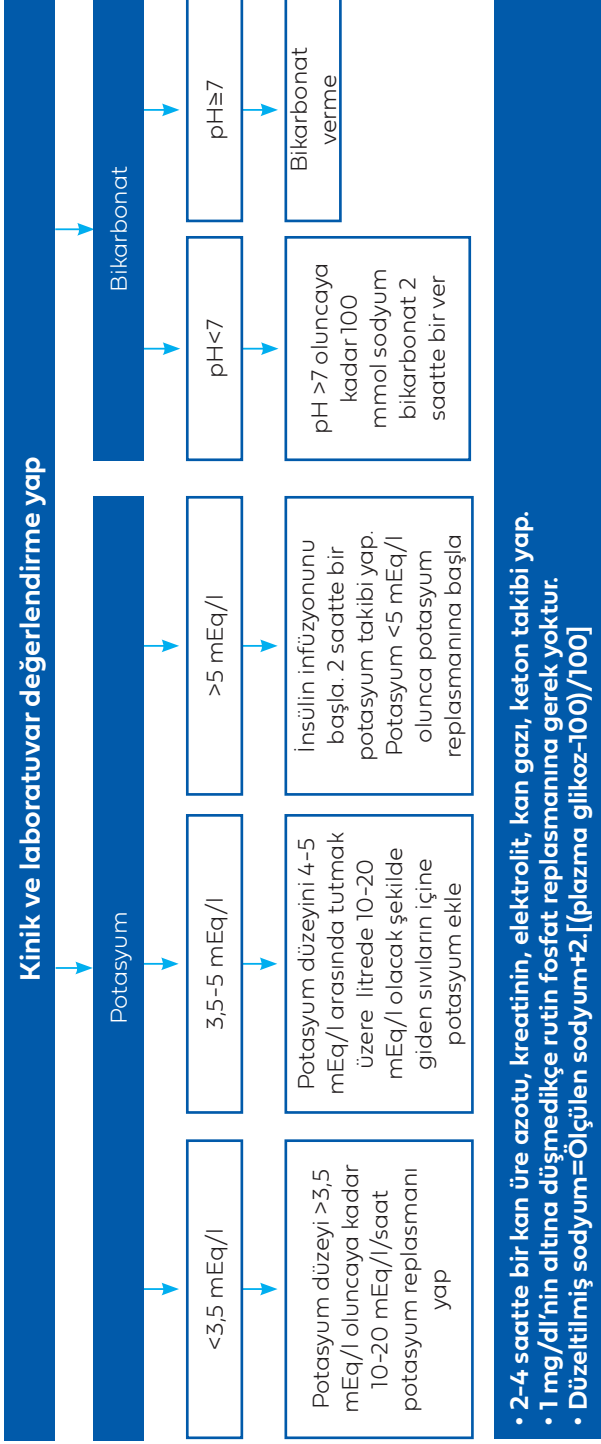
** Arteriyel tansiyon, kalp hızı, volüm durumu, nabız, sıvı yüklenmesi, idrar çıkışı ve kalp yetmezliği değerlendirilmelidir. Kardiyak veya renal fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda ilk 2-4 saat 500-1000 ml/saat %0,9 NaCl veya dengeli kristaloit sıvı ver. Tahmini sıvı açığının yarısını ilk 8-12 saatte, toplam sıvı açığını 24-48 saatte yerine koy.

*** Öglisemik ketoasidoz durumunda dekstroz infüzyonuna başlangıçta %0,9 NaCl ile beraber başlanmalıdır

**** Hafif DKA durumunda subkutan hızlı etkili insülin analogu kullanılabilir (0,1 Ü/kg subkutan bolus sonrası 0,1 Ü/kg saatte bir veya 0,2 Ü/kg iki saatte bir).

6.5.

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



DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

6.6. Hiperglisemik Dehidratasyon Sendromu (Hiperosmolar Hiperglisemik Durum)

Etiyoloji

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

6.7. Klinik Bulgular, Laboratuvar ve Tanı

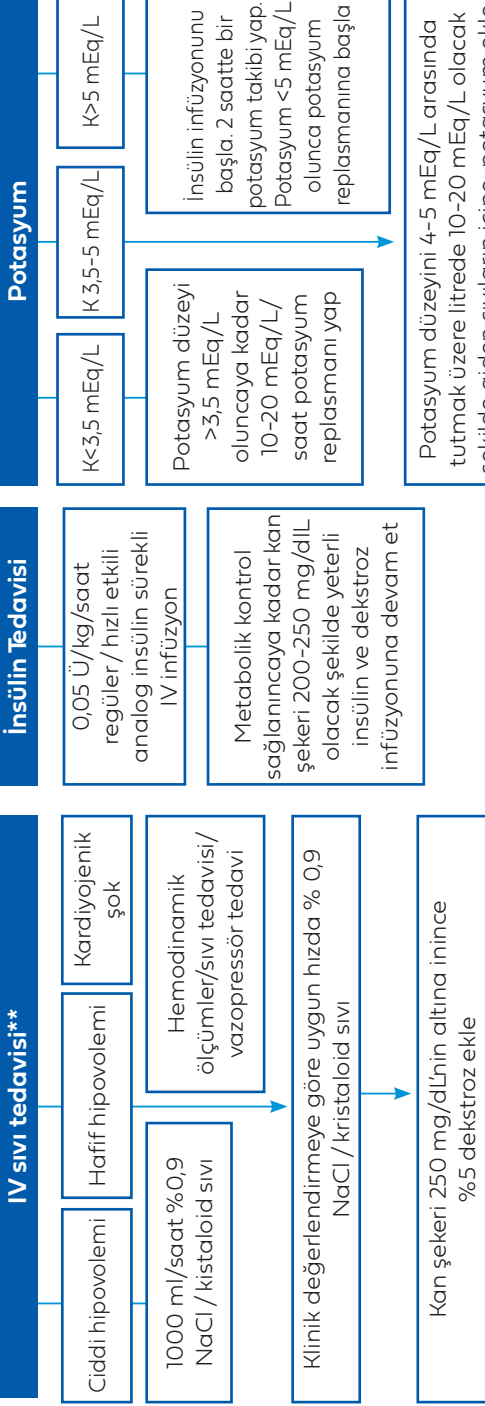
Poliüri, polidipsi, taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon, koma, fokal, jeneralize motor atak, hemiparezi gibi nörolojik semptomlar. ketoasidoza göre daha ileri yaşta, daha sık komorbiditeleri olan hasta gruplarında gözlenir. Dehidratasyon kliniği daha ağır ve mortalite riski yüksektir.

Hiperosmolar Hiperglisemik Durum Tanı Kriterleri	
Hiperglisemi	Plazma glikozu > 600 mg/dL
Hiperosmolarite	Hesaplanmış efektif serum ozmolalitesi $[2 \times \text{Na}(\text{mmol/l}) + \text{glikoz}(\text{mmol/l})] > \text{mOsm/kg}$ veya total serum ozmolalitesi $[2 \times \text{Na}(\text{mmol/l}) + \text{glikoz}(\text{mmol/l}) + \text{üre}(\text{mmol/l})] > 320 \text{ mOsm/kg}$
Belirgin ketonemi olmaması	β -hidroksibutirat düzeyinin <3 mmol/l olması veya strip ile bakılan idrar ketonunun 2+'den daha düşük olması
Asidoz olmaması	$\text{pH} \geq 7,3$ ve ≥ 15 mmol bikarbonat konsantrasyonu

6.8

Hiperosmolar Hiperglisemik Durum Tedavi Prensipleri (Kanıt düzeyi C-D)

Klinik ve laboratuvar değerlendirme yap, volüm durumunu değerlendir, sıvı açığını hesapla*



Glikoz stabilleşinceye kadar yakın glikoz takibi ve 2-4 saatte bir kan üre azotu, kreatinin, elektrolit takibi yap. Hiperosmolar hiperglisemik durum düzeline (Kalkülatif ozmolarite <300 mosm, idrar çıkışı >0,5 ml/kg/saat ve glikoz <250 mg/dl), hasta yemek yiyebiliyorsa multiple subkutan insülin enjeksiyonu tedavisine geç. Subkutan insülin için total günlük doz 0,3-0,5 U/kg/gün olacak şekilde başlanabilir veya saatlik insülin infüzyonlarından tahmin edilebilir (24 saatte infüzyonla verilen toplam insülin miktarının %70-80'i). Önceden insülin tedavisi alan hastalarda önceki insülin dozları kullanılabilir. Subkutan insülin enjeksiyonuna geçtikten sonra IV insülin infüzyonuna 1-2 saat daha devam et. 1 mg/dl' nin altına düşmeğe rutin fosfat replasmanına gerek yoktur.

* Anamnez, fizik muayene, kan üre azotu, kreatinin, elektrolitler, kan gazları, idrar tahlili, gerekirse kültür, EKG ve akciğer grafisi
 ** Arteriyel tansiyon, kalp hızı, nabız, sıvı yüklenmesi, idrar çıkışı ve kalp yetmezliği değerlendirilmelidir. Kardiyak veya renal fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda ilk 2-4 saat 500-1000 ml/saat %0,9 NaCl veya dengeli kristaloid sıvı ver. Tahmini sıvı açığının yarısını ilk 8-12 saatte, toplam sıvı açığını 24-48 saatte yerine koy

DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

6.9. DKA ve HDS Tedavisi Sırasında Gelişebilecek Komplikasyonlar

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

6.10. Hipoglisemi (Kan glikozu düşüklüğü)

Hipoglisemi kan glikozu normalin altına düşmesi durumudur.

Nedenler

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

6.11. Bulgu ve Belirtiler

- Hipogliseminin belirtileri kişiden kişiye değişebilir ve kan glikozu düşme hızına bağlı olarak farklılık gösterebilir.

DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

- Adrenerjik semptomlar: Soğuk, nemli cilt, solukluk, halsizlik, tremor, çarpıntı, terleme, açlık hissi
- Nöroglukopenik semptomlar: Baş ağrısı, halsizlik, ruhsal değişiklikler, irritabilite, uyku hali, dikkatte azalma, davranış değişiklikleri, konvülsiyon, koma.
- Hipoglisemi tanısı, kan glikozu ölçümü ile konulur. Kan glikozu düzeyinin 70 mg/dL'nin altında olması hipoglisemi olarak kabul edilir. Ancak, bazı kişilerde belirtiler daha yüksek kan glikozu düzeylerinde de ortaya çıkabilir.

6.12. Hipoglisemi Sınıflandırması

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

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

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

6.13. Tedavi

Hipoglisemi tedavisi, belirtilerin şiddetine ve hastanın durumuna göre değişir.

- Hafif hipoglisemi: Hastanın şuuru açıksa ve oral alabilecek durumda ise 15-20 gr karbohidrat (150-200 ml meyve suyu-tercihen elma suyu, üzüm suyu, vişne suyu, 4-5 adet kesme şeker veya 3-4 glikoz tablet)

DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

oral yolla alabilir. 15 dakika bekledikten sonra ölçülen kan glikozu ≤ 70 mg/dL ise ya da semptom-bulgular devam ediyorsa aynı uygulama tekrar edilir.

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

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

Hastanın şuuru kapalı ise parenteral tedavi uygulanmalıdır.

Hastane koşullarında ise intravenöz yoldan 20-25 gr glikoz (tercihan 40-50 ml %50 dekstroz veya 100-150 ml %20 dekstroz, eğer bunlar bulunamazsa 200-250 ml %10 dekstroz 10 dakikadan kısa sürede infüzyonla) uygulanır ve kan glikozu düzelineye kadar devam edilir. Hastane koşullarında değil ise hastayakınları tarafından 1 mg glukagon SK veya İM yolla uygulanabilir

Önlenmesi

Hipoglisemiyi önlemek için dikkat edilmesi gereken durumlar:

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

DİYABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI

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

Hipoglisemide hangi hastalar hastaneye yatmalı?

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

***DIYABETİN
KRONİK
KOMPLİKAS-
YONLARI***

**İN
D
B
N**

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.1. Diyabetik Böbrek Hastalığı

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

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

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

Tarama

- Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan beş yıl sonra, Tip 2 diyabetli hastalarda tanıdan itibaren yılda en az bir kez tarama yapılması önerilir.
- Tarama, spot idrar örneğinde albümin kreatinin oranı; serum kreatinin ölçümü ve buna dayanarak tahmini glomerüler filtrasyon hızının belirlenmesi (tGFH) ile yapılmalıdır.
- Spot idrarda albümin kreatinin oranı yüksekse, idrari yolu enfeksiyonu olmaması koşuluyla, 3-6 ay içerisinde bakılan 3 idrar örneğinden 2'sinde oranın yüksek olması albüminüri tanısını koydurur.
- Spot idrarda albümin kreatinin oranı >300 mg/g ve/veya tGFH 30-60 ml/dk/1.73 m² olan diyabetli hastalar tedaviyi yönlendirme açısından yılda en az 2 kez izlenmelidir.

7.2. Tanı Kriterleri

Tablo 71

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

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

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

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

7.3. Tahmini GFH'na Göre Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflaması

Tablo 7.2.

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

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

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

7.4.

Tablo 7.3

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

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

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

- tGFH 45-60 ml/dk/1.73 m² ise beslenme planlaması, her 6 ayda bir tGFH kontrolü ve en az senede bir kez elektrolit, bikarbonat, hemoglobin, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormonu, vitamin D, kemik mineral dansitesi ölçümü yapılmalıdır.
- tGFH 30-44 ml/dk/1.73 m² ise her üç ayda bir tGFH kontrolü, 3-6 ayda bir elektrolitler, bikarbonat, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormonu, hemoglobin, albümin ve vücut ağırlığı ölçülmeli, gerekli ilaçlar eklenmelidir.
- tGFR 30 ml/dk/1.73 m²'nin altına düşmesi halinde, nefroloji uzmanına yönlendirilmelidir. Ayrıca, tGFR 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında ve anemi, sekonder hiperparatiroidizm, metabolik kemik hastalığı, dirençli hipertansiyon, elektrolit bozukluğu gibi durumların varlığında yine hastanın nefroloji uzmanına yönlendirilmesi uygun olur. Bununla beraber, tGFR değerinde beklenenden hızlı azalma, ağır proteinüri ve aktif idrar sedimenti varlığı ve böbrek hastalığı etiyojisi olarak diyabet dışında bir hastalıktan şüpheleniliyorsa böbrek hastalığının evresine bakılmaksızın nefroloji konsültasyonu istenmelidir.

7.5. Korunma ve Tedavi

- Optimal glisemik kontrol (HbA1c <%7 veya bireyselleştirilmiş HbA1c hedefi) Tip 1 DM ve Tip 2 DM hastalarında kronik böbrek hastalığı riskini azaltır veya ilerlemesini geciktirir. Yüksek kardiyovasküler hastalık ve böbrek hastalığı riski olanlarda tolere edilebiliyor ise sistolik KB<120 mmHg olması hedeflenmelidir.

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Diyalize ihtiyacı olmayan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda diyetle protein alımı günde yaklaşık 0,8 g/kg olmalıdır. Diyaliz hastalarında ise malnütrisyonun kaçınmak için daha yüksek miktarda diyet protein alımı göz önünde bulundurulmalıdır. Diyetle sodyum miktarının <2.300 mg/gün düzeyine kısıtlanması kan basıncı kontrolü ve kardiyovasküler riskini azaltmak için yararlı olabilir. Diyetle alınan sodyum ve potasyum miktarı; hastanın kan basıncı düzeyi, komorbid durumları, kullandığı ilaçlar ve laboratuvar sonuçlarına göre bireysel olarak düzenlenmelidir.
- Diyabetli hastalarda albüminüri veya hipertansiyon için ilk tercih edilecek ilaçlar ACE inhibitörleri veya ARB'lerdir. Gebe olmayan diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda, ılımlı artmış idrar albümin kreatinin oranına (30-299 mg/g) sahip olanlar için ACE inhibitörü veya ARB tavsiye edilir ve idrar albümin kreatinin oranı >300 mg/g ve/veya tGFH <60 ml/dk/1,73m² olan hastalar içinse ACE inhibitörü veya ARB şiddetle tavsiye edilir. ACE inhibitörleri ve ARB'ler etkinlik açısından benzerdir. Etkin koruma sağlaması için maksimum tolere edilebilir dozlar önerilir. ACE inhibitörü ve ARB'ler birlikte verilmemelidir.
- Albüminüri veya hipertansiyonu olmayan diyabetli hastalarda ACE inhibitörü veya ARB'lerin diyabetik böbrek hastalığının gelişmesini önlediğine dair kanıt yoktur. Bu nedenle albüminüri veya hipertansiyon yoksa bu ilaçların kullanılması önerilmez.
- Kronik böbrek hastalığı olan Tıp 2 DM'li hastalarda kronik böbrek hastalığının ilerlemesini glisemik kontrolden bağımsız olarak azalttığı gösterilen SGLT-2 inhibitörleri öncelikli olarak düşünülmelidir. SGLT-2 inhibitörleri diyabetik böbrek hastalığında tGHF ≥ 20 ml/dk/1,73m² üzerinde verilebilir. SGLT-2 inhibitörleri kontrendikeyse, tolere edilemiyorsa veya ek renal ve kardiyovasküler fayda isteniyorsa renal koruma açısından SGLT-2 inhibitörleri kadar kuvvetli kanıt olmasa da yararı gösterilmiş GLP-1 reseptör agonistleri düşünülmelidir.
- Metformin tGFH <30 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda kontrendikedir. Metformin alan hastalarda tGFH takip edilmeli, <45 ml/dk/1,73m² olduğunda fayda/zarar açısından gözden geçirilmelidir. Hasta metforminalmıyorsa tGFH <45 ml/dk/1,73m² ise hiç başlanmamalıdır.
- Glisemik kontrol için diğer farmakolojik tedaviler hastanın HbA1c hedefi, komorbid durumları, tGFH ve diğer laboratuvar parametreleri değerlendirilerek eklenebilir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

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

7.6. Diyabetik Nöropati

Tanım

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

Tablo 7.4 ve **Tablo 7.5'**te gösterilmiştir.

Tablo 7.4. Diyabetik Nöropati Risk Faktörleri

• Diyabet süresi
• Glisemik kontrol
• Arteriyel hipertansiyon
• Periferik arter hastalığı
• Diyabetik retinopati

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

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

Tablo 75. Diyabetik Hastalarda Nöropatilerin Sınıflandırılması

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

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.7. Epidemiyoloji

DCCT'nin takip çalışması olan EDIC çalışmasında 10 yıldan kısa süreli Tip 1 diyabetli hastalarda DNP oranı düşük iken 25 yılın üzerinde %34'lere çıkmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda 10 yılın üzerinde tanılı olan hastaların %50'den fazlasında görülmektedir. Ülkemizde yapılan TURNEP (Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients) çalışmasında klinik muayene ile belirlenen diyabetik periferik nöropatinin, diyabetli hastaların %40,4'ünü etkilediği, klinik muayeneye sinir iletim çalışmaları eklenilirse bu oranın

%62,2'ye yükseldiği gösterilmiştir. Orta ve ciddi düzeyde nöropati, diyabetik hastaların %83'ünde tespit edilmiştir. Nöropatik ağrı prevalansı ise %14,0 olarak bulunmuştur. TURNEP çalışması sonuçlarına göre, kötü glisemik kontrol, retinopati, mikroalbüminüri ve hiperlipidemi diyabetik nöropati gelişimine katkıda bulunmaktadır.

7.8. Patogenez

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

7.9. Distal Simetrik Polinöropati

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

Diyabetik periferik nöropatinin erken belirtileri ince liflerin tutulumu ile gelişir ve ağrı, yanma ile karıncalanma gibi disestezi yakınmaları içerir. Çalışmalar özellikle A δ ve C gibi ince sinir liflerinde patolojik

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

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

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

Distal simetrik polinöropati değerlendirilmesi; diyabetik hastadan ayrıntılı bir şekilde nöropatiye yönelik öykü alınması ile başlar. İnce lif nöropatisine yönelik olarak soğuk ve sıcak algılamayla birlikte iğne batma hissi değerlendirilmelidir. Kalın lif nöropatisi için ise alt ekstremitelerde refleksleri ve 128 Hz diyapazon kullanarak vibrasyon duyusu incelenmelidir. Tüm diyabetik hastalara yılda en az bir kez diyabetik ayak riskini değerlendirmek için 10 gr monofilament testi yapılmalıdır (Şekil 71).

7.10. Otonom Nöropati

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

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

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

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

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

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

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

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

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

7.11. İzlem

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

7.12. Tedavi

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

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

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

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

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

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

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

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

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

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

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

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

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

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

Tablo 76. Diyabetik Distal Simetrik Polinöropati Semptom ve Bulguları

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

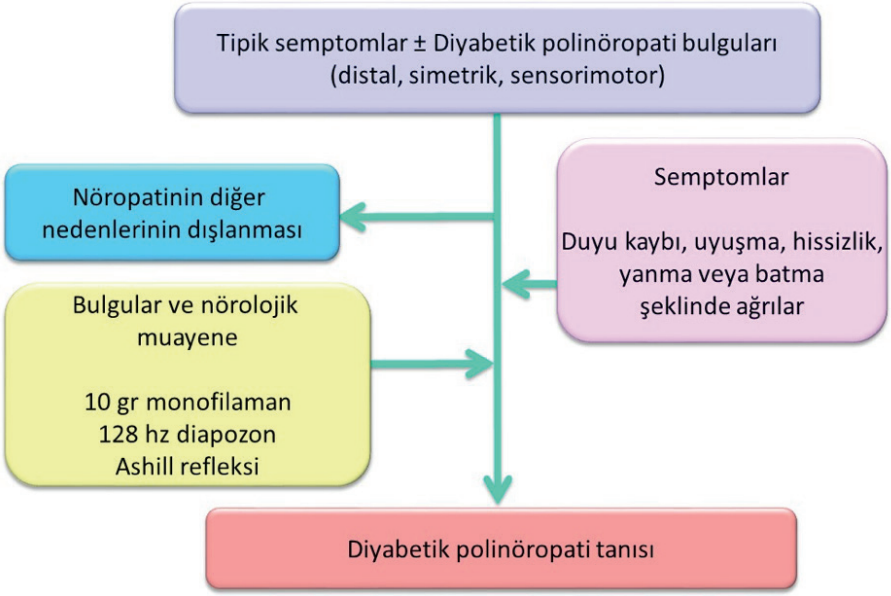
DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

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

Tablo 7.7. Diyabetik Nöropati Ayırıcı Tanısı

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

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI



Şekil 71. Diyabetik Distal Simetrik Polinöropati Tanısı

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Tablo 7.8. Diyabetik Kardiyovasküler Otonom Nöropati (KON)

Klinik	Tanı Yöntemleri	Tedavi
- İstirahat taşikardisi	<i>Kardiyovasküler otonom nöropati testleri</i>	<i>Kardiyovasküler otonom nöropati</i>
- Kalp hızı değişkenliğinin azalması	Parasempatik - Derin solunuma kalp hızı cevabı	- Koroner kalp hastalığının ve kalp yetmezliğinin erken tanı ve tedavisinin sağlanması
- Ortostatik hipotansiyon	- Valsalva'ya kalp hızı cevabı - Ayağa kalkmaya kalp hızı cevabı (30:15 oranı)	- Sinüs taşikardisi: kardiyoselektif beta blokerler
- Egzersiz intoleransı	Sempatik - Ayağa kalkmaya kan basıncı cevabı	<i>Ortostatik hipotansiyon</i>
- Perioperatif instabilite	<i>Kalp hızı değişkenliği (HRV) spektral analiz</i>	- Liberal tuz alımı, fiziksel eğitim, sıkıştırma çorapları, hipotansif ilaçlardan kaçınma
- Sessiz miyokard enfarktüsü	Bir bozuk HRV testi → Erken KON tanısı	- Kan basıncını artıran ilaçlar (midodrin ve droksidopa)
- QT aralığının uzaması	İki bozuk HRV testi → KON tanısı	- Fludrokortizon (düşük doz)
- Ani kardiyak ölüm	İki bozuk HRV + ortostatik hipotansiyon → İleri KON tanısı	

Tablo 7.9. Diyabetik Gastrointestinal Nöropati Semptomları

Organ	Sorun	Semptomlar
Özofagus	Dismotilite, kandidiyazis	Disfaji, reflü odinofaji
Mide	Gastroparezi	Bulantı, kusma, gaz, erken doyma, çabuk acıkma, gastrik çıkış obstrüksiyonu, bezoar
İnce bağırsak	Dismotilite, bozulmuş sıvı reabsorbsiyonu	Bakteriyel overgrowth, malabsorbsiyon, diyare
Kalın bağırsak	Dismotilite, iskemi	Konstipasyon, megakolon, fekal inkontinans, iskemik kolit, bağırsak enfarktüsü
Safra kesesi	Dismotilite, safra taşı, kolelitiyazis, koledokolitiyazis	Biliyer obstrüksiyon, sepsis

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Tablo 710. Nöropatik Ağrı Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Kontrendikasyonları

İlaç	Etki Mekanizması	Yan Etkiler	Kontrendikasyonlar/uyarı
SNRI Duloksetin (60-120 mg)	Serotonin ve noradrenalin reuptake inhibisyonu	Bulantı, karın ağrısı, konstipasyon	Hepatik hastalık ve hipertansiyon Tramadol kullanımı
Venlafaksin (75-225 mg)	Serotonin ve noradrenalin reuptake inhibisyonu	Yüksek dozlarda bulantı ve hipertansiyon	Kardiyak hastalık ve hipertansiyon Tramadol kullanımı
Gabapentinoidler Pregabalın (150-600 mg) Gabapentin (900-3.600 mg)	Voltaja bağlı Ca kanallarının subunitine etki ederek merkezi duyarlılığı düşürür	Sedasyon, baş dönmesi, periferik ödem ve kilo alma	Böbrek yetmezliğinde dozun azaltılması
TCA Amitriptilin (25-100 mg) Nortriptilin Desipramin	Monoamin reuptake inhibisyonu, Na kanal blokajı ve antikolinergik etki	Uyuşukluk, antikolinergik etkiler ve kilo alımı	Kardiyak hastalık, glokom, prostat adenomu ve epilepsi >65 yaş yüksek dozlardan kaçınılmalı
Sodyum kanal blokerleri Karbamazepin Okskarbazepin Valproik asit	Voltaj kapılı sodyum kanalları üzerinden etki eder	Bulantı, kabızlık, sedasyon, baş dönmesi ve ataksi	Teratojenik potansiyeli nedeniyle doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımı önerilmemektedir
Opioidler Tramadol (210 mg)	μ -Opioid reseptör agonisti ve monoamin reuptake inhibisyonu	Mide bulantısı, kusma, kabızlık, baş dönmesi ve uyuşukluk	Madde kullanımı öyküsü, intihar riski ve yaşlılarda antidepresan kullanımı öyküsü
Morfin oksikodon	Opioid reseptör agonisti, oksikodon ayrıca μ -opioid reseptör antagonizmi	Mide bulantısı, kusma, kabızlık, baş dönmesi ve uyuşukluk	Madde kullanımı öyküsü

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.13. Nörodejeneratif Hastalıklar

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

7.14. Diyabet ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Diabetes mellitus (DM) Alzheimer hastalığı (AH) ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar ilerleyici bozukluklardır ve geriatrik popülasyonda oldukça yaygındır. Güncel prelinik ve epidemiyolojik çalışmalar DM ile AH gibi nörodejeneratif hastalıklar (NDH) arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmektedir. Hem epidemiyolojik hem de prelinik çalışmalardan elde edilen, diyabetli kişilerde demans riskinin arttığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Ancak DM ve NDH’ler arasındaki ilişkinin doğası hala gözlemseldir ve altta yatan mekanizmalar ile ilgili devam eden araştırmalar söz konusudur.

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, Tip 2 DM’nin beyin yapısı ve işlevi üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğunu ve hafif bilişsel gerilemeden demansa kadar farklı derecelerde bilişsel bozulmaya katkıda bulunduğunu göstermektedir. Demans kriterleri Tablo 7.11’de gösterilmiştir. Üstelik insülin direnci ve Tip 2 DM, serebrovasküler hastalık ve demans olmayan kişilerde daha küçük beyin hacimleri ve daha zayıf bilişsel işlevlerle ilişkilendirilmiştir. Giderek artan sayıda çalışma, Tip 2 DM’nin Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve amniyotrofik lateral

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

sklerozun patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir. Spesifik olarak Tip 2 DM, artan AH ve PH riskiyle ilişkilidir. İlginç bir şekilde, ALS'de Tip 2 DM'nin nöroprotektif bir rolü olduğu rapor edilmiştir.

7.15. Alzheimer Hastalığı

Tablo 711. Klinik Demans Kriterleri

<p>1. İki ya da daha fazla kognitif (bilişsel) alanda ilerleyici bozulma olması</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hafıza (yeni bilgileri öğrenme ve hatırlama kabiliyeti) • Dil (konuşma, okuma, yazma) • Yönetici işlevler (muhakeme, karar verme, planlama) • Görsel-uzamsal (vizyospasyal) işlevler (yüz ve objeleri tanıma yeteneği) • Praksis (maksatlı hareketleri geliştirme yeteneği) • Kişilik, duyu-durum veya davranış değişikliği
<p>2. Kognitif defektler (bilişsel kusurlar) saptanması</p> <ul style="list-style-type: none"> • İşleyişe müdahale (günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneği) • İşlevselliğin önceki seviyeye göre gerilemesi • Deliryum veya psikiyatrik bozukluğa (örneğin depresyona) bağlı olmaksızın bilişsel kusurlar gelişmesi • Hastadan anamnez alınarak, bilgi veren kişi (örneğin bir aile üyesinden) tarafından doğrulanarak ve objektif bilişsel değerlendirme ile bilişsel kusurlar saptanması

7.16. Diyabet ve Alzheimer Hastalığı

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

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

7.17. AH ve DM İlişkisinde Temel Nedenler;

- Hiperglisemi
- Hipoglisemi

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Ortak patogenezi;
 - ✓ İnsülin aracılı
 - ✓ Kronik enflamasyon
 - ✓ Endotel disfonksiyonu

7.18. Alzheimer Hastalığı ve DM Tedavisi

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

Metformin

Birçok prelinik çalışmada metformin heyecan verici bir rol gösterse de klinik çalışmalardaki sonuçlar tatmin edici değildir. Metforminin AH riskini azaltıp azaltmadığı konusunda hala bazı tartışmalar mevcuttur. Çalışmalar metforminin genel popülasyonda AH riskini azaltabileceğini göstermiştir. Ancak Asyalılar arasında yapılan bir analizde metforminin AH prevalansını artırma riski vardır. Yine de büyük ölçüde DM kaynaklı hastalıklara dayalı AH popülasyonu riskinde yararlı olduğu düşünülebilir. Uzun vadeli ve yüksek dozlarda metformin yaşlı DM'de AH'yi azaltma riskiyle ilişkilidir. Metforminin bilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte, bu etkinin gösterilmediği sonuçlar da bildirilmiştir. Çelişkili sonuçlar B12 vitamini eksikliğine bağlı olabilir.

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

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

Pioglitazon

Diyabetik hastalarda pioglitazon'un 15-30 mg dozları ile yapılan 3

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

linik çalışmada, bilişsel fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Non-diyabetik hastalarda 45mg pioglitazon ile yapılan çalışmalarda, bilişsel fonksiyonlar üzerine etki gösterilememiştir.

Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü (DPP-4i)

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

Sodyum Glikoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2i)

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

İnsülin

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

7.19. Diyabet ve Parkinson Hastalığı

Diyabet, bilişsel bozukluk ve aksiyal motor semptomlar dahil olmak üzere Parkinson hastalığının ilerlemesini şiddetlendirebilir. Geniş

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

popülasyon çalışmalarının büyük çoğunluğunda, DM tanılı hastalarda PH riskinin 1,3-1,6 kat arttığı gösterilmiştir. Uzun hastalık süresi, ileri yaş, kadın cinsiyet, glisemik disregülasyon ve Tip 2 DM tanısı Tip 1 DM'ye göre PH riskini daha da artırmaktadır. PH'da DM varlığında klinik; düşme sıklığında artış, tekerlekli sandalye bağımlılığında artış, bakım evinde yaşamada artış, yaşam süresinde azalma, disabilite ve ölümdede 3 kat artış saptanmıştır.

7.20. Parkinson Hastalığı ve DM Tedavisi

Metformin

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

DPP-4 İnhibitörleri

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

GLP-1 Reseptör Agonistleri

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

İnsülin

PH hastalarında 4 haftalık intranazal insülin (INI) uygulamasının yapıldığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, sözel akıcılığı, Hoehn-Yahr ve birleşik Parkinson hastalığı derecelendirme ölçeği motor puanlarını iyileştirmiştir. PH'de INI uygulamasıyla uzun süreli tedavinin etkinliğini ve güvenliğini kanıtlamak için ilave kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tiazolidindion'lar

Pioglitazon'un test edildiği randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada, Parkinson hastalarında hastalığın ilerlemesi üzerinde

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

hiçbir etki olmadığı ve periferik biyobelirteçlerde herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Dört gözlemsel çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizi, tiazolidindion'lar ile tedavi edilen Tip 2 DM hastalarında Parkinson riskinin azaldığı sonucuna varmıştır.

Sodyum Glikoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2i)

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

Sonuç ve Öneriler

1. Nörodejeneratif hastalıklar (NDH) yaşlı popülasyon klinikte; motor bozukluklar, konuşma bozuklukları, bilişsel bozulmalar ve demans gibi çeşitli tablolar ortaya çıkarmaktadır.
2. Tip 2 DM mellitus ve Alzheimer hastalığı, geriatrik toplumda en sık klinik başvuruya sebep olan sağlık sorunlarından biridir. Her ikisi de yaşam beklentisini 5-15 yıl kadar azaltan hastalıklardır.
3. En sık görülen NDH olan Alzheimer ve Parkinson hastalıkları, DM ile ciddi nedensel ilişki içindedir.
4. Huntington Hastalığı ve ALS için veriler yetersizdir.
5. Antidiyabetik ilaçların bilişsel fonksiyonlar ve demans üzerine olumlu etkilerini gösteren kanıtlar artmaktadır.

7.21. Diyabet ve İnme

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

Epidemiyoloji

Diyabet, içerisinde inmenin de bulunduğu birçok mikro ve makrovasküler komplikasyona sebep olmaktadır. İnme, dünyada 2.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

en sık ölüm nedenidir. Mortalite yanı sıra morbidite oluşumda önemli bir yer tutar. Kadınlarda inme insidans ve prevalansı erkeklerden daha yüksektir (kadınlarda sırasıyla 6,44 milyon ve 56,4 milyon iken erkeklerde 5,79 ve 45,0 milyondur).

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

Tablo 712. İnme risk faktörleri

Hipertansiyon
Diyabetes Mellitus
Sigara
Hiperlipidemi
Obezite
Sedanter yaşam
Atriyal fibrilasyon

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

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

Patofizyoloji

Emboli veya lokal tıkanıklığa bağlı bir tıkanma sonucu iskemik inme meydana gelebilir. Emboli genellikle kardiyak kökenlidir, bu durumda %45'i atriyal fibrilasyon ve sol atriyal uzantıda bir trombus ile ilişkilirken, %15'i miyokard enfarktüsünü takiben bir miyokardiyal duvar trombusu ile ilişkilidir. Miyokard enfarktüsünü takiben kardiyomiyolitik inme, diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara göre daha sık görülürken,

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

diyabetik hastada iskemik inme neden olan ekstrakraniyal embolinin ana kaynağı internal karotid arterin ekstrakraniyal kısmıdır.

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

Diyabetik Hastada İnmenin Etiyolojisinde Rol Oynayan Faktörler

Hipertansiyon

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

Hiperlipidemi

Yüksek LDL kolesterol seviyesinin diyabetik hastada inme için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı sorgulanabilir. Bununla birlikte, LDL kolesterol den bağımsız olarak, diyabetik hastalarda statin kullanımının felç riskini azalttığına dair çok sayıda kanıt vardır. Diyabetli hastaların statin ile tedavisi, inme insidansını azaltmıştır fakat bu etki fibratlarla belirgin değildir. Düşük HDL ve yüksek trigliserit düzeyleri, inmede morbidite ve mortalite riskini ikiye katlamaktadır. Honolulu Kalp Çalışmasında hiperlipideminin, yalnızca toplam kolesterol seviyeleri 200 mg/dL'nin üzerinde olduğunda inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Obezite ve Hiperürisemi

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

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

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Ayırıcı Tanı

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

Diyabetik Hastada İnmeden Kaynaklanan Morbidite ve Mortalite

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

Diyabetik Hastada İskemik İnme Tedavisi

1. Hipergliseminin Tedavisi

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

Akut inme geçiren 811 hastada yapılan prospektif bir çalışmada yaş, inme şiddeti ve inme alt tipi düzeltmeleri yapıldıktan sonra plazma glikozunun 144 mg/dL'nin üzerinde olması durumunun kötü prognoz ile ilgili olduğu saptanmıştır. Amerikan Kalp Derneği kılavuzları, bir inmeden sonra plazma glikoz konsantrasyonlarının 140-180 mg/dL olmasını tavsiye ederken, Avrupa kılavuzları, 180 mg/dL'nin üzerinde

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

bir plazma glikozu ile insülin veya insülin titrasyonunun derhal başlatılmasını önermektedir.

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

2. Tromboliz ve Vaskülarizasyon

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

Günümüzde sadece rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rt-PA) akut iskemik inmede onaylı farmakolojik tedavidir. Yapılan çalışmalarda diyabetin IVT tedavisini ve 6 ay sonraki iyi klinik sonuçları değiştirmedeği ve mortaliteyi artırmadığı gösterilmiştir. Rehberler, hasta uygun zamanda yakalanmışsa, diyabetik hastalarda IVT tedavisini şiddetle önermektedir. Diyabetik hastalarda tenekteplaz ve alteplaz IVT tedavisinde onaylanmıştır. Avrupa iskemik inme çalışmasında (TRISP), diyabetik hastaların inmeden sonraki 3 ay metformin kullanmalarının iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Endovasküler trombektomi tedavisinde diyabet ve hipergliseminin etkisi net değildir. Kimi çalışmalarda hipergliseminin olması fonksiyonel sonuçları kötü etkilerken kimisinde EVT'ye negatif bir etki saptanmamıştır.

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

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Hemorajik İnme

Diyabetik olmayan inme hastalarında hastaneye başvuruda stres hiperglisemisine rastlanabilir. Bu akut hipergliseminin nedenleri arasında katekolaminlerin, büyüme hormonunun, kortizolün ve sitokinlerin yükselmesini içeren yollar sayılabilir. Diyabet ve hiperglisemi intraserebral hemorajisi olan diyabetik hastalarda negatif sonuçlarla ilişkilidir; hematoma genişlemesi, hastanede ölüm ve hayatta kalanlarda yüksek sakatlık riski ile sonuçlanır. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda hiperakut anda yoğun bakımda saptanan orta ve yüksek kan glikozu olanlarda 90 gün içindeki ölüm ve sakatlıkların daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda yoğun bakımda yapılan intensif kan basıncı kontrolü sonucu normoglisemik olanlarda, hiperglisemik olanlara göre hematoma genişleme sıklığı daha az saptanmıştır. Hemorajik inmeli hastada hiperakut dönemde hipoglisemi (40-60 mg/dL) tedavisinin mortaliteyi azalttığı, yine hiperglisemi tedavisinin diyabetik olan (140-180 mg/dL) ve olmayan hastalarda (110-140 mg/dL) klinik sonuçları iyileştirdiği saptanmıştır. İlk hafta içinde hastanın antikoagülan, antihiperglisemik, antihipertansif ve ötermik tedavileri düzenlenmelidir. On altı çalışmanın dahil edildiği retrospektif bir metaanalizde intensif kan glikozu düşürmenin standart tedaviye üstünlüğü gösterilememiş hatta istenmeyen bazı nörolojik yan etkiler gözlenmiştir.

Primer Koruma

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

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

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

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

Sekonder Koruma

Pioglitazon ile yapılan prospektif makrovasküler olayları değerlendiren PROaktive çalışmasında daha önce herhangi bir kardiyovasküler olay geçirmeyen diyabetik hastalarda inme riskinde belirgin bir azalma saptanmazken, daha önce inme geçiren diyabetik hastalarda inme rekürrensinde anlamlı bir azalma sağladığı saptanmıştır. Yine insülin direncivegeçmişteinmeöyküsüolan hastalardayapılan IRISçalışmasında, pioglitazon tedavisi alanlarda plaseboya göre miyokart enfarktüs riski ve yanı sıra 4.8 yıllık takipte diyabet gelişimi riski azalmıştır. Pioglitazon'un bu etkisi glisemik kontrolün ötesinde enflamasyona, yağ dağılımına, lipit ve protein metabolizması ile vasküler endotel fonksiyonlarına olan yararlı etkilerinin sonucu olarak düşünülmektedir. Pioglitazon'un maksimum etkilerinin ortaya çıkması için birkaç hafta beklemek gerektiğini ayrıca kilo alma, sıvı retansiyonu ve kırık risk artışı gibi yan etkilerin oluşabileceğini klinisyen bilmelidir. İnmede bağımsız olarak anlamlı bir azalma gösteren tek GLP-1 reseptör agonistleri haftalık semaglutid ve dulaglutid'dir. Randomize klinik çalışmaların metaanalizinde 12 ay üstü kullanımda tiazolidindion'lar ve GLP-1'ler dışında hiçbir antidiyabetik ilacın inme riskini azaltmadığını göstermiştir.

Sonuçlar

1. Diyabetik hastalarda non-diyabetik hastalara göre inme riski 2 kat artmıştır. Ayrıca inme geçiren hastalarda diyabet oranı artmıştır. Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabete göre 3,8 kat artmış hemorajik inme riski ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca prediyabet bile artmış inme riski ile ilişkili bulunmuştur.
2. Artan inme insidansı serebral kanamadan çok serebral enfarktüse, özellikle laküner enfarktlara bağlıdır.
3. Atriyal fibrilasyon da dahil olmak üzere metabolik sendromla ilişkili faktörlerin sayısı ne kadar fazlaysa, inme riski o kadar yüksek ve kötü sonuç riski o kadar büyüktür.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

4. Diyabetik bir hastada birinmenin akut tedavisi, tpA'nın erken kullanımını gerektirir.
5. İntravenöz insülin tedavisinin kullanımının inme üzerine olumlu bir etkisi yokmuş gibi görünmektedir.
6. Sülfonilüre'ler veya insülin kullanımıyla elde edilen glisemik kontrolün, daha eski gözlemsel çalışmalarda inme insidansını artırdığı bildirilmiş, ancak yakın tarihli prospektif randomize kontrollü çalışmalarda bildirilmemiştir.
7. Metformin, alfa Glukozidaz inhibitörleri ve DPP-4 inhibitörlerinin kullanımının hiçbir etkisi olmazken, pioglitazon ve uzun etkili GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı, düşük inme insidansı ile ilişkili bulunmuştur.

7.22. Retinopati

Tanım

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

7.23. Klinik Değerlendirme

Sınıflandırma

- Diyabetik retinopati günümüzde nörovasküler komplikasyon olarak tanımlansa da geçmişten günümüze tüm diyabetik retinopati sınıflamaları, göz dibinde gözlenen vasküleyapılardaki değişikliklerin yaygınlığı ve ağırlığına göre düzenlenmektedir.
- Diyabetik retinopatiye bağlı değişiklikler retina sınırları içinde ise

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR), retinadan vitre içine doğru uzanıyorsa proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olarak evrelendirilmektedir.

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

7.24. Tanı Yöntemleri

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

7.25. Göz Dibi Muayenesinde Kullanılan Yöntemler

- Fundus fotoğrafı: Günümüzde gelişen teknolojiler sayesinde eğitilmiş kişilerce uzaktan okuma veya yapay zeka algoritmaları ile de bütünleşmiş non-midriyatik kameralarla fundus fotoğrafı ile göz dibi taraması özellikle göz hastalıkları uzmanlarına erişimin zor olduğu yerlerde gittikçe yaygınlaşsa da detaylı göz muayenesi yerine geçmediği bilinmelidir. Diyabetik retinopati açısından göz dibi taramalarının ağırlıklı gelişen teknolojilerle sürdürüldüğü sistemlerde algoritma güvenilirlik, sensitivite ve spesifitelerinin, diyabetik retinopati varlığı ve/veya erken evre non-proliferatif diyabetik retinopati ve/veya görmeyi tehdit eden retinopati varlığına göre mi düzenlendiği sorgulanmalıdır. Fundus fotoğrafında lens kesifliği veya başka nedenlerle iyi görüntü elde edilemeyen durumlarda pupilla

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

dilatasyonu görüntü kalitesini ve sensitiviteyi artırabilmektedir; ancak dar açılı glokumu olan hastalarda glokom krizini indüklemeye gibi riskler de unutulmamalıdır.

Fundus fotoğrafı dışında aşağıdaki yöntemler kullanılmaktadır:

- Biyomikroskopi
- Binoküler indirekt oftalmoskopi
- Direkt oftalmoskopi
- Optik koherens tomografi (OCT)
- Fundus flöresein anjiyografisi (FFA)
- Ultrasonografi

7.26. İzlem

- Diyabetik retinopati geç evrelerine kadar hastada bir şikayete neden olmayabilir. Bu nedenle şikayeti olmayan hastalar dahil, tüm hastaların düzenli aralıklarla göz muayenesi yaptırması gerekmektedir. Erken tanı, zamanında tedavi diyabete bağlı görme kaybı riskini önleme açısından çok önemlidir. Erişkin diyabetlilerde göz dibi muayenesi zamanlaması Tablo 712'de gösterilmektedir.
- Diyabetik retinopati ortaya çıkması ve progresyonunda glisemi, kan basıncı, dislipidemi gibi diğer risk faktörleri önemli olduğundan, iyi kontrollü ve en az bir muayenesinde göz dibinde retinopati bulgusu olmayan Tip 1 veya Tip 2 diyabeti olan erişkinlerde muayene aralığı iki yıla uzatılabilir.
- Buna karşın retinopatisi olan kişilerde retinopatinin evresi ve metabolik kontrol, nefropati varlığı, gebelik gibi ek risk faktörleri göz önünde bulundurulurak takip aralığı düzenlenir, gerekirse tedavi önerilecektir.

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

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

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Aspirin tedavisi: Hafif veya ciddi derecede non-proliferatif veya erken proliferatif retinopati evresinde aspirin tedavisi yüksek riskli proliferatif retinopati gelişimini engellemektedir veya vitreus kanaması riskini artırmamaktadır. Dolayısıyla retinopati varlığı, kardiyoproteksiyon amaçlı aspirin tedavisine kontrendikasyon oluşturmamaktadır.

Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar: Literatürde çelişkili veriler bulunmakla birlikte GLP-1 RA' ları, nonarteritik anterior iskemik optik nöropati, neovasküler yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiş olup bazı hastalarda da retinopati progresyonuna neden olduğu belirtilmektedir. PPAR-gamma agonistleri ile bazı hastalarda makula ödemi görülmesi/alevlenmesi, SGLT-2 inhibitörleri ile bazı yaşlı hastalarda retina ven oklüzyonu insidansında hafif artış yönündeki raporlamalar daha fazla araştırma gerektirse de bugün tedavide göz önünde bulundurulmalıdır.

7.27. Diyabetik Retinopatinin Önlenmesi

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

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Glisemideki uzun ve kısa dönem dalgalanmalarının retinopati seyrine etkisi yine glisemi kontrolü ile ilişkili diğer bir güncel konudur. HbA1c'deki dalgalanmaların da retinopati progresyonuna olumsuz etkisi olduğunu gösteren çalışmalar olsa da kısa dönem değişkenliklerin etkisi ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmektedir. Yeni glikoz takip teknolojileri kısa dönem ve uzun dönem glisemi değişkenlikleri ile ilgili de planlı, randomize, uzun soluklu çok merkezli çalışmalar olarak sağlamaktadır. Ancak bu teknolojiler ile farklı glisemi değişkenlik parametreleri öne sürülse de genel kabul gören bir parametre üzerinde henüz anlaşma sağlanamamıştır.
- Kan basıncı kontrolü: Kan basıncı kontrolünün retinopati seyrine etkili olduğu gösterilmiştir ancak katı hedefler (sistolik kan basıncı <120 mmHg) ek bir fayda sağlamamaktadır. Diyabetik retinopati seyrinde spesifik antihipertansif grupları değil, kan basıncı kontrolünün önemli olduğu bildirilse de retinada renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin tüm komponentleri saptandığından bu grup antihipertansiflerin retinopatiye etkisi de halen tartışılmaktadır.
- Dislipidemi kontrolü: ADA, 2019 yılından beri dislipidemisi olan diyabetli hastalarda, özellikle hafif derecede non-proliferatif diyabetik retinopati varlığında, dislipidemiden bağımsız olarak retinopati progresyonunu yavaşlatabileceği gösterilen fenofibrat'ın kullanımını önermektedir.

7.28. Tedavi

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

7.29. Proliferatif Diyabetik Retinopatisi Olan Hastalarda Tedavi

- Proliferatif diyabetik retinopati varlığında, panretinal lazer fotokoagülasyon halen ilk seçenek tedavidir.

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Yüksek riskli proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalarda ciddi görme kaybı riski anlamlı olarak daha yüksektir. Bu nedenle optik diskin en az 1/3'ünü kaplayan neovaskülarizasyonu veya vitreus hemorajisiyle birlikte herhangi bir disk neovaskülarizasyonu veya yine vitreus hemorajisiyle birlikte en az disk alanı büyüklüğünde retinanın herhangi bir yerinde neovaskülarizasyon varlığında panretinal lazer fotokoagülasyon gecikmeden uygulanmalıdır.
- Gebelik planlaması gibi ek risk faktörleri varlığında, ciddi non-proliferatif diyabetik retinopati evresinde de panretinal lazer tedavisi planlanabilir.
- Anti-vasküler endotelial büyüme faktörünün (anti-VEGF) intravitreal enjeksiyonları, görme kaybı riskini azaltmada PDR'li bazı bireyler için panretinal lazer fotokoagülasyonuna alternatif olarak kullanılabilen, lazer tedavisiyle kombine veya vitrektomi cerrahisi öncesi de uygulanabilmektedir. Mevcut anti-VEGF ilaçları FDA tarafından gebelik kategorisi C olarak sınıflandırılmıştır (hayvan çalışmaları embriyo-fetal toksisiteye dair kanıt ortaya koymuştur ancak insan gebeliğinde kontrollü veri yoktur) ve gelişmekte olan fetüsün damarsal yapısına yönelik teorik riskler nedeniyle diyabetli gebe bireylerde dikkatli olunmalıdır.

Proliferatif diyabetik retinopatide vitrektomi cerrahisi gerektiren öncelikli nedenler:

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

7.30. Diyabetik Maküla Ödemi Olan Hastalarda Tedavii

- Diyabetik retinopatiye bağlı orta derecede görme kaybının başlıca nedeni diyabetik maküla ödemidir.
- Günümüzde santral tutulumlu diyabetik maküla ödeminde ilk seçenek tedavi, anti-VEGF ilaçların intravitreal uygulanmasıdır. Ranibizumab, aflibersept ve faricimab diyabetik maküla ödeminde intravitreal enjeksiyon olarak kullanım için FDA onayı almıştır ve Türkiye'de bulunabilmektedir. Ülkemizde bulunan diğer bir anti-VEGF ilaç, bevacizumab endikasyon dışı kullanımla intravitreal

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

uygulanmaktadır ve Dünya Sağlık Örgütü'nün göz ile ilgili Temel İlaç Listesi'nde de yer almaktadır. Anti-VEGF tedavisinin en önemli sorunu kalıcı veya uzun dönem etkisi olmayışı nedeniyle sık sık tekrarlama gerekliliğidir.

- Birçok hastada tedavinin ilk yılında 4-8 haftada bir uygulanması gerekebilmektedir, takip eden yıllarda ise bu sayı azalmaktadır.
- Bazı vakalarda ise tek başına veya intravitreal anti-VEGF ilaç ile kombine fokal/grid lazer fotokoagülasyon da uygulanabilmektedir.
- İntravitreal steroid tedavisi, glokom ve katarakt gibi yan etkiler nedeniyle, santral tutulumlu inatçı maküla ödemlerinde ve de özellikle afak veya pseudofakik kişilerde düşünülebilir.
- Santral tutulumu olmayan maküla ödeminde ise takip gerekir, ancak mikro anevrizmalardan santral makülayı tehdit etme riski olan bazı vakalarda fokal lazer fotokoagülasyon planlanabilir.
- Vitreomaküler veya epiretinal membran traksiyonuna bağlı diyabetik maküla ödeminde, vitrektomi cerrahisi ile membranların temizlenerek, çekintinin ortadan kaldırılması gerekmektedir.
- Maküla ödeminde takip ve tedaviye cevap OCT ile izlenebilir.

7.31. Sınıflama

Tablo 713. Diyabetik Retinopati Sınıflaması

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

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.32.

Tablo 714. Diyabetik Maküla Ödemi Sınıflaması

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

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

7.33.

Tablo 715. Diyabetli Hastada İlk Muayene Zamanı ve İzlem

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

7.34.

Tablo 716. Görmeyi Tehdit Eden Diyabetik Retinopati Varlığında Tedavi

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

7.35. Diyabet ve Kalp

Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık

Önemi

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

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

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

Değerlendirme

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

Tedavi Yaklaşımı

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

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

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

7.36. Diyabet ve Kalp Yetmezliği

Önemi

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

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Randomize kontrollü çalışmaların sonucunda, artmış natriüretik peptit seviyelerine sahip kişilerde risk faktörlerinin daha yoğun tedavisinin semptomatik KY, KY nedeniyle hastaneye yatış ve yeni teşhis edilen sol ventrikül disfonksiyonu riskini azalttığını ortaya koymuştur.

Değerlendirme

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

Tedavi Yaklaşımı

- Diyabetli hastalarda KY riskini azaltmak için ilk yapılması gereken kan basıncı (KB) ve kilo kontrolü için yaşam tarzı değişikliği, TBT ve egzersizdir.
- KB kontrolü için, RAS blokerlerinin (ACE inhibitörleri ve ARB'ler) kullanılması, diyabetik ve KY olan kişilerde birinci basamak tedavidir.
- KY olan Tip 2 diyabetli hastalarda kontrendikasyon yoksa, SGLT2 inhibitörü ve GLP-1 RA grubundan KV güvenilirliği kanıtlanmış antihiperglisemik ilaçlar tercih edilmelidir.
- Tip 2 diyabetli ve EF korunmuş veya azalmış KY olan kişilerde, bu popülasyonda kanıtlanmış faydası olan bir SGLT2 inhibitörü, kalp

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

yetmezliğinin kötüleşmesini ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için önerilmektedir.

- SGLT2 inhibitörü grubu ilaçların KY için hastaneye yatış sıklığını azalttığı gösterilmiştir.
- Tip 2 diyabetli ve EF korunmuş veya azalmış KY olan hastalarda, semptomları, fiziksel kısıtlamaları ve yaşam kalitesini iyileştirmek için bu popülasyonda kanıtlanmış faydası olan bir SGLT2 inhibitörü başlanması önerilir.
- Tip 2 diyabet, obezite ve korunmuş EF'li semptomatik KY olan hastalarda, KY ile ilişkili semptomların, fiziksel sınırlamaların ve egzersiz fonksiyonlarının düzelmesinde faydası gösterilen bir GLP-1 RA ile tedavi önerilir.
- Kan şekeri kontrolünde, tip 2 diyabeti ve asemptomatik KY veya kardiyovasküler hastalığı yada yüksek kardiyovasküler hastalık riski olan bireylerde KY nedeni ile hastaneye yatış riskini azaltmada KY önleme faydası kanıtlı bir SGLT-2 inhibitörü veya KY önleme yararı olan bir GLP-1 RA verilebilir.
- Tip 2 diyabetli ve stabil KY olan kişilerde, glomerülerfiltrasyon hızı >30 ml/ dk/1,73 m² ise KŞ kontrolü için metformin kullanımına devam edilebilir. Ancak stabil olmayan veya KY nedeniyle hastanede yatan kişilerde bu tedaviden kaçınılmalıdır. Yine orta-ileri evre kalp yetmezliği olan hastalarda, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı artırdığı ve kalp yetmezliğini kötüleştirebileceği gösterilen saksagliptin ve pioglitazon verilmemelidir.
- Düşük EF'li KY olan hastalarda RAS blokerleri (ACE inhibitörleri ve ARB'ler), beta blokerler, mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA), ivabradin (direkt sinüs nod inhibitörleri) ve sakubitril/valsartan tedavilerinin kardiyovasküler olay sıklığını azalttığı bilinmektedir.

7.37. Diyabet ve Karaciğer

Diyabet ve MASLD

Tanım ve Epidemiyoloji

Metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease/MASLD) metabolik disfonksiyonlarla ilişkili karaciğer yağlanması ile karakterize bir hastalıktır.

Çok uzun yıllardan beri fazla kilonun/obezitenin karaciğer yağlanması, hepatik hasar, karaciğer enflamasyonu ve fibrozise sebep olduğu

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

bilinmektedir. Bu durum için ilk başlarda 1980 yılında Jorgen Ludwig tarafından "non-alkolik steatohepatit" terimi kullanılmıştır. Daha sonra non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (nonalcoholic fatty liver disease/NAFLD) terminolojisi, alt tipleri olan non-alkolik steatohepatit (NASH) ve non-alkolik yağlı karaciğeri (NAFL) de kapsayacak şekilde uzun yıllar kullanılmıştır. "Alkolik olmaya" teriminin hastalığın patofizyolojisini tam açıklayamamasından ötürü 2020 yılından itibaren metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı tanımı (Metabolic Dysfunction Associated Fatty Liver Disease/MAFLD) kullanılmaya başlanmıştır. Ancak 2023 yılında belirlenen Delphi Konsensusu ile "yağlı" teriminin bir etiketleme niteliği taşıyabileceği endişesi ile metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatik karaciğer hastalığı (Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease/MASLD) MASLD, önceki terim olan NAFLD yerine geçmiştir. Bu değişiklik, hastalığın metabolik kökenini daha doğru bir şekilde yansıtmayı ve "alkolsüz ve yağlı" tanımlarının yarattığı yanlış anlaşılımları önlemeyi amaçlamaktadır. Metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH) de daha önceden kullanılan non-alkolik steatohepatit (NASH) terimi yerine kullanılmaya başlanmıştır, MASLD'ın progresif formudur ve hepatik steatoz, enflamasyon ve fibrozisle karakterizedir. MASLD karaciğeryağlanmasıyla birlikte metabolik risk faktörlerinden (obezite, diyabet, hipertansiyon gibi) en az birinin varlığı ile teşhis edilir (Şekil 72).

Metabolik Faktörler

- Vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m² veya Bel çevresi >94 cm (erkek), 80 cm (kadın),
- Açlık glikozu ≥ 100 mg/dL veya Glikoz tolerans testinde 2. saat glikozu ≥ 140 mg/dL veya HbA_{1c} \geq %5,7 veya Tip 2 diyabet tanısı veya Tip 2 diyabet için tedavi alıyor olmak,
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya Kan basıncı yüksekliği için ilaç kullanıyor olmak,
- Plazma trigliserit ≥ 150 mg/dL veya lipid düşürücü ilaç kullanıyor olmak,
- Plazma HDL <40 mg/dL (erkek), 30 mg/dL (kadın) veya lipid düşürücü ilaç kullanıyor olmak.

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

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

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

Tablo 717. Tanımlar

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

Şekil 72. MASLD Tanısı

Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD)
Hepatik Steatoz [Görüntüleme (ultrason) kan biyobelirteçleri/puanları veya histoloji ile tespit edilmiş]
Yetişkin Tanı Kriterleri (En az beş kardiyometabolik kriterden biri)
a. $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($\geq 23 \text{ kg/m}^2$ Asyalılar) veya bel çevresi $>94 \text{ cm}$ Erkek, $>80 \text{ cm}$ Kadın
b. Açlık serum şekeri $\geq 100 \text{ mg/dL}$ veya yükleme sonrası 2 saatlik glikoz düzeyi $\geq 140 \text{ mg/dL}$ veya $HbA1c \geq \%5,7$ veya Tip 2 diyabet
c. Hipertansiyon: Kan basıncı $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ veya spesifik antihipertansif ilaç tedavisi
d. Plazma trigliserit $\geq 150 \text{ mg/dL}$ veya lipit düşürücü tedavi
e. Plazma HDL-kolesterol $\leq 40 \text{ mg/dL}$ Erkek ve $\leq 50 \text{ mg/dL}$ Kadın veya lipit düşürücü tedavi

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Özellikle tip 2 DM, prediyabet, obezite ve yüksek KV risk faktörleri olan bireylerde FIB-4 hesaplanması önerilir. FIB-4 \geq 1.3 ve siroz için yüksek riskli hastada LSM ölçülür.

***LSM \geq 8.0 kPa veya FIB-4 > 2.67 ise Hepatolog ile takip et**

LSM: Transient elastografi ile karaciğer sertliği (fibrozis) ölçümü (Liver stiffness measurement).

*LSM yapılamıyor ise ELF planla. ELF \geq 9.8 ise hepatoloğa refere et.

ELF: Gelişmiş karaciğer fibrozisi testi (Enhanced liver fibrosis test). Fibrozis ilişkili belirteçler olan hiyalüronik asit (HA), prokollajen III amino-terminal peptidi (PIIINP) ve matris metalloproteinaz 1'in (TIMP-1) doku inhibitörünü ölçen non-invaziv bir test.

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

Tanı

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

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

- Görüntülemeye yağlı karaciğer varlığı,

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Başka bir sebeple açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği,
- Kardiyometabolik risk faktörlerinden en az birisinin olması (örneğin obezite, dislipidemi, prediyabet veya diyabet, hipertansiyon),
- Birinci dereceden akrabalarda MASLD'a bağlı siroz varlığı.

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

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

Laboratuvar

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

Klinik gerekliliğe göre gerektiğinde yapılabilecek diğer testler:

- Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs), ve total hepatit B kor antikoru (anti-HBc), anti-hepatit C virüs antikoru,
- Demir, ferritin, demir bağlama kapasitesi (herediter hemokromatoz), seruloplazmin (Wilson hastalığı), alfa 1 antitripsin,
- Antimitokondriyal antikor (primer biliyer kolanjit),
- İmmünglobülin G, antinükleer antikor, anti düz kas antikoru (otoimmün hepatit),
- Çölyak testleri, tiroid hormon düzeyleri, gonadal hormonlar, hipofiz

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

hormonları ve PCOS yönünden araştırma.

Karaciğer Yağlanması'nın Görüntülenmesi

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

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

Hepatik Fibrozisi Ölçmek İçin Kullanılan Non-İnvasiv Testler

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

FIB-4 (yaş-AST-ALT-trombosit), NAFLD fibrozis skoru (yaş-VKI-bozulmuş açlık glikozu/diyabet-AST-ALT-trombosit-albümin), AST/trombosit oran indeksi kullanımı en kolay ve en çok valide edilen testlerdir. Bu skorlama sistemlerine online olarak ulaşılabilir. Başlıca avantajları düşük maliyet, ulaşılabilirlik ve yüksek orandaki negatif prediktif (NPV) değerleridir. Buna rağmen özellikle gençlerde pozitif prediktif değerleri (PPV) sınırlıdır. FIB-4 <1,3 olmasının ileri fibrozis açısından NPV'si oldukça yüksektir ve karaciğer hastalığı riski oldukça düşüktür. FIB-4 >2,67 ise hasta ileri fibrozis açısından risk altındadır ve bir hepatolog muayenesi

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

önerilir. FIB-4 $\geq 1,3$ ve $\leq 2,67$ ise USG bazlı elastografi ile hastanın değerlendirilmesi önerilir. FIB-4 $< 1,3$ ise hastadaki risk faktörlerine göre hastanın değerlendirilmesi ve takip edilmesi uygundur. FIB-4 $> 1,3$ olan tüm hastaların diğer serum biyobelirteçleri ya da elastografi tetkikleri ile daha ileri değerlendirmeye tabi tutulması önerilmektedir.

Karaciğer Fibrozisinin Görüntülenmesi

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

Karaciğer Biyopsisi

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

Tedavi

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

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

Tedavi genel olarak yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedaviyi içermektedir.

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Kilo Verme ve Egzersiz

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Kalori kısıtlamasının hem diyabetiolan hem de olmayan kişilerde 2-4 günde bile karaciğer yağ oranını, insülin direncini azalttığı ve açlık glikozunu düşürdüğü gösterilmiştir. Kilonun %5'ini kaybetmenin yağlanma üzerine olumlu etkileri yanında iskelet kası ve yağ dokusunda insülin duyarlılığında artış yaptığı da gösterilmiştir. Ayrıca histolojik olarak hepatik yağ içeriğinin azaldığı gösterilmiştir. Kiloda %10 azalmanın steatozun tamamen düzelmesine, MASH tablosunun %90 gerilemesine, hatta bazı hastalarda fibrozisin gerilemesine yol açtığı gösterilmiştir. Bu hastalarda kilo verme ile kardiyometabolik risk faktörlerinin de azaldığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hızlı kilo vermektense aşamalı kilo vermenin hepatik yağlanma ve bazal metabolik hız üzerine etkisi yokken yağsız vücut kitlesini (LBM) korumada tedrici kilo vermenin daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Kiloverme için hastalar diyetlerinde 500-1.000 kcal birkalori kısıtlaması ile birlikte günlük aktivitenin artırılması ve egzersiz önerilmektedir.

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

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

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

Farmakolojik Tedavi

Yaşam tarzı değişikliklerinin işeyaramadığı hastalarda farmakolojik tedavi gündeme gelmektedir. MASLD için henüz spesifik bir ilaç kullanımda olmamakla birlikte farklı nedenlerle kullanılan bazı ilaçların MASLD tedavisinde işe yaradığı bilinmektedir. Progresif (fibröz

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

ve siroz) ve fibrozis riskinin yüksek olduğu (50 yaşın üzeri, diyabet olması, metabolik sendrom olması, artmış ALT) erken evre steatohepatitte ve nekro enflamatuvar aktiviteye sahip steatohepatitte ilaç kullanımı düşünülmelidir.

Pioglitazon

PPAR γ beyaz yağ dokuda çok yüksek miktarda bulunur, NEFA alımını, lipogenez ve adiposit diferansiyasyonunu kontrol eder. Beyaz yağ dokunun genişlemesini kolaylaştırarak PPAR γ aktivasyonu NEFA'nın karaciğer ve iskelet kasından subkutan yağ dokusuna taşınmasını artırır, adipoz doku oranının azalmasıyla organ yağlanması, enflamasyonu ve insülin direnci azalır. Adiponektin düzeyleri artar. PPAR γ agonisti olan pioglitazon diyabet varlığından bağımsız olarak, %2-4 oranında kilo artımına rağmen hastalarda hem MASH'de düzelmeye hem de fibroziste gerileme sağlamıştır. Çalışmalarda portal hipertansiyonu, splanknik enflamasyonu, anjiyogenez ve porto-sistemik şantları azalttığı da gösterilmiştir. Kılavuzlar genel olarak pioglitazon'un diyabeti olan hastalarda kullanılmasını önermektedir.

SGLT2-İ

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

GLP-1 RA

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

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

kayıbı üzerine olan etkileri nedeniyle özellikle diyabeti olan hastalarda MASLD tedavisinde kullanılmaları önerilmektedir. Tip 2 diyabeti ve MASLD'ı olan fazla kilolu veya obez hastalarda MASH'de kanıtlanmış faydaları olan bir GLP-1 RA veya MASH'de potansiyel faydaları olan ikili GIP ve GLP-1 RA kullanımı önerilebilir. Bu grup içinde semaglutid, FDA tarafından MASH tedavisinde onaylı tek GLP-1 RA'dur.

Dual ya da Üçlü Etkili İnkretin Analogları

Dual (GLP-1 ve GIP analogu) etkili tirzepatid hem glisemik kontrol hem kilo kaybı hem de hepatik son noktalar bakımından GLP-1 RA'lerine göre daha üstün bulunmuştur. İnsülin degludek ile karşılaştırıldığında hepatik yağ içeriğinde, visseral yağ miktarında ve abdominal yağ dokusunda belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar ümit verici olmakla birlikte hepatik histolojik sonuçlara ihtiyaç vardır.

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

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

MASLD tedavisinde güncel tedavi yaklaşımı tablo 718'de özetlenmiştir.

Hastalık Evresi	Obezite Tedavisi	Diyabet Tedavisi	MASH Tedavisi
F0-F1 evreli MASLD	GLP-1 RA, dual GIP ve GLP-1 RA	GLP-1 RA, dual GIP ve GLP-1 RA, pioglitazon, SGLT2i	Endike değil
F2-F3 evreli MASLD ("riskli" MASH)	GLP-1 RA, dual GIP ve GLP-1 RA	GLP-1 RA, dual GIP ve GLP-1 RA, pioglitazon	Resmetirom, GLP-1 RA*
F0-F1, fibrozis yok veya minimal düzeyde; F2-F3, orta düzeyde fibrozis; *Semaglutid, FDA tarafından MASH tedavisinde onaylı tek GLP-1 RA'dır			

Resmetirom

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

Bariyatrik Cerrahi

Hali hazırda bariyatrik cerrahi VKİ ≥ 40 kg/m² veya VKİ ≥ 35 kg/m² ve eşlik eden komorbid hastalıkları (Tip 2 diyabet veya prediyabet, hipertansiyon, osteoartrit, üriner inkontinans) olan hastalara uygulanmakta ise de MASLD/MAFLD bir komorbid durum olarak kabul edilip bu hastalarda, hasta yaşam tarzı değişikliği veya farmakolojik

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

tedaviye cevap vermemiş ise bariyatrik cerrahi uygulanabilir. En sık kullanılan iki yöntem olan Rou-en-Y bypass ve sleeve gastrektomi ameliyatlarından sonra 5 yılda yaklaşık %25-31 ve %19-25 oranında kilo kaybı gerçekleşmektedir.

Bariyatrik cerrahi sonrası histolojik iyileşme/fibroziste gerileme, kilo kaybı, bazı vakalarda diyabetin iyileşmesi ve tüm nedenlere bağlı mortalite ve morbiditede azalma meydana gelmektedir. Bazı hastalarda ise fibrozisin kötüleşebileceği akılda tutulmalıdır, hastalar cerrahi sonrası periyodik olarak kontrol edilmelidir. Dekompanse siroz tecrübeli merkezlerde karaciğer transplantasyonu ile birlikte yapılmadıkça bariyatrik cerrahi operasyonu için kontrendikedir.

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

Sonuç

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

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

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

7.38. Diyabet ve Ayak

Giriş ve Tanım

Ayak ülserleri ve amputasyonlar diyabet ile ilişkili sık görülen komplikasyonlardır. Diyabetik ayak ülseri etiyolojisinde başta nöropati olmak üzere periferik arter hastalığı (PAH), ayak deformiteleri ve enfeksiyonlar rol oynamaktadır. Tanı ve tedavideki gecikmeler ise hastalarda

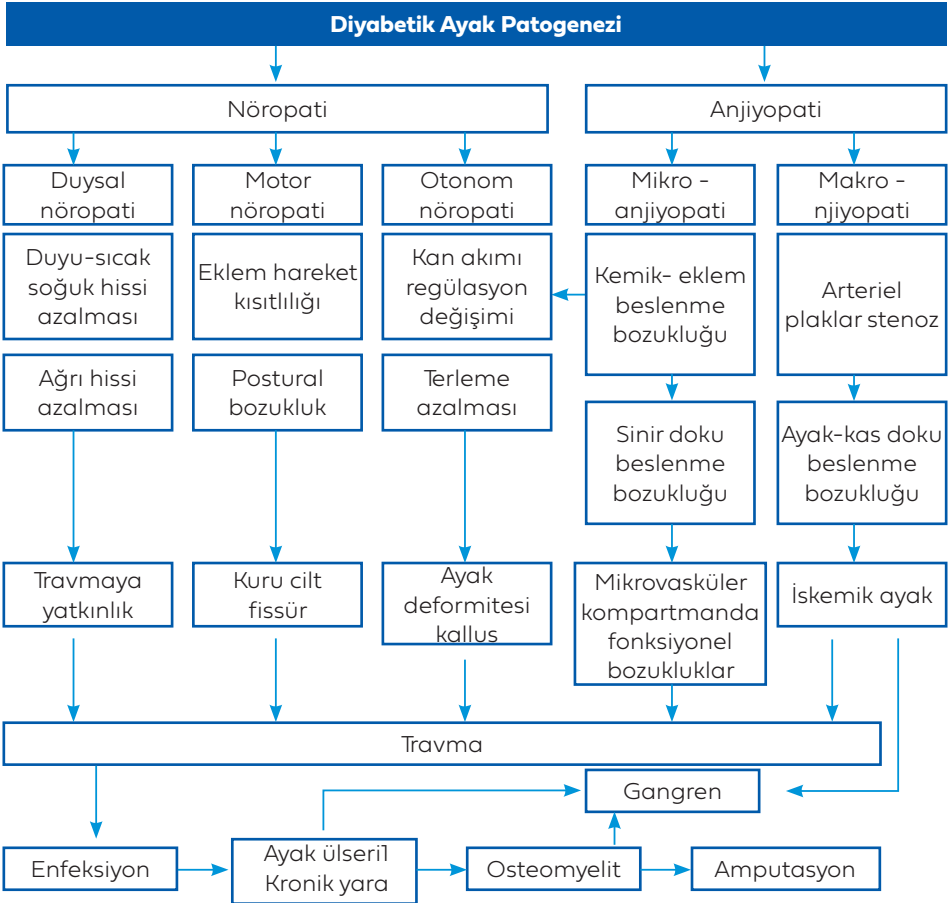
DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

artmış amputasyon, morbidite ve mortalite oranlarıyla ekonomik olarak ciddi yük getirmektedir. Diyabetik ayak ülserlerinin yönetimi; kan glukoza regülasyonu, lokal yara bakımı, mekanik yükü azaltma, enfeksiyon tedavisi ve revaskülarizasyon gibi kompleks bir süreçten oluşmaktadır.

7.39. Patogenez

Diyabet, özellikle alt ekstremitelerde motor, duysal ve otonom nöropatiye bağlı ayak deformiteleri, biyomekanik anormallikler, koruyucu duyunun kaybı ile terlemenin azalması, kuru deri ve kallus oluşumuna neden olmaktadır. Kallus oluşunca, tekrarlayıcı ve küçük travmalar ve periferik arter hastalığının da katkısı cilt altı kanamalara yol açar. Sonuçta diyabetik ayak olarak tanımlanan ayak ülseri lezyonları ortaya çıkar.

Şekil 7.3'te diyabetik ayak patogenezi gösterilmiştir.



Şekil 7.3. Diyabetik ayak patogenezi

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.40. Epidemiyoloji

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

Tüm nontravmatik alt ekstremitte amputasyonlarının %40-60'ı diyabete bağlıdır. Diyabetik ayak enfeksiyonu yaklaşık %20 oranında değişik seviyelerde amputasyona yol açmaktadır. Periferik arter hastalığı; iyileşmeyen ülseri, enfeksiyonu ve amputasyonu artıran bağımsız bir risk faktörüdür. Dünyada her 20 saniyede diyabete bağlı bir amputasyon gerçekleşmektedir. Diyabetik amputasyonlarda 5 yıllık mortalite %70'e ulaşırken, hasta renal replasman tedavisi alıyorsa bu oran 2 yılda %75 olabilmektedir.

7.41. Klinik Değerlendirme

Diyabetik ayak ülserlerinin %85'inin uygun koruyucu yöntemlerle önlenilebileceği tahmin edilmektedir. Bu nedenle diyabetli hastada anamnez ve fizik muayene sırasında ayaklar detaylı olarak muayene edilmelidir. Ülser ve amputasyon açısından riskli ayak iyi tanınmalı ve değerlendirilmelidir. Riskli ayakları taramak için "Diyabetik Ayak Risk Tarama Formunun" kullanılması önerilmektedir (Şekil 74).

7.42. Risk Faktörleri

Diyabetik Ayak Risk Faktörleri

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

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Retinopati/Görme bozukluğu
- Diyabetik böbrek hastalığı (özellikle diyaliz tedavisi alanlar ve post-transplant hastalar)

7.43. Diyabetik Ayak Risk Tarama Formu

Adı Soyadı:

Tarih:

	Sağ Ayak (Evet/Hayır)	Sol Ayak (Evet/Hayır)
Ayakta yara hikayesi var mı?		
Ayakta yara var mı?		
Pençe parmak var mı?		
Şişlik veya ayakta bozuk görünüm var mı?		
Cilt üzerinde ısı artışı var mı?		
Dorsifleksiyon kısıtlı mı?		
Tırnaklarda uzama, incelme veya şekil bozukluğu var mı?		
Kallus var mı?		
Ayak ve bilekte kas güçsüzlüğü var mı?		
Ayak nabızlarından birisi alınmıyor mu?		
Hasta ayaklarının altını görebiliyor mu?		
Ayakkabı uygun mu?		
Ayak duyularında azalma var mı?		

Şekil 74. Diyabetik Ayak Risk Tarama Formu

Diyabetik Ayak Risk Tarama Formu

Düşük risk: Risk faktörü, duyu kaybı ve nabız kaybı yok
Orta risk: Bir risk faktörü var (duyu kaybı, nabız yokluğu, kallus, deformite gibi)
Yüksek risk: Eski amputasyonlu veya ülserasyonlu ya da iki veya daha fazla risk faktörlü (duyu kaybı, nabız kaybı, periferik arter hastalığı, kalluslu ayak deformitesi, pre-ülseratif lezyon, son dönem böbrek yetersizliği gibi)
Aktif diyabetik ayak: Aktif ülserli ayak

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.44. Diyabet Hastasında Ayak Değerlendirmesi

Cilt ve eklerinin değerlendirilmesi

- Cilt trofisi ve lezyonlarının (kallus ve diğerleri) tanımlanması,
- Tırnak patolojilerinin tanımlanması

Ayak vasküler yapılarının değerlendirilmesi

- Ayak venlerinin ve lenfatik sisteminin değerlendirilmesi
- Ayak arterlerinin değerlendirilmesi [Claudicatio intermittan sorgulaması, palpasyonla nabız muayenesi, periferik arter hastalığı düşünülüyorsa Kol-Bacak (Ankle-Brakiyal) indeks ölçümü]

Ayakların nörolojik değerlendirilmesi

- Semptomlar ve duyu muayeneleri [10-g monofilament ile duyu muayenesi, vibrasyon (128 Hz), pinprick testi, achille ve patella refleksi, gerekirse biotesometri ya da elektromiyografi (EMG), elektromyoneurografi (EMNG)].

Ayak kas, kemik ve eklem yapılarının değerlendirilmesi

- Ayak kas yapısı, tonusu, fonksiyonlarının değerlendirilmesi.
- Kemik ve eklem yapısı, fonksiyonları, deformiteleri (Charcoat eklemi, çekiç parmak, halluks valgus)
- Çorap ve ayakkabı uygunluğunun değerlendirilmesi.
- İhtiyaç duyulduğunda yürüme analizi ve ayakta basınç noktalarına yönelik tabanlık ve ayakkabı uygulaması.

7.45. Diyabetik Ayak Sınıflaması

Diyabetik ayak değerlendirmesinde farklı sınıflamalar bulunmaktadır (Wagner, PEDIS, SINBAD gibi). Ancak klinik pratikte en sık Wagner sınıflaması kullanılmaktadır.

Wagner Sınıflaması

Grade 0: Yüksek riskli ayak

Grade 1: Ayakta ülser

Grade 2: Subkutan dokuya invaze ülser (ligamente, kasa, kemiğe penetrasyon ve apse formasyonu yok)

Grade 3: Selülit ve apse formasyonu ile birlikte derin ülser (sıklıkla osteomyelit mevcut)

7.46. Diyabetik Ayak Önleme ve Tedavi Yönetimi

Diyabetik ayağın genel yönetim ilkeleri; eğitim, önleyici faaliyetler, klinik

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

ağırlığına göre tedavileri kapsamaktadır. Ülser varsa yara debridmanı, enfeksiyonun kontrolü, lokal basının kaldırılması, hiperglisemi ve periferik arter hastalığının tedavisi, sigaranın bırakılması ve beslenmenin düzenlenmesi gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile eşlik eden hastalıkların tedavisini kapsamaktadır.

Ülser tekrarını engellemek için diyabet iyi kontrol edilmeli, tedavi gereken durumlarda gecikmeden uygulanmalıdır. Ciddi nöropati, ayaklardadeformitelerolması,ülser,kallusgelişmiş,periferikdolaşımın iyi olmaması veya amputasyon hikayesi olması gibi yüksek riskli hastalarda özel terapötik ayakkabılar önerilmelidir.

7.47. Önleyici Faaliyetler

Diyabetik Ayak Yarasının Önlenmesi

Diyabetli hastalarda ayak yaralarının önlenmesi hem hasta hem de sağlık kaynakları üzerindeki yükün azaltılmasına yardımcı olmak için önemlidir. Hastalar diyabetik ayak konusunda eğitilmiş bir ekip tarafından izlenmelidir. Multidisipliner ekip yaklaşımı ile değerlendirilen diyabetik ayaklı hastalarda amputasyon oranının %85'lere kadar azaldığı gösterilmiştir. Netten ve ark., ilk veya tekrarlayan ayak yaralarını önleme müdahalelerini sekiz başlık altında toplanmıştır. Bunlar:

Bireysel ayak bakımı: Kendi kendine ayak muayenesi, ayakkabı kontrolü, ayakların yıkanması, parmak aralarının dikkatli bir şekilde kurulanması, uygun tırnak kesimi, nemlendirici kullanımı, nasırları gidermek için kimyasal maddelerden veya alçılardan kaçınılması, çıplak ayakla/ sadece çorapla/delikli ayakkabılarla yürümek, dar çorap giymek ve aşırı soğuğa veya sıcağa maruz kalmaktan kaçınmak gibi.

Yapılandırılmış eğitim: Kendi kendine ayak bakımı hakkında yapılandırılmış herhangi bir eğitim yöntemi; bire bir eğitim, motivasyonel görüşme, grup oturumları, video eğitimi, kitapçıklar, bilgisayar yazılımı, sınavlar veya animasyonlu çizim veya açıklayıcı görüntüler yoluyla resimli eğitim gibi yöntemler seçilebilir.

Kendi kendine ayak yönetimi: Ev izleme sistemleri, yaşam tarzı müdahaleleri, tele-tıp, teknolojik uygulamalar ve akran destek programlarından oluşan ancak bunlarla sınırlı olmayan müdahaleleri içerir.

Ayaktaki risk faktörlerinin veya ülser öncesi belirtilerin tedavisi: Kallusun çıkarılması ve hemorajik kallusun tedavi edilmesi, gerektiğinde kabarcıkların korunması veya boşaltılması ve dermise uzanmayan kuru cilt çatlaklarının ve fissürlerin tedavisi.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Ortez müdahaleleri: Ayak bölgesindeki basıncı boşaltmak/azaltmak amacıyla tasarlanmış terapötik ayakkabılar, tabanlıklar ve ortezler ve yürümeyi destekleyici yardımcı araçlar (koltuk değneği veya sopa), metatarsal çubuk veya keçeli köpük.

Cerrahi müdahaleler: Aşıl tendonu uzatma, tendon fleksör tenotomi, tek veya pan-metatarsal baş rezeksiyonu, metatarsofalangeal eklem artroplastisi veya sinir dekompresyonu gibi.

Ayakla ilgili egzersizler: Ayağın kuvvetini ve hareketlilik fonksiyonunu desteklemek amacıyla özellikle alt ekstremitenin herhangi bir bölümünü hedef alan fiziksel egzersiz.

Multidisipliner yaklaşım: Bir veya birden fazla profesyonel tarafından verilen bakım ve tedavi yaklaşımlarıdır. Bu önerilere ek olarak, diyabet ayak komplikasyonlarının önlenmesinde ve yönetiminde iyi bir glisemik kontrol (A1c <7%) gerekmektedir.

Ayak Bakımı Eğitimi

- Ayak ve parmak aralarının günlük kontrolü,
- Günlük olarak ayakların ılık su ile yıkanması, parmak araları dahil kurulanması,
- Ayak alt ve üstlerinin nemlendirilmesi (parmak araları hariç) Nemlendirici krem sürülmesi,
- Çıplak ayakla basılmaması,
- Uygun ayakkabı seçilmesi ve ayakkabı ilk defa giyildikten kısa bir süre sonra, ayakların kızarıklık yönünden kontrol edilmesi,
- Ayakkabı içlerinin günlük incelenmesi, mümkünse iki günden fazla aynı ayakkabı giyilmemesi,
- Uygun çorap (dikişsiz, büyük veya sıkı olmayan) seçilmesi ve her gün temiz olanla değiştirilmesi,
- Ayakları sıcak suya batırmamak, sıcak tuğla veya ısıtıcıya tutmamak,
- Tırnakların düz kesilmesi, sorunlu tırnakların sürekli kontrolü,
- Kesi, sıyrık, yara, nasır, kallus veya mantar enfeksiyonu varlığında uzmana başvurulması,
- Her gün ayakların ısısının elle kontrolü, ısı artışı varsa sağlık kuruluşuna başvurulması,
- Isıtmak amacıyla sıcak bir yüzeye dayanmamalı, sıcak su torbaları, ısıtıcı pedler veya diğer ısı kaynakları uygulanmamalıdır.

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.48. Yara Bakımı

- ❖ Yaranın deneyimli bir sağlık çalışanı tarafından düzenli olarak izlenmesi,
- ❖ Kan glikozu kontrolünün sağlanması,
- ❖ Enfeksiyon kontrolü,
- ❖ Risk faktörlerinin kontrol altına alınması,
- ❖ Yara ve çevresindeki nasır dokusu (cerrahi, enzimatik, biyolojik ajanlarla) debride edilmesi,
- ❖ Basıncın ortadan kaldırılması (yatak istirahati, total kontakt alçı, tekerlekli sandalye, baston, özel yarım ayakkabı vb.),
- ❖ Ödemin önlenmesi için elevasyon,
- ❖ Islak pansuman (serum fizyolojikle),
- ❖ Ayaklaryıkanabilir ancak suda uzun süre bekletmeden kaçınılmalıdır. Bu durum aşırı nemlenmeye yol açabilir.
- ❖ Cerrahi sonrası yaralarda negatif basınçlı yara tedavisi düşünülmelidir.
- ❖ Uygun tedaviye karşın 4-6 hafta boyunca iyileşmeyen ve enfekte olmayan, nöro-iskemik yaralarda (ciddi iskemi yoksa) sukroz okta-sülfat emdirilmiş yara örtüsü, çok katlı otolog lökosit, trombosit ve fibrin yaması, plasental membran allogrefti ve topikal oksijen tedavisi yardımcı tedavi olarak kullanılabilir.
- ❖ Uygun tedaviye karşın 4-6 hafta boyunca iyileşmeyen ve enfekte olmayan, iskemik yaralarda yardımcı tedavi olarak sistemik hiperbarik oksijen tedavisi kullanılabilir.
- ❖ Gerekirse mikro-makro cerrahi girişimi.

7.49. Diyabetik Ayak Enfeksiyon Tedavisi

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının (DAE) tedavisi, enfeksiyonun doğru teşhis edilmesi, uygun kültür örneklerinin alınması, antimikrobiyal tedavinin dikkatli bir şekilde seçilmesi, cerrahi müdahalelerin ne zaman gerekli olduğunun hızlı bir şekilde belirlenmesi ve gerekli ek yara ve genel hasta bakımının sağlanmasını içeren dikkatli bir yaklaşım gerektirir.

Tanı ve Sınıflandırma

- Klinik Değerlendirme: DAE tanısı, lokal veya sistemik enflamasyon belirtisi ve semptomlarının varlığına dayanarak klinik olarak konulur.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Şiddet Değerlendirmesi: DAE'nin şiddeti, Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu (IWGDF)/Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) sınıflandırma şeması kullanılarak değerlendirilir. Bu sınıflandırma, enfeksiyonun ciddiyetini belirlemede ve tedavi yaklaşımını yönlendirmede önemlidir.

✓ **Hafif Enfeksiyon:** Yara etrafında 0,5-2 cm arasında kızarıklık, lokal şişlik, ağrı, ısı artışı veya iltihaplı akıntı gibi lokal belirtilerle karakterizedir.

✓ **Orta Enfeksiyon:** Yara etrafında 2 cm'den fazla kızarıklık ve/veya cilt altı dokulara (tendon, kas, eklem veya kemik gibi) yayılan enfeksiyon varlığı ile tanımlanır. Kemik enfeksiyonu (osteomyelit) varsa, sınıflandırmaya "(O)" eklenir.

✓ **Şiddetli Enfeksiyon:** Ateş, kalp atış hızının artması, solunum hızının artması veya beyaz kan hücrelerinin sayısında artış/azalış gibi sistemik enflamatuar yanıt sendromu (SIRS) belirtileriyle birlikte görülen ayak enfeksiyonlarıdır.

- Laboratuvar Testleri: Klinik muayenenin tanısal olarak belirsiz veya yorumlanamaz olduğu durumlarda, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) veya prokalsitonin (PCT) gibi enflamatuar serum belirteçleri değerlendirilebilir.

Mikrobiyolojik İnceleme

- Kültür Örneği: Şüpheli bir yumuşak doku DAE'sinde, neden olan mikroorganizmaları belirlemek için yara içinden aseptik olarak doku örneği alınması önerilir. Doku örneği, küretaj veya biyopsi ile alınabilir.
- Mikrobiyoloji Teknikleri: Yumuşak doku veya kemik örneklerinden elde edilen patojenlerin birinci basamak tanımlaması için konvansiyonel mikrobiyoloji teknikleri kullanılmalıdır. Moleküler mikrobiyoloji teknikleri, çoğu DAE'deki floranın daha çeşitli ve bol olduğunu gösterse de konvansiyonel kültür yöntemleri ilk tanı için daha uygundur.

Antibiyotik Tedavisi

- **Antibiyotik Seçimi:** DAE tedavisinde antibiyotik seçimi, olası veya kanıtlanmış patojen/patojenler ve bunların antibiyotik duyarlılıkları, enfeksiyonun klinik şiddeti, ajanın diyabetik ayak enfeksiyonları için etkinliği, yan etki riski, ilaç etkileşimleri, ajanın bulunabilirliği ve maliyeti gibi faktörlere dayanmalıdır.

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- **Tedavi Süresi:** Yumuşak doku enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisi süresi genellikle 1-2 haftadır. Enfeksiyonun yaygın olması, iyileşmenin beklenenden yavaş olması veya şiddetli periferik arter hastalığı (PAD) olması durumunda tedavi 3-4 haftaya kadar uzatılabilir.
- **Hafif Enfeksiyonlar:** Hafif DAE'li kişilerde, yakın zamanda antibiyotik tedavisi görmemiş kişilerde sadece aerobik gram-pozitif patojenler (beta-hemolitik streptokoklar ve metisiline dirençli suşlar dahil Staphylococcus aureus) hedeflenmelidir.
- **Orta ve Şiddetli Enfeksiyonlar:** Ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Ancak kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi değiştirilebilir.
- **Osteomyelit Tedavisi:** Diyabetik ayak osteomyelitinde, tedavi süresi daha uzun olabilir. Kemik rezeksiyonu olmadan osteomyelit için 6 hafta, küçük amputasyon sonrası ve pozitif kemik kenarı kültüründe ise 3 hafta antibiyotik tedavisi önerilmektedir.

Cerrahi Tedavi

- **Acil Konsültasyon:** Şiddetli enfeksiyon veya yaygın kangren, nekrotizan enfeksiyon, derin apse, kompartman sendromu veya şiddetli alt ekstremitte iskemisi ile komplike olmuş orta dereceli DAE durumlarında acil cerrahi konsültasyon alınmalıdır.
- **Erken Cerrahi:** Orta ve şiddetli DAE'lerde enfekte ve nekrotik dokuyu çıkarmak için antibiyotiklerle birlikte erken (24-48 saat içinde) cerrahi düşünülmalıdır.
- **Kemik Rezeksiyonu:** Diyabetik ayak osteomyelitinde sistemik antibiyotiklerle birlikte enfekte kemiğin cerrahi olarak rezeksiyonu düşünülmalıdır.

Ek Tedaviler

- **Topikal Antibiyotikler:** Diyabetli hastalarda ayak yumuşak doku veya kemik enfeksiyonlarının tedavisinde topikal antibiyotiklerin sistemik antibiyotiklerle birlikte kullanılması önerilmez.
- **Diğer Tedaviler:** Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavisi, topikal antiseptikler, gümüş preparatları, bal, bakteriyofaj tedavisi veya negatif basınçlı yara tedavisi gibi tedavilerin DAE tedavisinde kullanımı önerilmez. Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi veya topikal oksijen tedavisi de DAE tedavisinde tek başına endikasyon olarak kullanılmamalıdır.

Tedavi Sonrası Takip

- **Remisyon Tanımı:** Diyabetik ayak osteomyelitinde remisyon tanısı

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

için antibiyotik tedavisinin bitiminden sonra en az 6 aylık takip süresi önerilmektedir.

Önemli Hususlar

- **Hastane Yatışı:** Şiddetli ayak enfeksiyonu olan veya anahtar morbiditelerle ilişkili orta dereceli enfeksiyonu olan diyabetli hastalar hastaneye yatırılmalıdır.
- **Multidisipliner Yaklaşım:** DAE'lerin yönetimi, enfeksiyon hastalıkları uzmanları, cerrahlar, vasküler uzmanlar ve diğer uzmanlardan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır.

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının yönetiminde genel bir bakış olmakla birlikte tedavi kararları, her hastanın bireysel durumuna ve klinik özelliklerine göre özelleştirilmelidir.

7.50. Diyabetik Ayak Ortopedik Cerrahi Tedavisi

Ortopedik cerrahi, diyabetik ayak tedavisinde multidisipliner bir yaklaşımın vazgeçilmez bir unsuru olarak ön plana çıkmaktadır. Cerrahi yöntemler, deformite düzeltimi, enfekte dokuların cerrahi debridmanı ve Charcot ayak deformitelerinin rekonstrüksiyonunu içeren geniş bir yelpazede uygulanmaktadır. Modern cerrahi tekniklerin gelişimi ve multidisipliner ekip çalışması ile diyabetik ayak ülserleri ve Charcot ayağı olan hastalarda klinik sonuçlar belirgin şekilde iyileşmiştir.

Ayak Deformitelerinin Cerrahi Olarak Düzeltilmesi

Diyabetik ayak deformiteleri olan hastalarda koruyucu tedaviler ve uygun basınç azaltıcı ayakkabılar kullanılmalıdır. Ancak bu girişimlere rağmen iyileşmeyen veya sık tekrarlayan ülserlerde cerrahi müdahale düşünülmelidir. Cerrahi ile deformiteler düzeltilerek basınç noktaları azaltılabilir ve iyileşme süreci hızlandırılabilir. Özellikle pre-ülseratif lezyon varlığında veya ciddi deformitelerin varlığında düzeltici cerrahiler ön planda değerlendirilmelidir. Koruyucu yöntemlere rağmen yeterli yanıt alınamayan çekiç parmak gibi ayak deformitelerinde perkütan fleksör tenotomi, rezeksiyon artroplastisi, aşil tendonu uzatma, tek veya pan-metatarsal baş rezeksiyonu, metatarsofalangeal eklem artroplastisi gibi cerrahi yöntemler basıncın azalmasında etkili olabilirler.

Diyabetik Ayak Enfeksiyonlarında Cerrahi Tedavi

Diyabetik ayak enfeksiyonları, zamanında ve doğru tedavi edilmediği takdirde ciddi sonuçlar doğurabilirler. Zamanında müdahale edilmeyen enfeksiyonlar uzuv kayıplarına yol açabilir. Diyabetik ayak

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

enfeksiyonları ile mücadele ederken antibiyotik tedavisi en önemli basamaklardan birisidir ancak bazı durumlarda erken dönemde dahi cerrahi ihtiyacı olabilmektedir. Bazı durumlarda diyabetik ayak enfeksiyonlarında erken cerrahi müdahale gerekebilir. Ciddi enfeksiyonlar, orta dereceli diyabet kaynaklı ayak enfeksiyonlarında yaygın kangren, nekrotizan enfeksiyon, derin (fasyanın altında) apse, kompartman sendromu veya ciddi alt ekstremité iskemisi bulguları mevcutsa acil cerrahi konsültasyon istenmelidir. Orta ve ciddi diyabet ile ilişkili ayak enfeksiyonlarında enfekte ve nekrotik dokuyu kaldırmak için erken dönemde (ilk 1-2 gün içerisinde) antibiyotik tedavisiyle birlikte cerrahi yapılması önerilmektedir.

Osteomyelitin tedavisinde enfekte kemiğin cerrahi olarak çıkarılması standart tedavi olarak bilinmektedir ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda özellikle ön ayak bölgesindeki osteomyelitlerde, enfeksiyonu kontrol etmek için acil insizyon veya drenaja gerek yoksa, periferik arter hastalığı yoksa ve açıkta kemik bulunmuyorsa, cerrahi olmadan verilen antibiyotik tedavisinin de cerrahi gibi remisyona yol açabileceği gösterilmiştir.

Charcot Artropatisinde Cerrahi Tedavi

Charcot ayağında cerrahi tedavi, deformitelerin düzeltilmesi, eklem stabilitesinin sağlanması ve yara iyileşmesini desteklemek için kritik bir öneme sahiptir. Cerrahi müdahaleler, hastalığın aktif veya inaktif aşamasına göre planlanır ve hastanın genel sağlık durumu, enfeksiyon varlığı, yara iyileşme potansiyeli gibi faktörler dikkate alınır. Bu girişimlerin temel amacı, hastaların mobilitesini korumak, komplikasyonları önlemek ve uzun vadeli sonuçları iyileştirmektir.

Charcot ayağında cerrahi tedavi, hastalığın aktif ve inaktif aşamalarına göre planlanır. Aktif hastalık aşamasında enflamasyon, ödem ve hiperemi belirgindir. Bu dönemde cerrahi müdahale genellikle tartışmalı olmakla birlikte, ciddi deformiteler, instabilite, enfeksiyon veya yara varlığı gibi durumlarda cerrahi planlanabilir. Özellikle belirgin eklem dislokasyonu, yara ile ilişkili enfeksiyon, ciddi kemik instabilitesi veya ortezle düzeltilemeyen deformitelerde cerrahi müdahale gereklidir. Aktif hastalıkta cerrahi genellikle enfeksiyon kontrolü ve deformitenin geçici stabilizasyonu ile başlar. İlk aşamada enfeksiyon ve deformite kontrol altına alındıktan sonra rekonstrüktif cerrahi planlanır. İnaktif hastalık aşamasında ise enflamasyon gerilemiş

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

ve kemik deformiteleri stabil hale gelmiştir. Bu dönemde cerrahi müdahale, daha kontrollü bir şekilde uzun vadeli stabilite sağlamak amacıyla gerçekleştirilir. Ağır kemik deformiteleri, tekrarlayan veya iyileşmeyen yaralar ve ileri düzey kemik stabilitesizliği gibi durumlar cerrahi için temel gerekçelerdir. Bu aşamada ekzostektomi, osteotomi, artrodez ve hem dahili hem de harici fiksasyon teknikleri kullanılabilir. Ekzostektomi, ayak tabanındaki çıkıntılı kemiklerin çıkarılmasıyla yara oluşumunu önlemeyi hedeflerken, osteotomi deformitenin düzeltilmesi ve enfekte kemiklerin çıkarılması için uygulanır. Artrodez, ciddi deformitelerde eklem stabilitesini sağlamak ve ağrıyı azaltmak için eklemlerin kaynaştırılmasıdır. Özellikle ağır deformitelerde genişletilmiş artrodez ve süperkonstrukt teknikleri ile stabilizasyon sağlanır. Cerrahi genellikle iki aşamalı olarak planlanır. İlk aşamada enfekte dokuların çıkarılması, enfeksiyon kontrolü ve geçici stabilizasyon sağlanırken, ikinci aşamada deformite düzeltilmesi ve kalıcı stabilizasyon hedeflenir. Hem aktif hem de inaktif hastalıkta cerrahinin temel amacı, deformiteyi düzeltmek, stabilite sağlamak, mobilitiyi artırmak ve komplikasyonları önlemektir. Bu süreç, multidisipliner bir ekip tarafından dikkatlice planlanmalı ve bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı benimsenmelidir.

7.51. Diyabetik Ayak ve Girişimsel Tedaviler

Diyabetik ayak ülseri olan hastaların %50'inde periferik arter hastalığı (PAH) mevcuttur. PAH; yara iyileşmesinde gecikme, kangren ve amputasyon riskinde belirgin artışa neden olur. Bu nedenle diyabetik ayak enfeksiyonu ülseri olan tüm hastalarda en kısa sürede ayak perfüzyonunun değerlendirilmesi ve sağlanması önemlidir.

- Diyabetik ayak ülseri veya kangreni olan PAH şüphesi yüksek hastalarda endovasküler veya cerrahi revaskülarizasyon ile perfüzyonun sağlanması, yara iyileşmesini hızlandırır ve amputasyon riskini azaltır.
- Ayak bileği basıncı <50 mmHg veya ankle-brakiyal indeks (ABI) $<0,4$ olan hastalarda acil olarak damargörüntülemesi ve revaskülarizasyon düşünülmelidir. Bu görüntüleme mutlaka diz altı ve ayak arterlerini kapsayacak şekilde olmalıdır. Yine ayak parmak basıncı <30 mmHg veya TcPO₂ <25 mmHg olan hastalarda revaskülarizasyon açısından acil olarak değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, sözü edilen basınç değerleri dahayüksek olan hastalarda da eğeraşırı doku kaybı ve enfeksiyon varsa revaskülarizasyon düşünülebilir, hemen damar uzmanına danışılmalıdır.

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- PAH ve enfekte diyabetik ayağı veya kangreni olan diyabetik hastada drenaj veya revaskülarizasyon zamanlamasına karar vermek için hemen damar uzmanına danışılmalıdır.
- Diyabetik ayak ülseri olan hastada enfeksiyon, glikoz kontrolü, yara bakımı, basıncın ortadan kaldırılmasına rağmen, 4-6 hafta içinde herhangi bir iyileşme belirtisi izlenmezse, vasküler tanı testlerinin sonuçlarına bakılmaksızın anjiyografi ve revaskülarizasyon için damar uzmanına danışılmalıdır.
- Bir majör ampütasyon kararı verilmişse (bilek seviyesinin üstünde) revaskülarizasyon için damar uzmanına danışılmalıdır.
- Revaskülarizasyonda amaç tercihen yaranın olduğu bölgeyi besleyen en az bir ayak arterinde akımın sağlanmasıdır.
- Revaskülarizasyon kararı, hangi tür işlemin tercih edileceği; kişisel unsurlara (PAH'ın morfolojisi, otojen ven bulunup bulunmaması, hastanın komorbiditeleri), risk/yarar oranı, maliyet analizi ve işlemi yapacak merkezin deneyimine göre verilmelidir.
- Revaskülarizasyon girişiminden sonra işlemin başarılı olup olmadığı, objektif perfüzyonun değerlendirilmesi ile kontrol edilmelidir.
- Perfüzyonu artırmak için kullanılan farmakolojik tedavilerin yararlı olduğu kanıtlanmamıştır.
- Diyabetli hastalarda PAH ile ilişkili kardiyovasküler risk çok yüksek olduğundan, bu riski azaltıcı önlem ve tedaviler önerilmelidir (sigarayı bırakmak, hipertansiyonu ve dislipidemiye kontrol altında tutmak, anti-trombosit ilaçlar, GLP1 agonisti ilaçlar ya da aktif enfeksiyon olmayan olgularda SGLT2 inhibitör ilaçlar kullanmak gibi).
- Hastada revaskülarizasyon amacı ile endovasküler girişimler, bypass cerrahisi veya hibrid yöntem seçilebilir.

Endovasküler girişimler; daha az invaziv bir yöntemdir, işlem genellikle daha kısa sürer ve hastanede kalış süresi genellikle daha kısadır, lokal anestezi altında yapılabildiği için anestezi riski daha düşüktür. Açık bypass cerrahisinin uzun dönem sonuçları endovasküler girişime oranla daha iyi olsa da bypassın yapılamayacağı zayıf ve kalitesiz run-off, uygun bir safen ven kondüitinin olmayışı, kötü klinik durum, eşlik eden ciddi komorbiditeler veya daha önce başarısız olmuş açık cerrahi bypass gibi durumlarda, vasküler tutulum infrapopliteal damarlarda ise endovasküler girişim tercih edilebilir. Hayatı tehdit eden osteomyelit veya ıslak kangreni olan

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

diyabetik hastalarda endovasküler girişim yapılmamalıdır.

Bypass cerrahisi; daha çok uzun ve ağırkalsifiye damartutulumu ve yaşam beklentisi yüksek hasta grubunda venöz kondüitlerle ve endovasküler girişimin başarısız olduğu durumlarla sınırlıdır. Bypass cerrahisi sonrası damarın açık kalma ihtimali endovasküler girişime göre daha fazla olmasına rağmen, ülser iyileşme oranları, amputasyon oranları ve ayağın korunma ihtimali her iki girişim türü için benzerdir.

7.52. Özet ve Öneriler

Ayak problemleri diyabetik hastalarda majör mortalite ve morbidite nedenleridir. Diyabetik ayak ülserlerinin tedavisi multidisiplinerdir. Glisemik kontrol, enfeksiyonun kontrolü, ayaktaki basının azaltılması, ayağın damar yapısının değerlendirilmesi ve lokal yara iyileşmesi sağlanmalıdır. Enfeksiyon belirtisi göstermeyen nöropatik ayak ülserlerinde antibiyotik tedavisi gerekmez.

1. Diyabetik hastaların her vizitte ayaklarının inspeksiyonu yapılmalıdır.
2. Eski ülser, amputasyon, Charcot ayağı, anjiyoplasti, damar cerrahisi, sigara içimi, retinopati, böbrek hastalığı, güncel nöropati semptomları ve periferik arter hastalığı belirtileri sorulmalıdır.
3. Muayenede cildin inspeksiyonu, ayak deformitesi ve nörolojik değerlendirme (10-g monofilaman testi ile en az bir dokunma, ısı ve vibrasyon testi) yapılmalıdır.
4. Klodikasyon veya nabız kaybı olan hastalar vasküler değerlendirme ve tedavi için yönlendirilmelidir.
5. Sigara içen ve alt ekstremitte komplikasyonu, şekil bozukluğu ve arter hastalığı saptananlar ileri merkeze yönlendirilmelidir.
6. Diyabetik ayak ülserli veya yüksek riskli hastalara multidisipliner yaklaşım gereklidir.
7. Tüm diyabetli hastalara koruyucu ayak bakımı eğitimi verilmelidir.
8. Yüksek riskli diyabetli hastalarda (şiddetli nöropati, ayak deformiteleri veya amputasyonları varsa) terapötik ayak giyimleri (tabanlık, uygun ayakkabı ve benzeri uygulamaları) önerilir.
9. Diyabetik ayak yaraları flep-greft gibi plastik cerrahi, vasküler müdahale ve amputasyon gibi müdahaleler gerektiren hastalar bu konuda uzman merkezlere sevk edilmelidir.
10. Hiperbarik oksijen tedavisi; iskemi, enfeksiyon, ödem gibi doku

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

hipoksisine yol açan patolojilerde, bu patolojilerin ana tedavisi olan revaskülarizasyon ve antibiyoterapiye ek yardımcı tedavi olarak en az 20-30 seans olarak uygulanabilir.

11. Negatif basınçlı yara kapama sistemleri, yaradan eksüdayı uzaklaştırmak ve granülasyonu sağlamak için kullanılabilir.
12. Enfeksiyon kontrol altında ise, aktif osteomyeliti olmayan olgularda Wagner 1 ve 2 düzeyinde topikal epidermal büyüme faktörü (EGF) ve intralezyonel EGF uygulamaları standart tedavilere ek olarak kullanılabilir.

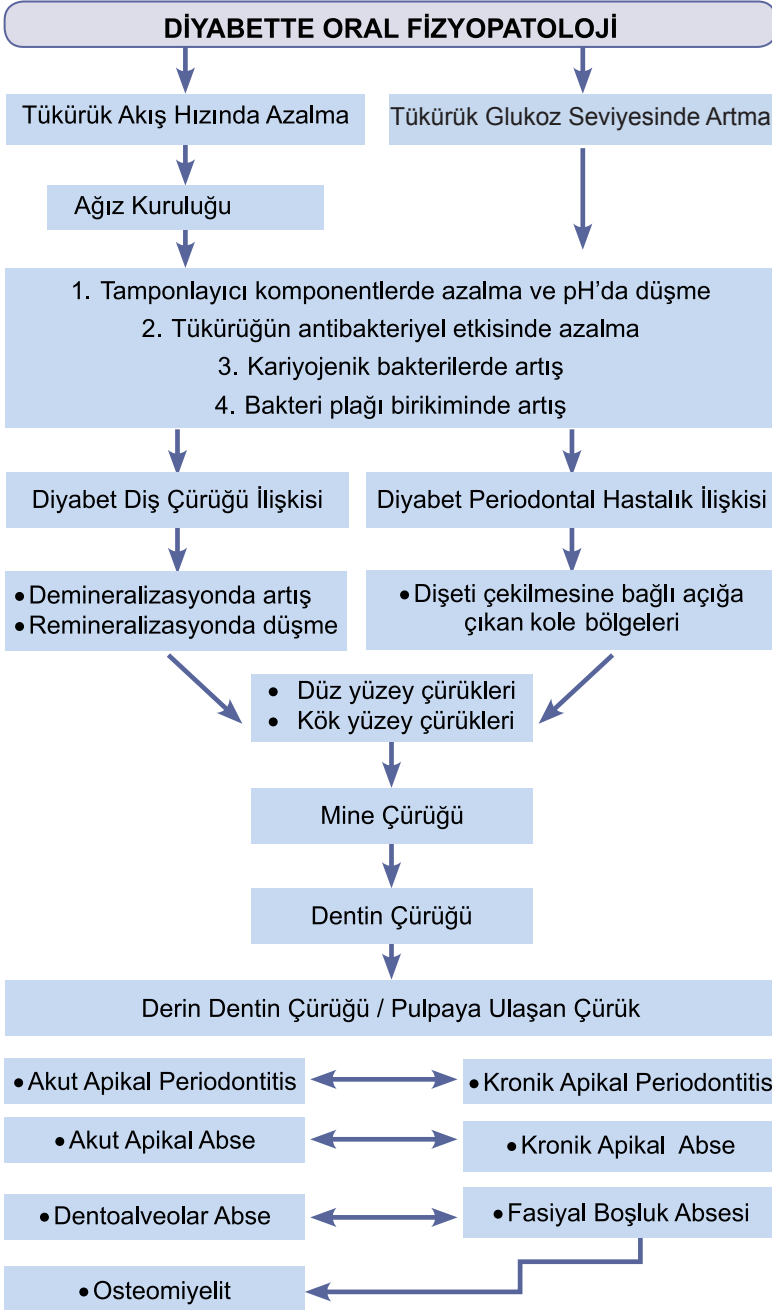
7.53. Diyabette Ağız ve Diş Sağlığı

Diyabette Oral Fizyopatoloji

- Hem periodontitis hem de diyabet kronik ve enflamatuvar hastalıklardır. Her iki hastalık için risk faktörleri arasında; ileri yaş, erkek cinsiyet, etnik farklılıklar, düşük sosyo-ekonomik düzey, bozulmuş immün/enflamatuvar yanıt açısından genetik yatkınlık, sigara kullanımı, obezite, düşük fiziksel aktivite, sağlıklı beslenme bildirilmektedir.
- Tip 2 diyabet ile periodontal hastalıklar arasında çift yönlü ilişki bulunmaktadır. Literatürde tip 2 diyabetin periodontal hastalık prevalansını artırdığı bilinmekle birlikte, periodontal inflamasyonun da glisemik kontrol üzerine önemli etkileri olduğu giderek daha güçlü şekilde gösterilmektedir.
- Diyabetli bireylerde diş çürüğü ve periodontitis gelişimi ile ilgili fizyopatoloji **Şekil 7.5**'te gösterilmiştir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

7.54. Şekil 75. Diyabette oral fizyopatoloji



7.55. Diyabetli Bireylerin Ağız-Diş Sorunları Açısından Değerlendirilmesi

❖ Ağızve diş sağlığı sorunları, diyabetli ilişkili önemli komorbiditelerdendir.

DIYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- ❖ Diyabette ağız kuruluğu (ksrostomi) ve tükürükte glikoz konsantrasyonundaki artış ağızın fizyolojik temizliğini zorlaştırır, dental plak oluşumunu artırır. Dental plak, diş çürüğü ve dişeti hastalığının oluşumuna neden olur. Diyabetli bireylerde görülen başlıca ağız ve diş sağlığı sorunları Tablo 7.18'de gösterilmiştir.
- ❖ Ayrıca tedavi edilmeyen diş sorunları (çürük, apse, dişeti hastalıkları, eksik dişler ve ağızdaki diğer lezyonlar) sadece glisemik kontrolü olumsuz etkilemez, dengeli beslenmeyi de zorlaştırır.
- ❖ Diyabetik bireylerde ağız hijyeninin kötü olması, diş ve dişeti hastalıkları, metabolik kontrolün kötüleşmesine neden olduğu gibi; kötü metabolik kontrol de ağız ve diş hastalıkları sorunlarına zemin hazırlar.
- ❖ Sağlıklı bireylere göre, diyabetlilerde periodontal hastalıklar daha sık görülür, daha şiddetlidir ve daha yüksek HbA1c düzeyi ile ilişkilidir. Glisemik kontrolün sağlanması periodontal tedaviye yanıtı arttırır.

Periodontal hastalığı bulunan tip 2 diyabetli bireylerde periodontal tedavi sonrası HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüşler olmaktadır. Cerrahi dışı periodontal tedavi uygulanan bireylerde kısa vadede HbA1c de anlamlı düşüşler gösterilmiş olup bu düşüşün başlangıç HbA1c düzeyi yüksek (> % 8) olanlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir ve bu da antidiyabetik ilaç tedavileri ile sağlanan düşüşlerle karşılaştırılabilir düzeydedir.

Periodontal tedavinin glisemik kontrol üzerindeki etkileri, büyük ölçüde sistemik inflamasyonun azalmasına bağlanmaktadır. Periodontitisli hastalarda TNF-alfa, IL-6 ve CRP gibi inflamatuvar belirteçler yüksektir ve tedavi ile bu belirteçlerdeki azalmalar ile birlikte insülin duyarlılığı da artarak glisemik kontrolün iyileşmesine katkıda bulunmaktadır.

Periodontal hastalık ve Tip 2 diyabet birlikteliğinin kardiyovasküler olay riskini artırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Periodontitis olan diyabetlilerde makroalbüminüri, son dönem böbrek yetmezliği ve kardiyorenal hastalıklar anlamlı olarak artmaktadır.

Periodontal inflamasyonun sistemik etki mekanizmaları, diyabete bağlı komplikasyon risklerini tetikleyebileceğinden bu bulgular klinik açıdan önem taşımaktadır. Bu nedenle periodontal tedavi bütüncül bir tedavi yaklaşımının parçası olarak değerlendirilmelidir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Tablo 718. Diyabette Görülen Ağız ve Diş Sağlığı Sorunları

Ağız kuruluğu (kserostomi)
Tükürük glikoz seviyesinde artış
Tat alma bozukluğu
Diş çürüğünde artış
Dişeti kanaması
Ataşman ve kemik kaybı
Dişeti hiperplazileri
Periodontal hastalıklarda artış
Tekrarlayan periodontal apseler
Yara iyileşmesinde gecikme
Dil ağrısı
Yanan ağız sendromu
Dili etkileyen lezyonlar (median rhomboid glossit, coğrafik dil, fibroma, lökoplaki, pseudomembranöz glossit)
Hiperkeratoz, eritroplazi, lökoplaki
Fibromatoz oluşumlar, herpetik lezyonlar
Ülserasyonlar
Oral liken planus, oral kandidiyazis
Ağız kokusu ve nefeste aseton kokusu

7.56. Diyabetin Metabolik Kontrol Durumuna Göre Risk Grupları ve Tedavi Planlaması

Diyabetik bireylerde dental girişim öncesi HGS için net, yazılı bir "dental eşik" bulunmamaktadır. Ancak genel glisemik hedefler ve cerrahi öncesi güvenlik kriterleri bu girişimler içinde geçerlidir. Erişkin, gebe olmayan diyabetik bireyler için HGS hedefleri, son 14 gün için > % 70 olmalıdır. Perioperatif kan glikoz düzeyinin 100-180 mg/dL arasında olması, > 240 mg/dL olması durumunda ise işlemlerin ertelenmesi önerilmektedir.

Diyabetli bireylerde metabolik kontrol durumuna göre risk grupları ve tedavi planlaması **Tablo 719**'da gösterilmiştir.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Tablo 7.19. Diyabetin Metabolik Kontrol Durumuna Göre Risk Grupları ve Tedavi Planlaması

Düşük Risk Grubu Diyabetliler	Tedavi Planı
Açlık glikoz değeri <180 mg/dLHbA1c <%8	1. Tıbbi konsültasyon 2. Optimal şartlarda her türlü dental tedavi yapılır.
Orta Risk Grubu Diyabetliler	Tedavi Planı
Açlık glikoz değeri 180-240 mg/dLHbA1c <%8-10	1. Tıbbi konsültasyon gereklidir. 2. Tüm restoratif tedaviler yapılabilir. 3. Basit cerrahi işlemler yapılabilir. 4. Komplike cerrahi işlemlere tıbbi konsültasyon gereklidir.
Yüksek Risk Grubu Diyabetliler	Tedavi Planı
Açlık glikoz değeri >240 mg/dl HbA1c >%10 Ketoasidoz ve hipoglisemiye dikkat edilmeli	1. Tıbbi konsültasyon gereklidir. 2. Tüm restoratif tedaviler glisemik kontrol sağlandıktan sonra yapılmalıdır. 3. Akut enfeksiyonlarda antibiyotik uygulaması ve apse drenajı sonrası tekrar tıbbi konsültasyon sonucuna göre işlem yapılmalıdır.

7.57. Ağız-Diş Sağlığı Konusunda Öneriler

- Diyabette ağız-diş sağlığının önemi konusunda hasta ve yakınları bilgilendirilmelidir. Hastayılda en az bir, tercihen iki kez rutin kontrolleri için diş hekimine yönlendirilmelidir.
- Ağızın mekanik temizliği, diş ve dilin fırçalanması, dişlerin ara yüzeylerinin diş ipi kullanılarak temizlenmesi ile yapılır. Gün içerisinde ana öğünlerden sonra ve gece yatmadan önce diş hekiminin önerdiği şekilde uygulanmalıdır. Bu işlem diş çürüğü ve dişeti hastalıklarının ana nedeni olan dental plağı uzaklaştırır.
- Ara öğünlerden sonra, ağız su ile çalkalamak, gün boyu sık sık su yudumlamak, ağız kuruluğunu gidermekte ve hijyeni sağlamakta yardımcıdır.
- Kişiyeye uygun diş fırçası seçilmeli, formu bozulunca değiştirilmelidir.
- Hareketli protez kullanılıyorsa ağızdan çıkarılarak temizlenmeli ve gece su dolu bir kaptaki bekletilmelidir.
- Günlük bakımın yanı sıra on beş günde bir, hasta ayna karşısında ağızını incelemeli; ağız mukozasında renk değişikliği, kanama ve ülserasyon varsa diş hekimine başvurmalıdır.

DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

- Diyabetin kontrolü ve ağız-diş sağlığı için sigara kullanılmamalıdır.
- Diyabetli kişilerin klinik değerlendirmesi, diş sağlığı geçmişini, diyabet ilaçlarını, eşlik eden diğer hastalıkları ve ilaçlarını içermelidir.
- Diş hekiminin, diyabetli bireyin glisemik kontrolü ve HbA1c düzeyleri, kalp, böbrek ve karaciğer fonksiyonları hakkında bilgi sahibi olmaları planladıkları tedaviler için yol gösterici ve tedavilerin etkinliği açısından faydalı olacaktır.
- Gerektiğinde ağız-diş sağlığı için planlanan işlemlerin öncesinde ve sonrasında, glikoz düşürücü ilaçlar uygun şekilde düzenlenmesi, sürecin endokrinoloji ve diş hekimi iş birliği ile yürütülmesi önerilir.
- Diş hekiminden randevu, hipoglisemi riskini azaltmak açısından sabah saatlerinde alınmalı, randevuya gitmeden glikoz ölçümü yapılmalı, öğün atlanmamalıdır. Diyabet tedavisi için kullanılan oral antidiyabetikler ve insülin dozları aynen uygulanmalıdır. Hızlı/kısa etkili insülinler ile hazır karışım insülin kullanan hastalarda insülinin pik etki zamanı göz önüne alınarak randevu saati belirlenmelidir.
- Diş hekimleri özellikle oruç tutanlar, hipoglisemi riski taşıyan ilaç kullanan diyabetliler için; işlem öncesi, sırası ve sonrasında hipoglisemi şüphesinde kan glikozu ölçüm cihazlarına, hipoglisemi durumunda karbonhidrat desteğine ve glukagona erişebilmelidir.

***DİYABETE
EŞLİK EDEN
HASTALIKLAR***

İN
D
L
O
B
E

DİSLİPİDEMI

8.1.1. Diyabette Dislipidemi Tedavisinin Önemi

- Diyabetli bireylerde aterosklerotik vasküler hastalık riski (ASKVH), diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat artmıştır. Bunu etkileyen en önemli etmenlerden birisi de dislipidemidir.
- Diyabette en sık görülen lipid bozuklukları: Serum trigliserit düzeylerinde artış; HDL kolesterol düzeyinde azalma, küçük, yoğun LDL kolesterol (aterojenik LDL) düzeyinde artıştır.
- Diyabetlilerde dislipidemi, öncelikli olarak tedavi edilmelidir.

8.1.2. Diyabette Lipid Profili İzlem Kriterleri

- Statin veya diğer lipid düşürücü tedavi almayan prediyabetli veya diyabetli yetişkinlerde lipid profiline tanı anında, ilk tıbbi değerlendirmede, daha sonra yıllık olarak veya gerekirse daha sık olarak bakılmalıdır.
- ASKVH tanısı ve diğer risk faktörleri (HT, obezite, aile öyküsü) olmayan 40 yaş altındaki diyabetlilerde,
 - LDL-kolesterol <100 mg/dL LDL-kolesterol <100 mg/dl,
 - HDL-kolesterol erkeklerde >40 mg/dl, kadınlarda >50 mg/dl,
 - Trigliserit <150 mg/dl olmalıdır.
- Lipid profili hedef değerler içerisinde ise lipid ölçümleri yılda bir kez yapılmalıdır.
- LDL, VLDL, IDL ve Lp (a) gibi apoB içeren lipoproteinleri yansıtan non-HDL-kolesterol, çocuklar ve yetişkinler için aterosklerozun önemli bir ön gördürücüsüdür. NCEPATPIII, yüksek trigliserit seviyeleri (≥ 200 mg/dL) olan diyabetiklerde non-HDL-kolesterolü LDL-kolesterolde sonra ikincil bir tedavi hedefi olarak kabul eder.
- Hedef non-HDL-kolesterol düzeyi, LDL-kolesterol değerinden 30 mg/dL daha yüksektir (LDL-kolesterol hedef değeri <100 mg/dL olan bireyde non-HDL-kolesterol hedefi <130 mg/dL'dir).
- Yukarıda bahsedilen lipid profiline gerekirse, apoB ya da non-HDL-kolesterol de eklenmelidir.
- ASKVH olan veya diyabetin yanı sıra diğer ASKVH risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip olan riskli grupta, lipid kontrolleri takip eden hekimin gerek gördüğü sıklıkta yapılabilir (6 ay-1 yıl).
- Statin tedavisi başlanan veya doz değiştirilen hastalarda hedef

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

değerlere ulaşılan kadar 1-3 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Hedef değerlere ulaşıldığında yılda bir lipid profili kontrolü yapmak uygundur.

8.1.3. Kardiyovasküler Risk Kategorileri

- **Orta düzeyde risk (10 yıllık KV nedenli ölüm riski %1-4):** Diyabet süresi 10 yılın altında olan ve başka risk faktörü bulunmayan, <35 yaş Tip 1 diyabetli, <50 yaş Tip 2 diyabetli hastalar
- **Yüksek risk (10 yıllık KV nedenli ölüm riski %5-9):** ASKVH risk faktörlerinden birinde belirgin yükseklik olan (Total kolesterol >310 mg/dL, LDL-kolesterol >190 mg/dL veya kan basıncı \geq 180/110 mmHg) veya Evre 3 kronik böbrek hastalığı (eGFR 30-59 ml/dk) olan veya komplikasyon gelişmemiş ancak 10 yılın üzerinde diyabet süresine sahip hastalar
- **Çok yüksek ASKVH risk (10 yıllık KV nedenli ölüm riski \geq %10):** ASKVH veya Evre 4 kronik böbrek hastalığı (eGFR <30 ml/dk) veya hedeforgan hasarı olan veya 3 ya da daha fazla kardiyovasküler risk faktörü olan veya 20 yıl ve üzerinde diyabet süresine sahip Tip 1 diyabetli hastalar.

8.1.4. Diyabette Aterojenik Dislipidemi Tedavi İlkeleri

- Diyabetlilerde dislipideminin önlenmesi ve tedavisinde yaşam tarzı değişikliği mutlaka uygulanmalıdır. Fazla kilolu ya da obeziteli bireyler kilo vermek için teşvik edilmeli ve sigara kullanımı yasaklanmalıdır.
- Diyabeti ve dislipidemisi olan bireylerde metabolik faydaları nedeniyle Akdeniz diyeti ya da DASH diyeti önerilmesi uygundur.
- Diyet içeriğinde doymuş yağlar ve trans yağlar azaltılmalıdır.
- Diyetin n-3 yağ asidi, suda çözünen fiber ve bitkisel sterol/stanol içeriği artırılmalıdır.
- Alkol alımı sınırlandırılmalı veya kesilmelidir.
- Hastaların yaşına, yandaş hastalıklarına ve diğer kişisel özelliklerine göre düzenli fiziksel aktivite mutlaka önerilmelidir.

***Daha detaylı bilgi için kılavuzun "Beslenme ve Egzersiz Bölümüne" bakınız.**

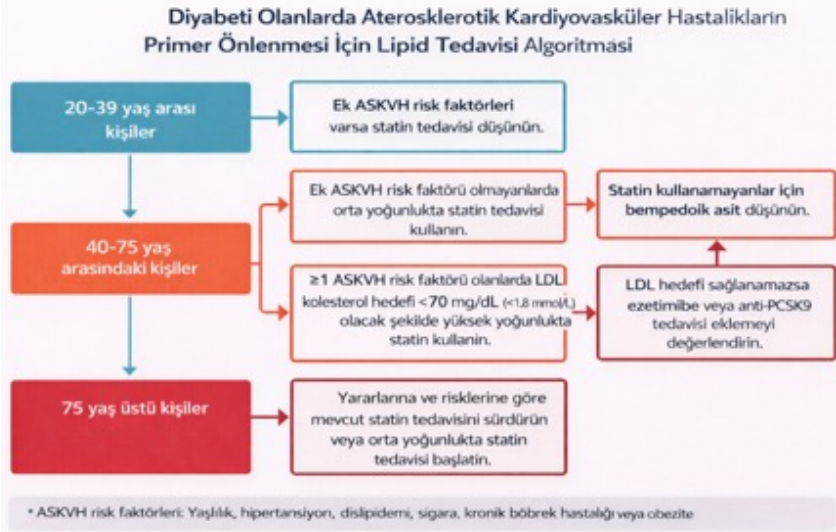
- Diyabetlilerde dislipidemi tedavisinde ilk hedef LDL-kolesterol değerini düşürmektir. Bu amaçla statinler ilk seçenek ilaç olarak tercih edilmelidir. Hastanın risk grubuna göre hedeflenmesi gereken LDL-kolesterol değerleri aşağıdaki gibidir;

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

- Orta ASKVH riski olan diyabetlilerde hedef LDL-kolesterol <100 mg/dL
- Yüksek ASKVH riski olan diyabetlilerde hedef LDL-kolesterol <70 mg/dL
- Çok yüksek ASKVH riski olan diyabetlilerde hedef LDL-kolesterol <55 mg/dL
- Maksimum tolere edilen statin dozuyla tedavi hedeflerin ulaşamayan bireylerde, başlangıç LDL-kolesterol değerlerine göre %50 düşme sağlanması da tedavi hedefi olarak kabul edilmektedir.

8.1.5. Primer Koruma (ASKVH olmayan diyabetli hastalar)

- 40-75 yaş arası diyabetli kişilerde, yaşam tarzı değişikliğine ek olarak orta yoğunlukta statin tedavisi kullanılmalıdır.
- 40-75 yaş arası, daha yüksek kardiyovasküler risk taşıyan diyabetli kişilerde (bir veya daha fazla ek ASKVH risk faktörü olanlar dahil), LDL kolesterolü başlangıç değerinin %50 veya daha fazlasına düşürmek ve <70 mg/dL'lik bir LDL kolesterol hedefi elde etmek için yüksek yoğunluklu statin tedavisi önerilir.
- Ek ASKVH risk faktörlerine sahip 20-39 yaş arası diyabetli kişiler için yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak statin tedavisine başlamak makul olabilir.
- 75 yaş üstü ve halihazırda statin tedavisi gören yetişkinlerde, statin tedavisine devam etmek mantıklıdır. Ama bu yaş grubunda ilk kez tedaviye statin eklenmesi düşünülüyorsa kar zarar hesabı yapılmalı ve başlanacaksa orta yoğunluklu statin tedavisi düşünülmelidir.



Şekil 1. Primer önlemede lipid tedavi algoritması

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

- ASKVH açısından yüksek ve çok yüksek riskli diyabetli bireylerde LDL kolesterolü %50 ve üzerinde düşüren yüksek yoğunluklu statin tedavisi önerilmektedirken, orta riskli bireylerde LDL-kolesterolü %30-49 arasında düşüren orta yoğunluklu statin tedavisi önerilmektedir.
- Diyabet süresi 10 yılın altında olan, bir başka risk faktörü olmayan genç hastalarda (Tip 1 DM <35yaş, Tip 2 DM <50 yaş) eğer LDL-kolesterol düzeyleri <100 mg/dL ise yaşam biçimi değişikliği yeterlidir.
- Maksimal tolere edilebilen statin tedavisine rağmen LDL-kolesterol düzeylerinde yeterli düşüş sağlanamadığında tedaviye ezetimib ya da PCSK9 inhibitörleri (evolokumab, alirokumab) eklenebilir. Maliyet açısından ezetimib daha uygundur.

8.1.6. Sekonder Korunma (ASKHV'li Kişiler)

- Heryaştan diyabet ve ASKVH olan kişiler için, yaşam tarzı değişikliğine yüksek yoğunluklu statin tedavisi eklenmelidir.
- Sekonder korumada statin tedavisi ile başlangıç değerine göre LDL kolesterolünde \geq %50 azalma ve <55 mg/dL LDL kolesterol düzeyi hedeflenir.
- Bu hedefe maksimum tolere edilebilir statin tedavisiyle ulaşılamazsa, ezetimib veya bu popülasyonda kanıtlanmış faydası olan bir PCSK9 inhibitörünün eklenmesi önerilir.
- Sekonder korumada statin tedavisine intolerans durumunda, alternatif kolesterol düşürücü tedavi olarak PCSK9 monoklonal antikor tedavisi, bempedoik asit tedavisi veya inkisiran siRNA ile birlikte PCSK9 inhibitör tedavisi düşünülmelidir.
- LDL-kolesterol hedeflerine ulaşan hastalarda ikinci hedef non-HDL- kolesterol seviyelerini düşürmek olmalıdır. HDL-dışı kolesterol hedefleri LDL-kolesterol hedeflerinden 30 mg/dL daha fazladır.
- Açlık trigliserit seviyeleri \geq 500 mg/dL olan bireylerde, hipertrigliserideminin ikincil nedenlerini değerlendirilmeli ve pankreatit riskini azaltmak için tıbbi tedavi başlanmalıdır.
- Şiddetli hipertrigliseridemde (açlık trigliseritleri \geq 500 mg/dL ve özellikle >1.000 mg/dL) akut pankreatit riskini azaltmak için diyet yağ içeriği azaltılmalı, fibrik asit derivelere ve/veya balık yağı başlanmalıdır.
 - LDL kolesterol düzeyleri hedefte olmasına rağmen trigliserit değerleri 150-499 mg/dL arasında olan hastalarda öncelikli olarak

DIYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

kan glikozu nin istenilen seviyede olup olmadığı dikkate alınmalı, ikincil nedenler (diyabet, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, hipotiroidi, obezite, metabolik sendrom), trigliserit değerlerini yükselten ilaç kullanımı, yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet uyumu, fiziksel aktivite durumu ve alkol kullanımı yeniden sorgulanmalıdır.

- LDL kolesterol düzeyleri hedefte olmasına rağmen trigliserit değerleri 150-499 mg/dL arasında olan aynı zamanda bilinen ASKVH veya diğer kardiyak risk faktörleri olan diyabetli hastalarda tedaviye ikosapent etil (icosapent ethyl) eklenmesi kardiyovasküler riski düşürür. Ancak ülkemizde bulunmamaktadır.
- Statin tedavisi gören bireylerde, niasin veya n-3 yağ asitleri içeren besin takviyelerinin eklenmesi önerilmez çünkü bunlar ek kardiyovasküler risk azaltımı sağlamaz.

Yüksek ve orta yoğunluklu statin tedavisi*

Yüksek ve orta yoğunluklu statin tedavisi*	
Yüksek yoğunluklu statin tedavisi (LDL-kolesterolü \geq %50 düşürür)	Orta yoğunluklu statin tedavisi (LDL-kolesterolü %30-49 düşürür)
Atorvastatin 40-80 mg	Atorvastatin 10-20 mg
Rosuvastatin 20-40 mg	Rosuvastatin 5-10 mg
	Simvastatin 20-40 mg
	Pravastatin 40-80 mg
	Lovastatin 40 mg
	Fluvastatin XL 80 mg
	Pitavastatin 1-4 mg

*Günde bir kez. XL, uzatılmış salınımlı.

8.1.7. Diyabette Dislipidemi Tedavi Algoritması

Diyabette Dislipidemi Tedavi Algoritması		
Orta Kardiyovasküler Risk (Hedef LDL K <100 mg/dL)	Yüksek Kardiyovasküler Risk (Hedef LDL K <70 mg/dL)	Çok Yüksek Kardiyovasküler Risk (Hedef LDL K <55 mg/dL)
↓	↓	↓
Yaşam tarzı değişikliği ve statin tedavisi		
-		
4-12 hafta sonra LDL K hedefte mi?		
↓		↓
Evet		Hayır
↓	↓	↓
TG <150 mg/dL	TG >150 mg/dL	Statin dozunu ayarla
↓	↓	↓
Tedaviye aynı şekilde devam, Lipit profilini yıllık olarak izle	İyi glisemik kontrol ve yaşam tarzı değişiklikleriyle hedefe ulaşmaya çalış	Hedefe ulaşılamazsa kombinasyon tedavileri (ezetimib, PCSK-9 inhibitörleri düşün)
↓		
Çok yüksek risk grubunda ise veya retinopati varlığında fenofibrat ekle.		

Statin veya fibrik asit türevi başlamadan önce serum transaminaz (AST/ALT) düzeylerine bakılmalıdır. Transaminazlar normalden 3 kat daha fazla yüksek değilse tedavi başlanmasına bir engel yoktur. Transaminazları 3 kattan fazla yüksek olgularda altta yatan karaciğer yağlanması varlığı statin tedavisi için kontrendikasyon değildir. Düşük dozda statin başlanarak periyodik kontrollerle uygulama yapılmalıdır. Transaminaz yüksekliğine bağlı statin kullanamayan hastalarda, ezetimib kullanılabilir.

Statin tedavisine başladıktan 4-12 hafta sonra KC enzimlerine yeniden bakılır. AST veya ALT normalin üst sınırını ≥ 3 kat aşarsa ve tabloyu açıklayabilecek başka bir durum söz konusu değilse statin kesilebilir veya dozu azaltılabilir. Transaminazlar 4-6 hafta içinde yeniden kontrol edilmelidir. ALT normale döndükten sonra tedavinin yeniden dikkatle başlatılması düşünülebilir.

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

Statin tedavisi alan bir hastada rutin olarak kreatin kinaz (CK) takibinin yapılmasına gerek yoktur. Takipte sadece semptomatik hastalarda CK düzeyinin ölçülmesi önerilir.

8.2. KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Diyabetli kişilerde ASKVH, kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı dahil olmak üzere hem olumsuz kardiyovasküler hem de olumsuz böbrek sonuçlarına yol açan kardiyometabolik risk faktörlerinin ortak patofizyolojisi ve karşılıklı ilişkisi giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu üç komorbidite sıklıkla obezite ve ilişkili risk faktörleri tarafından yönlendirilen metabolik riskten kaynaklanır ve her üç durumun da görülme sıklığı artan HbA1c seviyeleriyle birlikte yükselir. Bu komorbidite kombinasyonuna kardiyorenal metabolik hastalık veya kardiyovasküler böbrek-metabolik sağlık adı verilmiştir.

8.2.1. Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalık Önemi

- Kardiyovasküler hastalık (KVH), ASKVH ve kalp yetmezliği gibi, diyabetli kişilerde sık görülen iki KVH türünü kapsayan geniş bir terimdir.
- Tip 2 DM'de en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır
- Diyabet ASKVH için bağımsız ve güçlü bir risk faktörüdür.
- Kalp yetmezliği, diyabeti olan kişilerde diyabeti olmayanlara kıyasla en az iki kat daha yaygındır ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.
- Diyabet, KVH risk eşdeğeri olarak kabul edilmeli ve hasta vizitlerinde bu durum mutlaka göz önünde tutulmalıdır.
- Kardiyovasküler risk, diyabet tanısından önce başlayabilir ve zamanla progresyon gösterir. Bu nedenle Tip 2 DM'de KVH riskinin prelinik diyabet döneminden itibaren başlayacağı unutulmamalıdır.
- Aşırı kilo, obezite ve hipertansiyon gibi eşlik eden durumlar genellikle kalp yetmezliği gelişiminden önce ortaya çıkar ve kalp yetmezliğinin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir.
- KVH gelişiminden korunmak için birincil önlemin yaşam tarzı değişikliği, egzersiz ve TBT olduğu unutulmamalıdır.

8.2.2. Değerlendirme

- Her hastaya yılda bir kez istirahat EKG'si çekilmelidir.
- Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığında koroner arter hastalığı için incelemeler düşünülmelidir: karotis üfürümü, geçici iskemik atak,

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

inme, aralıklı topallama veya periferik arter hastalığı dahil olmak üzere kalp veya ilişkili vasküler hastalık belirtileri veya semptomları; veya elektrokardiyografik anormallikler (örneğin, patolojik Q dalgaları).

- Asemptomatik hastalarda risk faktörleri kontrol edildiği sürece efor testinin rutin olarak yapılması gerekli değildir. Tipik veya atipik kardiyak yakınmaları olanlara veya istirahat EKG'sinde patolojik bulgu olanlara efor testi yapılmalıdır. Efor testi uygun olmayan hastalarda miyokard perfüzyon sintigrafisi önerilir.
- Diyabetli yetişkinlerde asemptomatik yapısal veya fonksiyonel kardiyak anormallikler (Evre B kalp yetmezliği) veya semptomatik (Evre C kalp yetmezliği) gelişme riski artmıştır. Semptomatik kalp yetmezliğinin önlenmesi için diyabetli yetişkinlerde natriüretik peptid (B tipi natriüretik peptid [BNP] veya N-terminal pro-BNP [NTproBNP]) ölçümü ile tarama yapılması düşünülebilir.
- Anormaleşik değerlersırasıyla BNP düzeyi için ≥ 50 pg/mL, NT-proBNP düzeyi için ≥ 125 pg/mL'dir. Natriüretik peptidin anormal düzeylerini değerlendirirken böbrek yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, iskemik ve hemorajik inme ve anemi gibi natriüretik peptid düzeylerinde artışa yol açabilecek olası tanılar göz önünde bulundurulmalıdır. Öte yandan, natriüretik peptid seviyeleri obeziteli kişilerde azalabilir, bu da testin hassasiyetini düşürür.
- Asemptomatik bireylerde diyabet ve anormal natriüretik peptid düzeyleri varsa, Evre B kalp yetmezliğini belirlemek için ekokardiyografi önerilir.
- ≥ 65 yaş ve diyabeti olan asemptomatik bireylerde, herhangi bir bölgede mikrovasküler hastalık, ayak komplikasyonları veya diyabete bağlı herhangi bir organ hasarı varsa ve periferik arter hastalığı tanısı tedavi yöntemini değiştirecekse, ayak bileği-kol indeksi testi ile periferik arter hastalığı taraması önerilir.

8.2.3. Tedavi Yaklaşımı

- ASKVH veya KBH tanısı konmuş tip 2 diyabetli kişilerde, kardiyovasküler hastalık üzerinde kanıtlanmış faydası olan bir sodyum-glikoz kotransporter2 (SGLT2) inhibitörü veya glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonisti (GLP-1 RA- liraglutid, semaglutid, albiglutid, efpeglenatid ve dulaglutid) ve kombinasyonları kapsamlı kardiyovasküler risk azaltma

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

ve/veya glikoz düşürücü tedavi planlarının bir parçası olarak önerilir.

- Tirzepatidin de Tip 2 diyabet ve ASKVH olan hastalarda, kardiyovasküler nedenlerden, miyokard enfarktüsünden veya inmeden kaynaklanan ölümlerin birleşik sonucu açısından dulaglutide'e göre daha düşük bir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir.
- Tip 2 diyabeti ve korunmuş veya azalmış ejeksiyon fraksiyonuna sahip yerleşik kalp yetmezliği olan kişilerde, bu popülasyonda kanıtlanmış faydası olan bir SGLT2 inhibitörü (SGLT1/2 inhibitörü dahil) kalp yetmezliğinin kötüleşme riskini ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için önerilir.
- 55 yaş ve üzeri, önceden belirlenmiş ASKVH olan veya birden fazla ASKVH risk faktörüne sahip diyabetli bireylerde, kardiyovasküler olay riskini azaltmak için ACE inhibitörü veya ARB tedavisi önerilir.
- ACE inhibitörü veya ARB'nin maksimum tolere edilebilir dozlarıyla tedavi edilen tip 2 diyabet ve albüminüriye sahip KBH olan bireyler için, kardiyovasküler sonuçları iyileştirmede ve KBH'nin ilerleme riskini azaltmada kanıtlanmış faydası olan steroid olmayan bir MRA ile tedavi önerilir.
- Tip 2 diyabet, obezite ve semptomatik, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği olan yetişkinlerde tedavide kalp yetmezliği olaylarında azalma açısından kanıtlanmış fayda sağlayan bir dual GIP/GLP-1 RA veya bir GLP-1 RA kullanılmalıdır.
- Stabil kalp yetmezliği olan tip 2 diyabetli kişilerde, eGFR >30 mL/min/1.73 m² ise metformin kullanımına devam edilebilir. Ancak stabil olmayan veya hastanede yatan kalp yetmezliği olan kişilerde metformin kullanımından kaçınılmalıdır.
- Diyabeti olan ve daha önce ASKVH öyküsü bulunan kişilerde sekonder önleme stratejisi olarak asetilsalisilik asit (ASA) tedavisi (75-162 mg/gün) düşünülmelidir.
- ASKVH tanısı konmuş ve aspirin alerjisi belgelenmiş kişilerde klopidogrel (75 mg/gün) kullanılmalıdır.
- Yüksek risk grubundaki en az bir ek KVH risk faktörü (ailede erken yaşta KVH öyküsü, hipertansiyon, dislipidemi, sigara veya albüminüri) olan ve kanama riski taşımayan 50 yaş üzeri erkek ve kadın diyabetliler ASA tedavisi almalıdır.
- Bilinen KVH olmayan primer korunma amacı taşıyan artmış KVH riski

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

olanlarda, hastayla fayda zarar riski hakkında konuştuğuktan sonra (artmış kanama riski açısından) ASA tedavisi önerilebilir.

- Aspirin, düşük ASKVH riski taşıyan kişiler (örneğin, 50 yaşın altındaki diyabetli ve başka önemli ASKVH risk faktörü bulunmayan erkek ve kadınlar) için önerilmez.
- Akut koroner sendrom, akut iskemik inme veya geçici iskemik atak geçiren diyabetli bireylerde düşük doz aspirin ve Purinergic receptor P2Y, subtype 12 (P2Y12) inhibitörü kullanılarak uygulanan ikili antiplatelet tedavinin süresi, sırasıyla kardiyovasküler veya nöroloji uzmanını da içeren disiplinler arası bir ekip yaklaşımıyla belirlenmelidir.

8.3. Hipertansiyon

Diyabetlilerde hipertansiyon nondiyabetik popülasyona göre en az 2 kat daha fazladır. Hipertansiyon, KVH ve mikrovasküler komplikasyonlar için majör risk faktörüdür. Hipertansiyon Tip 1 DM'de diyabetik böbrek hastalığına bağlı iken, Tip 2 DM'de genellikle diğer kardiyometabolik risk faktörleriyle ilişkilidir.

8.3.1. Değerlendirme

- Kan basıncı her vizitte ölçülmelidir. Kan basıncı ilk vizitte her iki koldan ölçülmeli, takipler yüksek bulunan koldan sürdürülmelidir. Kan basıncı hasta 5 dakika dinlendikten sonra, oturur pozisyonda, ayaklar yere temas etmiş şekilde ve kol kalp hizasında destekli pozisyonda iken ölçülmelidir. Kan basıncı ilk ölçümde yüksek ise başka günü de kapsayacak şekilde birkaç kez ölçülmelidir.
- Türk Uzlaşma Hipertansiyon raporuna göre; kan basınçlarının sistolik 120 – 139 mmHg arasında ya da diyastolik 80 – 89 mmHg arasında olması "artmış kan basıncı" olarak değerlendirilirken; kan basınçlarının sistolik 140 mm Hg ve üzerinde ya da diyastolik 90 mmHg ve üzerinde olması "hipertansiyon" olarak tanımlanır.
- Kan basıncı $\geq 180/110$ mmHg olan ve kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerde tek bir ziyarette hipertansiyon teşhisi konulabilir.
- Tedavide hedeflenen kan basıncı genel olarak $<140/90$ mmHg olmalıdır. Genç, KVH riski yüksek olan olgularda $<130/80$ mmHg gibi daha aşağı hedefler düşünülebilir. Böbrek yetersizliği varsa ve/veya idrar albümin atılımı 24 saatte >1 g ise hedef kan basıncı yine $<130/80$ mmHg olmalıdır. Ancak koroner arter hastalığı olanlarda

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

veya yaşlılarda diastolik kan basıncının 60 mmHg'nın altına düşürülmemesi önerilir.

- Diyabet ve hipertansiyonu olan kişiler için kan basıncı hedefleri, kalp-damar riskini, tansiyon ilaçlarının potansiyel yan etkilerini ve bireysel tercihleri ele alan ortak bir karar alma süreciyle bireyselleştirilmelidir.
- Diyabetli hastada KB $\geq 140/90$ mmHg ise ilaç tedavisine hemen başlanmalıdır.
- 3 aylık non-farmakolojik tedaviye rağmen artmış KB (SKB 130-139 mmHg, DKB: 80-89 mmHg) düzelmeyen:
 - ▶ 40 yaş üzeri
 - ▶ 10 yıldan uzun süredir diyabetli
 - ▶ Komplikasyonu ve diğer risk faktörleri (sigara kullanımı, obezite olan diyabetli hastalarda, tercihen monoterapi (ACEi veya ARB) başlanabilir.
- Tedavi sırasındaki kan basıncı hedefi güvenli bir şekilde ulaşılabiliyorsa, $<130/80$ mmHg'dir; kardiyovasküler veya böbrek riski yüksek olan kişilerde sistolik kan basıncı hedefinin <120 mmHg olması teşvik edilmelidir.
- Postural hipotansiyon tanımlayan hastalarda yatarak ve ayakta kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Ayağa kalktıktan sonraki 3 dakika içinde SKB'nın 20 mmHg'dan veya DKB'nın 10 mmHg'dan fazla düşmesi postural hipotansiyon olarak kabul edilir.

8.3.2.Tedavi

Yaşam Tarzı Değişimi

- Hedef kan basıncına ulaşmak için yaşam biçimi değişimi şarttır.
- Birey fazla kilolu veya obeziteli ise ideal kiloya getirilmesi sağlanmalıdır. Diyet sebze ve meyveden zengin olmalı, posa içermeli, doymuş yağlar ve kırmızı etten fakir olmalıdır (DASH diyeti, Akdeniz mutfağı).
- Türkiye'de tuz kullanımının fazla olduğu göz önüne alınarak, hastaların tuz tüketiminin kısıtlanması önerilmelidir. Günlük sodyum alımı 2-2.4 g (5-6 g tuz) ile sınırlandırılmalıdır.
- Sigara kesinlikle yasaklanmalı ve alkol tüketimi sınırlandırılmalıdır.

Farmakolojik Tedavi

- Hedef kan basıncına ulaşmak için etkin olan ve tolere edilebilen antihipertansif ajanların tümü kullanılabilir. Ancak kullanılan ajanın

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

glisemik kontrol üzerine olumsuz etki yapmamasına, dislipidemiye yol açmamasına özen gösterilmelidir.

- Albüminürisi olan hipertansif diyabetlilerde ilk seçenek ilaçlar, ACE inhibitörleri veya ARB olmalıdır.
- Albüminürisi olmayan hipertansif diyabetlilerde tedavide ACE inhibitörü ARB gibi RAS blokajı yapan ajanlar, dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve diüretikler (klortalidon, indapamid) seçenek olarak düşünülmelidir.

Kombinasyon Tedavisi

- Diyabetli kişilerde başlangıç tedavisi, hipertansiyonun şiddetine bağlıdır. Kan basıncı 130/80 mmHg ile 150/90 mmHg arasında olanlar tek bir ilaçla başlayabilir. Kan basıncı $\geq 150/90$ mmHg olan bireyler için, kan basıncı hedeflerine daha etkili bir şekilde ulaşmak için iki antihipertansif ilaçla başlangıç farmakolojik tedavisi önerilir. Tek haplı antihipertansif kombinasyonlar, bazı bireylerde ilaç alma davranışını iyileştirebilir.
- RAS blokajı sağlayan ilaçlar kombinasyon tedavisinde yer almalıdır. Kombinasyonda 2. seçilecek ilaç dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri ya da düşük doz tiazid grubu ve benzeri (indapamid, klortalidon) diüretikler olmalıdır. Hiperkalemi, senkop ve akut böbrek hasarı risklerinden dolayı ACE inhibitörü ve ARB birlikte kullanılmamalıdır.
- Birisi diüretik olmak üzere en az 3 antihipertansif kullanıldığı halde kan basıncının hedef değerlere düşmemesi durumu "dirençli hipertansiyon" olarak tanımlanır. Bu hastalar ileri tetkik ve tedavi açısından sekonder HT araştırmak için endokrinoloji bölümüne yönlendirilmelidir.

Böbrek Fonksiyonları ve Hipertansiyon

- Mikroalbüminüri saptanan hipertansif bireylerde anti-proteinürik etkileri nedeniyle RAS blokajı yapan ilaçlar tercih edilmelidir. Mikroalbüminüri hastalarda kan basıncı normal ise RAS blokajı yapan ilaçların başlanması konusunda yeterli kanıt yoktur.
- ACE inhibitörü, ARB ya da diüretik kullanılıyor ise böbrek fonksiyonları ve serum potasyum düzeyleri her vizitte kontrol edilmelidir. Diyabetlilerde ortostatik hipotansiyon varlığı veya gece kan basıncı yüksekliği (nondipping) problemleri dolayısıyla antihipertansif ilacın gece verilmesi yararlı olabilir.

Gebelik ve Hipertansiyon

- Diyabetli ve kronik hipertansiyonu olan hamile bireylerde, daha iyi gebelik sonuçları için tedavinin başlatılması ve doz ayarlanması için kan basıncı eşliğinin $<140/90$ mmHg olması önerilir. Kan basıncı $<90/60$ mmHg ise tedavi azaltılmalıdır.
- Gebelikte KB $\geq 160/110$ mmHg ise hasta yatırılarak izlenmelidir
- ACE inhibitörü, ARB ve spiranolakton kontrendikedir. Diüretik kullanımı, maternal plazma volümünü azaltarak uteroplasental perfüzyonda yetmezliğe yol açabilir. Metildopa, labetalol, hidralazin, karvedilol, uzun etkili nifedipin ve klonidin kullanılabilir.

8.4 Diyabet ve Obezite

8.4.1. Değerlendirme

- Obezite, Tip 2 DM'nin gelişmesi ve progresyonunda rolü olan, birçok metabolik, fiziksel ve psikososyal komplikasyona sahip kronik bir hastalıktır. Diyabetli hastalarda fazla kilolu veya obeziteli birey oranı %80-90 arasındadır.
- Diyabetli bireylerde obezite tanısını koyabilmek için boy, kilo ölçümü yapılmalı, beden kütle indeksi (BKİ) hesaplanmalı, BKİ'nin güvenilir olmadığı durumda bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı ve/veya bel-boy oranı hesaplanmalıdır.

8.4.2. Tedavi

- Tip 2 diyabeti ve obezitesi olan kişilerde, orta düzeyde kilo kaybı glisemiyi iyileştirir ve antidiyabetik ilaçlara olan ihtiyacı azaltabilir. Vücut ağırlığının %3-7'si kadar olan kilo kaybı glisemiyi ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirir. Vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı ise Tip 2 DM'nin olası remisyonu dahil olmak üzere daha büyük faydalar sağlar.
- Tip 2 diyabeti ve obezitesi olan bireylerde glisemik kontrolü sağlarken temel hedeflerden biri de kilo yönetimi olmalıdır. Tüm diyabetli hastalara öncelikli olarak tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve davranış tedavisinden oluşan yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.
- Bireyler ve sağlık çalışanları arasındaki iş birliğini teşvik eden, kişiye odaklı, yargılayıcı olmayan bir dil (örneğin, "obez kişi" yerine "obezitesi olan kişi" ve "diyabetik kişi" yerine "diyabeti olan kişi") kullanılmalıdır.
- Obeziteyle ilişkili antropometrik ölçümler yılda en az bir kez izlenmeli. Aktif kilo yönetimi tedavisi sırasında bu izlem 3 ayda bir yapılmalıdır.
- Yaşam tarzı değişiklikleri ile hedeflenen ağırlık kaybına ulaşılamadığında obeziteye yönelik farmakoterapi planlanmalıdır.

DIYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

- Klinik olarak anlamlı kilo kaybıyla ilişkili ajanlar arasında GLP-1RA'lar ve GLP/GIP dual etkili analog (tirzepatid) bulunur. SGLT2-İnhibitörleri, metformin, akarboz ve amilin mimetikleri de kilo kaybıyla ilişkilidir, ancak kilo kaybettirici etkileri çok daha küçüktür (<%5 vücut ağırlığı kaybı). Buna karşılık, insülin salgılatıcılar (sülfonilüre'ler ve meglitinid'ler), tiazolidindion'lar ve insülin genellikle kilo alımıyla ilişkilidir.
- Obezite için kullanılan bazı ilaçların (örneğin; liraglutid, semaglutid ve tirzepatid) hem glikoz düşürücü hem de kilo yönetimine yönelik endikasyonları bulunmaktadır.
- Diyabeti ve obezitesi olan bireylerde, özellikle kilo kaybının yanında sağladığı ek faydalar (örneğin glisemik ve kardiyometabolik) göz önüne alındığında, öncelikli tercih edilecek ilaçlar daha fazla kilo kaybı etkinliğine sahip GLP-1 RA'lar veya GLP/GIP dual etkili analog olmalıdır.
- Liraglutid 1,8 mg ve semaglutid 1 mg (Tip 2 DM için onaylanan dozlar) kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan veya kardiyovasküler hastalığı olan Tip 2 DM'li kişilerde kardiyovasküler olaylarda azalma göstermiştir.
- Ülkemizde halen diyabet ve obezite tedavisinde kullanılan Liraglutid, Semaglutid (1 mg) ve Tirzepatid bulunmaktadır ancak henüz geri ödeme sisteminde yer almamaktadırlar.
- Obezite tedavisinde kullanılabilen bir diğer ajan da güçlü ve selektif bir lipaz inhibitörü olan Orlistat'tır. Orlistat, serbest yağ asitlerinin emilimini engelleyerek vücut ağırlığında azalma sağlar. Ülkemizde 120 mg'lık dozu bulunmakta olup yemeklerden hemen önce kullanılması önerilir. Geri ödeme sisteminde yer almaktadır.
- Tip 2 DM'de, komorbiditeler için kullanılan ve kilo alımına neden olan ilaçlar en aza indirilmelidir.
- Obezite için ilaç kullanımına başlandığında hasta mutlaka oluşabilecek yan etkiler açısından bilgilendirilmeli, ilk 3 ay boyunca en az ayda bir, sonrasında ise en az üç ayda bir etkililik ve güvenlik değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Klinik koşullar (yan etkiler, ilaca intolerans vb.) veya diğer hususlar (örneğin finansal harcama veya kişisel tercihler) uygun olduğu sürece, ilaçlarla erken dönemde yeterli kilo kaybı elde edenler (genellikle 3 aylık kullanımdan sonra %5'ten fazla kilo kaybı olarak tanımlanır) ilaca uzun vadede devam etmelidir.

DİYABETE EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

- Diyabetli hastada ağırlık kaybı sağlandığında hipoglisemiye eğilimin artabileceği dikkate alınarak tedavide kullanılan antidiyabetik ilaçların ve özellikle insülin dozlarının tekrar gözden geçirilmesi gereklidir.
- Tedavi hedeflerine ulaşamayanlar için kilo yönetimi tedavileri yeniden değerlendirilmeli ve ek yaklaşımlarla (örneğin metabolik cerrahi, ek farmakolojik ajanlar ve yapılandırılmış yaşam tarzı yönetimi programları) tedavi yoğunlaştırılmalıdır.
- Tip 2 DM tedavisinde bariyatrik cerrahinin etkisini değerlendiren kısa ve orta dönem sonuçlar bulunmakla birlikte çok uzun dönem sonuçları halen belirsiz ve tartışmalıdır. Bu nedenle uzun dönemde bariyatrik cerrahinin oluşturabileceği riskler de göz önünde bulundurulmalı ve multidisipliner bir değerlendirme ile cerrahi kararı verilmelidir.
- Uygulanacak cerrahinin başarısı ve hedeflenen morbidite ve mortalite oranlarına ulaşmak açısından uygun hasta seçimi, yeterli preoperatif değerlendirme ve uygun postoperatif takip çok önemlidir.

Bariyatrik/metabolik cerrahi endikasyonları

- BKİ ≥ 40 kg/m² olan bireyler.
- BKİ 35-39,9 kg/m² olan ve obezite ile ilişkili komorbiditeleri (hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı, yağlı karaciğer hastalığı vb.) olan bireyler.
- BKİ 30-34,9 kg/m² olan Tip 2 DM'li hastalarda, özellikle obeziteyle ilişkili diğer komorbiditeler mevcutsa, ilaçlarla optimal tedaviye rağmen hiperglisemi kontrol altına alınamadysa.
- Hastanın cerrahi öncesi değerlendirilmesinde cerrahi sonrası ortaya çıkacak medikal ve psikososyal sorunlar hakkında hastaya detaylı bilgi verilmeli, mental olarak hazır olan hastalar için ameliyat kararı verilmelidir.
- Preoperatif olarak diyabet remisyonunu ön gördüren çok az kriter bulunmaktadır. Daha genç yaş, daha kısa diyabet süresi (örn. <8 yıl) ve daha düşük diyabet şiddeti (daha iyi glisemik yönetim, insülin kullanmama) daha yüksek diyabet remisyonu oranlarıyla ilişkilidir.
- Cerrahi sonrası diyabet remisyon oranları, hasta seçim kriterleri, kullanılan remisyon kriterleri, izlem süresi, kullanılan cerrahi yöntem gibi birçok faktörden etkilenmekte ve literatürde farklı oranlara rastlanmaktadır.

- Obezite cerrahisinde en sık uygulanan yöntemler sleeve gastrektomi, bypass cerrahisi ve Roux en Y cerrahisidir.
- Bariyatrik cerrahi geçiren kişiler uzun vadeli tıbbi ve davranışsal destek almalı ve rutin mikro besin, beslenme ve metabolik durum takibi yaptırmalıdır.
- Cerrahi sonrası dumping sendromu, vitamin ve mineral eksiklikleri, osteoporoz ve gelişebilecek hipoglisemiler açısından takip yapılmalıdır.
- Metabolik cerrahi geçiren kişiler yetersiz kilo kaybı veya tekrar kilo alma açısından en az 6-12 ayda bir izlenmelidir.
- Yetersiz kilo kaybı olan veya kilo alma tekrarı yaşayan kişilerde, olası yatkınlık faktörleri değerlendirilmeli ve uygunsa ek kilo kaybı müdahaleleri (örn. kilo yönetimi farmakoterapisi) düşünülmelidir.

***GEBELİK ve
DİYABET***

NE
DÜ
BO
B
e

GEBELİK ve DİYABET

Gebelik ve diyabet, bir kadında aynı anda birlikte bulunduğu zaman, birbirini olumsuz yönde etkileyen durumlardır. İlk kez gebelikte ortaya çıkan ve gebelik süresince devam eden hiperglisemi, Gestasyonel Diabetes Mellitus veya 'Gebelikte Diyabet' olarak adlandırmaktadır. Tip 1 veya Tip 2 Diyabetli bir kadının gebe kalması halinde bu durum terminolojik olarak Pregestasyonel Diabetes Mellitus olarak tanımlanmaktadır.

9.1. Gestasyonel Diyabet Tanım

*Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), aşikar diyabeti olmayan bir kadında gebelik sırasında, ikinci veya üçüncü trimesterde ortaya çıkan, gebelik süresince devam eden glikoz intoleransıdır. Gebelik genellikle hem beta hücresi fonksiyonunun hem de insülin direncinin arttığı bir durumdur ve bu durum, esas olarak büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen (koryonik somatomammotropin), prolaktin ve progesteron gibi diyabete meyil oluşturan hormonların plasental salgılanmasıyla gerçekleşir. Normal bir gebelikte, bu hormonların diyabetojenik etkileri olumludur ve periferik dokularda insülin duyarlılığını azaltıp pankreastan insülin sekresyonunu artırarak anne adayında normoglisemi bozulmadan, fetüse glikoz geçişi sağlanır. Bu adaptasyonun bozulması ile ortaya çıkan GDM, patolojik bir durumdur.

Doğum sonrasında genellikle kan glikozu düzeyleri normal seviyelere inerse de hayatın ileri yıllarında bu kadınlarda aşikar diyabet gelişme riski %70 civarındadır.

GDM'li hastalar, yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde tip 2 diyabet geliştirme açısından yüksek risk altındadır; çünkü her iki bozukluk da insülin direnci ortamında yetersiz insülin salgılanmasıyla karakterizedir. Gebelikten önce gelişen diyabetin aksine, GDM genellikle konjenital anomaliler için artmış bir riskle ilişkilendirilmez çünkü hiperglisemi organ oluşumu tamamlandıktan sonra gelişir.

*Avrupa'da GDM sıklığı kuzeyden güneye doğru artsa da ortalama prevalans %2-6'dır. Ülkemizde TURGEP çalışması verilerine göre GDM prevalansı %16,2'dir. Tüm bölgelerde, kırsal ve kentsel alanlarda sıklık aynı düzeydedir. GDM gelişme riski yaşla artmaktadır. GDM için hiç risk taşımayan kadınlarda bile risk %4,5'tir.

Aşağıdakilerden biri ya da daha fazlası varsa gebelik doğrulandığı anda diyabet taraması yapılmalıdır. Bunun için Tip 2 DM Mellitus tanı

kriterleri kullanılır. Açlık kan glikoz düzeyi 126 mg/dL üzerinde olması veya glikozile hemoglobin (hemoglobin A1c, HbA1c) %6,4 üzerinde olması tanı koydurucudur. Bu değerın altındaki tüm gebeler risk faktörleri açısından sorgulanmalıdır. Yüksek veya yüksek risk taşıyan gebeler ilk prenatal vizitte, düşük riskli kadınlar ise gebeliğin 24-28. haftalarında ya da hiperglisemiye gösteren semptom ve bulguların olduğu herhangi bir zamanda oral glikoz tolerans testi ile değerlendirilmelidir.

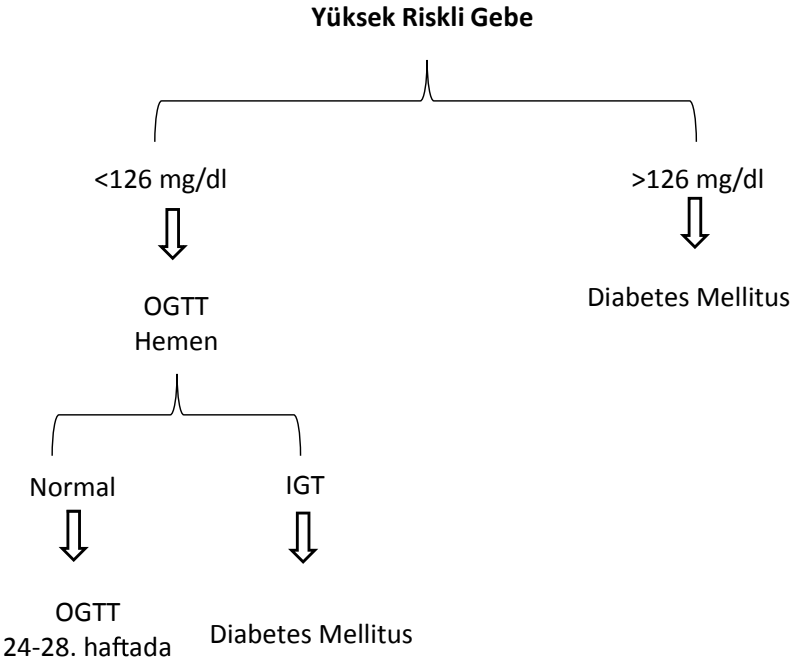
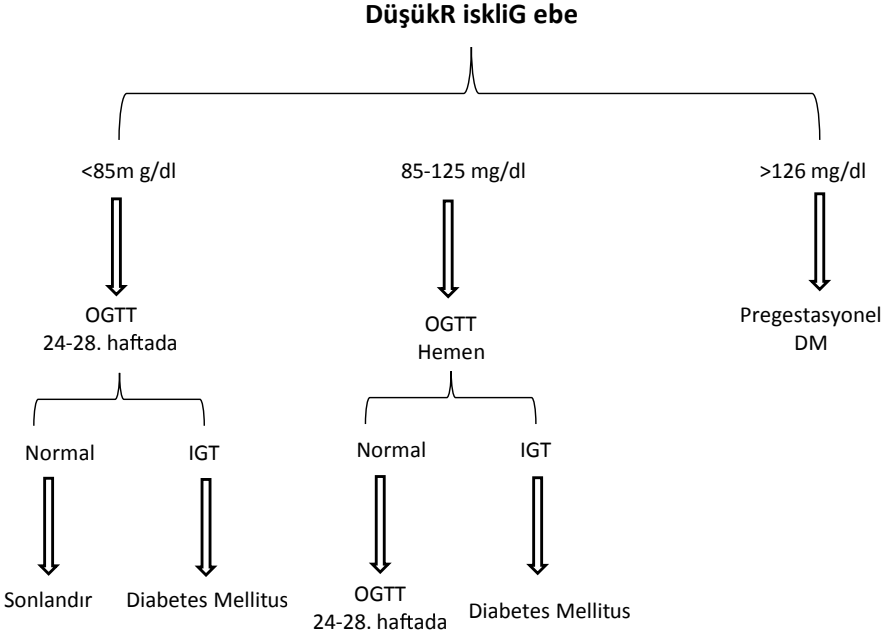
9.2. Gestasyonel Diyabette Risk Faktörleri

- Önceki gebeliklerde GDM öyküsü,
- Gebelik öncesinde prediyabet tanısı almış olmak [*Bozulmuş Açlık Glikozu (IFG) 100-125 mg/dL veya Bozulmuş Glikoz Toleransı (IGT) 140-199 mg/dL veya HbA1c %5.7 - 6.4*]
- Ailede (özellikle 1. derece akrabalarda) T2 DM öyküsü,
- Önceki gebelikte annenin fazla kilo almış olması (> 20 kg),
- Kilo fazlalığı (BKİ ≥ 30 kg/m²),
- İleri yaş (≥35 yaş),
- Polikistik over sendromu,
- Özgeçmişinde kötü obstetrik öykü (multiparite, tekrarlayan abortuslar, açıklanamayan fetal kayıplar, makrosomi veya düşük doğum tartılı bebek varlığı, polihidramnios),
- Kortikosteroid, antipsikotik ilaç ya da sigara kullanımı.

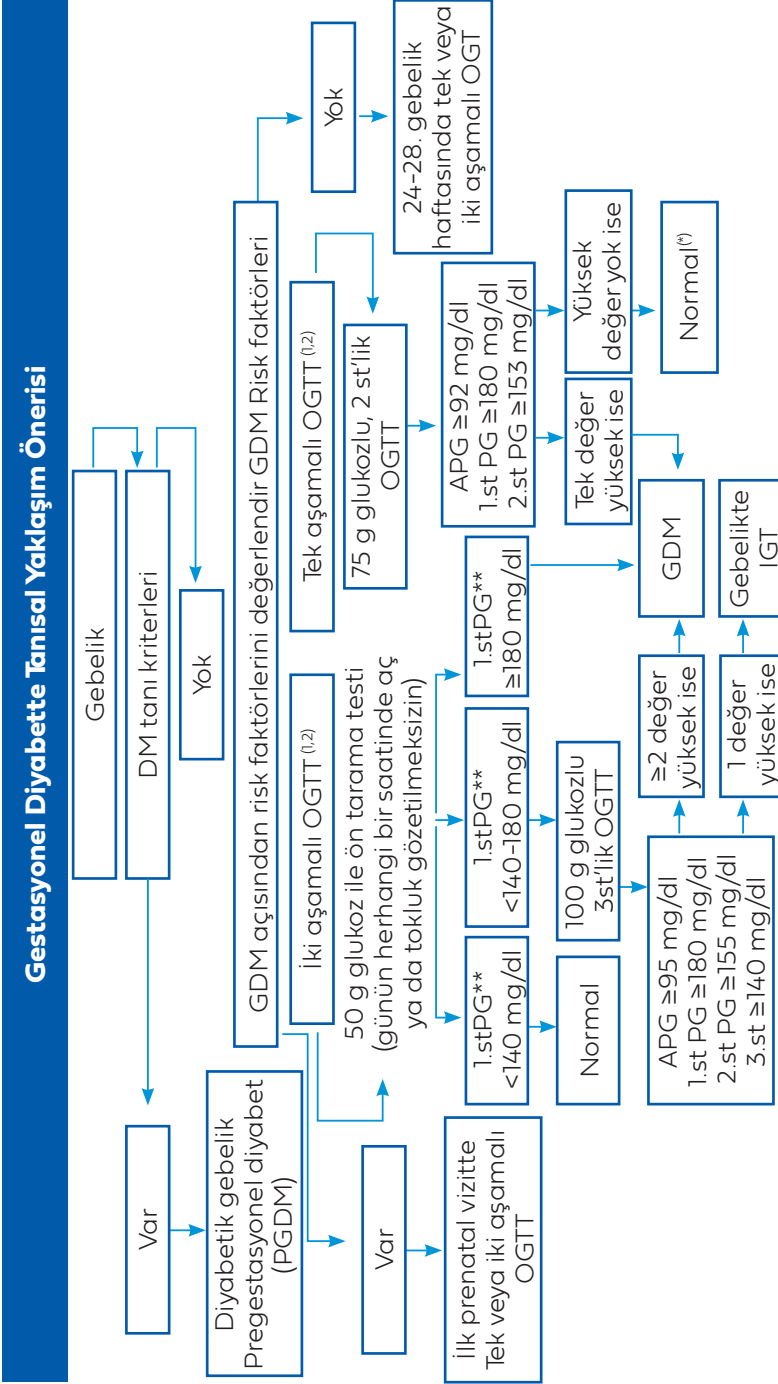
İlk Prenatal Vizitte Risk Değerlendirmesi

Düşük Risk	Yüksek Risk
<ul style="list-style-type: none"> • Vücut kitle indeksi <25 kg/m² • Birinci derece akrabalarda DM öyküsü yok • Glikoz intolerans öyküsü yok • Diyabetle ilişkili obstetrik komplikasyon yok • Beyaz ırk 	<ul style="list-style-type: none"> • Vücut kitle indeksi > 25 kg/m² • Fiziksel inaktivite • Diyabetli 1. derece aile yakını • 4000-gram üzeri bebek doğumu • GDM öyküsü • Hipertansiyon varlığı • HDL <35 mg/dl ve TG >250 mg/dl • Polikistik over sendromu • HbA1c \geq %5.7, BAG veya BGT öyküsü

9.3. İlk Prenatal Vizitte Risk Durumuna Göre Tarama Önerileri



9.4. Gestasyonel Diyabet Tanısal Yaklaşım Önerisi



(*) GDM risk faktörleri varsa 3 trimesterde yeniden incelenmeli. (**) 130 mg/dl olarak kabul edilirse tanı için duyarlılık %90; 140 mg/dl olarak kabul edilirse tanı için duyarlılık %80 GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, PG: Plazma glukos, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukoz, IGT: Bozulmuş glukoz toleransı 75 g glukozlu, 2 st'lik OGTT öncelikli tarama yöntemi olarak önerilir.

9.5. Gestasyonel Diyabet İzlem Kriterleri**Gebelik Sürecinde İzlem**

- Uygun şekilde tedavi edilmiş GDM'lide fetal kayıp olasılığı genel popülasyondan farklı değildir. Ancak kan glikozu yüksek seyreden GDM'li gebelerde pregestasyonel diyabete benzer şekilde açıklanamayan fetal kayıp oranı artmıştır.
- Maternal hiperglisemi, özellikle gebeliğin ikinci yarısında somatik büyümenin uyarılmasına yol açan fetal makrozomiye (doğum kilosu 4500 g üstü) yol açar; bu durum da özellikle müdahaleli doğum ve sezaryan doğuma neden olur.
- Glikoz regülasyonunun sağlanabilmesi için tedavide öncelikli seçenek, diyet ve egzersizdir. Diyet ve egzersizle kan glikozu düzeyleri takip edilir. (günde 4 kez AKG ve 1. saat TKG olarak)
- %80 hastada diyet ve egzersizle kan glikozu regülasyonu sağlanır.
- Optimal glisemik hedefler: AKG < 95 mg/dL, 1. saat TKG < 140mg/ dl ve 2. saat TKG < 120 mg/dL olmalıdır.
- Diyet ve egzersize rağmen kan glikozu düzeyleri 1-2 hafta süre ile persistan olarak yüksekse farmakolojik tedaviye geçilir.
- Gebelikte gerektiğinde kullanılacak güvenilir tek farmakolojik tedavi ajanı insülinidir.
- İnsülin glargine, glulisin ve degludec gebelik kategorisi C, diğerleri (insan insülinleri, insülin aspart, lispro ve detemir) kategori B'dir.
- Gebelikte; continuous glucose monitoring (CGM) - sensör kullanımına ilişkin ulusal öneriler değişiklik göstermektedir, ancak birçoğu tip 1 diyabetli bireylerde kullanımını desteklemektedir. İnsülin kullanan Tip2D gebeler ve Tip1D'lilere önerilir.
- Gebelikte; continuous glucose monitoring (CGM) – sensor kullanan hastalar için önerilen hedefler şöyledir: Hedefte geçirilen süre (Time in Range-TIR) 63–140 mg/dLTIR hedefi >70% , hedef altında kalan süre (Time below range-TBR) <63 mg/dL: seviye 1 TBR hedefi <4%, TBR <54 mg/dL: seviye 2 TBR hedefi <1% hedef üstünde kalan süre (Time above Range-TAR >140 mg/dL: TAR hedefi <25%
- Son yıllarda Oral hipoglisemik ajanlardan sadece gliburid ve metformin, gündemdedir. GDM tedavisinde; metformin başlangıç dozu 500mg/gün, maksimum doz 2500 mg/gün, gliburid başlangıç dozu 2,5 mg/gün, maksimum doz 20 mg/gün olarak önerilmektedir. Plasentadan geçebilen; gebelikte B ve C kategorisindeki bu ilaçların uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir. İnsülin direnci üzerine

olumlu etkileri nedeniyle GDM de metformin kullanımı akla yatkın görünmekle birlikte güncel yaklaşımda GDM'li kadınlara verilecek tek ilaç insülinidir. OAD ilaçların hiçbirisi FDA ve rehberimiz tarafından gebelikte kullanım için onaylanmamıştır.

- Kan glikozu izlemi tercihen her yemek öncesi ve her yemekten 1 saat sonra ve gece yatmadan önce olacak şekilde 7 noktalı olmalıdır. Noktürnal hipoglisemi düşünülüyorsa gece ölçümü eklenmelidir. Parmak ucu 7-8 ölçüm önerilir
- Gestasyonel diyabeti olan gebelerde insülin ihtiyacı, pregestasyonel gebelere göre daha az olmaktadır. Tedavide total doz 0.1- 0.5 IU/kg/gün aralığında değişebilir. Vakaların çoğunda tedaviye tek gece dozu orta etkili/bazal insülinle başlanır, gerekli durumlarda öğün öncesine bolüs insülin eklenerek çoklu doza geçiş yapılır.
- Diyet ve egzersizle kan glikozu regüle olan GDM'lilerde takip, normal gebelik takibinden farklı değildir.
- İnsülin kullanan, gestasyonel diyabetlilerde 32. haftadan itibaren 2 haftada bir fetal büyüme ve fetal iyilik hali takip edilmelidir.
- Gebelikte insülin pompalarının kullanımı hakkında daha fazla veriye kritik bir şekilde ihtiyaç duyulmaktadır. Gebelik öncesinde pompa kullanan tip 1 diyabetliler gebelikte de insülin pompalarını kullanmayı tercih etse de, pompaların kullanımına ile ilgili olarak erken çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Gebelik sırasında insülin gereksinimindeki kademeli artış göz önüne alındığında, bu durum, CGM etkin hibrit kapalı devre (HCL) smart özellikli insülin verme sistemlerinin ve sensor ile kullanılması glisemik kontrolü sağlamak için daha ideal bir durum gibi görünmektedir.
- Anneye fetal hareket takibi anlatılmalıdır.
- Bunun yanında kan basıncı ve idrar albumin takibi (her vizitte), hemogram, tiroid fonksiyonları, renal fonksiyonlar ve idrar tahlili, lipid düzeyleri, karaciğer fonksiyonları ilk trimesterde değerlendirilmeli; kişiye özel sıklıktaki takiplerde tekrarlanmalıdır.
- Sık aralıklı insülin tedavisi alan gestasyonel ve pregestasyonel diabetes mellitus tanılı hastalarda sürekli glikoz izlemi sistemlerinin kullanımı düşünülmelidir.

Gestasyonel Diyabetli ve Diyabetli Gebelerde Tıbbi Beslenme Tedavisi Planlaması

TBT Hedeflerinin Belirlenmesi

GEBELİK ve DİYABET

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

TBT Prensipleri

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

Tedavi ve Eğitim Planlaması

- Anne ve fetusun sağlığı için uygun besin çeşitliliği ve besin seçiminin belirlenmesi,
- Beslenme alışkanlıklarına varsa medikal tedaviye göre ana ve ara öğün zamanlarının belirlenmesi,
- KH içeren besinler ve kan glikozu arasındaki ilişkinin açıklanması,
- Öğünlerde ve ara öğünlerde hedef kan glikoz düzeyini sağlayacak KH tüketim düzeylerinin belirlenmesi,
- Uygun gece öğününün planlanması,
- Gebelik öncesi aktivite düzeyine bağlı olarak fiziksel aktivite planlanması yapılır.
- Alkol ve sigara kullanımı önerilmez.
- İzlem
- Evde glikoz ölçüm sonuçlarının, besin tüketim kayıtlarının 3 gün içinde değerlendirilmesi,
- Diyetisyenle 1-2 haftalık aralıklarla görüşme ya da iletişim.

9.6. Gestasyonel Diyabette Doğum

- GDM, tek başına sezeryan veya 38. haftadan önce doğum için bir indikasyon değildir. Vajinal doğum tercih edilse de her gebe bireysel olarak değerlendirilmelidir.
- Ancak 38. haftadan sonra fetal makrozomi riski artacağından klinik ve ultrasonografi bulgularında fetus büyük ise (>4500g) omuz distosisi ve doğum travmalarından kaçınmak için sezaryen tercih edilmelidir.

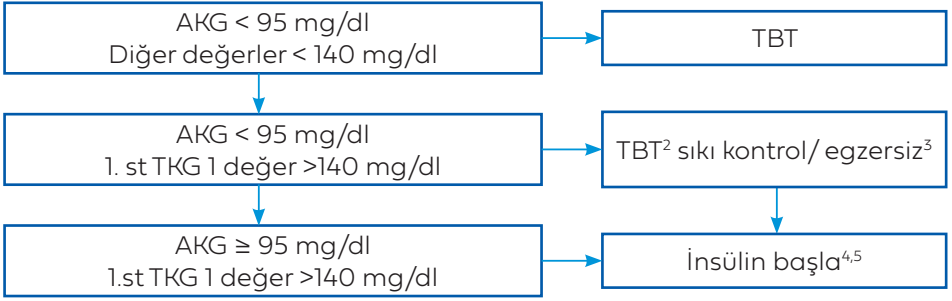
9.7. Postpartum İzlem

- Gestasyonel diyabetli gebede postpartum 1. ve 3. günde açlık kan

glikozu veya anlık plazma glikozu ölçülmelidir. Postpartum 6-12. haftalar arasında 75 g lu OGTT tekrarlanmalıdır.

- GDM öyküsü olan kadınlara ve yıllık açlık glikoz değeri ölçümü ile takip yapılmalıdır. postpartum 1. yılda 3 yılda bir ve bir sonraki gebelikten önce 75 gr OGTT önerilmelidir.
- Ayrıca gestasyonel diyabet öyküsü olan hastalar metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk taşırlar.

Gestasyonel Diyabet Tedavi Planı⁽¹⁾



AKG: Açlık kan glikoz, 1.st TKG: Öğüne başladıktan 1 saat sonraki tokluk glikozu

1. Kan glikozu ölçümleri kapiller glikoz değerleridir.
2. TBT yanısıra açlıklar normal, tokluklar yüksekse kısa etkili regüler insülin ya da hızlı etkili analog insülin başlanır.
3. Haftanın her günü, 20-50 (ortalama 30) dakika, tolere edebilebilir, abdominal kasları etkilemeyen, orta derecede aerobik / direnç egzersizi (Yürüme, yüzme, pilates, yoga ideal)
4. Yalnız sabah açlık glikozu yüksekse, gece yatmadan önce NPH (Nötral Protamin Hagedorn orta etkili insülin) ya da detemir insulin, bazal insülin olarak başlanır.
5. Açlık ve tokluk glikoz değerleri yüksekse çoklu doz, bazal-bolus insülin rejimine geçilir.

9.8. Pregestasyonel Diyabet

Gebelik öncesinde diyabet tanısı almış hasta grubu pregestasyonel diyabet (PGDM) olarak adlandırılır.

- Normal kişilerde bile metabolizmaya esasen yük getiren gebelik, önceden diyabeti olan kadınlarda insülin duyarlılığını daha da

GEBELİK ve DİYABET

bozarak glisemi regülasyonunu güçleştirecek önemli sorunlara yol açabilir. O nedenle diyabetli gebe kadınlarda, gebelikte olası maternal, fetal ve neonatal komplikasyonları en aza indirmek için gebelik planlı olmalı, gebelik öncesinden başlayarak erken gebelik döneminde optimal kan glikozu regülasyonu sağlanmalı ve gebelik boyunca sürdürülmelidir.

- Gebelik sürecinde ve sonrasında oluşabilecek riskler konusunda anne adayı bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır.
- Konsepsiyon öncesi glisemik kontrolün sağlanması gereklidir. Optimal HbA1c \leq %6.5'dir. Gebe kalmayı planlayan tip 2 diyabetli kadınlarda konsepsiyon öncesinde OAD ilaçlar kesilip insüline geçilmelidir

9.9. Diyabetli Gebede Maternal, Fetal ve Neonatal Riskler

Maternal	Fetal	Neonatal
- Spontan abortus	- Damak /dudak yarığı, kalp, iskelet, nörolojik, GIS ve üriner sistemle ilişkili Konjenital anomaliler	- Preterm doğum
- Preeklampsi	- Makrozomi	- Neonatal Hipoglisemi
- Diyabetik komplikasyonlarda artış	- Fetal gelişim kısıtlılığı riski	- Hipokalsemi
- Enfeksiyon riski	- Polihidramnios	- Hipokalsemi/ hipomagnezemi
- Ketoasidoz,	- Oligohidramnios	- Polisitemi
- Hipoglisemi	- Fetal kayıp	- Kardiyomyopati
		- Yenidoğan ölümü
		- Doğum travması
		- RDS
		- Emzirme sorunları
		- Sonraki yıllarda diyabet

9.10. Pregestasyonel Diyabette Postpartum İzlem

- PGDM'lide izlem, konsepsiyon öncesinden başlanarak, gestasyon süresince, doğum sırasında ve sonrasında özenli ve deneyimli bir ekip tarafından ya da multidisipliner çalışan, bir klinikte konsültasyonlar ile sürdürülmelidir.
- Glikoz İzleminde Hedef değerler
 Öğün öncesi, yatış zamanı ve gece KG (1) <95 mg/dL
 Öğün sonrası (1. saat TKG) <140 mg/dL
 Öğün sonrası (2. saat TKG) <120 mg/dLHbA1c <%6
 (1)Gün içerisinde hiçbir ölçüm 60 mg/dL altında olmamalı.
- Gebelik öncesi ve erken gebelikte ideal HbA1c değeri \leq %6- 6.5(42-

48 mmol/mol) olarak kabul edilir. HbA1c değeri ne kadar yüksekse konjenital malformasyon ve spontan abortus riski o kadar artmaktadır.

- Ancak gebelerde eritrosit yıkım döngüsünün hızlı olması nedeniyle HbA1c aylık periyodlarla takip edilmeli; ayrıca yalnızca HbA1c değerine güvenilmemeli, anne adayının haftada en az 3 gün, ana yemeklerden önce ve sonrası 1. saatte ve yatmadan önce evde kan glikoz izlemi (SMBG) yapılması önerilmektedir.
- Tip1 diyabetli gebelerde diyabet teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak için CGM (Continuous Glucose Monitoring) son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Bu sistem 24 saat içinde her 2 dakika bir kan glikozu takibi yaparak kan glikoz değerlerini daha yakından takip etmemize olanak vermektedir. [İnsülin kullanan Tip2D gebeler ve Tip1D'lilere önerilir]
- Diyabet tedavi protokollerinin değerlendirilmesi yapılmalıdır: Oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalar gebelik planlandığında veya gebelik tanısı aldığı andan itibaren insülin tedavisine geçilmelidir. Gebelik için bazal insülin olarak detemir ya da NPH, bolus insülin olarak da kısa etkili kristalize (regüler) insülin veya hızlı etkili analog insülinler (lispro veya aspart) kullanılması önerilir.
- Gebelik planlayan diyabetlilere nöral tüp defektini önlemek amacıyla prekonsepsiyonel dönemden itibaren 3 ay süre ile 5 mg/gün folik asit desteğine başlanmalıdır.
- Ayrıca ACE inhibitörleri, ARB ve statinler gibi ilaçlar gebelikte teratojenik olduğu için derhal kesilmelidir.
- Diyabetik gebelerde, eşlik eden kronik hipertansiyon olsun olmasın, preeklampsi riskini azaltmak için 12. gebelik haftasından itibaren 60-150 mg aspirin tedavisi başlanmalıdır.
- Konsepsiyon öncesinde sigara içen kadınlara sigaranın bırakılması için danışmanlık verilmeli; ayrıca Beden kitle indeksi (BKİ)>27 kg/m² olan diyabetli kadınlara gebelik öncesinde obezitenin riskleri anlatılmalı, diyet ve düzenli egzersiz kilo vermeleri önerilmelidir.
- 10 yıl veya daha uzun süredir diyabeti olan hastalarda EKG/EKO, serum kreatinin düzeyi ve mikroalbuminüri açısından idrarda protein düzeyine bakılmalıdır.
- Tip 1 diyabetli hastalarda, otoimmün hastalıklar daha sık görüldüğü için tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT3, sT4) ve tiroid otoantikörleri (anti-TPO, Anti-Tg), B12 düzeyi değerlendirilmelidir.

GEBELİK ve DİYABET

- Tüm diyabetik gebelere retinopati açısından göz dibi incelemesi yapılmalıdır. Hastalar konsepsiyon öncesinde oftalmolog tarafından muayene edilmelidir. Her trimesterde tekrarlanmalıdır.
- Tüm diyabetik gebeler- nefropati açısından değerlendirilmelidir. Tarama için idrarda albumin/kreatinin bakılmalıdır. Nefropatisi olan diyabetli gebelerde preeklampsi riski belirgin olarak artmıştır. Anne ve fetusta komplikasyonları önlemek için optimal glisemik ve kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır. Testler her trimesterde tekrarlanmalıdır.
- Bunun yanında nöropati için değerlendirme ve kardiyovasküler hastalıklar için ileri tetkiklerle kardiyak değerlendirme gerekebilir.
- Gebeliğin erken dönemlerinde (birinci trimesterde) insülin ihtiyacı daha azdır. Bu dönemde gebelik bulantı-kusmalarına bağlı iştahsızlık ortaya çıktığı için kalori alımı da düşer. 24. haftadan itibaren insülin ihtiyacı artarak 0.8-1.0 IU/kg/gün hatta miyada yakın dönemde 1.5 IU/kg/gün dozuna kadar yükselebilir. Günlük insülin dozunun %40-50'si bazal, %50-60'ı bolus insülininden sağlanacak şekilde düzenlenmelidir. Doğumun olacağı gün uzun etkili insülin dozu azaltılmalı ya da kesilmelidir. Çünkü doğum sonrası insülin ihtiyacı belirgin olarak azalır.
- Tip 1 diyabetlilerde çoklu doz, diyet ve egzersizle kontrol sağlanamamış tip 2 diyabetlilerde ise çoğu kez çoklu doz insülin injeksiyon tedavisi uygulanması gerekir. Gebelikte hızlı değişen koşullar nedeniyle sık monitorizasyon yapılması gereklidir. Çoklu doz insülin injeksiyon tedavisinin yetersiz kaldığı tip 1 diyabetli gebelerde insülin pompası (SCii) tedavisi uygulanabilir.
- İlk trimesterde, 12. haftada ultrasonografide ense kalınlığı, ölçümü ve fetal anatomik inceleme anomalileri değerlendirmeye olanak sağlar. Bu muayene ile birlikte yapılan kombine test ile fetal anöploidi taraması da yapılmaktadır.
- İkinci trimesterde insülin ihtiyacı artacağı için tedavide insülin dozları arttırılmalıdır. 16-18. haftalarda erken anomali taraması, 21-22. haftada anomali taraması ve fetal ekokardiyografi yapılmalıdır.
- Gebeliğin 28. haftasında fetal büyümenin ve amniyon sıvısı miktarının ölçülmesi için USG yapılmalıdır.
- Üçüncü trimesterde erken doğum riski nedeniyle, maternal izlemin yanı sıra fetal canlılığı takip amacıyla nonstres test (NST) ve biyofizik profil ve fetüs hareket sayısının takibi yapılmalıdır.

- 32. haftadan sonra 2 haftada bir fetal büyüme ve fetal biyofizik profili değerlendirilir. 36. haftadan sonra izlem daha sık yapılmalıdır.
- Komplikasyonlu diyabetik gebelerde fetal iyilik hali daha erken haftalarda değerlendirilmeye başlanır.
- Diyabetik olgularda doğumun şekli ve zamanlaması, diyabetin tipine ve süresine, maternal ve fetal izlem kriterlerine göre bireyselleştirilerek değerlendirilir. Belirleyen faktörler; annedeki obstetrik özgeçmiş, vasküler hastalık/komplikasyon varlığı, glisemi kontrol düzeyi ve serviksin durumu ile fetüsün büyüklüğü/ strese maruz kalma olasılığı ve fetal anomali olup olmadığıdır.
- İyi glisemik kontrollü diyabetik gebelerde doğum güvenli bir şekilde 39. haftaya veya terme kadar ertelenebilir.
- Kötü glisemik kontrol, maternal fetal komplikasyon varlığında daha da erken haftalarda doğum planlanmalıdır.

9.11. Doğum Sonrası İzlem

Hastanede

- GDM'de postpartum ilk 24 saatte insülin ihtiyacı genellikle olmaz. Sonraki günlerde değişkenlik gösterir.
- Maternal açlık ve tokluk 2. saat kan glikozu (her gün, üç öğün, uyku öncesi ve gece yarısı) takibi ile insülin doz ayarlaması yapılır
- Bebeğin doğumundan itibaren kan glikozu ve ilk 4 saat sıkı takip (yeni doğan hipoglisemisi açısından dikkat) edilmelidir. Hipoglisemisi olanlarda 48 saat, gerekirse uzun süreli izlem gerekir.

Evde

- Bebek için hem beslenme kaynağı, hem de immünolojik faydaları olduğu için diyabeti olan kadınlar da dahil olmak üzere tüm kadınlarda laktasyon desteklenmelidir. Laktasyon ile annede enerji ve kalori ihtiyacı arttığı için diyet, egzersiz ve insülin tedavisi buna göre yeniden planlanır ve yeni diyabet izlem protokollerine geçilir. Laktasyon özellikle gece hipoglisemi riskini artırır ve insülin dozunun sıkı takiple ayarlanması sağlanmalıdır.
- Tip 2 diyabetlilerde yaşam tarzı düzenlemeleri esastır; yetersiz kalması durumunda laktasyon süresince insülin tedavisine devam edilmelidir. Ancak laktasyon döneminde metformin başlanması düşünüyor ise emzirme saati ile metformin kullanımı arasında en az 4 saatlik süre bırakılması önerilir.

GEBELİK ve DİYABET

Tip 1 diyabetlilerde insülin tedavisine devam edilmelidir. Ancak postpartum dönemde insülin ihtiyacı azalabilir. Laktasyon desteklenmeli kan şekeri izlemi yakın takip edilmelidir.

***DIYABET ve
CERRAHI***

10. BÖLÜM

Diyabetli hastalarda cerrahi diyabeti olmayanlara göre daha sık uygulanmaktadır. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve nöropati insidansı daha yüksektir ve bunlar, hastalığın sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarıyla birleştiğinde sıklıkla daha fazla cerrahi müdahaleye dönüşür. Opere olacak hastaların yaklaşık %25'ini diyabetli hastalar oluşturmaktadır. Kardiyovasküler operasyon geçiren hastalarda bu oran %39'a kadar yükselebilmektedir.

10.1. Cerrahinin Glikoz Metabolizmasına Etkileri

Cerrahi vücut için birstrestir. Buna bağlı olarak nöroendokrin, metabolik ve enflamatuar ve hormonal bir yanıt oluşturmaktadır. ACTH, kortizol, vazopressin, aldosteron, glukagon, büyüme hormonu, katekolaminler, prolaktin, beta endorfin gibi hormonlar ve interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa gibi enflamatuar sitokinler artarken, testosteron, insülin, östrojen ve T3 azalmaktadır. Bu nörohormonal değişiklikler, insülin direnci, azalmış periferik glikoz kullanımı, bozulmuş insülin sekresyonu, artan lipoliz ve protein katabolizması gibi metabolik anormalliklerle sonuçlanır ve hiperglisemiye ve hatta ketoza eğilimi arttırabilir. Bu durum ciddi insülin eksikliği olan vakalarda ketoasidozla sonuçlanabilir. Özellikle kontur regülatuar hormon salınımının büyüklüğü kişiye göre, anestezi tipine (genel anestezi, epidural anesteziyle karşılaştırıldığında daha büyük metabolik anormalliklerle ilişkilidir), ameliyatın boyutuna (örneğin önemli ölçüde daha yüksek insülin direnciyle sonuçlanan koroner arter bypass greft operasyonu) ve sepsis, hiperalimentasyon glukokortikoid kullanımı gibi ek postoperatif faktörlere göre değişir.

Hipergliseminin Cerrahi Üzerine Olumsuz Etkileri

Diabetes Mellitus artmış perioperatif enfeksiyon riski ve postoperatif kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Genel nedenlere ek olarak,

- Artmış enfeksiyon riski ve kötü yara iyileşmesi,
- Lökosit fonksiyonunda bozulma,
- Fagositozda, bakteriyel öldürmede ve kemotaksiste azalma,
- Kolajen sentezini bozmakta ve yara iyileşmesini kötüleştirir,
- Platelet agregasyonu ve trombozise yatkınlık oluşturur,
- Diyabetli hastada cerrahi girişimlerin riski çok daha fazladır. Diyabetik hastalar, diyabeti olmayanlara göre daha fazla morbidite, hastanede kalış süresi ve %50 daha fazla mortaliteye sahiptir. Yara iyileşmesi daha kötüdür ve cerrahi alan enfeksiyonu da 2-3 kat fazladır.

Diyabetli Hastalarda Cerrahi Riski Artıran Nedenler

- Kardiyovasküler riskin yüksek olması (Koroner arter hastalığı ve sessiz iskemi çok daha sık),
- Eşlik edebilen hipertansiyon, obezite, serebrovasküler hastalıklar ve hiperlipidemi, kronik komplikasyonlarının olumsuz etkilemesi (Özellikle nefropati ve otonom nöropatiler),
- Akut komplikasyonların olumsuz etkileri: Özellikle hipoglisemi; Hipoglisemi potansiyel olarak hayatı tehdit edebilen bir komplikasyondur, anestezi ya da sedatif verilen hastalarda hipoglisemi ve nöro-glukopeniyi saptamak zor olabilir. Operasyon sırasında şiddetli hipoglisemi (<40 mg/dL) kısa süreli olsa bile aritmiler, kardiyak olaylara neden olabilir. Bu nedenle diyabetik hastalarda elektif cerrahiler gerek hipoglisemi riskini gerekse de uzamış açlığın neden olabileceği olumsuz diğer metabolik etkileri azaltmak için sabah saatlerinde planlanmalıdır. Yine postoperatif dönemde de birçok nedene bağlı olarak hipoglisemi riski gerek açlık gerekse de eşlik eden bulantı, kusma ve konstipasyon nedeni ile oral alımda azalmaya bağlı olarak devam eder.
- Cerrahi sırasında gelişebilecek olan hiperglisemi ketozis ve hipovolemiye neden olabileceği için dikkat edilmelidir.

10.2. Diyabetli Hastanın Operasyon Öncesi İlk Değerlendirilmesi

Cerrahiye bağlı riskleri azaltabilmek için diyabetli tüm hastaların dikkatli bir öykü ve fizik muayeneye ihtiyacı vardır; bazı kişilerde daha ileri değerlendirme yapılması gerekir. İlk değerlendirmenin temel unsurları aşağıdakileri içerir:

- Diyabetin tipi belirlenmeli Tip 1 diyabetli hastaların diyabetik ketoasidoz riski çok daha yüksek olduğundan her zaman bazal insülin almaları gerekir. Tip 2 diyabetli hastalar, ciddi volüm azalmasına ve nörolojik komplikasyonlara yol açabilen hiperosmolar hiperglisemik durum geliştirmeye duyarlıdır ve aşırı stres ortamında ketoasidoz gelişebilir.
- Olası kronik komplikasyonlar açısından değerlendirilmeli,
- Glisemik kontrolün değerlendirilmesi: İzleme sıklığı, ortalama kan glikozu seviyeleri, glikozillenmiş hemoglobin seviyeleri ve önceki hipoglisemi dahil kan glikozu aralığı olmak üzere ameliyat öncesi diyabet yönetiminin değerlendirilmesi,
- Hipoglisemi; Hastalara hipoglisemi atakları yaşayıp yaşamadıkları,

bunun ne sıklıkta ve hangi kan glikozu düzeyinde meydana geldiği, şiddeti ve hipoglisemik olduğunun farkında olup olmadıkları sorulmalıdır. Bu bilgi, ameliyat öncesi insülin dozlarının azaltılıp azaltılmayacağına karar verirken faydalı olabilir ve uygun perioperatif kan glikozu hedeflerinin belirlenmesine yardımcı olabilir.

- Kullandığı diyabet tedavisi, dozları, saatleri özellikle insülin (türüne, dozuna ve zamanlamasına odaklanarak), sülfonilüre'ler ve meglitinid'ler dahil olmak üzere hipoglisemiye neden olabilecek ilaçlar.
- İlacın türü, dozajı ve spesifik zamanlaması dahil olmak üzere diğer farmakolojik tedaviler.
- Planlanan cerrahinin tipi, minör (Lokal anestezi ile yapılabilen, batın, toraks ya da kranyumun açılmadığı, 1 saatten fazla genel anestezi gerektirmeyen, hastaneye yatış gerektirmeyen, Post op. ≤ 4 saatte oral beslenmeye geçilebilecek işlemler) majör (minör cerrahi kriterlerinin dışında kalan), ve cerrahi girişimin süresi öğrenilmeli,
- Anestezinin tipi genel, lokal, epidural veya spinal öğrenilmeli (genel anestezi, lokal ve epidural anesteziye göre daha fazla stres hormonu salgılatır).

Operasyon Öncesi İstenmesi Gereken Laboratuvar Tetkikleri

- Glisemik kontrolün değerlendirilmesi: (HbA1c, açlık plazma glikozu, varsa takip glikoz değerleri). Diyabetli bireylerde son 3 ay içinde bakılmadı ise HbA1c bakmak glisemik kontrolün durumunu değerlendirmek açısından uygun olacaktır. A1C'nin yansıttığı geçmiş kronik gliseminin olumsuz olaylar için risk faktörü olup olmadığı veya A1C'nin kötü perioperatif glikoz yönetiminin göstergesi olup olmadığı konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Yüksek A1C düzeylerinin enfeksiyonlar, renal yetmezlik, miyokard enfarktüsü gibi postoperatif morbiditenin daha yüksek oranını öngördüğüne dair bazı kanıtlar vardır. Mortalite riskinin arttığını gösteren bazı küçük çalışmalar varsa bile yeterli kanıt seviyesinde kabul edilmemişlerdir. Cerrahi girişim öncesi metabolik dengenin sağlanmış olması cerrahi sırası ve sonrası riski azaltabilir. Cerrahi sonuçları iyileştirecek optimal bir A1C tanımlanmamıştır. Elektif cerrahi öncesi ideal HbA1c değeri $< 8,0$ olması ve hastanın glisemik kontrolü kötü ise (HbA1c > 9) elektif cerrahi ertelenmesi önerilmektedir. Eğer hasta kullanıyorsa 14 günlük sürekli glikoz ölçüm izlemi elektif preoperatif cerrahiye karar vermede A1C yerine kullanılabilir. Sürekli glikoz ölçüm sisteminde hedefte geçirilen sürenin (TIR) > 50 olması

veya glikoz yönetim göstergesi düzeyinin $<8,0$ altında olması cerrahiye karar vermek için kullanılabilir. Cerrahi esnasında sürekli glikoz ölçüm izlemi tek başına kullanılmamalıdır. Her ne kadar daha yüksek seviyeler olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilse de hiçbir kanıt glikoz kontrolünü iyileştirmek için ameliyatın ertelenmesinin faydalı olduğunu göstermemiştir. Ancak diyabetik ketoasidozu olanlarda, hiperosmolar nonketotik durum olanlarda veya glikoz seviyesi >300 mg/ dl olanlarda elektif cerrahi ertelenmelidir. Perioperatif (operasyon günü ve postoperatif 3 günlük) kan glikozu düzeylerinin preoperatif A1C'ye kıyasla cerrahi komplikasyonlar ile daha sıkı ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Yine perioperatif risk açısından A1C den ziyade fruktozaminin daha sıkı ilişkili olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur. Fruktozamin günlük pratikte çok sık kullanılmamakla birlikte özellikle A1C'nin hatalı ölçülebileceği durumlarda örneğin anemi, aspleni, orak hücreli anemi ve splenomegali olanlarda veya son birkaç hafta içerisinde tedavi rejimi değiştirilmiş olan hastalarda kullanılması düşünülebilir.

- Kardiyak değerlendirme: EKG ve gerekli durumlarda ise daha ileri tetkikler,
- Renal değerlendirme: Böbrek Fonksiyon Testi,
- Elektrolitler,
- Hastanın klinik durumuna göre gerekirse ek tetkikler.

10.3. Diyabetli Hastanın Bakım Koordinasyonu

Hastanın perioperatif yönetiminde yer alan bakım sağlayıcılar arasında koordineli bir plan oluşturulmalıdır. Diyabetli hastalar, perioperatif ortamda olumsuz sonuçlar açısından yüksek risk altındadır ve bu yüksek riske katkıda bulunan temel faktörler arasında, hizmet sağlayıcılar arasındaki yetersiz iletişim ve özellikle diyabetle ilgili bakım için yetersiz planlama yer almaktadır. Hastanın perioperatif bakımında glikoz yönetimi ve izlemesine yönelik bir plan ameliyattan önce belirlenmelidir. Ayrıca, aşağıdakilerden herhangi birinde yapılan değişiklikler, uygulama öncesinde tüm sağlayıcılara iletilmelidir:

- Beslenme planı,
- Dekstroz içeren sıvıların uygulanması,
- Planlanmış diyaliz seansları ve periton diyalizi için kullanılan diyalizatın dekstroz içeriği dahil olmak üzere renal replasman tedavisi,
- Glukokortikoid tedavisi,
- Diyabetin tıbbi tedavisi.

10.4. Diyabetli Hastalarda Perioperatif Genel Hedefler

- Hastayı hipoglisemiden korumak. Anestezi sırasında ve postoperatif dönemde hipoglisemiden kaçınmak önemlidir, çünkü hipoglisemik semptomları sedasyon altındaki hasta için algılamak neredeyse imkansızdır ve benzer şekilde, sağlık hizmeti sağlayıcıları için hipoglisemik belirtilerin tespit edilmesi zordur. Hipoglisemi açısından en yüksek risk altındaki hastaları ameliyat öncesi belirlemek ve preoperatif dönemde riskli hastaların tedavisini düzenlemek önemlidir.

Kimler risk altındadır? Tip 1 diyabetli hastalar, özellikle de uzun süreli diyabeti olan, sık veya şiddetli hipoglisemi öyküsü olan, kötü beslenme durumu olan, düşük vücut kitle indeksi olan veya hipoglisemi farkındalığı bozulmuş kişiler yer alır. Hipoglisemi ayrıca insülin kullanan veya sülfonilüre veya meglitinid alan Tip 2 diyabetli hastaları da etkileyebilir. Diyabetli hastalarda hipoglisemi, bireyi potansiyel zarara maruz bırakan anormal derecede düşük plazma glikoz konsantrasyonu (semptomlu veya semptomsuz) olarak tanımlanır. Her ne kadar eşik değeri tartışılsa da klinisyenler perioperatif hastada glikoz düzeyi ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) ise hipoglisemi olasılığı konusunda endişe duymalıdır. Kan glikozu seviyesine bağlı olarak hipoglisemi yönetim seçenekleri şunları içerir:

- Gerektiğinde kan glikozu takibi sıklığının artırılması,
- İnsülin infüzyonunun veya daha sonraki deri altı insülin dozunun azaltılması,
- Klinik ortam oral alıma izin veriyorsa oral karbonhidrat verilmesi,
- **İV dekstrozun uygulanması:** Kan glikozu < 70 mg/dL olan, sedatize edilmiş, anestezi altındaki bir hastaya genellikle İV dekstroz (25 g) verilmesi ve kan glikozu ölçümlerini 5 ila 10 dakika içinde tekrarlanması önerilir. Akut tedaviden sonra dekstroz infüzyonunun sürdürülmesi veya infüzyon hızının artırılması gerekli olabilir.
- **Ciddi hiperglisemide korumak:** Hiperglisemi, ozmotik diürezin aracılık ettiği hacim ve elektrolit bozukluklarına neden olabilir ve ayrıca yetersiz insülin uygulanan hastalarda kalori ve protein kaybına neden olabilir ve bu da yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebilir. Ek olarak, gözlemsel çalışmalar diyabetli hastalarda perioperatif

hiperglisemi ile postoperatif enfeksiyon riskinde artış arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.

- **Ketoasidoz/hiperosmolar durum gelişimini önlemek:** Tip 1 diyabetli hastalarda insülin eksikliği olduğu için ketozis ve asidoz gelişmesine yatkındır. Tip 2 diyabetli hastalar, ciddi hacim kaybı ve nörolojik komplikasyonlarla ilişkili hiperosmolar hiperglisemik durum (aynı zamanda ketotik olmayan hiperosmolar durum olarak da bilinir) geliştirmeye duyarlıdır ve aşırı stres ortamında ketoasidoz gelişebilir.
- Sıvı elektrolit dengesini sağlamak,
- Postoperatif enfeksiyon riskini azaltmak,
- Perioperatif mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır.

Ameliyat Günü Yönetimi

Tüm hastaların kapiller kan şeker ölçümü yapılmalıdır. Başlangıçtaki KŞ 70 mg/dL'den düşükse, 2 ml/kg İV bolus %10 dekstroz verilmeli ve KŞ 15 dakika içinde tekrar kontrol edilmelidir. Dekstroz bolusları, KŞ 70 mg/dl'nin üzerine çıkana kadar her 15 dakikada bir tekrarlanabilir. Alternatif tedavi olarak 25 ila 50 cc %50 İV dekstroz (12,5 ila 25 gram) verilerek tedavi edilebilir. Başlangıç kan glikozu 250 mg/dL'den yüksekse idrar ketonları kontrol edilmelidir. İdrar ketonları orta (30 mg/dL veya 3 mmol/L) veya daha yüksekse, hiperglisemi ve ketozis düzeleneye kadar ameliyat ertelenmelidir. Başlangıç kan glikozu 70 ila 250 mg/dL arasındaysa tipik perioperatif bakım devam edebilir. Hipoglisemi riskinden korunmak için kan şeker düzeyi alt limitinin 100 mg/dL olarak kabul edilmesini öneren yayınlar mevcuttur.

Perioperatif Dönemde Önerilen Optimal Glisemik Hedefler

- Operasyon sabahı plazma glikoz düzeylerinin 80-180 mg/dL civarında hedeflenmesi önerilir.
- Operasyon sırasında belirgin hiperglisemi ve hipoglisemiden kaçınmanın ötesinde, optimal glikoz hedefleri kesin olarak belirlenmemiştir. Hedef kan glikozu nin ne olması gerektiği konusunda farklı görüşler olmasına rağmen spesifik hedefleri destekleyen çok az kanıt bulunmaktadır. Glisemi değerlerinin 120-180 mg/dL arasında olması, emniyetli yaklaşımdır. Ancak ağır otonom nöropati veya nefropati gibi bazı komplikasyonlar nedeniyle hipoglisemiye eğilimli olanlarda, hastanın eşlik eden hastalıklarına, prognozuna ve hipoglisemi riskine bağlı olarak ya da yakın glikoz takibinin mümkün

olmadığı durumlarda daha az sıkı bir glikoz hedefi olan 140-200 mg/dL arasında tutulması düşünülebilir. Hipoglisemi riski, sık glikoz takibi ve dikkatle tasarlanmış yönetim protokolleri ile azaltılabilir

- Postoperatif dönemde optimal kan glikoz aralığı hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir.

10.5. Perioperatif Glikoz Yönetimi için Operasyon protokolleri

Perioperatif olarak hedef aralıktaki glikoz seviyelerini korumak için çeşitli stratejiler mevcuttur, ancak optimal yaklaşım konusunda bir fikir birliği yoktur. Hangi rejimlerin kullanılacağına ve bunların ne zaman kullanılacağına ilişkin kararlar hastaların bireysel özelliklerine, kaynaklara ve klinisyenin kendi deneyimine bağlı olacaktır.

İdeal olarak, tedavi rutinlerinin aksamasını en aza indirmek için diyabetli tüm hastaların ameliyatları sabah mümkün olduğu kadar erken ilk vaka olarak yapılmalıdır.

Ameliyat öncesi ilaç tedavisi talimatları: Ameliyata hazırlanırken açlık sırasında hipoglisemiyi veya aşırı hiperglisemiyi önlemek için diyabet ilaçları ameliyat öncesinde ayarlanmalıdır.

Sodyum-glikoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri: SGLT2 inhibitörleri ameliyattan üç ila dört gün önce kesilmelidir. Bu ajanlar idrar yolu enfeksiyonları ve hipovolemi riskini artırır. Ayrıca SGLT2 inhibitörleri alan Tip 2 diyabetli hastalarda postoperatif öglisemik diyabetik ketoasidoz rapor edilmiştir. Öglisemik diyabetik ketoasidoz, atipik görünümü göz önüne alındığında, postoperatif dönemde yeterince tanınamayabilir ve bu ortamda ketonların daha yakından izlenmesi gerekir. FDA ve ADA, planlanan cerrahi prosedürlerden 3 gün önce (ertugliflozin durumunda 4 gün) SGLT2 inhibitörlerinin durdurulmasını önermektedir.

Bariyatrik operasyon geçiren hastalarda SGLT-2 inhibitörlerinin kesilmesinin optimal zamanlaması bilinmemektedir. Ameliyat öncesi diyet sıklıkla karbonhidrat bakımından düşüktür ve bu potansiyel olarak ketozis ile ilişkili olabilir. Bu bağlamda bariyatrik cerrahiden 2 hafta önce SGLT2 inhibitörlerinin kesilmesi gerekebilir. Ayrıca, intravasküler hacim kaybı riski ve devam eden stres potansiyeli ve öglisemik diyabetik ketoasidozu hızlandırabilecek yetersiz oral alım potansiyeli nedeniyle bariyatrik cerrahiyi takip eden ilk haftalarda SGLT2 inhibitörlerinin kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Diğer oral ajanlar, GLP-1 reseptör agonistleri veya ikili GLP-1 ve GIP reseptör agonistleri: Günlük GLP-1 reseptör agonistleri (örn. liraglutid) ve SGLT2 inhibitörleri dışındaki oral diyabet ilaçları, planlanan ameliyatın sabahından itibaren kesilmelidir.

- Metformin renal hipoperfüzyon, laktat birikimi ve doku hipoksisi riskini artıran durumlarda kontrendikedir.
- Sülfonilüre'ler ve meglitinid'ler hipoglisemiye neden olabilir.
- Tiazolidindion'larla pioglitazon sıvı tutulumunu ve periferik ödemi kötüleştirebilir ve konjestif kalp yetmezliğini hızlandırabilir.
- Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri, GLP-1reseptör agonistleri ve ikili GLP-1 ve GIP reseptör agonistleri, gastrointestinal motiliteyi değiştirebilir ve derin sedasyon ve genel anestezi sırasında mide içeriğinin pulmoner aspirasyon riskini potansiyel olarak artırabilir. DPP-4 inhibitörlerinin genellikle hipoglisemi riskini artırmadığı düşünüldüğünden, bazı uzmanlar ameliyat gününde DPP-4 inhibitörlerine devam edilebilir görüşündedir.
- Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği GLP-1 reseptör agonistlerini kullanan hastaların ameliyat öncesi yönetimi konusunda fikir birliğine dayalı bir kılavuz ortaya koymuştur. Bu sınıftaki ilaçları alma endikasyonuna bakılmaksızın önerileri: Günlük doz alan hastalar için; Ameliyat gününde ilacı bırakın, Haftalık doz alan hastalar için; İlaçları ameliyattan bir hafta önce bırakın, Gastrointestinal semptomları olan hastalar için (şiddetli bulantı/kusma/öğürme/karın ağrısı); Elektif prosedürleri ertelemeyi düşünün.

10.6. Sadece Diyetle Regüle Tip 2 DM'li Hasta

A

Operasyon süresi 2 saatten az ise

- Sabah ilk vaka olarak alınmalı,
- Perioperatif dönemde herhangi bir tedavi gerekmez,
- KŞ Operasyondan önce ve hemen sonra kontrol edilmelidir,
- Kan şekerleri hedeflerin üzerinde ise kısa veya hızlı etkili insülinler ile müdahale edilmelidir.

Operasyon süresi 2 saatten fazla ise

- Uzun (2 saatten fazla) operasyonlarda, kan şeker yüksekliği beklenen operasyonlarda (bypass, organ transplantasyonu, steroid kullanımı) 1-2

saatte bir glikoz ölçülmeli. Glukometre ile glikoz ölçümü; vazopresör ajan ihtiyacı duyulan, hemodinaminin bozulduğu hipotansif hastalarda hatalı sonuçlar verebileceğinden arteriyel veya venöz kan glikoz ölçümü önerilir.

- CGM (Sürekli glikoz takip) sistemleri perioperatif disglisemi için erken tespit ve müdahale sağlayabilse de ödem veya sıvı kaymaları, hipoksi veya hipotansiyon sırasında ve kan glikozu nin uç noktalarında doğruluk konusunda endişeler olması ve ameliyathanede elektrokoterden kaynaklanan elektromanyetik etkileşim olabileceği için perioperatif takipte uygun değildir.
- KŞ hedefin üzerine çıkanlarda insülin infüzyonu uygulanmalıdır.

B

Oral Antidiyabetik Ve Non-İnsülin Enjektabl İlaç Kullanan Tip 2 Diyabetli Hastalar Da Minör Cerrahi Yapılacak İse

- Operasyon sabahına kadar ilaçlarını kullanmaları önerilir.
- Minör cerrahi girişimlerde yalnızca diyetle regüle olan hastalardaki gibi davranılmalıdır.
- Metforminin genel, spinal veya epidural anestezi altında ameliyat sırasında tüm hastalar için en az 48 saat öncesinden kesilmelidir. Oral beslenmeye yeniden başladığında ve böbrek fonksiyonunun kontrol edildiği, stabil olduğu durumlarda ve laktik asidoz riski olmayan hastalarda en erken 48 saat sonra tekrar başlatılmalıdır.
- Metformin sadece ameliyat günü alınmamasını öneren çalışmalar da mevcuttur.
- Renal yetmezliği (GFR <50 ml/dk), belirgin karaciğer yetmezliği veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda metformin yeniden başlatılmamalıdır.
- Operasyon öncesi oral ajanlar, GLP-1 reseptör agonistleri veya ikili GLP1 ve GIP reseptör agonistleri ile tedavi edilen Tip 2 diyabetli hastalar: Hasta oral alımı yeterli olduğunda ameliyat öncesi diyabet tedavi rejimi yeniden başlatılabilir. Ancak bazı oral hipoglisemik ajanlar için birkaç uyarı vardır.
- Sülfonilüre'ler insülin sekresyonunu uyarır ve hipoglisemiye neden olabilir; ancak yeme alışkanlığı iyice yerleştikten sonra başlanmalıdır. Yüksek dozda sülfonilüre kullanan hastalar için, düşük dozlarla başlayıp normal doza ulaşıncaya kadar dozları ayarlayarak kademeli bir yaklaşım kullanılabilir.

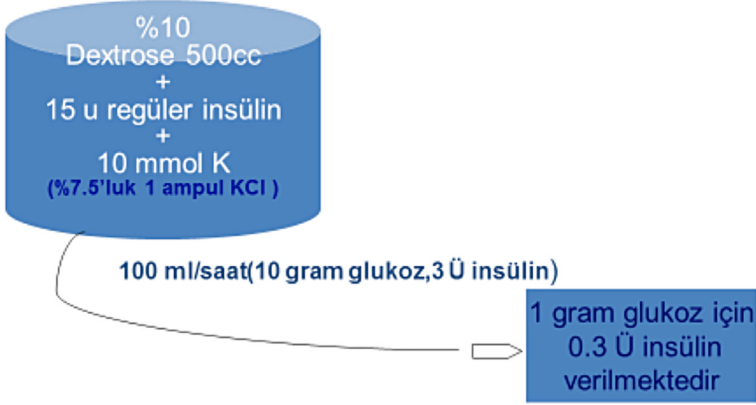
- Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri gastrointestinal motiliteyi değiştirebilir ve potansiyel olarak aspirasyon riskini artırabilir. Aspirasyon riski olabilecek hastalarda operasyon öncesi kesilmesi uygundur. DPP-4 inhibitörlerinin genellikle hipoglisemi riskini artırmadığı düşünüldüğünden, postoperatif dönemde hasta yemek yerken DPP-4 ajanlarına yeniden başlanabilir.
- GLP-1 reseptör agonistleri günlük doz alan hastalar için ilacı işlem günü, uzun etkili haftalık formülasyonlar kullanan hastalar içinse ilacı bir hafta önceden kesilmelidir. GLP-1 reseptör agonistleri ve ikili GLP1 ve GIP reseptör agonistleri, anestezi sonrası bulantı ve/veya kusma (varsa) çözülene ve hasta normal şekilde yemek yiyene kadar yeniden başlatılmamalıdır.
- Dehidrasyon, hipovolemi, genitoüriner sistem enfeksiyonları ve öglisemik diyabetik ketoasidoz riski nedeniyle yatarak tedavi ortamında SGLT2 inhibitörlerine yeniden başlanmamalıdır. Gününbirlik ameliyat olan hastalarda, hasta normal şekilde yiyip içtiğinde tedaviye yeniden başlanabilir.
- Hastalarda konjestif kalp yetmezliği veya ödem gelişirse veya karaciğer fonksiyon anormallikleri varsa tiazolidindion'lar kullanılmamalıdır.

C

Tip 2 Diyabetli Majör Cerrahi/İnsülin Kullanan Tip 2 Diyabetli/Tip 1 Diyabetli Hastalar

- Subkutan insülinler; insülin absorpsiyonunun değişken olması, bu hastalarda operasyon sırasında vazokonstriksiyon, hipotermi ve hipoperfüzyon görülebilmesi nedeniyle glikoz düzeyinde değişkenlik daha fazla olması nedeni ile tercih edilmez. İV insülin gerekir. İV insülinin yarı ömrü kısa olduğundan (5 ila 10 dakika) insülinin füzyonları daha kolay titre edilir, bu da insülin iletiminde hızlı, güvenilir değişikliklere ve daha hassas glikoz yönetimine olanak tanır. Daha sıkı glikoz ve elektrolit takibi yapılmalıdır. Cerrahi sabahı erkenden insülinin füzyon başlatılmalıdır. Farklı tiplerde infüzyon uygulamaları mevcuttur:

10.7. GİK (Glikoz-İnsülin-Potasyum) İnfüzyonu



- GİK İnfüzyonu 100 ml/saat hızında başlanır.
- Kan glikoz düzeyi 1-2 saatte bir ölçülür, 120-180 mg/dL civarında olacak şekilde infüzyon hızı ayarlanır.

Glisemi (mg/dl)	GİK Hızı (ml/saat)
270'ten yüksek ise	140
270-220 ise	120
220-180 ise	100
180-120 ise	80
120-80 ise	60
80'den düşük ise	infüzyona 2 saat ara

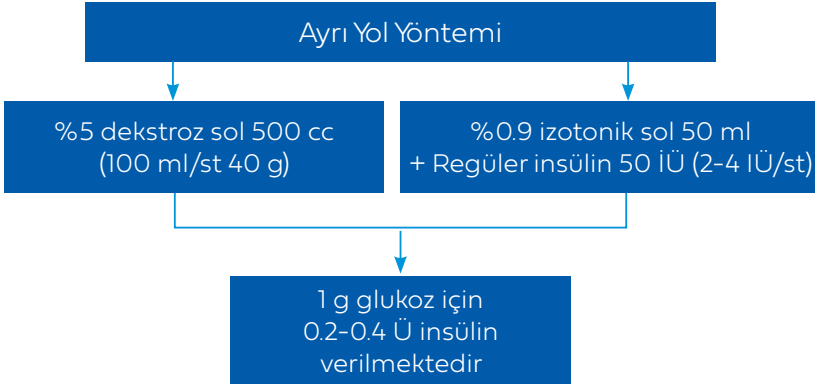
- İnfüzyon 5 saatte bir yenilenir.
- Elektrolit (sodyum, potasyum) takibi yapılmalıdır.
- Oral alıncaya kadar devam edilir.
- GİK infüzyonunun avantajı glikoz ve insülin birlikte verildiğinden emniyetlidir, dezavantajı sık solüsyon değiştirmek gerekebilir. Yine Tip 1 Diyabetiklerde kan plazma glikozu düştüğünde infüzyon kesilirse kolaylıkla ketoz gelişebilir.
- Özel durumlarda (kardiyopulmoner cerrahi girişim, yüksek doz kortikosteroid kullanımı gibi) insülin ihtiyacının artacağı bilinmelidir.

Klinik durum	İnsülin (IU/1 g glukoz)
Normal kilolu	0,25-0,35
Obez	0,40
Karaciğer hastalıkları	0,40-0,60
Steroid kullananlar	0,40-0,50
Sepsis	0,50-0,70
Kardiyopulmoner sorunlar	0,90-1,20

10.8. Ayrı Yol İnsülin İnfüzyonu

Avantajları: GIK protokolünde olduğu gibi fiiks doz insülin uygulanmaması, esnek doz ayarlanması, sık solüsyon değişiminin gerekmemesi, glisemik dengenin daha hızlı sağlanıp sürdürülebilmesi, aşırı sıvı yüklenmesinin risk oluşturduğu vakalarda kullanılabilmesi,

Dezavantajları: Pahalı olması, deneyim gerektirmesi, bazı merkezlerde uygulanamaması, yollardan birinin hızlı gitmesi veya gitmemesinin glisemik dengesizlik riski oluşturabilmesi



10.9. Ayrı Yol Glikoz ve İnsülin İnfüzyon Protokolü

Kan glukozu (mg/dl)	İnsülin İnfüzyonu (IU/saat)	%5 Dekstroz (ml/saat)
≤70	0,5	150
71-100	1,0	125
101-150	1,5	100
151-200	2,0	75
201-250	3,0	50
251-300	4,0	0
>300	6,0	0

10.10. Cerrahi Girişim Günü Tedavi Planlaması

Cerrahi Girişim Günü Tedavi Planlaması	
Tip 2 DM ↓	Tip 1 DM ↓
Minör cerrahi ↓	Majör cerrahi ↓
Sabah ilk operasyon olarak alınmalı Aç olmalı ve OAD almamalı Verilecek sıvılar laktat ihtiva etmemeli 2 saatte bir glukoz takip edilmeli -PG <200 mg/dl ise girişime devam -PG >200 mg/dl ise ayrı yolla İV insülin ve glukoz	Sabah ilk operasyon olarak alınmalı Aç olmalı ve sabah insülin yapılmamalı İV insülin ve glukoz başlanmalı (GIK veya ayrı yol yöntemi) Her saat glukoz takibi yapılmalı

Ameliyat Sonrası: Hasta uyanana kadar ameliyattan sonra en az iki saatte bir kan glukoza izlenmeye devam edilmelidir.

Operasyon öncesi SK insülin kullanan ve perioperatif İV insülin infüzyonu ile tedavi edilen hastalar: Oral alıncaya kadar insülin infüzyonuna devam edilmelidir. Her bir-iki saatte bir plazma glikozunu izlemeye devam edilmelidir. Katı gıdanın tolere edilebileceği düşünüldüğünde hasta subkutan tedavi rejimine geçebilir ve daha sonra insülin infüzyonu kesilebilir. İV regüler insülinin yarı ömrü kısa olduğundan subkutan insülinin ilk dozu İV insülin infüzyonu kesilmeden önce verilmelidir. Orta veya uzun etkili insülin kullanılıyorsa, kesilmeden iki ila üç saat önce verilmeli, kısa veya hızlı etkili insülin ise infüzyon durdurulmadan bir ila iki saat önce verilmelidir. Hasta orta ve uzun etkili insülin kullanıyorsa, kesilmeden kullandığı insülin dozunun %75-80'i verilmelidir. Kısa veya hızlı etkili insülin ise infüzyon durdurulmadan bir ila iki saat önce verilmelidir.

Operasyon öncesi oral ajanlar, GLP-1 reseptör agonistleri veya ikili GLP-1 ve GIP reseptör agonistleri ile tedavi edilen Tip 2 diyabetli hastalar: Hasta oral alımı yeterli olduğunda ameliyat öncesi diyabet tedavi rejimi yeniden başlatılabilir. Ancak bazı oral hipoglisemik ajanlar için birkaç uyarı vardır.

- Renal yetmezliği (GFR <50 ml/dk), belirgin karaciğer yetmezliği veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda metformin yeniden başlatılmamalıdır.
- Sülfonilüre'ler insülin sekresyonunu uyarır ve hipoglisemiye neden olabilir; ancak yeme alışkanlığı iyice yerleştikten sonra başlanmalıdır.

Yüksek dozda sülfonilüre kullanan hastalar için, düşük dozlarla başlayıp normal doza ulaşıncaya kadar dozları ayarlayarak kademeli bir yaklaşım kullanılabilir.

- Hipoglisemi riski düşük olduğundan postoperatif dönemde hasta yemek yerken DPP-4 ajanlarına yeniden başlanabilir.
- GLP-1 reseptör agonistleri ve ikili GLP-1 ve GIP reseptör agonistleri, anestezi sonrası bulantı ve/veya kusma (varsa)çözülene ve hasta normal şekilde yemek yiyene kadar yeniden başlatılmamalıdır.
- Dehidrasyon, hipovolemi, genitoüriner sistem enfeksiyonları ve öglisemik diyabetik ketoasidoz riski nedeniyle yatarak tedavi ortamında SGLT2 inhibitörlerine yeniden başlanmamalıdır.
- Gününbirlik ameliyat olan hastalarda, hasta normal şekilde yiyip içtiğinde tedaviye yeniden başlanabilir.
- Hastalarda konjestif kalp yetmezliği veya ödem gelişirse veya karaciğer fonksiyon anormallikleri varsa tiazolidindion'lar kullanılmamalıdır.

10.11. Özel Durumlar

Özel Durumlar

Açık kalp ameliyatları sırasında glisemi regülasyonu,

- Bu hastalarda GİK solüsyonu ile yeterli kontrol sağlanamayabilir.
- Glikoz ve insülinin ayrı olarak verilmesi ve kan glikozunun daha sık aralıklarda (örneğin 1/2 saatte bir ölçüm) kontrol edilmesi gerekir

Seksiyo-Sezaryen

- İnsülin kullanan diyabetli gebelerde doğum sırasında ayrı yollardan glikoz ve insülin verilmesi önerilir
- Plasenta çıktıktan sonra insülin gereksinimi hızla azalacağı unutulmamalıdır. Hipoglisemi açısından dikkatli olunmalıdır.
- Daha önce insülin kullanan diyabetik hastada postpartum dönemde gebelik öncesi dozlara dönülebilir.

Obezite Cerrahisi

Obezite cerrahisi sonrası insülin ve oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalarda ilaç ihtiyacının azalacağı ve hatta tamamen ortadan kalabileceği unutulmamalı kan glikoz takibine göre ilaç dozları düşürülmelidir.

Kolonoskopik işlem uygulanan hastalar

1. Yalnızca diyet uygulayan hastalarda sadece bağırsak temizliği protokolü uygulanır.
 2. Yalnızca OAD kullanan hastalarda, kolonoskopiden önceki gün, hasta sabah ve öğleyin rutin OAD dozlarını almalı, akşam dozunu kullanmamalıdır. Kolonoskopi günü sabah OAD verilmemeli, doz kolonoskopi sonrasına ertelenmelidir.
 3. İnsülin kullanan hastalarda aşağıdaki yaklaşım önerilir:
 - Hasta insülinle OAD kullanıyorsa, OAD için yukarıdaki öneriler uygulanmalıdır. İnsülin için aşağıdaki yaklaşım uygulanabilir:
 - Sabah tek doz bazal insülin kullanan hasta insülin kolonoskopi işleminden sonra uygulamalıdır.
 - Akşam tek doz bazal insülin kullanan hasta, kolonoskopiden önceki gün akşam/gece rutin insülin dozunun yarısını yapmalıdır.
 - Günde iki doz karışım insülin kullanan hasta, işlemden önceki gün akşam rutin dozun yarısını uygulamalı, kolonoskopi günü ise sabah insülin kullanmamalı, akşam ise rutin insülin dozu yapılmalıdır.
 - Bazal-bolus insülin kullanan hasta, işlemden önceki gün akşam hızlı/kısa etkili insülin yapmamalı ve gece uzun etkili insülin dozunun yarısını uygulamalıdır. Kolonoskopi günü sabah hızlı etkili insülin kullanılmamalı, işlem sonrası normal beslenmeye geçilince rutin insülin tedavisi programına dönülmelidir.
- *Tip 1 diyabetik hastalarda akşam bazal dozu rutin kullandığı insülin dozunun %50-80'i yapılmalıdır

***DİYABETLİ
HASTAYA
YAKLAŞIM***

İN
DÜ
BÖ
B
A

11.1. Klinik Sorgulama

- Diyabet tanısı doğru konulmuş mu? Tanı, kriterlere uygun mu?
- Diyabet tipi nedir?
- Diyabetin makro ve mikro vasküler komplikasyonları var mı? Komplikasyon taramaları uygun yapılmış mı?
- Diyabete eşlik eden başka hastalıklar var mı? Özellikle, Vasküler komplikasyonlar, kalp yetmezliği, böbrek hastalığı, karaciğer yağlanması, obezite varlığı değerlendirilmelidir.
- Son laboratuvar bulguları ve biyokimyasal parametreler nasıl?
- Tıbbi beslenme bilgisi ve uygulaması nasıl?
- Egzersiz uygulaması nasıl?
- Daha önceki tedavi şekli ve glisemik kontrolü nasıl?
- Son tedavi protokolü nasıl?

Fizik Muayene

- Tam fizik muayene uygulanmalıdır. Aşağıdaki belirtilen noktalara özellikle dikkat edilmelidir.
- Boy, kilo, BKİ, Bel çevresi ölçümü,
- Kan basıncı değerlendirmesi, gereğinde ortostatik değişime bakılması,
- Cilt muayenesi (akantozis nigrikans ve insülin enjeksiyon bölgeleri), pretibial ödem değerlendirilmelidir.
- Kardiyak muayene, üfürüm, ritim bozuklukları, kalp yetmezliği bulguları açısından değerlendirilmelidir.
- Solunum muayenesinde, özellikle sol kalp yetmezliğinde görülebilen bazallerde ince ral varlığı açısından değerlendirilmelidir.
- Karın ve karaciğer muayenesi,
- Tiroid muayenesi,
- Ayak muayenesi,
- Periferik nabızların kontrolü özellikle: A. dorsalis pedis, a. tibialis posterior kontrolü,
- Alt ekstremité refleksleri kontrolü,
- Monofilament ve diyapazon ile nöropati muayenesi.

Laboratuvar

- Son 3 ayda HbA_{1c} yoksa istenmelidir.
- Total, LDL ve HDL kolesterol, trigliserit, en az yılda bir istenmelidir.
- AST, ALT en az yılda bir istenmelidir.
- İdrar albümin atılımı (spot idrarda albümin/kreatinin oranı), en az

yılda bir istenmelidir (Tip 2 DM'de tanıyla, Tip 1 DM'de tanıyı takiben 5 yıl sonra başlanarak).

- Serum kreatinin, eGFR, serum sodyum ve potasyum ölçümü, en az yılda bir istenmelidir, gerektiğinde her kontrolde de istenebilir.
- Tam idrar tetkiki: Keton, protein, sediment değerlendirmesi açısından en az yılda bir yapılmalıdır.
- Tip 1 DM'de, dislipidemide veya 50 yaşın üzerindeki kadınlarda TSH. En az yılda bir istenmelidir.
- Elektrokardiyografi (EKG): Koroner arter hastalığı riski yüksek diyabetlilerde özellikle 40 yaş üzerinde en az yılda bir istenmelidir.
- FİB 4 skoru: Karaciğer yağlanmasını değerlendirmek için yılda bir hesaplanmalıdır.

Klinik Takip

- Yeme alışkanlıkları, fiziksel aktivite alışkanlıkları, beslenme durumu, kilo değişimlerinin izlenmesi,
- Diyabet eğitim durumunun sürekli takibi,
- Daha önceki tedavi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi (HbA1c kayıtları),
- Evde glikoz ölçüm değerleri takibi özellikle insülin kullanan veya yeni bir tedavi değişikliği yapılan hastalarda önemlidir.
- Hipoglisemi ataklarının takibi,
- Diyabetik komplikasyonların izlenmesi.

Diyabetlinin Bilgilendirilmesi

- Diyabet eğitimi (en az yılda bir ve gerektiğinde daha sık yapılmalıdır),
- Yıllık göz muayenesi yapılması, göz hekimi tarafından dilate edilmiş pupillalarda oftalmoskopla retina değerlendirmesi şeklinde yapılmalıdır. (Tip 2 DM'de tanıyla, Tip 1 DM'de tanıyı takiben 5 yıl içerisinde başlanarak),
- Fertil yaşta ise doğum planlaması için bilgilendirme,
- Tıbbi Beslenme Tedavisi,
- Genel vücut bakımı, (Ayak bakımı gibi),
- Diyabetliler için gerekli aşılar,
- Diş muayenesi.

Diyabetli Bireylerde Yaşam Tarzı Yönetimi

Yaşam Tarzı Yönetimi

Yaşam tarzı yönetimi (YTY), diyabet bakımının olmazsa olmaz bir parçasıdır. Diyabetlilerin kendilerini yönetim eğitimi ve desteği, TBT,

fiziksel aktivite, sigarayı bırakma danışmanlığı ve psikososyal bakımı YTY'ni oluşturan ögelerdir.

Kendi Kendine Yönetim Eğitimi ve Desteği

Mümkünse birlikte çalışma alışkanlığı yerleşmiş bir ekip tarafından (Doktor, diyetisyen, hemşire, psikolog...) tarafından verilmelidir. İlk diyabet eğitimini hastanede yüz yüze almış hastaların mükerrer eğitimlerinde tele-tıp yöntemleri kullanılabilir.

3 farklı eğitim zamanı vardır:

1. Tanı sırasında
2. Her yıl (Beslenme ve psikolojik faktörler başta olmak üzere eğitimin genel olarak değerlendirilmesi için)
3. Kendini yönetmeyi etkileyen yeni bir durum, herhangi bir komplikasyon geliştiğinde (sağlık koşulları, fiziksel kısıtlamalar, emosyonel faktörler gibi)

Diyabetli Bireylerde Psikososyal Değerlendirme ve Ruh Sağlığı

Diyabetli bireylerin psikososyal durumu, hastalığın yönetiminde kritik bir rol oynamakta olup, her vizitte mutlaka bu açıdan değerlendirilmelidir. Depresyon ve anksiyete, genel toplumda sık görülen psikiyatrik sorunlardır ve diyabet gibi kronik hastalıklarda bu oran daha da artmaktadır. Bu durum, diyabet yönetimini zorlaştırarak kontrolsüz hiperglisemi veya tekrarlayan hipoglisemilere yol açabilmektedir.

Diyabetli bireylerde çoklu insülin ve/veya ilaç kullanımı, komplikasyon gelişimi gibi faktörler, anksiyete bozukluğu veya depresyonu tetikleyebilir. Bu nedenle, hastaların düzenli olarak psikososyal değerlendirmeye tabi tutulması, bilgilendirme ve gereksiz korkuların azaltılması büyük önem taşımaktadır. Bu yaklaşım, hastaların tedaviye uyumunu artırarak diyabet yönetiminin daha etkin bir şekilde sürdürülmesine katkı sağlayabilir. Diyabetik bireyleri psikiyatri bölümüne yönlendirmeyi gerektiren durumlar:

- Kan glikozu nin tüm önlemlere rağmen kontrol altına alınamaması ve hastanın anksiyete-depresyon belirtileri göstermesi,
- Kilo kaybının ve tekrarlayan hipoglisemilerin, anksiyete/depresyonla ilişkili olabileceği düşünülüyorsa,
- Geçerli bir test ile depresyonun varlığı kanıtlanmışsa ve ciddi bir

ruhsal bozukluktan şüpheleniliyorsa,

- Şüphe uyandıran bozulmuş yeme davranışı semptomlarının veya yeme davranışı bozukluğunun varlığında,
- Kasıtlı ilaç veya insülin ihmali olduğunun anlaşıldığı durumlarda,
- Ciddi hipoglisemi korkusu veya anksiyete saptanmışsa,
- Özbakımının çok düşük olması ve diyabet yönetimini etkilemesi durumunda,
- Bariyatrik cerrahi öncesinde veya sonrasında uyum desteğinin gerektiği durumlarda.

DİYABETLİ HASTAYA YAKLAŞIM

11.2. Diyabetli Hastaya Kapsamlı Yaklaşım

Diyabetli Hastaya Kapsamlı Yaklaşım Tablosu				
		İlk Muayene	Kontrol Muayene	Yıllık Muayene
Tıbbi ve Aile Öyküsü	Diyabet Öyküsü Başlangıç özellikleri	✓		
	Daha önceki tedavileri ve tedaviye yanıtlar	✓		
	Aile Öyküsü			
	Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet öyküsü Ailede otoimmün hastalık öyküsü	✓ ✓		
	Komplikasyon ve Eşlik eden Hastalıkların Sorgulanması Makro ve mikrovasküler komplikasyonlar	✓		✓
	Hipertansiyon ve dislipidemi öyküsü	✓ ✓		✓ ✓
	Fundoskopik muayene (Göz Hekimi ile)			
	Yaşam Tarzı ve Davranış Özellikleri			
	Yeme davranışı ve kilo öyküsü	✓	✓	✓
	Fiziksel aktivite	✓	✓	✓
Uyku davranışları Sigara ve alkol kullanımı	✓ ✓	✓	✓ ✓	
İlaç Öyküsü				
İlaç kullanma davranışı	✓	✓	✓	
İlaç intoleransı veya yan etkiler	✓	✓	✓	
Alternatif tıp ve tamamlayıcı ürün kullanımı	✓ ✓	✓	✓ ✓	
Aşı öyküsü				
Psikososyal Durum Depresyon, anksiyete ve yeme bozuklukları açısından sorgulama	✓	✓	✓	

Fizik Muayene	Boy, kilo, BKİ, Bel Çevresi Kan basıncı ölçümü,	✓	✓	✓	
	Ortostatik hipotansiyon varlığı	✓	✓	✓	
	Sistemik muayene (kalp, akciğer, karın)	✓	✓	✓	
	Tiroid palpasyonu	✓	✓	✓	
	Cilt muayenesi (Akantozis nigrikans ve insülin enjeksiyon bölgeleri gibi)	✓	✓	✓	
	Ayak muayenesi	✓	✓	✓	
	A. dorsalis pedis, a. tibialis posterior kontrolü	✓	✓	✓	
	Alt ekstremitte reflekslerin kontrolü	✓	✓	✓	
	Monofilament ve diyapazon muayenesi	✓	✓	✓	
	Laboratuvar-Tetkik	Atc	✓	✓	✓
	Lipid profili AST, ALT	✓	✓	✓	
Spot idrarda albümin/kreatinin oranı	✓	✓	✓		
Serum kreatinin, eGFR, Na, K	✓	✓	✓		
TSH (Tip 1 Diyabet, dislipidemi veya 50 yaş üzeri kadınlarda)	✓	✓	✓		
Vitamin B12 (metformin kullanıyorsa)	✓	✓	✓		
FİB4 skoru hesaplanması EKG (Yüksek risklilerde)	✓	✓	✓		
Klinik Değerlendirme ve Planlama	Tedavi Hedeflerinin Kontrolü	✓	✓	✓	
	Yeme alışkanlıkları, fiziksel aktivite alışkanlıkları, beslenme durumu, kilo değişimlerinin izlenmesi	✓	✓	✓	
	Atc hedefinin kontrolü	✓	✓	✓	
	Evde kan glikozu ölçüm değerlerinin takibi	✓	✓	✓	
	Hipoglisemi ataklarının takibi	✓	✓	✓	
	Kan basıncı hedeflerinin değerlendirilmesi	✓	✓	✓	
	Diyabet eğitim durumunun sürekli takibi	✓	✓	✓	

11.3. Diyabet ve Enfeksiyonlar

Diyabetli hastalar hiperglisemiye bağlı bağışıklığın bozulması, vasküler yetmezlik, duyuşal periferik nöropati, otonomik nöropati, patojenlerle cilt ve mukoza kolonizasyonu gibi sebeplerle enfeksiyona yatkın hale gelirler.

Kolonizasyon, deri veya kesiyeri enfeksiyonları yoluyla geçici bakteriyemiye yatkınlık yaratabilir. *Candida albicans* ile mukozal kolonizasyon sonucu kötü kontrollü diyabetli kadınlar, vulvovajinal kandidiyazise daha yatkındır. Hiperglisemi *Candida albicans*'ın vajinal epitele yapışmasını kolaylaştırır. Bu yapışma, fagositozu bozarak enfeksiyonu kolaylaştırır.

Mukormikozis, özellikle kötü kontrol edilen diyabeti ve ketoasidozu olanlarda görülen invazif bir mantar enfeksiyonudur. Mukormikozise neden olan keton redüktaz enzimlerine sahip *Rhizopus* türleri, diyabetik ketoasidoz hastalarında görülen yüksek glikozlu, asidik koşullarda hızla çoğalırlar. Mukormikozisin en yaygın klinik sunumu, sporların inhalasyonu ile başlayan rino-orbital-serebral enfeksiyondur. Diyabetik hastalarda daha nadiren pulmoner, gastrointestinal ve kutanöz mukormikozis da görülebilir. Enfeksiyon genellikle ateş, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, baş ağrısı gibi belirtilerle ortaya çıkar. Tüm sinüsler etkilenebilir ve genellikle damak ve beyin gibi bitişik yapılara kolaylıkla yayılır ve birkaç gün içinde hızla ilerler. Mukormikozis ajanları anjiyo invazivdir ve enfekte dokuların enfarktüsüne neden olur.

Mukormikozis tanısı, dokudaki organizmaların histopatolojik tanımlanmasına ve kültür doğrulamasına dayanır. Tedavi etkilenen dokuların agresif cerrahi debridmanı ve antifungal tedavinin kombinasyonunu içerir. *Burkholderia pseudomallei*, gram-negatif, aerobik, çubuk şeklinde, hareketli bir bakteri olup, melioidoz adı verilen potansiyel olarak ölümcül birenfeksiyona neden olur. Diyabetli hastalarda *Burkholderia pseudomallei*'nin makrofaj tarafından öldürülme mekanizması bozulmuştur ve endemik bölgelerde melioidoz edinme riskiyle güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Diyabet varlığı, melioidoz gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Diyabetli hastalarda, ileri glukasyon son ürünlerinin zamanla birikimine bağlı olarak üropatojenik *Escherichia coli*'nin mesane ürotelyumuna bağlanması artar. Diyabetli bireyler, bu organizma ile gelişen alt idrar yolu enfeksiyonlarına karşı artmış duyarlılığa sahiptir.

Diyabetli bireylerde başka birtakım enfeksiyonlar da daha sık görülebilir. Özellikle yüzeysel mantar enfeksiyonları (oral kandidiyazis, onikomikozis, intertrigo), ayak enfeksiyonları, malign otitis eksterna, Fournier kangreni, amfizematöz kolesistit, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, tüberküloz ve amfizematöz piyelonefrit, diyabetik olmayan bireylere kıyasla daha yüksek oranda görülmektedir.

11.4. Diyabetlilerde Aşı Uygulamaları

- Tüm diyabetliler yaşına göre erişkin aşılama programını takip etmelidir.
- Çocukluk çağı aşılamasını tamamlamış tüm yetişkinlere en az bir doz tetanos difteri-boğmaca aşısı (TdaB) yapılması ve her 10 yılda bir tetanos-difteri aşısı (Td) veya TdaB şeklinde tekrarlanması önerilir.
- Tüm yetişkinlere her sonbaharda bir doz influenza aşısı önerilir.
- Tüm diyabetik yetişkinlere pnömokok aşısı önerilir. Konjuge aşı polisakkarit aşidan daha immünojeniktir.
- Ulaşılabiliyorsa bir doz KPA-20 yeterli olacaktır.
- Ulaşılamıyorsa 1 doz KPA-13 ve 1 yıl sonra 1 doz polisakkarit aşı önerilir.
- Eğer önceden polisakkarit aşı yapılmışsa, konjuge pnömokok aşı yapılabilmesi için polisakkarit aşı uygulanmasının üstünden en az 12 aylık bir zaman geçmiş olmalıdır. Polisakkarit aşının beş yıl sonra ikinci rapeli uygulanmalıdır.
- Eğer bu iki doz aşı 65 yaşından önce tamamlanmışsa ikinciden en az beş yıl sonra olmak üzere 65 yaşından sonra da tek bir doz rapel yapılır.
- Hepatit B aşısı olduğunu kanıtlayamayan ve serolojik tetkiklerle bağışık olmadığı gösterilmiş yetişkinlere 0, 1, 6 ay şeklinde üç doz hepatit B aşısı önerilir.
- Hepatit A aşısı olduğunu kanıtlayamayan ve serolojik tetkiklerle bağışık olmadığı gösterilmiş yetişkinlere altı ay arayla iki doz hepatit A aşısı önerilir.
- Daha önce suçiçeği ve zona zoster geçirip geçirmemiş olmasına bakılmaksızın 50 yaş üzerindeki tüm bireylere rekombinant zoster aşısı önerilmektedir. 2-6 ay arayla intramüsküler olarak iki doz yapılır.
- Şu anda ülkemizde bulunmayan Respiratory Syncytial Virus aşısı ≥ 60 yaş tüm diyabetiklere tek doz olarak önerilmektedir.

11.5. Diyabet Tedavisinde İlaç Etkileşimleri

Diyabette Kan Glikozunu Etkileyen Antibiyotikler

Hipoglisemi yapanlar Hiperglisemi yapanlar

- | | |
|-------------------------|-----------------------------|
| ■ Pentamidin* | ■ HIV proteaz inhibitörleri |
| ■ Sulfometakzol | ■ Rifampisin |
| ■ Siprofloksasin | ■ INH |
| ■ Flukonazid, mikonazol | |

*Bifazik etkilidir, erken dönemde hipoglisemik, geç dönemde hiperglisemik etki gösterir.

Diyabette Kan Glukozunu Etkileyen Antidepresanlar

MAO inhibitörleri, SSRI, nefazodon hipoglisemik etkili

Diyabette Kan Glikozunu Etkileyen Antihiperlipidemikler

- Statinler: CY3A4 enzimi ile metabolize olan ilaçlarla etkileşir
- Fibratlar: OAD ile etkileşmez
- Nikotinic asit türevleri: Hiperglisemik

Diyabette Kan Glukozunu Etkileyen Antihipertansifler

Olumlu etkileyenler:

- Anjiyotensini dönüştürücü enzim inhibitörleri,
- ARB'ler
- Nebivolol

Nötr etkililer:

- Kalsiyum kanal blokerleri: İn vivo, invitro hiperglisemik, klinikte aşırı dozlarda hiperglisemik

Olumsuz etkileyenler:

- Diüretikler: Tiyazid > 12.5 mg dozlarda hiperglisemik - Loop diüretikler (furosemid, etakrinik asit)

***KISALT-
MALAR***

**KISALT-
MALAR**

KISALTMALAR

1. st KG: 1. saat kan glukoz düzeyi

2. st KG: 2. saat kan glukoz düzeyi

HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin
HbA1c (HbA1c)

ACE: Anjiyotensini dönüştürücü enzim

ACEI: Anjiyotensini dönüştürücü enzim
inhibitoru

ADA: Amerikan Diyabet Birliği ()

AKG: Açlık kan glukozu

AKO: Albümin/kreatinin oranı

Anti-GAD: Anti-glutamik asit dekar
boksilaz

Anti-Tg: Anti-tiroglobulin antikor

Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz
antikor

APG: Açlık plazma glukozu

ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri

AV: Arteriyo-venöz

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BKİ: Beden kütle indeksi

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

DASH: Hipertansiyonu durdurmak için
beslenme yaklaşımları

DHA: Dokosaheksaenoik Asit

dk: Dakika

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DKB: Diyastolik kan basıncı

DM: Diabetes Mellitus

DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4

EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

EKG: Elektrokardiyografi

EPA: Eikosopantanoik Asit

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

GEG: Günlük enerji gereksinimi

GİK: Glukoz-insülin-potasyum

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon
hızı

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

GLP-1R agonistleri: Glukagona benzer
peptid-1 reseptör agonistleri

HDL-kolesterol: Yüksek yoğunluklu
lipoprotein kolesterol

HHD: Hiperosmolar Hiperglisemik
Durum

HNF-1 β : Hepatosit nükleer faktör-1 α

HNF-1 α : Hepatosit nükleer

faktör-1 β

HNF-4 α : Hepatosit nükleer faktör-4 α

HT: Hipertansiyon

IA2: Anti-tirozin fosfataz antikor

IAA: İnsülin otoantikor (insülin
autoantibody)

ICA: Adacık hücresi sitoplazmik
antikor (islet cell antibody)

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
(International Diabetes Federation)

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
(Insulin like growth factor-1)

İPF-1: İnsülin promotör faktör-1	PG: Plazma glukozu
İDF: İnsülin duyarlılık faktörü	PKOS: Polikistik over sendromu
İM: İntramüsküler	RAS: Renin-anjyotensin sistemi
İSH: İzole sistolik hipertansiyon	SC: Cilt altı (subcutaneous)
İV: İntravenöz	1. st PG: 1. st plazma glukozu
JNC-7: Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi Yedinci Yüksek Kan Basıncı Önleme, Değerlendirme, Tedavi Raporu (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)	2. st PG: 2. st plazma glukozu
KAH: Koroner arter hastalığı	3. st PG: 3. st plazma glukozu
KB: Kan basıncı	SMBG: Evde kan glukoz ölçümü (self monitoring of blood glucose)
kcal: Kilokalori	SKB: Sistolik kan basıncı
KG: Kan glukoz	SSRİ: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
KH: Karbonhidrat	st: saat
KH/İ: Karbonhidrat /insülin oranı	SU: Sulfonilüre
KKB: Kalsiyum kanal blokerleri	TBT: Tıbbi beslenme tedavisi
KŞ: Kan şekeri	TİD: Toplam insülin dozu (günlük)
KV: Kardiyovasküler	TKG: Tokluk kan glukozu
KVH: Kardiyovasküler hastalık	TPPG: Tokluk pik prandial plazma glukozu
LDL-kolesterol: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol	UAE: Üriner albümin atılımı
Mİ: Miyokard infarktüsü	WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
MODY1-6: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-6 (maturity onset Diabetes of the young 1-6)	
MUS: Monounsatüre	
NeuroDI: Nörojenik diferansiyasyon 1	
OAD: Oral antidiyabetik	
OGTT: Oral glukoz tolerans testi	

KAYNAKLAR

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Standards of medical care in Diabetes. *Diabetes Care* 2025 Jan 1;48 (Supp 1): S27-S49. doi: 10.2337/dc25-S002.
2. Melmed S, Polonsky K.S, Reed Larsen P, et Al. Disorders of Carbohydrate and Metabolism, Williams Textbook of Endocrinology, 2011, 12 th edition, 1371-1461, Elsevier Saunders, Philadelphia.
3. Strati M, Moustaki M, Psaltopoulo T, et.al. Early onset type 2 diabetes mellitus:an update. *Endocrine*.2024 Sep;85(3):965-978. doi: 10.1007/s12020-024-03772
4. Tinagero M.G, Malik V.S.An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Sep;50(3):337-355. doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.013.
5. Skyler J.S, Bakris G.L, Bonifacio E, et.al.Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis.*Diabetes*. 2017 Feb;66(2):241-255. doi: 10.2337/db16-0806.
6. Wright J.J, Salem J, Johnson D.B, et. al. Increased Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):e150-e151. doi: 10.2337/dc18-1465
7. Mei Z, Wang F, Bhosle A, et.al.Strain-specific gut microbial signatures in type 2 diabetes identified in a cross-cohort analysis of 8,117 metagenomes. *Nat Med*. 2024 Aug;30(8):2265-2276. doi: 10.1038/s41591-024-03067-7.
8. IDF Diabetes Atlas 2021. 10th Edition.
9. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2024
10. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm- 2023 Update.*Endocrine Practice* 29 (2023) 305e340
11. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48(Suppl. 1):S207-S238
12. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23:1-87
13. Goldberg RB, Stone NJ, Grundy SM. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:1673-1678
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/ EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127-e248
16. Erbach M, Freckmann G, Hinzmänn R, Kulzer B, Ziegler R, Heinemann L, Schnell O. Interferences and Limitations in Blood Glucose Self-Testing: An Overview of

- the Current Knowledge. *J Diabetes Sci Technol*. 2016 Aug 22;10(5):1161-8. doi: 10.1177/1932296816641433. PMID: 27044519; PMCID: PMC5032951
17. Grecu Andrei, Costache George, Sandu Nicoleta, Matache Marius, Matache Mihaela. Interference Study of Glucose Level Measurements using Glucometers based on Glucose Oxidase. *Revue Roumaine de Chimie*. 2024, 69(10-12), 605-612. 10.33224/rch.2024.69.10-12.10
 18. Muhammad Arslan, Umer Kazi, Abdul Rabb, Farah Saleem. Accuracy, interferences and their prevention in using portable Gluco-meters. *ISRA MEDICAL JOURNAL* [Volume 10-Issue 4] Jul-Aug 2018
 19. Lin Y, McCrimmon RJ, Pearson ER. Exploring the potential role of C-peptide in type 2 diabetes management. *Diabet Med*. 2025 Jan 11:e15469. doi: 10.1111/dme.15469. Epub ahead of print. PMID: 39797595.
 20. Ahmed S, Adnan H, Khawaja MA, Butler AE. Novel Micro-Ribonucleic Acid Biomarkers for Early Detection of Type 2 Diabetes Mellitus and Associated Complications-A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2025 Jan 17;26(2):753. doi: 10.3390/ijms26020753. PMID: 39859467; PMCID: PMC11765584.
 21. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29:292.
 22. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5090.
 23. Seok H, Jung CH, Kim SW, et al. Clinical characteristics and insulin independence of Koreans with new-onset type 2 diabetes presenting with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29:507.
 24. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 3. Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care* 2025;48(Suppl. 1):S50-S58
 25. Ingrosso DMF, Quarta MT, Quarta A, Chiarelli F. Prevention of Type 1 Diabetes in Children: A Worthy Challenge? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023; 20(11):5962.
 26. Jacobsen LM, Haller MJ, Schatz DA, et al. Understanding pre-type 1 diabetes: the key to prevention. *Front Endocrinol (Lusanne)* 2018;9:70.
 27. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
 28. Long SA, Buckner JH. Clinical and experimental treatment of type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2022;210(2):105-113. doi:10.1093/cei/uxac077
 29. Majety P, Orquera F, Edem D, et al. Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol* 2023; 14: 1118848.
 30. Mameli C, Triolo T, Chiarelli F, et al. Lessons and gaps in the prediction and prevention of type 1 diabetes. *Pharmacological Research* 2023;193:106792.

31. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report. 2024. Accessed 27 January 2025. Available from <https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.htm>
32. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, et al. Treatment of diabetes in older adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1520-1574.
33. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study. *Diabetes Care* 2011;34:1749-1753
34. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm-2023 Update Samson, Susan L. et al. *Endocrine Practice*, Volume 29, Issue 5, 305-340 Temd 2024
35. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ), Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Yaşlılarda Diyabet, 2024.
36. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:405-418.
37. Papa G, Fedele V, Rizzo MR, et al. Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: a randomized, open-label, two-period, cross-over trial. *Diabetes Care* 2006;29:1918-1920.
38. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, et al. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care* 2003;26:2075-2080.
39. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-542.
40. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:467-473.
41. Karagiannis T, Tzapas A, Athanasiadou E, et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;174:108737
42. Scheen AJ, Bonnet F. Efficacy and safety profile of SGLT2 inhibitors in the elderly: how is the benefit/risk balance? *Diabetes etab* 2023; 49:101419
43. Coscelli C, Lostia S, Lunetta M, et al. Safety, efficacy, acceptability of a pre-filled insulin pen in diabetic patients over 60 years old. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:173-177.
44. Sonmez A, Tasci I, Demirci I, Haymana C, Barcin C, Aydin H, Cetinkalp S, Ozturk FY, Gul K, Sabuncu T, Satman I, Bayram F; TEMĐ Study Group. A Cross-Sectional Study of Overtreatment and Deintensification of Antidiabetic and Antihypertensive Medications in Diabetes Mellitus: The TEMĐ Overtreatment Study. *Diabetes Ther*. 2020 May;11(5):1045-1059. doi: 10.1007/s13300-020-00779-0. Epub 2020 Feb 22. PMID: 32088879; PMCID: PMC7193034.
45. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2020/10/KDIGO-2020-Diabetes-in-CKD-GL.pdf> (Accessed on November 20, 2020).

46. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022;28:528-562
47. Castera L, Cusi K. Diabetes and cirrhosis: current concepts on diagnosis and management. *Hepatology* 2023;77:2128-2146
48. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:633-640
49. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-230
50. Gangopadhyay KK, Singh P. Consensus statement on dose modifications of antidiabetic agents in patients with hepatic impairment. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21:341-54.
51. Yen FS, Hsu CC, Wei JCC, Hou MC, Hwu CM. Selection and warning of evidence-based antidiabetic medications for patients with chronic liver disease. *Frontiers in Medicine.* 2022;9:839456
52. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022; 45:3075)
53. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:121.
54. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54:1.
55. Jendle J, Grunberger G, Blevins T, et al. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32:776.
56. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000; 26 Suppl 4:73.
57. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17:365.
58. Wu Z, Liu J, Zhang D, et al. Expert consensus on the glycemc management of critically ill patients. *J Intensive Med.* 2022;2(3):131-145. Published 2022 Jul 8. doi:10.1016/j.jointm.2022.06.001
59. Cieslak J, Levin A, Beaulieu M. Chapter 215-Management of patients with diabetes in the intensive care unit. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, eds. *Critical Care Nephrology*. 3rd ed. Elsevier; 2019:1293-1296.e2. doi:10.1016/B978-0-323-44942-700215-6
60. Stapleton, R. D., & Patel, J. (2024, August 2). Glycemic control in critically ill adult and pediatric patients. In P. E. Parsons & A. G. Randolph (Section Eds), UpToDate. Retrieved January 19, 2025.

61. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-461. doi:10.1056/NEJMoa052521
62. Chawla, R., Gangopadhyay, K. K., Lathia, T. B., Punyani, H., Kanungo, A., Sahoo, A. K., & Seshadri, K. G. (2022). Management of hyperglycemia in critical care. *Journal of Diabetology*, 13(1), 33-42. https://doi.org/10.4103/jod.jod_69_21
63. Gunst J, Umpierrez GE, Van den Berghe G. Managing blood glucose control in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2024;50(12):2171-2174. doi:10.1007/s00134-024-07687-y
64. Silva-Perez LJ, Benitez-Lopez MA, Varon J, Surani S. Management of critically ill patients with diabetes. *World J Diabetes*. 2017;8(3):89-96. doi:10.4239/wjd.v8.i3.89
65. Krinsley JS, Maurer P, Holewinski S, et al. Glucose Control, Diabetes Status, and Mortality in Critically Ill Patients: The Continuum From Intensive Care Unit Admission to Hospital Discharge [published correction appears in *Mayo Clin Proc*. 2019 Jun;94(6):1121. doi: 10.1016/j.mayocp. 2019.04.020]. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(7):1019-1029. doi:10.1016/j.mayocp. 2017.04.015
66. Boord JB, Graber AL, Christman JW, Powers AC. Practical management of diabetes in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 1):1763-1767. doi:10.1164/ajrccm.164.10.2103068
67. Sun MT, Li IC, Lin WS, Lin GM. Pros and cons of continuous glucose monitoring in the intensive care unit. *World J Clin Cases*. 2021 Oct 16;9(29):8666-8670. doi: 10.12998/wjcc.v9.i29.8666. PMID: 34734045; PMCID: PMC8546806.
68. Ellahham S. Insulin therapy in critically ill patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2010 Dec 1;6:1089-101. doi: 10.2147/VHRM.S14203. PMID: 21191429; PMCID: PMC3004512.
69. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care*. 2007;30(4):1005-1011. doi:10.2337/dc06-1964
70. Clain J, Ramar K, Surani SR. Glucose control in critical care. *World J Diabetes*. 2015 Aug 10;6(9):1082-91. doi: 10.4239/wjd.v6.i9.1082. PMID: 26265994; PMCID: PMC4530321.
71. Defante MLR, Mendes BX, de Souza MM, et al. Tight Versus Liberal Blood Glucose Control in Patients With Diabetes in the ICU: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med*. 2024;39(12):1250-1255. doi:10.1177/08850666241255671
72. Honarmand K, Sirimatuross M, Hirshberg EL, et al. Society of Critical Care Medicine Guidelines on Glycemic Control for Critically Ill Children and Adults 2024. *Crit Care Med*. 2024;52(4):e161-e181. doi:10.1097/CCM.0000000000000006.
73. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(3):174-188. doi:10.1016/S2213-8587(20)30381-8
74. Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Adult Patients in Non-Critical Care Settings: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(8):2101-2128. doi:10.1210/clinem/dgac278
75. Inzucchi SE. Management of diabetes mellitus in hospitalized patients. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. Updated December 2024. Accessed January 19, 2025.

76. Kodner C, Anderson L, Pohlgeers K. Glucose Management in Hospitalized Patients. *Am Fam Physician*. 2017;96(10):648-654.
77. Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of Inpatient Hyperglycemia and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 2017;40(4):509-517. doi:10.2337/dc16-0989
78. Smiley D, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1212:1-11. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05805.x
79. Magaji, Vasudev, and Jann M. Johnston. "Inpatient management of hyperglycemia and diabetes." *Clinical Diabetes* 291 (2011): 3-9.
80. Drincic AT, Akkireddy P, Knezevich JT. Common Models Used for Inpatient Diabetes Management. *Curr Diab Rep*. 2018;18(3):10. Published 2018 Feb 14. doi:10.1007/s11892-018-0972-x
81. Shi Q, Liu S, Fonseca VA, Thethi TK, Shi L. Effect of metformin on neurodegenerative disease among elderly adult US veterans with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open* 2019;9(7):16-18.
82. Santiago JA, Karthikeyan M, Lackey M, Villavicencio D, Potashkin JA. Diabetes: a tipping point in neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med* 2023;29(12):1029-1044
83. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7(3):263-269.
84. Michailidis M, Tata DA, Moraitou D, et al. Antidiabetic Drugs in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 2022;23(9):4641.
85. Huang J, Huang N, Cui D, Shi J, Qiu Y. Clinical antidiabetic medication used in Alzheimer's disease: From basic discovery to therapeutics development. *Front Aging Neurosci* 2023;15
86. Cheng D, Yang S, Zhao X, Wang G. The Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1 RA) in Diabetes-Related Neurodegenerative Diseases. *Drug Des Devel Ther* 2022;16:665-684.
87. Ogilvie AC, Gonzalez-Alegre P, Schultz JL. Diabetes Mellitus Is Associated With an Earlier Age of Onset of Huntington's Disease. *Mov Disord* 2021;36(4):1033-1034.
88. Zeng P, Wang T, Zheng J, Zhou X. Causal association of type 2 diabetes with amyotrophic lateral sclerosis: new evidence from Mendelian randomization using GWAS summary statistics. *BMC Med* 2019;17(1):225.
89. Rosario V, Fabrizio D, Giancarlo L, Adriano C. The links between diabetes mellitus and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci* 2021;42:1377-1387.
90. Vasta R, D'Ovidio F, Logroscino G, Chiò A. The links between diabetes mellitus and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci* 2021;42(4):1377-1387.
91. Salaudeen MA, Bello NN, Danraka NR, Ammani LM. Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones. *Biomolecules* 2024, 14(3), 305; <https://doi.org/10.3390/biom14030305>.
92. Y. Yao, C.Q. Jiang, G.L. Jia, G. Chen Diabetes mellitus and the risk of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A systematic review and meta-analysis of current evidence *J Int Med Res*, 44 (6) (2016), pp. 1141-1155.

93. B. Norrving, B. Kissela The global burden of stroke and need for a continuum of care *Neurology*, 80 (3 Suppl 2) (2013), pp. S5-S12
94. Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021;20:795-820.
95. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123.
96. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinci EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: a meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig* 2019;10:780-792.
97. Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 344(7861):e3564-e3564. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3564>
98. M. Janghorbani, FB. Hu, WC. Willett, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses Health Study *Diabetes Care*, 30 (7) (2007), pp. 1730-1735 [2] S. Hagg, L.M. Thorn, J. Putaala, et al. Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes *Diabetes Care*, 36 (12) (2013), pp. 4140-4146
99. D.S.H. Bell, E. Goncalves Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies *Diabetes Obes Metab*, 21 (2) (2019), pp. 210-217
100. P.M. Pullicino, M. Xuereb, J. Aquilina, M.R. Piedmonte Stroke following acute myocardial infarction in diabetics *J Intern Med*, 231 (3) (1992), pp. 287-293
101. L.C.A. Rutten-Jacobs, H.S. Markus Study UKYLS vascular risk factor profiles differ between magnetic resonance imaging-defined subtypes of younger-onset lacunar stroke *Stroke*, 48 (9) (2017), pp. 2405-2411
102. D.S. Bell Treatment of diabetic hypertension *Diabetes Obes Metab*, 11 (5) (2009), pp. 433-444
103. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):703-713.
104. A. Kagan, J.S. Popper, G.G. Rhoads Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The honolulu heart study *Stroke*, 11 (1) (1980), pp. 14-21
105. C.E. Dale, G. Fatemifar, T.M. Palmer, et al. Causal Associations of Adiposity and Body Fat Distribution With Coronary Heart Disease, Stroke Subtypes, and Type 2 Diabetes Mellitus: A Mendelian Randomization Analysis *Circulation*, 135 (24) (2017), pp. 2373-2388
106. Y. Shen, L. Shi, E. Nauman, et al. Inverse association between HDL (high-density lipoprotein) cholesterol and stroke risk among patients with type 2 diabetes mellitus *Stroke*, 50 (2) (2019), pp. 291-297.
107. D.S. Bell Stroke in the diabetic patient *Diabetes Care*, 17 (3) (1994), pp. 213-219

108. E. Sugawara, Y. Kudo, K. Johkura Hypoglycemic hemiplegia Brain Nerve, 69 (2) (2017), pp. 101-110
109. A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzen, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes N Engl J Med, 379 (7) (2018), pp. 633-644
110. G.C. Hu, S.F. Hsieh, Y.M. Chen, Y.N. Hu, C.L. Kang, K.L. Chien The prognostic roles of initial glucose level and functional outcomes in patients with ischemic stroke: difference between diabetic and nondiabetic patients Disabil Rehabil, 34 (1) (2012), pp. 34-39
111. A. Pandolfi, A. Giaccari, C. Cilli, et al. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat Acta Diabetol, 38 (2) (2001), pp. 71-76
112. E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P. Adams Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke, 44 (3) (2013), pp. 870-947
113. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. Lancet 2012;379(9834):2352-2363. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60768-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60768-5).
114. Berge E, Whiteley W, Audebert H et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. Eur Stroke J 2021;6(1):I-LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>.
115. Bahadar GA, Shah ZA. Intracerebral hemorrhage and diabetes mellitus: blood-brain barrier disruption, pathophysiology and cognitive impairments. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2021;20(4):312-326. <https://doi.org/10.2174/1871527320666210223145112>.
116. Qureshi AI, Huang W, Lobanova I et al. Effect of moderate and severe persistent hyperglycemia on outcomes in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke 2022;53(4):1226-1234. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034928>.
117. W.J. Powers, A.A. Rabinstein, T. Ackerson, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association Stroke, 49 (3) (2018), pp. e46-e110
118. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2012;16(5):R203. <https://doi.org/10.1186/cc11812>.
119. Sacco S, Foschi M, Ornello R, De Santis F, Pofi R, Romoli M. Prevention and treatment of ischaemic and haemorrhagic stroke in people with diabetes mellitus: a focus on glucose control and comorbidities. Diabetologia 2024; 67:1192-1205 <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06146-z>.
120. H. Ogawa, M. Nakayama, T. Morimoto, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial JAMA, 300 (18) (2008), pp. 2134-2141
121. Group ASC, L. Bowman, M. Mafham, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus N Engl J Med, 379 (16) (2018), pp. 1529-1539

122. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38(3):865-873. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000257974.06317.49>.
123. J.S. Floyd, K.L. Wiggins, M. Christiansen, et al. Case-control study of oral glucose-lowering drugs in combination with long-acting insulin and the risks of incident myocardial infarction and incident stroke *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 25 (2) (2016), pp. 151-160
124. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;374(14):1321-1331.
125. Teo ZL, Tam Y-C, Yu M, et al. Global Prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045. Systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2021;128(11):1580-91
126. International Council of Ophthalmology, Guidelines for Diabetic Eye Care. ICO January 2017
127. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care. Standards of Care in Diabetes 2025. *Diabetes Care* 2025; 48(Suppl. 1): S252-65
128. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1084-91
129. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56: 457-66
130. Perais J, Agarwal R, Evans JR, Loveman E, Colquitt JL, Owens D, Hogg RE, Lawrenson JG, Takwoingi Y, Lois N. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Syst Rev* 2023; Issue2. Art No.: CD013775
131. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS Report Number 8. *Ophthalmology* 1991; 98(5 Suppl) 757-65
132. Ntentakis DP, Correa VSMC, Ntentaki AM, Delavoglia E, Narimatsu T, Efstathiou NE, Vavvas DG. Effects of newer-generation anti-diabetics on diabetic retinopathy: a critical review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2024;262(3):717-52
133. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995;44:968-83
134. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12
135. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, Hayward RA,

- Craven T, Coleman RL, Chalmers J, the Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:431-7
136. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: a review. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21:454-66
137. Akil H, Burgess J, Nevitt S, Harding SP, Alam U, Burgess P. Early worsening of retinopathy in type 1 and type 2 diabetes after rapid improvement in glycaemic control: a systematic review. *Diabetes Ther* 2022; 13:1-23
138. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-86
139. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. Data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008;31(11):2198-202
140. Chen B, Shen C, Sun B. Current landscape and comprehensive management of glycemic variability in diabetic retinopathy. *J Transl Med* 2024;22:700. doi: 10.1186/s12967-024-05516-w
141. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13
142. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20
143. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM, UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2024; 122(11):1631-40
144. Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao S-H, Zhao W-J, Yan S-L, Wang Y-G. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(4): 263-74
145. Diabetic retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 383-96
146. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology* 1981; 88:583-600
147. Zhao X-Y, Xia S, Chen Y-X. Antivascular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Ophthalmol* 2018; 102(8):1077-85
148. Cheema AA, Cheema HR. Diabetic macular edema management: a review of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapies. *Cureus* 2024; 16(1):e52676

149. Wang Z, Zhang N, Lin P, Xing Y, Yang N. Recent advances in the treatment and delivery system of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol* 2024;15:1347864
150. Mansour SE, Browning DJ, Wong K, Flynn Jr HV, Bhavsar AR. The evolving treatment of diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology* 2020; 14:643-78
151. Web Annex A. World Health Organization Model List of Essential Medicines-23rd List 2023. In: The selection and use of essential medicines: 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the selection and use of essential medicines, 24-28 April 2023. Geneva: World Health Organization 202
152. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): further expansion of this clinical entity? *Liver* 1999;19:263-264.
153. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;79:1542-1556.
154. Riazi, K.; Azhari, H.; Charette, J.H.; Underwood, FE.; King, J.A.; Afshar, E.E.; Swain, M.G.; Congly, S.E.; Kaplan, G.G.; Shaheen, A-A. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022, 7, 851-861.
155. Ciardullo, S.; Carbone, M.; Invernizzi, P.; Perseghin, G. Impact of the new definition of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease on detection of significant liver fibrosis in US adolescents. *Hepatol. Commun.* 2022, 6, 2070-2078.
156. Younossi, Z.M.; Golabi, P.; de Avila, L.; Paik, J.M.; Srishord, M.; Fukui, N.; Qiu, Y.; Burns, L.; Afendy, A.; Nader, F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2019, 71, 793-801.
157. Lomonaco, R.; Leiva, E.G.; Bril, F.; Shrestha, S.; Mansour, L.; Budd, J.; Romero, J.P.; Schmidt, S.; Chang, K-L.; Samraj, G.; et al. Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. *Diabetes Care* 2021, 44, 399-406.
158. Abdelhameed F, Kite1 C, Lagojda1 L, Dallaway A, Chatha KK, Chaggar SS, Dalamaga M, Kassi E, Kyrou1 I, Randeval HS. Non-invasive Scores and Serum Biomarkers for Fatty Liver in the Era of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Comprehensive Review From NAFLD to MAFLD and MASLD. *Current Obesity Reports* (2024) 13:510-531
159. Israelsen M, Francque S, Tsochatzis EA, Krag A. Steatotic liver disease. *Lancet* 2024; 404: 1761-78
160. Ciardullo S, Vergani M, Perseghin G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: Screening, Diagnosis, and Treatment. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 5597
161. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut.* 2016;65(8):1359-68.
162. Chan WK, Petta S, Noureddin M, Goh GBB, Wai-Sun VW. Diagnosis and non-invasive assessment of MASLD in type 2 diabetes and obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;59(Suppl. 1):S23-S40

163. Phisalprapa P, Supakankunti S, Charatcharoenwitthaya P, Apisarnthanarak P, Charoensak A, Washirasaksiri C, et al. Cost-effectiveness analysis of ultrasonography screening for nonalcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6585.
164. Noureddin M, Jones C, Alkhoury N, Gomez EV, Dieterich DT, Rinella ME, et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in persons with type 2 diabetes in the United States is cost-effective: a comprehensive cost-utility analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(5):1985-1987 e1984.
165. Choo BP, Goh GBB, Chia SY, Oh HC, Tan NC, Tan JYL, et al. Non-alcoholic fatty liver disease screening in type 2 diabetes mellitus: a cost-effectiveness and price threshold analysis. *Ann Acad Med Singapore*. 2022;51(11):686-94.
166. Yin, C.; Li, Z.; Xiang, Y.; Peng, H.; Yang, P.; Yuan, S.; Zhang, X.; Wu, Y.; Huang, M.; Li, J. Effect of Intermittent Fasting on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Nutr.* 2021, 8, 709683
167. Houttu, V.; Csader, S.; Nieuwdorp, M.; Holleboom, A.G.; Schwab, U. Dietary Interventions in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Nutr.* 2021, 8, 716783.
168. Haigh, L.; Kirk, C.; El Gendy, K.; Gallacher, J.; Errington, L.; Mathers, J.C.; Anstee, Q.M. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2022, 41, 1913-1931.
169. Cho, Y.; Hong, N.; Kim, K.W.; Cho, S.J.; Lee, M.; Lee, Y.H.; Lee, Y.H.; Kang, E.S.; Cha, B.S.; Lee, B.W. The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 1645.
170. Harris, L.; Hamilton, S.; Azevedo, L.B.; Olajide, J.; De Brún, C.; Waller, G.; Whittaker, V.; Sharp, T.; Lean, M.; Hankey, C.; et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: A systematic review and meta-analysis. *JBI Database Syst. Rev. Implement. Rep.* 2018, 16, 507-547.
171. Berzigotti, A.; Tsochatzis, E.; Boursier, J.; Castera, L.; Cazzagon, N.; Friedrich-Rust, M.; Petta, S.; Thiele, M. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis—2021 update. *J. Hepatol.* 2021, 75, 659-689.
172. Rinella, M.E.; Neuschwander-Tetri, B.A.; Siddiqui, M.S.; Abdelmalek, M.F.; Caldwell, S.; Barb, D.; Kleiner, D.E.; Loomba, R. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023, 77, 1797-1835.
173. Hernaez, R.; Lazo, M.; Bonekamp, S.; Kamel, I.; Brancati, F.L.; Guallar, E.; Clark, J.M. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* 2011, 54, 1082-1090.
174. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. *Cell Metab* 2016;23:591-601.
175. Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcomer BR, Frisard MI, Anton S, et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, beta-cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care* 2006;29:1337-44. <https://doi.org/10.2337/dc05-2565>.

176. Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2156-63.
177. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78. e5; quiz e14-5
178. Shah K, Stuffelebam A, Hilton TN, Sinacore DR, Klein S, Villareal DT. Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:2162-8.
179. Huttasch M, Roden M, Kahl S. Obesity and MASLD: Is weight loss the (only) key to treat metabolic liver disease? *Metabolism* 157 (2024) 155937
180. Ashtary-Larky D, Bagheri R, Abbasnezhad A, Tinsley GM, Alipour M, Wong A. Effects of gradual weight loss v. rapid weight loss on body composition and RMR: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2020;124:1121-32
181. Eslam, M.; Sarin, S.K.; Wong, W.-S.; Fan, J.-G.; Kawaguchi, T.; Ahn, S.H.; Zheng, M.-H.; Shiha, G.; Yilmaz, Y.; Gani, R.; et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol. Int.* 2020, 14, 889-919.
182. Cusi, K.; Isaacs, S.; Barb, D.; Basu, R.; Caprio, S.; Garvey, W.T.; Kashyap, S.; Mechanick, J.I.; Mouzaki, M.; Nadolsky, K. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: Co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr. Pract.* 2022, 28, 528-562
183. El Sayed, N.A.; Aleppo, G.; Aroda, V.R.; Bannuru, R.R.; Brown, F.M.; Bruemmer, D.; Collins, B.S.; Cusi, K.; Hilliard, M.E.; Isaacs, D.; et al. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023, 46 (Suppl. S1), S49-S67.
184. Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2023:e3648.
185. Netten JJ, Raspovic A., Lavery L.A., Monteiro-Soares M., Rasmussen A., Sacco I.C.N., S.A. Bus. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; 36(1): 3270. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3270>
186. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, Embil JM, Lavery LA, Alhasan M, Oz O, Uçkay I, Urbančič-Rovan V, Xu ZR, Peters EJJ. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024 Mar;40(3):e3687. doi: 10.1002/dmrr.3687. Epub 2023 Oct 1
187. Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russell DA, Srisawasdi G, Boyko EJ, Mills JL, Jeffcoate W, Game F. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2024 Mar;40(3):e3648. doi: 10.1002/dmrr.3648. Epub 2023 May 14. PMID: 37179483.

188. Lipsky, B. A., Aragón-Sánchez, J., Diggle, M., Embil, J., Kono, S., Lavery, L., & Urbancic-Rovan, V. (2015). IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 32 (Suppl 1). <https://doi.org/10.1002/dmrr.2699>
189. Phyto, N. H., Kavarthapu, V., & Edmonds, M. (2019). The orthopaedic contribution to modern diabetic foot care. *The Diabetic Foot Journal*, 22(2), 12-16.
190. Kılıçoğlu, Ö. İ., Demirel, M., & Aktaş, Ş. (2018). New trends in the orthopaedic management of diabetic foot. *EFORT Open Reviews*, 3(May), 269-277. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170073>
191. Shin, L., & Burns, P.R. (n.d). Surgical management of neuropathic arthropathy (Charcot foot). UpToDate. Retrieved January 27, 2025
192. Roberts RHR, Davies-Jones GR, Brock J, Satheesh V, Robertson GA. Surgical management of the diabetic foot: The current evidence. *World J Orthop*. 2024 May 18;15(5):404-417. doi: 10.5312/wjov.15.i5.404. PMID: 38835689; PMCID: PMC11145970.
193. Frykberg, R. G., et al. (2010). Surgical off-loading of the diabetic foot. *Journal of Vascular Surgery*, 52(3), 445-585
194. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers: A Review. *JAMA*. 2023 Jul 3;330(1):62-75. doi: 10.1001/jama.2023.10578. PMID: 37395769; PMCID: PMC10723802.
195. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, Driver VR, Frykberg R, Carman TL, Marston W, Mills JL Sr, Murad MH. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg*. 2016 Feb;63(2 Suppl):3S-21S. doi: 10.1016/j.jvs.2015.10.003. PMID: 26804367
196. Stoberock K, Kaschwich M, Nicolay SS, et al. The interrelationship between diabetes mellitus and peripheral arterial disease. *Vasa*. 2021;50(5):323-330.
197. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18-25.
198. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, et al. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(6):1288-1293.
199. Hao D, Hu C, Zhang T, et al. Contribution of infection and peripheral artery disease to severity of diabetic foot ulcers in Chinese patients. *Int J Clin Pract*. 2014; 68(9):1161-1164.
200. 192. Fitridge R, Chuter V, Mills J, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes mellitus and a foot ulcer. *J Vasc Surg*. 2023 Nov;78(5):1101-1131.
201. Chuter VH, Schaper N, Mills J, et al. A systematic review of the prognostic capacity of lower limb vascular bedside investigations for diabetes-related foot disease outcomes. *Diabetes Metab Res Rev* 2024 Mar;40(3):e3701.
202. Nicolaas CS, Jaap JN, Jan A, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). *Metab Res Rev* 2024 Mar;40(3):e3657

203. Georgakarakos E, Papanas N, Papadaki E, et al. Endovascular treatment of critical ischemia in the diabetic foot: new thresholds, new anatomies. *Angiology* 2013;64(8):583-591
204. Suzuki K, Iida O, Yamauchi Y, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Critical Limb Ischemia With Below the Knee Disease: Japan Below-the-Knee Artery Treatment Subanalysis. *Angiology* 2020 May;71(5):444-451
205. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020, 36, e3279.
206. Paraskevas KI, Baker DM, Pompella A, et al. Does diabetes mellitus play a role in restenosis and patency rates following lower extremity peripheral arterial revascularisation? A critical overview. *Ann. Vasc. Surg.* 2008, 22, 81-91.
207. American Diabetes Association Professional Practice Committee. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care.* 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S252-S265
208. Frykberg RG, Franks PJ, Edmonds M, et al.; TWO2 Study Group. A multinational, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of cyclical topical wound oxygen (TWO2) therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: the TWO2 study. *Diabetes Care* 2020;43:616-624
209. Boulton AJM, Armstrong DG, Lo€ndahl M, et al. New Evidence-Based Therapies for Complex Diabetic Foot Wounds. Arlington, VA, American Diabetes Association, 2022
210. Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A, et al. Efficacy of topical wound oxygen therapy in healing chronic diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2023;12:177-186
211. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008;31:631-636
212. Sethi A, Khambhayta Y, Vas P. Topical oxygen therapy for healing diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *Health Sci Rev* 2022;3:100028
213. Santema KTB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJW, et al.; DAMO2CLES Study Group. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower-extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMO2CLES multicenter randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41:112-119
214. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu ve TBD Genel Sağlık Ağız-Diş Sağlığı İř Birliği Geliştirme Komisyonu. Diyabet Diş hekimii Klinik Rehberi 2015. İstanbul. Pasifik Reklam
215. Kocher T, K€nig J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol* 2000. 2018; 78: 59-97
216. Kaya şimşek O, Koyuncuoėlu CZ. Diabetes mellitus ve periodontal hastalıklar. Işık AG, edit€r. Sistemik Durum ve Periodontal Hastalık İlişkileri. T€rkiye Klinikleri; 2024. p.27-33.

217. Martin ET, Kaye KS, Knott C et al. Diabetes and risk of surgical site infection: a systematic review and metaanalysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37: 88e99
218. Carina P, Himes, MD; Ravindra Ganesh MBBS, MD; Elizabeth C. Wight, et al. Perioperative Evaluation and Management of Endocrine Disorders. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(12):2760-2774
219. Van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, et al. Effect of A1C and glucose on postoperative mortality in noncardiac and cardiac surgeries. *Diabetes Care*. 2018;41(4):782-788.
220. Shohat N, Tarabichi M, Tischler EH, et al. Serum fructosamine: a simple and inexpensive test for assessing preoperative glycemic control. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(22): 1900-1907.
221. Davis GM, Spanakis EK, Migdal AL, et al. Accuracy of Dexcom G6 Continuous Glucose Monitoring in Non-Critically Ill Hospitalized Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2021
222. Schierenbeck F, Franco-Cereceda A, Liska J. Accuracy of 2 Different Continuous Glucose Monitoring Systems in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Jan;11(1):108-116.
223. Perez-Guzman MC, Duggan E, Gibanica S, et al. Continuous Glucose Monitoring in the Operating Room and Cardiac Intensive Care Unit. *Diabetes Care*. 2021 Mar;44(3):e50-e52)
224. Sreedharan R, Abdelmalak B. Diabetes Mellitus: Preoperative Concerns and Evaluation. *Anesthesiol Clin*. 2018 Dec;36(4):581-597)
225. American Society of Anesthesiologists Consensus-Based Guidance on Preoperative Management of Patients (Adults and Children) on Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists. American Society of Anesthesiologists. June 29, 2023.
226. Ayman G, Dhataria K, Dhese J et al. guideline for Perioperative Care for People with Diabetes Mellitus Undergoing Elective and Emergency Surgery. Centre for Perioperative Care; 2021.
227. Alexandra Chirila, Mary E Nguyen, Jill Tinmouth, et al. Preparing for Colonoscopy in People with Diabetes: A Review with Suggestions for Clinical Practice *J Can Assoc Gastroenterol*. 2022 Dec 30;6(1):26-36. doi: 10.1093/jcag/gwac035
228. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
229. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, et al. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1743.
230. Harril WC, Stewart MG, Lee AG, Cernoch P. Chronic rhinocerebral mucormycosis. *Laryngoscope* 1996; 106:1292.
231. de Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis* 2002; 2:1.

232. Hodgson KA, Morris JL, Feterl ML, et al. Altered macrophage function is associated with severe *Burkholderia pseudomallei* infection in a murine model of type 2 diabetes. *Microbes Infect* 2011; 13:1177.
233. Ozer A, Altuntas CZ, Izgi K, et al. Advanced glycation end products facilitate bacterial adherence in urinary tract infection in diabetic mice. *Pathog Dis* 2015; 73.
234. Bergenstal RM, et al. Automated insulin delivery systems: State of the art and future prospects. *Diabetes Technol Ther*. 2024.
235. Phillip M, et al. Diabetes and technology: Innovations and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023.
236. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42(8):1593-1603
237. Ward C, Odorico JS, Rickels MR, et al. International Survey of Clinical Monitoring Practices in Pancreas and Islet Transplantation. *Transplantation* 2022; 106:1647.
238. Isenberg JS, Kandeel F. Can Islet Transplantation Possibly Reduce Mortality in Type 1 Diabetes. *Cell Transplant*. 2025 Jan-Dec;34:9636897241312801. doi: 10.1177/09636897241312801
239. Abou Zaki, R., El-Osta, A. Advancing type 1 diabetes therapy: autologous islet transplant breakthrough. *Sig Transduct Target Ther* 9, 366 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02090-x>
240. Shapiro, A. M. J., & Pokrywczynska, M. (2020). Clinical results after pancreatic islet transplantation. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(12), 643-655.
241. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2024, Volume 12, Issue 11, 775, doi: 10.1016/S2213-8587(24)00314-0
242. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S61–S88. <https://doi.org/10.2337/dc26-S004>
243. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S216–S245. <https://doi.org/10.2337/dc26-S010>
244. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S246–S260. <https://doi.org/10.2337/dc26-S011>
245. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*; 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* 1 January 2026; 49 (Supplement_1): S261–S276. <https://doi.org/10.2337/dc26-S012>
246. Umezaki Y, Yamashita A, Nishimura F, Naito T. The role of periodontal treatment on the reduction of hemoglobinA1c, comparing with existing medication therapy:

- a systematic review and meta-analysis. *Front Clin Diabetes Healthc*, 2025 Feb 25;6:1541145. doi: 10.3389/fcdhc.2025.1541145
247. Chee HK , Tan SH , Tjakkes GH , M de Waal YC , Vissink A , Seneviratne CJ. Long-Term Effect of Periodontal Therapy on HbA1c Changes in Type 2 Diabetes. *J Dent Res* 2026 Jan;105(1):67-76. doi: 10.1177/00220345251357875. Epub 2025 Aug 16.
248. Borgnakke WS. Current scientific evidence for why periodontitis should be included in diabetes management. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2024 Jan 11;4:1257087. doi: 10.3389/fcdhc.2023.1257087.
249. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 2025;48(Supplement_1):S321–S334. <https://doi.org/10.2337/dc25-S016>



TÜRKİYE **DIYABET** VAKFI



TÜRKİYE DİYABET AKADEMİSİ YAYINLARI