

# TÜRK DİYABET YILLIĞI 2017-2018

Year Book of  
Turkish Diabetology  
2017-2018



TÜRKİYE DİYABET VAKFI

Türkiye Diyabet Vakfı ve Türk Diyabet Cemiyeti  
tarafından hazırlanmıştır



TÜRK DİYABET CEMİYETİ



TÜRK DİYABET

YILLIĞI

2017-2018

TÜRK DİYABET YILLIĞI  
2017-2018  
(*Year Book of Turkish Diabetology*)

YAYIN YÖNETİM KURULU  
(*Executive Editorial Board*)  
*Prof. Dr. Hasan İLKOVA*  
*Prof. Dr. M. Temel YILMAZ*

BİLİMSEL YAYIN KURULU  
(*Scientific Editorial Board*)  
*Prof. Dr. Miyase BAYRAKTAR*  
*Prof. Dr. Nevin DiİNÇÇAĞ*  
*Prof. Dr. M. Kemal BALCI*  
*Prof. Dr. Zeynep OŞAR SIVA*  
*Prof. Dr. Tamer TETİKER*  
*Prof. Dr. Ahmet KAYA*

YAYIN YÖNETİCİLERİ  
(*Executive Managing Editors*)  
*Prof. Neslihan Başçıl TÜTÜNCÜ*  
*Prof. İbrahim ŞAHİN*  
*Prof. Dr. Rifat EMRAL*  
*Doç. Dr. Ayşe KUBAT ÜZÜM*

# İÇİNDEKİLER

|   |    |
|---|----|
| Diyabet ve Magazin<br><i>Prof. Dr. Adnan GÖKÇEL</i>   | 9  |
| Yeni Teknolojili Çok Kısa, Çok Hızlı, Smart İnsülinler ve Klinik Kullanımı<br><i>Prof. Dr. Ahmet ÇORAKCI</i>                            | 11 |
| Diyabet Sürecinde Beta Hücre Kitlesinin Beta veya Beta-Hücresi Olmayan Kaynaklarla Artırılması<br><i>Prof. Dr. Ahmet KAYA</i>           | 21 |
| Diyabet Tedavisine Yönelik Transplantasyon Çalışmaları<br><i>Ali Osman GÜROL</i>  | 27 |
| İnsülin Biyobenzerleri<br><i>Prof. Dr. Alper B. İSKİT</i>   | 31 |
| Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus'ta Kemik Metabolizması Değişiklikleri<br><i>Uzm. Dr. Süleyman Nahit ŞENDUR, Prof. Dr. Alper GÜRLEK</i> | 33 |
| Metforminin Antikanserijen Etkileri<br><i>Dr. Aslı NAR</i>  | 37 |
| Podolog Gözüyle Diyabetik Ayak<br><i>Yrd. Doç. Dr. Ayfer PEKER</i>  | 43 |
| Statin Dışı İlaçlarla Son Durum: -PCSK9 İnhibitörleri<br><i>Prof. Dr. Aysen AKALIN</i>  | 47 |
| Kronik Böbrek Yetmezliğinde Diyabet Tedavisi<br><i>Prof. Dr. Ayşe Çıkım SERTKAYA</i>  | 51 |
| Diyabetik Yağlı Karaciğer Hastalığının Yönetimi<br><i>Prof. Dr. Belgin EFE</i>  | 57 |
| DPP4 İnhibitörleri<br><i>Prof. Dr. Berrin Çarmıklı DEMİRBAŞ</i>   | 65 |
| Yazılı ve Görsel Medyada Diyabet ve Beslenme<br><i>Yrd. Doç. Dr. Birsen DEMİREL</i>   | 71 |
| İnsülin ve İnsülin Tedavi Protokolleri<br><i>Prof. Dr. Canan ERSOY</i>  | 75 |
| Sağlıklı Gebelikte Glukoz Metabolizması<br><i>Prof. Dr. Canan ERSOY</i>   | 79 |
| Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalık<br><i>Doç. Dr. Cavit ÇULHA</i>  | 83 |
| Metabolik Cerrahi Gerekli mi? Cerrahi Teknik Seçimi ve Erken Dönem Komplikasyonlar<br><i>Prof. Dr. Cüneyt KAYAALP</i>                   | 91 |
| Diyabetik Yağlı Karaciğer ile Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Farklı mıdır?<br><i>Doç. Dr. Didem ÖZDEMİR</i>                       | 93 |

|  |     |
|--|-----|
| Genitoüriner Otonom Nöropati<br><i>Prof. Dr. M. Nur KEBAPÇI</i>  | 103 |
| Diabetik Periferik Nöropati; Çevresel ve Genetik Faktörlerin Etkisi<br><i>Dr. Emre BOZKIRLI</i>                                    | 107 |
| İncretin Mimetikler<br><i>Prof. Dr. Engin GÜNEY</i>  | 111 |
| Oral Antidiyabetik ve Kemik<br><i>Uzm. Dr. İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL, Prof. Dr. Erman ÇAKAL</i>  | 117 |
| Diyabette Kullanılan Bitkisel Desteklerin Etkinliği ve Güvenilirliği<br><i>Uzm. Dyt. Ezgi BELLİKÇİ KOYU</i>                        | 123 |
| Makronutrientlerin Önemi<br><i>Doç. Dr. Faruk KUTLUTÜRK</i>  | 135 |
| Remnant Kolesterol Düşürülmeli mi?<br><i>Dr. G. Gonca ÖRÜK</i>   | 141 |
| Son Dönem Böbrek Yetmezliğinde Diyabet Tedavisi; Güncel Bilgiler<br><i>Doç. Dr. Gonca TAMER</i>                                    | 145 |
| Bariyatrik Cerrahi Öncesi Beta Hücre Fonksiyonları Diyabetik Remisyonu Öngörebilir mi?<br><i>Prof. Dr. Güzin Fidan YAYLALI</i>     | 151 |
| Çoklu Doz İnsülin Uygulamasından İnsülin Pompasına Geçiş Kriterleri<br><i>Uzm. Dr. İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL, Prof. Dr. Erman ÇAKAL</i>  | 153 |
| Gestasyonel Diyabet Tedavisinde Güncel<br><i>Doç. Dr. Hasan AYDIN</i>  | 167 |
| Postprandial Glukoz Kontrolünde Yağ, Protein ve Glisemik İndeksin Etkisi<br><i>Uz. Dyt. Hidayet AĞÖREN</i>                         | 171 |
| Sürekli Glukoz Monitarizasyon Sistemi ile Uyumlu SCII İnsülin Pompa Çalışma Prensipleri<br><i>Uzm. Dr. Hülya HACIŞAHİNOĞULLARI</i> | 175 |
| Pre-Probiyotikler ve Diyabet<br><i>Yrd. Doç. Dr. Hülya KAMARLI ALTUN</i>   | 181 |
| Metformin: Etkinlik ve Güvenlik<br><i>Doç. Dr. Çiğdem ÖZKAN, Prof. Dr. İlhan YETKİN</i>  | 191 |
| Diyabet ile Yaşlanma; Yaşlanma ve Hipoglisemi Cevabı<br><i>Dr. Kamile GÜL</i>  | 193 |
| İntermittan Hipoksi ve Yağ Dokusu İnflamasyonu<br><i>Prof. Dr. Kevser ONBAŞI</i>   | 199 |
| Diyabetik Retinopati ve Lipidler<br><i>Dr. M. Eda ERTÖRER</i>  | 201 |
| Retinopati Patogenezinde Son Durum<br><i>Doç. Dr. Mine ADAŞ</i>  | 205 |

|  |     |
|--|-----|
| Kronik Karaciğer Hastalığında Diyabet tedavisi<br><i>Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU</i>  | 211 |
| Diyabet, Enfeksiyon ve Aşılama<br><i>Prof. Dr. Mustafa CESUR</i>   | 215 |
| Karsonhidrat Sayımı Yöntemi Kime? Neden? Ne Zaman?<br><i>Uzm. Dyt. Neslihan KOYUNOĞLU BİNGÖL</i>   | 233 |
| Fizyolojik ve Patolojik İnsülin Direnci Nasıl Ayrılır?<br><i>Prof. Dr. Nilgün Güvener DEMIRAĞ</i>  | 241 |
| İnsülin Direnci ve Prediyabetin Yönetimi<br><i>Doç. Dr. Okan BAKINER</i>   | 243 |
| Sulfonylüre ve Glinidler<br><i>Doç. Dr. Oya TOPALOĞLU</i>  | 247 |
| Diyabet ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Beslenme<br><i>Yrd. Doç. Dr. Perim F. TÜRKER</i>  | 251 |
| Gerçek Zamanlı (Real Time) Glukoz Monitarizasyon Sistemleri ve İşleyiş Mekanizması<br><i>Uzm. Dr. Ramazan ÇAKMAK</i>   | 257 |
| Endoskopik Duodenal Mukozal “Resurfacing” ve Endoskopik Bariatrik Tedaviler<br><i>Doç. Dr. Ramazan GEN</i>   | 261 |
| Transplantasyon Hastalarında Diyabet Yönetimi<br><i>Prof. Dr. Ramazan SARI</i>   | 265 |
| Yapay Pankreas Doktorun Yerini Alabilir mi?<br><i>Prof. Dr. Ramis ÇOLAK</i>  | 269 |
| İleri Yaşta Oral Antidiyabetik Ajanların Güvenliği: Güncel Veriler<br><i>Prof. Dr. Rifat EMRAL</i>   | 277 |
| Hasarlı Böbrekte Dislipidemi Tedavisi<br><i>Prof. Dr. Rüştü SERTER</i>   | 281 |
| Tip 1 Diyabetin Önlenmesinde Yapılanlar ve Beklentiler<br><i>Prof. Dr. Riveyde BUNDAK</i>  | 285 |
| Tasarımdan Beta Hücre Rejenerasyonuna İnsülin Gen Nakli<br><i>Yunus Emre EKŞİ, Hale M. TAŞYÜREK, Ahter D. ŞANLIOĞLU, Hasan Ali ALTUNBAŞ,<br/>Mustafa Kemal BALCI, ve Salih ŞANLIOĞLU</i> | 289 |
| İntraperitoneal Kablosuz Pompalar ve Çift Hormon Salınımlı Pompalar<br>Tedaviyi Nasıl Etkileyecek?<br><i>Uzm. Dr. Seher TANRIKULU</i>  | 305 |
| Diyabetli Kadınlarda Cinsel İşlev Bozukluğu<br><i>Yrd. Doç. Dr. Selda ÇELİK</i>  | 311 |
| Serbest Yağ Asitlerinin Diyabetik Nefropatideki Rolü: Lipotoksisite veya “Yağlı Böbrek”<br><i>Doç. Dr. Sibel Ertek YALÇIN</i>  | 317 |

|   |     |
|---|-----|
| Tip 1 Diyabet Genetiği ve Risk Altındakiler<br><i>Prof. Dr. Sibel TULGAR KINIK</i>                    | 323 |
| Diyabet Tedavisinde Yeni Teknolojiler - Pompalar<br><i>Doç. Dr. Soner CANDER</i>                      | 329 |
| Glikasyon ve İleri Glikasyon Ürünlerinin Kardiyometabolik Etkileri<br><i>Doç. Dr. Süleyman İPEKÇİ</i> | 333 |
| Diyabette Ara Öğünün Önemi<br><i>Dr. Umut MOUSA</i>   | 339 |
| Yaşlanma ile İlişkili Hastalıklar ve İnsülin İlişkisi<br><i>Prof. Dr. Zeliha Fulden SARAÇ</i>         | 345 |
| Diyabetik Kardiyovasküler Otonom Nöropati<br><i>Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY</i>                         | 353 |
| Eski Dostlar ile Tecrübelerimiz ve Son Durum: Glitazonlar<br><i>Dr. Cüneyd ANIL</i>                   | 361 |



# ÖNSÖZ

Ulusal Diyabet Kongrelerin bu yıl 54.'sünü düzenliyoruz. Türk Diyabet Cemiyeti'nin 2000 yılına kadar düzenlediği kongreler 2000 yılından itibaren Türkiye Diyabet Vakfı'nın katılımı ve onun getirdiği sinerji ile hem kapsamı genişlemiş hem de bilimsel düzeyi artmış ve de ülke genelinde hekimler, diyetisyenler ve de diyabet hemşirelerinin eğitimlerinde ve bilgi paylaşımlarında çok önemli bir bilimsel arena haline gelmiştir. İlaç firmalarının bilimsel programa ve kongreye destekleri ise bunu güçlendirmiştir. Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı'nın bundan sonra amacı bu yıllığın yılda bir önceki kongrede tartışılan konuların yayınlandığı bir kitap olmanın yanı sıra daha sık aralıklarla yayınlanan bir dergi haline dönüştürmek ve diyabetoloji alanında ülkemizde önemli bir açığı kapatmak olacaktır.

Türk Diyabet Vakfı

Türkiye Diyabet Cemiyeti



## DİYABET VE MAGAZİN

Prof. Dr. Adnan GÖKÇEL

Okan Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Şeker hastalığı görülme sıklığı bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızla artıyor ve diyabet salgınının tam ortasındayız, 2015 yılında ülkemiz de dahil olmak üzere dünyada diyabetli insan sayısı 400 milyon üzerindedir. Türkiye’de 2002 yılında 20 yaş üstü nüfusun %7,2’si şeker hastası iken bu oran 2010 yılında %16,5’a çıkmıştır. Ayrıca nüfusumuzun yaklaşık dörtte birinde prediyabet yani bozulmuş açlık glikozu ve/veya bozulmuş glikoz toleransı mevcut, ve insanımızın yarısından fazlasında metabolik yönden zararlı olan santral obezite görülmekte. Çocukluk çağında şişmanlık ve şeker metabolizma bozukluğu oranları da hızla artmaktadır. Yakın döneme kadar hemen tamamen erişkinlere özgü bir hastalık olarak kabul edilen tip 2 diyabetin çocukluk çağındaki prevalansı, son on yılda özellikle batı toplumlarında olmak üzere belirgin bir artış göstermektedir. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri’nde klasik olarak tip 2 diyabet ve diğer seyrek görülen tipler diyabetli çocukların ancak %1-2’sini oluştururken, yakın dönemde tip 2 diyabet olgularının çocukluk çağında yeni tanı alan diyabet olguları arasında % 8-45 gibi yüksek oranlara ulaştığı bildirilmektedir. Buna paralel olarak Amerikalı adolesanlar arasında tip 2 diyabet insidansı, son 10 yılda 10 katın üstünde artış göstermiştir. Benzer şekilde, Japonya’da tip 2 diyabet insidansı 1980 ile 1995 arasında nerdeyse iki katına çıkmıştır.

Günümüzde çoğu insan bir mucize ilaç veya diyet arayıp durmaktadır, ama ne yazık ki hayatın gerçeğinde mucize olmadığı için çoğu arayış, birbirleri ile çelişen diyet ve diyabetten kurtulma kitapları ve haberlerin

boş vaatlerine aldanıp boşa çıkıyor. Birkaç hafta işe yarayan diyet veya yöntemleri deniyor ve sonra bırakıyorlar ya da hiç işe yaramayanları deniyorlar ve sınırları bozulmuş halde hala obez ve hiperlipidemik kalabiliyorlar. Diyetlerin ve mucize yöntemlerin hayal kırıklığına uğratmasına şaşırılmamalı. Sorunun en önemli kısmı herkes için doğru tek bir diyet ve yöntem olduğu düşüncesidir. Genlerimiz, aile ve çevremiz gibi birçok unsur nasıl, neden, neyi ne kadar yediğimizi ve yaşadığımızı etkiler. Bir başka önemli sorun herkesin bilir bilmez bir diyet ve yöntem uydurmasıdır. Hiçbir alt yapısı olmayan kişiler, ortaya sağlıklı yaşam koçu, diyet gurusu, diyabet uzmanı vs olarak çıkmaktadır. İlaçlar, beslenme veya fizyoloji hakkında bir şey bilmelerine gerek yoktur. Tek ihtiyaçları birkaç haftalık veya aylık bir kurs sonrası veya direkt olarak, bir fikir ve bu fikri pazarlayıp satacak yöntemlerinin olmasıdır. İnternet ve medya sayesinde çok rahat bir şekilde pazarlayabilecekleri kitleye ulaşabiliyorlar. Ortalık kısa zamanda hızla şeker metabolizmasını düzelten ve hatta diyabetten tamamen kurtaran birçok mucize diyet, yöntem ve doğal ilaç ile doludur.

Medyada sıkça şeker yüklemesi testi yapılmasının zararlı olduğu konusunda çeşitli yazılar ve konuşmalar görmekteyiz. Şeker yüklemesi testi, standart olması nedeni ile önerilmektedir. Açlık ve tokluk şeker ölçümü standart bir değer vermez, yediğimiz yiyecekteki karbonhidratın miktarı ve çeşidi ile toplam yediğimiz öğün içerisindeki oranı gibi faktörler ölçümü etkiler. Ayrıca ikinci saatte yapılan ölçüm tokluk ortalamasını verir ki, bizim açımızdan önemli olan unsur şekerin

en çok ne kadar yükselip düştüğü olduğu için maksimum ve minimum değerleri göremeyiz.

Gebelikte yapılan şeker yükleme testi ile gebelik diyabeti olup olmadığının tespiti özellikle fetüs açısından büyük önem arz eder. İyi takip edilmeyen kişilerde fetüste anomali ve düşük riski artar. Şeker yükleme testinde verilen şeker miktarı 2 kutu kolanın, meyve suyunun vs içerdiğinden daha düşüktür, ve o oranda alınan miktar hangi gebe kadında düşüğe neden olmaktadır acaba. Aksine tespit edilmemiş bir gebelik diyabetinde her

öğünde ortaya çıkan şeker yükselmesi kıyıya vuran bir dalga gibi devamlı olarak fetüse zarar vermektedir.

Son günlerde ne yazık ki sıkça tespit edilmemiş gebelik diyabetine bağlı olarak düşük riski ile karşılaşmakta olduğumuz için lütfen özellikle internet ve medyatik bilgilere çok fazla itibar etmeyiniz. Doktorunuz sizin kötülüğünüz değil, iyiliğiniz için uğraşmaktadır, eğer aksi düşüncede iseniz zaten doktorunuzu değiştirin lütfen. Böylece hem kendinize hem de doktorunuza zarar vermiş olursunuz.

## YENİ TEKNOLOJİLİ ÇOK KISA, ÇOK HIZLI, SMART İNSÜLINLER VE KLİNİK KULLANIMI

Prof. Dr. Ahmet ÇORAKCI

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrin ve Metabolizma BD

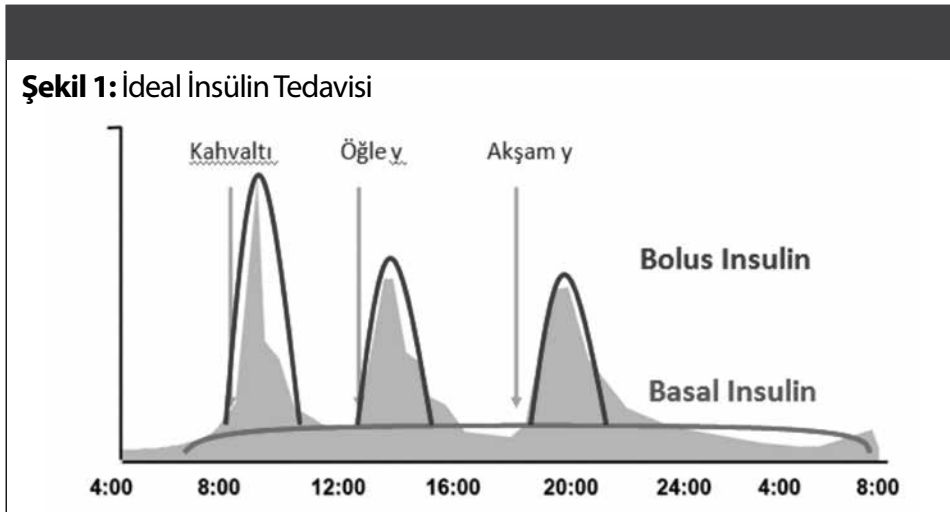
Teknolojilerde ilerlemelere paralel olarak gerek insülin molekülünde yapısal değişikliklerde gerekse insülin aparatların da ilerlemeler olduğunu görmekteyiz. Yeni insülin geliştirilmesinde esas amaç Diabetes mellituslu (DM) hastalarda fizyolojik insülin sekresyon paternini daha iyi taklit edebilmektir. Bu amaçla kısa etkili yeni insülinlerden beklentimiz diyabeti olmayan kişilerde olduğu gibi fizyolojik insülin sekresyonuna uygun olarak etkinin daha çabuk başlaması, daha yüksek pik etki ve post-absorptif evrede daha az hiperinsülinemidir. Şekil-1’de ideal insülin tedavisi görülmektedir.

Diyabetli hastalarda daha iyi glisemik kontrol nedeni ile geliştirilen analog kısa ve uzun etkili insülinlerle istenilen düzeyde etkinlik

sağlanamamıştır. Bu nedenle yeni insülin arayışları devam etmektedir.

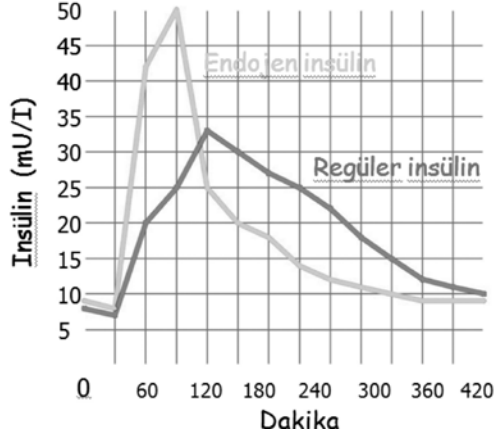
Şekil-2’de görüldüğü gibi konvansiyonel regüler insülin subkutan (sc.) yapıldığında fizyolojik insülin sekresyonuna göre etkisi geç başlamakta bu durumu aşabilmek için öğünlerden ortalama yarım saat önce insülinin yapılması önerilmektedir. Bu gecikme periodu analog hızlı etkili insülinlerde daha kısa olduğu için öğünlerle birlikte veya hemen önce sc. yapılması hastalar içinde bir kolaylık sağlamaktadır. Hızlı etkili analog insülinlerin etkilerinin daha çabuk başlamasına karşın yine de fizyolojik insülinin hızlı etkisi sağlanamamaktadır. Daha hızlı etki edecek çok hızlı etkili insülinlere gereksinim olduğu açıktır.

Şekil 1: İdeal İnsülin Tedavisi



**Şekil 2: Regüler İnsülinle İlgili Sorunlar**

- **Etkinin geç başlaması**  
- İnsülinin yemekten 30 dk önce alınmasını gerektirir.
- **Yeterince yüksek pik olmaması**  
- PP glisemi kontrolünde yetersiz kalır.
- **Etkinin uzun sürmesi**  
- Geç PP hipoglisemi eğilimi yaratır



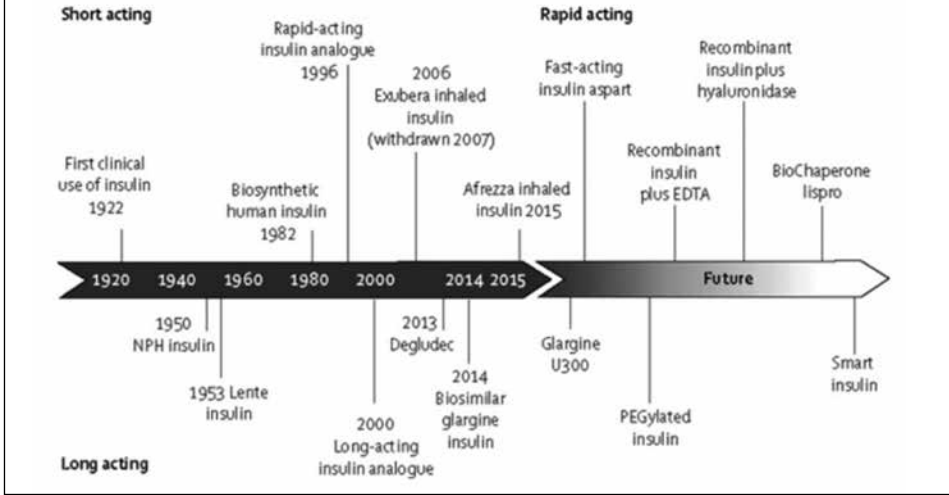
Diğer bir sorun da yine Şekil-2’de görüldüğü gibi yeterli pik etkinin oluşmamasıdır. Hızlı etkili analog insülinlerde daha fazla pik etki oluşmasına karşın yine de yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle post-prandiyal hiperglisemi yeterince karşılanmadığı için sıkı glisemik kontrolün sağlanamamasında nedenlerden birisini teşkil etmektedir.

Diğer bir önemli sorun da post-absorptif evrede etkinin uzun sürmesi nedeni ile hiperinsülinemidir. Hiperinsülinemi nedeni ile konvansiyonel kısa etkili insülinler hipoglisemiye neden olur. Hızlı etkili analogların etkisinin daha kısa sürmesi nedeni ile daha az hiperinsülinemi ve daha az hipoglisemi ile karşılaşmaktayız. Bu sorunun çözümü için de çok daha kısa etkili süreli insülinlere gereksinim olduğu aşikardır.

Yukarıda belirtilen 3 önemli faktör nedeni ile mevcut hızlı etkili analog insülinler veya konvansiyonel kısa etkili insülinlerle fizyolojik insülin sekresyon profili sağlanamamaktadır. Çok daha hızlı etki eden, daha fazla pik etki sağlayan ve de daha kısa etki süreli çok hızlı etkili insülinlere gereksinim olduğu açıktır.

Şekil-3’de görüldüğü gibi 1922 yılında insülinin keşfi ve insanlarda kullanılmaya başlanmasından sonra hem kısa etkili insülinlerde hem de uzun etkili bazal insülinlerde günümüze kadar bir çok gelişmeler yaşanmıştır. İnsülin moleküllerinde yapılan değişikliklerle daha uygun insülinler geliştirilirken sc. yol dışında nazal, inhaler ve transdermal yoldan verilebilen insülinler ortaya konmuştur. Diğer taraftan fizyolojik insülin paternini taklit edememenin en önemli nedenlerinden birisi de subkutan dokunun fizyolojik davranışını tam olarak bilemeyişimizden kaynaklandığını vurgulamak isterim. Tablo 1’de görüldüğü gibi subkutan dokudan insülin emilimi ve biyoyararlılığını etkileyen bir çok faktör vardır. Bu faktörlerden en önemlileri insülinin subkutan dokuda %20-50 oranında fizyolojik degradesyona uğraması ile aynı kişide ve farklı kişilerde izah edemediğimiz varyasyondur. Bunların temelinde de belirttiğim gibi subkutan dokunun fizyopatolojisi yatmaktadır.

İnsülin preparatları flakon içinde Zn ile stabilize halde solüsyonun Ph ve insülinin konsantrasyonuna bağlı olarak heksamer

**Şekil 3: İnsülinlerin Gelişimi**

yapısındadır. Subkütan dokuya verildiğinde emilebilmesi için dimer ve monomer yapılar dönüşmesi gerekir. Bu dönüşüm ne kadar hızlı olursa absorpsiyonda o kadar hızlı olmaktadır. Hızlı etkili insülin molekülerinde yapılan değişikliklerle (insülin lispro, aspart, glulisine) molekülleri hegzamer yapıda tutan kuvvet azaltılarak daha hızlı dimer ve monomer yapılar dönüşmesi sağlanmakta böylece daha hızlı emilmektedirler. İnsülin glulisin'de Zn bulunmamasıyla birlikte subkütan dokudaki emilim kinetiği diğer analoglara benzerdir.

Yukarıda da belirtildiği gibi daha hızlı etkili insülinlere ihtiyaç vardır. Bu sadece insülin molekülünde yapılacak değişikliklerle sağlanamaz. İnsülin verilme yolları da burada son derece etkilidir. Tablo 2'de çok hızlı (Ultrafast) etkili insülin geliştirme yolları görülmektedir.

Son yıllarda yukarı belirttiğim gibi fizyolojik eksiklikleri gidermek amacı ile değişik yöntemlerle hızlı etkili analog insülinlerden çok daha hızlı etki eden insülinler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu yöntemlerden en önemlilerden birisi hızlı etkili analog insülin

molekülü içerisine EDTA (ethylenediaminetetra-acetic acid) ve sitrik asid eklenmesidir. Eklenen bu maddeler insülin içindeki Zn'yi bağlayarak molekülün stabilitesini bozarak sc. dokuda hegzamer yapıların oluşumu önlenir ve hızlı monomer ve dimerlere ayrışmasını sağlayarak daha hızlı absorpsiyona yol açarlar (Şekil-4).

Şekil-5'de görüldüğü gibi 10 sağlıklı kişide öğlisemik klemp tekniği ile lispro insüline sitrat eklendiğinde hem konvansiyonel regüler insülinde 2 kat ve hem de analog lispro insülinde biraz daha hızlı absorbe olduğu görülmektedir. Yan etki olarak injeksiyon yerinde ağrı yaptığı saptanmıştır. Faz 3 çalışmaları devam etmektedir.

Başka bir çalışmada ise insülin molekülüne düşük miktarda recombinant human hyalurodinase (rHuPH20) eklendiğinde insülin moleküllerinin daha hızlı dağılımını ve ayrışmasını sağlayarak daha hızlı absorbe olduğu görülmüştür (Şekil-6).

Sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada rHuPH20 eklendiğinde analog lispro ve regüler insüline göre sc.dokudan % 50 oranında daha hızlı pik plazma insülin seviyesine

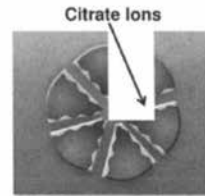
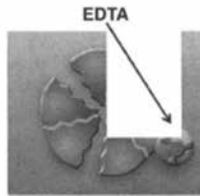
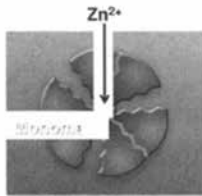
**Tablo 1:** İnsülin Emilimini ve Biyoyararlılığını Etkileyen Faktörler

| Insulin preparation  | Differences between injection sites   | Changes on the injection site  |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose</li> <li>• Physical status (soluble or suspension)</li> <li>• Concentration</li> <li>• Volume</li> <li>• Species</li> <li>• Shaking</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Injection site (intramuscular versus SC)</li> <li>• Injection depths</li> <li>• Anatomical region of injection</li> <li>• Lipodystrophy</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperature</li> <li>• Physical activity</li> <li>• Substances known to increase local blood flow</li> <li>• Massage</li> <li>• Hypoglycemia</li> <li>• Ketoacidosis</li> <li>• Smoking</li> <li>• Age</li> <li>• Metabolic control</li> <li>• Local degradation</li> </ul> |

**Şekil 4:** İnsüline EDRA ve Sitrat Eklenerek Emilimin Hızlandırılması

## VIAject

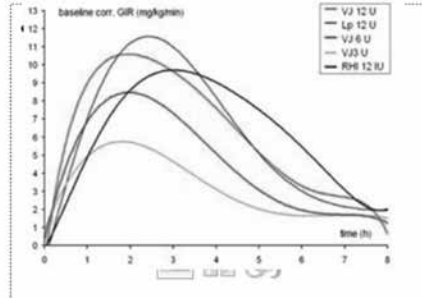
- EDTA ve sitrat eklenerek hexamer oluşumu önleniyor





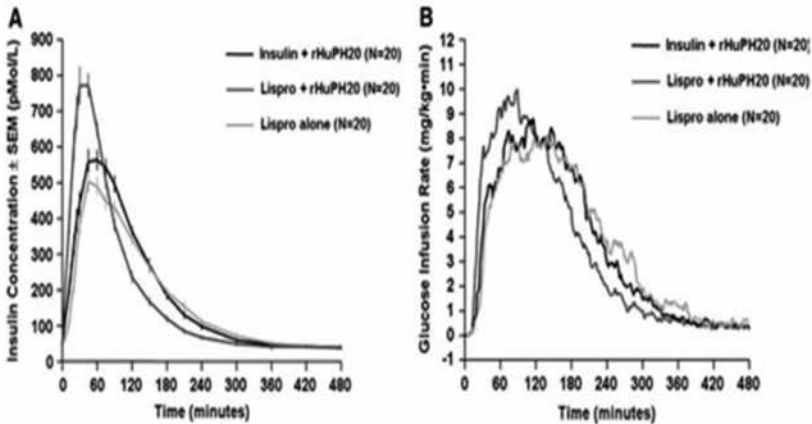
**Şekil 5:** Sitrat Eklenmiş Lispro İnsülinin Etkinliği**VIAject**

- 10 sağlıklı bireyde öglisemik klemp çalışması
- Daha hızlı etkili
- Etki süresi analoglarla aynı



eriştiği saptanmıştır. Tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde yapılan çalışmalarda da daha hızlı farmako-kinetik (PK) etkileri olduğu gösterilmiştir. Yine hyalurodinaz eklenenlerde daha düşük post-prandiyal hiperglisemi ve daha az hipoglisemi saptanırken aynı kişi-

de ve farklı kişilerde değişkenliklerin daha az olduğu vurgulanmıştır. Daha uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır. Çok hızlı etkili diğer bir insülin FiAsp'dır. Burada hızlı etkili insülin aspart'a L-arginine ve Nicotinamide eklenmiştir. Nicotina-

**Şekil 6:** Hyaluronidaz Eklenmiş İnsülinlerin Etkinliği  
A) İnsülin Konsantrasyonu, B) Glukoz İnfüzyon Hızı

mide daha hızlı emilimi sağlarken, arginin molekülün stabilitesini sağlamaktadır. İnsülin aspart'la karşılaştırılan çalışmalarda FiAsp'nin 2 kat daha hızlı absorbe olduğu, pik insülin seviyesine daha hızlı ve % 50 oranında daha fazla seviyede ulaştığı saptanmıştır. Tip1 ve Tip 2diyabetli hastalar ile insülin pompası kullanan hastalarda yapılan çalışmalarda da insülin asparta göre fizyolojik insülin paternini daha iyi yansıttığı ve özellikle PPG kontrolünde faydalı olacağı ileri sürülmektedir. 2017 yılında EMA (Avrupa ilaç örgütü) onayını almıştır.

Aslında fizyolojik insülin paternini taklit ederek hipoglisemi yapmadan açlık ve post-prandiyal hiperglisemiyi önleyerek iyi glisemik kontrolü sağlamanın en iyi yolu glukoz varlığında insülin salınımına neden olan nano teknoloji ile bir çeşit kapalı devre oluşturarak akıllı (Smart) insülinler geliştirmektir (Şekil-7).

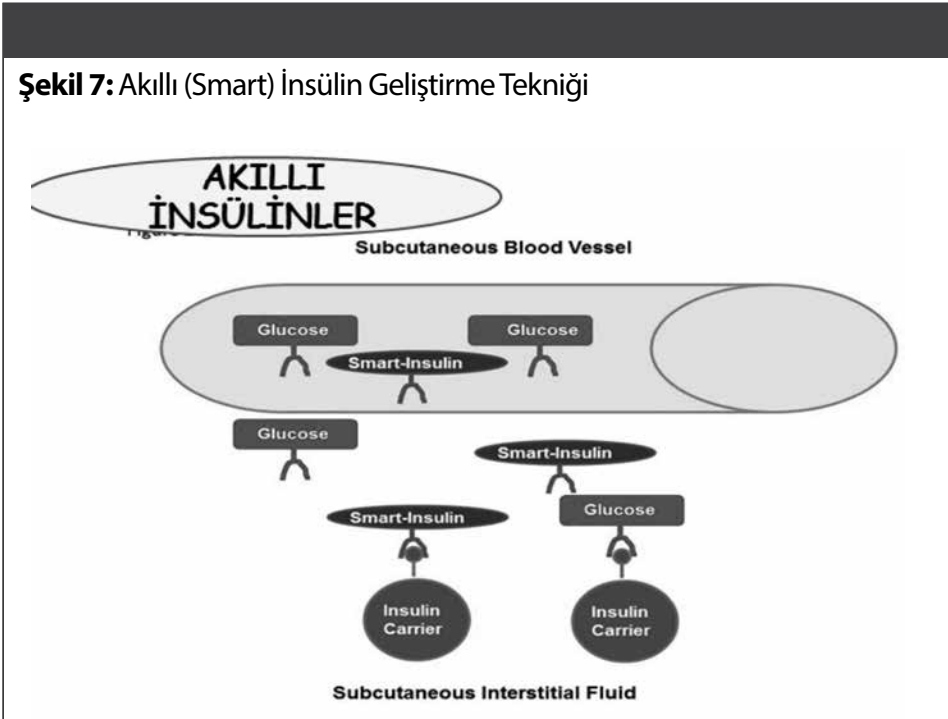
Hiperglisemi oluştuğunda insülin salınımına neden olan bir kapalı devre oluşturulmak-

tadır. Böylece normal fizyoloji sağlanarak hipoglisemi önlenmektedir. Tablo 3'de akıllı insülinlerin özellikleri görülmektedir. Henüz sadece hayvan çalışmalarında iyi sonuçlar alınmıştır. Tablo 4'de de akıllı insülinlerle ilgili teknolojik gelişmeler görülmektedir. Böyle bir sistemi geliştirmek için daha çok çalışmalara ve teknolojilerde ilerlemelere gereksinim vardır.

Daha öncede bahsettiğim gibi hızlı etkili insülin sağlamanın bir yolu da sc. yol yerine başka alternatifler yaratmaktır. İnsülin emilimi için en geniş alanlardan birisi de akciğer alveolleridir. Alveol epiteliyumunun ince ve damardan zengin olması insülinin kolayca emilimine olanak sağlamaktadır. Kuru toz şeklinde hazırlanmış Technosphere insülin özel inhalelerle inhale edilebilmektedir. Şekil-8' de görüldüğü gibi Exubera inhale insülin, akciğer kanseri riski nedeni ile 2007 yılında kullanımdan çekilmiştir.

Afrezza inhale insülinin 8-15 dakika içerisinde maksimum insülin konsantrasyonuna

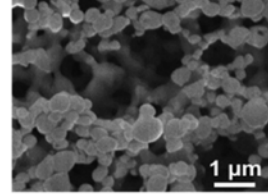
**Şekil 7: Akıllı (Smart) İnsülin Geliştirme Tekniği**



**Tablo 3:** Akıllı İnsülinlerin Özellikleri

## İnsülin taşıyan nano-network

- İnsülin, zıt yüklerle birbirine bağlı nanopartiküllerle kaplanıyor.
- Pozitif yük chitosan, negatif yük ise alginate dan elde ediliyor.
- Glukoz düzeyi normalken zıt yükler nanonetwork oluşturarak insülin molekülünü kaplıyor.
- Glc yükseldiğinde nano-network birbirinden ayrılıyor ve insülin salınmasını sağlıyor.
- Hayvan çalışmalarında 10 güne kadar insülin salınımı olduğu gösterilmiş



**Tablo 4:** Akıllı İnsülin Geliştirme Teknolojileri

## Glukozu tanıyan akıllı insülinler

### Kullanılan teknolojiler:

#### Konvansiyonel:

- Protein binding ligand based
- Membrane based
- Bulk hydrogel matrix based
- Phenylboronic acid based

#### Nano teknoloji:

- Membrane based
- Microgel based
- Polymeric nanoparticle cross linked network based

eriştiği ve 180-240 dakika içerisinde normal insülin konsantrasyonuna döndüğü, hızlı etkili analog insülin lispro ile karşılaştırıldığında 2 kat daha hızlı etkili olduğu gösterilmiştir. Mevcut analog hızlı etkili insülinlere

göre etkisinin daha çabuk başlaması ve etki süresinin daha kısa olması nedeni ile en hızlı etkili insülin olarak durmaktadır (Şekil-9). 2015 yılında FDA (Amerika ilaç örgütü) tarafından onaylanmıştır. Akciğer kanseri riski

## Şekil 8: Exubera İnhaler İnsülin

### İnhaler-Exubera



ve diğer yan etkiler yönünden uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

Fizyolojik insülin profilini sağlayabilmek için çok hızlı etkili insülinlere ihtiyaç olduğu gibi etki süresi daha uzun ve pik etki göstermeden düz bir plato şeklinde etki gösteren yeni uzun etkili analog insülinlere gereksinim vardır. Şekil-10'da NPH insülinle ilgili sorunlar görülmektedir.

Sonuç olarak Şekil-3'de görüldüğü gibi insülinin keşfinden günümüze kadar ultra hızlı etkili insülinlerle çok uzun etkili (super-long) insülinler geliştirilmesine rağmen istediğimiz fizyolojik insülin profilini sağlamada hala yetersiz kalmaktadır. Burada en büyük sıkıntının sc.dokuya tam hakim olama-

makta ve insülinin portal sirkülasyon yerine periferik verilmesinde görmekteyim. Akıllı insülin teknolojindeki gelişmelerin ümit ışığı olabileceği kanısındayım.

### KAYNAKLAR

1. Heinemann L, Muchmore DB. Ultrafast-acting insulins: State of the art. J Diabetes Sci Technol. 2012;6:728-742
2. Kalra S, Gupta Y. Ultra fast acting insulin analog. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2014;8:117-123
3. Heise T, Hövelmann U, Brondsted L, Adrian CL, Nosek L, Haahr. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. Diabetes Obes Metab. 2015;17:682-688

## Şekil 9: Afrezza İnhaler İnsülin

### İnhaler (Ultra-ultra fast insulin)



4. Heise T,Zijlstra E,Nosek L,LigEng TR,Haahr H.Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs.insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continous subcutaneous insulin infusion:A randomised,double-blind,crossover trial.Diabetes Obes Metab.2017;19(2):208-215
5. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al. Diabetes Obes Metab 2015; 17: 859–867
6. Home PD, Bergenstal RM, Diabetes Care. 2015 Dec;38(12):2217-25
7. Heise et al. Diabetes Obes Metab 2012; 2012;14:944–50
8. Muchmore DB.The need for faster insulin:Problem solved?J Diabetes Sci Technology.2017;11(1):157-159
9. Marquez T,et al.ADA 2015.Abstract 100-OP



## DIYABET SÜRECİNDE BETA HÜCRE KİTLESİNİN BETA VEYA BETA-HÜCRESİ OLMAYAN KAYNAKLARLA ARTTIRILMASI

Prof. Dr. Ahmet KAYA

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Diyabetes Mellitus insülinin keşfinden önce ölümcül bir hastalık olarak kabul edilmekteydi. İnsülinin 1921 yılında keşfi ile diyabetik hasta kaderi değişmiştir. Ancak diyabet nedeniyle halen dünyada her yıl milyonlarca kişi hayatını kaybetmektedir. Öte yandan dünyada en sık ölüm nedenlerinin başında yer alan kardiyovasküler hastalıkların ve tümörlerin en büyük nedeninin de diyabet olduğu unutulmamalıdır. İnsülin tedavisinden sonra oral antidiyabetiklerden (OAD) 1. kuşak sülfonilürelerin, arkasından biguanidlerin; özellikle 80'li yıllarda yeni insülinlerin; tip 2 diyabet patofizyolojisine ait yeni bilgilerin eklenmesine paralel olarak yeni sınıf antidiyabetiklerin devreye girmesine karşın ne diyabet prevalansında azalma oldu, ne de diyabete eşlik eden hastalıklara bağlı mortalite de. Özellikle 20.yy'ın 2. yarısından sonra diyabet prevalansı tüm toplumlarda öngörülerin ötesinde arttı ve halen artmaya devam etmekte. Dünyada her 11 erişkinin 1'i diyabetik. Günümüzde diyabet tanısı elbette 100 yıl öncesinin ölümcül-yıkıcı tanısı değildir. Ama diyabetin sosyo-ekonomik yükü gittikçe artan; maliyeti yüksek ve tüm toplumların geleceğini de tehdit eden bir hastalık olduğu da bir gerçektir. Bu tabloda, kuşkusuz hastalığın sinsî seyri nedeniyle, insanların diyabeti çok da ciddiye almadıkları sanısı yanında toplumların sosyokültürel konumları nedeniyle sağlık hizmetlerine erişiminde yetersizliğin de elbette büyük katkısı vardır. Bunun da en açık delili dünyada diyabetik bireylerin %80'inin gelişmekte olan ülkelerde yaşadıkları ve bu ülkelerde diyabetik

bireylerin örneğin Afrika'da olduğu gibi %80'inin tanı almadığıdır.

Öte yandan sağlıklı yaşam biçimi ve dengeli beslenmenin bilinen yararlarına karşın, diyabetojenik çevre bu bilincin önüne geçmekte ve çoğu kez bu çevre kişisel eylemlerin önünde ciddi bir engel olarak durmaktadır. Kabul etmeliyiz ki yaşadığımız çevre hepimizi diyabet olma riski ile karşı karşıya bırakmaktadır. Yaşam tarzımız, diyabetin neredeyse yaşamımızın normal bir evresi olacağı anlamına geleceğini işaret etmektedir. Tartışılması gereken diğer bir önemli konu da insanlardan yaşam biçimlerini değiştirmek istemenin uygulanabilirliği ve dolayısıyla gerçekliliğinin olup olmamasıdır. Son 50 yılda tedavideki ilerlemeler her hastaya uyarlanabilen olağanüstü bir dizi seçenek sundu. Ama diyabetik bireylerde önerilen HbA1C hedeflerine ulaşılabilmesine karşın komplikasyonlar halen kalıcı bir risk oluşturmaya devam etmektedir. Bugünden öngörülen 2050 yılında diyabetin 2 katına çıkacağıdır. Şimdiden gelecek için uygun maliyetli stratejilerin belirlenmesi önemlidir. Çünkü ABD'de diyabet doğrudan tıbbi bakım maliyetlerine yılda 116 milyar dolardan fazla yük getirmektedir. Bu ABD'de sağlık için harcanan paranın %5'i demektir.

Günümüzde diyabet tedavisinde glikosentrik tedavi yaklaşımından bireysel tedavi yaklaşımlarına geçilmiştir. Ama son 20 yılda farmakolojik, teknolojik ve biyolojik tedavi yaklaşımındaki gelişmelere karşın mortalite ve morbiditenin önlenmesinde önemli başarılar elde edilememiştir.

Ayrıca gelişecek olan hipoglisemik ataklar da tedavinin önünde ciddi bir handikaptır. Bu nedenle diyabet tedavisinde etyopatogenez belirlendikçe yani tedavi yöntemlerinin arayışına girilmesi de doğaldır. Aslında insülinin keşfi ve 1923 yılından itibaren ticari olarak kullanımından sonra OAD'lerin kullanımı 1950'li yıllarda olmuştur. Sülfonilüreler 1955 yılında piyasaya girmiş, bir biguanid grubu olan metformin ise 1958 yılından itibaren kullanılmaya başlamıştır. Ancak metforminin ABD'de kullanımı 1995 yılıdır. Uzun yıllar diyabet tedavisinde domuz ya da sığır insülini ile sülfonilüre ile metformin kullanılmış, ancak 1980'li yıllarda rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilen insan insülinleri devreye girmiştir. Daha sonra 1990'lı yıllarda yeni kuşak oral anti-diyabetikler ve hızlı ve uzun etkili analog insülinler devreye girmiştir, şekil-1.

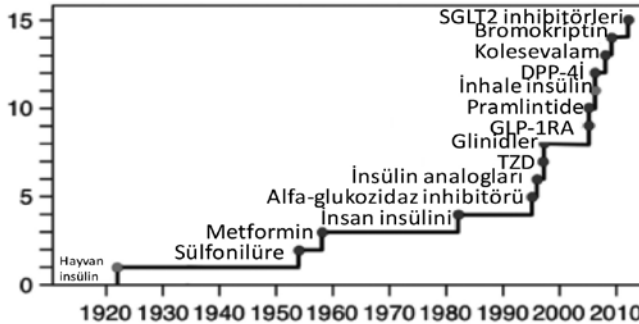
Günümüzde insülinlerin özellikle verilmiş şekilleri ile ilişkili çalışmalar devam etmekte, yeni formüller geliştirilmektedir. Yapay pankreasın daha efektif olması için de çalışmalar devam etmektedir. Özellikle OAD'lerde patofizyolojiye yönelik olarak çeşitlilikler fazladır: Pankreas adacık  $\beta$ - hücre disfonksiyonuna yönelik inkretin bazlı ajanlar ve glukokinaz aktivatörleri gibi  $\beta$ -hücre stimulanları üzerinde çalışıl-

maktadır. Ayrıca pankreas adacık  $\alpha$ - hücre disfonksiyonu ve hme  $\alpha$ - hem  $\beta$ -hücre disfonksiyonuna yönelik etken ilaç çalışmaları da devam etmektedir. Santral etkili dopamin D2-reseptör agonisti olan bromokriptin T2D tedavisinde FDA onayını almıştır. Ayrıca kas, karaciğer ve adipoz doku üzerine etki ederek diyabet tedavisinde kullanılacak yeni ajanlar üzerinde de çalışılmaktadır. Ama diyabet tedavisinde temel hedef pankreas adacık hücre kapasitesini ve işlevini artırmaya yöneliktir. Bu grup içerisinde deneysel ve klinik çalışmalarla da gösterilmiş pek çok OAD, pek çok antioksidan madde ve metabolik cerrahi sayılabilir, tablo-1.

Tedavide bu gelişmeler yaşanırken özellikle regeneratif (onarıcı) tıbbın devreye girmesi ile pankreas ve adacık hücre transplantasyonu ile kök hücre kavramı da diyabet tedavisinde umut verici yaklaşımlar olarak öne çıkmıştır. Aslında diyabette kök hücre tedavisi doğal sürecin bilinmesi ile geliştirilmiş bir kavramdır. Bu nedenle pankreasın embriyolojisini bilmekte yarar vardır: Pankreas, kemirgenlerde embriyoner hayatın yaklaşık 10. gününde ön barsak (foregut) endoderminden gelişir. Bu oluşumda hedgehog genlerin salınımını önemlidir. Pankreas spesifik heterotrimerik transkripsiyon faktör Ptf-1a ve

**Şekil 1: Diyabet Tedavisinde Kullanılan Ajanlar**

Glukoz  
Düşürücü  
Ajanlar





### Tablo 1: Pankreas Adacık Hücre Kitle ve Fonksiyonu Üzerine Etkili Olan Ajanlar

1. DPP4 İ.-*Van Genuchten. Diabetes Obes Metab*
2. Exendin-4.-*Wu X.Endocrine 2016;Xie J. J Mol Endocrinol 2014*
3. Gliclazide.-*Del Querra. Diabet Metab 2009*
4. Lixisenatide.-*Yang C. Diabetes Metab Synd Obes 2015*
5. PPAR- $\gamma$ -*Maganti AV.J Biol Chem 2016*
6. Pioglitazon.-*Yin H. PLoS One 2013*
7. SGLT2 İnhibitörleri.-*Hansen HH. J Pharacol Exp Ther 2014*
8. İnsülin (U-500R).-*Mari A.-Endocr Pract 2015*
9. RAS Blokerleri.-*Frantz ED. PLoS One 2013*
10. Vit D.-*Oosterwerff MM.Am J Clin Nutr 2014*
11. Çinko Oksid-*Asani SC. Nanomedicine 2016*
12. Fucoidan.-*Hernandez-Corona DM. J Med Food 2014*
13. Argonaute 2.-*Tattikota SG.Cell Metab 2014*
14. Betatropin (lipasin, atipik angipoeitin-like8).-*Radhow R. World J Diabetes 2023*
15. Prosiyanidler-*Gonzalez-Abuin N. Curr Med Chem 2015*
16. Taurine-*Amino Acids 2015*
17. Kırmızı Ginseng-*Kim SJ.Transplant Proc 2016*
18. Osteocalcin.-*Sabet OM. Endocrinology 2015*
19. Gastric Bypass.-*J Pediatr 2015*
20. Fenilprofenoik asid glukozidase.-*Himpe E.PLoS One 2016. PLoS One 2014*
21. Genistein, Lösin,Vit A.-*Moore WT. Curr Diab Rep 2015*
22. Puerarin.-*Li Z.J Mol Endocrinol*
23. Valproate.-*Huang S.J Biomed Sci 2014*
24. Vglcin (Soya peptide).-*Jiang H. J Nutr Biochem 2014*
21. Yulaf  $\beta$ -d-glukan.-*Liu M.Int J Biol Macromol 2016*

homeobox transkripsiyon faktör 9 salınımı pankreasın farklılaşmasını sağlar. Bu genlerin salınımını pankreatik duedonal homeobox faktör-1 (Pdx-1) salınımı izler. Adacık hücre progenitörleri endokrin, ekzokrin ya da duktal hücrelere farklılaşır. Bu farklılaşmada Pdx1, Hnf4 $\alpha$ , HNF1 $\beta$ , Pbx1, Sox9, Sox4, Maf A, Maf B, Fox 1, Foxa2, Neuro D1 gibi pek çok transkripsiyon faktör ve inkretinle, KGF, EGF, HGF gibi büyüme faktörleri önemlidir. Özellikle kemiricilerde yapılan çalışmalarda in utero hayatta ve neonatal dönemde adacık progenitörlerinden, duktal ve asiner hücrelerden gereksinime göre beta hücreye diferansiyasyon gösterilmiş ve bu kapasitenin

ömür boyu korunabildiği anlaşılmıştır. Pankreas beta hücreleri geleneksel olarak yıllardır sessiz hücre popülasyonu olarak kabul edilmişti. Oysa Pankreas adacık hücreleri plastisite yeteneği olan hücrelerdir. Beta hücre kütlesi, replikasyon (proliferasyon), neogenez (diferansiyasyon ve transdiferansiyasyon) ve apoptoz arasındaki denge ile ilişkilidir. Farelerde beta hücre proliferasyonu ve regenerasyon kapasitesi yaşla beraber azalır. Beta hücre kütlesi artan insülin gereksinimini karşılamak için gebelik, ergenlik ve obezitede artar. Beta hücre neogenezini progenitör hücrenin diferansiyasyonu ya da pankreatik nonbeta hücre transdiferansiyasyonu

ile olur. Neogenezis normal embriyonik gelişim sırasında ve çok az da erken postnatal dönemde olur. Buna karşın, yaşam boyunca hasar görmüş beta hücrelerinin  $\beta$  hücresi rejenerasyonu ile dinamik olarak düzenlendiği de kanıtlarla gösterilmiştir. T1DM'ta, endokrin pankreasta  $\beta$ -hücre apoptozu ve  $\beta$ -hücre proliferasyonu arasında ince ayarlı denge kaybolmuştur. Pankreatik  $\beta$ -hücre kütlelerinin mutlak veya görece kaybı tip 1 ve tip 2 diyabette hiperglisemiyenin gelişimini hızlandıran önemli bir patofizyolojik olaydır. T1DM'de  $\beta$  hücresi kaybı,  $\beta$ -hücre kütlelerinin neredeyse tamamen kaybolmasına yol açan bir otoimmün saldırı sonucunda ortaya çıkarken, T2DM'de  $\beta$  hücresi kaybı daha yavaştır ve öncesinde insülin direnci söz konusudur. Diyabetin güncel tedavisinde, yoğun insülin tedavisi ve yeni kuşak oral antidiyabetikler devrede olmasına karşın dünyada yılda 5 milyon kişi diyabet nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Gerçek olansa, bu tür tedavilerin hayatı kurtarıcı tedaviler olmasına karşın retinopati, nöropati ve koroner arter hastalığı gibi komplikasyonların önüne geçilemediğidir. Ayrıca yoğunlaştırılmış insülin tedavileri hipoglisemilerin artışına bu da hasta uyumunun azalmasına neden olmaktadır. İster otoimmünitenin tetiklediği T1DM, isterse insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu sonucu gelişmiş T2DM olsun sonuçta her ikisinde de beta hücre kütlesi azalmıştır. Bu yaklaşım içerisinde  $\beta$ -hücre kütlelerini artıracak alternatif tedavi arayışları ve yeni terapötik stratejiler geliştirmeye yönelik çalışmalar neredeyse zorunlu hale gelmiştir. Pankreas ve adacık nakli uygulamaları bu düşüncenin bir sonucudur. Ancak kadavra bulmada sıkıntı ve immünite ile ilişkili sorunlar bu tedaviyi oldukça sınırlandırmış ve yönelim daha çok regeneratif

(onarıcı) tıbbi kaymıştır. Gelecekte regeneratif tıp diyabetle mücadelede kalıcı bir çözüm olabilir. Deney hayvanlarında (in vitro, in vivo ve ex vitro çalışmalar) beta hücre kütlelerini ve beta hücresinin fonksiyonel kapasitesini artırmak için  $\beta$ -hücre replikasyonu ve regenerasyonu üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Her biri farklı biyolojik paradigmalardan yararlanır. Bu yaklaşımlar arasında, 1) embriyonik insan pluripotent kök hücreler (ePSC); 2) indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC), 3) mezenkimal kök hücreler (MSC); 3) çeşitli tekrar programlanmış / transdiferansiyasyon olmuş pankreatik ve nonpankreatik non- $\beta$  hücre tipleri (örneğin pankreatik duktal epitelyal progenitörler, pankreatik asiner hücreler, adacık hücreler, entero-endokrin hücreler hepatositler ve kemik iliği gibi); 4) mevcut  $\beta$  hücrelerinin replikasyonunun indüklenmesi. Yakın zamanda yapılan kapsamlı incelemeler,  $\beta$  hücresi çoğalmasının indüklenmesini başlatan hücre içi sinyal mekanizmalarına odaklanmıştır. Bu yöntemlerin hasta için sınırsız kaynak sunması, hasta kökenli, nonimmunojenik, fizyolojik gereksinime uygun insülin salınımı ve in vivo sıkı fizyolojik kontrol sağlanması elbette diğer tedavilere göre şimdilik en azından, deneysel olarak tartışmasız tedavi seçeneğinin önceliğidir. Klinik çalışmalar, adacıkların transplantasyonunun geçici insülin bağımsızlığına ve şeker hastalığına bağlı semptomların hafifletilmesine olanak tanıdığını ve yeterli fonksiyonel  $\beta$  hücresi kütlelerinin restorasyonunun bir tedavi şekli olabileceğini göstermektedir. Diyabet tedavisinde günümüzde  $\beta$ -hücre kaynakları olarak pankreas adacık hücreler, duktal progenitör hücreler, pluripotent hücreler (ePSC, iPSC), asiner, hepatosit, entero-endokrin hücreler deneysel olarak kullanılmaktadır. Ama kök hücre tedavi-

sinde otojenik ya da allojenik plasenta, göbek kordonu Wharton Jeli ve amniotik sıvı MSC minimal invaziv prosedürle işlem gerçekleştiği ve tümorojenik olmayan hücre karakteri nedeniyle yeğlenmelidir. Kemik iliği MSC de bu amaçla kullanılabilir. Çünkü MSC çok potansiyelli farklılaşma özelliği olan ve özellikle de MHC (major histokompatibilite kompleksi) antijeni 2 ekspresyonu olmadığı için çok az immünojenite özelliği olan hücrelerdir. Kök hücre ile ilgili bilgilerimiz; deneysel ve klinik uygulamalar bu kadar ilerlemişken, çok yakın zamanda rejeneratif tıbbın miRNA ile ilişkili olarak yeni ufuklara doğru gelişeceğine ve umutsuz pek çok hastalık tedavisinde kullanılacağı yönünde güçlü veriler ve kanıtlar potansiyel bir umut olarak belirginleşmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Ackermann AM, Gannon M. Molecular regulation of pancreatic  $\beta$ -cell mass development, maintenance, and expansion. *J Mol Endocrinol* 2007;38: 193-206.
2. Arterburn DE, O'Conner P. A look ahead at the future of diabetes prevention and treatment. *JAMA* 2012;308:2517-2518.
3. Bansal VS, Raja CP, Venkataraman K, Vijayalaxshmi. Genes involved in pancreatic islet cell rejuvenation. *Indian J Med Res* 2013; 137: 695-703.
4. Benthuyzen JR, Carrano AC, Sander M. Advances in  $\beta$  cell replacement and regeneration strategies for treating diabetes. *J Clin Invest* 2016;126:3651-3660.
5. Bipasha B, Kishore RK, Sudheer SP. Regenerative medicine for diabetes: Differentiation of human pluripotent stem cells into functional  $\beta$ -cell in vitro and their proposed journey to clinical translation. *Vitamins and Hormones* 2014; volume 95: 224-248.
6. Bransali S, Dutta P, Kumar V, et al. Efficacy of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell and mononuclear cell transplantation in type 2 diabetes mellitus: A randomized, placebo-controlled comparative study. *Stem Cells and Development* 2017;26:471- 480.
7. Borowiak M, Melton DA. How to make  $\beta$  cells? *Curr Opin Cell Biol* 2009;21(6):727-732.
8. Bouwens L, Rومان I. Regulation of pancreatic beta-cell mass. *Physiol Rev* 2005; 85:1255-1270.
9. Chatterjee S, Davies MJ. Current management of diabetes mellitus and future directions in care. *Postgrad Med J* 2015;91:612-621.
10. DeFronzo RA. A sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:789-794.
11. Ding L, Gysemans C, Mathieu C.  $\beta$ -Cell differentiation and regeneration in type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15(suppl.3):98-104.
12. Domínguez-Bendala J, Invernardi L, Ricordi C. Regeneration of pancreatic beta-cell for the treatment of diabetes. *Expert Opin . Biol. Ther* 2012;12(6)731-736.
13. Guney MA, Gannon M. Pancreas Cell Fate. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2009; 87: 232-248.
14. Jun H-S. Cell replacement and regeneration therapy for diabetes. *Korean Diabetes J* 2010; 34:77-83.
15. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present and future. *Lancet* 2014; 383: 1068-1083.
16. Lysy PA, Wier GC, Bonner-Wier S. Concise review: Pancreas regeneration: Recent advances and perspectives. *Stem Cells TM* 2012;1:150-159.
17. Manesso E, Toffolo G M, Saisho Y, et al. Dynamics of  $\beta$ -cell turnover: evidence for  $\beta$ -cells other than  $\beta$ -cell replication in the HIP rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: E323-E330.
18. Matveyenko A, Vella A. Regenerative medicine in diabetes. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 546-554.
19. Nir T, Dor Y. How to make pancreatic  $\beta$  cells-prospects for cell therapy in diabetes. *Current Opinion in Biotechnology* 2005; 16:524-529.
20. Oliver-Krasinski JM, Stoffers. On the origin of the  $\beta$ -cell. *Gene & Development* 2008;1998-2021.
21. Pagliuca FW, Melton DA. How to make a functional  $\beta$ -cell. *Development* 2013; 140: 2472-2483.
22. Romer AI, Sussel L. Pancreatic islet cell development and regeneration. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015; 22:255-264.
23. Shomali M. Diabetes treatment in 2025: Can scientific advances keep pace with prevalence.

- Ther Adv Endocrinol Metab 2012;3:163-173.
24. Tahrani AA, Bailey C, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes : new and future developments in treatment. *Lancet*; 378: 182-197.
  25. Wehbe T, Chahine NA, Sissi S, Abou-Joaude I, Chalhoub L. Bone marrow derived stem cell therapy for type 2 diabetes mellitus. *Stem Cell Investig* 2016; 3:87-91.
  26. Wier, Cavelti-Weder C, Bonner-Wier S. Stem cell approaches for diabetes: towards beta cell replacement. *Genome Medicine* 2011; 2005: 16:524-529.
  27. Yamaguchi T, Sato H, Kato-Itoh M, Goto T, Hara H et al. Interspecies organogenesis generates autologous functional islets. *Nature* 2017; 542: 191-196.
  28. Yamaguchi T, Sato H, Kato-Itoh M, Goto T, Hara H et al. Interspecies organogenesis generates autologous functional islets. *Nature* 2017; 542: 191-196.
  29. Yechoor V, Chan L. Minireview:  $\beta$ - cell replacement therapy for diabetes in the 21st century: Manipulation of cell fate by directed differentiation. *Mol Endocrinol* 2010;24(8):1501-1511.
  30. Yi F, Liu G\_H, Belmonte JCI. Rejuvenating liver and pancreas through cell transdifferentiation. *Cell Research* 2012;22:616-619.

## DİYABET TEDAVİSİNE YÖNELİK TRANSPLANTASYON ÇALIŞMALARI

Ali Osman GÜROL

İstanbul Üniversitesi, Diyabet Uygulama ve Araştırma Merkezi (DİYAM),  
İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü

Tip 1 diyabet (T1D) pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerinin destrüksiyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. T1D’i günümüzdeki mevcut tedavilerle kontrol altına almak oldukça zordur ve bunun sonucu olarak da hastalarda akselere kardiyovasküler ve periferel damar hastalıkları, nefropati, retinopati, nöropati ve erken ölüm görülebilir (1).

Brittle tip diyabette hipoglisemi kritik bir faktör olarak göze çarpmaktadır. Reküran hipoglisemi epizodları ile gelişen hipoglisemi farkındasızlığı (HF) ölümlerine sonuçlanacak derecede ciddi boyutlara ulaşabilmektedir. HF’li hastalarda ciddi hipoglisemi epizodları (CHE) diğer T1D hastalarına göre altı kat daha fazla bir oranda görülebilmektedir (2,3,4,5).

Diyabet eğitimi, insülin analogları, kontinü subkütan insülin infüzyonu (KSİİ), real-time kontinü glukoz monitorizasyon sistemleri (KGMS) ve insülin pompaları hipoglisemi süresini, ciddiyetini ve frekansını azaltabilmekte ve HF ve CHE’li hastalarda tedavi yöntemleri olarak kullanılmaktadır. Fakat başta HbA1c açısından olmak üzere hastaların hiçbirinde tam bir başarı sağlanamamaktadır (6,7,8).

Bir T1D tedavisi olarak Langerhans adacık transplantasyonu son yıllarda progresif bir şekilde gelişme kaydedilmekte olan bir araştırma konusudur. Klinikte uygulanmasına rağmen deneysel bir yöntem olarak kabul edilmekle birlikte özellikle brittle diyabetlilerde gerçekleştirilmekte ve hastalık nedeniyle hasarlanmış pankreatik beta hücrelerin replasman tedavisi olarak kan şekeri düzeylerini restore etmektedir (1). Total pankreas transplantasyonu ile karşı-

laştırıldığında daha az morbidite, tekrarlanabilirlik, transplante edilen dokunun daha küçük hacimli olması, beta-hücre saflığının fazlalığı, in vitro ön müdahale ile fonksiyonun iyileştirilmesi, immünojenitenin azaltılması gibi avantajlara sahiptir.

Adacık transplantasyonu yapıldığı takdirde daha bir ilk aylardan başlayarak HbA1c değerlerinin normal düzeylere düştüğü görülebilmektedir. Ayrıca, glisemik kontrolün diğer tüm parametrelerinde çok anlamlı derecede iyileşmeler ve hipoglisemi farkındalık restorasyonu sağlanmaktadır. İnsülin bağımsızlığı da hastaların %50’sinden fazlasında elde edilebilmektedir. Prosedür sonrası kanama portal vene perkütan yolla giriş yapılan hastaların %8’i gibi çok azında görülebilmekle birlikte minilaparotomi gerçekleştirilenlerde bu olguya da rastlanmamaktadır. Adacık transplantasyonunun, bir diyabetolog takibinde tüm mevcut tedavi yöntemlerinin uygulanmasına rağmen CHE’nin devam etmesi halinde HF ve CHE için etkin bir uygulama yöntemi olduğu görülmüştür (6).

Ciddi hipoglisemi T1D’li bazı hastalarda medikal tedaviye refrakter (7,8,9) olup yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur (2,3,10,11). KSİİ, real-time KGMS ve insülin pompaları majör hipoglisemi olgu insidansını düşürebilmekte (12-14), fakat hipoglisemideki normal hormonal regülasyonu veya hipoglisemi farkındalığını restore edememekte veya CHE’yi elimine edememektedir (7,8).

Özellikle, T1D’li hastaları insülinle tedavi gereksiniminden kurtaran adacık transplantasyonundaki “Edmonton Protokolü” insülin injeksiyonlu güncel yöntemlerle

efektif olarak kontrol altında tutulamayan T1D'li hastalar için realistik bir tedavi yöntemidir (1).

Adacık transplantasyonunun, mevcut eğitimlere, farmakolojik ve teknolojik girişimlere rağmen yaşamı tehdit eden CHE önlenemediği takdirde T1D'li ve HF'li hastalarda (6) radikal tedavi olma özelliğini taşıdığı görülmektedir. Adacık transplantasyonu her ne kadar lokal anestezi altında kolayca uygulanan bir yöntem olsa da, immünsüpresyonla ilgili istenmeyen etkiler nedeniyle transplant alıcılarında daha spesifik veya tolerojenik immünomodülatör uygulamaların geliştirilmesi gerekmektedir (6). Adacık izolasyon ve transplantasyon çalışmaları gelecekte kliniğe yansması beklenen kök hücre (KH)-kökenli ve ksenojenik adacık hücre tedavisi çalışmalarına ışık tutmuş ve tutmaya devam etmektedir (15).

Biyoyapay pankreas ile adacıklar vücudun bağımsızlık tepkilerinden koruyan yarı geçirgen bir ortamda kapsüllenmektedir. Fakat, insülin, oksijen, besin maddeleri ve atıkların geçişi engellenmemektedir. Halen araştırma safhasında bulunan çalışmalarda makro-, mikro- ve nano-enkapsülasyon olmak üzere üç farklı yöntem kullanılmaktadır (16,17). Makroenkapsülasyon, implan- te edilebilir bir cihaz (ekstravasküler veya intravasküler) içine çok sayıda adacığın transplantasyon işlemidir (18). Adacıklı aljinat tabakalarının geliştirildiği sistemde, olası bir kümelenede görülen hipoksik ortamı gidermek için aljinat tabakalarına adacık hücrelerinin immobilizasyonu gerçekleştirilmiştir (19). Mikroenkapsülasyon çalışmalarında adacıklara immün bariyer sağlamak için aljinat, agaroz ve polietilenglikol (PEG) yapıları hidrojeller kullanılmaktadır (18).

Adacık ve/veya total pankreas transplantasyonuna alternatif bir başka yaklaşım olan KH tedavisi üzerine yapılan çalışmalar hızla devam etmektedir. KH tedavisinde amaç insülin salgılayan hücreler (İSH) elde ederek stabil, normal glisemik kont-

rolü sağlamak, ciddi hipoglisemi ataklarını önlemek, yaşam kalitesini yükseltmek, uzun vade diyabet komplikasyonlarını önlemek, immünsüpresyon prosedürünü ve yan etkileri hafifletmektir. İnsülin bağımsızlığı primer amaç olmayabilir, en azından miktarını azaltmak arzu edilen bir durumdur. Hücre tedavisinde immünolojik yeniden yapılanma ile alıcıda herhangi bir istenmeyen etki yaratmadan çevre doku bütünlüğünü koruyarak ve istenen hücre tipine farklılaştırarak sıkı bir proliferasyon kontrolünde yeterli miktarda hücre/doku elde etmek hedeflenmektedir. T1D için bu hücreler glisemiye yanıtta insülin sentezi, depolaması ve salınımı yeteneğine sahip olmalı, İSH indüklü hiperinsülinemik hipoglisemiyi önlemelidir (20). Embriyonik kök hücreler (EKH), yetişkin pankreatik kök hücreleri, mezenkimal kök hücreler (MKH) ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPKH) üzerlerinde en çok çalışma yapılan kök hücrelerdir. Adacıklarla birlikte kök hücrelerin infüzyonunun sinerjik etki gösterebileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Clinical Islet Transplantation (CIT) Protocol CIT-07 Islet Transplantation in Type 1 Diabetes Versi- on 8.0 (20 August 2012) BB-IND 9336
2. Cryer PE. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes* 2014; 63: 2188–2195
3. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384–1395
4. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 501–504
5. Hopkins D, Lawrence I, Mansell P, et al. Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes: the U.K. DAFNE experience. *Diabetes Care* 2012; 35: 1638–1642
6. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, et al. Clinical Islet Transplantation Consortium. Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia.

- Diabetes Care 2016; 39: 1230-1240
7. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, et al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care* 2015; 38: 1016–1029
  8. Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, Ayis S, Amiel SA. Interventions that restore awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2015; 38: 1592–1609
  9. Byrne ML, Hopkins D, Littlejohn W, et al. Outcomes for adults with type 1 diabetes referred with severe hypoglycaemia and/or referred for islet transplantation to a specialist hypoglycaemia service. *Horm Metab Res* 2015; 47: 9–15
  10. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 711–722
  11. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012; 35: 1897–1901
  12. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1240–1247
  13. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al.; AS-PIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 224–232
  14. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 336–347
  15. Bartlett ST, Markmann JF, Johnson P, et al. Report from IPITA-TTS opinion leaders meeting on the future of beta-cell replacement. *Transplantation* 2016; 100 (Suppl. 2): S1-S44
  16. Patrick T. J. Hwang I, Dishant K. Shah I, Jacob A. Garcia. Progress and challenges of the bioartificial pancreas. *Nano Convergence* (2016) 3:28
  17. Giraldo JA, Weaver JD, Stabler CL. Enhancing clinical islet transplantation through tissue engineering strategies. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 1238-1247
  18. Schweicher J, Nyitray C, Desai TA. Membranes to achieve immunoprotection of transplanted islets. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2014; 19: 49-76
  19. Dufrene D, Goebbels RM, Gianello P. Alginate macroencapsulation of pig islets allows correction of streptozotocin-induced diabetes in primates up to 6 months without immunosuppression. *Transplantation* 2010; 90: 1054-1062
  20. Vanikar AV, Trivedi HL, Thakkar UG. Stem cell therapy emerging as the key player in treating type 1 diabetes mellitus. *Cytotherapy* 2016; 18: 1077–1086





# İNSÜLİN BİYOBENZERLERİ

Prof. Dr. Alper B. İSKİT

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

Biyoteknolojik ilaçlar kimyasal bileşimler yerine biyolojik yöntemlerle, organizmalardan ve canlı sistemlerden üretilen ürünlerdir. Bu tanım bazı kan ürünlerini, çeşitli immunolojik ürünleri ve rekombinant DNA teknolojisi veya monoklonal antikor yöntemleri ile elde edilen ürünleri kapsar. 1982 yılında insulin ile başlayan biyoteknolojik ilaç üretimi büyüme hormonu, eritropoietin, çeşitli interferonlar, enzimler, koagülasyon faktörleri, aşılarda ve sağlık harcamaları açısından çok ciddi önem taşıyan monoklonal antikorlar (trastuzumab, abatacept, adalimumab, etanercept vb), insulin şeklinde devam etti

Biyobenzerler ise orijinal biyoteknolojik ürünlerin patent süresi dolduktan sonra üretilen benzer versiyonlardır. Biyobenzer ilaçlar, orijinal ilaçlarla biyolojik ürün anlamında benzer, fakat özdeş değildirler.

## 1. Biyobenzerler jenerik değildir

Jenerik (eşdeğer) ilaçlar kimyasal sentezle üretilmiş, kimyasal olarak sabit yapıda küçük moleküllerdir. Biyobenzerler ise biyoteknolojik ürünler olup canlı organizmalar tarafından üretilmektedir. Molekül yapısı çok büyük ve karmaşıktır. Bu nedenle biyobenzerler, jenerik ürün olarak kabul edilemezler.

Biyobenzer ilaç üretmek için o ürünün klinik araştırmaları dahil tüm araştırmalarının yapılması gereklidir. Bu ürünlerin referans ürün ile kalite, güvenlik ve etkinlik bakımından benzer özellikler gösterdiği kanıtlanmalıdır. Biyobenzer ürünlerinin ölümcül allerjik reaksiyonlara neden olduğu iyi bilinmektedir (immünojenisite).

Ayrıca bazı biyobenzer ürünlerin referanslarıyla aynı yan etkileri göstermediği saptanmıştır. Üretim sırasında üç boyutlu yapıda, asit-baz varyantların miktarında, glikolizasyon profilinde olabilecek değişiklikler (translasyon sonrası modifikasyonlar) minör olarak kabul edilebilecek değişikliklerdir ancak son ürünün etkisinde (ve yan etkide) ciddi, önemli farklılıklara neden olabilmektedir.

## 2. Biyobenzerler gereklidir

Biyoteknolojik ilaçların ekonomiye önemli oranda yük getiriyor olması, sağlık otoritelerini biyobenzer ilaçlara yönlendirmektedir. Avrupa’da orijinal ilaçların patent sürelerinin dolmasından sonra ilk beş biyobenzer ilaç, 2006 ve 2007 yıllarında ruhsat almıştır. Biyobenzerlerin uzun dönem güvenlik verilerinin bulunmaması sağlık otoritelerini bu tip ilaçlar hakkında çeşitli düzenlemeler yapmaya zorunlu kılmıştır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) gerekli yasal düzenlemeleri, yayımladığı ürüne özel kılavuzlar ile yapmış ve devamında ilk ruhsatlarını vermeye başlamıştır.

Önümüzdeki yıllarda dünyada biyoteknolojik ilaç pazarının her yıl %12–15 oranında büyüyeceği tahmin edilmektedir. Ülkemizde yaklaşık 60 adet biyoteknolojik ilaç bulunmaktadır ve bunların tümü ithaldir. Türkiye’de 2008 yılında yayınlanan “biyobenzer tıbbi ürünlere ilişkin kılavuz” ile biyobenzer ilaçların ruhsatlandırma kriterleri de belirlenmiştir. Klinisyenlerin biyobenzer ilaçların kalitesi, güvenliği ve etkinliği konusunda dikkatli olmaları kaçınılmazdır. Dünyada biyobenzer ilaç-

ların sayılarının gittikçe artması tedavi maliyetlerini azaltacak ve hastaların ilaca ulaşılabilirliğini artıracakı düşünülme-ktedir. Ancak ülkemizde biyobenzer ürün üretimini teşvik amacıyla fiyat tebliğinde yapılan değişiklikle, biyobenzer ürünler, ülkemizde üretilmeyip ithal olarak gelse dahi, orijinal ürünle % 100 aynı fiyatı alabilmektedir.

### 3. Biyobenzerlerde değiştirilebilirlik ve ikame

Birbiriyle değiştirilebilirlik (interchangeability); bir ilacın, eşdeğer olduğu kanıtlanmış bir diğer ilacın yerine verilebileceğini gösteren bir ifadedir. Bir ürünün eczanelerde bir diğer ürünün yerine verilebilmesi (substitution) için, o ürünlerin interchangeable (değiştirilebilir) olduğunun gösterilmesi ve sağlık otoritesince bu yönde karar alınması gerekmektedir.

Prensip olarak jenerik ürünlerin, orijinal ürünler ile değiştirilebilir olduğu tüm dünyada kabul edilmektedir. Ancak biyobenzer ürünlerde bu durum tam tersi olup, pek çok ülke biyobenzer ürünün, referans ürün ile değiştirilebilir olmadığı kanısındadır. Avrupa Birliği Ülkeleri için EMA değiştirilebilirlik konusunda çekincelerini belirtmiş ancak kesin kararı ulusal otoritelere bırakmıştır. ABD’ de ise bir biyobenzer ürünün referans ürün ile değiştirilebilir olması için;

- Herhangi bir hastaya uygulanan biyobenzer ürünün, referans ürünle aynı klinik sonuçları vermesi ve güvenilirlik açısından referans ürünün oluşturduğu riskten daha fazla risk oluşturması gerekmektedir.

Ayrıca orijinal ilaçtan biyobenzere geçişin de ekstra bir risk yaratmaması istenmektedir. Bu kriterleri sağladığı görülen ve değiştirilebilir (interchangeable) olarak nitelendirilen bir biyobenzer ürün; referans ilacı reçete eden hekimin onayı ol-

madan referans ürünün yerine verilebilir (substitution). Ülkemizde de biyobenzer ürünlerin, referans ürünün yerine verilemeyeceği yönünde bir düzenleme şu anda bulunmamaktadır. Yani referans ürün ile biyobenzer ürün değiştirilebilir kabul edilmektedir.

### 4. Ülkemizdeki biyobenzerler

Ağustos 2008 tarihli “Biyobenzer Tıbbi Ürünlerle İlişkin Kılavuz” yayınlandıktan sonra ilk biyobenzerler Türkiye’de çıkmaya başladı. Bu ürünlerin bazıları direkt (bitmiş son ürün olarak) ithal, bazıları ise hammadde ithal edilerek Türkiye’de dolum şeklindedir.

### 5. Sonuç

Yüksek standartlı klinik çalışmaları olan biyobenzerler tercih edilmelidir. Ülkemizdeki Sağlık çalışanlarının tümünün biyobenzerler konusunun farkında olması, bu ilaçları asla jenerik ilaç olarak değerlendirmemesi gerekmektedir. Jenerik ilaç yaklaşımı, biyobenzerler ile alınan farklı farmakolojik yanıtların (etkisizlik, beklenmeyen yan etki, toksisite vb) sebebi, açıklaması olabilir.

### KAYNAKLAR

1. Tsiftoglou AS, Ruiz S, Schneider CK. Development and regulation of biosimilars: current status and future challenges. *BioDrugs*. 2013 Jun;27(3):203-11
2. European Medicine Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products
3. İskit AB. Biyobenzerler. *OnkoBülten*. 2014 Ağustos: 6-9
4. İskit A. Products situation of the biosimilars in Turkey and in the world. 5th International Eurasian Hematology Congress, Antalya, Turkey, 15-19 October. *Leukemia Research* 38(Suppl 1) 2014: SP-017.

## TİP 1 VE TİP 2 DİABETES MELLİTUS'TA KEMİK METABOLİZMASI DEĞİŞİKLİKLERİ

Uzm. Dr. Süleyman Nahit ŞENDUR, Prof. Dr. Alper GÜRLEK  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara

Diyabet hiperglisemi ile seyreden kronik bir hastalıktır. Bu hastalıkta zaman içerisinde pek çok organ sistemi hasara uğrar ve diyabet ile ilişkili komplikasyonlar gelişebilir. Kemik de bu zedelenmenin geliştiği dokulardan biridir. Hastalık süresinin uzaması ve kötü glisemik kontrol diyabetik osteodistrofi gelişimi için en önemli risk faktörleridir. Klinik olarak en sık kırıklarla prezente olur.

Diyabetli hastalarda kalça kırığı riski normal popülasyona göre artmıştır ve risk artışı tip 1 diabetes mellituslu (T1DM) hastalarda daha belirgindir (1). Artmış kalça kırığı riski tüm yaş gruplarını ve her iki cinsiyeti etkiler (2). Sadece kalça kırığı değil vertebra, proksimal humerus, el bileği ve ayak kırıkları da diyabetli hastalarda daha sık görülür (3, 4). Diyabet süresinin uzun olması ve kötü glisemik kontrol artan kırık riskiyle ilişkilidir (5). Makro ve mikrovasküler komplikasyonların mevcudiyeti kırık riskini arttıran diğer önemli faktörlerdir (6, 7).

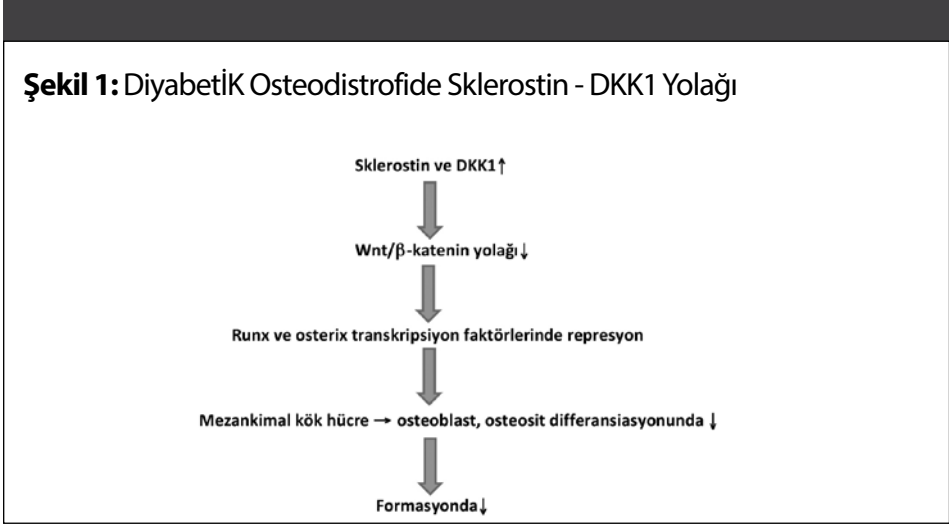
T1DM'de kemik mineral yoğunluğu (KMY) genellikle düşüktür (8). Tip 2 diabetes mellituslu (T2DM) hastalarda KMY normaldir hatta hafifçe (%5-10) artmış olabilir (9). Fakat hem T1DM hem de T2DM'de kemik döngüsü yavaşlar, kemik bileşenleri ve kemiğin mikromimarisi değişir. Kemik mikromimarisi mikrovasküler komplikasyonların eşlik ettiği diyabet olgularında daha çok etkilenir. T2DM'de KMY özellikle ağırlık taşıyan kemiklerde artmıştır. Önkol gibi ağırlık taşımayan kemiklerde KMY artmaz. KMY artışının aksine lomber omurgadaki trabeküler kemik skoru T2DM'li hastalarda düşüktür (10).

Dolayısıyla T2DM'de kırık riski, aynı KMY ve FRAX skoruna rağmen daha yüksek olabilir. Kırık riski değerlendirilirken bu parametreler göz önünde bulundurulmalıdır.

Diyabetli hastalarda kemiğin daha kırılğan hale gelmesine birçok patofizyolojik mekanizma sebep olur. Hiperglisemi, oksidatif stres, ileri glikolizasyon son ürünlerinin birikimi, kemik kollajen yapısının değişmesi, kemik iliği adipositesinin artması, visseral yağ dokudan çeşitli inflamatuvar sitokinlerin ve adipokinlerin salınımı, osteosit fonksiyonunu etkilemesi muhtemel faktörlerdir. Ayrıca tedavi ile oluşan hipoglisemi, tiazolidinedionlar gibi direkt olarak kemik-mineral metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımı, daha sık görülen düşmeler artmış kırık riskine katkıda bulunan diğer etmenlerdir (11).

Çeşitli moleküllerin değişen etkileri diyabetik osteodistrofi gelişmesine katkıda bulunur. Örneğin diyabetli bireylerde osteoblastik aktivasyonu artırıp, osteoklastik aktiviteyi azaltan adiponektinin konsantrasyonu düşer (12). Beyaz yağ dokusundan salınan bir diğer adipokin olan leptinin kan seviyesi DM'de daha düşüktür. Artan leptin düzeylerinin spesifik popülasyonlarda azalan kemik rezorpsiyonu ve artan kortikal kemik kitlesi ile ilişkisi gösterilmiştir (13).

Diyabetik osteodistrofinin patofizyolojisinde rolü olan bir diğer molekül sklerostindir. Sklerostin etkisini osteositler üzerinde gösterir. Osteositler kemikte en yaygın olarak bulunan kemik hücreleridir. Kemik şekillenmesinin orkestra şefi olarak görev alırlar. Mikrokrık tamirinde

**Şekil 1: Diyabetik Osteodistrofide Sklerostin - DKK1 Yolağı**

önemli fonksiyonları vardır. Biyomekanik yüklenmeye cevabın modülasyonunda etkili olan hücrelerdir. Sklerostin, dickkop-related protein 1 (DKK1) ile birlikte Wnt/ $\beta$ -katenin yolağını inhibe eder.  $\beta$ -katenin yolağının inhibisyonu, mezenkimal kök hücrelerin osteoblast ve osteositlere differansiyasyonunu sağlayan Runx ve osterix transkripsiyon faktörlerini represe eder. Böylece kemik formasyonu azalır (Şekil 1). DM'de sklerostin ve DKK1 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (14).

Diyabette hiperglisemiye ve oksidatif strese bağlı olarak ileri glikolizasyon son ürünleri artar. Bu ürünler kemikte kollajen ile çapraz bağlar oluşturur. Farklı glikozillenme halinde bulunan kollajen biyomekanik olarak zayıflar ve kırılğan hale gelir (15).

İnsülin tüm vücutta olduğu gibi kemik üzerinde de anabolik etkilere sahip bir hormondur (16). Bu etkisini insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü (IGF1-R) aracılığıyla gösterir (17). T1DM'de IGF-1 konsantrasyonu azalır. Ayrıca ileri glikolizasyon son ürünleri ve hipergliseminin IGF-1'in etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir (18). T1DM'li hastalarda insülinle birlikte sekrete edilen amilin de

eksiktir. Amilinin kemikte osteoblastik formasyonu arttırabileceği gösterilmiştir fakat deneysel modellerde amilinin kemik üzerindeki etkisine dair çelişkili veriler elde edilmiştir. Bu yüzden amilinin kemik üzerindeki etkisini değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (19). T2DM'de rölatif insülin eksikliği görülse de altta yatan esas sorun insülin direncidir. İnsülin direncinin kemik metabolizmasını nasıl etkilediği bilinmemektedir. T2DM'de insülin direncinin etkisiyle oluşan kas glukoz uptake azalması, iskelet yüklenmesini olumsuz etkileyerek kemik formasyonunu etkileyebilir. Konu ile ilgili yeterli veri mevcut değildir.

Proinflatuvar sitokinlerin artışı diyabetik osteodistrofi gelişmesine katkı sağlayan bir diğer etmendir. Artmış sitokin seviyeleri osteoklastogenezisi arttırıp, osteoblast differansiyonunu inhibe edebilir (20). TNF ve IL-6 seviyelerinin obez diyabetiklerde arttığı gösterilmiştir.

Kemik iliğinde artan yağlanma serbest yağ asidi ve reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna yol açar (21). Reaktif oksijen ürünleri osteoblast apoptozunu uyarır ve osteoblastları baskılar (22). HbA1c > %7 olan T2 DM'li postmenapozal kadınlar-

da kemik iliği yağ miktarı, HbA1c < %7 olanlardan yüksek bulunmuştur (23). Bu durum iyi glikemik kontrolün kemik iliği yağ miktarı etkilediğini gösterir. Diyabetli hastalarda kemik iliği yağ dokusunun kemik yapısına olan etkilerini detaylandırmak için ileri araştırmalar gerekmektedir. Sadece kemik iliği yağ dokusu değil vücudun diğer bölgelerinde bulunan ve farklı fonksiyonlara sahip yağ dokularının da diyabetik osteodistrofi gelişimine katkısı olabilir. Termojenik olarak aktif kahverengi yağ dokusu IGFBP2 ve Wnt 10b gibi osteoanabolik faktörler salgılar (24). Diyabetli ve obez bireylerde kahverengi yağ dokusu azalmıştır (25).

Ayrıca, GLP1 Wnt yolağını aktive ederek sklerostin oluşumunu engeller. Bu şekilde kemik formasyonunu artırır (26). T2DM'li hastalarda postprandiyal GLP1 üretiminin düşmesine bağlı olarak inkretin etkisi azalmıştır (27).

Sonuç olarak diyabetik osteodistrofide çok farklı moleküler yollar üzerinden kemik metabolizması negatif yönde etkilendir. Bu durum klinik olarak tüm kırıkların riskinin artışı ile karakterizedir.

## KAYNAKLAR

1. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, et al. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. *Diabetes care.* 2006 Jul;29(7):1573-8. doi: 10.2337/dc06-0440. PubMed PMID: 16801581; eng.
2. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *American journal of epidemiology.* 2007 Sep 1;166(5):495-505. doi: 10.1093/aje/kwm106. PubMed PMID: 17575306; eng.
3. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia.* 2005 Jul;48(7):1292-9. doi: 10.1007/s00125-005-1786-3. PubMed PMID: 15909154; eng.
4. de L, II, van der Klift M, de Laet CE, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporosis international : a journal*

5. established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2005 Dec;16(12):1713-20. doi: 10.1007/s00198-005-1909-1. PubMed PMID: 15940395; eng.
5. Li CI, Liu CS, Lin WY, et al. Glycated Hemoglobin Level and Risk of Hip Fracture in Older People with Type 2 Diabetes: A Competing Risk Analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2015 Jul;30(7):1338-46. doi: 10.1002/jbmr.2462. PubMed PMID: 25598134; eng.
6. Miao J, Brismar K, Nyren O, et al. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes care.* 2005 Dec;28(12):2850-5. PubMed PMID: 16306544; eng.
7. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Archives of internal medicine.* 2005 Jul 25;165(14):1612-7. doi: 10.1001/archinte.165.14.1612. PubMed PMID: 16043679; eng.
8. Eller-Vainicher C, Zhukouskaya VV, Tolkahev YV, et al. Low bone mineral density and its predictors in type 1 diabetic patients evaluated by the classic statistics and artificial neural network analysis. *Diabetes care.* 2011 Oct;34(10):2186-91. doi: 10.2337/dc11-0764. PubMed PMID: 21852680; PubMed Central PMCID: PMCPCMC3177712. eng.
9. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2006 Sep;91(9):3404-10. doi: 10.1210/jc.2006-0614. PubMed PMID: 16804043; eng.
10. Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, et al. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2014 Jul;25(7):1969-73. doi: 10.1007/s00198-014-2704-7. PubMed PMID: 24718377; eng.
11. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature reviews Endocrinology.* 2017 Apr;13(4):208-219. doi: 10.1038/nrendo.2016.153. PubMed PMID:

- 27658727; eng.
12. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001 May;86(5):1930-5. doi: 10.1210/jcem.86.5.7463. PubMed PMID: 11344187; eng.
  13. Tamura T, Yoneda M, Yamane K, et al. Serum leptin and adiponectin are positively associated with bone mineral density at the distal radius in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental*. 2007 May;56(5):623-8. doi: 10.1016/j.metabol.2006.12.008. PubMed PMID: 17445536; eng.
  14. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012 May;97(5):1737-44. doi: 10.1210/jc.2011-2958. PubMed PMID: 22399511; eng.
  15. Vashisht D, Gibson GJ, Khoury JI, et al. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone*. 2001 Feb;28(2):195-201. PubMed PMID: 11182378; eng.
  16. Yang J, Zhang X, Wang W, et al. Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through ERK and PI3K in MG-63 cells. *Cell biochemistry and function*. 2010 Jun;28(4):334-41. doi: 10.1002/cbf.1668. PubMed PMID: 20517899; eng.
  17. Fulzele K, DiGirolamo DJ, Liu Z, et al. Disruption of the insulin-like growth factor type 1 receptor in osteoblasts enhances insulin signaling and action. *The Journal of biological chemistry*. 2007 Aug 31;282(35):25649-58. doi: 10.1074/jbc.M700651200. PubMed PMID: 17553792; eng.
  18. McCarthy AD, Etcheverry SB, Cortizo AM. Effect of advanced glycation endproducts on the secretion of insulin-like growth factor-I and its binding proteins: role in osteoblast development. *Acta diabetologica*. 2001;38(3):113-22. PubMed PMID: 11827431; eng.
  19. Napoli N, Strollo R, Paladini A, et al. The alliance of mesenchymal stem cells, bone, and diabetes. *International journal of endocrinology*. 2014;2014:690783. doi: 10.1155/2014/690783. PubMed PMID: 25140176; PubMed Central PMCID: PMC4124651. eng.
  20. Gilbert L, He X, Farmer P, et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology*. 2000 Nov;141(11):3956-64. doi: 10.1210/endo.141.11.7739. PubMed PMID: 11089525; eng.
  21. Dong X, Bi L, He S, et al. FFAs-ROS-ERK/P38 pathway plays a key role in adipocyte lipotoxicity on osteoblasts in co-culture. *Biochimie*. 2014 Jun;101:123-31. doi: 10.1016/j.biochi.2014.01.002. PubMed PMID: 24424405; eng.
  22. Blonde L, Klein EJ, Han J, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2006 Jul;8(4):436-47. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00602.x. PubMed PMID: 16776751; eng.
  23. Fazeli PK, Horowitz MC, MacDougald OA, et al. Marrow fat and bone--new perspectives. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013 Mar;98(3):935-45. doi: 10.1210/jc.2012-3634. PubMed PMID: 23393168; PubMed Central PMCID: PMC3590487. eng.
  24. Rahman S, Lu Y, Czernik PJ, et al. Inducible brown adipose tissue, or beige fat, is anabolic for the skeleton. *Endocrinology*. 2013 Aug;154(8):2687-701. doi: 10.1210/en.2012-2162. PubMed PMID: 23696565; PubMed Central PMCID: PMC3713216. eng.
  25. Giralto M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology*. 2013 Sep;154(9):2992-3000. doi: 10.1210/en.2013-1403. PubMed PMID: 23782940; eng.
  26. Kim JY, Lee SK, Jo KJ, et al. Exendin-4 increases bone mineral density in type 2 diabetic OLETF rats potentially through the down-regulation of SOST/sclerostin in osteocytes. *Life sciences*. 2013 Mar 21;92(10):533-40. doi: 10.1016/j.lfs.2013.01.001. PubMed PMID: 23357248; eng.
  27. Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV, et al. Reduced incretin effect in type 2 diabetes: cause or consequence of the diabetic state? *Diabetes*. 2007 Aug;56(8):1951-9. doi: 10.2337/db07-0100. PubMed PMID: 17513701; eng.



## METFORMİNİN ANTİKANSEROJEN ETKİLERİ

Dr. Aslı NAR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara

### ÖZET

2005'den itibaren yapılan çok sayıda çalışma, diyabetik olgularda metformin ile meme, pankreas, kolon, mide, karaciğer, akciğer ve ösefagus kanser riskinde azalma arasında ilişkiyi göstermiştir. Bazı kanserlerde mortaliteyi azalttığı ve sürviyi artırdığı da iddia edilmektedir. Metformin, LKB1/AMP-activated protein kinase (AMPK) aktivasyonu aracılığı ile hepatik glukoneogenezi inhibe ederek insülin duyarlılığını arttıran bir ilaçtır. Metforminin, dolaylı olarak insülin etkisini azaltarak veya AMPK bağımlı ve bağımsız sinyaller aracılığı ile mTOR, HER2, NF-κB, IGF sinyal yollarını inhibe ederek, muhtemel immün-modülatuar etkileri ile antikanseröz ve anti metastatik etkiler gösterdiği saptanmıştır. Adjuvan kanser tedavisinde, özellikle diyabetik olmayan hastalarda da metformin umut verici bir tedavi olarak görünmektedir.

Metformin, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç olarak önerilmektedir (1). LKB1 (Liver kiase B1)/AMP-aktive kinazı (AMPK) aktive ederek hepatik glukoneogenezi inhibe etmekte ve insülin duyarlılığını arttırmaktadır (2). Son dönemde ise kanser sinyal yollarını hedefleyerek antikanserojen etkileri olduğu gözlenmektedir.

İlk kez 2005'de, metformin alan T2DM'lu hastalarda diğer antidiyabetik tedavilerle karşılaştırıldığında kanser riskinde %23 azalma olduğu gösterilmiştir (3). Bundan sonra birçok çalışmada diyabetik hastalarda metformin ile meme, pankreas, kolon, mide, karaciğer, akciğer ve ösefagus kanser riskinde azalma raporlanmıştır (4). Metforminin meme, over, pankreas, kolon ve ösefagus gibi kanserlerde sürviyi de arttırdığı gözlenmiştir (5). Daha yakın zamanlı bir meta-analizde metforminin 65,540 diyabetik hastada kanser insidansını %31 ve kanser mortalitesini %34 azalttığı saptanmıştır (6).

Metformin antikanserojen etkilerini, insülin düzeyini düşürerek dolaylı yoldan veya

insülin üzerine etkilerinden bağımsız olarak AMPK bağımlı veya AMPK bağımsız yollar aracılığı ile gerçekleştirmektedir (2). AMPK, protein sentezini ve sellüler büyümede rolü olan mammalian target of rapamycini (mTOR) inhibe eden bir serine threonine protein kinazdır (7). Metformin doza bağlı mTOR inhibisyonu yapmaktadır ve 0.05 mM gibi çok düşük dozlar da bile etkin olduğu gösterilmiştir (8). In vitro olarak metformine bağlı mTOR inhibisyonu fizyolojik glukoz konsantrasyonlarında suprafizyolojik düzeylere göre belirgin fazladır. Bunun nedeni olarak hipergliseminin IGF-insülin reseptör yolağını stimüle etmesi sonucu inhibitör etkisi olan AMPK<sup>Ser485</sup>'nin fosforilasyonu ve AMPK<sup>Thr172</sup> aktivasyonunun inhibe edilmesi görülmektedir. Bu durum, metforminin etkisinin hiperglisemik durumlarda maskelenebileceğini göstermektedir. Metformin, mitokondrial respiratuvar zincir complex 1'i inhibe ederek AMPK'yı aktive etmekte ve böylece hücrede enerji eksik bir durum ve azalmış protein sentezine yol açmaktadır (9). Ayrıca, cyclin

bağlı kinazı inhibe etmekte ve cyclin D1 düzeylerini azaltmaktadır (10). LKB1, AMPK'yı aktive eden bir tümör supresör genidir. Metformin LKB1'ye bağlı AMPK sinyal yolağını aktive ederek kanser hücrelerinde sitotoksik ve sitostatik etki göstermektedir (9).

Metformin, AMPK aktivasyonu ile IGF sinyal yolağını da suprese etmektedir (11). Burada mekanizma muhtemelen dolaylı olarak insülinin ve insülin bağlayıcı proteinlerin inhibisyonu ile IGF-1'e bağlı mTOR ve G protein reseptör sinyalinin azaltılmasıdır.

Metformin tümör supresör p53'ü aktive etmektedir (12). AMPK bağımlı veya bağımsız gerçekleşen p53 aktivasyonu otofaji ve hücre yaşlanmaya yol açmaktadır. Metformin, REDD1 (mTOR'un negatif regülatörü)'i artırarak p53'e bağlı olarak AMPK'dan bağımsız mTOR complex 1 inhibisyonu gerçekleştirmektedir (9).

Metformin G0-G1 fazda hücre siklus arrestini ve sub-G1 fazda apoptotik hücre sayısının artmasını indüklemektedir (13). FOXO3a (tümör supresyonu sağlayan transkripsiyon faktörü) ile ilişkili hücre apoptozisi artmaktadır. Hücre nekrozu ve apoptozis göstergeleri olan p27, Bax, Bcl-2 ve cleaved caspase-3'ün arttığı saptanmıştır.

Metformin, hücrel transformasyon sırasında gelişen anti-inflamatuvar cevabı engellemektedir (14). Metformin ve tamoxifen uygulanan meme kanseri hücrelerinde IL1 $\beta$ , IL1 $\alpha$ , IL6 ve VEGF düzeyleri sadece tamoxifen kullanılanlara göre daha düşüktür. Ayrıca, AMPK-mTOR bağımlı HIF-1 $\alpha$  (hypoxia induced factor) ve PAI-1 düzeyleri de düşmekte ve böylece anti-angiyojenik etki göstermektedir.

Metforminin proliferasyon ve hücre ölümünü regüle eden bir transkripsiyon faktörü olan NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B) aktivasyonunu inhibe ederek anti-inflamatuvar etkileri olduğu ileri sürülmektedir (14). Anti-inflamatuvar etki ile büyüme inhibisyonu ve hücrel transformasyon işlevinin engellendiği ve antikanserojen et-

kiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Metforminin 0.1 ve 0.3 mM dozlarında in vitro olarak NF- $\kappa$ B, STAT3 transkripsiyon faktörü (signal transducer and activator of transcription 3), Let-7 microRNA ailesi, IL-6 and VEGF'i inhibe ettiği ve böylece kanser hücrelerine transformasyonu bloke ettiği hipoteze edilmiştir (14).

Hayvan çalışmalarında metforminin immün-modülatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. CD8+ tümör infiltre eden lenfositlerin apoptozisi inhibe olmakta, memory CD8 +T hücreleri artmakta ve CD8+ tümöre bağlı lenfositler inhibe olmaktadır (15,16). Metforminin immün-modülatuvar etkilerinin antikanserojen sonuçları olacağı düşünülmüştür.

Kanser kök hücreleri (KKH), tümör olma potansiyeli olan ve kanser başlatan hücrelerdir. Bu hücreler ayrıca; DNA yapımı hızlı, anti-apoptotik, kendini yenileyen ve kemo- ve radyo-rezistan hücrelerdir (17). Rezistan metastatik hastalıkla ilişkilidirler. İlk kez 2009'da metforminin doğrudan KKH hedefleyerek tümör gelişimini engellediği gösterilmiştir (18). Bu çalışmada metformin, 4 farklı genetikteki meme kanser hücrelerinde hücrel transformasyonu KKH inhibisyonu ile engellemektedir. KKH, mitokondrial fonksiyona bağımlı hücrelerdir ve metforminin mitokondrial complex 1 inhibisyonu ve kanser hücrelerinde yaşamı arttıran Warburg etkisini engellemesi ile KKH'ni inhibe ettiği düşünülmektedir (18,19). Metformin ayrıca KKH'nde NF- $\kappa$ B ve STAT3'ü azaltarak inflamatuvar cevabı da inhibe etmektedir (14).

Metforminin mikroRNA modülasyonu ile de antikanserojen etkileri olduğu hipoteze edilmektedir (20). MikroRNA'lar, küçük kodlama yapmayan 20-25 nükleotidli RNA'lardır. Post-transkripsiyonel gen ekspresyonunu düzenlerler. Hedef mikroRNA'lara bağlanarak hücre proliferasyonu, diferansiyasyon, apoptozis, stres cevap ve angienez modülasyonu yapmaktadırlar. Onkogen veya tümör supresör gen olarak davranmaktadırlar. Kanser hücrelerinde



mikroRNA ekspresyonu regülasyon bozuklukları saptanmıştır. Metformin, meme kanseri hücrelerinde Let-7 mikroRNA ailesinden çoğunun down-regülasyonunu engellemektedir (14). Bu etki ile anti-inflamatuvar ve antikanserojen etki gösterebilmektedir.

Metastaz oluşumunda epitelden mezenkimalle tranzisyonun rolü önemlidir. Tranzisyon gerçekleştiğinde diferansiye tümör hücresi motil mezenkimal hücreye dönüşmektedir. Mezenkimal hücrelerin sürvi ve migrasyon avantajları vardır. Metformin, mTOR sinyal blokajı, IL-6, NF-κB, MMP-2/9 (Matrix Metalloproteinler), Akt (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog) ve Erk1/2 (Extracellular signal-regulated kinases) yollarının inhibisyonu ile bu tranzisyonu inhibe etmektedir (21,22). Metformin, meme kanseri hücresinde HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) onkoproteini doz ve zamana bağlı olarak %85'e kadar inhibe etmektedir (23). Bu etki direkt olarak p70S6K1 (mTOR indükleyici) aktivitesinin inhibisyonuna bağlıdır ve AMPK-bağımsızdır.

Metforminin intestinal mikrobiota kompozisyonunu değiştirdiği gösterilmiştir. İntestinal mikrobiotanın kanserle ilişkisini gösteren çalışmalar vardır (24). Metformin, Akkermansia muciniphila isimli mukus degrade eden gram negatif bakterilerin sayısını arttırmaktadır (25). Akkermansia, azalmış regülatuvar T hücrelerinin sayısını arttırmakta ve düşük düzey doku inflamasyonunu azaltmaktadır. Metforminin mikrobiota üzerine bu etkisinin yaşlanma karşıtı ve antikanserojen sonuçları olacağı düşünülmektedir.

Metformin kanser hücrelerinin cisplatin, doxorubicin, paclitaxel gibi kemotöropetik ajanlara hassasiyetini arttırmaktadır (18, 26, 27). Örneğin, Hirsch HA ve ark.'nın 2009'daki çalışmasında, metformin CD44+/CD24- KKH'ni inhibe etmekte ve doxorubinin sitotoksik etkisini arttırarak tümör remisyon süresini uzatmakta ve kemoterapi dozunu azaltmaktadır (18). Ayrıca, metforminin kanser

hücrelerinin radyo-sensitivitesini AMPK-bağımlı olarak akciğer, prostat, kolon kanserleri ve fibrosarkomda arttırdığı gösterilmiştir (28,29).

Tüm çalışmalarda metforminin antikanserojen etkisinin gözlenmediği fark edilmiştir. Bu durumda etkili olan faktörler; tümör tipi, klinik evre, çalışmadaki hasta sayısının çok az olması, hasta ilişkili faktörler (insülin rezistansı, T2DM varlığı ve süresi, p53 gibi genetik mutasyonlar, yaş, cinsiyet), çalışmanın retrospektif olması, hasta takip süresi ve zaman ile ilişkili biaslar olarak görünmektedir (30). Ayrıca, klinik ve preklinik çalışmalarda kullanılan metformin konsantrasyonları da çok farklıdır. Klinik/epidemiolojik çalışmalarda tıropatik dozun 0.15-1 katı dozlar kullanılmakta iken (250-2250 mg/gün), in vivo çalışmalarda tıropatik dozun 2- 45 katı (750 mg/kg/gün) ve in vitro çalışmalarda ise tıropatik dozun 25-1000 katı çok yüksek dozlar kullanılabilir ve bu durum da antikanserojen etki derecesini değiştirebilmektedir (31).

Metforminin diyabeti olmayan kolon ve meme kanseri hastalarında da hastalığı stabilize edici ve metastaz önleyici etkileri saptanmıştır (32,33). Kolorektal kanserde oral alım sonrası lokal etkisi ile etkin olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, metforminin, dolaylı olarak insülin etkisini azaltarak veya AMPK bağımlı ve bağımsız sinyaller aracılığı ile mTOR, HER2, NF-κB, IGF sinyal yollarını inhibe ederek, muhtemel immün-modülatuvar etkileri ile antikanseroz ve anti metastatik etkiler gösterdiği saptanmıştır. Adjuvan kanser tedavisinde, özellikle diyabetik olmayan hastalarda da metformin umut verici bir tedavi olarak görünmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. Diabetes Care 40(Suppl 1):S65, 2017.
- 2- Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. Nat Rev Endocrinol

- 10:143–156, 2014.
- 3- Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 330:1304–1305, 2005.
  - 4- Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One* 8:e71583, 2013.
  - 5- Zhang ZJ, Li S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Obes Metab* 16: 707–710, 2014.
  - 6- Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, Dunn BK, Ford L, DeCensi A, et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev Res* 7:867–885, 2014.
  - 7- Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC 2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell* 115:577–590, 2003.
  - 8- Sinnett-Smith J, Kisfalvi K, Kui R, Rozenfurt E. Metformin inhibition of mTORC1 activation, DNA synthesis and proliferation in pancreatic cancer cells: dependence on glucose concentration and role of AMPK. *Biochem Biophys Res Commun* 430:352–357, 2013.
  - 9- Gong J, Kelekar G, Shen J, Shen J, Kaur S, Mita M. The expanding role of metformin in cancer: an update on antitumor mechanisms and clinical development. *Target Oncol* 11: 447–467, 2016.
  - 10- Algire C, Amrein L, Bazile M, et al. Diet and tumor lkb1 expression interact to determine sensitivity to anti-neoplastic effects of metformin in vivo. *Oncogene* 30:1174–1182, 2011.
  - 11- Karnevi E, Said K, Andersson R, Rosendahl AH. Metformin-mediated growth inhibition involves suppression of the igf-1 receptor signalling pathway in human pancreatic cancer cells. *BMC Cancer* 13:235, 2013.
  - 12- Cerezo M, Tichet M, Abbe P, et al. Metformin blocks melanoma invasion and metastasis development in AMPK/p53-dependent manner. *Mol Cancer Ther* 12:1605-15, 2013.
  - 13- Queiroz EA, Puukila S, Eichler R, et al. Metformin induces apoptosis and cell cycle arrest mediated by oxidative stress, AMPK and FOXO3a in MCF-7 breast cancer cells. *PLoS One* 23;9:e98207, 2014.
  - 14- Hirsch HA, Iliopoulos D, Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 972–977, 2013.
  - 15- Eikawa S, Nishida M, Mizukami S, Yamazaki C, Nakayama E and Udono H. Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112:1809-1814, 2015.
  - 16- Chae YK, Arya A, Malecek MK, Shin DS, Carneiro B, Chandra S, et al. (2016). Repurposing metformin for cancer treatment: current clinical studies. *Oncotarget* 28;7:40767-40780, 2016.
  - 17- Zhou BB, Zhang H, Damelin M, et al. Tumour-initiating cells: challenges and opportunities for anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 8(10):806–823, 2009.
  - 18- Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsihchlis PN, et al. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 69:7507–7511, 2009.
  - 19- Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S, Oliveras-Ferraro C, Bosch-Barrera J, Joven J, Martin-Castillo B and Menendez JA. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget* 2:896-917, 2011.
  - 20- Pulito C, Donzelli S, Muti P, et al. microRNAs and cancer metabolism reprogramming: the paradigm of metformin. *Ann Transl Med*;2(6):58, 2014.
  - 21- Rattan R, Ali Fehmi R, Munkarah A. Metformin: An emerging new therapeutic option for targeting cancer stem cells and metastasis. *J Oncol* 928127:12, 2012.
  - 22- Tan BK, Adya R, Chen J, et al. Metformin treatment exerts antiinvasive and antimetastatic effects in human endometrial carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*;96(3):808-16, 2011.
  - 23- Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA. The antidiabetic drug metformin suppresses her2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mtor effector p70s6k1 in human breast carcinoma cells. *Cell Cycle* 8(1):88–96, 2009.
  - 24- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat. Rev. Genet* 13:260–270, 2012.
  - 25- Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol* 80:5935–5943, 2014.
  - 26- Tan BX, Yao WX, Ge J et al. Prognostic influence of metformin as firstline chemotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer in patients with type 2 diabetes. *Cancer* 117: 5103–5111, 2011.

- 27- Hanna RK, Zhou C, Malloy KM, Sun L, Zhong Y, Gehrig PA, et al. Metformin potentiates the effects of paclitaxel in endometrial cancer cells through inhibition of cell proliferation and modulation of the mTOR pathway. *Gynecol Oncol* 125:458–469, 2012.
- 28- Storozhuk Y, Hopmans SN, Sanli T, Barron C, Tsiani E, Cutz JC, Pond G, Wright J, Singh G and Tsakiridis T. Metformin inhibits growth and enhances radiation response of non-small cell lung cancer (NSCLC) through ATM and AMPK. *Br J Cancer* 108:2021-2032, 2013.
- 29- Samsuri NAB, Leech M, Marignol L. Metformin and improved treatment outcomes in radiation therapy - A review. *Cancer Treat Rev* 55:150-162, 2017.
- 30- Coperchini F, Loporati P, Rotondi M, Chiovato L. Expanding the therapeutic spectrum of metformin: from diabetes to cancer. *J Endocrinol Invest*.38:1047-55, 2015.
- 31- Dowling RJO, Niraula S, Stamboliv V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol* 48:R31–43, 2012.
- 32- Thent ZC, Zaidun NH, Azmi F, Senin MI, Haslan H, Salehuddin AR. Is metformin a therapeutic paradigm for colorectal cancer: Insight into the molecular pathway? *Curr Drug Targets* 18: 734-750, 2016.
- 33- El-Haggag SM, El-Shitany NA, Mostafa MF, El-Bassiouny NA. Metformin may protect nondiabetic breast cancer women from metastasis. *Clin Exp Metastasis* 33:339–357, 2016.



## PODOLOG GÖZÜYLE DİYABETİK AYAK

Yrd. Doç. Dr. Ayfer PEKER

Kocaeli Üniversitesi Kocaeli Sağlık Hizmetleri MYO

Metabolik hastalıklar içinde yer alan Diyabetes Mellitus, yaygınlığı ve yol açtığı komplikasyonlar nedeniyle önemli bir hastalıktır. Diyabetes Mellitus dünya nüfusunun %2-5'ini etkilemekte olup, tüm diyabetlilerin yaklaşık %90'ı tip 2, %10'unu ise tip 1 diyabet hastasıdır (RPSGB, 2001). Diyabet, yüksek sağlık harcamalarına neden olması ve insanı çok yönlü etkileyen komplikasyonlara yol açması nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Diyabetin önemli komplikasyonlarından biri diyabetik ayak ülserleridir. Diyabetik ayak ülserleri insan yaşamındaki etkileri ve önlenbilir olması nedeniyle; mental, fiziksel, sosyal ve ekonomik öneme sahip bir sağlık sorunudur (Cihangiroğlu, 2009; Çelik ve Öztürk 2009, Edmonds et al. 2008). Diyabetin tüm komplikasyonlarının ortak etkileri sonucu gelişen diyabetik ayak ülserleri, bireyin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Diyabetik ayak çeşitli düzeylerde bağımlılığa, güçsüzlüğe, negatif duygulanıma, iş gücü kaybına neden olmaktadır. Tedavi sürecinde uzun süre yatak işgali ve yüksek sağlık harcamalarına neden olmanın yanı sıra, yüksek oranda alt ekstremitte amputasyonlarına ve mortaliteye yol açabilmektedir (IDF, 2013; Jeffcoate, Harding 2003; Reiber et al. 2001; Zelenikova et al. 2013). Diyabetik hastaların yaklaşık %12-25'inin yaşamlarının bir döneminde, "diyabetik ayak" komplikasyonu gözlenmekte; diyabetik ayak gelişenlerin %10-15'i cerrahi tedavi gerektirmektedir (Boulton, 2013; Hatz et al. 1994; Jeffcoate and Harding 2003; Reiber et al. 2001). Dünyada her 20 saniyede bir diyabetik ayak komplikasyonlarına bağlı alt ekstremitte amputasyonu gerçekleştirilmektedir (Hinch-

cliffe et. al. 2012). Avrupa'da diyabete bağlı amputasyon hızı %0.5-0.8 olarak bildirilmiştir (NİCE,2011). Amerika'da ayak ülserasyonlarına bağlı alt ekstremitte amputasyonlarının %85'inin diyabet nedeniyle gerçekleştiği gösterilmiştir (Boulton,2005).

Ülkemizde konuyla ilgili sağlıklı istatistiksel veriler mevcut değildir (Akçay ve ark 2012). Türkiye'de yaklaşık bir milyon kişide diyabetik ayak yararı olduğu, 500 bin kişide diyabetik ayak enfeksiyonu görüldüğü belirtilmektedir (Saltoğlu, 2014). Ülkemizde yürütülen bir çalışmada diyabetik ayak tanısı ile yatan hastalarda ampütasyon insidansı %8-40 olarak tespit edilmiştir (Dinççağ ve ark. 1999). Başka bir çalışmada ise, diyabetik ayak ülseri olan hastalarda ampütasyon insidansı %50 olarak tespit edilmiş olup, incelenen olguların %56'sına major ampütasyon %44'üne minör ampütasyon uygulandığı belirtilmektedir (Akçay ve ark. 2012). Diyabetli bireylerde gerçekleştirilen ampütasyonların %85'inin travma olmaksızın diyabetin kendisinden kaynaklandığı gösterilmiştir. Diyabetli bireylerde ayak problemlerinin erken fark edilmesi ve tedavi edilmesi ile hastaların %85'inin ampütasyondan korunacağı tahmin edilmektedir (Armstrong and Lavery 1997; Boulton, 2005).

Diyabetik ayak ülserlerinin önlenmesi ve tedavisinde Podoloji bilimi önemli bir yere sahiptir. Podoloji, Türkçe'de "ayak sağlığı bilimi" veya "ayak sağlığı teknikliği" olarak tanımlanabilir. Tüm diyabetli bireyler düzenli olarak podolojik değerlendirmeden geçerek, risk düzeylerine uygun bakım ve girişimlerle diyabetik ayak ülserlerinden korunabilir.

Podologlar, diyabetik ayak ülserlerinin erken evrede tedavisi ve tekrarların önlenmesi için diyabetik ayak ekibi içinde önemli bir yere sahiptir. Podolojinin ülkemizdeki gelişimi çok yenidir. Bazı büyük illerimizde, eğitimlerini yurt dışında almış, bir elin parmak sayısını geçmeyen podologlar hizmet vermekteydiler. Ülkemizde “podolog”luk meslek tanımı 26.04.2011 tarihli 6225 sayılı kanunla yapıldı, ardından Kocaeli Üniversitesi Yetişkin ve Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı öğretim üyeleri tarafından podoloji çalışmayı düzenlenerek Türkiye'nin ilk “podoloji” eğitimi Kocaeli Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nda başladı. Türkiye'nin ilk podoloji ünitesi 14 Kasım 2014'de Kocaeli Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda açıldı, Kasım 2014'den günümüze dek ortalama 8000 hastaya hizmet verildi. Podolik tedavi yöntemleri yükten kurtarma (off-Loading) stratejileri, yara bakımı, ayak bakımı olmak üzere üç ana başlık altında toplanabilir. Kemik deformiteleri ya da yumuşak dokunun yer değiştirmesi, ülserasyona neden olan ve iyileşmeyi geciktiren yüksek plantar basınca neden olabilir. Yüksek basınç bölgelerine uygulanan off-loading diyabetik ayak ülserlerinin tedavisinde ve önlenmesinde önemli yere sahiptir (Armstrong and Lavery 2004; Bus, Ulbrecht, Cavanagh 2004). Alt ekstremitelere yüklenme özelliklerini belirlemek, özellikle ayak plantar yüzündeki yük dağılımını ölçmek için baropodometrik analizler yapılır. Statik ve stabilometrik baropodometrik analizler hasta ayakta hareketsiz dikilirken, dinamik analiz ise yürüme (motor fonksiyon) esnasında yapılır. Ölçüm değerleri; tanı, tedavi ve fonksiyonel ayak problemleri ile ilgili klinisyenlere ve araştırmacılara önemli bilgiler verir. (<http://diasu.com/posturologia-clinica-centri-lac/>; Ferria et al. 2010, Pompeu et al. 2012; Penafortes et al. 2013). Baropodometrik analizler, genel ayak muayenesi ve postür analizinden elde edilen verilerle yük dağılımını dengeleyen,

basınç noktalarını gideren tabanlıklar üretilir. Ayak morfolojisine yönelik bilgiler elde etmek ve off-loading bölgesini daha iyi lokalize etmek için podoscaner analizinden yararlanır. Plantar deformiteye bağlı olarak ayak ve zemin arasındaki basınç 1000 kPa ulaşabiliyorken, doğru uygulanan bir off-loading girişimi ile 100 kPa düşürülebilir (Buss, Ulbrecht and Cavanagh 2004; Peter et al, 2005). Off-loading stratejileri alçılar ve hazır terapötik ortezler, terapötik ayakkabılar, diğer off-loading uygulamaları ve cerrahi off-loading uygulamaları olmak üzere 4 ana grupta incelenebilir (NICE, 2015; IWGDF, 2015). İskemik ve enfekte olmayan plantar nöropatik ülserlere off-loading uygulamak için total kontakt alçılar önerilebilir. Günümüzde, plantar ülserlerin etkin tedavisinde total kontakt alçılar tek tedavi seçeneği değildir (Lewis and Lipp 2013;). Hazır çıkarılabilir atellerin total kontakt alçılar kadar etkili olduğu gösterilmiştir (Morona et al. 2013). Plantar ülserlerin %70-96'sının ayak bileğinin üzerine kadar uzanan çıkarılabilir off-loading ayakkabıları, yarım ayakkabılar ve ön ayak off-loading ayakkabıları ile 34-79 günde iyileştiğini gösteren çok sayıda çalışma vardır (Van De Weg, Van Der Windt, Vahl, 2008; Dumont et al. 2009). Geçici ayakkabı ve total kontakt alçının kıyaslandığı bir çalışmada, iyileşme ve ülser bölgesinde küçülme oranları benzer bulunmuştur (Hissink, Manning and van Baal 2000). Tekrarlayan non-plantar ülserleri önlemek için terapötik ayakkabılar, ayağa özel yapılan tabanlıklar ya da parmak ortezleri önerilmelidir. Hasta evde ya da dışarıda; yalınayak, çoraplarıyla ya da ince tabanlı standart terliklerle yürümemesi konusunda uyarılmalıdır (IWGDF, 2015). Sadece orta ayağı ve topuğu destekleyen geleneksel yarım ayakkabılar orta ayak kırığı riski nedeniyle çok sık tercih edilmemelidir (IWGDF, 2015; Chantelau, 1993). Non-iskemik ve kontrol edilemeyen enfeksiyonu olmayan non-plantar ülserlerin tedavisinde, modifiye edilebilen ayakkabılar,

geçici ayakkabılar, parmak ortezleri kullanılabilir. Ayak deformitesi ya da pre-ülseratif bulguların varlığında terapötik ayakkabılar, kişiye özel üretilen tabanlıklar ve parmak ortezleri önerilmelidir. Pre-ülseratif lezyonu olan riskli hastalarda birinci parmak ülserini önlemede dijital silikon ortezin etkili olduğu gösterilmiştir (Caravaggi et. al. 2007) Ayaktaki basınç noktalarını etkili şekilde gideren terapötik ayakkabıların tekrarlayan plantar ülserleri önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (Van De Weg, Van Der Windt, Vahl 2008; Bus et. Al. 2013; Ulbrecht et. al. 2014) Mekanik yükün rahatlatılması topuğun posteriorundaki, orta ayak ya da ön ayak lateralindeki nonplantar ülserlerin tedavisinde de önemlidir. Bu tür ülserler genellikle nöropatik hastalarda komorbid bir nedenle yatak istirahatına bağlı gelişir, uygun girişimlerle önenebilir (Gilcreast et. al. 2005; Bots , Apotheker 2004) Eğer diğer biyomekanik rahatlatma yöntemleri kullanılmıyorsa, non-iskemik ve kontrol edilemeyen enfeksiyonu olmayan nöropatik ülserlerin tedavisinde, keçeli köpük içeren offloading ortezleri uygun ayakkabı ile birlikte kullanılabilir. Geçici yükten kurtarma yöntemleri keçeli köpük, yumuşak polimerik tabanlıklar ve ortezleri kapsamaktadır (Armstrong et. al. 2001) Bu konuda ceveplanması gereken en önemli soru hangi yöntemin hangi hasta için uygun olduğudur. Fazla eksudası olan plantar ülserlerde, kontrol altına alınamamış aktif enfeksiyon durumunda, düzenli bakım ve gözleme ihtiyaç duyulan ülserlerde, hafif derecede periferik arteriel hastalık ile birlikte yara iyileşme potansiyeli düşük değerlendirilen plantar ülserlerde çıkarılabilir off-loading yöntemi tercih edilmelidir. Aksi durumlarda total kontakt alçılar da tercih edilebilir (NICE,2015). Podologlar diyabetik ayak ekibinde yer alarak, yara bakımına en büyük katkıyı off-loading uygulamaları ile yaparlar. Bunun yanında yara bakım uygulamalarına da katılırlar. Günlük ya da daha sık yara temizliği ve sargıların değiştirilmesi yara

bakımının temelini oluşturur. Sekonder enfeksiyonları önlemek ya da yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla antimikrobial içeren sargılar kullanılmamalıdır (Ramsey,1999) . Diyabetik ayak ülserlerinin cerrahi debridmanından sonra negatif basınçlı yara bakımı (NPWT) kullanılabilir. NPWT, yarada granülasyon dokusu gelişimini ve kontraksiyonu uyarır; aynı zamanda doku perfüzyonunu arttıracığı ve ambulasyonu azaltacağı için off-loading uygulamasını da desteklemektedir ( Dumville,2013).

Diyabetik ayak ülserlerinin önlenmesinde en önemli yaklaşım ayak bakım uygulamalarıdır. Ayak bakımı; hasta tarama ve takibi, pre-ülseratif bulgulara yönelik profesyonel ayak bakımı ve hasta eğitimini içerir. Hastalar diyabetik ayak gelişme riski, amputasyon riski açısından değerlendirilir, uygun kontrol sıklığı belirlenir ve takip edilir. Muayenede periferik nöropati tespit edilmeyen hastalar yılda bir defa düzenli olarak muayene edilir. Periferik nöropati var ise altı ayda bir, periferik arteriel hastalık ve/veya ayak deformitesi ile birlikte periferik nöropati varlığında 3-6 ayda bir, ayak ülseri hikayesi ya da alt ekstremité amputasyonu ile birlikte periferik nöropati varlığında ise 1-3 ayda bir kontroller planlanır (NICE,2015). Ayakta herhangi bir preülseratif bulgu varsa tedavi edilmelidir. Bu tedaviler; kallusların alınması, bül ve blisterlerin korunması, gerekli durumlarda drene edilmesi, tırnak batmalarının ya da kalınlaşmaların tedavisi edilmesi, fungal enfeksiyonların tedavisi, gerekli durumlarda hemoraj tedavisini içerir. Çalışmalar, profesyonel ayak bakımı uygulanan hastalarda tekrarlayan ayak ülserlerinde, profesyonel ayak bakımı uygulanmayanlara oranla anlamlı ölçüde azalma olduğunu göstermektedir (Dargis et.al.1999; Plank et.al.2003) Ayak tarama ve takip programına alınan hastalarda tekrarlayan ülserlerde, programa alınmayanlara oranla anlamlı ölçüde azalma olduğu görülmektedir(Hamonet et.al. 2010; Marcina and Chantelau 1998) Po-

dolojik uygulamalar diyabetik ayak ülserlerinin tedavisinde ve önlenmesinde etkili olup, ülkemizdeki gelişimi desteklenmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğı, Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 2016.
2. Joshi M, Choudhary P. Multiple Daily Injections or Insulin Pump Therapy: Choosing the Best Option for Your Patient-An Evidence-based Approach. *Curr Diab Rep.* 15(10):81, 2015.
3. Millstein R, Becerra NM, Shubrook JH. Insulin pumps: Beyond basal-bolus. *Cleve Clin J Med.* 82(12):835-42, 2015.
4. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med.* 25(7):765-74, 2008.
5. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 26(4):1079-87, 2003.
6. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med.* 20(10):863-6, 2003 .



## STATİN DIŞI İLAÇLARLA SON DURUM -PCSK9 İNHİBİTÖRLERİ

Prof. Dr. Aysen AKALIN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Önlenmesi ve tedavisindeki ilerlemelere karşın günümüzde kardiyovasküler hastalıklar halen tüm dünyada en önemli ölüm nedenini oluşturmaktadır. Çalışmalar LDL-C (düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol) düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu durumun başlıca LDL-C'ün aterosklerotik süreç üzerindeki anahtar rolü nedeniyle olduğu kabul edilir(1,2).

Çeşitli girişimsel çalışmalar LDL-C düzeylerinin düşürülmesiyle kardiyovasküler hastalık riskinin etkin şekilde azaltılabileceğini ortaya koymuştur. Klinik kılavuzlar LDL-C'ü belirgin şekilde azaltabilmeleri ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltıcı etkinlikleri nedeniyle ilk seçenek olarak statinleri önermektedir(3). Bununla birlikte, önemli sayıda hasta statinlerin etkin dozlarını tolere edemez veya statin tedavisi altında hedeflenen lipid düzeylerine ulaşamazlar. Proprotein konvertaz subtilizin kexin tip9 inhibitörleri kısaca PCSK9 inhibitörleri son yıllarda ümit verici bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır(4). PCSK9'un kolesterol metabolizmasındaki önemi ilk olarak 2003 yılında klinik olarak familial hiperkolesterolemi fenotipi gösteren iki Fransız ailede PCSK9 geninde fonksiyon kazanımı mutasyonu saptanması üzerine anlaşılmıştır. Bu mutasyonun LDL-R(LDL- reseptörü) sayısında azalma ve buna bağlı olarak çok yüksek plazma LDL-C konsantrasyonlarına ve bununla ilişkili olarak da erken aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa yol açtığı gösterilmiştir(5). 2006 yılında ise tam tersine

PCSK9 geninde fonksiyon kaybı mutasyonları olmasının çok düşük LDL-C düzeyleri ile sonuçlandığı bulunmuştur. Bu mutasyona sahip olan kişilerin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için yaşam boyunca önemli ölçüde düşük risk taşıdıkları belirlenmiştir(6).

### PCSK9

PCSK9 başlıca karaciğer tarafından üretilip dolaşıma salınan bir serin proteazdır. Başlıca LDL-C olmak üzere çeşitli hücre yüzey reseptörlerini düzenler(4,7).

LDL-R hepatositlerin dış yüzeyinde bulunur ve dolaşan LDL-C ile bağlanır. LDL-R tarafından bağlanan LDL-C endositoz yoluyla hücre içine alınır ve takiben sitoplazmadaki lizozomlar tarafından yıkılır ve serbest kolesterol hücre içine alınır. LDL-R'ü ise hepatositlerin yüzeyine geri döner ve tekrar LDL-C'e bağlanır ve bu süreç devam eder. PCSK9 ise hepatosit yüzeyindeki LDL-R'üne bağlanarak LDL-R'ünün kapalı bir konformasyon oluşturmasını engelleyerek enzimatik parçalanmaya duyarlı hale gelmesine neden olur. PCSK9'un inhibe edilmesi daha fazla LDL reseptörlerinin hücre yüzeyine geri dönmesi anlamına gelir. Bu durum LDL-C'ün dolaşımdan temizlenmesini artırır(8,9).

PCSK9'un transkripsiyonu sterol-responses element binding protein-2(SREBP2) tarafından düzenlenir ki SREBP2 aynı zamanda HMG- CoA redüktaz ve LDL-R'ü için de bir transkripsiyon faktördür. Hepatosit içerisinde kolesterol düzeylerinin azalması HMG-CoA redüktaz ve

LDL-C yapımını uyarır. Bu durum hücre içinde kolesterol biyosentezini uyarır ve dolaşan LDL-C partiküllerinin hepatositlere alımını uyarır. Bu durum en yüksek dozlarda bile statinlerin etkilerinin daha fazla artırılmamasını açıklar ve LDL-R ve PCSK9'un bu dengesi hücre içi kolesterol düzeylerinin nispeten stabil kalmasını sağlar(10).

PCSK9'un farmakolojik olarak inhibisyonuna yönelik çeşitli yaklaşımlar denenmiştir. Bunlar

- Küçük engelleyici RNA parçacıkları
- Antisense oligonükleotidler
- Monoklonal antikorlardır (4, 8).

Küçük engelleyici RNA'lar PCSK9'un mRNA'sını bozarak de novo PCSK9 yapımını inhibe ederler. Antisense oligonükleotidler mRNA'ya bağlanarak gen transkripsiyonunu bozar ve böylelikle de novo PCSK9 yapımını azaltırlar. Tedavi edilen hastalarda akut böbrek hasarı oranlarında artış gözlenmiştir ve bu bileşiğin üretimi durdurulmuştur. Bunlar arasında tedavi açısından en ilgi çekenler PCSK9'a karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlardır ve hali hazırda faz 3 çalışmaları aşamasındadır. PCSK9'un LDL-R'üne bağlanmasının bozulması LDL-C temizlenmesini önemli ölçüde artırır ve LDL-C düzeylerini belirgin şekilde düşürür. Uzun yarı ömürleri nedeniyle tek bir doz PCSK9 antikorunu LDL-C konsantrasyonlarını haftalarca düşürebilir. Tekrarlayan enjeksiyonlar bazale göre %5-70 oranında LDL-C azalması sağlayabilir(4,7).

### **Başlıca monoklonal antikorlar**

- Alirocumab
- Evolocumab
- Bococizumab'dır (11).

Alirocumab ve Evolocumab tam formül insan monoklonal antikorunu iken Bococizumab kısmi insan monoklonal antikorudur. Alirocumab 2 haftada bir 75-150 mg dozlarında subkutan uygulanırken, Evolocumab'ın 2 haftada bir 140 mg ve ayda bir 420 mg sc enjeksiyonluk formları vardır.

Bococizumab'ın ise faz 3 çalışmaları sürmektedir(11,12).

Evolocumab ile yapılan 4465 kişiyi kapsayan randomize, açık etiketli çalışmalarda LDL-C'de %61 azalma gözlenmiştir. Yine Alirocumab ile yapılan çift kör randomize 2361 kişiyi kapsayan çalışmalarda LDL-C'de %61 oranında azalma gözlenmiştir. Benzer şekilde bu ajanlar HDL-dışı kolesterol, ApoB, total kolesterol, Lp(a), trigliserid düzeylerini azaltmış ve HDL ve ApoB düzeylerini ise kısmen artırıcı bir etki göstermişlerdir(13).

### **PCSK9 inhibitörleri ile metaanalizler**

Navarese ve arkadaşları 10159 hastayı kapsayan 24 çalışmayı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmaların çoğu kısa süreli olup hedefler lipid profilinin düzelmesi, klinik sonuçlar ve yan etki profili olmuştur. Ortalama olarak LDL-C'de %47,5 civarında, total kolesterolde %31,5'lik bir azalma saptamışlardır(14).

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde 12200 hastayı kapsayan 25 randomize kontrollü çalışma alınmış. Elli iki haftalık tedavi sonrasında evolocumab ile %54,6 ve alirocumab ile %52,6 LDL-C azalması, HDL-C'de ise %7,6 artış gözlenmiştir(15).

Lipinski ve arkadaşlarının 17 çalışma ve 13063 hastayı kapsayan meta analizinde yine PCSK9 inhibitörleri ile LDL-C'de %57'lik bir azalma gösterilmiştir(16).

Tüm meta analizlerde trigliserid ve HDL-dışı kolesterolde anlamlı azalma ve 2 metaanalizde HDL artışı gözlenmiştir. Her 3 meta analizde de PCSK9 inhibitörleri ile tüm nedenli mortalite azalırken Navarese'in yaptığı meta analizde kardiyovasküler olaylarda da azalma olduğu gözlenmiştir(14-16).

Yan etki profili açısından değerlendirildiğinde ilaca bağlı ciddi yan etki görülmezken hastalarda plasebo ile kıyaslandığında hafifçe artmış lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları saptanmıştır. Lipinski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PCSK9 in-

hibitörlerine bağlı nörokognitif olaylarda artış olduğu gözlenmiştir(14-16).

OSLER-1 ve OSLER-2 çalışmalarında faz2 veya faz3 çalışmalarından birisini tamamlamış olan 4465 hasta alınmıştır. Evolocumab ile standart tedavilerin karşılaştırıldığı bu çalışmada evolocumab ile 11 ayda LDL-C'de %61'lik bir azalma gözlenmiştir. İlave olarak, HDL-dışı kolesterolde %46, ApoB'de %41,7, total kolesterolde %32,3 ve trigliserid düzeylerinde %12,6'lık bir azalma olduğu gösterilmiştir. HDL-C'de ise %8,7 civarında bir artış gözlenmiştir. Lipid düzeylerindeki diğer bir önemli sonuç ise Lp(a) düzeylerinde de %25.5'lik azalma gözlenmesi olmuştur(13).

Odyssey çalışması 2341 yüksek riskli hastada Alirocumab ile plaseboyu karşılaştıran bir çalışmadır. Hastalar 24-48 hafta boyunca izlenmişler ve ilk değerlendirmede Alirocumab grubunda plaseboya göre %61'lik bir LDL-C azalması olmuş ve LDL-C'deki bu azalma 78 haftalık gözlem sonuna kadar değişmemiştir. Alirocumab ile de HDL-dışı kolesterol, Apo B, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı azalma olmuş, HDL-C düzeylerinde artış gözlenirken, Lp(a) düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmiştir(17)

Evolocumab ile yapılan Osler çalışmaları ve Alirocumab ile yapılan Odyssey long term çalışmaları PCSK9 mAb'ları ile yayımlanmış en geniş 2 çalışmadır. Majör olumsuz kardiyovasküler olaylar açısından yapılan post hoc analizde evolocumab standart tedaviye üstün bulunmuştur. Bu fark muhtemelen iskemi nedeniyle koroner revaskülarizasyon oranı ve yatış gerektiren konjestif kalp yetmezliği oranlarından kaynaklanmaktadır. Bu çalışma ile ilgili bir eleştiri çalışmanın açık etiketli olmasının koroner revaskülarizasyon için bir eğilim yaratmış olabileceği şeklindedir(13,17).

Odyssey long term çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmadır. 2341 yüksek kardiyovasküler riskli hasta dahil edilmiştir. Post hoc analiz majör olumsuz kardiyovasküler

olaylarda alirocumab ile anlamlı azalma olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde alirocumab grubunda ölümcül olmayan myokard infarktüsü sıklığı da anlamlı olarak düşük bulunmuştur(17).

Plasebo veya standart tedavi ile karşılaştırıldığında hem evolocumab ve hem de alirocumab majör olumsuz kardiyovasküler sonuçlarda azalma göstermiştir. Osler çalışmalarında evolocumab grubunda enjeksiyon yeri reaksiyonları daha fazla görülürken, myalji, nörokognitif olaylar, karaciğer enzim yüksekliği ve kreatin kinaz (CK) artışı açısından bir farklılık gözlenmemiştir. Odyssey long term çalışmasında myalji oranları alirocumab grubunda fazla bulunmuştur. Bunun nedeni net olarak bilinmemektedir. Ancak CK düzeylerinde artış olmadığından direkt miyozin etkisi olması pek muhtemel görülmemiştir(13,17).

PCSK9 inhibisyonu nedeniyle oluşması muhtemel nörokognitif etkiler konusunda büyüyen endişeler mevcuttur. Kolesterol beyindeki myelin tabakasının temel bileşenidir ve kolesterolün aşırı düşürülmesi beyin fonksiyonlarını etkiliyor olabilir de mAb'lar lipofilik olmadıklarından kan-beyin bariyerini aşamazlar, dolayısıyla bunun ilacın beyindeki direkt bir etkisi olması pek muhtemel değildir. Ancak bu etkilerin kolesterolün aşırı düşürülmesinden kaynaklanıyor olması mümkün olabilir.

### **Maliyet**

Mevcut market fiyatları üzerinden değerlendirme yapıldığında, ki bu evolocumab için yılda 14.600 dolar ve alirocumab için 14600 dolardır, tahmin edilen maliyet-etkinlik hesabı olan 2200 doların oldukça üzerindedir. Bununla birlikte bazı özel hasta gruplarında yararlar maliyetin önüne geçmektedir. Düzenli LDL-C aferezi gerektiren familial hiperkolesterolemili olgular veya yüksek riskli kardiyovasküler hastalığı olan kişiler gibi. Bu medikasyonlar primer hiperkolesterolemide primer önleme amaçlı kullanım için fazla pahalıdır. Bu konu özellikle de bu ajanlarla kar-

diyovasküler sonuçlar açısından elimizde güçlü kanıtlar bulunmaması nedeniyledir. Ek olarak, hali hazırda PCSK9 inhibitörlerinin uzun dönem güvenlikleri ile ilişkili cevaplanmamış sorular bulunmaktadır. Bununla birlikte, PCSK9 inhibitörleri hiperkolesterolemili hastalarda ciddi kolesterol azalması sağlayarak lipid düşürücü tedavide yeni bir yol açmıştır(4).

Klinik kılavuzlara girebilmeleri için bu ilaçların uzun dönemli klinik sonuçlarının beklenmesi uygun olur. Şüphesiz bu medikasyonlar tedavisi zor hiperkolesterolemide önemli silahlar olacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Nabel E.G, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012; 366:54-63.
2. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL-cholesterol, non HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta analysis. *JAMA* 2012; 307: 1302-1309.
3. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta analysis. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 393-404.
4. Shimada YJ, Cannon CP. PCSK9(Proprotein convertase subtilisin/ kexin type9 inhibitors:past, present, and the future. *European Heart Journal* 2015; 36: 2415-2424.
5. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant familial hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34:154-156.
6. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley T.H. et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264-1272.
7. Maxwell KN, Soccio RE, Duncan EM, et al. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol fed mice. *J Lipid Res* 2003; 44:2109.
8. Dixon DL, Trankle C, Buckley L, et al. A review of PCSK9 inhibition and its effects beyond LDL receptors. *Journal of Clinical Lipidology* 2016;10: 1073-1080.
9. Rashid H, Meredith IT, Nasir A. PCSK9 monoclonal antibodies in 2016: current status and future challenges. *Heart, Lung and Circulation* 2017,<http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.12.005>.
10. Ito MK, Santos RD. PCSK9 inhibition with monoclonal antibodies: modern management of hypercholesterolemia. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2017;57(1): 7-32.
11. Chaudhary C, Garg J, Shah N, Sommer A. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World Journal of Cardiology*. 2017;9(2):76-91.
12. Preiss D, Mafham M. PCSK9 inhibition: the dawn of a new age in cholesterol lowering? *Diabetologia* Doi 10.1007/s00125-016-4178-y.
13. Sabatine MS; Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* . 2015; 372: 1500-1509.
14. Navarese E.P, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin /kexin type9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 163(1): 41-49.
15. Zhang XL,Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomised controlled trials. *BMC Med* 2015; 13:123.
16. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin/ kexin type9 serin protease inhibitor on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016; 37(6): 536-545.
17. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16)1489-1499.

# KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE DİYABET TEDAVİSİ

Prof. Dr. Ayşe Çıkım SERTKAYA  
Memorial Şişli Hastanesi Endokrinoloji  
ve Metabolizma Hastalıkları

## ÖZET

Tüm dünya nüfusu göz önüne alınca diyabet prevalansının %8,3 olduğu ve erişkin yaş grubunda tahminen 387 milyon diyabetli olduğu tahmin edilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hasta sayısı yaklaşık 200 milyondur (%4,3-13). Diyabetik hastalarda Evre 3 ve daha ağır KBY gelişiminin %21-38 oranında olduğu bilinmektedir. Tüm bu rakamlar ışığında çok ciddi ve yaygın bir sağlık sorunuyla karşı karşıya olduğumuz daha net ortaya çıkmaktadır. Tip 2 diyabet tedavisinde kan şekerini düzenlemek için farklı etki mekanizmalarına ve farklı farmakolojik profillere sahip çok sayıda ilaç kullanılmaktadır. Ancak kronik böbrek yetmezliği de olan Tip 2 diyabetik olgularda kullanılacak ilaçlar bazı nedenlerle sınırlanmaktadır. Glomerüler filtrasyon oranının (GFR) azalmasına bağlı olarak bazı ilaçların ya da aktif metabolitlerinin birikimi ve buna bağlı gelişebilecek başta hipoglisemi ve diğer toksik etkiler ya da böbreklerin o ilacın metabolizmasında aktif rol alması bu sonucu doğurmaktadır. Dolayısıyla bir ilaç seçilirken tedavinin renal yetersizlikten nasıl etkileneyeceği; tedavi şeklinin ve dozunun değişip değişmeyeceği, ilacın güvenlik sınırları detayıyla düşünülerek tedavi seçilmelidir.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 'in 2014 verilerine göre Türkiye'de diyabet sıklığı %12,8 ve bu sıklık ile Avrupa'da üçüncü sırada yer almaktayız. Dünyada yaklaşık 415 milyon erişkinde (%8,3) diyabet ve yine yaklaşık 200 milyon insanda (%4,3-13) kronik böbrek yetmezliği var. İzlem çalışmalarında diyabetiklerin %21-38'inde kronik böbrek yetmezliği geliştiği ifade edilmektedir. Uluslararası Diyabet Cemiyetleri diyabet sıklığının giderek arttığını; 2035'te 592 milyon ve 2040'da 617 milyon insanda diyabet olması beklendiğini bildirmişti.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) yüksek mortalite ve morbidite oranları ile insan sağlığı için en sıkıntılı tablolardan birisi. Avrupa'da yapılan çalışmalardan ortaya çıkan öngörü 2025'te ortalama 132,900/milyon evre 3, 11,500/milyon evre 4 ve 4300/milyon evre 5 kronik böbrek yetmezliği olan hasta olması bekleniyor. Kronik böbrek yetmezliği (KBY); albüminüri ve/veya ilerleyici böbrek

fonksiyon kaybı (eGFR) ile karakterize böbrek hasarıdır. Böbrek yapısında veya fonksiyonlarında anormallik olduğunu gösteren bulgular ile ya da azalmış glomerüler filtrasyon oranı (GFR; GFR<60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> (Evre 3a-5) ile karakterizedir. Böbrek hasarı parametreleri (bir veya daha fazla) 2-3 aydır devam ediyor ise bu kronik yetmezliğe işaret eder. Böbrek hasarı parametreleri 1) Albüminüri; albümin ekskresyon oranı (AER  $\geq 30$  mg/gün) ya da albümin kreatinin oranı (ACR  $\geq 30$  mg/gün) ile ifade edilir, 2) İdrar sediment anormallikleri, 3) Tübüler bozukluğa bağlı elektrolit ve diğer anormallikler, 4) Histolojik anormallikler, 5) Görüntüleme tespit edilen yapısal anormallikler ve 6) Renal transplantasyona öyküsüdür. Glomerüler filtrasyon oranına göre kronik böbrek yetmezliği evrelere ayrılır (Tablo 1). Diyabet tedavisi de dâhil olmak üzere tüm medikal tedaviler bu evreler dikkate alınarak verilmelidir.

**Tablo 1:** Kronik böbrek yetmezliği için ilgili çalışma grubunun 2012 yılında oluşturduğu ve günümüzde de kullanılan evreleme sistemi

(Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group; 2012)

| Grade | Glomerüler filtrasyon oranı (GFR) ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> | Böbrek fonksiyon durumunun kategorisi |
|-------|---|---------------------------------------|
| 1     | ≥90   | Normal ya da yüksek                   |
| 2     | 60-89   | Hafifçe azalmış                       |
| 3a    | 45-59   | Hafiften ortaya azalmış               |
| 3b    | 30-44   | Orta şiddetten ağıra azalmış          |
| 4     | 15-29   | Ağır azalmış                          |
| 5     | <15   | Böbrek yetmezliği                     |

Türkiye’de kronik renal hastalık sıklığını araştıran CREDIT (Chronic RENal Disease In Turkey) çalışmasının sonuçları diyabetik hastaların yaklaşık %10’unda orta/ağır düzeyde böbrek yetmezliği olduğunu göstermektedir. Olguların %9,8’inde GFR<30 ml/dk ve %0,2’sinde <15 ml/dk olduğu bulunmuştur.

İngiltere’de yapılmış büyük bir çalışma grubunu kapsayan ve 10 yıl gibi uzun soluklu sonuçları temsil ettiği için özellikle itibar edilen UKPDS çalışması (United Kingdom Prospective Diabetes Study); yoğun glisemik kontrol ile diğer konvansiyonel tedavi yaklaşımlarını kıyaslamıştır. Sıkı glisemik kontrol ile albüminürinin %34 azaldığını; normale kıyasla iki kat serum kreatinin yüksekliği olan hasta sayısının %67 azaldığını ve normale kıyasla iki kat fazla üre yüksekliği olan hasta sayısının da %74 azaldığını göstermiştir. Bunlar bize iyi bir glisemik kontrolün aslında KBY süreci üzerine ne kadar etkili olacağını da göstermektedir. O nedenle KBY gelişmeden önce “HbA1c<%7; preprandial kan şekeri 80-140 mg/dl ve 2. saat tokluk kan şekeri 160-180 mg/dl arasında olmalı” hedefleri korunmalıdır. KBY gelişmiş ise kişi hipoglisemiye girmeyecek

şekilde bu hedeflere yöneltilmelidir. Kronik böbrek yetmezliği var ise antidiyabetik ilaç seçerken tedavi renal yetersizlikten nasıl etkilenir, tedavi şekli ve dozu ne olmalı, değişmeli mi, değişirse KBY üzerine etkisi ne olur gibi sorular düşünülmelidir.

Hemen her diyabet tedavi protokolünde yer alan metformin temelde doku kanlanması ya da diğer deyişle doku oksijenizasyonu sağlıklı ise güvenle kullanılabilir bir ajandır. Ancak bu şartın bozulduğu durumlarda ki ileri derecede böbrek yetersizliğinde de bu kapsamda değerlendirilebilir; kontrendikedir. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) de 2017 kılavuzunda bu duruma özellikle dikkat çekmiştir. Daha eski kılavuzlarda 65 yaş sınırı konmuşsa da günümüzde GFR ile sınırlamak daha rasyonel bulunmakta ve buna göre dozlam önerilmektedir. Orta derecede böbrek yetersizliğinde (eGFR 45-60 ml/dk) dozu %50 azaltılmalıdır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2016 kılavuzu “metformin ileri derecede böbrek yetersizliğinde (eGFR <45 ml/dk) kontrendikedir ve orta derecede böbrek yetersizliğinde (eGFR 45-60 ml/dk) dozu %50 azaltılmalıdır” der. Türk Diyabet Vakfı önderliğinde çıkartılan “Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi’nde”; böb-



rek fonksiyon bozukluğu serum kreatinin seviyesine göre ifade edilirse; erkeklerde kreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl ve kadınlarda  $\geq 1,4$  mg/dl veya GFR  $< 30$  ml/dk ise kontrendike;  $< 45$  ml/dk ise yarı yarıya azaltın demektir.

Alfa glikozidaz inhibitörü –akarboz ve miglitol- renal metabolizması olmasa da GFR  $< 25$  ml/dk ise önerilmez. Miglitol ülkemizde bulunmamaktadır. Diyabet tedavisinde çok önemli bir yeri olan sülfonilüre grubu ajanların KBY’de uzamış hipoglisemiye neden olabilecekleri için çok dikkatle kullanılmaları önerilmektedir. Bazı alt grupları ise ileri evre KBY’de tamamen kontrendikedir. Özellikle GFR 30 ml/dk’nın altına düşmüşse kontrendikedir diyen kılavuzlar çoğunluktadır. Hızlı ve kısa etkili insülinotropik sülfonilüre reseptör ligandı olan meglitinidler –repaglinid ve nateglinid- doz titrasyonuna gerek olmadan güvenle kullanılabilir gibi görülmektedir. Ancak çoğu kılavuzda eğer GFR  $< 30$  ml/dk ise rutin yarı dozunda verilmesi önerilmektedir. TEMD ve TDV çalışmalarındaki verilere dayanarak rapaglinidin GFR  $< 15$  ise kullanılmaması gerektiğini; Nateglinid dozunun da GFR 15-30 ml/dk aralığında ise %50 azaltılması gerektiğini vurgulasa da; sonuçta KBY’de tüm sekretogollara kontrendikasyon vermektedir. Pioglitazon KBY’de kullanılabilir ancak “sıvı retansiyonuna dikkat edilmesi gerekliliği” şartı tüm kılavuzlarda dikkat çekmektedir. TEMD KBY’de kontrendike olduğunu belirtmektedir. Öte taraftan yayınlanmış çalışmalarda “GFR  $< 30$  ml/dk ise pioglitazonun sıvı retansiyonuna neden olabileceği için tercihen kullanılması gerektiği ya da ancak yarı yarıya azaltılarak kullanılabilmesi belirtilmektedir”; derneğimiz de bu ifadeyi kılavuzumuzda sunmaktadır. Bu grup ajanların kullanımında ödem /sıvı retansiyonu en temel sorun olup yarar/zarar hesabı çok iyi yapılarak kullanılması uygun olacaktır. Tüm bu klasik ajanların metabolizma ve eliminasyon özellikleri ve farklı kılavuzlarda nasıl yer buldukları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Son iki dekattır diyabet tedavisinde yer bulan ve her geçen gün de reçetelerimizde daha yaygın yer alan dipeptidil peptidaz enzim in-

hibitörleri ve glukagon like peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistlerinin kronik böbrek yetmezliğinde kullanılmasına dair herhangi bir sakinca yok gibi görünmektedir. eGFR 50-80 ml/dk arasında ise (hafif yetmezlik) doz ayarlamaya gerek yoktur; ancak eGFR 50-60 altında ise ya doz titrasyonu yapılması ya da kullanılmaması önerilmektedir. Linagliptin için ise herhangi bir doz düzenlemesine gerek yoktur. Doz azaltılmaktaki amaç yan etki ya da komplikasyon değil; az doz ile benzer etkinlik sağlanması olduğu bildirilmiştir. Hiçbir GLP-1 agonisti için; GFR 50-80 ml/dk arasında ise (hafif yetmezlik) doz ayarlamaya gerek yoktur. TEMD 2016 kılavuzunda eğer GFR  $< 60$  ise eksanatidin kontrendike olduğu; GFR 30-50 ml/dk ise dozunun yarı yarıya azaltılması önerilir. Aynı kılavuzda eğer GFR  $< 50$  ml/dk ise liraglutid kontrendikedir denmektedir. GLP-1 reseptör agonistlerinde kontrendikasyonun en temel nedeni gastrointestinal yan etkiler; buna bağlı gelişecek dehidratasyon ve akut böbrek yetmezliğidir. Hasta ılımlı bir tabloda iken bu tedavi ile diyaliz bağımlı hale gelebilir. Glikozürik etkileri nedeniyle hiperglisemi tedavisinde yer bulan sodyum-glikoz co-transporter 2 (SGLT 2) inhibitörleri henüz çoğu kılavuzda yer almamıştır. Ancak eGFR  $< 45$  ml/dk ise kullanılmaması yönünde görüş birliği olmuştur. TEMD 2016 diyabet kılavuzunda GFR  $< 60$  ml/dk iken “etkili olamayacağı için” orta/ileri evre KBY’de kullanılmaz denmektedir. Bu nispeten daha yeni kuşak anti-diyabetik ajanların metabolizma ve eliminasyon özellikleri ve farklı kılavuzlarda nasıl yer buldukları Tablo 3’de özetlenmiştir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği ileri derecede böbrek yetersizliği (eGFR  $< 30$  ml/dk) olan vakalarda insülin dışında, herhangi bir anti-hiperglisemik ilaç kullanımı önermemektedir. Genel olarak KBY’si olan diyabetik hastalarda hipoglisemi yapabileceği de göz önüne alınması kaydıyla ve bu nedenle kişiye bağlı doz ayarlaması yapılması şartıyla tüm insülinler güvenle kullanılabilir, özellikle diyalize giren hastalarda insülin tedavileri en ideal tedavilerdir.

## Tablo 2: Diyabet tedavisinde kullanılan ajanların kronik böbrek yetmezliği halinde farklı kılavuzlara göre kullanımları (#ADA/EASD 2012-2015-2017 Ortak kılavuzları; \* NKF-KDOQI National Kidney Foundation –Kidney

Disease Outcomes Quality Initiative; 2012 kılavuzu; \*\* CDA kılavuzu Canadian Diabetes Ass. 2013; \*\*\*AACE /ACE American Ass. Of Clin Endocrinologist/ American Collage of Endocrinology; 2015 kılavuzu; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabet Kılavuzu (TEM 2016) (GFR; Glomerüler filtrasyon oranı ml/dk)

| İlaç               | Metabolizma /Eleminasyon   | Farklı kılavuzlardaki yaklaşımlar   |
|--------------------|--|---|
| <b>Metformin</b>   | GFR ve tübüler sekresyonla değişmeden böbreklerden atılır. İnsanda bilinen metaboliti yok  | #GFR≥30 ise güvenli, GFR <45 ise doz azaltmayı düşünün; ADA 2017'de GFR<30 ml/dk, asidoz, dehidratasyon, hipoksi varlığında kontrendike demistir. *GFR<45 ise düşünün; <30 ise kullanma. **GFR 30-59 ise doz azalt; <30 ise alternatif ajan düşünün. ***Evre 3b, 4 ve 5 'de kontrendike. • İleri derecede böbrek yetersizliğinde (eGFR <45) kontrendikedir. Orta derecede böbrek yetersizliğinde (eGFR 45-60) dozu %50 azaltılmalıdır |
| <b>Acarbose</b>    | Tamamı gastrointestinal sistemde metabolize edilir. 13 metabolitinden biri aktif. %34'ü metabolitler olarak emilir ve nerdeyse tamamı idrarla atılır. % 1-2 değişmeden emilir. <%1 idrarla değişmeden atılır | #Nötr. •, * GFR<25 ise önerilmez ** GFR<30 ise alternatif ajan  |
| <b>Miglitol</b>    | Metabolize edilmez<br>Tamamı değişmeden idrarla atılır   | *GFR<25 ise önerilmez   |
| <b>Glipizide</b>   | Büyük oranda KC'de metabolize olur<br>İnaktif metabolitleri var. <%10 değişmeden idrarla ve gaitayla atılır  | # Tüm sülfonilüreler için ortak karar: Eğer ciddi renal disfonksiyon varsa çok dikkat. Hipoglisemi riski var. *Evre 3-5 KBY'de doz ayarlamasına gerek yok. • Son dönem BY'de tüm sekretogoglar kontrendike; GFR 15-30 aralığında ise %50 azalt  |
| <b>Gliklazid</b>   | Büyük oranda KC'de metabolize edilir<br>İnaktif metabolitleri var. Metabolitleri %60-70 idrarla atılır, <%1 değişmeden idrarla atılır  | *Evre 3-5 KBY'de doz ayarlamasına gerek yok **GFR 15-29 ise doz azalt; GFR<15 ise alternatif ajan düşünün # tüm sülfonilüreler için ortak karar: Eğer ciddi renal disfonksiyon varsa çok dikkat. Hipoglisemi riski var. • Son dönem BY'de tüm sekretogoglar kontrendike; GFR 15-30 aralığında ise %50 azalt   |
| <b>Gliburide</b>   | Büyük oranda KC'de metabolize olur. Zayıf aktif metabolitleri vardır. %50/%50 idrarla ve safrayla atılır   | # Kontrendike *Evre 3,4,5 verme ** eğer GFR<60 ise alternatif ajan düşün • Son dönem BY'de tüm sekretogoglar kontrendike; eğer GFR 30-50 aralığında %50 azaltılmalı   |
| <b>Glimepid</b>    | Büyük oranda KC'den metabolize olur. Zayıf aktif ve inaktif metabolitleri vardır. %60 idrarla; %40 feçesle atılır.   | # tüm sülfonilüreler için ortak karar: Eğer ciddi renal disfonksiyon varsa çok dikkat. Hipoglisemi riski var. *1 mg ile başla **GFR 15-29 ise max doz 1mg; GFR<15 ise alternatif ajan düşün • Son dönem BY'de tüm sekretogoglar kontrendike; GFR <30 ise kontrendike  |
| <b>Repaginid</b>   | İnaktif metabolitleri başlıca safra yoluyla atılır. Emilmeden atılan ana ilaç %2 gibi.<br>%8 gibi az bir kısım metabolitler olarak idrara geçer  | # Özel öneri yok *Eğer GFR<30 ise 05 mg ile başla<br>** Ayarlamaya gerek yok • Son dönem BY'de tüm sekretogoglar kontrendike; nateglinid dozunu GFR 15-30 ml/dk aralığında ise %50 azalt  |
| <b>Nateglinid</b>  | Böbrekler esas işlem yeridir. %83 ana ilaç şeklinde ya da daha az potent metabolitler olarak idrarla atılır  | # Özel öneri yok. * Eğer GFR<30 ise 60 mg ile başla • Son dönem BY'de tüm sekretogoglar kontrendike   |
| <b>Pioglitazon</b> | Büyük oranda Kc'de aktif metabolitlerine yıkılır. %55 feçes, %15-45 idrar ile metabolit ya da metabolit konjugatı olarak atılır  | # KBY'de kullanılabilir ancak sıvı retansiyonuna dikkat (Diyaliz hastalarında veri yok!!)<br>• Kr. Ağır böbrek yetersizliğinde kontrendike;   |



**Tablo 3: Diyabet tedavisinde kullanılan dipeptidil peptidaz enzim inhibitörlerinin (DPP-4 inhibitörleri), glukagon like peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistlerinin ve sodyum-glikoz co-transporter 2 (SGLT 2) inhibitörleri kronik böbrek yetmezliğinde kullanımı (#ADA/EASD 2012-2015-2017 Ortak kılavuzları; \* NKF-KDOQI National Kidney Foundation –Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; 2012 kılavuzu; \*\* CDA kılavuzu Canadian Diabetes Ass. 2013; \*\*\*AACE /ACE American Ass. Of Clin Endocrinologist/ American Collage of Endocrinology; 2015 kılavuzu; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabet Kılavuzu/EMD 2016) (GFR; Glomerüler filtrasyon oranı ml/dk)**

| İlaç          | Metabolizma /Eleminasyon  | Farklı kılavuzlardaki yaklaşımlar  |
|---------------|---|--|
| Sitagliptin   | İdrarla %79 değişmeden atılır   | Normal/ hafif yetm: GFR>50 ise 100 mg/g<br>Orta yetm: GFR 30-50 ise 50 mg/g<br>Ciddi yetm/ESRD: GFR< 30 ise 25 mg  |
| Saxagliptin   | Bir aktif metabolite yıkılır; %60 ya ana ilaç olarak ya da aktif metaboliti olarak renal eksresyonla atılır                         | Normal/ hafif yetm: GFR>50 ise 2,5-5 mg/g<br>Orta yetm: GFR 30-50 ise 2,5 mg/g<br>Ciddi yetm/ESRD: GFR<30 ise 2,5 mg ancak veri az, dikkat                 |
| Vildagliptin  | Böbrekte inaktif metabolitlere yıkılır %70-85 inaktif metabolit olarak; %15 feçesle atılır  | Normal/ hafif yetm. GFR>50 ise 100 mg/g<br>Orta yetm: GFR 30-50 ise 50 mg/g  |
| Linagliptin   | Küçük bir kısmı inaktif metabolite yıkılır; %90 değişmeden -%80 feçes, %5 idrar- ile atılır   | Doz ayarlamasına gerek yok   |
| Alogliptin    | %70 değişmeden idrar ile atılır   | Normal/ hafif yetm: GFR>50-60 ise 25 mg/g<br>GFR <30-50/60 ise 12,5 mg/g<br>GFR < 30 ise 6,25 mg   |
| Exanatid      | Önce glomerülden süzülür ardından proteolitik degradasyona uğrar  | Tüm kılavuzlarda eğer GFR<30 ise önerilmez/kontrendikedir sadece Kanada kılavuzunda GFR 30-60 ise dozu yarıya düş denmekte                                 |
| Liraglutid    | İdrar ya da feçeste aktif ilaç yoktur, elemine eden bir organ yoktur; genel protein katabolizmasında yıkılır                        | #2012: Güvenilirliği kanıtlanmadı<br>#2013: Sınırlama yok<br>*GFR<60 ise önerilmez<br>**GFR<50 ise alternatif ajan seç                                     |
| Dapagliflozin | Büyük oranda inaktif metabolitlerine yıkılır. %75 böbrek, %21 feçesle atılır. İdrarda değişmeden atılan < %2, ve feçesde %15        | Çoğu kılavuzda henüz yer almadı<br>2013 ADA/EASD: «GFR<45 ise kullanma»<br>2015 ADA/EASD: «Böbrekler üzerinden çalıştığı için KBY’de işe yarayamayabilir!» |
| Canagliflozin | İnaktif metabolitlere yıkılır. Feçesle %42’si; idrarla <%1 değişmeden atılır  | EMD 2016: GFR<60 ml/dk iken etkili olamayacağı için orta/ileri evre KBY’de kullanılmaz   |
| Empagliflozin | Glukuronide olarak metabolize olur. %54’ü idrarla; bunun da %50’si değişmeden atılır. Feçesle çoğu metabolize olmamış olarak atılır |  |

**KAYNAKLAR**

1. "International Diabetes Federation. <http://www.idf.org>." adlı siteden 29.01.2018 giriş tarihi ile alınmıştır.
2. Kainz A, Hronsky M, Stel VS, Jager KJ, Geroldinger A, Dunkler D, Heinze G, Tripepi G, Oberbauer R. Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Aug;30 Suppl 4:iv113-8.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* Volume 40, Supplement 1, January 2017
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 3(1); 1-163, 2013
5. Süleymanlar G, Utaş C, Arınoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Eeder T, Yılmaz ME, Çamsarı T, Başçı A, Odabas AR, Serdengeçti K. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun;26(6):1862-71.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-853
7. Davies M, Chatterjee S, Khunti K; The treatment of type 2 diabetes in the presence of renal impairment: what we should know about newer therapies. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* 2016; 23; 8: 61-81
8. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014 May;63(5):713-35
9. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Retnakaran R, Sherifali D, Woo V, Yale JF, Cheng AY; Steering Committee for Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for Prevention and Management of Diabetes in Canada. Policies, Guidelines and Consensus Statements: Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes-2015 Interim Update. *Can J Diabetes*. 2015 Aug;39(4):250-2
10. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology—clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan—2015. *Endocr Pract*. 2015;21(Suppl 1):1-87
11. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017
12. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2016 Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
13. Ioannidis I. Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough? *World J Diabetes* 2014 October 15; 5(5): 651-658
14. Evans M, Dejager S, Schweizer A, Foley JE. Is there evidence of any safety differences among DPP-4 inhibitors in the treatment of people with type 2 diabetes mellitus and reduced GFR due to chronic kidney disease? *Diabetes Ther*. 2015 Mar;6(1):1-5
15. Dejager S, Schweizer A. Incretin therapies in the management of patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Hosp Pract* (1995). 2012 Apr;40(2):7-21
16. Scheen AJ. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Jul;54(7):691-708.

## DIYABETİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ YÖNETİMİ

Prof. Dr. Belgin EFE

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH), Karaciğer (kc) yağlanması radyolojik ve histolojik olarak belirlendiği, Kc'de alkolün yaptığına benzer yağlanmanın başlangıcı oluşturduğu değişikliklere yol açan, alkol kullanımının katkısının elendiği (erkek için: <20gr/gün, kadın için: <10gr/gün) ve hepatosteatoza yol açtığı bilinen nedenlerin bulunmadığı klinikopatolojik bir durumdur. NAYKH, basit yağlanma, nonalkolik steatohepatit (-NASH), fibrozis, siroz ve Hepatosellüler Kanser (HCC)'e kadar gidiş gösterebilen bir spektruma sahiptir.

Metabolik Sendrom (MS)'un hepatik bileşenidir. Tip 2 DM gelişimi için obezite, periferik insülin direnci ve MS'dan bağımsız bir risk faktörüdür.

Tip 2 Diyabet seyrini olumsuz doğrultuda değiştirme potansiyeline sahiptir. Kardiyovasküler Hastalık (KVH) için bağımsız katkı sahibidir. (Giovanni M. Diabetes Care 2008;31:562-568)

Diyabet de NAYKH için bağımsız bir risk faktörü olup, kontrolsüz diyabet hepatik

steatozu teşvik eder. NAYKH olanların %20-45'inde etyolojide diyabet vardır.

Hepatosteatoz, Tip 2 Diyabetiklerin %50-75'inde saptanır. (Gupte P.J Gastroenterohepatol 2004;19:854-858. Doycheva I.J Diabetes and its complications 2013 (27):293-300)

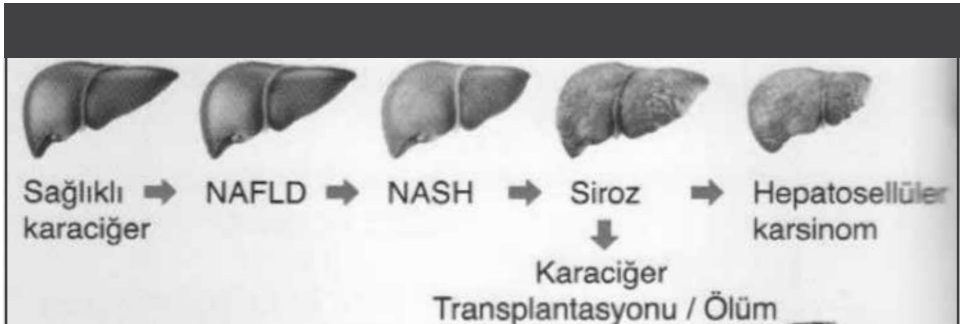
Tip 2 diyabetin kc'e ilişkin komplikasyonu olarak Diyabetik Yağlı Karaciğer Hastalığı (DYKH) kimliği ile steatozun NASH'e dönüşümünde önemli katkı sahibidir.

Diyabetiklerde, nondiyabetiklerdeki NAYKH'na göre ciddi kc hastalığı, siroz, HCC'de 2.4 kat; mortalitede 2.2 kat artış belirlenmiştir.

DYKH, KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak, diyabetteki KVH riskini 2 kat artırır. Glisemik kontrolü kötüleştirir.

Proliferatif retinopati ve Kronik Renal Yetmezlik gibi diyabetin majör kronik komplikasyonlarının patogenezinde ve progresyonunda bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Kc hasarının ilerlemesinde en elverişli zeminini oluşturan DYKH varlığının, mortalite



teyi normal popülasyona göre 23 kat arttırdığı belirlenmiştir. (Adams LA. Am J Gastroenterol 2010;105:1567-1573., Targher G. Diabetes Care 2007;30:2119-2121., Targher G. Diabetologia 2008;51:444-450)

DYKH tanısında:

1. Kc yağlanması varlığı
  - Kc biopsisi
  - Radyolojik yöntemler
2. Kc yağlanmasının diğer nedenleri ve diğer kc hastalıklarının dışlanması
3. Anlamlı düzeyde alkol kullanımının olmaması
  - <20 gr/gün (140 gr/hafta) → ♂
  - <10 gr/gün (70 gr/hafta) → ♀

3

Morbidite ve nadir de olsa mortalite riski nedeniyle öncelikli olarak noninvazif yöntemlerle fibrozis riski yüksek hastalar belirlenmeli ve biopsi gerekmeyenler ayırt edilmelidir.

USG, ilk kullanılması gereken görüntüleme yöntemidir. MR spektroskopisi yağlanmanın saptanmasında, MR elastografi ise fibrozisin tanınmasında en güvenilir yöntemlerdir. Transientelastografi (FibroScan), hem yağlanma, hem de fibrozis düzeyinin saptanmasında kullanılabilir. Kc yağlanmasının diğer nedenleri dışlanmalıdır.

**Kc yağlanmasının diğer nedenleri:** (Histopathology 2006;49:450-465)

- Primer: İnsülin direnci, obezite, DM, hiperlipidem
  - Sekonder:
    - Konjenital Metabolik Bozukluklar
  - Wilson Hastalığı
  - Karnitin defektleri
  - Abetalipoproteinemi
  - Üre siklusu defektleri
  - Hipobetalipoproteinemi
  - Yağ asidi oksidasyon defektleri
  - Tirozinemi
- Metabolizmanın akiz Bozuklukları
- Protein kalori malnütrisyonu
  - Hızlı kilo kaybı
  - Total parantral beslenme

### **Cerrahi girişimler**

- Jejunum-ileal bypass
- Geniş ince barsak rezeksiyonu
- Biliopankreatik diversiyon
- Morbid obezlerde gastroplastisi

### **İlaçlar**

- Amiodaron
- Coumadin
- Aspirin (Reye's sendromu)
- Nicardipin, nifedipin, diltiazem
- Glukokortikoidler
- İNH
- Perheksilin maleat
- Methotrexate, klorokin
- Tamoxifen, sentetik östrojenler
- Sülfasalazin
- Petro kimyasal endüstri artıkları
- Valproik asit

### **Diğerleri**

- Parsiyel lipodistrofi
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Jejunum divertiküloz
- İnce barsak divertikulozu + aşırı bakteri çoğalması
- Kronik Hepatit C

### **Diğer Kc hastalıklarının dışlanması:**

- Rutin kc testleri:
- Metabolik değerlendirmenin gerektirdiği incelemeler
- TSH
- HbsAg, AntiHBs, AntiHBc
- Anti HCV
- Seruloplazmin
- Fe, Fe bağlama, Ferritin
- Otoantikorlar: ANA  
LKM  
SMA  
AMA

### **Kc Hastalığının Araştırılması:**

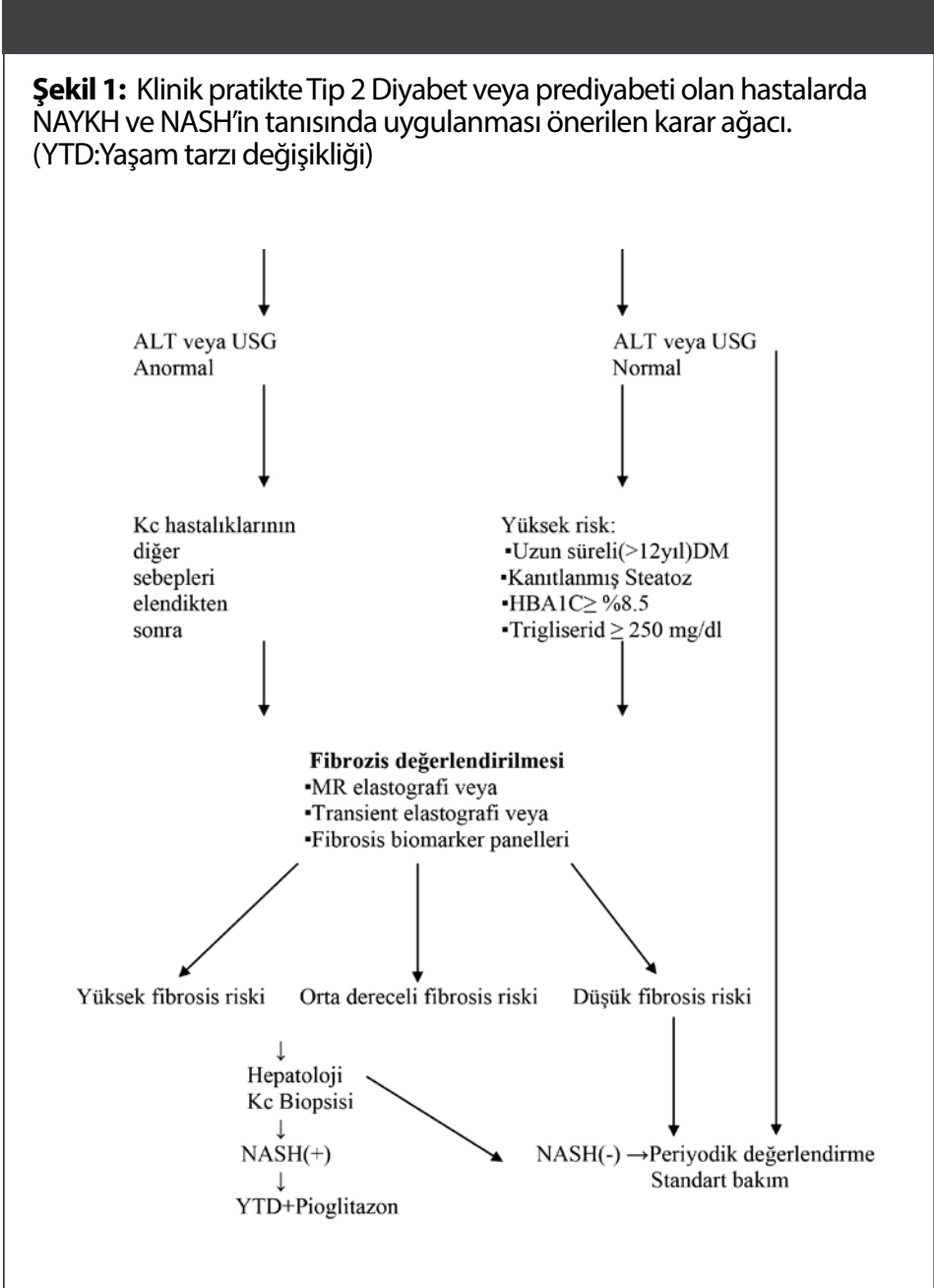
Aminotransferazlar: Düzeyleri hepatik inflamasyon ve fibrozise ilişkin bilgi vermez. Plazma Aminotransferazları normal olan diyabetiklerde MR-Spektroskopisi ile NAYKH prevalansı %50, biopsi ile NASH prevalansı %56 bulunmuştur (Portillo-Sanchez P. JCEM 2015;100:2231-

2238)

ALT genellikle 2-5 kat,ALP ve GGT 2-3 kat artmıştır.NAYKH'nda: ALT>AST.  
Albumin,globulin ,PT normal bulunur.

Ferritin artışı NAYKH aktivite artışı ve fibrozis açısından anlam taşır.(Targher G. Diabetes Care 2007;30:1212-1218., Williamson RM.Diabetes Care 2011(34) 1139-

**Şekil 1:** Klinik pratikte Tip 2 Diyabet veya prediyabeti olan hastalarda NAYKH ve NASH'in tanısında uygulanması önerilen karar ağacı. (YTD:Yaşam tarzı değişikliği)



1148., Anstee QM. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3490-3497)  
Otoantikör pozitifliğinin NAYKH'da Sap-  
tanabileceği (AMA:%2.38, ANA:%21.42  
SMA:%4.76,ANA+SMA: %7.14) bildiril-  
miştir.

### Fibrozis riskinin yüksek olduğuna ilişkin koşulları [ İleri yaş (>45)

- Uzun süreli ve serum aminotransferazları(>Normalin üst sınırının 2 katı)
- VKI > 28 kg/m<sup>2</sup>
- MS komponentlerini kapsayan □ visseral adipozite indeksi
- AYKH aktivite skoru
- İleri fibrozis olasılığı (AST > ALT)
- Portal HT bulguları] taşıyan olgularda bazı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Evre 3-4 fibrozis için en sık kullanılan ve geçerliliği onaylanmış skorlama sistemleri NAFLD fibrozis skorlaması ve (FIB-4 İndex) tir.

Hepatologa yönlendirilecek hastaları belirlemede bu iki skorlama yol göstericidir. NAFLD fibrozis skorlamasında kullanılan parametreler yaş,vücut kitle indek-

si,ALT,AST,Trombosit sayısı,prediyabet/diyabet varlığıdır.

Olgular ileri evre fibrozis açısından yüksek (>0.676),orta (-1.455-0.676) ve düşük (<-1.455) riskli olarak sınıflandırılır.

FIB-4 skorlamasında yaş,ALT,AST ve trombosit sayısı kullanılır.FIB-4 skorunun <1.45 olması düşük riski,>3.25 olması yüksek riski göstermektedir.Her iki testte de fibrozis riski düşük ise ileri inceleme gereksizdir.

Hepatosit apopitozunu gösteren sitokera-  
tin-18 fragmanı,NASH ile basit yağlan-  
manın ayrımında umut verici bir biobelir-  
teç olup henüz rutin kullanımında değildir.

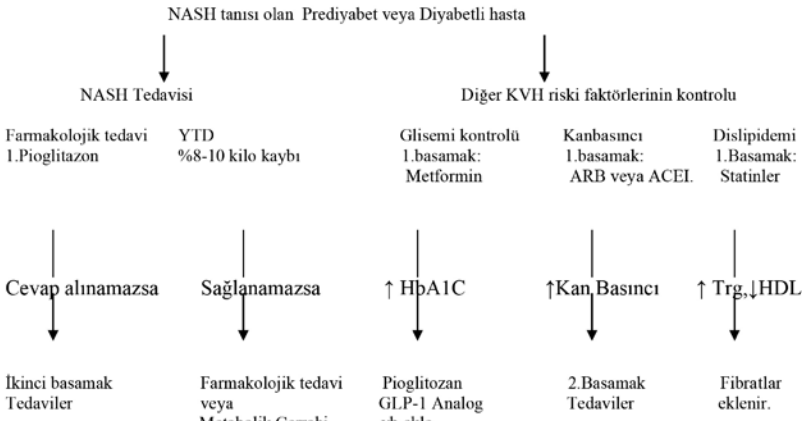
Şekil 1 de belirtildiği gibi fibrozis riskinin artmış olduğu olguların hepatolog tarafın-  
dan konsülte edilmesi ve kesin tanı için karaciğer biopsisi gereklidir.

Tedavi yaklaşımları

Mevcut kılavuzlarda Tip2 DM'da kc.e iliş-  
kin komplikasyon araştırılması önerilmez.  
Tedavi,hastalık patogeneğinde ön görülen basamaklara yönelik,MS risk faktörlerine odaklanmıştır.

STEATOZ TEDAVİ GEREKTİRMEZ.

**Şekil 1:** Tip 2 diyabet veya prediyabeti olan NASH'li hastanın tedavi yönetimi.



NASH ise progresyon riski taşıyan tedavi gerektiren bir durumdur.

### Tedavi

- Hastalık aktivitesini azaltmayı
- Fibrozis gelişimini geciktirmeyi
- Taşıdığı artan KVH risk faktörlerini azaltmayı amaçlamalıdır.

DYKH'nda tedavi bireyselleştirilmeli ve Şekil 2'de görüldüğü gibi modifiye edilebilir risk faktörlerini hedeflemelidir (Bril F, Cusi K. D Care 2017;40:419-430)

1-Yaşam Tarzı Değişikliği (YTD)

2-KC hastalığının farmakolojik tedavisi

3-Hiperglisemi Tedavisi

4-Dislipidemi Tedavisi

5-Diğer KVH risk faktörlerinin kontrolü.

Tedavinin temeli, etkinliği kanıtlanmış olan diyet ve egzersiz ile sağlanan kilo kaybıdır: 500-1000 kalori/gün defisit haftada 0,5-1 kg kaybettirir. Steatoz %3-5 kilo kaybı ile, inflamasyon %10 kilo kaybı ile geriler. İntrahepatik Trigliserid (İHT) içeriğinde azalma, orta dereceli (%5-10) kilo kaybında %40-65,  $\geq$  %10 kilo kaybında %80 bulunmuştur. YTD ile, güvenilir görüntülemelerle hepatik steatozda %40-50 rölatif azalmanın histolojik olarak %5 absolu iyileşmeye eşdeğer olduğu bildirilmiştir. (Cusi K. Gastroenterology 2012;142:711-725., Lazo M. Diabetes Care 2010;33:2156-2163., Wong VW. J Hepatol 2013;59:536-542)

### Diyet kompozisyonu, bireysel koşullara uygun

- glisemi hedefleri
- KVH riskini azaltacak lipid profili
- kan basıncı dikkate alınarak düzenlenmelidir.

Glisemik indeksi düşük meyva, sebze, tam tahıl, baklagille sağlanan günlük ♀: 25 gr ♂: 38 gr posa içeren, enerjide yağın  $<$  %30 (trans:  $<$  %1, doymuş:  $<$  %7, kolesterol  $<$  200 mg, monounsature yağın seçildiği) beslenme.

EPA ve DHA yeterli alım (Günlük ♀: 1.1 gr ♂: 1.6 gr)

Haftada  $\geq$  2 porsiyon balık, 1000 IU/gün D vitamini, Na alımı:  $<$  2.3 gr/gün öneri-

liir. Olabildiğince azaltılması gereken alkol (Erkek için:  $<$  30 gr/gün, Kadın için:  $<$  20 gr/gün) tüketimi, ileri dönemde hiç önerilmez.

VitD ve w-3 supplementlerinin İHT'e karşı yararsız olduğu da bildirilmiştir. (Bril F. J Hepatol 2015;62:405-411., Argo CK. J Hepatol 2015;62:190-197) DYKH'nda Aerobik egzersiz ve direnç egzersizi ile İHT 'te %30'luk benzer azalma sağlanmıştır. (Bacchi E. Hepatology 2013;58:1287-1295) VKI  $>$  35 kg/m<sup>2</sup> olanlarda, Bariyatrik Cerrahi: Jejunioleal bypass, vertikal bantlanmış gastroplastik, Roux-en-Y gastrik bypass uygulanabilir.

Steatoz, inflamasyon ve fibroziste belirgin iyileşme yanısıra diyabette de remisyon sağladığı bildirilmiştir. (Weiner RA. Dig Dis 2010;28:274-279., Moretto M. Obes Surg 2012;22:1044-1049., Dixon JB. Obes Surg 2006;16:1278-1286) Siroz olmadıkça bariyatrik cerrahi uygulanabilir. (Lassailly G. Gastroenterology 2015;149:379-388. Tek başına yaşam tarzı düzenlemeleri nadiren NASH'in komplet rezolusyonunu sağlar. Uzun süre devamlılığı sağlamak güçtür. YTD'ne farmakolojik tedavi eklenmenin ileri yararı belirlenmiştir. Orlistat ve Liraglutide yardımıyla sağlanan kilo kaybı transaminazlarda azalma yanısıra histolojik iyileşme de sağlamıştır.

(Harrison SA. Hepatology 2009;49:80-86, Zelber-Sagi S. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:639., Armstrong MJ. Lancet 2016;387:679-690)

**Kc hastalığının farmakolojik tedavisi:** NASH'lilerde YTD ile farmakolojik Tedavinin kombinasyonu rezolusyon yaratabilir. Buna ilişkin rapor edilen Randomize Kontrollü çalışmalarda çeşitli ilaçların histolojik etkilerine dayalı yararları, Şekil 3'de gösterilmiştir.

**Hiperglisemi tedavisi:** Prediyabet ve diyabette NASH'in kötü prognozu nedeni ile hiperglisemi tedavisi önem taşır.

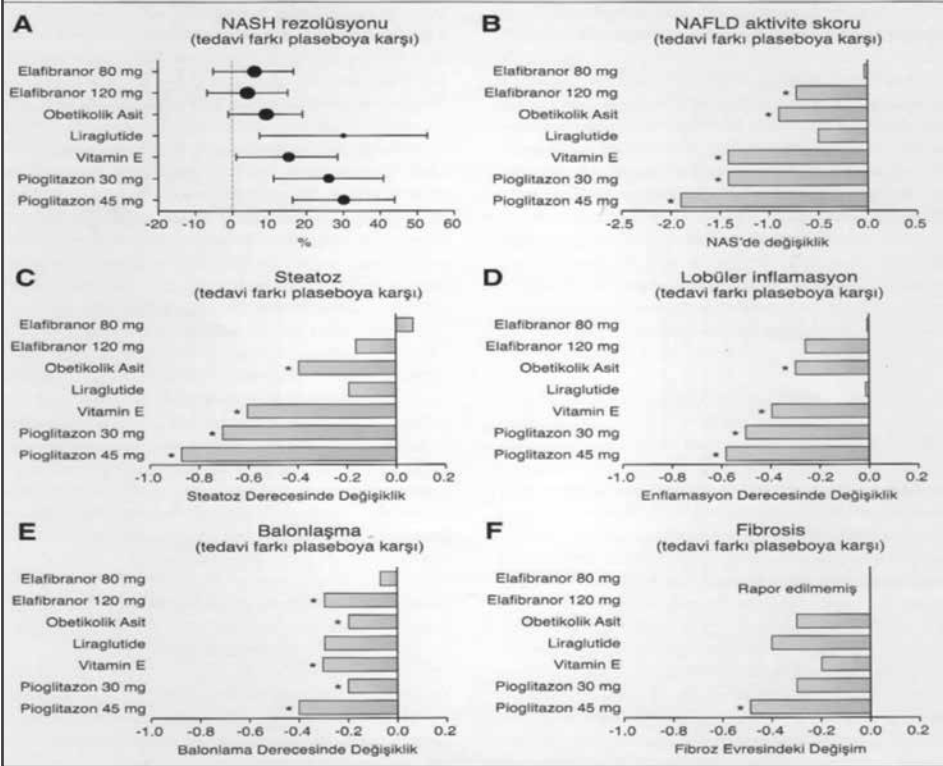
Tip 2 Diyabette primer amaç, yeterli glisemi kontrolüdür (=HbA1C  $<$  %7).

Japonya'da NAYKH olan 39 tip 2 diyabetik olguda HbA1C'deki azalma insülin



**Tablo 1: NAYKH'nda kullanılan ilaçların çeşitli değişkenlere etkileri**

(Bril F,Cusi K.D Care 2017;40:419-430)



kullanımı ve VKI'ndeki değişikliklerden bağımsız, 2.4 yılda biopsilerde hepatik fibroziste azalma göstermiştir. Hepatik fibrozisteki iyileşme, insülin kullanımından ziyade HbA1C'deki iyileşme ile korele bulunmuştur. (Hamaguchi E. Diabetes Care 2010;33:284-286)

KontROLSUZ diyabeti olan NASH'lilerde herhangi bir diyabet tedavisi yarar sağlar. İnsülinle tedavi sonrası steatozda, SGLT-2 inhibitör tedavisi sonrası aminotransferazlarda iyileşme bildirilmiştir. (Juorinen L. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;292:E829-E835., Leiter LA. Diabetes Metab 2016;42:25-32)

Glisemi kontrolü, Kc hastalığının progresyonunu geciktirir.

**Metformin:** Emniyetli olup çoğu çalışmada aminotransferaz ve steatozda azalma bildirilmiştir. Nekroinflamasyon ve fibrozise ilişkin sonuçlar değişkendir. %30 iyileşme-YTD'ye üstün olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur.

GLP-1reseptörüne sahip olan kc'in bu grup ilaçlardan doğrudan yararlanabileceği bilgisi verilmiştir. Lipogenezin azalması, Lipid oksidasyonunun uyarılması, Kc insülin duyarlılığında artış bildirilmiştir. (Ding X. Hepatology 2006;43:173-81., Gupta NA. Hepatology 2010;51:1584-



1592., Svegliati-Baroni G. *Liver Int* 2011;31:1285-97)

GLP-1 analogları (19 Exenatide,6 Liraglutide) ile 6 aylık tedavisi sonrasında 5 kg.lık kayıp,%1.6 HbA1C azalması,İHT'de %42 azalma saptanmıştır. (p<0.001). İHT'de relatif azalma HbA1C ile (r:0.49 p:0.01) korele iken,total vücut ağırlığı,viseral ve subkutan adipoz doku değişikliği ile korele bulunmamıştır.(Cuthbertson DJ. *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2016;2:9)

LEAD (Liraglutide Efficacy and Action in Diabetes),6 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde aminotransferaz düzeyleri ve hepatik steatoz belirgin azalsa da sonucun sağlanan kilo kaybı ve HbA1C düzelmesine bağlı olduğu kanısına varılmıştır.(Armstrong MC. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:234-242)

#### **DPP-4 inhibitörleri:**

Postprandiyal glisemide (-50 mgr/dl) düşüş ve HbA1C düzeylerinde %0.6-0.8 azalma sağlayan bu ajanların hayvan çalışmalarında kc trigliserid içeriğini ve inflamasyonu azalttığı belirlenmiştir.(Shirakawa J. *Diabetes* 2011;60:1246-1257)

Sitagliptin'in,Tip 2 DM+NAYKH olanlarda plazma aminotransferazlarında azalma sağladığı,12 aylık bir başka biopsi kanıtlı çalışmada etkili olmadığı bildirilmiştir.

(Iwasaki T. *Hepatogastroenterology* 2011;58:2103-2105., Fukuhara T. *Hepatogastroenterology* 2014;61:323-328)

Vildagliptin/placabo,6 aylık randomize kontrollü çalışmada plazma aminotransferaz düzeylerindeki azalma İHT ile korele bulunsa da,İHT azalması gliseminin azalması ile de koreleydi.(Macauley M. *JCEM* 2015;100:1578-1585)

NAYKH olanlar,obezite veya histolojik ciddiyyetenden bağımsız daha kötü (Hipertigliseridemi+HDL+daha küçük ve yoğun LDL partikülleri.)aterojenik dislipidemiye sahiptir.(Bril F. *JCEM* 2016;101:644-652., Siddiqui MS. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1000-1008)

Diyabet tedavi hedeflerinden olan KVH

riskini azaltacak lipid profilini sağlama da,10 yıllık KVH risk >%15 ise; Statin tedavisi ile LDL kolesterol <100mgr/dl,aşıkâr KVH olanda <70 mgr/dl amaçlanmalıdır.

KVH risk faktörlerinden olan DYKH için de statinlerin hepatotoksisite riski taşımadığı hepatik steatoz azalttığı bildirilmiştir.(Hyogo H. *Metabolism* 2008;57:1711-1718 „Horlander J. *Gastroenterol* 2001;5:A-544)

Hiperlipidemi+biopsi kanıtlı NASH'de 2 yıl Atorvastatin uygulaması sonrası  $\frac{3}{4}$  olguda kc fonksiyon testlerinde iyileşme,-biopside kc steatozu ve hastalık aktivite skorunda belirgin iyileşme bildirilmiştir.

Statin başlandıktan sonra hipertrigliseridemi sürüyorsa fenofibrat eklenmesi gerekebilir.ACCORD ve FİELD çalışmalarında trigliserid+HDL'ye sahip subgruplara fenofibrat eklenmesi KV çıkışlarda azalma göstermiştir.(Ginsberg HN. *NEJM* 2010;362:1563-1574 Keech A. *Lancet* 2005;366:1849-1861)

Gemfibozil ve fibratların da endikasyon halinde hepatotoksisite yaratmadığı bildirilmiştir.

Ezetimibe 10 mg/gün dislipidemi ve KV olaylarda etkili olmuştur.

Kc hastalığı markerlerinde negatif bulgular bildirilmiştir. (Cannon CP. *NEJM* 2015;372:2387-2397., Takeshita Y. *Diabetologia* 2014;57:878-890., Loomba R. *Hepatology* 2015;61:1239-1250)

Tip 2 diyabette DYKH'nı önleme ya da tedavide TZD'lar,GLP-1 analogları,DPP4 inhibitörleri ve statinlerin gerçek anlamda işlevsel olduğu bildirilmiştir.(Bhatt HB. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2015;4(2):101-108)

Diyabet tedavisinde kan basıncı hedefine ulaşmada,kronik Kc hasarı oluşumunda lokal doku RAS artışının katkısı dikkate alınmalı ve antihipertansif seçiminin ACE inhibitörleri ve Angiotensin Reseptör Blokeri= ARB olmasının, DYKH'nda yararlı olduğu,serum aminotransferazlarında ve hepatik fibrozis markerlerinde azalmayı sağladığı bildirilmiştir.(Yokohama S.He-

patology 2004;40:1222)

Irbesartan, Valsartan ve Telmisartan'ın, aktive hepatik stellat hücreleri baskılama kapasitesine sahip PPAR gama'yı aktive ederek insülin direncini de azaltan ARB'ler olarak kc. Fonksiyon testlerini ve kc patolojisini değişik derecelerde iyileştirdiği bildirilmiştir. (Richard J. Expert Rev Cardiovasc Ther 2011;9(3):321-328)

Tip 2 DM'da artık tüm hastalarda NASH için araştırma ve erken müdahalenin standart diyabet bakımının bir parçası olması gerektiği vurgulanmalıdır.

### KAYNAKLAR

- 1- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of the Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Diabetologia 2016;59:1121-1140)
- 2- Portillo Sanchez P, Cusi K. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Clinical Diabetes and Endocrinology 2016;2:1-9.
- 3- Cusi K, Orsak B et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 Diabetes Mellitus: a randomized trial. Ann Intern Med 2016;165:305-315
- 4- Armstrong MJ, Gaunt P et al. Lean trial team. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet 2016;387:679-690
- 5- Neuschwander-Tetri BA, Loomba R et al. NASH Clinical Research Network. Farnesoid X Nuclear receptor ligand Obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2015;385:956-965
- 6- Lassailly G, Caiazzo R et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. Gastroenterology 2015;149:379-388
- 7- Lewis JD, Habel LA et al. Pioglitazone use and Risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. JAMA 2015;314:265-277
- 8- Targher G, Bertolini L et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 Diabetic patients. Diabetologia 2010;53:1341-1348
- 9- Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. Diabetes Care 2017;40:419-

## DPP4 İNHİBİTÖRLERİ

Prof.Dr. Berrin Çarmıklı DEMİRBAŞ  
TOBB ETU Üniversitesi Endokrinoloji bilim dalı.

Diyabet global epidemik problem haline gelmiş bir hastalıktır. Yapılan tahminlere göre 2030 yılında dünya üzerinde bu hastalıktan etkilenmiş yaklaşık 366 milyon kişi olacaktır. Diyabet ve komplikasyonları hastaların morbidite ve mortalitesini belirgin olarak artırdığı gibi, komplikasyonlarının tedavisi de çok pahalı olmaktadır. Birçok çalışma, intensif yapılan diyabet tedavisinin tüm bu sonuçları azalttığını göstermiştir. Günümüzde diyabet tedavisinde beslenme tedavisi, egzersiz ve kullanılan birçok antidiyabetik ilaç grubuna rağmen tedavi sonuçları zaman içerisinde diyabetin doğası gereği kötüye gidebilmektedir (1-10).

Diyabetin karakteristik özellikleri olan;

- Bifazik insülin cevabının bozulması,
- Yemeklere yavaş insülin cevabı,
- Hiperglukagonemi,
- Pankreas  $\beta$ -hücrelerinin insülin içeriklerinin azalması ve anormal apoptozu gibi faktörleri hedef alan daha fizyolojik ve daha değişik mekanizmalar ile etki gösteren ilaçlara ihtiyaç duymaktayız. Bu ihtiyaç ve hedeften dolayı diyabet tedavisinde inkretin hormonların analogları (GLP-1 agonistleri), inkretinleri yıkıma uğratan enzimin inhibisyonu (DPP-4 inhibitörleri) gibi değişik mekanizmalar ile diyabette glisemik regülasyonu düzelten ilaçlar üzerinde durulmuştur (1-8).

### İNKRETİNLER

Enteral beslenmenin intravenöz beslenmeye göre daha fazla insülin sekresyonuna yol açığının gözlenmesinden son-

ra inkretin konsepti ortaya çıkmıştır. İlk izole edilen inkretin mide asidini inhibe ettiği için gastrik-inhibitör polipeptid (GİP) olarak adlandırılmıştır. Daha sonra ise aslında GİP molekülünün insülotropik ve kan şekeri regülasyonu etkisinin daha potent ve gastrik inhibitör etkisinin daha zayıf olduğu anlaşılmıştır. Bu keşif sonrası molekülün ismi glikoz-bağımlı insülotropik polipeptid olarak değiştirilmiştir. İlerleyen çalışmalar ile gastrointestinal sistem (GİS)'den birden fazla inkretin salgılandığı saptanmıştır (8-14).

İntestinal bölgeden salgılanan en önemli inkretin ise glukagon benzeri peptid-1 (glukagonlike peptite GLP-1)'dir. GLP-1, GİS'in jejunum ve distal ileumunda bulunan L-hücreleri tarafından sentez edilmektedir. Kendisini sentezleyen gen ile pankreasın a-hücrelerindeki glukagon geni aynıdır. Hatta transkripsiyon ve translasyon sonrası oluşan proglukagona kadar sentez yolları aynıdır. GİS'in L-hücrelerinden GLP-1, GLP-2 ve glisentin sentez edilmektedir. En potent inkretin olan GLP-1 %50 homoloji ile glukagona benzer. Gen paylaşımı ve moleküler homolojilerinden dolayı GLP ismi verilmiştir (4-12).

GIP, duodenum ve proksimal jejunumdaki K-hücrelerinden sentez edilen 42 aminoasitli (aa) polipeptiddir. Karbonhidrat, yağ ve protein alınımı ile sentez ve sekresyonu stimüle olmaktadır (4-16) .

GLP-1, 30 aa içeren, karbonhidrat, yağ ve daha az oranda da protein alımı ile sekresyonu artan bir maddedir. GIP ve GLP-

1'in plazma yarı ömürleri sırası ile 7 ve 4 dakikadır. Her iki inkretin dipeptidil peptidaz-4 enzimi ile dakikalar içerisinde yıkılmaktadır. GIP ve GLP-1 glikoza bağımlı akut insülotropik etkilerini pankreasın  $\beta$ -hücrelerinin yüzey reseptörlerine bağlanıp cAMP artışı ile göstermektedir. Uzun dönemde ise  $\beta$ -hücrelerinin gen ekspresyonlarını artırıp insülin sentezinde artış, hücre kitlesinde artışla birlikte daha uzun ömürlü olmalarını sağlamaktadır (4-11)

Diyabetik hastalarda postprandial dönemde inkretinlerle amplifiye edilmesi gereken total insülin cevabında belirgin bir azalma mevcuttur . Bu azalmanın sebebi, yemek ile stimüle edilen GLP-1 düzeylerinde diyabetik hastalarda gözlenen hafif fakat anlamlı düşüş ve GIP'in geç dönemde amplifiye edilemesidir (4-12).

Tip 2 diyabetiklere IV devamlı infüzyon şeklinde GIP veya GLP-1 infüzyonu ile yapılan çalışmalarda glisemik kontrolün düzeldiği, HbA1c'nin düştüğünün tespit edilmesi ile bu moleküllerin daha kolay ve uzun süreli uygulama ile tedavi araştırmaları başlamıştır (3-8).

DPP4 enzimi glukoprotein yapısında ektoenzim olup (tip 2 integral glukoprotein) 6 aa sitoplazmik kuyrukta, 22 aa transmembran bölgede ve 738 aa ise katalitik olarak aktif olup extrasellüler kompartmanda uzanım gösterir. 110 kDa ağırlığında enzim olup bir çok hücre yüzeyinde eksprese edilmektedir. Bu ekzopeptidaz enzimi selektif olarak bir çok substratın N terminal bölgesinden aminoasitleri ayırır. DPPT enziminin ekspresyonu inflamasyon, kanser, obezite , diyabet gibi bir çok hastalıktan sorumlu olabilir (5-12).

İnkretin hormonlar olan GLP-1 ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) postprandial insülin sekresyonundan sorumlu major regulatuar peptidlerdir. DPP4 enziminin inhibisyonu ile yani gliptinlerle tip 2 diyabette tedavi üzerine ilgi çekilmiştir (4-16).

DPP4 enzimi CD26 olarakta bilinir. ilk

olarak Hopsu -Havu ve Glenner tarafından tarif edilmiştir. bu enzim tip 2 transmembran proteindir. DPP4 inhibitörleri inkretin düzeylerini artırır ve postprandial dönemde insülin etkisini artırmış olurlar (8-16).

Solubl DPP4 adipokin olarak bilinir ve metabolik sendrom parametreleri ile korelasyon gösterir. Belkide önemli moleküler biomarkerdir. DPP4 multifonksiyonel enzimdir. ADA ve ekstraselüler matrix protein gibi bir çok peptide bağlanarak fonksiyonunu gösterir. Ayrıca serin proteaz olup bir çok substratın ayrılmasında rol olarak o moleküllerin etkisini daha kompleks hale getirebilir. Bundan dolayı DPP4 enzimi; immun hücre aktivasyonu immun hücrenin disregüle ekspresyonu ve immun hücre salımını gibi bir çok ileti proseslerinde rol olarak bir çok hastalıkla ilişkili olabilir (1-12).

DPP4 enzimi epitelyal hücreler, fibroblastlar, lökosit alt grupları gibi bir çok hücrede eksprese edilen enzimdir. DPP4 gen transkripsiyonu ve enzimatik aktivitesi tam olarak anlaşılmamıştır. Bulunduğu hücre tipine göre farklılıklar gösterilebilir. İnsan DPP4 geni 2. kromozomda yer alır (2,3,4,8,17,18).

Dipeptidil peptidaz tip 2 transmembran protein olup bu enzim fibroblast aktivasyon protein alfa , yerleşik sitoplazmik proteinler, DPP8, DPP9, nonenzimatik üyeler, DPP6 ve DPP10 den serin peptidaz subfamilyaya kadar gruplandırılır. Tüm bu proteinler tipik olarak alfa, beta hidrokstilaz bölümünü ortak olarak içerirler. DPP4 proteini daha çok 4 bölgeyi içerir. Bunlar kısa sitoplazmik domain (1-6), transmembran domain (7-28), fleksible sap segmenti (29-39) ve ekstraselüler domainden ( ki bu domainde yüksek glikozile bölge, sisteinden zengin bölge, katalitik bölge bulunur) oluşur (40-766). Tip 2 transmembran protein üyesi olduğundan, DPP4 tipik sinyal peptidi içerir ki bu peptid endoplasmic retikulumu hedefleme ve hücre membranına doğru translokasyonun başlaması için gerekli-

dir (2-16).

Sirküle olan soluble DPP4 sitoplasmik domain içermez. DPP4 enziminin extraselüler bölümü katalitik ve beta proller domain olarak 2 bölüme ayrılır. Son bölüm inhibitör bağlama bölgesine katkıda bulunur. DPP4 inhibitörleri genellikle elektrofilik bölgeye sahip olup DPP4 enziminin katalitik serinin hidroksil grubuna bağlanırlar ki bu grup sıklıkla nitril gruptur. Ayrıca boronik asit veya difenil fosfonat da olabilir. Bu elektrofilik grup kovalen bağla complex oluşturabilir, yavaş ve sıkı bağlanıp kinetik grup oluşturabilir.

Elektrofilik grup içermeyen DPP4 inhibitörleri diğer DPP2-8-9 a da afinite gösterdiklerinden toksik etkiye sahiptir (2-15). DPP4 enzimi enzimatik etkisini substratının sondan bir önceki pozisyondaki dipeptide ayırarak yapar. Major DPP4 substratları ki bunlar inkretin hormonlar olarak isimlendirilir. DPP4 inhibisyonu ile inkretin hormonların biyoyararlanımı artarak insülin etkisinin yarılanma ömrünü uzatırlar. DPP4 inhibitörlerinin major etkisi GLP-1 düzeyini artırarak olur (8-14).

DPP4 inhibisyonu ile tip 2 diyabetin tedavisi 22 yıl önce önerilmiştir. İnkretinlerin keşfi ile birlikte yeni DPP4 inhibitörleri keşfedilmeye başlamıştır. 17 adet gliptin bulunmaktadır ve 11 i kullanılmaktadır. Bununla birlikte tüm gliptinlerin etki mekanizmaları benzer olup her bir gliptin kimyasal yapılarına göre (farmakodinamik ve farmakokinetik etkilerine göre) farklılıklar içerir (2-8).

Tip 2 dm tedavisinde onaylanan 11 gliptin bileşeninin uzun süreli kullanımının etkileri hala tam olarak bilinmemektedir. Tip 2 DM2'te gliptin kullanımına ait lehçe ve aleyhte olan tartışmalar devam etmektedir. Tip 2 DM tedavisinde multiple ilaç rejimleri çok yaygındır, çoğu zaman komplikasyonlar eşlik etmektedir. Multidrug tedavide İlaç-ilaç etkileşmesi en büyük engeli oluşturur. Ancak gliptinler metforminle kombine edildiklerinde çok

az veya hiç ilaç-ilaç etkileşimi göstermezler. Gliptinlerin kullanımına ait diğer güzel şey ise SU lerin

aksine kilo alınımına sebep olmamalarıdır. Yan etkileri ile ilgili bulantıdan kompleks pankreatite kadar değişebilen dezavantajları da rapor edilmiştir. Buna rağmen birçok gliptinlerin başlangıçtaki kadar zararlı etkileri yoktur. Saxagliptin söz konusu olduğunda, akut pankreatit tek anlamlı dezavantaj olup tetikleyici faktör olara şüphe edilmesine rağmen Scheen tip 2 DM'tin kendisinin pankreatitle ilişkili olabileceği ve gliptinlerin bu durumu kötüleştirmediğini rapor etmiştir. Scheen ayrıca gliptinlerin aterosclerosis ile ilişkili

komplikasyonları azaltığının altını çizmiştir. Theis ve ark. sitagliptin ve vildagliptinin sadece antidiyabetik etki göstermekle kalmayıp kardiyak rejenerasyonu üzerine de etkilerini tarif etmiştir (1-15). Doğal DPP4 inhibitörleri sentetik olarak üretilen gliptinlere göre daha az toksik etkiye sahiptir (2-9).

GLP-1 molekülünün postprandial dönemde hızlı yıkılmasını sağlayan DPP-4 enziminin inhibe edilmesi endojen ve doğal inkretinler olan GLP-1 ve GIP düzeylerinin artırılması diğer yeni bir antidiyabetik ilaç grubu olarak karşımıza çıkmaktadır. DPP-4 enzimini kodlayan gen delesyona uğratıldığında glukoz toleransında artış saptanmıştır. DPP-4 enzimi vücutta karaciğer, akciğer, böbrek, bağırsak, lenf dokularında, ayrıca çözünmüş olarak kanda bulunmaktadır. DPP-4 birçok GIS hormonunun, nöropeptid, kemokin ve sitokinlerin yıkımından sorumlu geniş bir enzim ailesinin üyesidir. Vildagliptin ve sitagliptin

DPP-4 enzimi üzerine özgül olmasa da seçici etkiye sahiptir. Özgüllük açısından sitagliptin daha potenttir. DPP4-inhibisyonu sonrası antidiyabetik etkiler GLP-1 üzerinden görülmektedir. GLP-1'deki yükselme sadece postprandial değil, tüm gün devamlı olarak izlenmekte ve aynı zamanda açlık glisemisinde de dü-

zelmeler görülmektedir. Fakat gastrik motilitenin yavaşlatılması ve kilo kaybı etkileri ortaya çıkmamaktadır. DPP-4 enzimi inhibisyonu ile inkretin hormonları yaklaşık iki kat artmaktadır, fakat GLP-1 mimetiği verildiğinde ise kanda farmakolojik dozda GLP-1 bulunmaktadır. Bu etki eksikliği bu hipotez ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Birçok DPP-4 inhibitörü geliştirilmiş ve geliştirilmektedir (2-18). DPP-4 inhibitörlerinin çoğu kompetitif ve geri dönüşümlü inhibitördür. En çok araştırılan moleküller sitagliptin ve vildagliptindir. Her iki molekül de oral olarak aktif ve hızlı absorbe edilir. Oral alımından sonra bir-iki saat içinde %80 biyoyararlanımı mevcuttur. İlaç uygulandıktan 30 dakika sonra enzim inhibisyon düzeyi

%100 ve takip eden 14-16 saat boyunca %80 oranında enzim inhibe kalmaktadır. Her iki ilacın da hepatik disfonksiyonda metabolizması değişmez, fakat renal klerens azaldığı zaman vücutta birikimi hızla artar. Kreatinin klerensi < 50 mL/dakika ise doz azaltılmalı ve klerens düşüğe doz azaltımına devam edilmelidir. Vildagliptin ile yapılan çalışmalarda açlık ve postprandial glikoz ve 24 saatlik genel profil düzeltilmiştir. GLP-1 düzeyi üç kat

artmış ve glukagon düzeylerinde belirgin baskılanma gösterilmiştir. Tip 2 diyabetik hastalarda 50 ve 100 mg vildagliptin, monoterapi de plasebo ile kıyaslandığında 50 ve 100 mg vildagliptin kullanan hastalarda HbA1c'de sırası ile %0.46 ve %0.40 oranında düşme gözlenirken, plasebo grubunda bu oran %0.13 olmuştur (2-16).

DPP4 inhibitörleri DPP4 aktivitesini %70-90 oranında azaltırlar. Kan beyin bariyerine geçmezler, iştah ve mide boşalması üzerine direkt etkileri bulunmaz. Diyabet tedavisindeki yararları kilo alma üzerine etkisinin olmaması ve düşük hipoglisemi risklerinin olmasıdır. Klinik kullanımında olan onaylanmış 5 adet gliptin bulunmaktadır. Sitagliptin, vildagliptin,

tin, saxagliptin, linagliptin ve alogliptin. 3 adet gliptin tenegliptin, anagliptin ve trelagliptin japonya ve korede onaylanmıştır. Benzer etkilerine rağmen farmakodinamik ve farmakodinamik özellikleri açısından farklılıklar gösterirler (3-8).

Gliptinlerin kimyasal yapılarına göre klasifikasyonu (2-8):

Peptidomimetik ürünler vilda-saxa-tenegliptin, Nonpeptidomimetik ürünler, sita-alo-linagliptin Sitagliptin ilk onaylanan DPP4 inhibitörü olup 2006 yılında klinik kullanıma geçmiştir.

Monoterapi olarak kullanılabileceği gibi diğer antidiyabetiklerle kombine edilebilir. DPP4 ün aktif bölgesi olan S2 extensive subünitine bağlanarak etkisini gösterir. Kompetitif ve ful reversible DPP4 inhibitörüdür. DPP4 de yüksek selektivite gösterir. Diğer DPP'leri etkilemediğinden diğer DPP kros inhibisyonundan oluşabilecek (DPP8 VE 9) istenmeyen toksik etkileri olmaz (1-16).

Sitagliptin 50 mg /gün dozunda DPP4 aktivitesini %80 azaltırken, 100 mg/gün dozunda da benzer etkinliğe sahiptir. Bununla birlikte sitagliptin yüksek biyoyararlanıma sahiptir ve ilacın %80'ini değişmeden idrarla atılır. Bundan dolayı hafif böbrek yetmezlikte (kreatin klirensi>50 ise) doz azaltımına gerek duyulmaz. Ancak orta derecede böbrek yetmezliğinde 50 mg (kreatinin klirensi 30-50 arasında), ciddi böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi <30 ) dörtte bir doz olan 25 mg ma azaltılır (2-18).

Sitagliptinin aksine vildagliptin sadece S1 veya S2 subünitlerine bağlanır ve DPP4 ün ser630 ve siyanopiroolidin parçasının nitril grubu ile kovalen form oluşturur. Substrat enzim bloker olduğundan DPP4 selektivitesi sitagliptinden düşüktür ve DPP8 ide kros inhibisyon yapabilir. Oral olarak alınan vildagliptin iyi tolere edilir, hızla absorbe edilir (3 saat içinde) esas olarak karaciğerde, %27 si de böbrekte metabolize edilir. Vildagliptinin major atılım yeri karaciğer olmasına rağmen hafif, orta, ciddi ke yetmezliğinin



de atılımında farklılık olmaz ve hepatik yetmezlikli hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Buna karşılık orta ve ciddi böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Hafif böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez (2-18).

Vildagliptine benzer olarak saxagliptin de selektif ve reversible DPP4 inhibitörü olup DPP4 ün S1 veya S2 subünitine bağlanır. Ancak saxagliptin aktif metaboliti (5-OH saxagliptin) olduğundan diğer gliptinlerden farklıdır. Saxagliptin (%12-29) ve metabolite (%21-52) böbrekten atılır. Sonuç olarak saxagliptin dozu orta ve ciddi böbrek yetmezliğinde %50 oranında azaltılmalıdır (3-8).

Linagliptin 2011 de FDA onayı almıştır. DPP4 enziminin hem S1 ve hem de S2 subünitine bağlanır. Böylece diğer gliptinlerden 8 kat fazla aktiviteye sahiptir. Linagliptin oral alınımından sonra plazma proteinlerine sıkıca bağlanır ve farmakokinetiği DPP4 e plazma ve dokuda depolanabilir yüksek afinite ile bağlanmasından dolayı etkilenir. Bu da uzun ömürlü yarılanma ömrüne neden olur. Gıda alımı ile kinetiği etkilenemeyebilir ve %84 ü feçesle değişmeden atılır. Son klinik çalışmalarda linagliptinin multiple dozları ile veya metformin ile kombinasyonunun güvenli ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (placebo ile karşılaştırıldığında). Bu çalışmalar sonucunda linagliptin tip 2 dm tedavisinde monoterapi veya diğer antihiperglisemik ajanlarla doz ayarlaması yapmaksızın kullanılabilir (3-18).

Alogliptin TİP 2 DM tedavisinde ilk Japonya da 2010 yılında onay almıştır. FDA onayı 2013. Güçlü ve belirgin selektif DPP4 inhibitörüdür. Güvenli bir ilaçtır ve monoterapi veya diğer antihiperglisemik ilaçlarla kombine edilebilir. Böbrek asıl atılım yeri olduğundan (60-71) böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Kompetitif inhibitördür (2-18).

DPP4 inhibitörlerinin antidiyabetik etkileri yanında;

- Antihipertansiv etkileri,
- Anti inflamatuvar etkileri,

- Antiapopitotik etkileri,
- İmmun modülatuar etkileri de vardır (8-18).

## KAYNAKLAR

1. Dungan K, DeSantis A. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. jan 18, 2017.up to date.
2. Eun Ju B. DPPT -4 inhibitors in diabetic complications:role of DPP4 beyond glucose control .Arch. Pharm. Res. (2016)39:1114-1128.
3. A.J.Scheen. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. Diabetes, Obesity and Metabolism 12:648-758.
4. Sneha P, George Priya Doss C.Gliptins in managing diabetes -Reviewing computational strategy. Life Sciences 166 (2016) 108-120.
5. Baetta R and Corsini A.Drugs 2011;71(11)-1441-1467.
6. Azoulay L, Fillion KB, Plat RW. Incretin based drugs and risks of pancreatic cancer. International multicentre cohort study. BMJ 2016, 352:581.
7. Thomsen RW, Pedersen L, Niels M. Incretin based therapy and risk of Acute pancreatitis: A nationwide population -based case-control study.Diabetes Care 2015;38-1089-1098.
8. Knapen LM, Dalem JV, Keulemans YC, Van Erp MT. Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer. Diabetes , Obesity and Metabolism 18:258-265.
9. Chattipakorn N, Apajai N, Cahttipacorn SC. International journal of Cardiology. 202 (2016) 415-416.
10. Jixin Z, Kankakala S, Rajagopalan S. Dipeptidyl peptidase inhibition : insights from the bench and recent clinical studies. Current opinion Lipidol . 2016, 27:484-492.
11. Dicker D . DPP-4 inhibitors. Diabetes Care. 2011 may 34(suppl) 276-278.
12. Jackson EK. Context-dependent effects of dipeptidyl peptidase 4 inhinitors. Current Opinion nephrol Hypertens, 2017,26:83-90.
13. Heming ,G, Fang, C, Huang Pei Y, Chen L, Hu J. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors in patients with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. Diabetes research and clinical practise . 121 (2016) 184-191.
14. Deacon CF, Lebovitz HE. Comperative review of dipeptidyl peptidase -4 inhibitors

- and sulphonylureas. *Diabetes Obesity and Metabolism* 18: 333-347, 2016.
15. Tomkin GH , Treatment of type 2 diabetes , lifestyle , GLP1 agonists and DPP4 inhibitors. *World J Diabetes* 2014 October 15,5(5); 636-650.
  16. Ükinç K, Gürlwk A, Usman A. Yeni antidiyabetik ilaçlar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38: 113-120.
  17. Takayanagi R, Uchika T, Kimura K, Yamada Y. Evaluation of drug efficacy of DPP-4 inhibitors based on theoretical analysis with pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Biopharmaceutics ad Drug Dispos* (2017) DOI : 10:1002.
  18. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase -4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus : a meta analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* , 16: 30-37, 2014.



## YAZILI VE GÖRSEL MEDYADA DİYABET VE BESLENME

Yrd. Doç. Dr. Birsen DEMİREL

İstanbul Bilgi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Üyesi

İnsanların ihtiyaçları arasında ilk sırayı fizyolojik ve güvenlik gereksinimleri almaktadır. Kişi ve toplumların bu ihtiyaçları giderilmeden bir üst düzeydeki ihtiyaca gidilemez. Dolayısıyla insanların en temel ihtiyaçları hayatta kalma ve sağlığını koruma içgüdüleri oluşturmaktadır. Sağlığı etkileyen faktörler çok ve çeşitli oldukları için, sağlığı geliştirmeye yönelik stratejiler ve eylemler de çok ve çeşitlidir. Bu nedenle, sağlığın geliştirilmesi konusu, yalnızca sağlık sektörünü değil, çok sektörlü ilerleyen süreç ve politikaları kapsamaktadır.

Ancak ne yazık ki pek çok alanda olduğu gibi halkın sağlığını geliştirebilmek ve bilgi sahibi olmak için bir araç olarak gördüğü ve bu nedenle sorumlu davranması gereken sektör olarak karşımıza, yazılı basın – yayın ve kısaca medya sektörü çıkmaktadır. Medya organları, kitlelesel iletişimi sağlayan radyo, televizyon, gazete ve dergiler gibi basın yayın organlarının tümünü kapsayan bilgi, düşünce ve duygu gibi iletileri aktaran araçlardır (1). Sağlık bilgisi edinme ile ilgili yapılan pek çok çalışma, kişilerin bilgi kaynağı olarak yazılı ve görsel medyayı, çoğunlukla televizyonda sunulan sağlık programlarını ve sağlık haberlerini izlemekte olduğunu göstermektedir. Kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli haber kaynağı eğlence ve zaman harcama medya aracı olarak, özellikle de televizyon toplumsal ya-

şamda çok büyük yer işgal etmektedir (2-5). Bu alanda yapılmış bir araştırmaya göre “basında çıkan haberler arasında sağlık haberlerinin okunma oranı” yüzde 14’lük bir payla ilk sırada yer almaktadır. Bu çalışmada okuyucuların en çok sağlık haberlerinden etkilendiği kaydedilmektedir (6).

Kadınların görsel medyayı kullanımının internet ve yazılı medyadan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7). Bu nedenle sağlıkla ilgili olarak hazırlanmış programların ulusal kanallarda haftalık yayın akışları incelendiğinde, hedef kitle olarak kadınların televizyonu daha çok izlediği özellikle sabah kuşağında yayınlandığı görülmektedir. Televizyonda, özellikle sabah kuşağında yayınlanan sağlık programları, toplumun geneline yönelik bilgilendirme yapmakla birlikte, belirli günlerde belirli sağlık sorunlarını işlemektedir. Medya bireylerin tutumlarını, kanaatlerini, tavır alışlarının şekillenmesini sağlar ve ciddi anlamda etkileyen birincil kaynak niteliğindedir (8).

Medyada yer verilen sağlık konulu içeriğe, insanların büyük önem verdiğine ve güven duyduğuna ilişkin başka araştırmalar da mevcuttur. Örneğin 1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nden 2 bin 256 katılımcılı bir araştırmada elde edilen bulgular, katılımcıların yüzde 50’sinin “orta” ve yüzde 25’inin de “önemli” derecede medyada yer alan tıbbi yayınlara güvendiğini ortaya koy-

muştur. Aynı araştırmada katılımcıların sağlık konulu bilgileri nereden edindikleri sorusuna verdikleri yanıt da medyayı ön plana çıkarmaktadır. Katılımcılar sağlık konulu bilgileri “hekimlerden çok televizyonlardan” edindiklerini söylemişlerdir. Televizyondan bilgi edinme oranı yüzde 40, dergilerden bilgi edinme oranı yüzde 35 ve gazetelerden bilgi edinme oranı yüzde 16’dır. Buna karşılık hekimlerden alınan bilginin oranı yüzde 36 olarak ifade edilmiştir. Medyadan edinilen bilgiler çerçevesinde “önlem alma” konusunda ise deneklerin yüzde 58’i “davranış değiştirdiklerini” ve yüzde 42’si ise daha çok bilgi alabilmek için doktora başvurduklarını söylemişlerdir (9).

Sağlık ve tıp konusunda verilen haberler şüphesiz iki ucu keskin bir bıçak gibidir. Çok önemli konularda kamuoyunu aydınlatmak ve eğitmek mümkün olabileceği gibi, verilen bilgiler eksik, yanlış yorumlanmaya veya yönlendirmeye müsait ise tehlikeli hale dönüşebilmektedir. Bir yıl içinde gazetelerde tıp konusunda yayınlanan makalelerden rastgele seçilen 109’unun bu konuda uzman doktorlarca yapılan değerlendirilmelerinde, makalelerin yüzde 50’sinde önerilen yöntemlerin doğru olmadığı ve yüzde 28’inde ise verilen bilgilerin son derece tehlikeli ve hatta yaşamı tehdit edebilecek sonuçlara varabilecek kadar yanlışlarla dolu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yazıların yüzde 22’sinde önerilen yöntemlerin yan etkilerinden bahsedilmediği belirtilmiştir.

Yine görsel (televizyon, internet) ve yazılı (kitap, gazete) medya aracılığıyla özellikle son beş yıldır kolesterolün damarlarda tıkanıklığa sebep olmadığı, statin kullanımının kalıcı biçimde nörolojik (Alzheimer hastalığı) ve metabolik (diyabetes mellitus, böbrek yetersizliği) yan etkilerinin olduğu, bilinen yan etkilerinin (kas ağrısı, karaciğer hasarı) düşünülenden daha sık görüldüğü konusunda tartışmalar yapılmaktadır.

Dinçer ve arkadaşlarının (10) statin tedavisinde hasta uyumu ve medya ne kadar etkili konulu çalışmalarının sonuçları, medyanın kişilerin tercihlerini ne kadar etkilediği konusunda oldukça çarpıcıdır. Çalışma sonunda daha önce başlamış olan statin tedavisini hastaların %52,9’u tedaviyi statinler ile ilgili medyada yer alan olumsuz haberlerden (medyada bazı doktorlar kolesterol ilaçlarının gereksiz ve zararlı olduğunu söylüyor) etkiledikleri için bıraktıklarını söylemişlerdir. Hastaların % 93,8’i ise medyada çıkan haberleri gerekçe göstererek almaları gereken ilaç tedavisini daha başlangıçta reddettiklerini belirtmişlerdir.

Statin tedavisi ile kolesterol değerlerinin daha düşük seviyelere getirilmesinin konusunda olumsuz olan farklı görüşlerin bildirilmesi (11, 12), lipit düşürücü tedavi alması gereken hastalarda tedaviye uyum noktasında kafa karıştırmakta ve problemler oluşturabilmektedir.

Gebe kadınların diyabet taramasının yapılması birçok uluslararası dernek tarafından önerilmektedir (13, 14). Gebelerin, bilgilendirme aşamasında aile hekimi, kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, kendi sosyal çevresi ve medyatik açıklamaların etkisinde kaldığı bilinmektedir. Hastanın eğitim ve sosyoekonomik durumu da sağlık bakım hizmetlerinden faydalanma durumunu etkilemektedir. Özellikle yetkin olmayan kişiler tarafından yapılan medyatik açıklamaların gebelerin tarama testlerine bakışını olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Medyanın gebe kadınların antenatal tarama testlerine yaklaşımlarının incelendiği yakın zamanda yapılmış bir çalışmada annelerin %75’nin medya etkisi ile OGTT’ni (Oral Glukoz Tolerans Testi) yaptırmayı istemedikleri belirlenmiştir (15). Bu çalışmanın sonuçları da medyanın kişilerin tercihleri üzerinde ne kadar etkili olduğunu göstermektedir.

Medyanın etkisi ve başkalarının tavsiyesi ile alınan gıda takviyeleri vücutta zararlı etkiler oluşturabilir. Son yıllarda toplumda önemli bir sağlık sorunu olan diyabet ile ilgili literatür taramalarında pek çok bitkinin antidiyabetik amaçlı kullanıldığını göstermektedir (16). Konvansiyonel ilaçlarla birlikte bu ürünlerin kullanımı hipoglisemiye ve ilaç etkileşimine neden olabilir. Diyabetin kontrolü için medyada yer alan ve olumlu etkiler yaptığı ile ilgili yazılı ve görsel medyada pek çok haber yer almaktadır. Hastaların önemli bir çoğunluğu bu bitkileri medyada çıkan haberler etkisi ile kullanmaktadır. Bu bitkilerin tokluk kan şekerini düşürdüğü, insülin salınımını düzenlediği, dokuların glikoz tüketimini arttırdığı, ince bağırsaklarda glikoz emilimini ve hepatik glikoz üretimini engellediği gösterilse de daha geniş toplumlarda klinik çalışmalar ile tecrübe edilmelidir (16-18). Bu ürünleri kullanacak hastaların hekim ve eczacıları ile durumu paylaşmaları son derece önemlidir.

Sağlık alanı dışında, hatta bazen bu alanda çalışmakta olan bireyler bile, sağlık ile ilgili gelişme ve bilgileri, kolaylıkla elde edebildikleri için çoğunlukla medya aracılığı ile öğrenme eğilimindedirler. Dolayısıyla medya sağlık konulu bilgilendirme, yeniliklerin yayılması, duyurulması ve eğitim çalışmalarının en önemli ve etkili aracı konumundadır. İnsanların bu eğilimleri keşfedildikten sonra çoğu zaman son yıllarda “ izlenme oranları” uğruna sağlık, beslenme ve hastalık haberlerinde bir patlama yaşanmaktadır. Yaşam süresi beklentisi uzadıkça ve yaşam kalitesi arttıkça yazılı ve görsel medyada sağlığa ayrılan sayfa ve süreler de artmaktadır. Pek çok konuda medyada doğru bilgi denetimine ihtiyaç olduğu gibi, bu konuda da önemli olan ve denetlenmesi gereken bilgi kirliliğidir (19). “Hastalık yoktur hasta vardır” ilkesinden yola çıkılarak, özellikle toplumun büyük ke-

simlerini ilgilendiren konularda sağlık haberlerinin ve programlarının bilim alanlarının yetkinleri – komiteler tarafından yapılacak olan ciddi bir denetimden geçirildikten sonra yayınlanması doğru bir yaklaşım olacaktır. Çünkü kişilere özel durumlar barındıran konularda yapılmış olan genellemeler ve yanlış bilgilendirmeler, kişi ve toplumların sağlığını tehdit edici tehlikeleri de beraberinde getirmektedir.

Doğru ve sorumlu iletişim ilkesi gazetecilik mesleğinin genel ilkelerinin başındadır ve haberde yorumsuzluk da bu ilkelerden biridir. Bazen anlamadığımız için hiçbir yorum yapmamak, yanlış veya taraflı değerlendirmek çok tehlikeli sonuçlar doğurabilir. Şunu söyleyebiliriz ki yazılı ve görsel medyada sağlık haberleri çok defa üzerinde titizlikle durulmadan, gerçekliği ve bilime uygunluğu yeterince sorgulanmadan haber yapılmaktadır. Haberlerde mutlaka karşıt görüşlere yer vermek ve özellikle sağlık haberlerinde en az iki kere düşünmek, insanlara sahte umut ya da umutsuzluk vermemek doğru olacaktır. Sağlık habercilerinin doğru, güvenilir haberin nasıl yapılacağı konusunda eğitilmelerinin gerektiği de kaçınılmaz bir gerçektir.

Bilimsel araştırmalar birçok çalışmalar yapıldıktan sonra geçerlilik kazanmaktadır. Tek bir araştırma sonucuna göre edinilen bilginin haber yapılması gerçeği yansıtmaz. Özellikle tıp araştırmalarının ham verileri güncel politikayla ilişkilendirilerek heyecanlı başlıklarla sunulmamalıdır (20).

Sonuç olarak yazılı ve görsel medyada diyabet ve beslenme ile ilgili çıkan haberler incelendiğinde son 10 yılda önemli bir artış olduğu gözlenmiştir. Bu haberlerin bazıları konunun uzmanları tarafından doğru bilgilendirici haberler olsa da büyük bir çoğunluğunun bilimsel olarak geçerliği henüz tam olarak kanıtlanmamış bilgileri içerdiği gözlenmiştir. Türkiye’de 1991 yılında

Eğitim ve Sağlık Muhabirleri Derneği kurulmuştur. Eğitim ve sağlık alanında haberciliğin kalitesinin artırılması, halkın doğru bilgilendirilmesi ve etik kuralların uygulanmasının sağlanması derneğin amaçları arasındadır. Sağlık habercilerinin bu etik kurallar çerçevesinde haber yapmaları, sağlık konusunda sansasyonel haberden kaçınmaları, insanların umudunu kırarak ya da sahte umutlar verecek haber ve yayın yapmaları hastalığa sahip kişilerin sağlığını tehlikeye atmamaları açısından son derece önemlidir.

### KAYNAKLAR

1. Cerci S, Özdemir H; Medyanın toplumsal gelişimi: medya toplumları social development of media: media societies, The Journal of Academic Social Science Studies 2015; 33: 1-10.
2. Kahraman G, Baş T, Akbolat M; Obeziteye Yönelik Tutum ve İnançların Geliştirilmesinde Sağlık Programlarının Etkisi Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2015; 6 (2).
3. Yüksel E, Kaya AY, Koçak A, Aydın S, Check Up Sağlık İletişimi, Kaynak, İleti ve Hedef Kitle Bağlamında Sağlık Konulu Yayınların Analizi, Literatür Akademia, 2014 Ocak, Konya.
4. Koçak A, Bulduklu Y, Sağlık İletişimi: Yaşlıların Televizyonda Yayınlanan Sağlık Programlarını İzleme Motivasyonları, Selçuk İletişim 2010; 6: 5-17.
5. Vivian J; Media of Mass Communication, 11th ed. Pearson Education, 2013, 166.
6. Demir M; Yazılı Basında Yayınlanan Sağlık Haberlerinin Kamuoyuna Etkisi, 2008.
7. Özbaş S, Özkan S; Kadın Sağlığını Geliştirmede Medyanın Kullanımı ve Etkisi TAF Preventive Medicine Bulletin, 2010: 9 (5), 541-546
8. Karagöz K; Sağlık Haberlerinin Risk Algısı Oluşturma Bağlamında Etik Açısından Değerlendirilmesi, Medya ve Etik Sempozyumu Bildiriler Kitabı, 2009.
9. Kaya A, Yüksel E, Ögüt P; Sağlık haberlerinde 'Mucize Tedaviler', Selçuk İletişim 2011, 7 (1) 49-63.
10. Dinçer G, Dinçer Z S, Alsancak A D, Alsancak Y, Gümüş E, Tekin O; Statin tedavisinde hasta uyumu: Medya ne kadar etkili, Aile Hekimliği Dergisi, 2016: 20 (1).
11. Küçükusta AR; Büyük Kolesterol Yalanları. Ed. 1. Baskı. İstanbul, Hayy Kitap, 2015; 1-272.
12. Karatay C. Damarları tıkayan kolesterol değildir! <http://www.medikalakademi.com.tr/karatay-damar-kolesterol-kalp-statin/-adresinden-erişilmiştir>.
13. TEMD, Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, -2017.
14. American Diabetes Association, Classification and Diagnosis of Diabetes, Diabetes Care 2017; 40 (Suppl. 1): S11–S24
15. Desticioğlu R, Yıldırım M, Süleymanova İ, Atalay İ, Özcan M, Yavuz AF; Gebe Kadınların Antenatal Testlere Yaklaşımını Etkileyen Faktörler, Ankara Med J, 2017 (1): 57-64.
16. Sankaya S, Öner H, Harput Ş; Türkiye Florasında Diyabet Tedavisinde Kullanılan Tıbbi Bitkiler, Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi, 2010, 39(4):317-342.
17. Kemerci G, Elçioğlu H K; Diyabet ve hipertansiyonda kullanılan takviye edici gıdalar, Marmara Pharmaceutical Journal 2017, 21: 10-18.
18. Bingöl F N, Akbulut G; Tıp 2 Diabetes Mellitus ve Tarcın, Bozok Tıp Dergisi, 2012, 3: 39-46.
19. Müftüoğlu O, Sağlık Haberlerinde Bilgi Kirlenmesi, 2006, <http://www.hurriyet.com.tr/23.07.2010>.
20. Hatun Ş, Sağlık haberleri magazinleşirken. <http://radikal.com.tr/ek-haber-2004>.

# İNSÜLİN VE İNSÜLİN TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Prof. Dr. Canan ERSOY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

## ÖZET

Diabetes mellitus 1920'li yıllarda insülinin bulunuşu ve klinik kullanıma girmesi ile birlikte ölümcül bir hastalık olmaktan çıkmıştır. İnsülin tedavisi ile ilişkili olarak yıllar içerisinde önemli gelişmeler olmuştur. Tüm bu gelişmelere rağmen fizyolojik insülin salınımını daha iyi taklit eden insülinlerin ve uygulama şekillerinin geliştirilmesine yönelik çabalar günümüzde de sürmektedir. Bu yazıda insülinler, insülin tedavi protokolleri ve tedavi ile ilişkili yan etkiler hakkında bilgiler verilecektir.

**Anahtar kelimeler:** İnsülin, insülin tedavi protokolleri, yan etkiler

Diabetes mellitus seyri sırasında hem akut metabolik, hem de kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. Daha önceleri ölümcül bir hastalık iken 1920'li yıllarda insülinin bulunuşu ve klinik kullanıma girmesi ile birlikte fatal bir hastalık olmaktan çıkmıştır. İlk kez 1920'li yıllarda geliştirilen insülinler, sığır veya domuz pankreas ekstraktlerinden elde edilmekteydi ve yüksek oranda antijenik özelliklere sahipti. Daha iyi glisemik kontrol elde etmek için sürdürülen çabalar, 1980'li yıllarda endojen insülinle homolog yapıya sahip olan rekombinan insan insülininin bulunmasına ve kullanılmaya başlanmasına neden olmuştur. 1990'lı yıllarda insülin aminoasit diziliminin değiştirilmesi ile regüler insan insülininden daha çabuk emilen hızlı etkili prandiyal analog insülinler ve 2000'li yıllarda da orta etkili insan insülininden daha yavaş emilen, uzun etkili bazal analog insülinler geliştirilmiş ve insülin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (1,2).

Tüm bu olumlu gelişmelere rağmen fizyolojik insülin salınımını daha iyi taklit eden insülinlerin ve uygulama şekillerinin geliştirilmesine yönelik çabalar sürmektedir. Bu çabaların sonucunda ultra uzun et-

kili analog insülinler ve konsantre insülinler geliştirilmiştir. İnsülinin etki gücü insülin preparatının 1 mililitresinde (mL) bulunan insülin miktarı ile tanımlanır. Konsantre insülinler, küçük hacimle daha yüksek insülin dozu verilmesini sağlar. Ülkemizde ve dünyada 1 mL'sinde 100 IU bulunan standard insülinlerin yanı sıra 1 mL'sinde 200, 300 ve 500 IU bulunan konsantre insülinler de kullanılmaktadır. Bu konsantre insülinlerden bazıları ultra uzun etkili analog insülinlerdir. Lispro ve degludec insülinin 200 IU/mL formu, glarjin insülinin 300 IU/mL formu ve regüler insan insülininin 500 IU/mL formu bulunmaktadır (3-5). Ülkemizde kullanılan başlıca insülinler ve etki süreleri tablo 1'de görülmektedir (2,3).

İnsülin tedavisi tip 1 diyabetli tüm hastalarda ve tip 2 diyabetli birçok hastada kullanılması gereken önemli ve hayati bir tedavi seçeneğidir. Tip 2 diyabetiklerde antidiyabetik ilaçlara karşı primer ya da sekonder yanıtızsızlık, allerji ya da yan etki gelişmişse, gebelik ve laktasyon varsa, diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar sendrom, laktik asidoz gibi akut metabolik dekompanzasyon durumları mevcutsa, enfeksiyon, travma, cerrahi girişim, karaciğer ve

**Tablo 1:** İnsülinler ve Etki Süreleri

|   | İnsülinin tipi                    | Etki başlangıcı | Maksimum etki | Etki süresi |
|---|-----------------------------------|-----------------|---------------|-------------|
| <b>Hızlı etkili analoglar</b>             | Lispro                            | 15 dk           | 30-90 dk      | 3-5 st      |
|   | Aspart                            |                 |               |             |
|   | Glulisin                          |                 |               |             |
| <b>Kısa etkili regüler insan insülini</b> | Kristalize insan insülin          | 30-60 dk        | 2-4 st        | 5-8 st      |
| <b>Orta etkili insan insülini</b>         | NPH                               | 1-3 st          | 8 st          | 12-16 st    |
| <b>Uzun etkili analoglar</b>              | Glarjin                           | 1 st            | Piksiz        | 20-26 st    |
|   | Detemir                           |                 |               |             |
| <b>Ultra uzun etkili analoglar</b>        | Glarjin U300                      | 2 st            | piksiz        | >30 saat    |
|   | Degludec*                         | 2 st            | piksiz        | 40 saat     |
| <b>Bifazik karışımlar</b>                 | Lispro+NPL (%25+%75)<br>(%50+%50) | 10-15 dk        | Değişken      | 10-16 st    |
|   | Aspart+NPA (%30+%70)              |                 |               |             |
|   | Regüler+NPH (%30+%70)             | 30-60 dk        | Değişken      | 10-16 st    |
|   | Aspart+Degludec (%30+%70)         | 10-15 dk        | Değişken      | 40 st       |

\*: Ülkemizde yalnızca aspart ile ko-formülasyon şekli bulunmaktadır, NPH: Nötral protamin Hagedorn, NPL: Nötral protamin lispro, NPA: Nötral protamin aspart

böbrek yetmezliği varsa ve aşırı kilo kaybı ile giden ketotik durum söz konusuysa insülin tedavisine geçilmelidir. Glukokortikoid fazlalığı ve pankreatektomi gibi sekonder diyabet durumlarında da insülin tedavisinin kullanımı gereklidir (2,3).

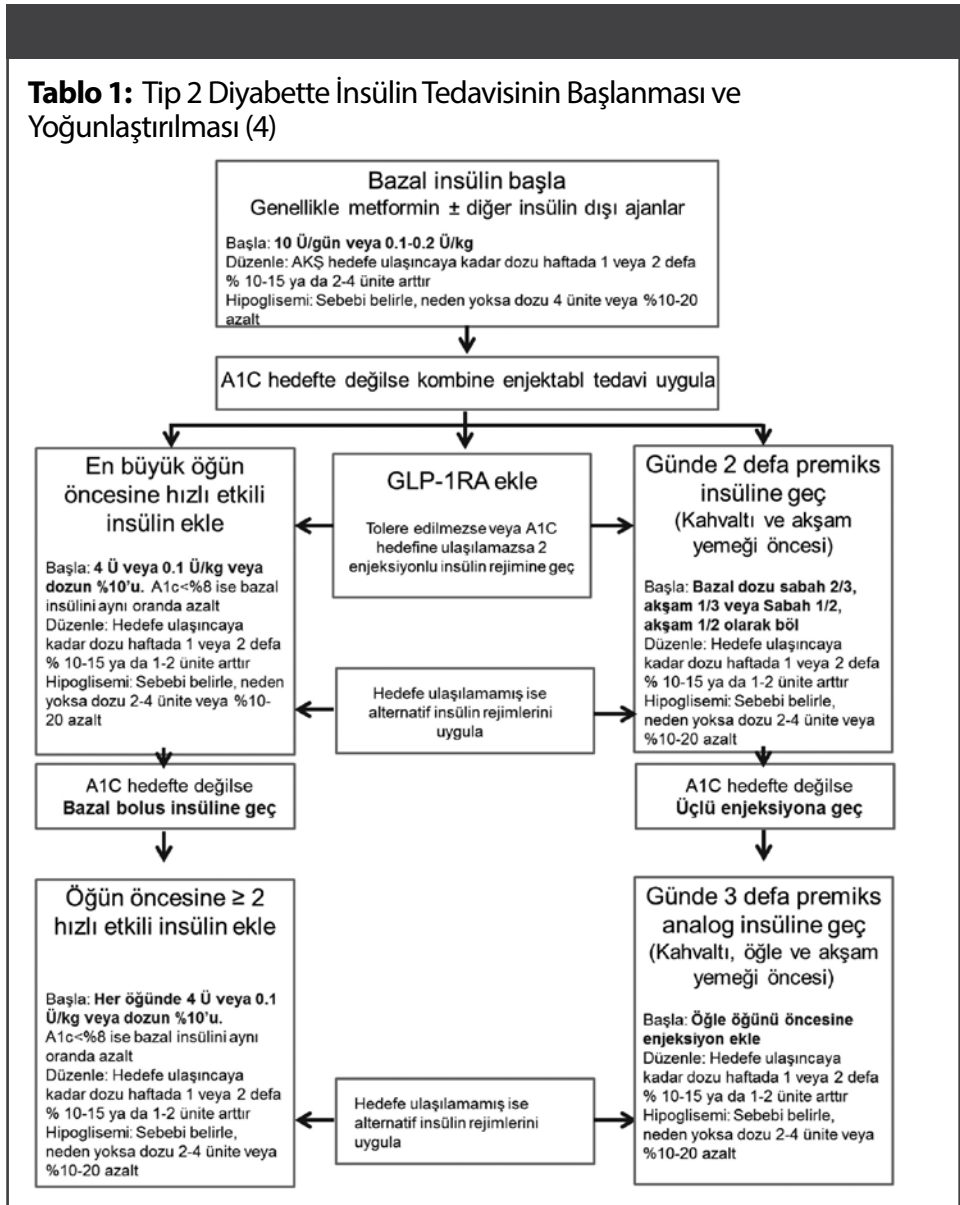
Tip 1 diyabette kalıcı beta hücre kaybı vardır.

Tip 2 diyabet beta hücre kaybı ilerleyicidir. Uygulanan insülin tedavisi ile mümkünse altta yatan patofizyolojik bozukluğu düzeltmek hedeflenmelidir. Her hasta için belirlenen tedavi hedeflerine ulaşılmalıdır ve diyabete bağlı gelişen ya da gelişebilecek olan komplikasyonlar engellenmelidir. Tip

2 diyabette zamanında insülinizasyonun avantajları; endojen insülin sekresyonunun daha uzun süre devam etmesi, iyi glisemik ve metabolik kontrol sağlanması, morbidite ve mortalite oranlarının düşürülmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Tip 2 diyabette insülin dışı antidiyabetik tedaviler ile hedef değerlere ulaşamıyorsa insülin tedavisi

başlanmalıdır. Tedavinin başından itibaren insülinin tedavi seçeneklerinden biri olduğu belirtilmelidir. Yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin her aşamasında desteklenmelidir. Diyabet tedavisinde amaç, fizyolojik insülin salınımını en iyi taklit eden, glisemik kontrolü en iyi sağlayan ve yan etkisi en az olan tedavileri uygulamaktır. Fizyolojik

**Tablo 1:** Tip 2 Diyabette İnsülin Tedavisinin Başlanması ve Yoğunlaştırılması (4)





insülin sekresyonu bazal olarak ortalama saatte 1 ünitedir. Uyarılmış salınımda ise besin alımını takiben 0.5-1 saat sonra kan glukoz konsantrasyonunun yükselmesine yanıt olarak bazal salınımın ortalama 5-10 katı kadar yükselen pik insülin düzeylerine ulaşılmakta ve bu yüksek düzeyler 2-4 saat sonra tekrar bazal düzeye dönmektedir (2).

Günlük enjeksiyon sayısına göre insülin tedavi rejimleri yoğun (intensif: günde  $\geq 3$  doz insülin uygulaması) ve konvansiyonel (günde tek ya da iki doz insülin uygulaması) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Yoğun insülin tedavisi, hepatik glukoz çıkışını baskılayacak bazal insülin ile postprandiyal hiperglisemiyi karşılayacak öğün öncesi bolus insülinlerin verilmesi şeklinde uygulanmaktadır. Fizyolojik insülin salınımını en iyi taklit eden uygulama şeklidir. Yoğun insülin tedavisinin dezavantajları hipoglisemi görülme sıklığının daha fazla olması, buna bağlı olarak hipoglisemiye duyarlılık gelişmesi ve glukoz regülasyonunda bozulmadır. Bu nedenlerle yakın glukoz monitorizasyona ihtiyaç göstermektedir. Enjeksiyon sayısının çok olması hasta tarafından uygulanmasını ve uyumu zorlaştırabilir (2-4).

Konvansiyonel tedaviler endojen insülini bulunan tip 2 diyabetik hastalar için uygun bir tedavi alternatifidir. Tip 2 diyabetiklerde hepatik glukoz çıkışını baskılayacak bazal insülin postprandiyal hiperglisemiyi kontrol edecek kısa ya da hızlı etkili insülinlerle ya da diğer antidiyabetik ilaçlarla kombine edilerek uygulanmaktadır. Enjeksiyon sayısının az olması hasta tarafından uygulanmasını kolaylaştırır da sıkı glisemik kontrol gerekendenler yetersiz kalması dezavantajdır. Pancreastan insülin salgılanmasını birebir taklit etmek için yeterli değildir (2-4).

Tip 1 diyabetik hastaların ortalama günlük insülin ihtiyacı 0.5-1.0 IU/kg, tip 2 diyabetik hastaların ise 0.3-1.2 IU/kg'dır. Yoğun insülin tedavisinde hesaplanan total insülin dozunun % 40-60'ı bazal, kalanı bolus insülin olarak uygulanır. Bazal bolus insülin tedavisini 2 farklı insülin preparatı ile uygulamakta zorluk çeken tip 2 diyabetlilerde günde 3 doz analog karışım verilebilir. İki doz konvan-

siyonel tedavide hesaplanan günlük dozun % 60-70'inin sabah kahvaltısı, % 30-40'ının ise akşam yemeği öncesi verilmesi önerilmektedir. Tek doz konvansiyonel yaklaşımlarda 0.1-0.2 IU/kg/gün dozunda uzun etkili bazal insülinler uygulanmaktadır. Tek doz uzun etkili analog ve ana öğünlerden birine öğün öncesi hızlı etkili analog kombinasyonu ile bazal plus tedavi uygulanacaksa prandiyal insülin 4 Ü veya 0.1 Ü/kg veya dozun %10'u olarak eklenebilir. Prandiyal insülin postprandiyal hipergliseminin en belirgin olduğu öğün öncesine ilave edilmelidir. Tek doz prandiyal insülin eklenmesi sonrası hemoglobin A1c hala hasta için hedeflenen değerin üzerindeyse 2. ve 3. prandiyal dozlar eklenerek, bazal bolus tedaviye doğru tedavi yoğunlaştırılabilir (2-4, 6).

Tip 2 diyabette insülin tedavisinin başlanması ve yoğunlaştırılmasını içeren enjektabl kombinasyon tedavisi öneri şeması 2017 yılı Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) kılavuzunda detaylı olarak yer almaktadır (Şekil 1), (4).

İnsülin tedavisi için insülin dozları ve uygulama şemaları belirlenirken hastaların beslenmelerinin, egzersiz düzeylerinin ve mevcut yandaş hastalıklarının dikkate alınması gerektiği unutulmamalı ve tedavi her hasta için bireyselleştirilmelidir (3, 4).

İnsülin tedavisinde karşılaşılabilecek komplikasyonlar; hipoglisemi, kilo artışı, ödem, masif hepatomegali, insülin alerjisi, lipodistrofi, enjeksiyon yerinde kanama, sızma ve ağrıdır (2-4, 7).

Hipoglisemi, en önemli ve en sık görülen komplikasyondur. Sıkı glisemik kontrol ve uzun diyabet süresi ile ilişkilidir. Bazal bolus insülin tedavisi uygulanan tip 1 diyabetlilerde daha sık görülür. İnsülin analogları ile hipoglisemi riski, insan insülinlerine göre biraz daha düşüktür. İnsülin tedavisinin başlangıcında ortalama % 3-6 kilo artış beklenir. Kilo artışının 2/3'ü yağ dokusu, 1/3'ü yağsız vücut kitlesi artımı ile karakterizedir. Kaybedilmiş yağ ve kas dokusunun yeniden kazanılması, su ve tuz tutulumu olması ve glukozürinin azalması kilo artışına yol açan başlıca mekanizmalardır.



## SAĞLIKLI GEBELİKTE GLUKOZ METABOLİZMASI

Prof. Dr. Canan ERSOY

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

### ÖZET

Gebelik periferik metabolik etkilere direnç görülen hiperinsülinemik bir durumdur. Gebelikte çok sayıda fizyolojik ve metabolik değişiklik görülmektedir. Bu değişikliklerin amacı gebelik boyunca anne ve fetüsün ihtiyaçlarını karşılamaktır. İnsülin ve büyüme faktörleri fetüsün enerji metabolizması, hücre proliferasyonu, doku gelişimi için gereklidir. Gebede hipoglisemiye, hiperglisemiye, lipoliz ve ketoza yatkınlık artmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Gebelik, glukoz metabolizması, insülin direnci, hiperinsülinemi

Gebelikte pek çok fizyolojik ve metabolik değişiklik meydana gelmektedir. Bu değişiklikler konsepsiyonu takiben başlar ve doğuma kadar devam eder. Doğumdan sonra hemen tamamen normale döner. Bu değişikliklerin amacı adaptasyon sağlayarak anne ve fetüsün gebelik boyunca ihtiyaçlarını karşılamaktır (1).

Sağlıklı gebelikte plasentanın görevi gebenin karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını etkileyen plasental hormonları salgılamak ve fetüse glukoz, yağ ve proteinlerin geçişini kontrol etmektir. Plasenta glukoz, aminoasit ve ketonların geçişine izin verirken büyük lipid partiküllerine geçirgen değildir (1-3).

Sağlıklı gebelikte lipid ve protein metabolizması önemli değişimler gösterir. Gebeliğin 3. trimesterinden itibaren trigliserid düzeyleri 2 kat, total ve LDL kolesterol düzeyleri %30-50 artar. Trigliserid artışı artmış hepatik lipaz ve azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi ile ilişkilidir. HDL kolesterol düzeyleri başlangıçta artarken, 3. trimesterde azalır. Fetüs, plasenta ve uterusu büyüme ve gebenin kan komponentlerinin hacminde artış gibi değişimler gebelikte protein ihtiyacını arttırmaktadır. Gebelik

boyunca farklı aminoasitler hem plasental olarak fetüse geçer hem de fetüs tarafından sentezlenir. Yapılan bir çalışmada gebelikte 3. trimesterde alanin, fenilalanin ve histidinin arttığı, izolösin ve lösin düzeylerinin değişmediği, valin ve tirozinin hafif azalma gösterdiği saptanmıştır. Ancak bu değişimlerin klinik önemi net değildir. Gebelikte protein alımını artırmak önemlidir. Gebede günlük protein alımı 60 gram kadar olmalıdır (4, 5).

Gebelikte, annenin fizyolojisi öncelikle plasental hormonlardan etkilenir. Bu hormonlar glukoz ve lipid metabolizmasını etkilediği gibi ve fetüsün besin ve enerji ihtiyacını da karşılar. Plasentadan salgılanan ve glukoz metabolizmasını etkileyen başlıca hormonlar human koryonik somatomammotropin (hCS ya da hPL), plasental büyüme hormonu, progesteron, östrojen, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), prolaktin ve kortizoldür (1-3).

hCS gebeliğin 30. haftasında pik düzeye ulaşarak maternal insülin direncinde önemli rol oynar. Artan prolaktin ve hCS beta hücre hiperplazisine neden olur. Artan insülin direncini karşılayacak insülin salgısı sağlanmaya çalışılır. Gebelikte postreseptör insülin diren-

**Tablo 1:** Gebelikte Başlıca Hormonal Değişikliklerin Glukoz ve İnsülin Metabolizması Üzerine Etkileri

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Human koryonik somatomammotropin | İnsülin duyarlılığı ↓<br>İnsülin salgısı ↑<br>İnsülin sentezi ↑<br>Glukoz oksidasyonu ↑<br>Beta hücre sayı ve kitlesi ↑ |
| Progesteron                      | Glukoz transportu ↓<br>İnsülin bağlanması ↓   |
| Östrojen                         | İnsülin konsantrasyonu ↑<br>İnsülin bağlanması ↑  |
| Kortizol                         | İnsülin direnci ↑<br>İnsülin reseptör fosforilasyonu ↓<br>İnsülin reseptör substratı-1 ↓                                |

ci geliştiği düşünülmektedir. İnsülin duyarlı dokularda glukoz transportunda rol oynayan reseptörlerdeki postreseptör değişiklikler insülin duyarlılığının bozulmasına yol açar. Tirozin fosforilasyonu ve insülin reseptör substratı (IRS)-1 ekspresyonu azalır. Ayrıca glukoz transporter (GLUT)-4 düzeylerinde azalma gösterilmiştir. Gebelikte başlıca hormonal değişikliklerin glukoz ve insülin metabolizması üzerine etkileri Tablo 1’de görülmektedir (1-3).

Sağlıklı gebelikte beta hücre hiperplazisi ile ilişkili olası mekanizmalar çeşitlilik göstermektedir. Prolaktinin beta hücre ekspansiyonunu sağlaması için beta hücre transkripsiyon faktörü olan Fox M1’e ihtiyacı olduğu düşünülmektedir. Laktojenik hormonlar prolaktin reseptörleri aracılığı ile serotonin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağına etki eder. Artan serotonin beta hücre kütlelerinin adaptif artışına yol açar. Menin geni prolaktin aracılığı ile baskılanır, bu durum beta

**Tablo 1:** Gebelikte İnsülin Duyarlılık Değişimi ve İlişkili Faktörler

hücre proliferasyonunu uyarır (6-8).

Normal gebelik, insülin salgılayan pankreatik beta hücrelerin hiperplazisi, insülin sekresyonunun artması ve insülin duyarlılığında erken bir artış ve bunun ardından ilerleyici insülin direnci ile karakterizedir. Artan plasental hormonlar nedeniyle insülin direnci gebeliğin 2. trimesterinde ortaya çıkar ve 3. trimesterde daha belirgin hale gelir. Lipoliz ve ketoza eğilim artar (Şekil 1), (1-3).

Sağlıklı gebelikte inflamatuvar sitokinlerde de bazı değişiklikler görülmektedir. Gebelikte fetüsün devamlılığının sağlanması için inflamatuvar sitokinler tekrar programlanır. Gebelikte plasentadan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi bazı inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasının da insülin direnci gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir. Plasental TNF- $\alpha$  yağ külesinden bağımsız olarak insülin direncinin en önemli belirleyicisidir. Plasental leptin yağ metabolizmasında önemli rol oynar. Leptin 2. trimesterde pik yapar ve gebelik boyunca yüksek kalır. Leptinin anorektik etkisine hipotalamik düzeyde rezistans gelişir. İnsülin direncinin modülasyonunda etkisi olduğu düşünülse de mekanizması net değildir. Adiponektin maternal ve fetal yağ dokusunda üretilir. Maternal adiponektin düzeyleri gebelik boyunca azalır. Üçüncü trimesterde gebelik öncesi düzeylerin altına iner. Bu değişiklik fetal büyümeyi uyarırken insülin direncinin artışında rol oynar. Gebelerde yapılan çalışmalarda gebelik haftası ilerledikçe özellikle 3. trimesterde TNF- $\alpha$  ve leptin düzeylerinin arttığı, adiponektin düzeyleri ve insülin duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların birinde TNF- $\alpha$ 'nın erken gebelik döneminde gebelik öncesine göre azaldığı, geç gebelik döneminde arttığı ve insülin duyarlılığı ile ters korelasyon gösterdiği saptanmıştır (4,9-12).

Sağlıklı gebelikte insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) enerji metabolizması, hücre proliferasyonu, doku gelişimi ve farklılaşması için gereklidir. Plasentadan salgılanan IGF dışındaki diğer büyüme faktörleri; plasental büyüme faktörü (PGF),

vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), platelet derive büyüme faktörü (PDGF)'dür. İnsülin duyarlılığı gebelik boyunca azalır. 34-36. gebelik haftalarında gebelik öncesi durumun % 50-60'ı kadardır. İnsülin düzeyleri hem açlık hem de tokluk durumunda yüksektir. Açlık insülin düzeyi %30 daha yüksektir. Açlık glukoz konsantrasyonları % 10-20 daha düşüktür (1-3).

Klinik olarak değerlendirildiğinde, gebede insülin direncinin artması nedeniyle öğünlerden sonra geçici hiperglisemiler ve öğünler arasında ve gece boyunca geçici hipoglisemiler görülür. Gebede hem hipoglisemiye, hem de hiperglisemiye yatkınlık artmıştır. Hipoglisemiye yatkınlık; doku glikojen depolarının artması, periferik glukoz kullanımının artması, karaciğerde glukoz yapımının azalması, glukozun fetüs tarafından kullanılması ile ilişkilidir. Hiperglisemiye yatkınlık ise insülin direncinin artmasıyla öğünlerden sonra glukoz artışı ile kendini gösterir (1-3).

Öte yandan insülin direnci ve rölatif hipoglisemi lipolize olan eğilimi ve keton oluşumunu da artırır. Artan lipoliz; annede enerji için tercihen yağların kullanımına, mevcut glukoz ve özellikle alanin olmak üzere aminoasitlerin fetüsün kullanımı için saklanmasına ve protein katabolizmasını minimize etmeye katkı sağlar. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmaları, büyüyen fetusa glukoz ve amino asit sağlarken, gebeye yakıt kaynağı olarak serbest yağ asitlerini, ketonları ve gliserolu yönlendirir. Gebedeki fizyolojik insülin direnci altta yatan çeşitli genetik ve çevresel faktörler nedeniyle aşılamazsa gestasyonel diyabet ortaya çıkabilir. Bu oran tüm gebelerin % 3-7'sidir (1-3).

Sonuç olarak; Gebelik periferik metabolik etkilere direnç görülen hiperinsülinemik bir durumdur. İnsülin ve ilişkili büyüme faktörleri enerji metabolizması, hücre proliferasyonu, doku gelişimi ve farklılaşması için gereklidir. Gebelikte görülen metabolik

değişiklikler anne ve fetüsün gebelik boyunca ihtiyaçlarını karşılamaya yöneliktir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Taylor RN, Lebovic DI. The endocrinology of pregnancy. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 9th edition. (Eds. Gardner DG, Shoback D). USA, The McGraw Hill Companies, 2011; 553-571.
- 2- Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Endocrinology of pregnancy: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects. Eur J Endocrinol. 2016; 174: R43-51.
- 3- Albrecht ED. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 4th edition. (Eds. Plant TM, Zelenik AJ), 2015; 1783-1834.
- 4- Wang Q, Würtz P, Auro K, Mäkinen VP, Kangas AJ, Soininen P, et al. Metabolic profiling of pregnancy: cross-sectional and longitudinal evidence. BMC Med. 2016; 14: 205.
- 5- Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, Puddu L, Dessole S, Maioli M, et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1999; 181: 430-4.
- 6- Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, Chak E, Uchida T, Mizukami H, et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. Nat Med. 2010; 16: 804-8.
- 7- Karnik SK, Chen H, McLean GW, Heit JJ, Gu X, Zhang AY, et al. Menin controls growth of pancreatic beta-cells in pregnant mice and promotes gestational diabetes mellitus. Science. 2007; 318: 806-9.
- 8- Zhang H, Zhang J, Pope CF, Crawford LA, Vasavada RC, Jagasia SM, et al. Gestational diabetes mellitus resulting from impaired beta-cell compensation in the absence of FoxM1, a novel downstream effector of placental lactogen. Diabetes. 2010; 59: 143-52.
- 9- Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF- $\alpha$  is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. Diabetes. 2002; 51: 2207-2213.
- 10- Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2006; 194:1537-45.
- 11- Chan TF, Yuan SS, Chen HS, Guu CF, Wu LC, Yeh YT, et al. Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birthweights. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83: 165-9.
- 12- Zavalza-Gómez AB, Anaya-Prado R, Rincón-Sánchez AR, Mora-Martínez JM. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. Diabetes Res Clin Pract. 2008; 80: 8-15.

# DİABETES MELLİTUS VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

Doç. Dr. Cavit ÇULHA

atman Bölge Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği  
SBÜ, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

## GİRİŞ

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) lu hastalar, diyabeti olmayan bireylere kıyasla, anlamlı yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye sahiptirler. Bu hastalar hipertansiyon, dislipidemi ve obezite gibi iyi bilinen risk faktörlerinin artmış prevalansı ile birlikte dirler.

T2DM lu hastalarda, çeşitli geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörlerinin birlikteliğine bağlı olarak, kardiyovasküler hastalık artar (1).

Diyabet tedavisinin primer hedefi, diyabetik hastaların kardiyovasküler riskini düzeltmek olmalıdır (2). Diyabetli kişilerde aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı önleme veya yavaşlatmada bireysel kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolünün

etkinliğini çeşitli çalışmalar göstermiştir. Multipl risk faktörleri birlikte dikkate alındığında ise daha büyük yararlar elde edilir (1, 2, 3).

Diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık için iyi tesbit edilmiş bir risk faktördür. Diyabetik vasküler hastalık, koroner arter hastalığı (KAH) ve stroke oluşumunda 2-4 kat artıştan ve kalp yetmezliği riskinde 2-8 kat artıştan sorumludur. Daha önceden KAH öyküsü olmayan T2DM lu hastalar, daha önceden miyokard infarktüs (MI) ü geçirmiş hastalar gibi, kardiyak olayların benzer riskine sahiptirler. Bu olgularda hipertansiyon, dislipidemi ve obezite gibi iyi bilinen risk faktörlerinin prevalansını düzeltmekle, bu aşırı riskin çok büyük kısmı düzelir. T2DM li hastalar için kardiyovas-

**Tablo 1:** Diabetes Mellitus'ta Kardiyovasküler Risk Faktörleri

### Geleneksel

Dislipidemi  
Hipertansiyon  
Obezite  
Abdominal obezite  
Fizik egzersiz  
Sigara içimi

### Non-geleneksel

İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi  
Postprandial hiperglisemi  
Glukoz değişkenliği  
Mikroalbuminüri  
Hematolojik faktörler  
Trombojenik faktörler  
İnflamasyon, CRP  
Homosistein ve vitaminler  
Eretil disfonksiyon  
Genetik ve epigenetik

küler riskin azaltılmasında; geleneksel risk faktörlerinin tedavisi çok önemlidir (1,3,4). Diğer non-geleneksel risk faktörleri, T2DM lu hastalarda önemli olabilir (Tablo 1).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD): Akut koroner sendrom, MI öyküsü, stabil veya unstabil angina, koroner veya diğer arterial revaskülarizasyon, stroke, geçici iskemik atak veya periferik arterial hastalık olarak tanımlanmaktadır (3,4). Kardiyovasküler risk, T2DM gelişiminden önce erken olarak görülür.

Şekil 1, DM ta geleneksel ve non-geleneksel risk faktörlerinin etkileşimini göstermektedir. Bu risk faktörlerinin bir çoğu hem DM ve hem de kardiyovasküler hastalık için ortak bir öykü olabilir (1).

### GELENEKSEL RİSK FAKTÖRLERİ DİSLİPIDEMİ

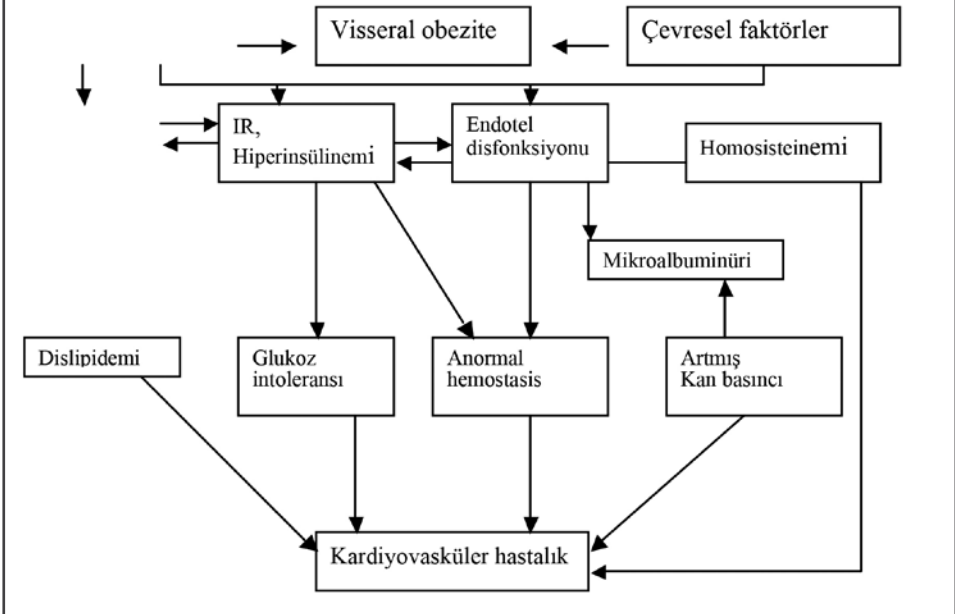
Düşük bir HDL-C veya yalnızca yüksek

trigliserid (TG) ler, aterojenik dislipidemi (düşük HDL-C ve Apo A, hem açlık ve hemde tokluk TG lerinin yüksekliği, küçük yoğun LDL partiküllerinin yüksekliği, Apo B yüksekliği) T2DM hastalarında kardiyovasküler riskin belirleyici bir prediktördür. Düşük HDL-K, yüksekTG, yüksek Apo-B, küçük yoğun LDL birlikteliği Aterojenik dislipidemidir (1,5). Fenofibratın kullanıldığı ACCORD ve FIELD çalışmaları TG lerde (%22) güçlü azalmayla ilgiliydi. Major kardiyovasküler olaylar üzerine fibratların klinik yararları metaanalizlerde doğrulanmıştır, fakat kardiyovasküler mortalite üzerine yararları görülmemiştir (etkiler TG lerde düzelmeyele ilgili görülmüştür) (1, 6).

### LİPİD TEDAVİSİ

Yüksek TG seviyeli ( $\geq 150$  mg/dl) ve /veya düşük HDL K ( $< 40$  mg/dl erkek,  $< 50$  mg/

**Şekil 1:** Diabetes Mellitus ta geleneksel ve non-geleneksel risk faktörlerinin etkileşimi (1)



dl kadın) lü hastalar için yoğun yaşam tarzı değişikliği tedavisi ve glisemik kontrolü düzeltmek önerilmektedir. Açlık TG  $\geq$  500 mg/dl hastalar için hipertrigliserideminin sekonder sebepleri değerlendirilmeli ve pankreatit riskini azaltmak için medikal tedavi düşünülmelidir.

Diyabetli ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklı tüm yaşlardaki hastalar için, yaşam tarzı değişikliği tedavisine, yüksek doz statin tedavisi eklenmelidir.

T2DM da kardiyovasküler olaylarının önlenmesinde statinlerin etkinliği ve etki mekanizması üzerine büyük bir data mevcuttur.

Statin/fibrat kombinasyon tedavisinin, Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık sonuçlarını düzelttiği gösterilmemiştir ve genellikle önerilmez.

Statin / niyasin kombinasyon tedavisinin, tek başına statin tedavisi üzerine ek kardiyovasküler yarar sağladığı gösterilmemiştir, stroke riskini artırabilir ve genellikle önerilmez.

Statin tedavisi gebelikte kontrendikedir.

Özellikle çok yüksek TG li ve kötü glisemik kontrollü hastalarda, glisemik kontrol de plazma lipid seviyelerini düzeltebilir.

Çalışmalar, statinlerin aterosklerotik kardiyovasküler olayları ve koroner kalp hastalığından ölümü diyabetli hastalarda (primer ve sekonder) önlediğini göstermiştir.

Statinlerin yan etkileri; anormal transaminaz seviyeleri, miyozit ve rabdomiyoliz in risk artışı ile birlikte, bu etkiler statinlerin yüksek dozları ve renal yetersizlikle daha olgandır ve statinler gemfibrozille kombine edildiğinde (fenofibrata göre) daha sık rastlanır.

4 yıl statinlerle 255 hastanın tedavisi, 1 ek diyabet vakasıyla sonuçlanmış, aynı zamanda bu 255 hastada 5.4 vasküler olay önlenmiş (4, 7).

Daha önceden dislipidemi tedavisi almayan yeni tanı diyabetlilerde, tanı anında lipid profili istenmelidir. Daha sonra uygun yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kaybı, uygun diyet (sature yağ, trans yağ ve kolesterol alımının azaltılması, omega 3 yağ asitleri-

nin, fiber ve bitki sterollerinin alımının artırılması) ve fizik aktivite artışı önerilmektedir. Eğer TG>150 mg/dl ve erkekte HDL<40 mg/dl ve kadında <50 mg/dl ise, kan glukoz kontrolü sağlanmalıdır. TG>500 mg/dl olan hastalarda pankreatit gelişimini azaltmak için tedavi başlanmalıdır.

40 y ↓, + vasküler risk faktörü .....diyabetik hasta, orta-yüksek doz statin

40-75 y, - vasküler risk faktörü.....diyabetik hasta, orta doz statin

40-75 y, + vasküler risk faktörü.....diyabetik hasta, yüksek doz statin

75 y ↑, - vasküler risk faktörü.....diyabetik hasta, orta doz statin

75 y ↑, + vasküler risk faktörü.....diyabetik hasta, orta-yüksek doz statin, yaşam stili tedavisine eklenmelidir (4).

### KAN BASINCI

Arterial hipertansiyon T2DM hastalarının %60'ından fazlasında mevcuttur. Bu durum direkt olarak; 1) artmış renin –angiotensin-aldosteron sistem (RAAS) aktivitesi, 2) sodyumun artmış renal absorpsiyonu ile birlikte hiperinsülinemi, 3) artmış sempatik tonusuyla ilgilidir. Hipertansiyon (HT) ve DM, kardiyovasküler hastalık için ek risk faktörleridir. Diyabet tanısı kardiyovasküler riski erkeklerde 2 ye, ve kadınlarda 3 den fazlaya katladığı halde; HT, diyabetik hastalarda kardiyovasküler riski 4 e katlar (8).

Tedavi hedefleri: Randomize kontrollü çalışmalarda, kan basıncının sistolik 140 mmHg altına ve diyastolik 90 mmHg altına düşürülmesinin kardiyovasküler sonuçlar üzerine pozitif etkileri gösterilmiştir. Kan basıncı her ziyarette rutin ölçülmelidir. Kan basıncı yüksek bulunan hastaların ayrı bir günde kan basınçları doğrulanmalıdır.

Hedefler, Sistolik hedefler: Diyabet ve HT lu kişiler, hedef KB SKB<140 mmHg için tedavi edilmelidirler.

SKB<130 mmHg gibi düşük sistolik hedefler, genç hastalar, albuminürlüler,veya HT ve bir veya daha fazla ek aterosklerotik kardiyovasküler risk faktörü olan diyabetli belirli bireyler için uygun olabilir.



Diyastolik hedefler: Diyabetli bireyler diastolik KB<90 mmHg için tedavi edilmelidirler.

<80 mmHg gibi düşük diastolik hedefler, yine genç hastalar, albuminürliler,veya HT ve bir veya daha fazla ek aterosklerotik kardiyovasküler risk faktörü olan diyabetli belirli bireyler için uygun olabilir.

Tedavi: >120/80 mmHg'lı hastalara, kan basıncını düşürmek için yaşam tarzı değişiklikleri tavsiye edilmelidir. >140/90 mmHg olan (doğrulanmış) hastalara yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak, kan basıncı hedeflerine ulaşmak için aynı zamanda farmakolojik tedavi başlanmalıdır (4). Farmakolojik tedavi olarak, kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiş, ACE inhibitörleri veya angiotensin reseptör blokerleri (ARB) önerilir. Kalsiyum kanal blokerleri ve diüretikler de gerekebilir. KB>160 / 100 mmHg lı hastalara, yaşam tarzı tedavisine ek olarak, derhal iki ilaç veya kombine bir ilaç başlanmalıdır.

Diyabetli ve kronik HT lu hamilelerde KB hedefleri 120-160 / 80-105 mmHg önerilir. Nonfarmakolojik tedavi, diyabetli ve hafif yüksek kan basıncılı (SKB>120 mmHg veya DKB>80 mmHg) bireylerde uygundur

Farmakolojik tedavi, Diyabet ve albuminürlü kişilerde HT un başlangıç veya erken tedavisi için ACE inh veya ARB ler avantajlı olabilir (9).

Kardiyovasküler hastalık önlenmesi için albuminüresiz hastalarda primer hedef kan basıncı kontrolüdür ve tiazid diüretik veya dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ler, ACE inh ve ARB yerine veya ek olarak düşünülebilirler (4).

### **OBEZİTE**

VKİ ile değerlendirilen generalize obezite ve bel çevresi (WC) ile belirlenen abdominal obezite, çeşitli kardiyovasküler risk faktörleriyle ilgilidirler. Klinik gudelinelar, T2DM li hastalarda kardiyovasküler riski öngörmede onların eşdeğer kullanımı göstermez.

BARI 2D çalışması T2DM li hastalarda obezite ve aterosklerotik risk faktörleri arasındaki birlikteliği ve tesbit etmek ve kardiyovasküler hastalığı göstermek için planlanmıştır. 40 kg/m<sup>2</sup> > VKİ hastalarda, kalp yetmezliği vakası daha fazla bulundu. Ayrıca VKİ, WC den bağımsız SKB ile, PAI-1 ile, CRP ve fibrinojen ile güçlü bir birlikteliğe sahipti. Kardiyovasküler hastalığın, diyabetikler ve obez bireyler için mortalitenin en sık sebepleri arasında olduğu iyi bilinmektedir. Öte yandan, ADVANCE çalışması VKİ, WC, bel / kalça oranı ve kardiyovasküler risk arasındaki birlikteliği 11140 T2DM lide karşılaştırmış ve bel/kalça oranının, diyabetiklerde kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin en iyi prediktörü olduğu sonucuna ulaşmıştır.

### **FİZİK EGZERSİZ**

Düzenli fizik egzersiz, hem primer ve hemde sekonder önlemede kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin daha düşük bir riski ile koreledir. Egzersizle birlikte diğer yaşam stili değişiklikleri de (sigaranın bırakılması, dengeli bir diyet gibi) dikkate alınmalıdır. 2896 T2DM lu erişkinin Amerikan prospektif kohort çalışması; en az 2 saat/hafta yürüyenlerin kardiyovasküler hastalık mortalitesinin daha düşük olduğunu bildirmiştir, Otörler; en az 2 saat/hafta yürüyen diyabetli her 61 birey için 1 ölüm/yıl önlendiğini bildirmişlerdir (10).

### **SİGARA**

Nikotin verilmesi insülin antagonistik hormonların (GH, katekolaminler ve kortizol) dolaşımdaki seviyelerini yükseltir ve otonom sinir sistemini de etkiler. Sigara içimi, DM da makro ve mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskini artırır. Nikotin direkt veya indirekt insülin duyarlılığını azaltır. Sigara içimi dolaşımdaki FFA seviyelerini artırır. UKPDS; sigara içiminin, stroke ve periferik vasküler hastalık için bağımsız ve önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmektedir. Sigara içen diyabetik hastalar planlı bir sigara bırakma programına alınmalıdırlar (11).



## **GELENEKSEL OLMAYAN RİSK FAKTÖRLERİ İNSÜLİN REZİSTANSI (İR) VE HİPERİNSÜLİNEMİ**

İR, T2DM un önemli bir özelliği olup; iskelet kası, karaciğer, adipoz doku ve kalp olmak üzere çeşitli organlarda gelişir. İR, birkaç yıl, hiperglisemi ve diyabetin başlangıcına öncelik eder. Obezite, önemli rol oynar (12).

## **POSTPRANDİAL(PP) HİPERGLİSEMİ VE GLUKOZ DEĞİŞKENLİĞİ**

PP hiperglisemi, T2DM li ve diyabetsiz hastalarda kardiyovasküler risk artışı ile ilgilidir. PP glukoz değişkenlikleri, özellikle artmış PP TG seviyeleriyle birlikte olduğunda oksidatif stres, sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile ilgili olup, ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylarda artışla birlikte. Postmeal hiperglisemi, yaşlılarda retinopati, kognitif disfonksiyon ve spesifik Ca lerle de ilgilidir (1,13-15).

Glukoz değişkenliği ve oksidatif stres arasındaki ilişki, diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının gelişimi için önemlidir. Glukoz değişkenliği, böylece diyabetin gelecekteki tedavileri (diyabetin komplikasyonlarının önlenmesi ve diyabetin metabolik kontrolünde daha iyi etkinliğe ulaşmak için) için ana hedef görünmektedir.

## **MİKROALBUMİNÜRİ (MA)**

30-300 mg/24 saat arasında üriner albumin atılımı, erken kardiyovasküler ölüm ve progresif renal hastalık riskinin arttığı olguları tanımlar. T2DM lilerde MA, glomerül e vasküler hasarın erken klinik göstergesidir. MA, klinik pratikte diyabetik renal hasarın en yaygın kullanılan markeridir, kardiyovasküler hastalığı da gösterir.

Diyabet süresi, diyabet ciddiyeti, kontrolsüz HT, üriner albumin ekskresyonunun bazal seviyeleri >12 mg/24 saat, VKİ, santral obezite, yüksek HbA1c, sigara içimi, kreatinin, CRP >3 mg/dl, TG, HDL-K, T2DM lu hastalarda MA gelişimi için bağımsız risk faktörleridir.

D-dimer, T2DM hastalarda MA ile birlikte (glomerüller disfonksiyon kısmen hiperkoagulabiliteyle yönetilir) (2).

## **HEMATOLOJİK VE TROMBOJENİK FAKTÖRLER**

Doku plasminojen aktivatör seviyelerinde azalma veya PAI-1 seviyelerinde artış la dengesizliğe sebep olunabilir (pretrombotik durum). Diyabette PAI-1 in yüksek konsantrasyonları, yaş ile birlikte kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artışla ilişkilendirilmiştir.

Diyabet, bir başka kardiyovasküler risk faktörü olduğu düşünülen plazma fibrinojen artışı ile de birlikte. Albuminürlü diyabetik hastalarda yüksek fibrinojen seviyeleri olduğu bildirilmiştir. Fibrinojen, Faktör VII ve von Willebrand faktör ün artmış seviyeleri DM hastalarında bulunur, koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler risk faktörlerinin prediktörleri olarak görev yaparlar (16).

## **İNFLAMASYON: C-REAKTİF PROTEİN**

İnflamasyon; kardiyovasküler hastalık, T2DM ve kanser in patogenezi ile ilişkilidir. hs-CRP konsantrasyonu artışı; İR, T2DM ve kardiyovasküler hastalık gelişimi ile birlikte. T2DM lu hastalarda hs-CRP, koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür. T2DM hastalarında kardiyovasküler hastalık taraması için hs-CRP nin belirlenmesi çok önemlidir (17).

## **HOMOSİSTEİN VE VİTAMİNLER**

Homosistein (HC), methionin den derive bir esansiyel aminoasittir.

Vit B6, B12 ve folik asit, methionin ve HC metabolizmasında koenzim olarak etki ederler, bireysel eksiklik hiperhomosisteinemi (HHC) ye sebep olabilir.

HC plazma seviyeleri ve Vit B6, B12, folik asit seviyeleri arasında negatif bir korelasyon mevcuttur. HC, erkeklerde daha yüksek, yaşlanmayla her 2 seks de artar. HC artışı, Kronik renal yetmezlik de de bildirilmektedir.

T2DM lu hastalarda yüksek HC seviyeleri, yaş ve renal fonksiyondan bağımsız olarak kardiyovasküler olay riskinde yükselme ile ilişkilendirilmiştir (18).

HC yüksekliği ile birlikte Vit B12 eksikliği, T2DM lu olgularda kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini yükseltir (bu hastalarda VitB12 supp. kardiyovasküler riski azaltmaz) (19).

Vit D nin düşük seviyelerinin, kardiyovasküler olaylar ve yüksek mortalite riski ile birlikte olduğu gösterilmiştir. T2DM da Vit D eksikliği bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür (20).

Metformin kullanımı ile kanda folik asit azalır, HC seviyeleri yükselir (folat tedavisi HC seviyelerini azaltır). Metformin, diyabetli ve KKY li hastalarda diğer glukoz düşürücü tedaviler kadar güvenilirdir (azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu veya birlikte kronik böbrek hastalarında da). Stabil KKY li T2DM lu hastalarda eğer eGFR > 30 ml/dk ise metformin kullanılabilir, fakat KKY li instabil veya hospitalize hastalarda kullanılmamalıdır (1,4).

### EREKTİL DİSFONKSİYON

DM lu erkeklerde genel popülasyonla karşılaştırmada; erektil disfonksiyon (ER) prevalansı yüksektir, bu prevalans yaşla ve hastalığın süre ve ciddiyeti ile yükselir. ED ve kardiyovasküler olay arasında (+) korelasyon vardır. Vit D eksikliği, hem ED ve hemde kardiyovasküler hastalık ile yakın ilişkilidir ve D vit supp. ile serum D vit seviyelerini düzeltme, ED un başlangıcını geciktirmeye yardımcı olabilir (21).

### GENETİK ve EPİGENETİK

T2DM, kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (kadında 4.9, erkekte 2.1, kardiyovasküler hastalık mortalite relatif riski ile). Genetik ve çevresel faktörler bu riske katkıda bulunur.

Haptogloblin (HP) hem T2DM ve hemde T2DM ile ilgili kardiyovasküler hastalıkla ilişkilidir.

HP, ApoA1'i bağlar, azalmış LCAT aktivitesine yol açar, sonuçta HDL maturasyonu

sınırlanır. T2DM li bireylerde akut MI çalışması; HP2 (HP2-2) alelli bireylerin (HP1-1 genotiplilere göre) artmış mortaliteye sahip olduklarını bildirmiştir (22).

Apo E nin yüksek plazma seviyelerinin, LDL K un azalmış plazma seviyeleri ve koroner arter hastalığının düşük riski ile birlikte olduğu bildirilmiştir. ApoC-III, bir lipoprotein lipaz inhibitörüdür. ApoC-III yüksekliği, hipertriglisideremiye yol açan plazmada TG den zengin lipoproteinlerin birikimine sebep olabilir. PPAR uyarılması, ApoC-III gen ekspresyonunu azaltır (23).

Epigenetik faktörler; DM, kardiyovasküler hastalık ve kronik inflamatuvar cevap arasında önemli bir mediyatör olabilirler. Asetilasyon ve metilasyon gibi farklı reaksiyonlarla, genler ve çevre arasındaki etkileşimi yönetebilirler. Hiperglisemi, vasküler inflamasyonla ilgili genlerin epigenetik değişikliklerine sebep olabilir. Kötü glisemik kontrol, ateroskleroz ve diyabetin komplikasyonlarıyla ve inflamatuvar hastalıklarla ilgili genlerin ekspresyonunu düzenleyen NF-kB yi artırır (1).

**Epigenetik:** Hiperglisemik hafıza, geçici hipergliseminin sebep olduğu epigenetik değişikliklerle açıklanabilir. Epidemiyolojik çalışmalar, hipergliseminin proinflamatuvar genlerin epigenetik değişikliklerine sebep olabildiğini ve sonuçta gen ekspresyonunu ve vasküler inflamasyonun gelişimini düzenlediğini ortaya koymuştur (1).

### Antiplatelet ajanlar

Diyabetli ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlarda, sekonder önleme stratejisi olarak aspirin tedavisi (75-162 mg/gün) kullanılmalıdır. Aspirin allerjisi gösterilmiş ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlarda clopidogrel (75 mg/gün) kullanılmalıdır.

Diyabetlilerde aspirin in "primer önleme" de etkinliği tartışmalıdır (4).

Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hamile kadınların, preeklampsi riskini azaltmak için birinci trimestrin sonundan başlamak üzere hamileliklerinin sonuna kadar (bebek doğuncaya kadar) düşük doz aspirin (60-150 mg/gün, olağan doz 81 mg/gün) tedavisi almaları

ADA 2018 tarafından önerilmektedir (24).

## SONUÇ

Kardiyovasküler hastalık riskinin multipl belirteçlerine hedeflenme, kardiyovasküler hastalık sonuçlarını düzeltmenin en iyi yoludur. Hipertansiyon, dislipideminin kontrolü, sigaranın bırakılması ve kilo kaybı ile birlikte optimal glisemik kontrol, T2DM hastalarında kardiyovasküler riski azaltmak için gereklidir. Eğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolü kısa diyabet süreli ve düşük kardiyovasküler riskli vakalarda erken olarak başlatılırsa, kardiyovasküler yararlar elde edilir. Zıt olarak, uzun diyabet süreli hiperglisemiye uzun süredir maruz kalmış, ve yüksek kardiyovasküler riskli, yaşlı hastalarda bu durum geçerli değildir (metabolik hafıza).

Son yıllarda DM da kardiyovasküler hastalık için geleneksel olmayan risk faktörlerinin etkisi ile ilgili major gelişmeler olmuştur. Bu bilgi, kardiyovasküler olayları önlemek için daha etkili tedavi stratejilerinin gelişimine yol açmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Martin-Timon I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, et al. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength?. *World Journal of Diabetes* 2014; 5 : 444-470
2. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World Journal of Diabetes* 2015; 6: 1246-1258
3. Diyabetin Kronik Komplikasyonları, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Demeği, 2017; 131-136
4. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2017, Section 8, Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): S75-S87
5. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation* 2010; 121: 110-122
6. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibratetherapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study). randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366: 1849-1861
7. Glassman AR, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 2137-2146
8. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens Suppl* 2003; 21: S25-S30
9. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, et al. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;352:i438
10. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, et al. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1440-147
11. Chaturvedi N, Stevens L, Fuller JH. Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes? The World Health Organization Multinational Study Group. *Diabetes Care* 1997; 20: 1266-1277
12. Montagnani M, Golovchenko I, Kim I, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 1794-1799
13. Monnier L, Mas E, Ginnet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681-1687
14. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; 53: 701-710
15. International Diabetes Federation. *Guidelines for management post meal glucose in diabetes* 2011.
16. Ceriello A, Taboga C, Glacomello R, et al. Fibrinogen plasma levels as a marker of thrombin activation in diabetes. *Diabetes* 1994; 43:430-432
17. Schulze MB, Rimm EB, Li T, et al. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes* 2004; 27: 889-894
18. Rudy A, Kowalska I, Straczkowski M, et al. Homocysteine concentrations and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2005; 31: 112-117
19. Balogh E, Czuriga I, Bereczky Z, et al. Increase of homocysteine in cardiovascular disease in Hungary. *Orv Hetil* 2006; 147: 1685-1690
20. Braun TR, Been LF, Blackett PR, et al. Vitamin D deficiency and cardio-metabolic risk in a

- North Indian Community with highly prevalent type 2 diabetes. *J Diabetes Metab* 2012; 3: DOI: 10.4172 / 2155-6156.1000213
21. Sorenson M, Grant WB. Does vit amin D deficiency contribute to erectile dysfunction? *Dermatoendocrinol* 2012;4: 128-136
  22. Suleiman M, Aronson D, Asleh R, et al. Haptoglobin polymorphism predicts 30-day mortality and heart failure in patients with diabetes and acute myocardial infarction. *Diabetes* 2005; 54: 2802-2806
  23. Kliewer SA, Xu HE, Lambert MH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 239-263
  24. American Diabetes Association. In *Standards of Medical Care in Diabetes 2018, Section 13, Management of Diabetes in Pregnancy, Diabetes Care* 2018 ; 41 (Suppl 1): S137-S143

## METABOLİK CERRAHİ GEREKLİ Mİ? CERRAHİ TEKNİK SEÇİMİ VE ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR

Prof. Dr. Cüneyt KAYAALP

İnönü Üniversitesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Bilim Dalı, Malatya

Bariatrik cerrahinin prensipleri günümüzde daha net olarak ortaya koyulabilmiştir. Beden kitle indeksi 40kg/m<sup>2</sup> nin üstündeki hastalar ve 35-40kg/m<sup>2</sup> arasında beden kitle indeksi olup obezite ile ilgili eşlik eden hastalığı olanlar bariatrik cerrahi için adaydırlar. Bu amaçla yapılan ameliyatlar ise fazla sayıda olmak ile birlikte uluslararası dernek ve kuruluşlar yalnız beş çeşit ameliyatı standart tedavi olarak önermektedir. Bunlar gastrik bant, sleeve gastrektomi, tek anastomozlu gastrik bypass, Roux-en-Y gastric bypass ve biliyopankreatik diversiyondur. Ameliyatlar ile ilgili veriler biriktikçe ya bu beş ameliyat arasına yenileri eklenecek ya da bazı ameliyatlar tarihe gömülecektir.

Tip 2 diabetes mellitusun cerrahi tedavisi de herhalde tıp tarihi boyunca ilk kez bu kadar popüler olmuştur. Bunun nedeni morbid obezite cerrahisinin günümüzde yaygınlaşması ve bu ameliyatların bir yan ürünü

olarak kan şekeri regülasyonlarında görülen postoperative düzelmelerdir. Bu düzelmelerin nedenleri ve patofizyolojik değişiklikler incelenmeye devam ederken, cerrahinin tip 2 diabet tedavisindeki yeri önem kazanmaya başlamıştır. Bunun sınırları cerrahlar ve endokrinologlar arasında tartışmalara neden olsa da bilimsel veriler herkes için ortak olmalıdır. Sonuçta mevcut veriler morbid obezite cerrahisi olan hastalar üzerinden geldiği için, günümüzde tip 2 diabet cerrahisi, kanıta dayalı tıp açısından, ancak morbid obez hastalar için bir seçenek olabilir. Beden kitle indeksi 35kg/m<sup>2</sup> nin altındaki hastalarda ise diabet cerrahisi ancak bir araştırma protokolü dahilinde yapılabilir. Tip 2 diabetes mellitus için tercih edilecek ameliyatlar içinde morbid obezite için kullanılanlar ile aynıdır. Yukarıda sayılan ameliyatlardan dışındaki ameliyatlarda, mevcut verilere göre, araştırma kapsamı içerisinde uygulanabilir.



## DİYABETİK YAĞLI KARACİĞER İLE NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI FARKLI MIDIR?

Doç. Dr. Didem ÖZDEMİR

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma

### Tanım

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), sekonder yağ birikimine neden olabilecek herhangi bir hastalık olmadan gelişen karaciğer yağlanmasıdır. Yağlı karaciğer, biyopsi veya görüntüleme çalışmalarıyla karaciğerde fazla yağ bulunduğunu belirten geniş bir kavramdır. NAYKH ilk defa 1980’de Ludwig tarafından histopatolojik olarak alkolik steatohepatit bulguları olan 20 hastada tanımlanmıştır (1). Karaciğer biyopsi histolojik incelemelerinde yağ içeren hepatositlerin %5’in üzerinde olması veya proton MR spektroskopisi (1H-MRS) veya kantitatif yağ/su selektif MR görüntüleme ile proton dansite yağ fraksiyonu %5.6 üzerinde olması steatoz tanısını koydurur. Steatozun %5-33 arasında olması

hafif, %34-66 olması orta, >%66 olması ciddi olarak değerlendirilir.

NAYKH tanısı koymak için hepatik steatozun görüntüleme veya biyopsi ile gösterilmesi, alkolle bağlı yağlı karaciğerin ekarte edilmesi ve yağlı karaciğer yapabilecek hepatit C, Wilson hastalığı, parenteral nütrisyon, otoimmün karaciğer hastalıkları, lipodistrofi, abetalipoproteinemia, ilaç kullanımı gibi diğer nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir. Alkol kullanımının üst sınırı konusunda tartışmalar olmakla birlikte genel olarak 20 gr/gün altında alkol kullanımı klinik olarak anlamlı kabul edilmez. En az son 2 yılda erkeklerde haftada >210 gram (günde  $\geq 30$  gr), kadınlarda haftada >140 gram (günde  $\geq 20$  gr) alkol alımı anlamlı olarak kabul edilmektedir (2).

**Tablo 1:** GLP-1 reseptörlerinin bulunduğu dokular

- |                     |                                 |
|---------------------|---------------------------------|
| • Mide              | • Kas hücreleri                 |
| • Duedonum          | • Adipositler                   |
| • Ekzonrin pankreas | • Karaciğer                     |
| • Beyin sapı        | • Kalp                          |
| • Talamus           | • Kardiyomyositler              |
| • Hipotalamus       | • Koroner endoteli              |
| • Hippokampus       | • Vasküler endotel hücrelerinde |
| • Akciğer           | • Pankreas adacık hücrelerinde  |
| • Böbrek            |                                 |

NAYKH, histolojik bulgulara göre non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) ve non-alkolik steatohepatit (NASH) olmak üzere ikiye ayrılır. NAYK'de belirgin inflamasyon olmadan hepatik steatozis varken NASH'de karaciğerde fazla yağın yanı sıra hepatoselüler hasar ve nekroinflamatuvar değişikliklerin histolojik kanıtı görülür (1,3). NAYKH'nın 10-20 yılda karaciğer ilişkili mortalitesi %0-3 arasındadır ve nispeten benign bir durum olarak görülmektedir. Fakat NASH varlığının 20 yıllık talipte %17.5 karaciğer ilişkili mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir (4). NASH'in benign steatozdan ayrılması NASH hastalarının siroza ilerleme riski nedeniyle önemlidir (5). NAYKH'da tipik olarak makrovasküler steatoz görülür, miksed steatoz da görülmekle birlikte sadece mikroveziküler steatoz beklenen bir bulgu değildir. Fokal lobular inflamasyon, hafif portal inflamasyon, lipogranulomlar bulunabilir. NASH'de ise histolojik olarak alkolik steatohepatitten ayırt edilemeyecek şekilde hepatik inflamasyon ve steatoz vardır. Hepatositlerde balonlaşma, lobular inflamasyon, sitoskeletal proteinlerin Mallory cisimciği adı verilen sitoplazmik agregatları ve değişen oranlarda fibrozis görülür.

### Sıklık

NAYKH endüstrileşmiş batı toplumları başta olmak üzere tüm dünyada oldukça yaygındır. ABD'de NAYKH erişkin nüfusun %10-46'sında bildirilmişken, NASH %3-5 olarak bildirilmiştir (6-8). NAYKH, Batı toplumlarında yapılan çalışmalarda %17-46, Asya Pasifik bölgesinde yapılan çalışmalarda %5-30 oranında bildirilmiştir (7,9). Genel olarak bakıldığında tüm dünyada prevalansın %20-30 olduğu söylenebilir (2). Bununla birlikte bu oranlar obezitede ve tip 2 diyabette %70 üzerine çıkmaktadır (10-16). Bir biyopsi çalışmasında diyabetli hastaların %85'inde NASH, %25'inde fibrozis saptanmıştır (17). Ayrıca, uzun süreli diyabeti olan ve insülinle tedavi edilen hastalarda hepatoselüler kanser (HCC) riski artmıştır. Bu muhtemelen ciddi hiperinsül-

inemi ile ilişkilidir (18).

### Risk faktörleri

Sağlıksız yaşam şekli NAYKH gelişimi ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Yüksek kalorili diet, aşırı yağlı beslenme, rafine karbonhidrat, şekerle tatlandırılmış içecekler, yüksek fruktoz alımı, batı tarzı beslenme ve sedanter yaşam NAYKH riskini artırır. NAYKH olanların çoğunluğunda metabolik sendromun bir veya birden fazla komponenti vardır. Bunlar, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci veya aşikar diyabettir. Genel olarak metabolik sendromun bileşenlerinin sayısı arttıkça yağlı karaciğerin görülme riski ve ciddiyetinin arttığı kabul edilmektedir. NAYKH ile metabolik sendrom benzer patofizyolojik mekanizmaları ve risk faktörlerine sahiptir. İnsülin direnci ve inflamasyon bu iki durumu birbirine bağlar.

NAYKH'nın ayrıca polikistik over sendromu, hipotiroidi, obstrüktif sleep apne, hipopituitarizm ve hipogonadizm ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Bununla birlikte NAYKH'nın bir kısmında bu risk faktörlerinin hiçbiri görülmemeyebilir.

### Klinik

NAYKH genellikle rastlantısal olarak saptanan bir bozukluktur. Pek çok hasta rutin biyokimya da saptanan transaminaz yüksekliği nedeniyle araştırılırken veya fizik muayenede hepatomegali saptanması nedeniyle tanı alır. Bununla birlikte NASH varlığında bazen halsizlik, yorgunluk, tanımlanamayan sağ üst kadranda ağrısı görülebilir. Nadiren ilerlemiş karaciğer hastalığının bulguları olan spider anjiomlar, asit veya splenomegali ile tanı konabilir.

NAYKH, eşlik eden metabolik sendrom ve diyabetten bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür. İkibinden fazla tip 2 diyabetli hastanın alındığı bir çalışmada NAYKH, cinsiyet, yaş, sigara, diyabet süresi, HbA1c ve LDL-kolesterol gibi değişkenlerden bağımsız olarak yaklaşık 2 kat yüksek kardiyovasküler hastalık ile ilişkili bulunmuştur (19). Yine benzer şekilde



tip 1 diyabetli hastalarda da NAYKH'nın kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20).

#### Tanı

NAYKH'da hafif veya orta derecede tranaminaz yüksekliği saptanır, fakat normal transaminaz değerleri NAYKH'nı ekarte ettirmez (21-23). NAYKH'da gerçek transam-

inaz yüksekliği oranı net bilinmemektedir. NAYKH olan hastaların %50'sinde, ilerlemiş yağlı karaciğeri olan hastaların %80'inde yükselmiş karaciğer testleri saptanır. ALT ve AST değerleri genellikle üst sınırın 2-5 katı artmıştır ve normalin 10 katını genellikle geçmez. Alkolik hepatitte görülenin tersine serum ALT düzeyi AST düzeyinden belirgin olarak yüksektir. Aminotransferaz

**Tablo 2:** Kısa ve uzun etkili GLP-1 analoglarının etkileri

|                                 | Kısa etkili                              | Uzun etkili                              |
|---------------------------------|--|--|
| Yarı ömür                       | 2-5 saat                                 | > 12 saat                                |
| Açlık KŞ                        | Hafif düzeyde                            | Güçlü                                    |
| Postprandial KŞ                 | Güçlü                                    | Hafif düzeyde                            |
| Açlık insülin sekresyonu        | Hafif düzeyde                            | Güçlü                                    |
| Postprandial insülin sekresyonu | Azalma                                   | Güçlü                                    |
| Glukagon sekresyonu             | Azalma                                   | Azalma                                   |
| Mide boşalma zamanı             | Uzar                                     | Etki yok                                 |
| Kan basıncı                     | Azalma                                   | Azalma                                   |
| Kalp hızı                       | 0-2 atım/dk artış                        | 2-5 atım/dk artış                        |
| Vücut ağırlığında azalma        | 1-5 kg                                   | 2-5 kg                                   |
| Bulantı                         | %20-50<br>Yavaş düzelir (haftalar-aylar) | %20-40<br>Daha hızlı düzelir (4-8 hafta) |

yüksüklikleri hepatik inflamasyon ve fibrosis derecesi ile korele değildir ve ALT, AST değerlerinin normal olması histolojik hasar olmadığını göstermez. Siroz da dahil olmak üzere bütün histolojik bulgular normale yakın aminotransferaz düzeyleri ile birlikte gözlenebilir (24). NAYKH'da ALP ve GGT düzeyleri de yükselebilir ancak tipik olarak siroz gelişmediği sürece serum bilirubin, albumin ve protrombin zamanı normal olarak saptanır. Yağlı karaciğer görülen hastalarda %60'lara varan oranlarda artmış serum ve karaciğer demir seviyeleri ve transferin satürasyonu saptanabilir. Hiperferritineminin demir yüklenmesinden daha çok hepatosit hasarı ve karaciğer inflamasyonunun derecesini yansıttığı düşünülmektedir (25). NAYKH tanısında ultrasonografi (US) ucuz ve noninvazif bir metoddur ancak duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Sensitivite %60-94, spesifite %84-95 arasındadır (26), fakat bu değerler abdominal obezite varlığında ve karaciğerde yağ içeriği %20 altına indiğinde azalır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme de tanıda yardımcı olabilir fakat çoğu zaman tanı için US yeterlidir. Görüntüleme yöntemleri tanıyı destekleyebilir ancak karakteristik bulguların olmaması yağlı karaciğer tanısını dışlamaz. NAYKH tanısı için en önemli ve altın standart tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir. Bununla birlikte görüntüleme yöntemleri çoğu zaman tanı için yardımcı olduğundan birçok hastada karaciğer biyopsisi yapılmamaktadır. Hangi hastalara biyopsi yapılması gerektiği net olmamakla birlikte, tanı net değilse, siroz bulguları varsa (periferik bulgular, splenomegali, sitopeni), inflamasyon ve fibrosis derecesi değerlendirilmek isteniyorsa, hasta fibrosis ve siroz açısından risk altındaysa (ferritin>normalin 1.5 katı, >45 yaş ve obezite veya diyabet varlığı) karaciğer biyopsisi önerilir. Tanı için birtakım noninvazif yöntemler geliştirilmektedir. Bunların başlıcaları sitokeratin-18 fragmanları (hepatosit apoptoz belirteci), fibrosis belirteçleri, transient elastografi ve fatty liver index (FLI), the SteatoTest®, NAFLD liver fat score, fibrosis 4 calculator, Enhanced Liver fibrosis ve

FibroTest® gibi yöntemlerdir (27). Hiçbir klinik, laboratuvar veya görüntüleme yönteminin histolojik aktiviteyi değerlendirmekte biyopsinin yerini alamayacağı ve NAYK ile NASH ayrımını yapamayacağı bilinmelidir. NAYKH'nda hastalık aktivitesini belirlemek için NAYKH aktivite skoru (NAS) geliştirilmiştir (28). Bu skorlamaya göre histopatolojik olarak steatoz 0-3 arasında, lobuler inflamasyon 0-2 arasında, hepatoselüler balonlaşma 0-2 arasında ve fibrosis 0-4 arasında skorlanır. Toplamda NAS 1-2 olması NAYK, 3-4 olması sınırda NASH ve  $\geq 5$  NASH olarak ifade edilir.

### Tarama

2009 yılında "American Association for the study of Liver Diseases" tarafından yayımlanan NAYKH rehberinde, diyabet obezite gibi risk faktörü olanlarda dahi rutin tarama önermemiştir (2). Çünkü hangi tanısal testin kullanılacağı, NAYKH saptanırsa nasıl tedavi edileceği ve taramanın kost-efektif olup olmadığı net değildir. Buna karşın çok yakın zamanda European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) tarafından yayımlanan ortak rehberde insülin direnci veya metabolik risk faktörü olanlarda (örneğin obezite veya metabolik sendrom) NAYKH için tanısal değerlendirme (karaciğer enzimler ve/veya US) yapılması, tip 2 diyabetli hastalarda ise karaciğer enzimlerinden bağımsız olarak NAYKH varlığı araştırılması önerilmiştir (29). Aynı rehberde NAYKH olanlarda da metabolik sendrom özelliklerinin taranması önerilmiştir. Bu hastalarda hiperglisemi için tarama yapılması diyabete erken dönemde tanı konmasını ve insülin direncine yönelik tedavi verilmesini sağlayacağından önerilmektedir.

### Metabolik sendrom, insülin direnci ve diyabet ile NAYKH ilişkisi

İnsülin direnci ve diyabet, NAYKH ve NASH için en sık ve en önemli risk faktörleridir (30-32). Obez ve diyabeti olmayan

NASH hastalarında dahi insülin direnci olduğu gösterilmiştir (30,33,34). Metabolik sendrom NAYKH ve NASH için önemli bir risk faktörü olmanın yanında NAYKH ciddiyeti için de bir belirteçtir. Metabolik sendrom olanlarda olmayanlara göre 3 kat daha fazla NASH ve ilerlemiş hepatik fibroz saptanmıştır (35). Benzer şekilde tip 2 diyabet daha ciddi NASH'e neden olur ve diyabetli hastalarda siroz riski artmıştır. Otopsi çalışmalarında diyabet 2.6 kat artmış NASH prevalansı ile ilişkili bulunmuştur (36). Histolojik olarak kanıtlanmış NAYKH olan 432 hastanın alındığı bir çalışmada tip 2 diyabet orta derece fibrosisten ciddi fibrosise ilerleme için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (37). Yine bir başka çalışmada NAYKH nedeniyle biopsi yapılan 458 hasta alınmış ve diyabet varlığı NASH ve ciddi fibrosis için bağımsız prediktör olarak saptanmıştır (38). Tip 2 diyabet ile NAYKH ilişkisi prediyabet için de gösterilmiştir. Histopatolojik olarak değerlendirme yapılan ve 125 hastanın alındığı bir çalışmada HOMA-IR yüksek olan grupta olmayanlara göre karaciğer yağ miktarının 3 kat (%5-15) fazla olduğu görülmüş ve yüksek olan grupta NASH oranı %29.0, düşük olan grupta %11. bulunmuştur (39). NAYKH olan 503 hastanın alındığı bir çalışmada diyabeti olan ve olmayan hastalar karşılaştırılmış ve diyabetli hastalarda lobuler inflamasyon, balonlaşma ve NASH oranı daha yüksek bulunmuştur (40). Steatoz derecesi her iki grupta benzer iken diyabetli hastalarda daha ciddi fibrosis görülmüştür. Bu çalışmalar NAYKH'nda klinik spektrumun eşlik eden diyabet olup olmamasına göre farklı olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Diyabetli hastalarda NAYKH'nın daha agresif olduğu görülmektedir. Bununla birlikte diyabeti olmayanlarda da NAYKH'nın önemi göz ardı edilmemelidir. Bu çalışmada diyabeti olmayan NAYKH olanların %64'ünde NASH, %17'siden ilerlemiş fibrosis bildirilmiştir. NAYKH ile insülin direnci/metabolik sendrom/diyabet ilişkisinin iki yönlü olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci NAYKH patogenezinde çok önemli rol oynadığı gibi

NAYKH varlığı da metabolik sendrom ve ileride tip 2 diyabet gelişimi için önemli bir prediktör olarak kabul edilmektedir (26,41,42). NAYKH olan hastalarda sağlıklı gruba oranla 20 yıllık takipte daha fazla metabolik sendrom geliştiği saptanmıştır (39). NAYKH'nın insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu da metabolik sendrom olmadan görülen NAYKH'nın uzun dönemde hastalık spektrumunun erken bir safhası olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır. Bir diğer deyişle NAYKH metabolik sendromun öncülü olarak geliyor ve yağ depolanması oldukça metabolik sendromun ortaya çıkmasına neden oluyor olabilir (43). NAYKH olanlarda tip 2 diyabet prevalansı 2-5 kat yüksektir (44). Benzer şekilde her ne nedenle olursa olsun tüm kronik karaciğer hastalıklarında ve sirozda tip 2 diyabet prevalansının yüksek olduğu bilinmektedir. Kronik karaciğer hastalığındaki bu disglisemi kas, yağ ve karaciğerde artmış insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir. Hepatik insülin direncinin kompensatuar hiperinsülinemiye yol açarak beta hücre disfonksiyonuna ve tip 2 diyabet gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Yağlı karaciğerin erken saptanması metabolik bozuklukların da araştırılması için bir uyarı olabilir. Hem metabolik sendrom hem NAYKH patogenezinde adipokinler, sitokinler, inflamatuvar faktörler ve insülin direnci rol oynamaktadır. 1999'dan itibaren bazı araştırmacılar NAYKH'nın metabolik sendromun hepatik bulgusu olarak kabul edilebileceğini öne sürmüş ve metabolik sendrom kriterleri arasına alınmasını önermiştir (16,45-47). Bu önerinin ortaya atılması ile yumurta-tavuk ilişkisi ortaya çıkmış ve metabolik sendromun NAYKH üzerindeki etkisinin mi yoksa NAYKH'nın metabolik sendroma etkisinin mi önemli olduğu tartışması başlamıştır. Bazı yazarlar NAYKH'nın metabolik sendrom öncülü olduğu ve henüz metabolik sendrom kriterleri taşımayan hastalarda tek başına erken dönemde saptanabileceğini öne sürmektedir. NAYKH ve metabolik sendrom ilişkisini

gösteren kesitsel çalışmalarda hangi durumun daha önce başladığını saptamak mümkün değildir. NAYKH'nın metabolik sendromdan önce geliştiğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (43). Fakat bu çalışmaların çoğunda NAYKH tanısı laboratuvar bulguları veya US özelliklerine göre konmuş, altın standart olan karaciğer biyopsisi kullanılmamıştır.

### **Diyabeti olmayanlarda NAYKH**

İnsülin direnci NAYKH hastalığı arasında sıkı bir bağlantı olsa da, insülin direnci olmayan NASH hastaları da vardır. Bu durum NASH'in birden çok nedeni olan heterojen bir sendrom olduğunu düşündürmektedir. NAYKH'nın farklı fenotipleri olabileceği düşüncesi son 10 yılda ortaya çıkmıştır.

İlk olarak 2001'de yapılan retrospektif bir çalışma ile NAYKH gelişiminden genetik faktörlerin etkili olabileceği ortaya konmuştur (48). Bu çalışmada NASH olan 90 hastanın %18'inde birinci derece akrabalarında benzer fenotip saptanmış ve takip eden çalışmalarda da NAYKH'nın ailesel yönü ortaya konmuştur (49). Genom çalışmaları ile NAYKH gelişimi ve progresyonu için riskli bir takım polimorfizmler belirlenmiştir. NAYKH ile ilişkisi en iyi kanıtlanmış iki genetik durum PNPLA3 (patatin like phosfolipase domain containing a 3-gene) (adiponutrin)'de I148M varyantı ve transmembrane 6 superfamily 2 (TM6SF2)'de E167K varyantıdır ve bu durumlar insülin direnci ile ilişkili değildir (29,50).

Adiponutrin besinsel olarak regüle edilen bir lisofosfatidik asiltransferazdır. Bu gen karaciğer ve yağ dokuda eksprese edilir ve yüksek karbonhidratlı diet karaciğerde bu genin mRNA seviyesinde ekspresyonunu artırır. Disfonksiyonel PNPLA3, triasilgliserollerin lipolizini inhibe ederek lipotoksik substratların birikimine ve hepatik yağ miktarında artmaya neden olur (51). PNPLA3 I148M varyantı Avrupa'da %21-28 oranında görülmektedir. Nitekim Hispaniklerde I48M alleli %49, Avrupalı Amerikalılarda %23, Afrikalı

Amerikalılarda %17 bulunmuştur (52). PNPLA3 polimorfizminin NAYKH ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların önemli bir kısmı da non-obez veya metabolik sendromu olmayan NAYKH'dadır (53). Bu durum metabolik sendrom olmayan NAYKH'nın genetik bir zeminden geliştiği, buna karşılık metabolik sendrom olanlarda NAYKH'nın beslenme tarzı, yaşam şekli, obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu düşüncesine yol açmıştır.

PNPLA3 gen polimorfizminin NAYKH riskini artırmasını yanında karaciğer hasarının ciddiyeti ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (54). PNPLA3 I148M varyantı olanlarda olmayanlara göre karaciğer yağ oranı 3 kat, NASH oranı da yaklaşık 2 kat yüksek bulunmuştur (39). Yakın zamanda yayımlanan ve PNPLA3 polimorfizmleri ile NAYKH ilişkisini inceleyen 35 çalışmanın dahil edildiği metaanalizde bu polimorfizmin NASH gelişimi, NAYKH aktivite skoru, lobuler inflamasyon, hepatositerde balonlaşma, portal inflamasyon, fibrosis ve siroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (53). Bunlara dayanarak bazı yazarlar PNPLA3 risk alleli varlığına dayalı yeni bir klinik durum olarak "PNPLA3 ilişkili steatohepatit" tanımı kullanılmasını önermiştir (55). Luokkonen ve ark tarafından yakın zamanda yayımlanan makalede metabolik NAYKH'da karaciğerde doymuş ve tekli doymamış serbest yağ asitleri ve triasilgliserolün arttığını, PNPLA3 NAYKH'da ise çoklu doymamış triasilgliserollerin arttığını göstermiştir. Bu nedenle NAYKH'nın "metabolik NAYKH" ve "PNPLA3 NAYKH" olmak üzere 2 farklı fenotipi olduğunu öne sürmüştür (39). Ayrıca, metabolik NAYKH'nın tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artırırken, PNPLA3 NAYKH'nda adipoz doku inflamasyonu, adiponektin gibi insülin direnci özellikleri olmadığını ve artmış tip 2 diyabet veya kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olmadığını belirtmiştir.

TM6SF2 geninde E167K varyantı çok yakın zamanda tanımlanmış ve NAYKH

ile ilişkilendirilmiştir. Bu genin hepatic trigliserid salınımını düzenlediği ve disfonksiyonu durumunda karaciğerden VLDL trigliseridlerin salınımında bozukluk geliştiği gösterilmiştir (56). Bu varyantın da PNPLA3'e benzer şekilde NAYKH gelişimi için risk faktörü olduğunu, nekroinflamasyon, balonlaşma ve ilerlemiş karaciğer fibrosisi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (57). Bununla birlikte TM6SF2 ile ilgili kanıtlar henüz PNPLA3 kadar birikmemiştir ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Bunların dışında aday gen çalışmalarında yağlı karaciğer patogenezinde ve progresyonunda rol oynayabileceği gösterilen birçok genetik faktör vardır. Bunlardan NAYKH patogenezinde rolü olduğu düşünülen genler glukoz metabolizmasının etkileyen ve diyabet gelişimi için de risk oluşturan ectonucleotid pirofosfotaz/fosfodiesteraz 1, insülin reseptör substrat1, adiponektin, leptin reseptör, resistin ve lipid metabolizmasını etkileyen fosfatidiletanolamin N metil transferaz, fatty acid transport protein 5, beta adrenerjik reseptörler, PPAR  $\alpha$  ve  $\gamma$ , Apolipoprotein E ve C, mikrozomal trigliserid transfer protein ve lipindir. NAYKH varlığında karaciğer hasarının ilerlemesinde rolü olduğu düşünülen genler ise başlıca TNF  $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , toll-like reseptör 4, IL-28B, Süğeroksid dismutaz-2 ve sistokrom P450 2E1, uncouplin protein 3, uncoupling protein 2, metilen tetrahidrofolat redüktaz, TGF  $\beta$ 1, anjiyotensin II ve anjiyotensin II tip 1 reseptördür. Bu genetik faktörlerin önemli bir kısmını aynı zamanda insülin direnci ve tip 2 diyabet ile de ilişkili olduğu unutulmamalıdır.

Yapılan çalışmaların sonucunda NAYKH'nın bir kısmının genetik zeminde, bir kısmının çevresel faktörlerle geliştiği düşüncesi ön plana çıkmaktadır. Genetik faktörler, NAYKH gelişimindeki ve NASH'e ilerlemesindeki bireyler arasındaki geniş değişkenliği ve etnik kökenlerdeki NAYKH prevalansındaki farkları kısmen açıklayabilir (54). Hem bu genetik durumların hem de metabolik sendromun

sık olduğu düşünülürse her iki duruma da sahip ve NAYKH için daha yüksek risk altında olan ayrı bir grup olduğu tahmin edilebilir. Sonuç olarak tip 2 diyabetli hastalarda NAYKH'nın hem prevalansı hem de ciddiyeti artmıştır. NAYKH saptandığında metabolik sendrom ve diyabet varlığının araştırılması önerilmektedir. Yakın zamanda diyabetli hastalarda diğer komplikasyonlara benzer şekilde NAYKH tarama gerekliliği rehberlerde yerini alacak gibi görünmektedir. NAYKH'nın metabolik sendromun hepatic bulgusu olarak değerlendirilmesi yönünde görüşler mevcuttur. Bununla birlikte NAYKH'nın heterojen bir durum olduğu ve obez/metabolik NAYKH, ve genetik zeminde gelişmiş NAYKH olarak ayrılması daha yaygın olarak kabul görmektedir. Obez/metabolik NAYKH, metabolik sendrom özellikleri, artmış tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili iken PNPLA3 veya TM6SF2 varyantları ile ilişkili NAYKH'na insülin direnci ve artmış kardiyovasküler risk eşlik etmemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55(6):2005-23
3. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126(2):137-45.
4. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, Younossi ZM. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:234-238.
5. Myers RP. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2009;8 [Suppl. 1]: S25-S33.
6. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastro-*

- enterology 2011; 140:124.
7. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274-285.
  8. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2013;178:38.
  9. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, et al. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:788.
  10. Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem. *Clin Med* 11: 176-178, 2011.
  11. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009;29:113-119
  12. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 2009; 57: 205-210
  13. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Pannain VL, Bottino AC, Rezende GF, Cardoso CR, Salles GF. Histopathological stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: prevalences and correlated factors. *Liver Int* 2011; 31: 700-706
  14. Stefan N, Häring HU. The metabolically benign malignant fatty liver. *Diabetes* 2011;60:2011-7
  15. Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its associations with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:1212-1218
  16. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009;29:113-9.
  17. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological, and biochemical considerations. *Pathol Ann* 1989;24:275-302.
  18. Donadon V, Balbi M, Casarin P, Vario A, Alberti A. Association between hepatocellular carcinoma and type 2 diabetes mellitus in Italy: potential role of insulin. *World J Gastroenterol* 2008;14:695-700.
  19. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:2119-21.
  20. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 010;53:713-8
  21. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37:1286.
  22. Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, Takada G. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37:621.
  23. Charatcharoenwithaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1925.
  24. Mofrad P, Contas M, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Lektic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*, 2003;37,1286-1292.
  25. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology*, 1999;31,421-429.
  26. Williams KH, Shackel NA, Gorrell MD, McLennan SV, Twigg SM. Diabetes and non-alcoholic Fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocr Rev*. 2013;34(1):84-129.
  27. Bhatt HB, Smith RJ. Fatty liver disease in diabetes mellitus. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2015;4(2):101-108
  28. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-1321
  29. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) *Journal of Hepatology* 2016;64(6):1388-402
  30. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*,



- 2002;35:373-379.
31. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Non-alcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. 2002;35(2):367-72.
  32. Neuschwander- Tetri BA, Caldwell JH. Non-alcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37:1202-1219
  33. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB, Cha BS. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med*. 2004;164(19):2169-75.
  34. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358:893.
  35. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923.
  36. Bugianesi E, Vanni E, Marchesini G. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2007;7:175-180.
  37. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, Nader F, Srishord M, Rafiq N, Goodman Z, Younossi Z. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1224 -1229,1229. e1-1229e2
  38. Fracanzani A, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008; 48:792-798
  39. Luukkonen PK, Zhou Y, Sädevirta S, Leivonen M, Arola J, Orešič M, Hyötyläinen T, Yki-Järvinen H. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepato*. 2016;64(5):1167-75).
  40. Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, et al. Clinical spectrum of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic patients. *BBA Clin*. 2015; 3: 141-145.
  41. Sung KC, Kim SH. Interrelationship between fatty liver and insulin resistance in the development of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1093-1097.
  42. Bae JC, Rhee EJ, Lee WY, Park SE, Park CY, Oh KW, Park SW, Kim SW. Combined effect of nonalcoholic fatty liver disease and impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes: a 4-year retrospective longitudinal study. *Diabetes Care* 2011;34:727-729.
  43. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47(3):181-90.
  44. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59:1174-1197.
  45. Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli G, Pagano G, Cassader M. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2008;31(3):562-8.
  46. Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg*. 2003;138: 1240-4.
  47. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV, John M, Bandgar T, Joshi SR, Shah SR, Rathi PM, Joshi AS, Thakkar H, Menon PS, Shah NS. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2009;57:205-10.
  48. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with non-alcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(10):2957-61.
  49. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, Shieh-morteza M, Yokoo T, Chavez A, Middleton MS, Sirlin CB. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:1585-1592.
  50. Petäjä EM, Yki-Järvinen H. Definitions of Normal Liver Fat and the Association of Insulin Sensitivity with Acquired and Genetic NAFLD-A Systematic Review *Int J Mol Sci*. 2016; 17(5): 633.
  51. Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? *World J Gastroenterol* 2014; 20(27): 9072-9089
  52. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-1395
  53. Salameh H, Al Hanayneh M, Masadeh M, Naseemuddin M, Matin T, Erwin A, Singal A. NPLA3 as a Genetic Determinant of Risk for and Severity of Non-alcoholic Fatty Liver

- Disease Spectrum Journal of Clinical and Translational Hepatology 2016;4:175–191.
54. Macaluso FS, Maida M, Petta S. Genetic background in nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2015; 21(39): 11088-11111
  55. Krawczyk M, Portincasa P, Lammert F. PNPLA3-associated steatohepatitis: toward a gene-based classification of fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2013;33:369-379
  56. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjærg-Hansen A, Vogt TF, Hobbs HH, Cohen JC. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2014;46:352-356
  57. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014;5:4309



## GENİTOÜRİNER OTONOM NÖROPATİ

Prof. Dr. M. Nur KEBAPÇI  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji  
ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Diabetik hastalar dekatlar boyunca diabetleriyle yaşarlar. Diabete ait kronik komplikasyonlar sürvi, yaşam kalitesi ve tedaviyi belirler. Otonom nöropati Diabetes Mellitus'un (DM) iyi tanımlanmış kronik komplikasyonlarında birisidir ve tip 2 DM'un ilk tanısında varolabilir. Genitoüriner sistem yoğun bir otonom sinir sistemi innervasyonuna sahiptir. Genitoüriner otonomik nöronlar ince lif yapısında olup peganglionik miyelinli A delta ve postganglionik miyelinsiz

C liflerinden oluşur.

### Genitoüriner otonom nöropati klinikte

1. Diabetik Sistopati
  2. Erektile disfonksiyon
  3. Retrograd ejakülasyon
  4. Seksüel uyarılma sorunları (genital nemlilik, genital sıvı)
  5. Orgasm sorunları olarak karşımıza çıkar.
- Sıklık: Diyabetik sistopatının sıklığı net bilinmemekle birlikte tip 1 DM' da %40-50,

**Tablo 1:** Diabetik sistopati etyopatogenezi

| Diabetik Sistopati   | Etyopatogenezi  |  |  |
|--|---|--|--|
|  | Nöron hasarı  | Detrüsrör fizyolojisinde değişiklikler   | Üretelyal (üroepitelyum) disfonksiyon  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otonom nöropati</li> <li>• Somatik nöropati</li> <li>✓ Hiperglisemi, akson hasarı, sinir ileti hızında azalma</li> <li>✓ Mesane duyarlılığında azalma</li> <li>✓ Mesane aşırı dolmasıyla sonuçlanır</li> <li>✓ Detrüsrör kontraktilesinde azalma</li> <li>• Periferik nöronlarda nörotropik faktörlerde azalma</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muskarijik reseptör dansitesi nde artış</li> <li>• Detrüsrör kontraktilesinde artış veya azalma</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aferent sinirleri etkileyen mediatörler salar</li> <li>✓ Bradikinin ve ATP ile PGF2a ve PGE2'i arttırır.</li> <li>• M2 ve M3 reseptör yoğunluğu artar</li> <li>✓ Detrüsrör aşırı aktivitesi ortaya çıkar</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Üretral aferentlerde nöropatik değişiklikler aşırı uyarılmayla sonuçlanır</li> <li>✓ Ekstenal üretral sfinkter disfonksiyonu,</li> <li>✓ Outlet rezistansı</li> <li>✓ Üretral düz kas relaksasyonu azalır</li> <li>✓ Detrüsrör-sfinkter sinerjisi bozular</li> <li>✓ Miksiyon sonrası rezidüel idrar hacmi artar</li> </ul> |

tip 2 DM'da %25, uzun süredir diyabeti olanlarda %80 gibi yüksek oranda görülebilir. Erektile disfonksiyon 60 yaş üzeri erkeklerde %55 oranında, seksüel uyarılma, orgasm sorunları ise %27-80 diyabetikte görülür.

### 1-Diyabetik Sistopati

Diyabetik sistopati etyopatogenezi tablo 1 de özetlenmiştir.

Hiperglisemi düzeltilmezse oksidatif stres, düz kas hücrelerinde apoptoz, nörotrofik faktörlerde azalmaya yol açar ve nöron dejenerasyonu ile sonuçlanır. Diğer yandan sürekli poliüri mesane duvarında remodelinge yol açarak kontraktile artışına neden olur. Daha sonra miksiyon basıncında azalma ve sonucunda rezidü idrar hacmin-

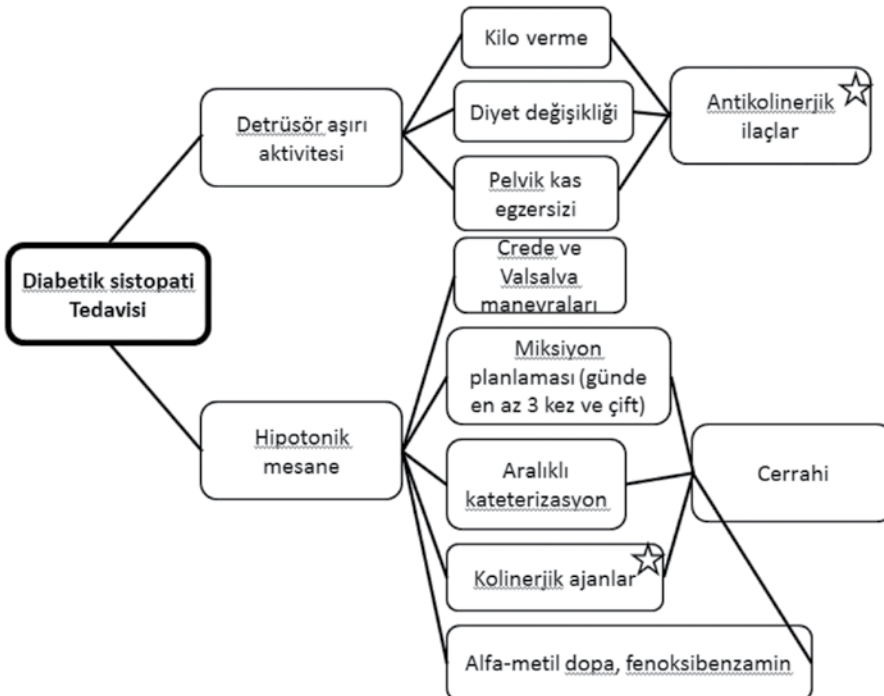
de artışla son bulur.

### Özetle

Klasik Diyabetik sistopatide mesane duyarlılığında azalma, ilk idrar hissi 150 ml'den fazla, detrüsrör kontraksiyonunda azalma, mesane kapasitesinde artış (>600 ml), ve miksiyon sonrası rezidü idrar hacmi artış (>12 ml) mevcuttur.

Ayrıncı tanı: Diyabetik sistopati ayrıncı tanısına alt üriner sistem semptomu yaratan patolojiler girer. Bu patolojiler mesane fonksiyonunu etkileyen ilaçlar, serebrovasküler olaylar, inme, demans, multipl skleroz, Parkinson, medulla spinalis hasarı, lomber disk patolojileri, spina bifida, nörodejeneratif hastalıklar, aort anevrizması, batın operasyonu örneğin lenf nodu eksizyonu, yaşlan-

**Tablo 2:** Diyabetik sistopati tedavisi



mayla ortaya çıkan değişiklikler, pelvik kas relaksasyonu, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve BPH cerrahisi sonrası (TURP), sistosel ve pelvik prolapsustur.

### Laboratuvar

Mesanenin idrar depolama ve boşaltma fonksiyonunu değerlendirmede altın standart test **ÜRODİNAMİK İNCELEME**'dir. Ürodinami testleri ürodinami laboratuvarında uygulanır ve aşağıdaki testleri içerir:

- Üroflovetri
- Residüel idrar hacmi
- Sistometri
- Basınç-Akım Çalışması
- Bulbokavernöz refleksin değerlendirilmesi

### Üroflovetride aşağıdaki ölçümler yapılır:

- İdrar hacmi: kesintisiz yapılan idrar hacmi
- Maksimum akım hızı (ml/sn)
- Ortalama akım hızı (İdrar V/miksiyon süresi) ml/dk
- İdrar akım süresi  
Residüel idrar hacmi ise şu şekilde değerlendirilir:
- Sağlıklı E/K genelde <12 ml
- >50 ml patolojik, >100 ml ise ciddi bir patoloji

### Sistometride ise aşağıdaki ölçümler yapılır:

- Mesane duyarlılığı  
İlk idrar hissi (N: ~150 ml)
- Normal miksiyon yapma isteği
- Şiddetli idrar yapma isteği (N: ~350 ml)
- Maksimum mesane kapasitesi (N: 400-500 ml)  
Basınç-Akım Çalışmasında ise aşağıdaki ölçümler yapılır:
- Sistometri ile eş zamanlı yapılır  
Mesane ve rektuma basınç ölçen kateter yerleştirilir
- İntravesikal basınç (Pves)
- İntra-abdominal basınç (Pabd)

- Detrüsör kas basıncı (Pves-Pabd)
- Üretral basınç ölçülür  
Bulbokavernöz refleksin değerlendirilmesinde ise pudental sinirin motor fonksiyonunu değerlendirilir.

### Tedavi

Diabetik sistopati tedavisi tablo 2 de gösterilmiştir.

### 2- Erektile disfonksiyon

Erektile Disfonksiyon ise parasempatik sinir liflerinde hasarla ortaya çıkan vasküler ve psikojenik komponenti olan bir durumdur. Hiperglisemi, dislipidemi, vazonevromda vazokonstriksiyon, peniste endotel disfonksiyonu ve endotelial NO azalması hep beraber ganglionlarda hipoksiye neden olur. Bunun sonucunda aksonlarda sinir iletimi bozulur, sinir uçlarında NO azalır, dejenerasyon sonucu erektil disfonksiyon ortaya çıkar. ED tedavisinde fosfodiesteraz- 5 inhibitörleri, vakum cihazı, penis içine enjeksiyon, penis protezi uygulanabilir.

### 3- Retrograd ejakülasyon

Retrograd ejakülasyon sempatik sinir liflerinde hasar sonucu ortaya çıkar. Erkek hastada postkoital alınan idrar örneğinde idrarda bol miktarda sperm retrograd ejakülasyon göstergesidir.

### 4- Seksüel uyarılma sorunları (genital nemlilik, genital sıvı)

Vajinal kuruluk ise parasempatik ON nedeniyle ortaya çıkar.

### 5- Orgasm sorunları

Orgasm sorunları sempatik sinir ON nedeniyle ortaya çıkar ancak psikojenik komponenti de vardır.

### KAYNAKLAR

1. Kebapci N, Yenilmez A, Efe B, Entok E, Demirustu C. Bladder dysfunction in type 2 diabetic patients. *Neurorol Urodyn* 26, 814-819
2. Saeid Golbidi, Ismail Laher. Bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Frontiers in Pharmacology* 2010, Nov 16;1:136.
3. Yenilmez A, Kebapci N, Isikli B, Hamarat M, Donmez T. Morbidity after urodynamic study in diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2009 Sep;46(3):197-



## DİYABETİK PERİFERİK NÖROPATİ; ÇEVRESEL VE GENETİK FAKTÖRLERİN ETKİSİ

Dr. Emre BOZKIRLI

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Adana

### Giriş

Diyabet toplumda çok sık görülen ve giderek görülme sıklığı artan kronik bir hastalık olup, en sık görülen komplikasyonu değişik çalışmalarda yaklaşık olarak %60'lara varabilen görülme sıklığı ile periferik nöropatidir (1). Hastalığın doğasındaki uzun süreli asemptomatik gidişat hastaların geç tanı almalarına neden olmaktadır. Ancak sebep olduğu yaşam kalitesinde azalma ve diyabetik ayak gibi diğer komorbiditeler ile birlikte halen tedavideki yetersizlikler periferik nöropatinin önemini arttırmaktadır. Diyabetik periferik nöropati (DPN) etiyopatogenezinde kontrolsüz hiperglisemi temel faktörlerden birisidir. Çalışmalar HbA1c düzeylerindeki yüzde bir artışın DPN görülme sıklığında %10-15'lik artışa neden olduğunu göstermektedir (2). Hipergliseminin nöropati gelişimindeki rolünü açıklayan yollar; oksidatif stres, polyol birikimi, azalmış sinir perfüzyonu, endonöral hipoksi ve endotelial disfonksiyon olarak özetlenebilir (2). Bunun yanında hasta yaşı, diyabet yaşı, plazma glukoz düzeyinde dalgalanmalar, eşlik eden obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci varlığının DPN gelişimi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (3). Ancak bir kısım hastada bütün bu etkenler optimal veya optimale yakınken de DPN görülebilmesi, etiyolojide çevresel ve genetik faktörlerin de önemli rol oynadığını işaret etmektedir.

Çevresel faktörler içerisinde boy uzunluğu DPN ile ilişkisi en iyi bilinen faktörlerden biridir. Hastalık direkt olarak sinir liflerinin uzunluğu ile ilişki olduğu için uzun boylu kişilerde DPN'ye daha çok rastlanılmaktadır. Çalışmalar boy uzunluğundaki her 5 cm artışın DPN prevalansını yaklaşık olarak

%36 arttırdığını göstermektedir (4). Sigara kullanımı da özellikle Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM) hastaları için DPN yönünden bağımsız bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Sigaranın T2DM'da DPN gelişimi üzerine etkisi zayıf veya diğer eşlik eden faktörlere bağlı olarak gözükmemektedir (4). 2015 yılında 10 prospektif ve 28 kesitsel çalışmanın ele alındığı bir meta-analizde sigara kullanımında diyabetik hastalarda DPN gelişim rölatif riski, prospektif çalışmalarda 1.26 (%95 güven aralığı) ve kesitsel çalışmalarda 1.42 (%95 güven aralığı) olarak bulunmuştur (6).

Birçok yayında aşırı alkol tüketiminin de DPN gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiş olup, bu hastalarda DPN ve alkolik nöropati birbirine çok karıştığı için tanıda zorluklar yaşanmaktadır (7). Bunun yanında alkol kullanımının DPN gelişimi ile ilişkisiz olduğunu öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (8). Literatürdeki bu çelişkili bulgulara rağmen alkol tüketimi ve DPN gelişimi konusundaki ortak kanı; tüketilen alkol miktarı arttıkça DPN görülme sıklığının arttığı, yine de alkolik nöropati ile çok sık karıştığı ve objektif çalışma yapmanın zor olduğu olarak öne çıkmaktadır. Bunların haricinde literatürde Vitamin D eksikliği de DPN gelişimi üzerine etkili bir çevresel risk faktörü olarak vurgulanmıştır. Diyabetik erişkinlerde yapılan bir çalışmada DPN'si olan hastalarda Vitamin D eksikliği görülme sıklığı %81.5'ken, DPN'si olmayan olgularda bu oran %60.4 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada vitamin D eksikliği DPN gelişimi için diyabet yaşı, HbA1c ve LDL kolesterol düzeylerinden bağımsız bir risk faktörü olarak vurgulanmıştır (9). Aynı grubun diyabet

hastalarında, 8 haftalık kısa dönem oral D vitamini replasmanı ile yaptığı çalışmada nöropati semptomlarında anlamlı düzelmeye görüldüğü ( $p<0.001$ ) bildirilmiştir (10). Günümüzde D vitamini replasmanı ile DPN gelişiminin önlenmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Yetersiz fiziksel aktivitenin de DPN gelişiminde önemli bir faktör olabileceği düşünülmektedir (8). Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte DPN hastalarının uygun egzersiz programlarından çok fayda görmesi bu hipotezi desteklemektedir (11). Çevresel faktörler içerisinde kabul edebileceğimiz uygunsuz beslenme de; hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve insülin direncinden bir ya da daha fazlasına neden olarak DPN gelişimine katkıda bulunmaktadır (3). Son olarak arsenik, civa gibi ağır metaller ve fitalat gibi endokrin kirleticilerin nöropati gelişimi ile ilişkisi bilinmekle birlikte diyabetik nöropati ile olabilecek ilişkileri hakkında net bilgiler bulunmamaktadır.

Çevresel faktörler haricinde bazı genetik faktörler de DPN gelişimine ciddi katkıda bulunmaktadır. Oksidatif stres, Na/K ATPaz aktivitesi ve aldoz redüktaz aktivitesi üzerine etkili genlerde değişiklikler DPN gelişimi ile yakın ilişkilidir (12). Oksidatif stres hücrelerde glutasyon düzeylerinde azalmaya neden olmakta, bu da glutasyon / okside glutasyon oranının azalmasına ve nitrik oksit yapımında azalmaya neden olmaktadır. Sonuç olarak hücrelerde endojen oksidatif DNA hasarı artmaktadır (13). T1DM hastalarında poli(ADP riboz) polimeraz-1 geni, katalaz geni ve süperoksit dismutaz enzimini kodlayan genlerdeki mutasyonların DPN gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (14). Benzer şekilde T2DM hastalarında Alfa 2B adrenoreseptör D alelinin DPN gelişimi ve ciddiyeti üzerine etkili olduğu bulunmuştur (15). Her iki diyabet tipinde de “Toll-like reseptör 4 geni” üzerindeki Asp299Gly ve Thr399Ile tek nükleotid polimorfizmi olan hastalarda DPN'ye daha az oranda rastlanıldığı gözlenmiştir (16). Apolipoprotein E polimorfizmi, özellikle ε4 aleli varlığında DPN görülme sıklığının 5 kat arttığı bildiril-

miştir (17). Nöronal büyüme faktörü, IGF-1 ve IGF-1 reseptörü üzerine etkili genlerdeki bozuklukların da DPN gelişimi üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Nöronal büyüme faktörü, nöronal büyüme ve farklılaşmayı uyaran ve nöral hücreleri apoptozdan koruyan bir faktördür. Bu faktörü kodlayan genler DPN oluşumu ve ciddiyeti ile ilişkili olarak saptanmıştır. Tedavi amaçlı kullanımında ilk sonuçlar ümit verici olmakla birlikte ilerleyen dönemlerde geniş faz 3 çalışmasında rekombinant nöronal büyüme faktörü ne yazık ki başarısız olarak bulunmuştur (18). Yapılan çalışmalarda IGF-1 ve IGF-1 reseptör düzeyleri ile DPN ciddiyeti arasında negatif korelasyon gözlenmiştir. Ciddi nöropatisi olanlarda IGF-1 düzeyleri anlamlı olarak düşük düzeylerde bulunmuştur ( $p<0.05$ ). IGF-1 ve reseptörlerini kodlayan genlerin DPN ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte bunun klinik önemi ve kullanılabilirliği konusundaki belirsizlik devam etmektedir (19). Genetik bilimindeki gelişmelerin DPN gelişiminin mekanizmasındaki karanlık noktaları açıklamada yardımcı olması beklenmekte olup, ileride DPN tedavisinde bu temel üzerinde geliştirilen tedavilerin yüz güldürücü olacağı ümit edilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Dimova R, Tankova T, Guerguelcheva V, Tournev I, Chakarova N, Grozeva G, Dakovska L. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications*. 2017 Mar;31(3):537-543.
2. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:3-22.
3. Papanas N, Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud*. 2015 Spring-Summer;12(1-2):48-62.
4. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Dowse GK, Gareeboo H, Tuomilehto J, Alberti KG, Zimmet PZ. Diabetic neuropathy in Mauritius: prevalence and risk factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998 Nov;42(2):131-9.
5. Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes*. 1997 Apr;46(4):665-70.
6. Clair C, Cohen MJ, Eichler F, Selby KJ, Rigotti

- NA. The Effect of Cigarette Smoking on Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2015 Aug;30(8):1193-203.
7. Walters DP, Gatling W, Mullee MA, Hill RD. The prevalence of diabetic distal sensory neuropathy in an English community. *Diabet Med.* 1992 May;9(4):349-53.
  8. Ziegler D, Rathmann W, Meisinger C, Dickhaus T, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Pain.* 2009 Jul;13(6):582-7.
  9. Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H, Abdella NA. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? *Diabet Med.* 2012 Jan; 29(1): 43-9.
  10. Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin d supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract.* 2015;24(3):250-6.
  11. Davies B, Cramp F, Gauntlett-Gilbert J, Wynick D, McCabe CS. The role of physical activity and psychological coping strategies in the management of painful diabetic neuropathy—A systematic review of the literature. *Physiotherapy.* 2015 Dec;101(4):319-26.
  12. Várkonyi T, Putz Z, Keresztes K, Martos T, Lengyel C, Stürban A, Jermendy G, Kempler P. Current options and perspectives in the treatment of diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des.* 2013;19(27):4981-5007.
  13. Mendez MM, Folgado J, Tormo C, Artero A, Ascaso M, Martínez-Hervás S, Chaves FJ, Ascaso JF, Real JT. Altered glutathione system is associated with the presence of distal symmetric peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic subjects. *J Diabetes Complications.* 2015 Sep-Oct;29(7):923-7.
  14. Nikitin AG, Chudakova DA, Stokov IA, Bursa TR, Chistiakov DA, Nosikov VV. Leu54Phe and Val762Ala polymorphisms in the poly(ADP-ribose)polymerase-1 gene are associated with diabetic polyneuropathy in Russian type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Mar;79(3):446-52.
  15. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Kotsiou S, Christakidis D, Maltezos E. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B adrenoceptor gene is associated with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007 May;115(5):327-30.
  16. Rudofsky G Jr, Reismann P, Witte S, Humpert PM, Isermann B, Chavakis T, Tafel J, Nosikov VV, Hammann A, Nawroth P, Bierhaus A. Asp299Gly and Thr399Ile genotypes of the TLR4 gene are associated with a reduced prevalence of diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27(1):179-83.
  17. Monastiriotis C, Papanas N, Trypsianis G, Karanikola K, Veletza S, Maltezos E. The ε4 allele of the APOE gene is associated with more severe peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Angiology.* 2013 Aug;64(6):451-5.
  18. Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Maltezos E. The role of nerve growth factor in the prophylaxis and treatment of diabetic foot ulcers. *Int J Burns Trauma.* 2011;1(1):68-76.
  19. Migdalis IN, Kalogeropoulou K, Kalantzis L, Nounopoulos C, Bouloukos A, Samartzis M. Insulin-like growth factor-I and IGF-I receptors in diabetic patients with neuropathy. *Diabet Med.* 1995 Sep;12(9):823-7.





## İNKRETİN MİMETİKLER

Prof. Dr. Engin GÜNEY  
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Diabetes Mellitus sıklığının tüm dünyada giderek arttığı bilinmektedir. Diyabetik hastaların çok büyük bölümünü oluşturan tip 2 diyabetin, diyabet prevalansındaki artıştan da neredeyse tek başına sorumlu olduğu görülmektedir. Diyabetin yol açtığı mikro ve makrovasküler komplikasyonlar sonucunda bu hastalarda önemli oranda morbidite ve mortalite artışı görülmektedir. Bu nedenle bu hastaların tedavisi son derece önem taşımaktadır. Glisemik kontrol sağlanması için uzun süredir kullanılan oral antidiyabetikler ve insüline ek olarak son yıllarda tip 2 diyabet patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkmıştır. Tip 2 diyabet patogenezinde hepatik glukoz üretiminde artış, periferik dokularda glukoz kullanımında azalma, lipolizde artış gibi insülin duyarlılığında azalma sonucu ortaya çıkan değişiklikler ve insülin salgılanmasında azalma yanı sıra glukagon salgılanmasında artış, böbrekte glukoz geri emiliminde artış, nörotransmitter disfonksiyonu ve inkretin etkisinde azalmanın da rol oynadığı anlaşılmıştır (1).

Oral glukozu verilen insülin yanıtının intravenöz verilen glukozu insülin yanıtından daha belirgin olduğunun anlaşılması, bu farkın besin alımından sonra ince barsaklardaki hücrelerden salgılanan hormonların etkisine bağlı olduğunu göstermiştir (2). İnkretin etki olarak tanımlanan bu etki postprandiyal insülin salgısının % 70'inden sorumludur. Bu etkiyi sağlayan hormonlar glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukozu bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) olarak adlandırılır. Her iki hormon besin alımından sonra ince barsaklardaki endokrin hücrelerden salgıla-

nır ve yükselmiş glukoz düzeylerinde insülin salgısını uyarır (3). L hücrelerinden salgılanan GLP-1 ek olarak glukagon salgılanmasını baskılar, mide boşalmasını geciktirir ve bu etkilerinin sonucunda gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltır (4). Bunların yanı sıra çalışmalarda beta hücre proliferasyonu sağladığı, beta hücre apoptozunu azalttığı, kardiyoprotektif ve nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir (5). Ancak tip 2 diyabetik hastalarda GLP-1 salgılanması bozulmuştur ve beta hücresinin GLP-1'e duyarlılığı azalmıştır. Bu hastalarda GLP-1 uygulandığında c-peptid düzeylerinin arttığı, glukagonun baskılandığı ve bunların sonucunda plazma glukoz düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. GLP-1, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) tarafından hızla yıkıma uğradığından yarı ömrü çok kısadır. Bu nedenle GLP-1 analogları ve DPP-4 inhibitörleri geliştirilmiştir. GLP-1 analogları özellikle hipoglisemi risklerinin düşük olması ve kilo kaybı sağlamaları nedeniyle tip 2 diyabet tedavisinde giderek artan oranda kullanım alanı bulmaktadır.

### GLP-1 analogları

GLP-1 analogları yapılarına göre eksendin-4 kökenli ve GLP-1 kökenli olarak 2 grupta değerlendirilirler. Eksendin-4 kökenli GLP-1 analogları eksenatid ve liksisenatiddir. GLP-1 kökenli olanlar ise liraglutid, dulaglutid, albiglutid ve semaglutiddir. Semaglutidin faz 3 çalışmaları devam etmektedir, bunun dışındaki GLP-1 analoglarının ise faz 3 çalışmaları tamamlanmış ve klinik kullanımları sağlık kurumları tarafından onaylanmıştır. GLP-1 analogları etki sürelerine göre de sınıflandırılmaktadır. Eksenatid ve liksi-

**Tablo 1:** GLP-1 Analogları

| Kısa etkili GLP-1 analogları | Uzun etkili GLP-1 analogları |
|------------------------------|------------------------------|
| <b>Eksendin-4 kökenli</b>    | <b>GLP-1 kökenli</b>         |
| Eksenatid                    | Liraglutid                   |
| Liksisenatid                 | Dulaglutid                   |
|                              | Albiglutid                   |
|                              | Semaglutid                   |
|                              | <b>Eksendin-4 kökenli</b>    |
|                              | Eksenatid LAR                |

senatid kısa etkili GLP-1 analogları olarak kabul edilir. Uzun etkili GLP-1 analogları ise liraglutid, dulaglutid, albiglutid, semaglutid ve eksenatid LAR'dır (Tablo 1).

Eksendin-4 kökenli GLP-1 analogları eksendin-4'ün sentetik türevleridir, GLP-1 reseptörlerine bağlanır, ancak amino asit değişiklikleri nedeniyle DPP-4 tarafından inaktivasyona dirençlidir. Eksenatid GLP-1 molekülüne %53 benzerlik gösterir, yarı ömrü 2.4 saattir ve günde 2 kez uygulanır (7). Liksisenatid GLP-1 molekülüne %50 benzerlik gösterir, yarı ömrü 2-5 saattir ve günde 1 kez uygulanır. Eksenatid LAR ise biyolojik olarak parçalanabilir polimer mikrosferlerle birleşme sonucunda subkutan dokudan salınımın uzaması ile elde edilen, eksenatidin uzun etkili formudur, yarı ömrü 7-14 gündür ve haftada 1 kez uygulanır (8). GLP-1 kökenli analoglar, GLP-1 molekülünde yapılan bazı değişiklikler sonucunda etki sürelerinin uzaması sonucu elde edilmiştir. Liraglutid, GLP-1 molekülüne %97 benzerlik gösterir, yarı ömrü 13 saattir ve günde 1 kez uygulanır. GLP-1 molekülüne eklenen yağ asidi yan zincirleri, albüminin kovalent olmayan şekilde bağlanmasını ve etki süresinin uzamasını sağlar (9). Dulag-

lutid, GLP-1 molekülüne %94 benzerlik gösterir, IgG ile kovalent bağlanma renal eliminasyonu geciktirir ve etki süresi uzar, yarı ömrü 90 saattir ve haftada 1 kez uygulanır (10). Albiglutid molekülünde de albümin ile kovalent bağlanma renal eliminasyonu geciktirir, bu nedenle yarı ömrü 6-7 gündür ve haftada 1 kez uygulanır. GLP-1 molekülüne benzerliği %94'tür (11). Semaglutid molekülünde de diğer GLP-1 analoglarında olduğu gibi amino asit değişikliği DPP-4 tarafından yıkıma karşı korurken C-18 yağ asidinin eklenmesi yıkımı yavaşlatır ve renal klirensi azalır. Bu yüzden yarı ömrü yaklaşık 7 gündür ve haftada 1 kez uygulanır (12).

#### **GLP-1 analoglarının etki süreleri**

GLP-1 analoglarının genel özellikleri ortak olmakla birlikte etki sürelerindeki farklar gösterdikleri etkiler arasında da farklılıklara yol açar. GLP-1 analoglarının yarı ömür ve en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşma sürelerine göre sınıflaması tablo 2'de sunulmuştur.

Kısa etkili ve uzun etkili GLP-1 analogları farmakolojik etkileri açısından da değişiklik gösterir. Kısa etkili GLP-1 analoglarının postprandiyal kan şekeri üzerine

**Tablo 2:** GLP-1 analoglarının farmakokinetik özellikleri

| Etken madde                         | Yarı ömür | En yüksek konsantrasyona ulaşma süresi |
|-------------------------------------|-----------|--|
| <b>Kısa etkili GLP-1 analogları</b> |           |  |
| Eksenatid                           | 2.4 saat  | 2 saat                                 |
| Liksisenatid                        | 2–5 saat  | 1.25–2.25 saat                         |
| <b>Uzun etkili GLP-1 analogları</b> |           |  |
| Liraglutid                          | 13 saat   | 8–12 saat                              |
| Dulaglutid                          | 90 saat   | 24–48 saat                             |
| Albiglutid                          | 6–7 gün   | 3–5 gün                                |
| Semaglutid                          | ~7 gün    | 1–1.5 gün                              |
| Eksenatid LAR                       | 7–14 gün  | 6–7 gün                                |

etkileri daha belirgin olmasına karşın, uzun etkili GLP-1 analoglarının açlık kan şekeri üzerine etkileri daha fazladır. Bu farkın en önemli nedeninin mide boşalması üzerine etkilerdeki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Kısa etkili GLP-1 analogları mide boşalmasını geciktirirken, uzun etkili GLP-1 analoglarının mide boşalması üzerine anlamlı etkisi yoktur. Kısa etkili ve uzun etkili GLP-1 analoglarının etkileri arasındaki farklılıklar tablo 3'te görülmektedir (13). GLP-1 analoglarının klinik etkilerine bakıldığında HbA1c düzeylerinde %1-1.5 düşme sağladığı ve bu etkinin sürdürülebilir olduğu uzun süreli çalışmalarda gösterilmiştir (14, 15). GLP-1 analoglarının kullanımı ile ilişkili hipoglisemi riskinin düşük olduğu görülmektedir. Sulfonilürelerle birlikte kullanıldığında hipoglisemi görülme oranı bir miktar artmakla birlikte tek başına kullanıldığında ciddi hipoglisemik olayların plaseboya benzer olduğu bildirilmiştir (16, 17). GLP-1 analoglarının en önemli klinik yararlarından biri de kilo kaybı sağlamasıdır. Birçok

çalışmada GLP-1 analoglarının kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı kilo kaybı sağlandığı saptanmıştır (18, 19). GLP-1 analoglarının bir avantajı da diğer kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olumlu etkileri olmasıdır. Çeşitli çalışmalarda LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini azalttığı, HDL kolesterol düzeylerini artırdığı ve kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (20, 21).

#### **GLP-1 analoglarının yan etkileri**

GLP-1 analoglarının kullanımı sırasında en sık karşılaşılan yan etki gastrointestinal sistem yakınmaları, özellikle bulantı-kusmadır. Ancak hastaların büyük bölümünde haftalar içinde azalmaktadır (15, 22). Bunun yanı sıra enjeksiyon yeri reaksiyonları da görülebilmektedir, bu sorun haftalık formülasyonlarla daha sık yaşanmaktadır. Yine uzun etkili GLP-1 analoglarında daha belirgin ve daha uzun süreli olmak üzere kalp hızında artış görülebilmektedir. Fizyolojik mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, sino-atrial düğümdeki GLP-1 reseptörlerinin aktivas-

**Tablo 1:** Kısa ve uzun etkili GLP-1 analoglarının farkları

|                               | <b>Kısa etkili GLP-1 analogları</b> | <b>Uzun etkili GLP-1 analogları</b> |
|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Yarı ömür                     | 2-5 saat                            | 12 saat-günler                      |
| Açlık kan şekeri              | Hafif azalma                        | Güçlü azalma                        |
| Postprandiyal kan şekeri      | Güçlü azalma                        | Hafif azalma                        |
| Açlık insülin salgısı         | Hafif uyarı                         | Güçlü uyarı                         |
| Postprandiyal insülin salgısı | Azalma                              | Hafif uyarı                         |
| Glukagon salgısı              | Azalma                              | Azalma                              |
| Mide boşalma hızı             | Yavaşlama                           | Etki yok                            |
| Kan basıncı                   | Azalma                              | Azalma                              |

yonu ve/veya sempatik sinir sisteminin uyarılması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kan basıncı düşüşüne refleks bir yanıt olarak da değerlendirilebilir ancak kardiyovasküler risk artışına neden olmaz (23).

GLP-1 analogları ile yapılan çalışmalar kardiyovasküler açıdan güvenli olduklarını ortaya koymuştur. LEADER çalışmasında liraglutidin yüksek kardiyovasküler riske sahip olan hastalarda kardiyovasküler olay sıklığını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (24). Bu gruptaki ilaçların kullanımı ile akut pankreatit ve pankreas kanseri riskinde artışla ilişkili kuşkuyla birlikte yapılan meta-analizlerde bu riskin artmadığı bildirilmiştir (25). Hayvan çalışmalarında görülen C hücre hiperplazisi ve tiroid medüller kanseri riski artışının kemirgenlerin tiroidindeki C hücre yoğunluğunun insanlara göre 45 kat daha fazla olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve insan çalışmalarında bu riskin artmadığı görülmüştür (24, 26).

GLP-1 analogları, GLP-1 reseptörüne de değişik derecelerde affinite gösterir. Bu da GLP-1 analoglarının HbA1c ve kilo üzerine etkileri ile birlikte tolerabilite profilleri ve

immunojenik özelliklerindeki farklılıklarda rol oynar. Her ilacın kendine özgü etkinlik ve tolerabilite profillerinin daha iyi anlaşılması, bireysel tedavi planlamasında hangi hastaya hangi GLP-1 analogunun daha uygun olduğunu belirlemek için önemli olabilir (27).

GLP-1 analogları ile yapılan çalışmalar, bu ilaçların gelecekte daha farklı endikasyonlarda kullanım alanı bulabileceği, özellikle uzun etkili insülinlerle birlikte kombinasyon preparatlarının sunulmasının kullanımını daha da artırabileceğini göstermektedir. GLP-1 analogları enjektabl olarak kullanılan ilaçlar olmakla birlikte farklı kullanım yollarının araştırıldığı ve semaglutidin enjektabl formu dışında oral preparatlarının da faz 3 çalışmalarının sürdüğü bilinmektedir (28). Sonuç olarak, GLP-1 analoglarının kullanımını günümüzde giderek artarken, bu grup ilaçlarla ilişkili olarak olumlu gelişmeler beklenmektedir.

#### **KAYNAKLAR**

1. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes

- 2009;58:773-795.
2. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, Creutzfeldt W. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:492-498.
  3. Creutzfeldt W, Ebert R. New developments in the incretin concept. *Diabetologia* 1985;28:565-573.
  4. Meier JJ, Nauck MA. Clinical endocrinology and metabolism. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:587-606.
  5. Neumiller JJ. Incretin-based therapies. *Med Clin North Am* 2015;99:107-129.
  6. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:741-744.
  7. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycaemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004;117:77-88.
  8. Fineman M, Flanagan S, Taylor K, Aisporna M, Shen LZ, Mace KF, Walsh B, Diamant M, Cirincione B, Kothare P, Li WI, MacConell L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of exenatide extended-release after single and multiple dosing. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:65-74.
  9. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, Jakobsen G, Brock B, Chandramouli V, Rungby J, Landau BR, Schmitz O. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycaemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1187-1194.
  10. Barrington P, Chien JY, Tibaldi F, Showalter HD, Schneck K, Ellis B. LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, showed a dose-dependent effect on insulin secretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:434-438.
  11. Bush MA, Matthews JE, De Boever EH, Dobbins RL, Hodge RJ, Walker SE, Holland MC, Gutierrez M, Stewart MW. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:498-505.
  12. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, Madsen K, Knudsen LB, McGuire J, Steensgaard DB, Strauss HM, Gram DX, Knudsen SM, Nielsen FS, Thygesen P, Reedtz-Runge S, Kruse T. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem* 2015;58:7370-7380.
  13. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:728-742.
  14. DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008;24:275-286.
  15. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B; LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-481.
  16. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, Hoogwerf BJ, Gao A, Boardman MK, Fineman M, Porter L, Schemthaner G. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013;381:117-124.
  17. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Düring M, Matthews DR; LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32:84-90.
  18. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, Macconell LA, Okerson T, Wolka AM, Brodows RG. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2008;30:1448-1460.
  19. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39-47.
  20. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008;24:275-286.
  21. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L; LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009;32:1224-1230.

22. Ridge T, Moretto T, MacConell L, Pencek R, Han J, Schulteis C, Porter L. Comparison of safety and tolerability with continuous (exenatide once weekly) or intermittent (exenatide twice daily) GLP-1 receptor agonism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:1097-1103.
23. Lorenz M, Lawson F, Owens D, Raccach D, Roy-Duval C, Lehmann A, Perfetti R, Blonde L. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:6.
24. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-322.
25. Chen H, Zhou X, Chen T, Liu B, Jin W, Gu H, Hong T, Zhang G. Incretin-Based Therapy and Risk of Pancreatic Cancer in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Ther* 2016;7:725-742.
26. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, Gotfredsen C, Egerod FL, Hegelund AC, Jacobsen H, Jacobsen SD, Moses AC, Mølck AM, Nielsen HS, Nowak J, Solberg H, Thi TD, Zdravkovic M, Moerch U. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 2010;151:1473-1486.
27. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:317-332.
28. Meier JJ, Nauck MA. Incretin-based therapies: where will we be 50 years from now? *Diabetologia* 2015;58:1745-1750.

## ORAL ANTİDİYABETİKLER VE KEMİK

Uzm. Dr. İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL, Prof. Dr. Erman ÇAKAL  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Endokrinoloji Kliniği

İnsülin sinyalizasyon yolları açık bir biçimde kemik büyümesi ve kemik formasyonu ile ilişkilidir. Klinik olarak in vivo ve in vitro çalışmaların hepsi insülinin pro-osteoblastik mekanizmalarla kemik formasyonunu iyileştirdiğini desteklemektedir. Bu nedenle diyabetik bireylerde mutlak ya da rölatif insülin yetersizliğine bağlı hiperglisemi, osteoblast fonksiyonlarını bozarak düşük kemik yapımına neden olur. DM, sekonder osteoporozu yol açan endokrin nedenlerden biridir ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile osteoporoz tespit edilme sıklığı tip 1 diyabetlilerde tip 2 diyabetlilerden daha fazladır. Ancak Tip 2 diyabette normal ve artmış kemik yoğunluğuna karşın kırık riskinde artış mevcuttur. Bu artış yaş ve hastalık süresi ile artmaktadır. Kalça, ön kol, humerus ve ayakta görülen kırık sıklığı 2.8 kat artarken (1), vertebral kırıkta ise farklı sonuçlar söz konusudur (2).

Kırık riskindeki artışın nedenleri;

1-Kemik kalitesi ve mimarisinde bozulma, gücünde azalma:

- Hipergliseminin olası olumsuz etkileri (osteoblast fonksiyonlarında azalma, osteokalsin düzeylerinde düşme vb)
- Nöropati ve düşme sıklığında artış
- İnsülin düzeylerinde yükseklik
- İleri glikasyon ürünlerinin (AGEs) birikimi (pentosidin vb)
- Kemik yapımında azalma ve mineralizasyonda bozulma
- İdrar ile kalsiyum kaybında artış

2-Diyabet tedavisi için seçilen ilaçların kemikler üzerine olumsuz etkileri

### BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER

Kemiğin rezorpsiyonu (yıkım) ve formasyonu (yapım) sırasında, kanda ve idrarda

kemik yapım ya da yıkımı sırasında oluşan bazı maddelerin miktarları değişir, bu maddelere biyokimyasal kemik döngü belirteçleri denir.

**KEMİK YIKIM BELİRTEÇLERİ:** Hidroksiprolin; Vücuttaki tüm kollajenin temel aminoasitidir. Karaciğerde metabolize edilmesi ve sadece kemik kollajeni olmaması nedeniyle iyi bir belirteç değildir. Hidroksilizin; Kemik rezorpsiyonu sırasında metabolize olmadan salınır ve idrarla atılır. Diyetten etkilenmediği için kemik yıkım hızını hidroksiproline göre daha doğru verir. Kollajen çapraz bağları (Piridinolin= Pyd Deoksipiridinolin= Dpd); Piridinyum türevleridir, olgun kollajen ve elastinde, lizin ve hidroksilizin kalıntılarından oluşan indirgenmez çapraz bağlardır. Metabolize edilmeden idrarla atılır. Tip I kollajende çok az miktarda bulunur, Dpd kemik kollajenine daha özgüdür. Serum Tip I kollajen C ve N terminal çapraz bağlı telopeptidler (s-CTX, NTX); Kemikte osteoklast aktivasyonu sonucu tip I kollajenin yıkılmasıyla önemli miktarda açığa çıkar. Kemik kütlesi ile kollajen çapraz bağları arasında anlamlı korelasyon vardır.

### KEMİK YAPIM BELİRTEÇLERİ:

Serum kemik spesifik alkalen fosfatı (BsALP); Osteoblastlar tarafından yapılan membrana bağlı glikoproteindir, mineralizasyon sürecini destekler. Osteokalsin (OC); Kemik yapım hücreleri olan osteoblasttan salgılanan kemik dokusu ve dentine özgü, küçük, kollajen dışı bir proteindir. Etkisi cyclin-D1 bağımlı bir mekanizma ile gerçekleşir. Sentezinin regülasyonu kalsitriol tarafından artırılır. Mineralizasyon ve osteoblast olgunlaşmasından sorumludur.



**Tablo 1:** Belirteçler, Yolaklar, Moleküller

| Kemik (+)  | Kemik (-)                                |
|--|--|
| Kemik spesifik ALP (BsALP)                                   | Karboksiterminal telopeptid (sCTX)       |
| Osteoklasin (OC)   | Aminoterminal telopeptid (uNTx)          |
| Prokollajen tip 1 N-terminal propeptid (PINP)                | RANKL (osteoklastikakt.↑)                |
| Osteoprotegerin (osteoklastikakt.↓)                          | Sklerostin (WNT inh.)                    |
| IGF-1  | PPAR $\gamma$ (adipogenezis $\uparrow$ ) |
| AMP kinaz  | FGF 21 (adipogenezis $\uparrow$ )        |
| WNT (osteogenezis $\uparrow$ )                               |  |
| Kemik morfogenezik protein 2 (BMP2) (osteoblast $\uparrow$ ) |  |
| RunX2 (osteoblast $\uparrow$ )                               |  |

İnsülin osteoblast farklılaşmasını uyararak daha fazla osteokalsin salınımına yol açar. Diyabetik bireylerde serum osteokalsin düzeyinin hiperglisemi ile baskılandığı gösterilmiştir. Serum prokollajen tip I propeptid (s-PINP=P1NP ve s-PICP); Prokollajen tip I kollajenin öncü proteini olarak sentezlenir ve organik matriksin %90'dan fazlasını oluşturur. Prokollajenin uç bölümleri (PICP, PINP) matriks yapısına katılmaz ve ekstrasellüler matrikse verilir. PICP ile total ALP ve histomorfometrik çalışmalarla gösterilmiş kemik yapımı arasında iyi bir korelasyon vardır (3).

#### **YOLAKLAR VE MOLEKÜLLER**

OPG (Osteoprotegerin); Tümör nekroz faktör (TNF) reseptör süperailisinin bir üyesidir. RANKL'a bağlanarak RANK'a bağlanmasını engeller. Böylece osteoklast diferansiyasyonunu ve aktivasyonunu inhibe ederek RANKL neden olduğu kemik rezorpsiyonunu önler. Kemik kütlesi osteoblast ve osteoklastların birlikte çalışması ile belirlenir. Osteoblastlarda bunu belirleyen

iki temel yolak; RANK/RANKL ve Wnt/beta-katenin sistemidir. RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa-B); Bir transmembran proteindir. Preosteoklastlara RANKL'ın bağlanmasını sağlayan tek reseptördür. RANKL (RANK ligand); TNF ligand ailesinin üyesi bir peptiddir. Osteoblastlardan sentezlenmesi, osteoklast oluşumu ve aktivasyonunu indükleyen faktörlerle olur. Osteoklast diferansiyasyonu ve apoptozun inhibisyonu ile kemik rezorpsiyonunu artırır. Kemik kütlesini belirleyen esas faktör OPG/RANKL oranıdır. Osteoblastlar sentezledikleri RANKL miktarını değiştirebilir. RANKL sentezini artıran birçok faktör, OPG sentezini de düzenler ve genellikle RANKL seviyesi artarken OPG seviyesi azalır. Sclerostin (Wnt antagonist proteini); Osteoblast aktivitesini inhibe eder. Çünkü Wnt/beta-katenin yolağının aktivasyonu osteoblastogenezini uyarır.

IGF-1: Kemik remodellingini aktive eder ve kemik doku üzerinde anabolik etkiler gösterir. PPAR gama: PPAR $\gamma$ 'nın aktive edilmesi adipogenezini uyarır ve kemik iliği içindeki



osteoblast havuzunun azalmasına neden olarak kısmen RunX2 fonksiyonunun inhibisyonu yoluyla osteoblastogenezini bastırır. Kemik iliği mezankimal hücre progenitörleri (BMPC) farklı hücelere (osteoblastlar, miyoblastlar, kondrositler, adipositler) farklılaşabilir. PPAR $\gamma$ , BMPC'lerin adipositlere farklılaşmasını teşvik eder. FGF21 (Fibroblast büyüme faktörü 21): BMPC'nin farklılaşmasının yeni bir regülatörü olarak önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

DM'ün osteopeni ve osteoporozu nasıl indüklediği konusunda altta yatan mekanizma hala net değildir. Bununla birlikte hiperglisemi, osteoblast fonksiyonu ve kemik oluşumu üzerinde doğrudan ve dolaylı zararlı etkileri olan bir faktör olarak kabul edilmektedir. DM, osteoklast fonksiyonunu artırır, osteoblast fonksiyonunu azaltır. Bu nedenle kemik kaybı, osteopeni ve osteoporoz hızlanır. Çoğu çalışmada, diyabetik hastalarda HbA1c düzeylerinin artmasıyla kemik yıkım ürünlerinin ve kemik rezorpsiyonunun arttığı belirtilmiştir (4). Hiperglisemi makroaj koloni uyarıcı faktör (MSCF), tümör nekroz faktör (TNF) ve RANKL üretimi ile osteoklast pro-

liferasyonu ve diferansiyasyonunu indükler. Üstelik hiperglisemi osteoblast ilişkili belirteçlerin (runt-related transcription factor-2 (RunX2), tip 1 kollajen, osteokalsin, osteonektin) ekspresyonunu baskılayarak osteoblast proliferasyonunu ve fonksiyonlarını da azaltır. PPAR-gama, adiposit yağ asidi bağlayıcı protein (aP2), adiposin ve resistin gibi adiposit diferansiyasyon moleküllerinin fazla eksprese edilmesi ile mezankimal kök hücrelerin adipojenik farklılaşması artar. Ayrıca neovaskülarizasyondaki azalma kemik kaybını daha da artırır. Kollajen liflerinde ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) artması, kemiğin yapısal ve mekanik özelliklerinde bozulmaya neden olarak kemik kuvvetinde azalmaya yol açar (5).

## ORAL ANTİDİYABETİKLER

**METFORMİN:**Yapılan pre-klinik çalışmalarda metforminin, AMP kinaz aktivasyonu ve BMP-2 ekspresyonu üzerinden osteoblastik farklılaşmayı artırdığı, RunX2 ve IGF-1 ekspresyonunu artırarak osteoblastik kemik oluşumu, kalsiyum depolanması ve osteokalsin düzeylerinde artış sağladığı,

**Tablo 2:** Belirteçler, Yolaklar, Moleküller

| Osteoklast fonk     | Osteoblast fonk           | Kemik mikrosirkülasyon       | Mezankimal hücre farklılaşması  | Kemik kuvveti   |
|---------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| ↑Osteoklast sayısı  | ↓Runx2                    | ↓Neovaskülarizasyon          | ↑Adiposidiferansiyasyonu        | ↑AGEs           |
| ↑TNF-a              | ↓Osteokalsin              |                              | ↑Kemik iliğinde yağ depolanması | ↓Tip 1 kollajen |
| ↑MCSF               | ↓Osteonektin              |                              | ↑PPAR gama                      |                 |
| ↑RANKL              | ↓Osteoblastproliferasyonu |                              | ↑Adipsin ve Resistin            |                 |
|                     |                           |                              | ↓Osteoblastdiferansiyasyonu     |                 |
| ↑Kemik rezorpsiyonu | ↓Kemik formasyonu         | ↓Kemik formasyonu/<br>tamiri | ↓Kemik formasyonu               | ↓Kemik kalitesi |

osteoblast apoptozunu geciktirdiği, RunX2 / PPAR  $\gamma$  oranında azalmayı engellediği ve osteoprotegerin düzeylerini artırırken RANKL düzeylerinde azalma sağladığı ve osteoklastik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (6). ADOPT çalışmasında 12 aylık metformin kullanımı sonrası kadınlarda CTx düzeylerinde hafif artış izlenirken, erkeklerde değişiklik görülmemiş, kemik yapım belirteçleri ALP ve PINP düzeyleri metformin alan hem kadın hem de erkeklerde azalırken, parathormon düzeylerinde düşme izlenmiştir (7). Erkeklerde yapılan başka bir çalışma da ise 24 haftalık tedavi ile sklerostin düzeyleri değişmezken, PINP ve CTx düzeyleri azalmıştır (5). ADOPT çalışmasında 5 yıllık kümülatif kırık insidansı metformin kolunda % 5.6 olup, sülfonilüre grubu ile benzer olup rosiglitazondan daha iyi bulunmuştur (7). Kemik üzerine güvenilirlik profili iyi gözükmeyle birlikte kemik koruyucu etkilerini göstermek için randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**SÜLFONİLÜRELER:** Yapılan pre-klinik çalışmalarda sülfonilürelerin, PI3K/Akt yolu üzerinden osteoblast farklılaşması ve çoğalmasını arttırdığı, yüksek glukoz düzeylerinden kaynaklanan osteoblast hasarını önledikleri, ALP aktivitesi ve osteokalsin mRNA düzeylerini arttırdığı ve IGF-1 düzeylerinde düzelleme ve artış sağladıkları gösterilmiştir (6). ADOPT çalışmasında hem kadın hem de erkeklerde CTx düzeylerinde azalma, PINP düzeyinde çok hafif artış ve ALP düzeylerinde düşme izlenmiştir. Bu çalışmada kadınlarda glibenklamid kolunda 49 olguda kırık izlenmiş ve 5 yıllık kümülatif kırık insidansı %5.7 olarak bildirilmiştir (7). İskoçya'da yatan hastalarda (200 bin olgu) yapılan, ortalama 9 yıl takipli bir çalışma da ise uzun süre sülfonilüre kullanımı ile kalça kırığı arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir. Yaşlı erkeklerde yapılan MirOS çalışmasında ise non-vertebral kırıklarda sülfonilüre kullanımının risk faktörü olarak görüldüğü raporlanmıştır (8). Az sayıda pre-klinik ve klinik çalışması bulunmasına karşın, sülfonilürelerin diyabetik hastalarda kırık riski

artışına yol açtığına dair kanıt yoktur.

**GLİTAZONLAR (TZD'LER):** PPAR ailesi, tümöröenez, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması ile hücre gelişimi ve farklılaşması üzerine etkili çok sayıda genin ekspresyonunu düzenleyen nükleer reseptör proteinleri ve transkripsiyon faktörleridir. Glitazonlar ise PPAR gama spesifik agonistidir. PPAR gama, kemik iliği mezenkimal kök hücreleri tarafından da eksprese edilir ve mezenkimal kök hücre farklılaşmasında kritik rol alır. İn vitro ve in vivo çalışmalarda kemik iliği mezenkimal kök hücrelerindeki PPAR gama aktivasyonu ve RunX2 yoluyla inhibisyonu ile adipogenezis artarken, osteoblast farklılaşması azalmaktadır. Böylece osteoblast havuzu küçülürken, apoptozu artmakta ve kemik yapımı azalmaktadır (6). Randomize kontrollü bir çalışmada 6 ay süre ile pioglitazon tedavisi alan tip 2 diyabetik hastalara ait kemik iliği örneği incelemelerinde plasebo grubuna göre, pioglitazon grubunda osteoblastik farklılaşmada azalma, RunX2 ve osteokalsin RNA düzeylerinde düşme ile beraber adipositer koloni sayısında artış izlenmiştir (9).

18'i randomize kontrollü, 20 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde (12 çalışmada rosiglitazon, 8 çalışmada pioglitazon kullanılmış), ortalama yaşın 56 olduğu 3743 katılımcı (% 50'si kadın) değerlendirilmiş; lumbal, proksimal femur ve ön kol KMY'lerinde plasebo ve metformine göre 3-24 aylık glitazon tedavisi ile % 0.7-1.1'lik azalma izlenmiş ve kemik kaybının tedavinin 6. ayından sonra başladığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada 1 yıldan uzun süre takip edilen hastalarda, lumbal KMY'deki kayıp, 80. haftadan sonra daha fazla olarak bildirilmiştir. Glitazon tedavisi kesildikten sonra da erken dönemde kemik kaybı yerine koyulamamaktadır (10). ADOPT çalışmasında ise; kadınlarda rosiglitazon kolunda 92 olguda kırık görülmüş ve 5 yıllık kümülatif kırık insidansı % 9.8 olarak bildirilmiştir (metformin kolunda % 5.6, glibenklamid kolunda % 5.7). RECORD çalışmasında alt ve üst ekstremitelerde kırıklarında kadınlarda an-

lamli artış izlenirken, erkeklerde fark görülmemiştir (6). PROACTIVE çalışmasında da pioglitazon ile benzer şekilde kadınlarda periferel kırık sıklığında artış izlenirken erkeklerde farklılık görülmemiştir (6). Pre-klinik ve klinik çalışma verilerine göre glitazonlar ile kırık riski artışı arasında anlamlı bir ilişki vardır. Klinik çalışmalar ile bu ilişki özellikle postmenapozal kadınlarda ön plandadır. Glitazonların kullanım süresi ile kırık riski artmaktadır.

**İNKRETİNİMİMETİKLER:** Pre-klinik çalışmalarda inkretinler, osteokalsin ekspresyonunda artış yanısıra kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinde PPAR gama ekspresyonunda azalma sağlayarak adiposit farklılaşmasını önlerler. Exendin 4 ile kemik yapım belirteçlerinde ve RunX2 ekspresyonunda artış izlenirken, Wnt yolağı aktivasyonu ile osteoblastlar üzerine direkt etkileri ile osteoblastogenezis uyarılır ve sklerostin düzeylerinde düşme görülür. Exendin 4 ve GLP-1 ile osteoprotegerin/RANKL oranında artma ve kalsitonin düzeylerinde yükselme gösterilmiştir, bu da kemik rezorpsiyonunda azalma ile sonuçlanır. DPP4 ile yapılan çalışma sonuçları ise çelişkilidir ve güçlü kanıtlar yoktur. 28 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde; ortalama takip süresi 35 hafta (7 çalışmada takip süresi 1 yılın üzerinde) olup 11880 DPP4 inhibitörü kullanmakta olan 21.000 hasta değerlendirilmiştir. Sonuçta 63 kırık olgusu olup, bunların 26'sı DPP4 inhibitörü kullanmaktadır ve DPP4 inhibitör tedavisi azalmış kırık riski ile ilişkili bulunmuştur. Az sayıda pre-klinik ve klinik çalışma bulunmasına karşın, DPP4 inhibitörlerinin diyabetik hastalarda kemik üzerine olumsuz herhangi bir etkisi gösterilmemiştir (11).

**SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ:** SGLT-2 inhibitörleri ile ilgili yeter sayıda pre-klinik çalışma yoktur. Rat ve fareler ile yapılan çalışmalarda; dapagliflozin ile doku mineralizasyonu ve trabeküler kemikte artma, ipragliflozin sonrası KMY'de değişiklik olmadığı, canagliflozin ile kemik yapım belir-

teçlerinde değişiklik görülmemesine karşın PTH düzeylerinde artış bildirilmiştir. SGLT-2 kullanımı ile kalsiyum ve fosfor metabolizmasında değişme ve fosfor düzeylerinde artış, bu artışa bağlı PTH ve FGF 23 düzeylerinde yükselme, 1,25 dihidroksi vitamin D düzeylerinde düşme ve intestinal kalsiyum emiliminde azalma gibi olası sonuçların kemik kitlesi ve kırık riski üzerine etkilerine dikkat çekilmektedir (12).

**Dapagliflozin:** Tip 2 diyabetik erkek ve postmenapozal kadınların yer aldığı çalışmada 50 ve 102. haftalarda kemik yapım ve yıkım belirteçlerinde ve KMY'da değişiklik izlenmemiştir. Kırık insidansı % <1.6 olarak verilmiş, plasebo ve diğer karşılaştırıldığı ajanlara (plasebo ve metformin) göre kırık riskinin benzer olduğu raporlanmış, 2 yıl sonunda tedavi gruplarında birer tane kırık olgusu bildirilmiştir. İlimli kronik böbrek hastalığı olanlarda yapılan başka bir çalışmada ise dapagliflozin ile tedavide plaseboya göre kırık riskinde anlamlı artış izlenmiştir (12). Empagliflozin: Kardiyovasküler güvenilirlik çalışması EMPA-REG sonuçlarında, 3 yıllık takip süresince kırık insidansı; plasebo grubunda; % 3.9, empagliflozin 10 mg grubunda; % 3.9 ve empagliflozin 25 mg grubunda; % 3.7 olup benzer olarak bildirilmiştir. Alt grup analizinde ise GFR <60 ml/dk olanlarda kırık insidansı plasebo grubunda % 5.9, empagliflozin grubunda % 4.7 olarak bildirilmiştir (12).

**Canagliflozin:** Kardiyovasküler güvenlik çalışması CANVAS'ta (4327 katılımcı, 151 kırık) alt ve üst ekstremitelerde kırık riskinde artış görülmüştür (plasebo grubu % 2.6, canagliflozin grubu; %4) (13). CANVAS çalışmasında, kardiyovasküler hastalığı olan, GFR düşük ve diüretik kullanım oranı yüksek olan yaşlı bireyler yer almaktadır. Kırık riskindeki artışın, kemik üzerine olası olumsuz etkilerin yanı sıra düşmeler ile ilişkili olabileceği tartışılmıştır (12). Diğer randomize kontrollü 8 çalışmasında (5867 katılımcı, 95 kırık) ise genel popülasyonda 100 ve 300 mg canagliflozin, non-canagliflozin ile karşılaştırıldığında kırıklarda doz bağımlı olmayan sayısal bir artış ile ilişki bulunmuştur (14,

1.5 ve 1.1/ 100 hasta yılı) ve bu artmış kırık riski sadece üst ekstremitede de görüldü. Non-CANVAS çalışmalarında kırık görülmeye sıklığı canagliflozin 100 ve 300 mg ile non-canagliflozin arasında benzer (1.2, 1.3 ve 1.1/ 100 hasta yılı) saptanmıştır (14). Etki mekanizmaları nedeniyle endişe duyulmakla birlikte, bu grupta kırık riski ile ilişkisi gösterilebilen tek ajan canagliflozindir. Sonuç olarak; Hipergliseminin hem osteobast fonksiyonları hem de kemik üzerine doğrudan ve dolaylı etkileri nedeniyle diyabetik bireylerde kemik kaybı daha fazladır. Normoglisemik hastayla karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda normal ya da artmış KMY değerlerine rağmen kırık riski yüksektir. Metformin prelinik ve klinik çalışmalarda güvenli bir profile sahip olmasına rağmen prospektif randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi gereklidir. Sülfonilürelerin az sayıda çalışması olup kırık riskini artırmadığı gösterilmiştir. Glitazonlar post-menopozal kadınlarda artmış kırık riski ile ilişkilidir. GLP-1 ve DPP4 inhibitörlerinin kemik üzerine herhangi zararlı bir etkisi yoktur. SGLT2 grubu için ise, kemik metabolizması ile ilgili potansiyel güvenlik sorunları nedeniyle özellikle canagliflozin ile tedavi edilen hastalarda artmış kırık potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak; Tip 2 diyabet tedavisinde oral antidiyabetik seçiminde kemik üzerine etkiler diğer komorbid durumlar kadar önemli ve göz önünde bulundurulması gereken bir durumdur.

#### KAYNAKLAR

1. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamaguchi M, Yano S, Sugimoto T. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2009 Feb;160(2):265-73.
2. Dytfeld J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res* 2017;29:301-09.
3. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2016 TEMD www.turkendokrin.org
4. Starup-Lindl J. Diabetes biochemical markers of bone turnover, diabetes control, and bone. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:21.
5. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World J Diabetes* 2011 Mar 15;2(3):41-8.
6. Palermo A, D'Onofrio L, Eastell R, Schwartz AV, Pozzilli P, Napoli N. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: Safe or dangerous? Anarrative review. *Osteoporos Int* 2015 Aug;26(8):2073-89.
7. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Hemman WH, Holman RR, Kravitz BG, Yu D, Heise MA, Aftring RP, Viberti G; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008 May;31(5):845-51.
8. Napoli N, Stratmeyer ES, Ensrud KE et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia* 2014;57:2057-65.
9. Beck GR, Khazai NB, Bouloux GF, Camalier CE et al. The effects of thiazolidinediones on human bone marrow stromal cell differentiation in vitro and in thiazolidinedione-treated patients with type 2 diabetes. *Translational Research* Mar 2013;162:145-155.
10. Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2015;58: 2238-46.
11. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Bone Fractures: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011;34:2474-76.
12. Scheen AJ. SGLT2 Inhibitors: Benefit/Risk Balance. *Curr Diab Rep*. 2016 Oct;16(10):92.
13. Carlson CJ, Santamarina ML. Update review of safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Oct;15(10): 1401-12.
14. Alba M, Xie J, Fung A, Desai M. The effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:1375-85.

## DİYABETTE KULLANILAN BİTKİSEL DESTEKLERİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

Uzm. Dyt. Ezgi BELLİKÇİ KOYU  
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir

*Ne gördüğümüz, büyük ölçüde  
ne için baktığımıza bağlıdır*  
(John Lubbock, 1834-1913)

Tarihsel açıdan değerlendirildiğinde, farmakolojik tedavinin bitkiler ile başladığı ve bitkilerin uzun yüzyıllar boyunca insanoğlunun en başta gelen tedavi araçlarından biri olduğu söylenebilir (1). Farmakognozinin babası olarak kabul edilen Dioscorides'in "De Materia Medica" isimli eseri, antik çağın en önemli tıbbi kitaplarından birisidir. Rönesans'a kadar önemli bir başvuru kaynağı olan bu eserde yer verilen 1000'den fazla reçetenin üçte ikisinin bitkisel kökenli olduğu bilinmektedir (2). On dokuzuncu yüzyıldan itibaren kimya alanında önemli gelişmelerin olması ve yapı-etki ilişkisinin anlaşılması ile bilimsel farmakolojinin temelleri atılmıştır. Böylece bitkilerin tıbbi amaçlı kullanımları azalmaya başlamıştır. Bunun yerine bitkilerdeki aktif bileşenlerin izolasyonu ve sentezi sonucu elde edilen moleküllerin konvansiyonel ilaç üretiminde kullanımı başlamıştır (2, 3).

Bitkilerin ilaç hammaddesi olarak kullanımı dışında, son yıllarda geleneksel yaklaşımla kullanımlarında yeniden bir artış söz konusudur. Özellikle kronik hastalığa sahip bireylerde bitkisel ürünlerin kullanımına yönelik eğilim dikkat çekicidir (4-7). Yapılan çalışmalarda diyabet hastalarının da bu ürünleri sıklıkla tercih ettiği gösterilmiş ve dünyanın farklı bölgelerinde diyabetik bireylerde bitkisel ürün kullanma oranlarının %7 ile %74 arasında değiştiği saptanmıştır (8-11). Türkiye'deki çalışmalar değerlendirildiğinde ise bu oran %27-36

arasındadır (12-15).

Diyabetik bireylerin bitkilere olan artan ilgisinin başlıca nedenleri arasında; hastalığın kronik seyirli oluşu, farmakolojik tedaviye paralel olarak yaşam tarzı değişikliklerini gerektirmesi ve medyada yer alan destekleyici haberler yer almaktadır. Yazılı ve sözlü basında her gün farklı bir bitki "diyabete şifa" olarak tanıtılarak pazarlanmaktadır. Doğal, kimyasal içermez, yan etkilerden uzak gibi ifadeler de bu algıyı ve bitkilerin kontrolsüz kullanımını desteklemektedir. Ürünlerin kontrolsüz kullanımına paralel olarak sağlık riskleri de artmaktadır. Yazının başında verilen İngiliz antropolog ve arkeolog olan John Lubbock'un sözü bitkilerin tedavideki rolüne ilişkin farklı bakış açılarını çok güzel özetlemektedir. Bitkilerin etkinliğini değerlendirirken; fayda görmek isteyen için faydaları, risk görmek isteyenler için ise riskleri görmek mümkündür. Sağlık profesyonellerinin olası risklere karşı uyarılarına rağmen hastaların bu ürünleri bir umut olarak görmesi ve kullanmaya devam etmesi de bu şekilde açıklanabilir. Bahsedilen kontrolsüz kullanımın önüne geçebilmek için sağlık profesyonellerinin en azından yaygın olarak kullanılan bitkilerin etkinlik ve güvenilirliklerine ilişkin bilgilere hakim olarak, hastaları ikna edebilecek açıklamalar yapabilmeleri önemlidir. Bu amaçla, etnobotanik çalışmaların (insan bitki ilişkisini araştıran ve halkın hangi bitkiyi hangi amaçla kullandığını inceleyen bilim dalı) ve klinik çalışmaların incelenmesi sonucu tarçın, kudret narı, çemen otu, çörek otu, zencefil gibi diyabette sıklıkla kullanılan bitkiler seçilmiş ve bu bitkilerin etkinlik ve güvenilirlikleri

güncel literatür ışığında değerlendirilmiştir.

### Tarçın (*Cinnamomum sp.*)

Kendine özgü aromasıyla dünyada en sık kullanılan baharatlardan birisi olan tarçın, Lauraceae (Defnegiller) familyasından *Cinnamomum* cinsine ait ağaçların kabuklarından elde edilir. Dünyada *Cinnamomum* cinsine ait yaklaşık 250 türün olduğu bilinmektedir (16). Ancak baharat olarak kullanılan 4 temel tür mevcuttur (17). Bu türler Tablo 1’de gösterilmiştir.

*Cinnamomum zeylanicum* (Seylan tarçını) ve *Cinnamomum aromaticum* (Çin tarçını) en sık kullanılan türlerdir. Seylan tarçını diğerlerinden morfolojik olarak ayırt etmek mümkündür. Seylan tarçını açık renkli ve yumuşaktır. İçi ince tabakalardan oluşmuştur. Diğer tarçınlar ise daha koyu renkli, sert, içi boş ve tek tabakadan oluşmuştur. Zengin aroması nedeniyle Seylan tarçını daha çok tercih edilir. Ancak pahalı olduğu için genellikle Çin tarçını ile karıştırılarak kullanılmaktadır (17). Seylan tarçının kimyasal bileşimindeki en önemli bileşenler uçucu yağındaki trans-sinmaldehit (%50-63), öjenol ve linalooldür. Çin tarçının karakteristik bileşenleri ise sinmaldehit, sinamik asit, sinamil alkol ve kumarindir (18).

Yapılan çeşitli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, sinmaldehitin ve tarçının doza bağlı olarak glisemik kontrole yardımcı olabileceği gösterilmiştir (19-22). Öne sürülen etki mekanizmaları arasında; insülin sinyal yolağının etkinliğinin artırılmasıyla

insülin aracılı glukoz kullanımının artması ve insülin benzeri etki göstermesi yer almaktadır (23). *In vivo* çalışmalardaki olumlu sonuçlar, ilgiyi klinik çalışmalara yoğunlaştırmış ve tarçının diyabet üzerine etkisini araştıran küçük çaplı pek çok klinik çalışma yapılmıştır (24-26). Bu çalışmaların değerlendirildiği 2012 yılı Cochrane derlemesinde, tarçının tip 1 ve tip 2 diyabet üzerine etkisini araştıran toplam 10 klinik çalışma (n=577) incelenmiştir. Çalışmalarda çoğunlukla Çin tarçınının ortalama 2 g/gün dozda, 4-16 hafta süre ile verildiği saptanmıştır. Meta-analiz sonucunda açlık kan glukozundaki değişim için kanıtların yetersiz olduğu bildirilmiştir. HbA1c, serum insülin ya da post prandiyal glukoz düzeylerinde ise tarçın tüketenlerde plasebo alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle tarçının tip 1 ya da tip 2 diyabette kullanımı için kanıtların yetersiz olduğu belirtilmiştir. (27). Cochrane derlemesinden 4 yıl sonra, sadece tip 2 diyabetik bireylerin incelendiği çalışmaları ele alan başka bir derleme yapılmıştır. Toplam 11 çalışmanın (n=694) dahil edildiği bu derlemenin 4 çalışması Cochrane derlemesi ile ortak olup, diğerleri Cochrane derlemesinden sonra yayınlanan çalışmalardan oluşmuştur. Dahil edilen çalışmalarda tarçının 4-16 hafta süre ile 120 mg ile 6 g arasında değişen dozlarda kullanıldığı belirlenmiştir. İncelenen 11 çalışmanın tamamında, açlık kan glukozunda belirli derecelerde düşüş olduğu ve dozun 3 ve 6 g gibi görece daha yüksek kullanıldığı

**Tablo 2:** Baharat Olarak Kullanılan Tarçın Türleri

| Türü   | Bilinen İsmi                                   |
|--|--|
| <i>Cinnamomum zeylanicum</i><br>( <i>Cinnamomum verum</i> )  | Seylan tarçını, gerçek tarçın, meksika tarçını |
| <i>Cinnamomum aromaticum</i><br>( <i>Cinnamomum cassia</i> ) | Çin tarçını, kasia tarçını                     |
| <i>Cinnamomum burmanni</i>                                   | Endonezya tarçını                              |
| <i>Cinnamomum loureiroi</i>                                  | Vietnam tarçını                                |



çalışmalarda açlık kan glukozundaki azalmanın daha fazla olduğu belirlenmiştir. HbA1c düzeylerinde ise ortalama %0.49 oranında azalma olduğu saptanmıştır. Bu 11 çalışmanın sonucunda, standart tedaviye tarçın eklenmesi ile Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) tedavi hedeflerine ulaşım sağlanmadığı incelendiğinde, sadece 4 çalışmada tarçın kullananlarda diyabetin tedavi hedeflerine ulaşılabilirdiği saptanmıştır. Bu nedenle yazarlar, glisemik parametrelerdeki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olsa da, klinik olarak anlamlı düzeyde olmadığını bildirmiş ve standart tedavi ve yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak kullanılan tarçının sınırlı düzeyde etkisinin olabileceğini belirtmişlerdir (28). Çalışmaların çoğunluğunun Çin tarçını ile yapılması etkinlik ile beraber güvenilirlik sorununu da getirmektedir. Çin Tarçını, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'ne (EFSA) göre hepatotoksik ve karsinojen olduğu bilinen kumarin maruziyetine neden olmaktadır (29). Almanya Federal Risk Değerlendirme Enstitüsü Çin tarçın tozunda yaklaşık 2.1-4.4 g/kg kumarin olduğunu bildirmiştir (30). Başka bir çalışmada, 60 farklı tarçın tozu incelenmiş ve kumarin içeriğinin 2.7-7.0 g/kg olduğu saptanmıştır (31). Bu çalışmalar baz alındığında bir çay kaşığı toz tarçının 5.3-18 mg/kg kumarin içerdiği görülmektedir. Bu değerler, EFSA'nın kumarin için önerdiği günlük tolere edilebilen miktarın (0-0.1 mg/kg) çok üzerindedir (29). Nitekim, gıda ve sağlık otoriteleri de uzun süreli ya da düzenli olarak Çin tarçını ya da suplemanlarının kullanımını önermemektedir (32). Öte yandan diğer tarçın çeşidi olan Seylan tarçınının kumarin içeriği oldukça düşüktür. Ancak pahalı olduğu için genellikle piyasada Çin tarçını ile karıştırılarak satılmaktadır. Seylan tarçınının diyabet üzerine etkisini araştıran in vitro çalışmaların ve hayvan çalışmalarının sonuçları umut vaat edici olsa da (33), Seylan tarçını ile tamamlanmış klinik araştırma şimdilik bulunmamaktadır. Günümüzde bu konuyla ilgili klinik çalışmalar yürütülmeye başlanmış olup (34), etkili bulunması

durumunda ilerleyen dönemlerde Seylan tarçını ya da tarçından izole edilen sinnaldehitin diyabetin tedavisindeki etkisi yeniden tartışılabilir. Özetle üzerinde daha çok çalışma yapılan Çin tarçınının glisemik profile etkisinin oldukça sınırlı olduğu ve hepatotoksik bileşen olan kumarin açısından zengin olması nedeniyle kullanımının önerilmediği söylenebilir. Kumarin içeriği düşük olan Seylan tarçınına ilişkin olarak henüz klinik çalışması bulunmadığından yorum yapmak için erkendir.

### **Çörek otu (*Nigella sativa* L.)**

Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Batı Asya ve Anadolu'da doğal olarak yetişen bir bitki olan çörek otunun tohumları ve tohumlarından elde edilen yağı uzun yıllardan beri ülkemizde halk arasında birçok rahatsızlıkta kullanılmaktadır (35). Çörek otu tohumlarının 100'den fazla kimyasal bileşik içerdiği bilinmekle birlikte timokinon, timohidrokinon, ditimokinon ve timol en önemli aktif bileşenlerindedir (35). Bunun yanı sıra tohum uçucu yağında, p-simen, karvakrol, 4-terpineol, t-anethol ve  $\alpha$ -pinen bulunur (36, 37). Tohum yağı, esansiyel yağ asitlerinden de zengindir (35). Ülkemizde çörek otu yağının kan lipid seviyelerini düzenleyici, immün sistemi güçlendirici ve alerjik rinit tedavisine yardımcı olarak kullanımına yönelik Sağlık Bakanlığı'ndan ruhsatlı preparatı bulunmaktadır. Diyabet ile ilgili mevcut duruma bakıldığında ise, in vitro ve in vivo çalışmalarda çörek otunun hem tip 1 hem de tip 2 diyabet üzerine olumlu etkileri olduğu görülmektedir (38-41). Çalışmalarda çörek otunun diyabet üzerine olan olası etkileri birçok farklı mekanizma ile ilişkilendirilmektedir. Bu mekanizmalar arasında karaciğerde insulin duyarlılığının artması, glukoneogenezin baskılanması, kaslarda glukoz kullanımının artması, pankreasta insulin salgısının ve  $\beta$  hücre proliferasyonunun artması ve gastrointestinal sistemden glukoz emiliminin azalması yer almaktadır (42).

In vitro ve in vivo çalışmalar umut vaat edici olsa da, çalışmaların kliniğe taşınması

henüz çok yenidir. Kaatabi ve arkadaşlarının çalışmasında, tip 2 diyabet hastalarına standart oral antidiyabetik tedavisine ek olarak 1 yıl süreyle 2 g çörek otu tohumu (n=57) ya da plasebo (n=57) verilmiştir. Çörek otu tohumu alan grupta çalışmanın başlangıcında açlık kan glukozu  $195 \pm 6.57$  mg/dl olarak belirlenirken, 1 yılın sonunda  $172 \pm 5.83$  mg/dl'ye düştüğü, kontrol grubunda ise başlangıç ( $180 \pm 5.75$  mg/dl) ve 1. yılın sonunda ( $180 \pm 5.59$  mg/dl) değişimin olmadığı belirlenmiştir. HbA1c düzeylerinde ise müdahale grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (başlangıç:  $8.6 \pm 0.13$  bitiş:  $8.2 \pm 0.14$ ) kontrol grubunda ise anlamlı olmayan bir artışın (başlangıç:  $8.2 \pm 0.12$  bitiş:  $8.5 \pm 0.14$ ) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, çörek otu alan grupta başlangıca göre insülin direncinin daha düşük,  $\beta$ -hücre aktivitesinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır (43). Bamosa ve arkadaşları, farklı dozlarda çörek otu tohumunun glisemik kontrole etkisini incelemişlerdir. Toplam 12 hafta süreyle 1, 2 ve 3 g/gün çörek otu verilerek yürütülen çalışmada, optimum dozun 2 g/gün olduğu belirlenmiştir. Günlük 2 g doz ile 12 hafta sonunda açlık kan glukozunda ortalama 56 mg/dl, HbA1c düzeylerinde ise ortalama %1.52 oranında azalma sağlandığı gösterilmiştir ( $p < 0.05$ ). Ayrıca, insülin direnci ve  $\beta$  hücre aktivesinde de bir önceki çalışmaya benzer şekilde olumlu değişimler olduğu saptanmıştır. Çörek otunun 1 g/gün kullanılmasının da glisemik parametrelerde olumlu etkiler gösterdiği ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Çörek otunun 3 g/gün verilmesinin ise 2 g/güne göre ilave bir yarar sağlamadığı bildirilmiştir (44).

Tohum yağının topikal kullanımı sonrası kontakt dermatit geliştiği gözlenen bazı vaka raporları dışında çörek otu tohumunun bilinen advers etkisinin bulunmadığı ve tohum ekstraktlarının toksisitelerinin düşük olduğu bilinmektedir (35, 45, 46). Buna karşın, ülkemizden bildirilen bir vaka raporunda 6 gün süreyle çörek otu tableti (2-2.5 g/gün) kullanan 62 yaşında diyabetik bir kadın hastada akut böbrek yetmezliği geliştiği saptanmış

ve bu durum çörek otu ile ilişkilendirilmiştir (47). Çörek otu ile yapılan klinik çalışmaların birçoğundan düşük bir dozda ve kısa süreli olarak kullanıldığı halde böyle bir durumun gelişmesi, benzer başka bir raporun olmayışı da göz önüne alındığında, sorunun çörek otunun kendisinden çok, kullanılan ürünün kalitesi ve bileşimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (48). Ürüne bulaşmış toksik bir maddenin böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açmış olması olasıdır. Bu olası tablo da, piyasada satılan bitkisel ürünlerdeki kalite sorununu ortaya çıkarmaktadır. Bitkisel ürünlere, ürünün etkisini artırmak amaçlı kimyasalların eklendiği (tağşiş) ayrıca bitkisel ürünlerin bir çoğunda ağır metal, pestisit, insektisid gibi kontaminasyonların olduğu pek çok çalışmada rapor edilmiştir (49). Bu nedenle, kullanılacak bitkinin güvenilir olması kadar ürünün de güvenilir olmasına çok dikkat edilmelidir.

#### **Kudret Narı (*Momordica charantia* L.)**

Cucurbitaceae (Kabakgiller) familyasından bir bitki olan kudret narı, Amazon Havzası, Afrika, Asya, Karayipler, Hindistan, Çin, Malezya ve Güney Amerika'yı içine alan tropikal bölgelerde yetişmektedir (50). Kudret narının meyveleri dünyanın çeşitli bölgelerinde sebze olarak kullanılmakta ve yemeği yapılarak tüketilmektedir (51). Ülkemizde ise doğal olarak yetişmemekte, bahçelerde süs bitkisi olarak yetiştirilmektedir (50). Kudret narının meyvesi ve tohumlarının, Güneydoğu Asya'da diyabete karşı kullanılan bitkiler arasında popüler olduğu bilinmektedir (52). Yapılan çalışmalarda, kudret narının antioksidan etki gösterdiği, glukoz ve lipit metabolizmasının regülasyonunda etkili olduğu saptanmıştır (52-54). Farklı ekstraktları ile yürütülen çalışmalarda kan glukoz düzeyi yüksek olan ratlarda hipoglisemik etki gösterdiği belirlenmiştir (53-55). Meyvenin bileşimindeki triterpenik bileşiklerin (karantin, visin vb.) ve polipeptit-p gibi insülin benzeri peptitlerin glisemik kontrolden sorumlu temel bileşikler olduğu düşünülmektedir (50, 56, 57). Kudret



narının hipoglisemik aktivitesine ilişkin öne sürülen mekanizmalar arasında, iskelet kaslarında glukoz kullanımının uyarılması, bağırsaklardan glukoz emiliminin azalması, adiposit farklılaşmasının baskılanması, glukoneogenezin baskılanması,  $\beta$ -hücrelerinin ve fonksiyonlarının korunması yer almaktadır (57).

In vivo çalışmalarda olumlu sonuçlara karşın klinik çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Küçük örneklemli bazı klinik çalışmalarda kudret narının hipoglisemik etkinliğini desteklese de, bu çalışmaların çoğunluğu randomize kontrollü olarak planlanmamıştır (58-61). Randomize kontrollü olarak yürütülen 4 çalışmanın (n=479) incelendiği 2012 yılı Cochrane derlemesinde ise tip 2 diyabetin kontrolünde plaseboya göre anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (62).

Kudret narının uterus kasılmalarını artırdığından düşüğe sebep olabileceği, bu nedenle hamileler tarafından kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca çocuklar, emziren anneler, infertilite tedavisi gören bireyler ve kabakgiller familyasındaki bitkilere/besinlere alerjisi olanlar tarafından da kullanılmamalıdır. Son olarak, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olanlarda favizm türü sendrom riskinden dolayı kullanımı önerilmemektedir (50, 63). Bitkinin uzun süreli kullanımı da (>4 hafta) tavsiye edilmemektedir (50). Bitkinin tadı acı olduğu için, liyofilize edilmiş toz halinde kapsül olarak kullanımı tercih edilebilmektedir. Bu durumun, yüksek doz tüketime ve toksisiteye neden olmamasına dikkat edilmelidir.

### **Çemen otu (*Trigonella foenum-graecum L.*)**

Baklagiller (Fabaceae) familyasından bir bitki olan çemen otu Türkiye’de hemen her bölgede yetişen ve kültürü yapılan bir bitkidir. Bitkinin kullanılan kısmı yaprakları ve tohumlarıdır (50). Baharat olarak mutfaklarda sıklıkla kullanılan çemen otu, ülkemizde de pastırmanın üzerine sürülen çemenin karışımında yer almaktadır (50,

64). Tohumda bulunan ve çözünür posa olan galaktomannan, ekmeğin fizikokimyasal özelliklerini ve besin değerini artırdığı için Afrika mutfağında ekmeğin yapımında kullanılmaktadır (64). Galaktomannan aynı zamanda gastrointestinal kanaldan karbonhidrat geçişini ve emilimini yavaşlatmaktadır. Galaktomannan dışında çemen otu tohumunun bileşimindeki diosgenin ve 4-hidroksiizolösinin çeşitli hücre kültürlerinde antidiyabetik etki gösterdiği saptanmıştır (64). Lasso ve arkadaşları, tip 2 diyabetik bireylerde %5 oranında çemen tohumu içeren ekmeğin tüketiminin buğday ekmeği tüketimine göre post prandiyal insülin yanıtı daha az artırdığını saptamıştır (65). Çemen otu tohumun diyabet üzerine etkisinin araştırıldığı bir meta-analizde, prediabeti ya da diyabeti olan hastalarda yapılmış, 10 randomize kontrollü klinik çalışma değerlendirilmiştir (n=1173). Meta-analizde yer alan çalışmalarda 1-100 g (medyan 6 g) arasında dozlar kullanılmış ve 1 hafta-3 yıl arasında değişen sürelerde (medyan süre 60 gün) müdahale yapılmıştır. Meta-analizin sonucunda açlık kan glukozunda (ortalama fark: -15 mg/dl, p=0.002) ve HbA<sub>1c</sub> düzeylerinde (ortalama fark: -1.16 p<0.01) anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Meta-analizi gerçekleştiren araştırmacılar bu bulguların, daha iyi metodolojik kalitedeki çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (66). Çemen otunun glikemik kontrol üzerine olan etkisini açıklayan mekanizmalar arasında gastrik boşalmayı geciktirmesi, glukoz ve yağ emilimini seçici olarak azaltması, glukoz transportunun inhibisyonu,  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımının uyarılması, insülin duyarlılığının artması, oksidatif stresin azaltılması ve glukagon benzeri peptid-1’in modülasyonu yer almaktadır (66).

Çemen otu yüksek posa içeriğinden dolayı ilaçların absorpsiyonunu azaltabilmektedir. Bu nedenle, ilaç kullanan bireylerde çemen otunun kullanımına dikkat edilmelidir. Ayrıca tohumlarının uterusu uyarıcı etkisi sebebiyle hamilelik süresince kullanımı önerilmemektedir. Diğer advers etkileri arasında, diyare, gaz, gibi gastrointestinal

sistem şikayetleri ve alerjik reaksiyonlar yer almaktadır (50).

### **Ginseng (*Panax sp.*)**

Kökü şekil olarak insana benzeyen ginseng Çin, Japonya ve Kore'de doğal olarak yetişmekte ve geleneksel olarak diyabet, kalp hastalıkları ve yorgunluk gibi çeşitli durumlarda kullanılmaktadır (35, 67). Ülkemizde ise doğal olarak yetişmemektedir (35). Ginsengin ticari olarak satılan 11 türü mevcut olmakla birlikte Kore (*Panax ginseng*) ve Amerikan ginsengi (*Panax quinquefolius*) en çok kullanılan türlerdir (67). Ginsengin biyoaktif bileşenleri ginsenosidler ya da panakozitler olarak bilinen triterpen  $\beta$ -glukozitleridir. Günümüzde 150'den fazla ginsenosid tanımlanmıştır. Ginseng ekstrelere ya da tozunun kan glukozu üzerine etkisi hayvan modellerinde ya da sağlıklı insanlarda gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında, ginsengin tek doz verilmesinin oral glukoz tolerans testi sırasında kan şekerini düşürmede etkili olduğu saptanmıştır (67). Ginsengin düzenli kullanımına yönelik randomize kontrollü klinik çalışmalar ise yeni yeni artmaktadır. Ginseng kullanımının glisemik parametreler üzerine olan etkisinin araştırıldığı bir meta-analizde farklı ginseng türleri (Kore ginsengi, Amerikan ginsengi) ve ürünleri (hidrolize ginseng ekstresi, sirke ekstresi (ginsam), fermente kırmızı ginseng) içeren 8 çalışma değerlendirilmiştir. Müdahale süresinin 4 ila 20 hafta arasında değiştiği bu çalışmalarda 1-13.5 g arası değişen dozlar kullanılmıştır. Meta-analiz sonucunda, ginseng kullananlarda kontrol grubuna göre HbA1c seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı, açlık kan glukozu, postprandiyal insulin, HOMA-IR düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Buna karşın, oral antidiyabetik ya da insulin tedavisi alan bireylerde, açlık glukozunun düşürülmesinde etkili bulunmamıştır (67). Meta-analizde dahil edilen çalışmaların kullanılan ürün açısından heterojen olması, etkinliğin daha iyi değerlendirilmesine yardımcı olacak yeni çalışmaların ve meta-analizlerin ihtiyacını

ortaya koymaktadır.

Ginsengin monoamin oksidaz inhibitörleri ile birlikte alındığında mani benzeri semptomlara neden olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, varfarin ile birlikte alındığında ilacın etkisinin azalmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, bu ilaçları kullanan bireyler tarafından kullanılmamalıdır (35).

### **Zencefil (*Zingiber officinale Roscoe*)**

Güneydoğu Asya'da doğal olarak yetişen zencefilin rizomları, kendine özgü kokusu ve taşıt tutmasına bağlı bulantı ve kusmaya karşı olan etkisiyle popüler olan bir bitkidir. Taze zencefilin keskin tadından sorumlu olan bileşik grubu gingerollerdir. Gingeroller dışında bileşimindeki biyoaktif bileşenler arasında zingiberen ve şogaoller yer almaktadır (68). Yapılan prelinik çalışmalarda, zencefilin  $\alpha$ -amilaz,  $\alpha$ -glukosidaz enzim inhibisyonunu, GLUT-4 translokasyonunu ve insulin duyarlılığını artırmada etkili olduğu bildirilmiştir (69). Mevcut klinik çalışmalar henüz sınırlı ve metodolojik açıdan çok iyi olmamakla birlikte prelinik bulguları destekliyor gibi görünmektedir. Tip 2 diyabetik 64 hasta ile yürütülen randomize, çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 2 ay süreyle, 2g/gün zencefil tüketiminin plaseboya göre insulin duyarlılığının artması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyleri üzerine ise etki görülmemiştir (70). Diyabetik bireylerin dahil edildiği ( $n=88$ ) bir başka çalışmada ise 8 hafta süreyle 3 g/gün zencefil tüketenlerde açlık kan glukozunun %10.5 oranında azaldığı; buna karşın plasebo alanlarda %21 oranında arttığı belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). Aynı çalışmada, zencefil tüketen grupta HbA1c düzeylerinin plasebo grubuna göre anlamlı olarak azaldığı da saptanmıştır ( $p<0.05$ ) (71). Arablou ve arkadaşları da, diyabetik bireylerde günlük 1600 mg zencefil kullanımının 12 hafta sonunda glisemik parametreler üzerine olumlu etkisinin olduğunu saptamışlardır (72). Zencefil kullanımının advers etkilerine ilişkin kayıtlar arasında duyarlı hastalarda gelişen parmak ucu kontakt dermatiti yer

almaktadır. Safra taşı olan kişiler, antikoagulan ilaç kullanan veya kan pıhtılaşma sorunu olan bireylerde, hekim gözetiminde kullanılmalıdır. Altı gramdan fazla zencefilin, midede irritasyona sebep olabileceği bildirilmiştir (35).

### **Zerdeçal (*Curcuma longa* L.)**

Zerdeçal, Güney Asya'da doğal yayılış gösteren, zencefil ile aynı familyada (Zingiberaceae) yer alan bir bitkidir. Zerdeçalın da zencefil gibi rizomları kullanılmaktadır. Rizomlardaki diyabetle ilişkilendirilen biyoaktif madde grubu kurkuminoitlerdir. Kurkumin, demetoksikurkumin, monometoksikurkumin ve bisdemetoksikurkumin gibi bileşiklerin karışımı olan kurkuminoitler; rizomlarda %3-5 oranında bulunmaktadır (50). Diyabet geliştirilmiş çeşitli hayvan modellerde kurkuminin farklı dozlarda verilmesinin diyabet ve diyabetle ilişkili komplikasyonlar üzerine olumlu etki gösterdiği belirlenmiştir (73-75). Kurkuminoitlerin diyabet üzerine etkisinin araştırıldığı randomize kontrollü klinik bir çalışmada (n=100), 3 ay süreyle 300 mg kurkuminoit kullanımının açlık kan glukozu, HbA1c ve insülin direncini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (p<0.05) (76). Tip 2 diyabet hastalarında kurkuminoitlerin izole olarak verilmesi yerine zerdeçalın kendisinin diyetle eklenmesinin olumlu etkileri olup olmayacağı ve eklenecek miktar konusunda ise henüz klinik veri bulunmamaktadır.

Zerdeçal kullanımının genel olarak güvenli olduğu kabul edilmektedir. Nadiren hafif sindirim sistemi şikayetleri ve kontakt dermatit gözlemlendiği bildirilmiştir. Zencefil gibi antikoagulanların etkisini arttıracığından hekim kontrolünde kullanımı önerilmektedir (50).

### **Isırgan Otu (*Urtica dioica* L.)**

Ülkemizin hemen her yerinde yaygın olarak yetişen ısırgan otu, halk arasında da çeşitli hastalıklara karşı yaygın olarak kullanılan bir bitkidir (35). Son yıllarda medyanın da etkisiyle kanser hastaları arasında popüler olan bitkinin hem toprak üstü hem de toprak

altı kısımlarının etnobotanik çalışmalarda diyabete karşı da yoğun olarak kullanıldığı saptanmıştır (77). Halk arasındaki bu yaygın kullanıma karşın, ısırgan otunun antidiyabetik aktivitesinin araştırıldığı klinik çalışmalar çok sınırlıdır (78, 79). Kianbakht ve arkadaşlarının yürüttükleri tek kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, tip 2 diyabetli bireylere standart tedaviye ek olarak günde 3 kez 500 mg ısırgan otu yaprağının etanolik ekstresi (n=46) ya da plasebo (n=46) verilmiştir. Toplam 12 hafta süren çalışmanın sonunda, açlık kan glukozu, postprandiyal glukoz ve HbA1c seviyelerinde plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar olduğu belirlenmiştir. Müdahale grubunda başlangıçta %9.7 olan HbA1c ortalamasının çalışmanın sonunda %8.2'ye düştüğü belirtilmiştir. Kontrol grubunda ise başlangıç (%10.5) ile çalışmanın sonundaki (%10.4) HbA1c ortalamalarının benzer olduğu bulunmuştur (78). Nazami ve arkadaşlarının çalışmasında ise 45 tip 2 diyabetli bireye 8 hafta süreyle ısırgan otunun hidroalkolik ekstresinin 100 mg/kg dozda verilmesinin insülin direncine anlamlı bir değişiklik yaratmadığı bulunmuştur (79). Çalışmalarda ısırgan otu alan gruplarda advers reaksiyon görülmediği bildirilmekle birlikte; monograflarda ısırgan otunun bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal sistem şikayetlerine ve alerjik reaksiyonlara neden olabileceği bildirilmiştir (35, 80).

Isırgan otunun diyabet ile ilişkisine ilişkin çalışmaların sayıca çok az olması ve çalışmaların metodolojik kalitelerinin çok iyi olmaması, bu konuda yapılacak iyi planlanmış klinik çalışma ihtiyacını ortaya koymaktadır. Ayrıca dikkate değer bir nokta olarak, çalışmalarda kullanılan ekstratlar halkın kullandığı hazırlama yönteminden farklıdır. Bu nedenle, çalışmalarda kullanılan ekstreden sağlanan biyoaktif bileşenlerin, besini tüketirken ya da çayını içerken alınması olası olmayabilir. Bu nedenle bitkilerin etkinliklerine ilişkin çalışmaları değerlendirirken bitkinin kullanıldığı formun da göz önüne alınarak değerlendirilme yapılması ya da öneri verilmesi önemlidir.

### Karadut (*Morus nigra* L.)

Morus cinsi bitkilerden elde edilen bir meyve olan dutun, uzun yıllardır ülkemizde 3 farklı türünün kültüri yapılmaktadır. Dut kültürünün %95'ini beyaz dut (*Morus alba*), %3'ünü kırmızı dut (*Morus rubra*), %2'sini ise karadut (*Morus nigra*) oluşturur (81). Ülkemizde yapılan etnobotanik çalışmalara bakıldığında her üç türün de geleneksel olarak diyabete karşı kullanıldığı belirlenmiştir (77). Ancak en çok kullanılan tür karaduttur. En çok tercih edilen yöntem ise yapraklarından hazırlanan çaydır (yaprak infüzyonu/dekoksasyonu). Yaprakları dışında meyvesinin de diyabete karşı kullanımını kayıtlıdır (77). Konuya ilişkin yapılan çalışmalara bakıldığında ise, klinik çalışmalara son birkaç yılda başlandığı görülmektedir. Józefczuk ve arkadaşlarının çalışmasında, karadut yaprak ekstresi eklenmiş süt ve kahvaltılık gevrekten oluşan kahvaltı öğünü sonrası nişasta sindiriminin ve emiliminin azaldığı saptanmıştır (82). Lown ve arkadaşlarının standardize yaprak ekstresi ile yaptıkları bir çalışmada, 50 gram maltodekstrin ile beraber tüketilen farklı dozlardaki karadut ekstralarının normoglisemik bireylerde, post prandiyal kan glukoz yanıtını azalttığı saptanmıştır (83). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında ise karadut yapraklarının su ekstresinin 4 hafta süreyle, 5 g/gün tüketiminin postprandiyal glisemik kontrole yardımcı olduğu belirlenmiştir (84). Karadut yapraklarındaki temel etken madde grubu flavonoidler olup, ekstrallerdeki standardizasyon genellikle 1-deoksinojirimisin üzerinden yapılmaktadır. Bitkinin bilinen bir advers ya da toksik etkisi bulunmamaktadır (35).

### Kuşburnu (*Rosa canina* L.)

Ülkemizde yaygın olarak yetişen kuşburnu Rosaceae (Gülgiller) familyasına ait bir bitkidir (35). Taze kuşburnu meyvesinin önemli miktarda C vitamini içerdiği bilinmektedir (85). Halk arasında meyveleri; çayı yapılarak, marmelatı hazırlanarak ya da doğrudan çiğ olarak tüketilerek diyabet tedavisinde kullanılmaktadır (77). Meyvenin

yanı sıra bitkinin kök ve yaprak kısımlarının kaynatılmasıyla hazırlanan çayının (dekoksiyon) da diyabet için kullanıldığı kayıtlıdır (77). Ülkemizde geleneksel olarak diyabet tedavisinde yoğun kullanımı olan bu bitkinin glisemik parametrelerdeki değişimini inceleyen sadece bir klinik çalışmaya ulaşılmıştır. Toplam 31 obez birey ile yürütülen bu çalışmada, kuşburnu meyvelerinin tozunu (40 g/gün) içeren bir meyve suyu, kontrol içeceği ile karşılaştırılmıştır. Altı hafta süreyle içeceklerin tüketiminin ardından, kuşburnu içeren meyve suyunu tüketen grupta sistolik kan basıncının ve LDL kolesterol düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı, ancak açlık glukozu ve açlık insülin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı belirlenmiştir (86). Konuyla ilişkili olarak, diyabetik bireylerin dahil edildiği klinik bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Kuşburnu meyvesinin tüketimine ilişkin bilinen bir advers etki ya da ilaç etkileşimi bulunmamaktadır (35).

### Sonuç

Bitkilerin birçok hastalıkta olduğu gibi diyabet tedavisinde de elbette önemli rolü ve etkisi vardır. Günümüzde çok sık kullanılan bir oral antidiyabetik olan metforminin de kökeni bir bitkiye (*Galega officinalis*) dayanmaktadır (87). Ancak bu bitkide bulunan guanidinler etkili olduğu kadar toksik de olduğu için doğrudan tedavide kullanılamamıştır. Klinik kullanım için bu bileşikten yola çıkarak etkili ancak toksik olmayan yeni biguanidinler sentezlenmiştir. Bu örnek aslında bitkilerle ilişkili durumu oldukça güzel açıklamaktadır. Bitkiler yararlı olabilir ancak aynı zamanda son derece zararlı da olabilir.

Bu makalede bahsedilen bitkilerin bir kısmı ilerleyen zamanlarda diyetin bir bileşeni olarak ya da bir ilaç molekülü olarak diyabetin tedavisinde rol alabilir. Ancak şu andaki veriler bu bitkilerin hiçbirini önermek için yeterli düzeyde değildir. İncelenen bitkilere ait klinik çalışmaların sayıları henüz çok azdır. Yapılan çalışmaların yakın dönemde yapılmış olması ve alana yönelik bilim-

sel ilginin artıyor olması ise sevindiricidir. İyi planlanmış randomize kontrollü klinik çalışmalarla ilerleyen süreçte etkinliğin yan sıra doz, kullanım şekli, advers etkiler ve uzun süreli kullanıma ilişkin veriler de geldiğinde durum netlik kazanacaktır.

## KAYNAKLAR

- Schulz V, Hänsel R, Blumenthal M, Tyler VE. Rational phytotherapy: A reference guide for physicians and pharmacists: Springer Science & Business Media; 2013.
- Sewell RD, Rafeaian-Kopaei M. The history and ups and downs of herbal medicines usage. *Journal of Herbmed Pharmacology*. 2014;3(1):1-3.
- Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacognosy Reviews*. 2012;6(11):1-5.
- Tulunay M, Aypak C, Yikilkan H, Gorpelioglu S. Herbal medicine use among patients with chronic diseases. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*. 2015;4(3):217-20.
- Metcalfe A, Williams J, McChesney J, Patten SB, Jetté N. Use of complementary and alternative medicine by those with a chronic disease and the general population - results of a national population based survey. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2010;10(1):58.
- Hasan SS, Ahmed SI, Bukhari NI, Loon WC. Use of complementary and alternative medicine among patients with chronic diseases at outpatient clinics. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2009;15(3):152-7.
- Peltzer K, Nguyen Huu T, Bach Ngoc N, Pengpid S. The use of herbal remedies and supplementary products among chronic disease patients in Vietnam. *Studies on Ethno-Medicine*. 2017;11(2):137-45.
- Yeh GY, Eisenberg DM, Davis RB, Phillips RS. Use of complementary and alternative medicine among persons with diabetes mellitus: results of a national survey. *American Journal of Public Health*. 2002;92(10):1648-52.
- Al-Rowais NA. Herbal medicine in the treatment of diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*. 2002;23(11):1327-31.
- Handley MA, Quan J, Chao MT, Ratanawongsa N, Sarkar U, Emmons-Bell S, et al. Use of complementary health approaches among diverse primary care patients with type 2 diabetes and association with cardiometabolic outcomes: from the sf bay collaborative research network (SF Bay CRN). *Journal of the American Board of Family Medicine*. 2017;30(5):624-31.
- Hashempur MH, Heydari M, Mosavat SH, Heydari ST, Shams M. Complementary and alternative medicine use in Iranian patients with diabetes mellitus. *Journal of Integrative Medicine*. 2015;13(5):319-25.
- Ceylan S, Azal O, Taslipinar A, Turker T, Acikel CH, Gulec M. Complementary and alternative medicine use among Turkish diabetes patients. *Complementary Therapies in Medicine*. 2009;17(2):78-83.
- Kucukguclu O, Kizilci S, Mert H, Ugru O, Besen DB, Unsal E. Complementary and alternative medicine use among people with diabetes in Turkey. *Western Journal of Nursing Research*. 2012;34(7):902-16.
- Ilhan M, Demir B, Yuksel S, Catakli SA, Yildiz RS, Karaman O, et al. The use of complementary medicine in patients with diabetes. *Northern Clinics of Istanbul*. 2016;3(1):34-8.
- Haliloglu B, Isguven P, Yildiz M, Arslanoglu I, Erguven M. Complementary and alternative medicine in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2011;3(3):139-43.
- Rao PV, Gan SH. Cinnamon: A Multifaceted Medicinal Plant. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014;2014:12.
- Kawatra P, Rajagopalan R. Cinnamon: Mystic powers of a minute ingredient. *Pharmacognosy Research*. 2015;7(Suppl 1):S1-6.
- Gruenwald J, Freder J, Armbruster N. Cinnamon and health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2010;50(9):822-34.
- Kannappan S, Jayaraman T, Rajasekar P, Ravichandran MK, Anuradha CV. Cinnamon bark extract improves glucose metabolism and lipid profile in the fructose-fed rat. *Singapore Medical Journal*. 2006;47(10):858-63.
- Kim SH, Hyun SH, Choung SY. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006;104(1-2):119-23.
- Subash Babu P, Prabuseenivasan S, Ignacimuthu S. Cinnamaldehyde-a potential antidiabetic agent. *Phytomedicine:International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. 2007;14(1):15-22.
- Qin B, Nagasaki M, Ren M, Bajotto G, Oshida Y, Sato Y. Cinnamon extract prevents the insulin resistance induced by a high-fructose diet. *Hormone and Metabolic Research*. 2004;36(2):119-25.
- Ulbricht C, Seamon E, Windsor RC, Armbruster N, Bryan JK, Costa D, et al. An evidence-based systematic review of cinnamon (*Cinnamomum spp.*) by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of Dietary Supplements*. 2011;8(4):378-454.
- Akilen R, Tsiami A, Devendra D, Robinson N. Glycated haemoglobin and blood pressure-lowering effect of cinnamon in multi-ethnic type 2 diabetic



- patients in the UK: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Diabetic medicine* : A Journal of the British Diabetic Association. 2010;27(10):1159-67.
25. Blevins SM, Leyva MJ, Brown J, Wright J, Scofield RH, Aston CE. Effect of cinnamon on glucose and lipid levels in non insulin-dependent type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2236-7.
  26. Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, et al. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA1c, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *European Journal of Clinical Investigation*. 2006;36(5):340-4.
  27. Leach MJ, Kumar S. Cinnamon for diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(9):Cd007170.
  28. Costello RB, Dwyer JT, Saldanha L, Bailey RL, Merkel J, Wambogo E. Do cinnamon supplements have a role in glycemic control in type 2 diabetes? A narrative review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2016;116(11):1794-802.
  29. EFSA (European Food Safety Authority). Coumarin in flavourings and other food ingredients with flavouring properties. 2008;793:1-15.
  30. BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung). High daily intakes of cinnamon: health risk cannot be ruled out. BfR Health Assessment No 044/2006 Germany.
  31. Blahová J, Svobodová Z. Assessment of coumarin levels in ground cinnamon available in the Czech retail market. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:263851.
  32. BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung). FAQ on coumarin in cinnamon and other foods. 2012.
  33. Ranasinghe P, Jayawardana R, Galappaththy P, Constantine GR, de Vas Gunawardana N, Katulanda P. Efficacy and safety of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) as a pharmaceutical agent in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(12):1480-92.
  34. Ranasinghe P, Galappaththy P, Constantine GR, Jayawardana R, Weeratunga HD, Premakumara S, et al. *Cinnamomum zeylanicum* (Ceylon cinnamon) as a potential pharmaceutical agent for type-2 diabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18:446.
  35. Demirezer Ö, Ersöz T, Saraçoğlu İ, Şener B. Tedavide Kullanılan Bitkiler "FFD Monografileri". *NM Medikal, Nobel Tıp Kitabevi*. 2011.
  36. Akram Khan M, Afzal M. Chemical composition of *Nigella sativa* Linn: Part 2 Recent advances. *Inflammopharmacology*. 2016;24(2-3):67-79.
  37. Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2013;3(5):337-52.
  38. Kanter M, Meral I, Yener Z, Ozbek H, Demir H. Partial regeneration/proliferation of the beta-cells in the islets of Langerhans by *Nigella sativa* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2003;201(4):213-9.
  39. Abdelmeguid NE, Fakhoury R, Kamal SM, Al Wafai RJ. Effects of *Nigella sativa* and thymoquinone on biochemical and subcellular changes in pancreatic beta-cells of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of diabetes*. 2010;2(4):256-66.
  40. Meddah B, Ducroc R, El Abbes Faouzi M, Eto B, Mahraoui L, Benhaddou-Andaloussi A, et al. *Nigella sativa* inhibits intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2009;121(3):419-24.
  41. Benhaddou-Andaloussi A, Martineau L, Vuong T, Meddah B, Madiraju P, Settaf A, et al. The in vivo antidiabetic activity of *Nigella sativa* is mediated through activation of the AMPK pathway and increased muscle *glut4* content. *Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine*:2011:538671.
  42. Razavi BM, Hosseinzadeh H. A review of the effects of *Nigella sativa* L. and its constituent, thymoquinone, in metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014;37(11):1031-40.
  43. Kaatabi H, Bamosa AO, Badar A, Al-Elq A, Abou-Hozzaifa B, Lebda F, et al. *Nigella sativa* improves glycemic control and ameliorates oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: placebo controlled participant blinded clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(2):e0113486.
  44. Bamosa AO, Kaatabi H, Lebda FM, Elq AM, Al-Sultanb A. Effect of *Nigella sativa* seeds on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2010;54(4):344-54.
  45. Steinmann A, Schatzle M, Agathos M, Breit R. Allergic contact dermatitis from black cumin (*Nigella sativa*) oil after topical use. *Contact Dermatitis*. 1997;36(5):268-9.
  46. Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke WH. Allergic contact dermatitis from black cumin (*Nigella sativa*) oil-containing ointment. *Contact dermatitis*. 2002;46(3):188.
  47. Arslan E, Sayin S, Demirbas S, Cakar M, Somak NG, Yesilkaya S, et al. A case study report of acute renal failure associated with *Nigella sativa* in a diabetic patient. *Journal of Integrative Medicine*. 2013;11(1):64-6.
  48. Bamosa A. *Nigella sativa* is a safe herbal product. *Journal of Integrative Medicine*. 2014;12(1):66.
  49. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Contamination and adulteration of herbal medicinal products (HMPs): an overview of systematic reviews. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;69(3):295-307.

50. Demirezer Ö, Ersöz T, Saraçoğlu İ, Şener B, Koroğlu A, Yalçın F. FFD Monografları Bitkiler ve Etkileri. Akademisyen Kitabevi. 2017.
51. Jia S, Shen M, Zhang F, Xie J. Recent advances in *Momordica charantia*: functional components and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(12).
52. Chaturvedi P. Antidiabetic potentials of *Momordica charantia*: multiple mechanisms behind the effects. *Journal of Medicinal Food*. 2012;15(2):101-7.
53. Nkambo W, Anyama NG, Onegi B. In vivo hypoglycemic effect of methanolic fruit extract of *Momordica charantia* L. *African Health Sciences*. 2013;13(4):933-9.
54. Singh N, Gupta M, Sirohi P, Varsha. Effects of alcoholic extract of *Momordica charantia* (Linn.) whole fruit powder on the pancreatic islets of alloxan diabetic albino rats. *Journal of Environmental Biology*. 2008;29(1):101-6.
55. Fernandes NP, Lagishetty CV, Panda VS, Naik SR. An experimental evaluation of the antidiabetic and antilipidemic properties of a standardized *Momordica charantia* fruit extract. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2007;7:29.
56. Krawinkel MB, Keding GB. Bitter gourd (*Momordica Charantia*): A dietary approach to hyperglycemia. *Nutrition Reviews*. 2006;64(7 Pt 1):331-7.
57. Joseph B, Jini D. Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2013;3(2):93-102.
58. Tongia A, Tongia SK, Dave M. Phytochemical determination and extraction of *Momordica charantia* fruit and its hypoglycemic potentiation of oral hypoglycemic drugs in diabetes mellitus (NIDDM). *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2004;48(2):241-4.
59. Dans AM, Villarruz MV, Jimeno CA, Javelosa MA, Chua J, Bautista R, et al. The effect of *Momordica charantia* capsule preparation on glycemic control in type 2 diabetes mellitus needs further studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2007;60(6):554-9.
60. Tsai CH, Chen EC, Tsay HS, Huang CJ. Wild bitter gourd improves metabolic syndrome: a preliminary dietary supplementation trial. *Nutrition Journal*. 2012;11:4.
61. Hasan I KS. Effect of *Momordica charantia* (bitter gourd) tablets in diabetes mellitus: Type 1 and Type 2. *Prime Res Med (PROM)* 2012;2(2):72-74.
62. Ooi CP, Yassin Z, Hamid TA. *Momordica charantia* for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(8):Cd007845.
63. Geil P, Shane-McWhorter L. Dietary supplements in the management of diabetes: potential risks and benefits. *Journal of the American Dietetic Association*. 108(4):S59-S65.
64. Nagulapalli Venkata KC, Swaroop A, Bagchi D, Bishayee A. A small plant with big benefits: Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* Linn.) for disease prevention and health promotion. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017;61(6).
65. Losso JN, Holliday DL, Finley JW, Martin RJ, Rood JC, Yu Y, et al. Fenugreek bread: a treatment for diabetes mellitus. *Journal of Medicinal Food*. 2009;12(5):1046-9.
66. Gong J, Fang K, Dong H, Wang D, Hu M, Lu F. Effect of fenugreek on hyperglycaemia and hyperlipidemia in diabetes and prediabetes: A meta-analysis. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016;194:260-8.
67. Gui Q-f, Xu Z-r, Xu K-y, Yang Y-m. The Efficacy of Ginseng-Related Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(6):e2584.
68. Semwal RB, Semwal DK, Combrinck S, Viljoen AM. Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from ginger. *Phytochemistry*. 2015;117:554-68.
69. Li Y, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD. Preventive and protective properties of zingiber officinale (ginger) in diabetes mellitus, diabetic complications, and associated lipid and other metabolic disorders: A brief review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;516870.
70. Mahluji S, Attari VE, Mobasser M, Payahoo L, Ostadrahimi A, Golzari SE. Effects of ginger (*Zingiber officinale*) on plasma glucose level, HbA1c and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *International journal of Food Sciences and Nutrition*. 2013;64(6):682-6.
71. Mozaffari-Khosravi H, Talei B, Jalali BA, Najrzadeh A, Mozayan MR. The effect of ginger powder supplementation on insulin resistance and glycemic indices in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2014;22(1):9-16.
72. Arablou T, Aryaeian N, Valizadeh M, Sharifi F, Hosseini A, Djalali M. The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile and some inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2014;65(4):515-20.
73. Na LX, Zhang YL, Li Y, Liu LY, Li R, Kong T, et al. Curcumin improves insulin resistance in skeletal muscle of rats. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 21(7):526-33.
74. Wu W, Geng H, Liu Z, Li H, Zhu Z. Effect of curcumin on rats/mice with diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2014;34(4):419-29.
75. Gutierrez VO, Pinheiro CM, Assis RP, Vendramini RC, Pepato MT, Brunetti IL. Curcumin-supple-

- mented yoghurt improves physiological and biochemical markers of experimental diabetes. *The British Journal of Nutrition*. 2012;108(3):440-8.
76. Na LX, Li Y, Pan HZ, Zhou XL, Sun DJ, Meng M, et al. Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: a double-blind, placebo-controlled trial. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2013;57(9):1569-77.
77. Artınluk ZC, Ezer N. Halk Arasında Diyabete Karşı Kullanılan Bitkiler(Türkiye)-II. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. 2012;2:179-208.
78. Kianbakht S, Khalighi-Sigaroodi F, Dabaghian FH. Improved glycemic control in patients with advanced type 2 diabetes mellitus taking *Urtica dioica* leaf extract: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Clinical Laboratory*. 2013;59(9-10):1071-6.
79. Namazi N, Tarighat A, Bahrami A. The effect of hydro alcoholic nettle (*Urtica dioica*) extract on oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial. *Pakistan journal of biological sciences: Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2012;15(2):98-102.
80. European Medicines Agency. EMEA/HMPC/170261/2006, Community Herbal Monograph on *Urtica dioica* L. and *Urtica urens* L., Herba 2008.
81. Ercisli S, Orhan E. Chemical composition of white (*Morus alba*), red (*Morus rubra*) and black (*Morus nigra*) mulberry fruits. *Food Chemistry*. 2007;103(4):1380-4.
82. Jozefczuk J, Malikowska K, Glapa A, Stawinska-Witoszynska B, Nowak JK, Bajerska J, et al. Mulberry leaf extract decreases digestion and absorption of starch in healthy subjects-A randomized, placebo-controlled, crossover study. *Advances in Medical Sciences*. 2017;62(2):302-6.
83. Lown M, Fuller R, Lightowler H, Fraser A, Gallagher A, Stuart B, et al. Mulberry-extract improves glucose tolerance and decreases insulin concentrations in normoglycaemic adults: Results of a randomised double-blind placebo-controlled study. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172239.
84. Kim JY, Ok HM, Kim J, Park SW, Kwon SW, Kwon O. Mulberry leaf extract improves postprandial glucose response in prediabetic subjects: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Medicinal Food*. 2015;18(3):306-13.
85. Cunja V, Mikulic-Petkovsek M, Zupan A, Stampar F, Schmitzer V. Frost decreases content of sugars, ascorbic acid and some quercetin glycosides but stimulates selected carotenes in *Rosa canina* hips. *Journal of Plant Physiology*. 2015;178:55-63.
86. Andersson U, Berger K, Hogberg A, Landin-Olsson M, Holm C. Effects of rose hip intake on risk markers of type 2 diabetes and cardiovascular disease: a randomized, double-blind, cross-over investigation in obese persons. *European Journal of Clinical Nutrition* 2012;66(5):585-90.
87. Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Practical Diabetes International*. 2004;21(3):115-7.



## MAKRONUTRIENTLERİN ÖNEMİ

Doç. Dr. Faruk KUTLUTÜRK  
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Tokat

Besin maddeleri, makronutrientler (proteinler, yağ ve karbonhidrat), mineraller, vitaminler ve su olarak sınıflandırılır. İnsan vücudunun yaklaşık %50-60'ı su, %15-25'i yağ, %18-20'si protein, %4-5'i mineral/vitaminler ve %1'i karbonhidrattan oluşur. Besin maddelerinin, enerji sağlaması (sadece makronutrientler), yapı taşı oluşturması (proteinler ve kalsiyum gibi maddeler..), metabolik olayların yönetimi ve denetimi gibi görevleri vardır.

Diyabet yönetiminde tıbbi beslenme tedavisi tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Tıbbi beslenme tedavisinde amaç, optimal glukoz seviyesinin sağlanması, kan basıncı ve lipid profilinin istenilen değerlere ulaştırılması ve devamının sağlanmasıyla sonuçta kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılmasıdır (1, 2). Yaşam tarzı modifikasyonu ve beslenme tedavisindeki değişikliklerle nihayetinde kronik komplikasyonların önlenmesi amaçlanır. Geleneksel beslenme alışkanlıklarımız özellikle sebze, meyve, tahıllardan oluşurken, kentsel yaşamla birlikte bu alışkanlıklarımız değişmekte ve bu değişiklik, obezite diyabet, kardiyovasküler hastalıkları olumsuz sağlık durumlarına yatkınlık sağlamaktadır.

Diyabetli hastalarda optimal glisemik kontrol ve kardiyovasküler risklerin azaltılması için makronutrientlerin miktarı ve kalitesi ne olması gerektiği, makronutrientlerin toplam kalori alımındaki oranları nasıl olması gerektiği konularında birçok farklı çalışma yapılmıştır. Farklı makronutrient oranlarının değerlendirildiği bu çalışmalar, takip süreleri, değerlendirme kriterleri ve hedeflerdeki farklılıklar olması ortak bir sonuç çıkarmayı güçleştirmektedir. Metodolojilerin farklı olması nedeniyle, diyetteki alımları, kilo kay-

bına etkileri, lipid kompozisyonuna etkileri değerlendirildiğinde ortak bir yorum çıkarmak kolay zordur.

Sağlıklı yaşam için beslenme konusundaki tartışmalar besinlerin içeriklerinin neler olması ve hangi oranda olması konusunda üzerinde yoğunlaşmaktadır. Geleneksel makronutrientlerin total kalori alımındaki oranları, karbonhidrat için %55-60, yağ için %30 ve protein için %10-20'dir. Diyabetli kişilerde karbonhidrat oranı aynı mı olması önerileri yanında daha baskın olarak bu oranının %45 civarında olması gerektiği yönünde görüşler bulunmaktadır. Glisemik dalgalanmada karbonhidratların etkisi büyüktür, ancak protein ve yağında önemli rolü vardır. Diyabetli hastaların tümü için standart bir oranlama yerine kişisel faktörlerde dikkate alınmalıdır.

### KARBONHİDRAT

Doğada en fazla miktarda bulunan ve enerji veren makro besin maddeleridir. Vücuttaki temel enerjini kaynağıdır ve diyetteki enerjinin yarısı karbonhidratlardan gelmektedir. Karbonhidratların kelime anlamı yapısında su bulunan karbon anlamına gelir. Karbon hidrojen ve oksijen atomlarından oluşmuş organik bileşiklerdir. Temel kaynağı bitkilere; elma, patates, buğday, şeker pancarı, şeker kamışı gibi gıdalar karbonhidratça zengindir. Tüm doku ve organlar enerji için glukozu kullanabilirler.

Beyin günde ortalama 130 gr karbonhidrat tüketir ve günde ortalama 260 gr karbonhidrat alımı önerilmektedir. Bitkiler nişasta ve selüloz şeklinde karbonhidratı depolarlar. Karbonhidratlar vücudumuzda; monosakaritler (glukoz, fruktoz ve galaktoz), disakaritler (sükroz, maltoz, laktoz) ve polisak-

karitler (nişasta, lif, glikojen) olarak 3 farklı şekilde bulunurlar. Nişasta, yüzlerce glukozun bir araya gelmesiyle oluşan en yaygın polisakkarittir ve tahıllarda sebzelerde ham meyvelerde bulunur. Liflerdeki glukoz birimleri arasındaki bağlantı nişastadan farklıdır ve bunları kıracak enzim insanlarda yoktur. Lifler bu nedenle sindirilemez ve bağırsaklar tarafından emilmeden atılır. Geviş getiren hayvanlar, liflerdeki bağı kırabilmektedir ve enerji kaynağı olarak kullanabilmektedirler. Lifler sadece bitkisel kaynaklı gıdalarda bulunurlar, lifli gıda kaynakları işlenmemiş, tüm tahıllar, sebzeler ve tohumları kapsamaktadır. Glikojenin yapısı da nişastadan farklıdır. Glikojeni dışarıdan alamayız sığır eti ve diğer hayvansal ürünlerde glikojen olsa da biz tüketene kadar yıkıma uğramaktadır. Glikojen depomuz kısıtlıdır ve glukozu devamlı almamız gerekmektedir. Obezite epidemisinden fazla karbonhidrat tüketimi sorumlu tutulmakta ve düşük karbonhidratlı diyetler popüler bir duruma gelmektedir (3). Bu diyetler, karbonhidratların kısıtlanması veya azaltılması esasına dayanır. Düşük karbonhidratlı diyetle tokluk hissinde artış ile birlikte iştahta azalma olur ve yiyecek tüketimi azalır. Karbonhidrat alımı azalırken, yağ ve protein alımı orta derecede artar (4-6). Genellikle çok düşük karbonhidrat diyetinin 21-70 mg/gün, orta-düşük derece karbonhidrat diyetinde total kolarininin %30-40'ı, orta derecede bir karbonhidrat diyetinde %40-65, yüksek karbonhidrat diyetinde %65 üstü kastedilmektedir. Düşük karbonhidrat diyetleri glisemik kontrol ve insülin duyarlılığını, lipid anormalliklerini olumlu etkilemekte, ancak HDL'de bir artışa neden olmamaktadır. Düşük karbonhidratlı diyetle serbest gıdalar: tavuk, balık, et, yumurta, düşük nişasta sebzeleri, yağlar, tereyağı iken, tahıllar, ekmek, pirinç, patates, makarna, şekerleme, hamur işi, kurabiye, ise bu diyetle tüketilmeyecek gıdalar arasındadır. Kilo kaybına etkisinin diğer diyetlere üstünlüğü gösterilememiştir. Yüksek ve düşük glisemik indeksli gıda tüketimleri karşılaştırıldığında, glisemik kontrol ve kardiyovasküler risk faktörlerine etkilerinin farklı oldu-

ğunu bildiren çalışmalar vardır (7-11). Çalışmaların neredeyse tamamında diyetle fiber eklenmesinin (4-19 gr) glisemik kontrol ve kardiyovasküler hastalık risklerini azalttığı gösterilmiştir. Orta derecede bir karbonhidrat diyetinin yüksek karbonhidrat diyetine göre lipid profilinde ve HbA1c düzelmesini daha iyi sağladığı bildirilmiştir.

Kodama ve ark.(7), diyetteki farklı karbonhidrat ve yağ oranlarının, Tip 2 DM'li hastalarda metabolik profili nasıl etkilediğini inceledikleri çalışmada, toplam kalori aynı olsada, yağ içeriği azaltılıp karbonhidrat oranı artırıldığı zaman, postprandiyal glukoz ve insülin seviyelerinin yükseldiği, fazla karbonhidratın insülin direnci ve TG düzeylerini olumsuz etkilediğini bildirmiştir. Westman ve ark. (8), Tip 2 DM'li hastalarda, glisemik kontrol üzerine düşük karbonhidratlı diyet ile düşük glisemik indeksli diyetin etkilerini karşılaştırmışlar. Bu çalışmada düşük glisemik indeksli gruba göre düşük karbonhidratlı ketojenik diyet grubunda, kilo kaybının daha fazla, glisemik kontrolün daha iyi ve lipid profilindeki düzelmenin daha belirgin olduğu gösterilmiştir.

Dyson P ve ark. (9), Tip 2 DM'de düşük karbonhidratlı diyetin kilo kaybı, glisemik kontrol ve kardiyovasküler risklerinin azaltılmasında etkili olduğunu, ancak diğer diyetlere üstünlüğü olmadığını bildirmiştir. Snorgaardo ve ark. (10), Tip 2 DM de karbonhidrat azaltıcı diyetler ile ilgili meta-analizlerinde, karbonhidrat kısıtlamasının kısa dönemde Tip 2 DM kontrolünde daha etkili olduğunu, ancak uzun dönemde düşük karbonhidratlı ve yüksek karbonhidratlı diyetlerin glukoz düşürücü etkisinin benzer olduğunu bildirmiştir. Muhtemelen adaptif mekanizmalar devreye girmektedir. İzokalorik düşük ve yüksek karbonhidratlı diyetlerin vücut ağırlığı ve LDL üzerine etkisi de benzer bulunmuştur.

Tüm diyabetlilerin rafine karbonhidratların yerini lifli gıdaların alması için teşvik edilmesi ve tahıllar, baklagiller, sebzeler ve meyveler tüketilmesi önerilmektedir. Yemek öğünleri veya karbonhidrat tüketimi değişik olan hastalar için karbonhidrat alımıyla

insülin gereksinimleri arasındaki karmaşık ilişkiyi anlamalarına yardımcı olmak için düzenli eğitimler yapılması gerekmektedir. Beslenme planlamasında karbonhidrat sayımı yaklaşımıyla ilgili eğitim, insülin dozunu yemek öğününe etkili bir şekilde modifiye etmek ve glisemik kontrolü geliştirmek için yardımcı olmaktadır. Her zamankinden daha fazla protein ve yağ içeren yemek yiyen bireyler, yemek sonrası glisemik dalgalanmaları telafi etmek için öğünlerde insülin doz ayarlamaları yapmaları gerekmektedir. Sabit bir günlük insülin programında olan bireyler için, yemek planlaması hem zamana hem de miktara göre nispeten sabit bir karbonhidrat tüketim modelini gerektirmektedir.

Düşük karbonhidratlı diyetlerde, yağ asitlerinin kullanılmasına bağlı oluşan ketonların organ hasarı yapabileceği, yorgunluk ve depresyona neden olabileceği, yüksek kolesterol içeren gıdaların kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği endişesi vardır.

## YAĞ

Yağlar besin maddeleri içinde en yüksek değerlerde enerji veren öğeleridir ve birçok organizma için enerji kaynağıdır. Gıdalardaki yağlar hayvansal ve bitkisel kaynaklıdır. Yağlar ağızda veya midede emilmez, yağın kimyasal sindirimi için ince bağırsakta safra ile karşılaşması ve suda çözülebilir hale gelmesi gerekmektedir. Yağ, A, D, E ve K vitaminlerinin emilimi için gereklidir. Yağ ayrıca vücudun önemli organları için bir tampon görevi görmektedir.

Yağ asitleri kimyasal yapılarına bağlı olarak doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak ikiye ayrılır. Doymuş yağ asitleri; çoğu hayvansal kökenlidir ve oda sıcaklığında katı haldedir. Diyabet ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir. Doymuş yağdan yüksek gıdalar şunlardır: Tereyağı, peynir, bisküvi, kek, hamur işleri, çikolata, yağlı etler, sosis, salam ve kümes hayvanlarının derisi. Doymamış yağ asitleri; çoğu bitkisel kökenlidir ve sıvı haldedir. Alfa linolenik asit (omega-3) ve linoleik asit (omega-6) haricinde ihtiyaç duyduğu tüm yağ asitlerini sentezleyebiliriz. Bunlar esansiyel yağ asitleri olup

diyetle sağlanmalıdır.

Pirozzo ve ark.(12), düşük yağlı diyetlerin etkilerini inceledikleri meta-analiz de randomize kontrollü 12 çalışmayı değerlendirmişler ve diğer kilo verdirici diyetlerle karşılaştırıldığında düşük yağlı diyetlerde anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna varmışlardır. Astrup ve ark.(13), 34 çalışmanın meta-analizinde düşük yağlı diyetle ortalama 3.3 kg kayıp olduğunu ve asıl sorumlunun diyetle ki yağ azaltmanın derecesi ve tedavi öncesi vücut ağırlığı olduğu bildirmiştir. Flemming ve ark.(14), düşük, orta, yüksek yağlı diyetleri karşılaştıran çalışmalarında vücut ağırlığı, lipidler ve kardiyovasküler riski değerlendirmiş ve bu diyetlerin TG, HDL, LDL önemli bir fark yaratmadığını bildirmiştir. Bu çalışmada kilo kaybının sadece kalori ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir.

Brand-Miller ve ark.(15), düşük yağ, düşük glisemik indeksli diyetlerin tokluğu artırarak kilo kaybına neden olacağını, ancak düşük yağ, yüksek karbonhidrat, yüksek glisemik indeksli diyetlerin ise postprandiyal kan şekeri ve insülin artışıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Yağ alımı azaltılması diyabetli bireylerde total ve LDL kolesterolü düşürebilir (16-18). Düşük yağlı diyetlerde tedaviye uyum sorunu olacağı ve yağda eriyen vitaminlerde eksikliğe neden olacağı endişeleri vardır.

Diyabetli bireyler için ideal yağ miktarı tartışmalıdır. Yetişkinlerde toplam kalorisinin % 20-35'i yağdan sağlanması gereken enerji miktarı olarak tanımlanmıştır. Tüketilen yağların türü, metabolik hedeflere ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine bakıldığında toplam yağ miktarından daha önemlidir. Tip 2 diyabetli hastaların dahil edildiği randomize kontrollü çalışmalar, tekli doymamış yağlardan zengin Akdeniz tarzı bir beslenmenin hem glisemik kontrolü hem de kan lipidleri üzerine olumlu etkisi olacağını göstermektedir. Herhangi bir yağ asidinin glisemik kontrol üzerine olumlu bir etkisi olduğu gösterilmemiştir ve kardiyovasküler hastalıktan primer veya sekonder koruma için omega-3 gibi yağ asitleri takviyeleri tavsiye edilmemektedir. Omega-3

yağ asitlerinin eklenmesi glisemik kontrolü düzeltmiyor ancak kardiyovasküler risk faktörlerini üzerine olumlu etkisini özellikle trigliserid düşüklüğü yaparak göstermektedir. Ancak Omega-3'ün LDL düşürücü veya HDL artırıcı bir etkisi ispatlanmış değildir.

### PROTEİN

Hücrelerde en fazla bulunan makromoleküllerdir. Tek bir peptitten büyük moleküllere kadar değişen çeşitlilikte bulunurlar. Hücrelerin nerdeyse tüm fonksiyonlarında proteinler rol almaktadır. Büyük kısmı kasta (%43), deride (%15) ve kanda (%16) bulunur. Proteinlerin kimyasal yapılarından dolayı tüm proteinler potansiyel bir enerji kaynağıdır. Protein ve aminoasitler vücutta depolanmazlar; hormonların bir kısmı, enzimler, bağışıklık sistemi öğeleri, sıvı dengesi ile ilgili görevleri vardır. Proteinleri oluşturan aminoasitlerden 8 tanesinin diyetdeki gıdalar tarafından sağlanması gerekir (lösin, izolösin, valin, treonin, metiyonin, fenilalanin, triptofan, lisin). Çocuklar arginin, histidin, sistein, glisin, tirozin, glutamin ve prolin amino asitlerinde yeterli miktarda sentez yapamazlar, bu nedenle duruma göre esansiyel aminoasitler olarak adlandırılmaktadır.

Proteinin kalitesi önemlidir; tam proteinler temel aminoasitlerin hepsini içerirler, esansiyel aminoasitler ihtiyaca uygun oranda bulunurlar ve sindirim oranları yüksektir. Tam protein örnekleri; sığır eti, balık, yumurta, kümes hayvanları, süt ürünleri soya ürünleridir. Diğer proteinler temel aminoasitlerin hepsini yeterince içermezler; tahıllar, baklagiller, çerezler yağlı tohumlar bunlara örnektir.

Böbrek yetmezliği olmayan diyabet hastalarında yüksek proteinli beslenmenin (total kalorinin %30'undan fazlası) HbA1c üzerine olumlu etkisi gösterilmese de kardiyovasküler risklerinden bir veya birkaçını düzeltilebileceği bildirilmiştir (19). Hem glisemik kontrolü hemde kardiyovasküler hastalık riskini optimize etmek ideal bir diyet protein miktarı belirlenmiş değildir.

Parker ve ark.(20), LDL kolesterol ve abdominal yağ kitlesinin yüksek proteinli diyet

uygulayan kadınlarda anlamlı olarak azaldığını ve kilo kaybı süresinde üriner albumin atılımını etkilemediğini bildirmiştir. Uzun süreli araştırmalar, yüksek proteinli diyetlerin insülin direncini azaltarak, kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını ve obezlerde Tıp 2 diyabet gelişimini geciktirebileceğini göstermektedir (21).

### Makronutrientler ve Gestasyonel Diyabet (GDM)

Gestasyonel DM'de karbonhidrat tüketimi, gebenin obez olup olmamasına, beslenme alışkanlıklarına, kan glukoz hedeflerine göre düzenlenmelidir. Gebelik esnasındaki postprandial hiperglisemi fetal makrozomiden sorumlu en önemli risk faktörüdür. Öğünlerdeki karbonhidrat içeriği postprandial hiperglisemiyi belirler. Moses ve ark. (22), düşük glisemik indeksli diyetin gestasyonel diyetlerde insülin ihtiyacını etkileyip etkilemediğini araştırdıkları çalışmada, yüksek glisemik indeksli gıdalarla beslenenlerde insüline başlama oranının daha yüksek olduğunu, düşük glisemik indeksli karbonhidratlar tercih edildiğinde insülin kullanımının %47 oranında azaldığını bildirmiştir. Walsh ve ark. (23), düşük glisemik indeksli diyetlerin orta ve geç dönem gebelikte artan insülin direncini düzelttiğini, annenin kilo alımını ve bebeğin doğum ağırlığını olumlu yönde etkilediğini bildirmiştir. Moses ve ark. (24), 884 gebeyi kapsayan 9 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde düşük karbonhidrat (%40-45) grubunda kontrol grubuna göre (% 55-60) sezeryan sıklığı ve insülin kullanımı açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Ancak düşük glisemik indeksli diyetlerde insülin kullanım oranında anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir.

Saldana ve ark. (25), gebelikte glukoz intoleransı gelişimine makronutrient tüketiminin etkisini araştırdıkları çalışmada; gebelikte artmış yağ alımının glukoz tolerans bozukluğuyla ilişki olduğunu göstermiştir.

Güncel klavuzlar, tıbbi beslenme tedavisinin bireyselleştirilmesinin önemli olduğu, beslenme planı yapılırken eğitimin, kendi kendine kan şekeri kontrolünün, tıbbi bes-

lenme tedavisinin bu konuda tecrübeli diyet uzmanları kontrolünde yapılması gerektiğini vurgulamaktadır. Hedef vücut ağırlığına ulaşılması ve devam ettirilmesi, ideal lipid ve glisemik hedeflere ulaşılması, komplikasyonların geciktirilmesi için tekli gıdalara odaklanmak yerine, sağlıklı beslenme için pratik yaklaşımlar geliştirilmelidir. Tahıllardan, sebzelerden, meyvelerden, bakliyatlardan ve sütlerden alınan karbohidrat alımı, artmış lifli gıda ve glisemik indeksi düşük gıdalar üzerinde durulmalıdır. Diyabet hastaları ve risk altındaki kişiler şekerli içeceklerden kaçınılmalı, şeker eklenmiş gıdaların tüketimi en aza indirilmelidir. Diyabetli hastaların tamamında kullanılacak standart bir beslenme programı ve bu programda sabit bir makronutrient oranları önerilmemekte, her hastaya özel bir tıbbi beslenme programının yapılması gerekliliği kabul edilmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Franz MJ, Boucher JL, Green-Pastors J, Powers MA. Evidence-based nutrition practice guidelines for diabetes and scope and standards of practice. *J Am Diet Assoc* 2008;108(1):52-58.
2. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(1):61-78.
3. Gerhard GT, Ahmann A, Meeuws K, McMurry MP, Duell PB, Connor WE. Effects of a low-fat diet compared with those of a highmonounsaturated fat diet on body weight, plasma lipids and lipoproteins, and glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2004;80:668-73.
4. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005;142:403-411.
5. Daly ME, Paisley R, Paisley R. Shortterm effects of severe dietary carbohydrate restriction advice in type 2 diabetes randomized controlled trial. *Diabet Med* 2006;23:15-20.
6. Davis NJ, Tomuta N, Schechter C. Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a lowcarbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1147-52.
7. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Sato M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(5):959-65.
8. Westman EC, Yancy WS Jr, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)*. 2008;19:5:36.
9. Dyson P. Erratum to: Low Carbohydrate Diets and Type 2 Diabetes: What is the Latest Evidence? *Diabetes Ther*. 2015;6(4):649.
10. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;23;5(1):e000354.
11. Arora SK, McFarlane SI. The case for low carbohydrate diets in diabetes management. *Nutr Metab (Lond)*. 2005;14;2:16.
12. Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, Glasziou P. Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD003640.
13. Astrup A, Grunwald GK, Melanson EL, Saris WH, Hill JO. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(12):1545-52.
14. Fleming RM. The effect of high-, moderate-, and low-fat diets on weight loss and cardiovascular disease risk factors. *Prev Cardiol*. 2002 Summer;5(3):110-8. Erratum in: *Prev Cardiol* 2002;5(4):203.
15. Brand-Miller JC, Holt SH, Pawlak DB, McMillan J. Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(1):281-5.
16. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ. A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled, 74-wk clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1588-96.
17. Gerhard GT, Ahmann A, Meeuws K, McMurry MP, Duell PB, Connor WE. Effects of a low-fat diet compared with those of a high-monounsaturated fat diet on body weight, plasma lipids and lipoproteins, and glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2004;80:668-73.
18. Wycherley TP, Noakes M, Clifton PM, Cleanthous X, Keogh JB, Brinkworth GD. A high-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:969-76.
19. Gannon MC, Nuttall FQ, Saeed A, Jordan K, Hoover H. An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 dia-

- betes. *Am J Clin Nutr* 2003;78:734-41.
20. Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(3):425-30
  21. Farnsworth E, Luscombe ND, Noakes M, Wittert G, Argyiou E, Clifton PM. Effect of a high-protein, energy-restricted diet on body composition, glycemic control, and lipid concentrations in overweight and obese hyperinsulinemic men and women. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(1):31-9.
  22. Moses RG, Barker M, Winter M, Petocz P, Brand-Miller JC. Can a low-glycemic index diet reduce the need for insulin in gestational diabetes mellitus? A randomized trial. *Diabetes Care*. 2009;32(6):996-1000.
  23. Walsh JM, McGowan CA, Mahony R, Foley ME, McAuliffe FM. Low glycaemic index diet in pregnancy to prevent macrosomia (ROLO study): randomised control trial. *BMJ*. 2012;30;345:e5605.
  24. Moses RG, Casey SA, Quinn EG, Cleary JM, Tappell LC, Milosavljevic M, Petocz P, Brand-Miller JC. Pregnancy and Glycemic Index Outcomes study: effects of low glycemic index compared with conventional dietary advice on selected pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):517-23.
  25. Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS. Effect of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):479-86.



## REMNANT KOLESTEROL DÜŞÜRÜLMELİ Mİ?

Dr. G. Gonca ÖRÜK

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Son 25 yıldaki gelişmelere rağmen kardiyovasküler hastalıklar (KVH) en önemli ölüm nedenidir. Avrupa’da tüm ölümlerin % 50’den KVH sorumludur. Tedavi tutarı ortalama 192 milyar euro/yıl olarak hesaplanmıştır. Obezite, metabolik sendrom ve Tip 2 diyabetin artışı ile birlikte bu rakamların daha da artması beklenmektedir. KVH önlemede elde bulunan mevcut tedaviler yaşam tarzı değişikliği, statinler ile low-density-lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerinin düşürülmesi, kan basıncının azaltılması, trombotik olayların önlenmesidir. Ancak alınan tüm önlemlere rağmen, KVH riski yüksek hastalarda (SCORE %5, Framingham % 20) yeni bir olay geçirme riski azalmamaktadır. Akut koroner sendrom (AKS) geçiren bireyler rekürren olaylar için risk altındadır. Bu vakaların %10’u ilk 6–12 ay içerisinde, %20–30 ise ilk 2 yıl içerisinde ortaya çıkar.

Epidemiyolojik, genetik, hayvan çalışmaları ve randomize, kontrollü klinik çalışmalar aterosklerotik kardiyovasküler (KVH) hastalık gelişiminde LDL-K’ün santral rol oynadığını göstermiştir. LDL-K düşürülmesi dislipidemi tedavisinde öncelikli hedef olmuş ve KVH’den korunmada statinler tedavi olarak tercih edilmiştir. Büyük ölçekli randomize klinik çalışmalarda statinler vasıtasıyla LDL-K düşürülmesi ile KVH’da anlamlı düşmeler saptanmıştır. Ayrıca statin tedavisinin yanısıra nonstatin ajanlar olan kolesterol emilim inhibitörü ezetimib ve PCSK9 inhibitörleri ile ilave LDL düşürücü etkiler elde edilmiştir. Ancak statin tedavisi ile LDL-K düşürülen ve hedefte olan hastalarda bile KVH gelişme riski tam olarak yok edilememiş ve rezidüel riskin bazı hastalarda devam ettiği saptanmıştır.

20. yüzyılım dördüncü çeyreğinde obezite, metabolik sendrom, ve tip 2 diyabetin (T2D) artışına paralel olarak demografi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte bir “aterojenik dislipidemi kompleks” epidemisi ortaya çıkmıştır. Bu kompleksin temel özellikleri hipertrigliseritemi (HTG), düşük HDL kolesterol düzeyleri, LDL partikül yapısında kalitatif değişiklikler, küçük-yoğun LDL (sdLDL) düzeylerinde artma, remnant lipoproteinlerin toplanması, ve postprandiyal hiperlipidemidir. Lipid/lipoprotein metabolizmasındaki temel değişiklikler trigliseriten-zengin lipoproteinlerden (TRL) kaynaklanmaktadır. Yüksek TG, düşük HDL-K ve yüksek LDL-K düzeylerinin “Scandinavian Simvastatin Survival Study” ve “Helsinki Heart Study” çalışmalarında KVH riski artırdığı gösterilmiştir. Benzer şekilde TG düzeylerinin 29 prospektif çalışmadan oluşan bir metaanalizde bağımsız ve güçlü bir şekilde KAH riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak toklukta bakılmış olan TG düzeyleri TRL remnantların aterojenik kapasitesini daha iyi yansıtabilir ve açlık TG düzeyine göre KV olayların daha güçlü bir belirleyicisidir, çünkü birçok kişi uzun saatler boyunca postprandiyal fazda kalmakta, postprandiyal lipid düzeylerindeki değişiklikler ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynayabilmektedir.

Trigliseritten zengin lipoproteinlerin (TRL) kolesterol içeriği: toklukta şilomikron remnantları, VLDL, IDL, açlıkta ise VLDL ve IDL düzeyleri “remnant kolesterol” (RK) olarak adlandırılmaktadır. Pratikte Total kolesterol-(HDL-K)-(LDL-K) = remnant kolesterol olarak hesaplanabilir. Toklukta bakılmış olan yüksek plazma TG düzeyleri yüksek tokluk remnant kolesterolünün bir

göstergesidir ve artmış KVH risk ile birliktedir. Obezite, diyabet, aşırı alkol tüketimi, östrojen kullanımı, gebelik, böbrek ve karaciğer hastalığı, bazı ilaçlar (Glukokortikoidler), genetik varyantlar (LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1, ve GPD1 genlerinde homozigot mutasyonlar) mevcut olan durumlarda remnant kolesterol düzeyleri artabilir.

Lipoproteinlerin farklı boyutları arteriyel duvar içerisine girme ve tutulmasında rol oynamaktadır. Şilomikronlar ve büyük VLDL partikülleri arteriyel duvar içerisine girmek için çok büyüktür, remnantlar ise küçük boyutları nedeni ile arteriyel duvar içerisine kolaylıkla girer, bağ doku içerisinde tutulur ve birikir. İn-vitro çalışmalar LDL'nin aksine, remnantların köpük hücresi oluşumu ve ateroskleroza yol açmaları için makrofajlar tarafından alınırken okside olmak zorunda olmadıklarını göstermiştir. Remnant lipoproteinler arteriyel duvar içerisine girdikten sonra monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), İnterlökin-1 (IL-1), CD-40, early growth response factor-1 (Egr-1) ekspresyonunu artırarak sistemik inflamasyona, makrofaj köpük hücresi oluşumuna, monosit adezyonuna, endotelial hücrelerde apoptoza, düz kas hücrelerinde proliferasyon ve endotel hücre disfonksiyonuna, PAI-1 düzeylerinde artmaya, trombosit aktivasyonuna yol açarak aterosklerotik lezyon oluşumuna, plakta dengesizliğe ve plakta ilerlemeye katkıda bulunur. Toklukta ölçülmüş ve yüksek olan remnant kolesterol düzeyleri iskemik kalp hastalığı (İKH) ve düşük derecede inflamasyona yol açarken, yüksek olan LDL-K düzeylerinin inflamasyon olmadan sadece İKH'a yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum da ateroskleroz ve ASKH'da mevcut olan inflamasyonun önemli kısmının TRL'in parçalanması ve arteriyel intimada bulunan makrofaj köpük hücresi içerisine alınması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Remnant lipoprotein düzeylerinde artma aynı zamanda sdLDL-K düzeylerinde artmaya yol açarken, HDL-K düzeylerinde azalmaya da yol açmaktadır. HDL-K yükselten tedaviler KVH önlemede başarısız

olduğu için, yükselmiş olan remnant kolesterol azalmış bulunan HDL-K'e göre ASKH için daha olası bir nedensel faktör olarak gözükmektedir. Varbo ve ark tarafından yapılmış çalışmada tokluk remnant kolesterol düzeyinde 39 mg/dl/lik bir artışın azalmış HDL-K düzeyinden bağımsız olarak iskemik kalp hastalığına yol açma riskini 2.8 kat artırdığı gösterilmiştir.

Epidemiyolojideki yeni görüşler yüksek TG düzeyleri olan hastalarda ortaya çıkan bu TRL'in kolesterol içeriğinin veya remnant kolesterolün aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi tahmin etmede güçlü ve bağımsız bir belirleyici olduğunu öne sürmektedir. Erişkinlerde genel popülasyonda % 27'de TG > 176 mg/dl, %21'de remnant kolesterol > 39 mg/dl ölçülmüştür. Toklukta bakılmış TG düzeyleri 580 mg/dl olan vakalarla 70 mg/dl olan bireyler karşılaştırıldığında miyokard enfarktüs riski 5.1 kat, İKH riski 3.2 kat, iskemik inme riski 3.2 kat, tüm-nedenlere bağlı mortalite 2.2 kat yüksek bulunmuştur. "Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22)" çalışması akut koroner sendrom sonrası atorvastatin ile tedavi edilen hastalarda TG düzeylerinin tekrarlayan KV olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Geçmişte heterojen özelliklerine bağlı olarak RL düzeyleri ölçülemez iken artık basit ve güvenilir bir yöntem olan immünseperasyon metodunun geliştirilmesi ile remnant-benzeri lipoprotein partikül (RLP-K) düzeyleri ölçülebilmektedir. Nyugen ve ark tarafından yapılan çalışmada akut koroner sendrom sonrası statin ile tedavi edilen hastalarda sekonder KV olayları tahmin etmede RLP-K önemli bir belirleyici olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca yüksek RLP-K düzeyleri bu hastalarda geleneksel risk faktörlerinin prognostik değerini artırmıştır. Bu nedenle akut koroner sendrom sonrası statin ile tedavi edilen hastalarda risk değerlendirme algoritmalarına RLP-K eklenmesi risk sınıflaması açısından yararlı olacaktır. RLP-K'ün post-menapozal kadınlar, KAH, metabolik sendrom, Tip 2



diyabet gibi yüksek riskli hasta gruplarında daha önemli bir rol oynayabileceği, stabil KAH ve LDL-K < 100 mg/dl olan hastalarda RLP-K'ün önemli bir rezidüel risk faktörü olabileceği de kanıtlanmıştır. RLP-K'ün proaterotrombojenik etkileri yüksek RLP-K düzeyleri ile gelecekte artmış olan KV olayları arasındaki ilişkiyi açıklayabilir.

Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde yeni görüşler yükselmiş olan TRL düzeylerinin düşük dereceli inflamasyon, ASKH ve tüm nedenlere bağlı mortalitede önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle intestinal kaynaklı şilomikron remnantlar olmak üzere remnant lipoproteinlerin toplanması bozulmuş lipid ve glukoz metabolizmasına ve ASKH'a yakınlığı artırmaktadır. Avrupa Ateroskleroz Topluluğu 2011'de TRL ve remnantlarının bir göstergesi olan yüksek TG ( $\geq 150$  mg/dL) düzeylerinin bir tedavi hedefi olarak belirlenmesinin ek yarar sağlayabileceği görüşünü belirtmiştir. Yüksek TG düzeyleri ile birlikte yüksek apoB48 düzeyleri aterojeniteyi değerlendirmede yararlı bir marker olarak ortaya çıkmaktadır. apoB48 düzeylerinin ölçülmesi ile ASKH riski daha erken dönemde tespit edilebilirse ASKH ile ilgili morbidite ve mortalite azaltılabilir.

Diyet, egzersiz, sağlıklı vücut ağırlığına ulaşmak gibi yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin temelini oluşturmakla birlikte non-farmakolojik tedavilerin KV sonuçları azalttığına dair yeterince kanıt yoktur. Ancak yaşam tarzı değişikliği insülin duyarlılığını artırıp genel metabolik profili düzeltirken, aterojenik dislipidemi kompleksinin birçok bileşeninde olumlu düzelmeye yol açacaktır. Bariyatrik cerrahi kalıcı kilo kaybına yol açarken aynı zamanda TRL üretimini azaltır. Statinler ile LDL-K düşürülmesi ve KVH riskin azaltılmasında önemli sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen rezidüel KV riskin tedavisi için direk TRL metabolizmasını hedefleyen tedaviler gündeme gelmektedir. Dolaşımdaki TRL konsantrasyonlarının azaltılmasının bir şekli lipoprotein lipaz (LPL) aracılıklı TG klirensinin artırılmasıdır (ApoC3, ANGPTL3 ve ANGPTL4 inhibis-

yonu yolu ile). TRL sentez ve sekresyonunu hedef alan Mikrozomal Trigliserit Transfer Protein inhibitörleri ve ApoB Antisense Tedavi, Diaçilgliserol Açıltransferaz ve Monoaçilgliserol Açıltransferaz İnhibisyonu, Asetil-CoA Karboksilaz İnhibitörleri, ETC-1002 (Bempedoic Acid) halen araştırılmakta olan tedavilerdir. İncretin bazı tedaviler ve N-3 yağ asitlerinin de TG metabolizmasında olumlu etkileri gösterilmiştir. Fibratlar, peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-a) agonistleri, postprandiyal lipemiyi azaltırlar. Bezafibratın TRL de ortaya çıkan postprandiyal yükselmeyi ve postprandiyal endotel disfonksiyonu azalttığı gösterilmiştir. Anacak statin ve fibratların birlikte kullanımına kısıtlama getirilmiştir. K-877, potent ve selektif PPAR-a modulatorüdür (SPPARMa), stabil statin tedavisi altında olan hastalarda TG düzeylerini anlamlı bir şekilde azaltmış ve iyi tolere edilmiştir. K-877'nin statin tedavisi esnasında rezidüel risk faktörlerini azaltmada yararlı olacağı tahmin edilmektedir.

## SONUÇ

Ateroskleroz ve KVH gelişimine olan katkısı nedeni ile remnant kolesterol düzeylerinin düşürülmesi gereklidir. Gelecekte yapılması planlanan çalışmalarda hedef sadece LDL-K düzeylerini düşürmek değil, aynı zamanda tokluk remnant kolesterol ve TZL içeren veya tokluk apolipoprotein-B ve non-HDL-K düzeylerinin de düşürülmesi olmalıdır. Aterojenik dislipidemi kompleksini hedef alan tedaviler antiaterosklerotik tedavide önü açık ve araştırılması gereken bir sonraki basamak olarak yer almaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR, Tuzcu EM, Nicholls SJ. Non-HDL cholesterol and triglycerides: implications for coronary atheroma progression and clinical events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:2220–2228.
2. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res.* 2016;118:547–563.
- 3- Varbo A, Benn M, Nordestgaard BG. Remnant

- cholesterol as a cause of ischemic heart disease: Evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment. *Pharmacol Ther* 2014;141:358-67.
- 4- Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:427-36.
  - 5- Joshi PH, Khokhar AA, Massaro JM et al, on behalf of the Lipoprotein Investigators Collaborative (LIC) Study Group. Remnant lipoprotein cholesterol and incident coronary heart disease: the Jackson Heart and Framingham Offspring Cohort Studies. *Am Heart Assoc J* 2016;5:e002765.
  - 6- Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. *Diabetes*. 2016 Jul;65(7):1767-78.
  - 7- Anette Varbo, MD; Marianne Benn, MD, PhD, DMSc; Anne Tybjærg-Hansen, MD, DMSc; Børge G. Nordestgaard, MD, Elevated Remnant Cholesterol Causes Both Low-Grade Inflammation and Ischemic Heart Disease, Whereas Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol Causes Ischemic Heart Disease Without Inflammation. *Circulation* 2013;128:1298-1309.
  - 8- Børge G. Nordestgaard. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease  
New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circulation Research* February 19, 2016, 547-562.
  - 9- Anne-Marie K. Jepsen, Anne Langsted, Anette Varbo, Lia E. Bang, Pia R. Kamstrup, Børge G. Nordestgaard. Increased Remnant Cholesterol Explains Part of Residual Risk of All-Cause Mortality in 5414 Patients with Ischemic Heart Disease. *Clinical Chemistry* 2016, 62:4, 593-604.
  - 10- M. John Chapman, Henry N. Ginsberg, Pierre Amareno, Felicità Andreotti, Jan Bore et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart Journal* (2011) 32, 1345-1361.
  - 11- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724 – 730.
  - 12- Si Van Nguyen, MD; Takamitsu Nakamura, MD, PhD; Kiyotaka Kugiyama. High Remnant Lipoprotein Predicts Recurrent Cardiovascular Events on Statin Treatment After Acute Coronary Syndrome. *Circ J* 2014; 78: 2492 – 2500.
  - 12- Masuoda D, Yamashita S. Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *J Atheroscl Thromb* published on-line Nov 8, 2016:23.
  - 13- Nakamura K, Miyoshi T. Postprandial hyperlipidemia as a potential residual risk factor. *Journal of Cardiology* 67 (2016) 335-339.

## SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİNDE DİYABET TEDAVİSİ; GÜNCEL BİLGİLER

Doç. Dr. Gonca TAMER  
Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi

### ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği(KBY) olan diyabetli hastalarda; insülin ihtiyacını öngörmek imkansızdır, bireyselleştirilmiş tedavi esastır. Periton diyalizi olanlarda periton diyalizatlarının içerdiği glukoz, insülin ihtiyacını artırır. KBYde, HbA1C yanlış olarak az veya olduğundan fazla görünür. Diyaliz öncesi kronik renal yetmezlikli hastalarda HbA1C hedefi için henüz fikir birliği yoktur. Mikrovasküler komplikasyonlar ve hipoglisemi riskini değerlendirerek bireysel hedef saptanmalıdır. Komorbiditesi olan, yaşam beklentisi az ve hipoglisemisi riski olan, 50 yaş üstü hastalarda HbA1C hedefi > %7.5-8 iken, komorbid koşulları olmayan, hipoglisemi riski düşük, 50 yaşından genç hastalarda HbA1C hedefi %7-7.5 olarak önerilmiştir. Diyalize girmeyen KBY li hastalar için tercih edilen oral antidiyabetik repaglinid ve glipiziddir. Tiazolidindionların, alfa glukozidaz inhibitörlerinin, sodyum-glukoz transporter-2 inhibitörlerinin ve dipeptidilpeptidaz-4 inhibitörlerinin linagliptin dışında kullanılması önerilmez. Metforminin de; GFR<30ml/dk/1.73 olanlarda kullanılması önerilmemektedir. Diyalize girmeyen diyabetli böbrek hastaları için; insüline başlama endikasyonları genelde diyabetli hastalarla aynıdır, Fakat insülinin başlangıç dozu böbrek fonksiyonları normal olanlardan daha düşüktür.

Son dönem yetmezliğinde (ESRD) glukoz metabolizmasındaki değişiklik; insülin direnci + insülin sentezinin azalması + insülin parçalanmasının azalmasının bir sentezidir. 'Kronik böbrek yetmezliği'nde (KBY); insülin ihtiyacını öngörmek imkansızdır. Bireyselleştirilmiş tedavi esastır. İnsülin duyarlılığı ve hepatik glukoz metabolizması arasındaki denge, insülin ihtiyacını belirlemede ana faktörlerdir. Periton diyalizi olanlarda periton diyalizatlarının içerdiği glukoz, insülin ihtiyacını artırır. Egzersiz ve beslenme insülin ihtiyacına etki eden diğer faktörlerdir. Üremi, glukoz kontrolünün belirteci olan metodların sonuçlarını etkileyebilir. Glisemik kontrol diğer diyabetli hastalarda olduğu gibi yapılır. Fakat agar jel elektroforezi, HbA1c ölçümü metodu olarak kullanıldığında; yüksek konsantrasyonlarındaki HbA1c'nin yanlış olarak olduğundan yüksek çıkmasına sebep olur. HbA1c ölçümü için; boronate-agoarose affinitesi olan

kromatografi ve thio barbitürik asid metodu ESRD'de güvenle kullanılabilir (1-3). ESRD de HbA1C'nin yanlış ölçümüne ait diğer nedenler: Kısa eritrosit yarı ömrü, yakın zamanda yapılan kan transfüzyonu, demir eksikliği, eritropoetin verilmesine bağlı hızlanmış eritropoez, metabolik asidoz varlığıdır. Sonuç olarak; Kronik böbrek yetmezliğinde HbA1C yanlış olarak az veya olduğundan fazla görünebilir. Her diyalizde kullanılan assayın ve böbrek hastalığındaki HbA1C yi etkileyecek diğer faktörlerin farkında olmak gerekir (1-3). KBY de, HbA1C'nin 6-7 arasındaki değerleri pek etkilenmez ama HbA1C > %7.7 olduğunda hiperglisemi olduğundan fazla görünebilir. KBYde glukozile albümin ölçümü önerilmiştir. Glukozile albümin 7-14 günlük aralığı gösterir. Periton diyalizli ve proteürrili hastalarda güvenilir değildir. Glukozile albümin ile diyabetin uzun dönem komplikasyonları arasındaki ilişkiyi değerlendiren

uzun dönem araştırma henüz yoktur. Bu nedenle glisemi regülasyonunu HbA1C ile yapmak tercih edilmelidir (1-3). 'Icodextrin' içeren periton diyalizatları, diyabetiklerde kan glukozu değerlerinin olduğundan yüksek görünmesine sebep olabilir.

### **TEDAVİ HEDEFİ**

Kronik renal yetmezlikli hastalarda en iyi HbA1C hedefi henüz saptanmamıştır. Mikrovasküler komplikasyonlar ve hipoglisemi riskini değerlendirerek kişiye göre bireysel hedef saptanmalıdır. Komorbiditesi olan, yaşam beklentisi az olan ve hipoglisemisi riski olan, 50 yaş üstü hastalarda HbA1C hedefi  $> \%7.5-8$  iken, komorbiditesi olmayan, hipoglisemi riski düşük olan, 50 yaşından genç hastalarda HbA1C hedefi  $\%7-7.5$  olarak önerilmiştir ( Grade 2C) (4,5).

### **TEDAVİ**

Diyalize girmeyenlerde:

### **ORAL AJANLAR**

Bu ajanların metabolizmasını bilmek uzman hipoglisemi ve toksisite riski nedeniyle önemlidir.

### **SULFANİLURELER (SU)**

'Sulfanilure'ler (SU) proteine, özellikle de albümine güçlü bir biçimde bağlanırlar. Hemodiyalize etkin bir şekilde temizlenmezler. Beta-blokerlerle, salisilatlarla ve warfarinle SU'ler albüminden ayrılırlar. Serbest SU'lerin plazma konsantrasyonlarının yükselmesi hipoglisemiye sebep olabilirler.

Glipizid (2.5-10 mg/gün), kronik renal hastalıkta tercih edilir.

Glibürid azalmış renal fonksiyonu olanlarda kanda birikir. Böbreklerden atılan zayıf aktivitesi olan metabolitleri vardır.

Glimepid karaciğerden atılır, fakat böbreklerden atılan aktif metabolitleri vardır.

Glipizid ve talbutamid karaciğerde metabolize olur, bununla birlikte metabolitlerinden birinin zayıf hipoglisemik aktivitesi vardır.

Böbrek yetmezliği çeşitli derecede olan diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada böbrek yetmezliğinin ağırlaşmasıyla repaglinid

başlanan hastalardaki hipoglisemi oranının değişmediği gösterilmiştir (6). Repaglinidin renal atılımı  $\%10$ 'dur, başlıca karaciğerden atılır. GFR 20-40mL/dk olanlarda 0.5mg ile en kalorili yemekten başlanması önerilir, ihtiyaç duyulursa diğer öğün öncelerine de eklenir. Doz titre edilene kadar sıkı glukoz takibi yapılmalıdır. GFR  $\geq 40$ mL/dk olanlarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Repaglinidin GFR of  $<20$  mL/ dk olan hastalarda yapılmış bir çalışması yoktur.

Nateglinid karaciğerden metabolize edilir, böbrekten atılan aktif metabolitleri vardır. Böbrek yetmezliğinde aktif metabolitleri birikir ve hipoglisemiye sebep olur (7-9).

### **DPP-4 İNHİBİTÖRLERİ**

Çalışmalar sınırlıdır, kullanılması önerilmez. Fakat yeni bir DPP-4 inhibitörü olan linagliptinin  $\%10$ 'undan azının böbrekten atıldığı saptanmış, diyaliz hastalarında doz ayarlama ihtiyacı olmadığı bildirilmiştir (7).

### **TIAZOLIDİNDİONLAR**

Özellikle daha önce kalp hastalığı olanlarda, kalp yetmezliği ve ödem riski vardır. Bu nedenle ESRD de kullanımı önerilmez. Bir çalışmada, hemodiyaliz hastalarından rosiglitazon kullananlarda tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler mortalitenin arttığı bulunmuştur (8). Fakat; pioglitazon ve rosiglitazon başlıca albümin olmak üzere yüksek oranda proteinlere bağlanır, tamamen karaciğerden metabolize edilir,  $\%1$  inden azı böbreklerden atılır. Rosiglitazonun metabolitleri inaktiftir. Pioglitazonun 3 aktif metaboliti vardır. KBY'de 2 ilacın da kendisi ve major metabolitleri birikmez. Hemodiyaliz bu ilaçların farmakokinetiğine etki etmez (9).

### **ALPHA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ**

Renal disfonksiyonda önerilmez. KBY'de akorbozun ana ilacı ve metabolitleri birikir, fakat hipoglisemi bildirilmemiştir. Miglitolün akorboza göre böbrekten daha fazlası atılır (9).

**METFORMİN**

Böbreklerden değişmeden atılır.  $GFR < 30 \text{ mL/dk/1.73}$  olanlarda kullanılması önerilmez. Renal yetmezlikte birikebilir, laktik asidoza neden olabilir. KBY'de kullanılmaz (9).

**SODYUM-GLUKOZ KOTRANPORTER-2 (SGLT-2) İNHİBİTÖRLERİ**

Bu ilaçların  $eGFR < 45 - 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  olanlarda kullanılması önerilmez,  $GFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  olan , diyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda kontraendikedir (10). Ayrıca Canafilozin ve/veya dapagliflozin alan hastalarda akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir (11). GFR azalması ve hiperfiltrasyon üzerine etkileri RAAS blokajına eşittir (12). Hayvan çalışmalarında; Tofogliflozinin albüminüriyi azalttığı gösterilmiştir. Empagliflozinin diyabetik nefropati ve pankreatik hasar üzerinde proteini ve pankreatik yağ infiltrasyonunu azaltarak olumlu etki yaptığı bildirilmiştir (13). EMPA-REG OUTCOME çalışmasında empagliflozinin böbrek hastalığının progresyonu üzerinde koruyucu etkisi tespit edilmiştir. Aynı çalışmada; kalp yetmezliği ve renal advers olaylardan hastaneye yatış, kardiyovasküler nedenlere ve tüm nedenlere bağlı ölüm, non fetal miyokard infarktüsü, non fetal stroke empagliflozin alanlarda daha az görülmüştür (14,15).

**İNSÜLİN**

Diyalize girmeyen diyabetli böbrek hastaları için; insüline başlama endikasyonları genelde diyabetli hastalarla aynıdır, fakat insülinin başlangıç dozu normal böbrek fonksiyonlulardan daha düşüktür (9).

$GFR > 50 \text{ mL/dk}$  olanlarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

$GFR 10-50 \text{ mL/dk}$  ise ortalama bazal insülin, dozunun %75 ine kadar azaltılmalıdır. Yeni insüline başlanıyorsa orta –uzun etkili insülinlerin başlangıç dozu ortalama 7 ünite olmalıdır. Sıkı glukoz monitörizasyonu önemlidir.

$GFR < 10 \text{ mL/dk}$  ise insülin %50 azaltılmalıdır. Bu hemodiyaliz hastaları için de geçerlidir. Glukoz monitörizasyonu ile doz titre

edilir. Genellikle başlangıç dozunu arttırmak gerekir.

ESRD olan diyabetliler için insülin seçimi için konsensus yoktur (9).

Bazı klinisyenler oral anti-diyabetiklerle glisemik kontrolü sağlanan hastalarda bu ajanlarla tedaviye devam etmekten yanadırlar. Tercih edilen preparatlar ‘glipizid ve repaglinid’dir. Çünkü bunlar karaciğerden metabolize edilirler. İnaktif veya zayıf aktivitesi olan metabolitleri böbrekten atılır. Hipoglisemi riskleri de diğer oral ajanlara göre daha düşüktür. Repaglinidin ilaç konsantrasyonu ve yarı ömrü azdır, doz azaltılması gerekmez. ESRD hastaları için uygundur (6).

Sonuç olarak, tiazolidindion, alpha glukozidaz inhibitörleri, ve dipeptidilpeptidaz -4 inhibitörleri kronik renal yetmezlikte ilk etapta düşünülmesi önerilmemektedir.

**Peritoneal diyaliz hastaları için tedavi protokolü**

Diyalize başlamadan önce oral antidiyabetik kullanan ve glisemi kontrolü iyi olan hastalarda oral ajana devam edilir. Metformin laktik asidoz riskinden dolayı periton diyalizi olan hastalarda tercih edilmemelidir. Periton diyalizli hastalarda subkutanöz insülin veya intraperitoneal insülin uygulanabilir. Başlangıç insülin dozu hemodiyaliz hastaları ile aynıdır (Total insulin dozunun yaklaşık %50'si). İntraperiton insülin uygulaması pek tercih edilmez, çünkü yeterli glukoz kontrolünü sağlayamaz. Bundan başka; insülin enjeksiyonu sırasında diyazilatın bakteriyel kontaminasyon riski (16), insülinin tüp ve torbadaki plastiğe bağlanması ve diyalizat-taki harcama kaybına bağlı olarak total insülin doz ihtiyacını artırması (17), peritoneal fibroblastik proliferasyon (18) ve hepatik subkapsüler steatoz riski (19) nedeniyle pek kullanılmamaktadır. Ayrıca peritoneal membranda sonradan oluşan anormallige bağlı olarak insülinin absorpsiyonu da kişiden kişiye değişir (17). Bir çalışmada intraperitoneal insülin kullananlarda SC insülin kullananlara göre HDL-C daha düşük Trigliserid (TG) daha yüksek bulunmuştur (20). Diyalize başladıktan sonra diyabet tanısı

konulan hastalarda öncelikle bir oral ajanla tedavi edilir ama zamanla yeterli olmaz, insüline geçilir. Birçok periton diyalizi hastası da insüline geçer (20).

ESRD gelişen diyabetlilerde sodyum ve su retansiyonu, hiperpotasemi ve kan basıncının kontrolü için tiyazid grubu diüretikler kullanılabilir. Tiyazidler yetersiz kaldığında furosemid tek başına veya hiperpotasemi, sodyum ve su retansiyonu olanlarda tiyazidlerle birlikte kullanılabilir (20,21).

GFR 45-60mL/dk/1.73m<sup>2</sup> olanlarda elektrolitler, kalsiyum, fosfor, bikarbonat, PTH, kemik mineral dansitesi yılda 1 kez ölçülmelidir.

GFR 30-44mL/dk olduğunda ise; elektrolitler, kalsiyum, fosfor, bikarbonat, PTH 3-6 ayda bir ölçülmelidir.

Diyabetlide ESRD geliştiğinde; günlük protein alımı azaltılmalıdır (0.8g/ideal kg/gün) (21).

D vitamini eksikliği varsa düzeltilmelidir (21).

GFR<30mL/dl, böbrek fonksiyonlarının progresif azalması, kontrolsüz hipertansiyon, albümin/kreatinin>300mg/g kreatinin olması durumunda, ACE inhibitörleri veya ARB lerle hiperpotasemi olması veya serum kreatinin düzeyinin 3 ayda >%30 yükselmesi durumlarında hasta nefroloğa sevkedilmelidir (21).

## KAYNAKLAR

1. Scott MG, Hoffmann JW, Meltzer VN, et al. Effects of azotemia on results of the boronate-agarose affinity and ion-exchange methods for glycated hemoglobin. *Clin Chem* 1984; 30:896.
2. Bruns DE, Lobo PI, Savory J, Wills MR. Specific affinity-chromatographic measurement of glycated hemoglobins in uremic patients. *Clin Chem* 1984; 30:569.
3. Paisey R, Banks R, Holton R, et al. Glycosylated haemoglobin in uraemia. *Diabet Med* 1986; 3:445.
4. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:850.
5. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:19.
6. Hasslacher C, Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003; 26:886.
7. Gallwitz B. Safety and efficacy of linagliptin in type 2 diabetes patients with common renal and cardiovascular risk factors. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013; 4:95.
8. Ramirez SP, Albert JM, Blayney MJ, et al. Rosiglitazone is associated with mortality in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1094.
9. 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.
10. Vlotides G, Mertens PR. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:1272.
11. Invokana (canagliflozin). US FDA approved product information; Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; May 2016. (Available online at [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/204042s015s019lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204042s015s019lbl.pdf) accessed May 31, 2016).
12. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maiorano M, Lai V, Lee A, Fagan NM, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, von Eynatten M. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 Feb 4;129(5):587-97. PMID: 24334175.
13. Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells – renoprotection in diabetic nephropathy? *PLoS One* 2013; 8: e54442.
14. Warner C: Empa-Reg outcome: Nephrologist's point of view. *Am J Cardiol*. 2017 Jul 1;120(1S):S59-S67.
15. Perreault L. Empa-Reg outcome: endocrinologist's point of view. *Am J Cardiol*. 2017 Jul 1;120(1S):S48-S52.
16. Selgas R, Diez JJ, Muñoz J, et al. Comparative study of two different routes for insulin administration in CAPD diabetic patients. A multicenter study. *Adv Perit Dial* 1989; 5:181.
17. Diaz-Buxo JA. Blood glucose control in diabetics: I. *Semin Dial* 1993; 6:392.
18. Selgas R, Lopez-Riva A, Alvaro F, et al. Insulin influence on the mitogenic-induced effect of the peritoneal effluent in CAPD patients. In: *Adv Peritoneal Dial*, Khanna R, Nolph KD, Prowant B, et al (Eds), University of Toronto Press, Toronto 1991. Vol 7, p.161.
19. Fine A, Parry D, Ariano R, Dent W. Marked variation in peritoneal insulin absorption in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20:652.
20. Almalki MH, Altuwajiri MA, Almehtel MS, et al. Subcutaneous versus intraperitoneal insulin

- for patients with diabetes mellitus on continuous ambulatory peritoneal dialysis: meta-analysis of non-randomized clinical trials. Clin Invest Med 2012; 35:E132.
21. Satman İ, İmamoglu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Sal-  
man S, Dinççağ N ve TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Nefropati (Diyabetik Böbrek Hastalığı), Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, Ankara 2016,138-142.





## BARİYATRİK CERRAHİ ÖNCESİ BETA HÜCRE FONKSİYONLARI DİYABETİK REMİSYONU ÖNGÖREBİLİR Mİ?

Prof. Dr. Güzin Fidan YAYLALI  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

Tip 2 diyabets mellitus (Tip 2 DM) ciddi medikal komplikasyonları ve sosyoekonomik etkileri olan kronik bir hastalıktır. Bariyatrik cerrahi morbid obezite için oldukça etkin bir tedavi olmanın yanısıra beraberindeki tip 2 DM' nin tedavisinde de başarılı olduğu kanıtlanmış bir tedavi seçeneğidir (1-2). Bir metaanalizde gastrik bypass cerrahisi sonrasında erken dönem remisyon oranları % 80'nin üzerinde raporlanmıştır (1). Ancak uygulanan farklı remisyon kriterlerinde bu oranlar da farklı olabilmektedir. Son bariyatrik cerrahi sonrası DM remisyon kriterlerine göre: tam remisyon; ilaç kullanmadan 1 yıl boyunca HbA1c <6.0% , uzun dönem remisyon ; 5 yıl süren tam remisyon, parsiyel remisyon; En az 1 yıl boyunca ilaçsız HbA1c <6.5% olarak tarihlenmektedir (3). Daha katı bu kriterlerin kullanıldığı çalışmalarda gastrik bypass sonrası tip 2 DM remisyon oranı %68.2 iken bunların % 35.1'i 5 yıl için de tekrar DM geliştirmiştir (4).

Bariyatrik cerrahinin kısa dönem riskleri ve uzun dönem komplikasyonları da düşünülürse cerrahi sonrası remisyona girebilecek hastaları cerrahi öncesinde doğru seçmeye ihtiyacımız var. Bu nedenle klinik pratikte bu hastaları seçmek için skorlama sistemlerine ihtiyacımız var. Daha önceki çalışmalar metabolik cerrahi sonrası Tip 2 DM remisyonunun negatif öngördürücüleri olarak ileri yaş, daha uzun diyabet süresi, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), insülin kullanımı, yüksek HbA1c, düşük C-peptid düzeyi ve restriktif cerrahileri raporlamıştır. Lee ve ark bu hastalarda ABCD skorlamasını oluşturmuş-

tur ve bu skorlamada yaş, VKİ, c-peptid ve diyabet yaşı yer almaktadır (5). Gastrik bypass cerrahi sonrasında tip 2 DM'nin preoperatif tahminini yapan diğer bir skorlama sistemi DiaRem skorlama sistemi olup burada da yaş, HbA1c, ilaçlar, insülin kullanımı yer almaktadır (6). Bu iki skorlama sisteminin remisyon öngördürücülüğünü karşılaştıran çalışma göstermiştir ki her iki skorlama da başarılı olacak vakaları benzer oranda tahmin ederken ABCD skorlaması orta ve düşük skordaki hastaları daha iyi tahmin etmektedir. ABCD skorlamasındaki parametreler de Tip 2 DM remisyon oranları ile daha ilişkili bulunmuştur (7). DiaRem skorlamasının en önemli faktörlerden biri olan ve Tip 2 DM seyrini ve beta hücre progresif kötüleşmesini yansıtan diyabet yaşını içermemesi önemli bir eksiklik olarak yorumlanmıştır. Yine beta hücre rezervini gösteren c-peptid düzeyinin ABCD skorlamasında olması sonuçlar üzerinde etkilidir.

Preoperatif C-peptide bariyatrik cerrahi sonrası remisyonu öngördürücü faktör olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada C-peptide <1.0 nmol/l ve beraberinde açlık plazma glukoz >7.0 mmol/l olması irreversible β-hücre yetersizliğinin kanıtı olarak ortaya konmuş ve bu hastalarda Tip 2 DM remisyonunun giremeyeceğinin kanıtı olarak yorumlanmıştır. Dolayısıyla preoperatif açlık C-peptide seviyesi < 1.0 nmol/l olması VKİ >35 kg/m2 olan diyabetik hastalar için remisyon açısından kritik düzey olarak tanımlanmıştır. (8) Çinlilerde yapılan bir başka çalışmada ise açlık c-peptid değerinin >2.9 ng/mL [0.97

nmol/L] olmasının Tip 2 DM remisyonu öngördürücülüğü için %78 sensitivite ve %72 spesifisiteye sahip olduğu bildirilmiştir (9). Preoperatif c-peptid AUC( area under the curve) 'nin bakıldığı ilk yayında preoperatif dinamik ve statik C-peptid ölçümü bariatrik cerrahi sonrası 6. ay Tip 2 DM remiyonunu öngördürücü bulunmuş ve en düşük 1/4 c-peptid seviyeleri değerlendirildiğinde açlık C-peptid > 2.5 ng/mL ve 2-saat C-peptid > 5,2 ng/mL olmasının %100 sensitivite ve negtaif prediktif değere sahip olduğu ortaya konmuştur.(10)

Bu bağlamda beta hücre fonksiyonlarının en geniş olarak değerlendirildiği çalışmada (11); İnsülin rezistansı için HOMA-IR, İnsülin sensitivitesi için Matsuda index , Beta hücre fonksiyonları için, Homeostatic model assessment of beta-cell function (HOMA-%B) , Insulinogenic index (IGI) [  $\Delta$ Insulin(0-30dakika)/ $\Delta$ glucose(0-30dakika) ], 1. ve 2. faz insulin sekresyon indeksleri (Stumvoll tarafından tariflenen), C-peptide AUC, insulin AUC, C-peptide/glucose AUC, insulin/glucose AUC (OGTT0-120 dk Sırasında trapezoidal kuralla hesaplanarak ) Insülin salınımı (ISEC) deconvolution software program yaş, cinsiyet, kilo, boy ve c-peptid ; insülin sekresyon hızını hesaplamak için değerlendirilmiş. Bunların içinde IGI, Açlık C-peptide, C-peptide AUC, C-peptide/glukoz AUC, ISR AUC, ISR/ glucose AUC postoperatif glukoz kontrolünü başarılı şekilde tahmin ettirmiştir. C-peptide AUC en yüksek ayırt ettirici güce sahipken ek olarak yaş ve bazal HbA1C bağımsız belirleyiciler olarak tespit edilmiş (11). Sonuç olarak preoperatif beta hücre fonksiyonları bariyatrik cerrahi sonrası tip 2 DM remiyonunu öngörmede bağımsız bir öngördürücüdür ve tüm diyabetik hastalarda cerrahi öncesi değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724-37.
2. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom D, et al. Effect of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *NEJM*. 2007;357:741-52.
3. Buse JB, Laughlin S, Caprio S, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009;32:2133-5.
4. Arterburn DE, Bogart A, Scherwood NE, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg*. 2013;23:93-102.
5. Lee WJ, Hur KY, Lakadawala M, et al. Predicting success of metabolic surgery: age, body mass index, C-peptide, and duration score. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:379-84.
6. Still CD, Wood GC, Benotti P, et al. A probability score for preoperative prediction of type 2 diabetes remission following RYGB surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:38-45.
7. Lee WJ, Chong K, Chen SC, Zachariah J, Ser KH, Lee YC, Chen JC. Preoperative Prediction of Type 2 Diabetes Remission After Gastric Bypass Surgery: a Comparison of DiaRem Scores and ABCD Scores. *Obes Surg*. 2016 Oct;26(10):2418-24.
8. Aarts EO, Jssen J, Janssen IM, Berends FJ, Telting D, de Boer H. Preoperative fasting plasma C-peptide level may help to predict diabetes outcome after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2013;23:867-873
9. Dixon JB, Chuang LM, Chong K, Chen SC, Lambert GW, Straznicky NE, et al. Predicting the glycaemic response to gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(1):20-6
10. Mallipedhi A, Min T, Prior SL, MacIver C, Luzio SD, Dunseath G, Bracken RM, Islam S, Barry JD, Caplin S, Stephens JW. Association between the preoperative fasting and postprandial C-peptide AUC with resolution of type 2 diabetes 6 months following bariatric surgery. *Metabolism*. 2015 Nov;64(11):1556-63.
11. Souteiro P, Belo S, Neves JS, Magalhães D, Silva RB, Oliveira SC, Costa MM, Saavedra A, Oliveira J, Cunha F, Lau E, Esteves C, Freitas P, Varela A, Queirós J, Carvalho D. Preoperative Beta Cell Function Is Predictive of Diabetes Remission After Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2017 Feb;27(2):288-294.

## ÇOKLU DOZ İNSÜLİN UYGULAMASINDAN İNSÜLİN POMPASINA GEÇİŞ KRİTERLERİ

Uzm. Dr. İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL, Prof. Dr. Erman ÇAKAL  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Endokrinoloji Kliniği

### Diyabet Epidemiyolojisi

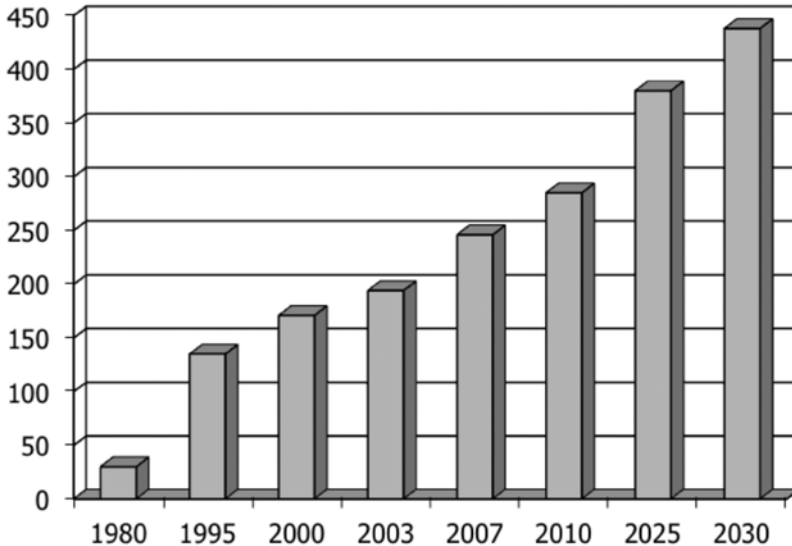
Tüm dünyada diyabetik hasta sayısı hızla artmaktadır. Bundan 37 yıl önce, 1980’de, tüm dünyada 30 milyon diyabetik hasta vardı. Günümüzde ise, 20 yaşından büyük, 415 milyon diyabetik hasta vardır. Bu sayı 2035 yılında 592 milyon, 2040 yılında 642 milyon olacaktır (Şekil-1) (1, 2). Diyabet prevalansı ülkeden ülkeye değişmektedir. Diyabetik hasta sayısının en yüksek olduğu ilk 3 ülke Çin, Hindistan ve Amerika Birleşik Devletleridir. Bunun yanında her iki diyabetliden birisinin teşhisi konulmamıştır, yani kişi diyabetik olduğunu bilmiyor. Di-

yabet prevalansındaki bu artışın 2040 yılına kadar ölenemeyeceği varsayılmakta ve bu nedenle IDF (International Diabetes Federation) diyabeti 21. yüzyılın en büyük sağlık acillerinden birisi olarak kabul etmektedir. Dünyadaki tip-1 diyabetli çocuk sayısı ilk defa 2015’de 500 bini aştı ve 542 bine ulaştı. Her yıl 86 bin çocuğa diyabet tanısı konulmaktadır.

Türkiye’de ise, 2013’de 7 milyon olan erişkin diyabetik hasta sayısının 2035’de 12 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. IDF ülkemizde erişkin yaş grubundaki diyabet prevalansını %14.85 olarak bildirmektedir.

**Şekil 1:** Tüm dünyada yıllara göre diyabetik hasta sayısı

(IDF Diabetes Atlas, 2009)



Ülkemizde 515 bin Tip-1 diyabetli hasta var. Diyabet yaşam kalitesini olumsuz etkiler, iş gücü kaybına yol açar, insan ömrünü 5-10 yıl kısaltır ve erken ölümlere en önemli nedenidir. IDF'in 2015 verilerine göre yılda 5 milyon insan diyabet nedeni ile ölmektedir, halbuki AIDS'den ölen insan sayısı 1.5 milyondur.

Tüm dünyada, diyabet ve komplikasyonları için yılda 543 milyar dolar harcanmaktadır. Bu da tüm sağlık harcamasının %13'ünü oluşturmaktadır. Bazı ülkelerde sağlık harcamasının %20'si diyabet için yapılmaktadır. Ülkemizde de sağlık harcamasının %15'i diyabete gitmektedir. Bu yüzyılın sonuna doğru diyabet için yapılan harcama 673 milyar dolar ile 1,197 milyar dolar arasında değişecektir.

Tip-1 diyabetli hastaların hepsinin, tip-2 diyabetli hastaların ise önemli bir kısmının tedavisi için insülin gerekmektedir. Kan glikozunun iyi kontrol edilmesi ile diyabetin akut ve kronik komplikasyonları azaltılabilmektedir. Buna karşın kan glikozunu düşürebilmek için insülin tedavisi yoğunlaştırıldıkça hipoglisemi riski artmaktadır. Son zamanlarda, kendi kendine kan şekeri izleme ve insülin verme metotlarındaki hızlı gelişmeler, iyi glisemik kontrolün sağlanmasına ve hipoglisemi riskinin azaltılmasına önemli katkılar sağlamıştır. Bu teknolojilerin ve cihazların başarısı hastanın eğitim düzeyi, yeteneği ve

bu cihazları kullanma arzusu ile direkt olarak ilişkilidir (3).

Bilgisayar programları yardımı ile glikoz düzeylerine göre insülin dozunun ayarlanabilmesi, hastalara karbonhidrat sayımının öğretilmesi ve insülin pompa teknolojisinin çok ilerlemesi bu cihazın kullanımını yaygınlaştırdı ve günümüze kadar geldi. Öte yandan pompanın kullanılması ile hastaların daha esnek bir yaşam sürmeleri sağlanmıştır (4).

### İnsülin Pompasının Tarihçesi

İnsülin pompası yaklaşık 35 yıl önce hastaların kullanımına sunuldu. Dr. Arnold Kadiş 1963 yılında ilk insülin pompasını tasarladı. Bu cihaz bir sırt çantası gibi sırtta taşınıyordu(5,6,7). İnsülin pompası ile ilgili ilk ciddi çalışmalar 1970'lerin sonunda başladı. 1978'de "Big Blue Brick" olarak bilinen ilk otomatik enjeksiyon cihazı ticari olarak kullanıma girdi (8). 1980'lerin başında tip-1 diyabetin tedavisinde muhtemel bir alternatif olabileceği düşünüldü ve kullanılmaya başlandı. İlk zamanlarda daha çok tedavisi zor olan diyabetik hastalarda kullanıldı ama insülin dozunun kontrolü zor olduğu için sonuç genellikle başarısızdı (9). 1980'lerin sonlarında diyabetik hastaların çok küçük bir kısmı insülin pompası kullanmaktaydı. Günümüzde ise pompa teknolojisi hızla gelişmektedir. Muhtemelen gelecekte daha hassas, güvenilir ve kullanımı da daha kolay olan cihazlar geliştirilecektir.

### Dünyada ve Türkiye'de İnsülin Pompası Kullanımı

Dünyada insülin pompası kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu gün Amerika'daki insülin pompa sayısını belirlemek zor, ama 375 bin ile 500 bin arasında pompa kullanıcısının olduğu tahmin edilmektedir. Tip-1 diyabetiklerin %30'u insülin pompası ile tedavi edilmektedir, tip-2 diyabetiklerin ise %1'den azı insülin pompası kullanmaktadır. Amerika'da, 2050'ye gelindiğinde, tip-2 diyabetiklerin 1/3'nün pompa kullanacağı öngörülmektedir (10,11). Dünyada pek çok nedenlerden dolayı hastaların %4.4'ü pompayı terk etmektedir. Bozukluk meydana geldiği

**Tablo-1: Tip-1 Diyabetli Hastalarda İnsülin Pompası Kullanım Oranları**

- ABD: %31 (%50?)
- Norveç: %20
- Avusturya: %20
- Hollanda: %20
- İsviçre: %20
- Avustralya: %10
- Japonya: %7
- Rusya: %1
- Portekiz: %1

için pompaların %16'sı firmalar tarafından değiştirilmektedir. Türkiye'de Tip-1 diyabetlilerin %1'i insülin pompası kullanmaktadır. Dünyada tip-1 diyabetiklerin insülin pompası kullanım oranları ülkelere göre değişmektedir (Tablo-1) (12).

Türkiye'de insülin pompası kullanan hasta sayısı 5500'dür ve bu sayı batı ülkelerine göre oldukça azdır. Bu hastaların %16'sı pompayı aktif olarak kullanmamaktadır.

Global insülin pompası pazarı 843 milyon dolar civarındadır ve bu pazar her yıl %9 büyümektedir. Bir pompanın fiyatı 6000 doların üstündedir. Sarf malzemelerinin maliyeti ise yıllık 3000-6000 dolar arasında değişmektedir. Amerika'daki çoğu sigorta şirketleri tip-1 diyabetikler için bu fiyatları karşılar. Tip-2 diyabet için daha az ödeme yapmaktadır. İnsülin pompasındaki insülin ihtiyacı her gün yapılan çoklu doz insülin enjeksiyonuna göre daha azdır (13). Çoklu doz insülin enjeksiyonundan pompaya geçilince bir hastanın insülin harcaması yılda 657 dolar azalmaktadır (14).

### **Pompa Tedavisinin Artıları**

İnsülin pompası hastalara fizyolojiye çok

yakın bazal-bolus insülin veren cihazlardır. İnsülin pompasının çoklu doz insülin enjeksiyonuna göre pek çok üstünlüğü vardır. En önemlisi pankreası daha fazla ve daha iyi taklit etmesidir. Hasta açısından düşünlüğünde, çoklu doz insülin enjeksiyonu ile ilgili önemli bir sıkıntı da 72 saat içinde derinin 15-18 defa delinmesidir, halbuki insülin pompasında aynı süre içerisinde bir enjeksiyon bölgesi bir defa kullanılmaktadır. Böylece hastanın daha az canı yanar ve insülin emilimindeki değişkenlikler azalır. Ayrıca pompa fizyolojik insülin salınımına yakın insülin enjeksiyonu sağlar. Bunlara ilave olarak pompanın pek çok artıları vardır. Aslında pompa daha fizyolojik olduğu için öğün zamanları esnek, daha az hipoglisemi meydana gelir, egzersizde, atlanan öğünlerde ve vardiyalı iş durumunda insülin verilmesi daha kolaydır. Seyahat sırasında ve zaman diliminde daha az zorluk yaşanır, hasta kendini daha iyi hisseder. Hastalar programa bağlı kalırken daha az anksiyete yaşarlar. Hatırlatıcılar vardır ve verilen doz daha doğru hesaplanır. İnsülin pompasının avantajları Tablo-2'de özetlenmiştir. Kısa-ça çoklu insülin enjeksiyonuna göre Tip-1

### **Tablo-2: İnsülin Pompasının Artıları**

- Pompa daha doğru ve kesin insülin verir.
- İnsülinin etkinliği daha güvenli
- İnsülin yapmayı unutma ve atlama daha az
- Pompa ile en az 0.025 Ü gibi düşük dozlarda insülin enjeksiyonu yapılabilir.
- Pompada insülin ihtiyacı çoklu insülin enjeksiyonuna göre daha azdır
- Doz hesaplaması otomatiktir.
- Sadece hızlı veya kısa etkili insülin kullanıldığı için insülin piklerini ve absorpsiyonla ilgili değişkenlikleri minimize eder.
- Çoklu doz in enjeksiyonundaki gibi farklı insülinlerin çakışması olmaz.
- Kan şekerinin iniş ve çıkışları azalır ve glisemik kontrol iyileşir.
- Pompada deri 72 saatte deri bir kez delinir, çoklu doz insülin enjeksiyonunda deri 15-18 defa delinir
- Pompa tek enjeksiyon bölgesini 72 saat kullandığı için çoklu enjeksiyon ile ilgili sıkıntı olan insülin emilim değişkenlikleri azalır.
- Ciddi hipoglisemi riski ve acil tıbbi bakım ihtiyacı azalır.
- Hospitalizasyon ihtiyacı ve bakım giderleri azalır.
- Daha esnek bir yaşam sağlar
- Hayat kalitesi ve tedavi memnuniyeti düzeler

diyabetli hastalar insülin pompası ile daha normal hayat sürmektedirler (15,16).

### **Pompa Tedavisinin Eksileri**

İnsülin pompası kullanan hastaların en çok yakındığı şey sarf malzemelerinin pahalı olmasıdır. Bunun yanında vücudunda bağlı olan bir cihazın hem kendisine hem de etrafındaki insanlara diyabeti hatırlatmasından çekinmektedirler. İnsülin pompası kullananlarda diyabetik ketoasidoz (DKA) daha sık görülür ama bu önenebilir bir komplikasyondur. Diyabetik ketoasidoz nedenlerinden birisi de kanül tıkanmasıdır. İnfüzyon setleri 3 günden fazla tutulursa kanül tıkanması daha sık meydana gelir. İnfüzyon bölgesindeki enfeksiyon ise pompa fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir.

Pompanın hastalara kilo aldıracağı iddia edilmekte ise de, bu konu tartışmalıdır ve pek çok çalışmada kilo aldırmadığı gösterilmiştir. Tip-2 diyabetli hastalarda da yapılan çalışmalarda pompa tedavisinin kilo aldırıp aldırmadığı sonucu çelişkilidir (Tablo-3) (15,16).

### **Niçin İnsülin Pompa Tedavisi?**

Teknik özelliklerinden dolayı insülin pompası ile pek çok şey yapılabilir. Bunların başında bazal insülin dozunun hem hasta, hem de doktoru tarafından kolayca ayarlayabiliyor olması gelmektedir. İnsülin pompası şafak fenomenini bildirebilir, hasta bunun önlemini alabilir. Pompalarda bolus hesap-

layıcısı vardır, bu özellik hastalara büyük kolaylık sağlar. Çoklu doz insülin enjeksiyonlarında değişik zamanlarda verilen farklı insülinler üst üste çakışabilir, buna karşın pompa bu çakışmayı önler ve kesin insülin dozu verir. Diğer taraftan pompalar mükemmel bolus yaparlar (16).

Klinik olarak pompalar iyi glisemik kontrolün sağlanmasında, hipoglisemi ataklarının daha seyrek ve daha az ciddi olmasında çok yardımcıdırlar. Ayrıca kan şekeri düşüklüğünün önüne geçilmesi ile hastaların hipoglisemiyi algılayamamasının önlenmesinde, hem doktoruna, hem de hastaya büyük kolaylıklar sağlamaktadırlar.

Pompa kullanımının tatmini de çok önemlidir. Gelişmiş pompalar kullanımına kolay ve güvenli bolus yapmasını sağlarlar. Çoklu doz insülin enjeksiyonuna göre hastalar kan şekeri düşüklüğünden daha az korkarlar. Bütün bunların neticesi olarak hastaların hayat tarzı daha esnek olur ve hayat kalitesinde ciddi düzelme meydana gelir.

İnsülin Pompası Tedavisi için Endikasyonlar Pompa tedavisi için ideal olan kişiler iyi glisemik kontrolü isteyen ve diyabetin kendine kontrolünü iyi bilen ve bu konularda çok motive olmuş hastalardır. En başta hastaların karbonhidrat sayımı ve pompa teknolojileri konusunda bilgili olması gereklidir. Pompanın, hem diyabet kütünü sağlamayacağını, hem de birey araya girmeden ve girişlerini yapmadan kendi kendine

### **Tablo-3: Pompa Tedavisinin Eksileri**

- Eğitim için hastanın yatması gerekebilir veya tam gün poliklinikte kalması gerekebilir.
- İnsülin pompası ile DKA gelişme riski daha fazladır ama bu önenebilir.
- Devamlı vücutta bir cihazın bağlı olması ve bunun hastaya ve başkalarına diyabeti hatırlatması
- Pompa ve sarf malzemelerinin pahalı olması
- Kanül tıkanması
- İnfüzyon bölgesinde lokal cilt reaksiyonu ve enfeksiyon
- Kilo alma (Tartışmalı)



**Tablo-4: Pompa Kullanımı için Klinik Endikasyonlar**

- Çoklu doz insülin enjeksiyonuna rağmen yetersiz glisemik kontrol
- Kan şekerinde iniş ve çıkışlar
- Yüksek HbA1C
- Tekrarlayan, ciddi, tahmin edilemeyen hipoglisemi
- Noktörmal hipoglisemi
- Hipoglisemiye algılayamama
- Tekrarlayan hiperglisemiler
- Şafak Fenomeni (Sabah açlık glikozu >144-162 mg/dl)
- Gebe kalmadan önce ve gebelik sırasında
- Aşırı insülin duyarlılığı olanlar
- Gastroparezi varlığı
- Nefropati ve nöropatinin erken dönemi
- Renal transplantasyon
- Adelenların büyüme atağı

çalışan tam otomatik bir cihaz olmadığını hastalar bilmelidir. Bir pompanın hassas bir cihaz olduğunu, programlama ve kullanıcı ile karşılıklı etkileşimde olması gerektiği konusunda, hastaların mutlak bir şekilde bilgili olması gerekmektedir. Pompa tedavisini uzun süreli başarısı için hastaların kendi kendine kan şekerini izlemesi ve diyabet ekibi ile düzenli bir şekilde iletişim kurmaya istekli olması çok önemlidir.

İnsülin pompasının yaşam kalitesi, glisemik kontrol ve komplikasyonlar üzerine pozitif etkilerinden dolayı, tip-1 diyabetli hastaların hepsinde pompa kullanımı endikasyonu vardır. Çoklu doz insülin enjeksiyonu yapan tip-2 diyabetikler de pom-

pa adaydırlar. Pompa kullanımı ile ilgili endikasyonları klinik ve yaşam biçimi ile ilgili endikasyonlar olmak üzere iki ana başlık altında toplamak daha uygun olabilir. Hastaları insülin pompası tedavisine başlama kriterlerinin bazıları Tablo-4 ve Tablo-5’de gösterilmiştir (3, 15, 16, 17).

**Çocuklarda İnsülin Pompasına Geçiş Kriterleri**

Çocuklarda insülin pompası erişkinlere göre daha sık kullanılmaktadır. İnsülin pompa tedavisine başlayan çocukların çoğu hayat kaliteleri düzeldiği için bir daha çoklu doz insülin enjeksiyonuna geçmek istemiyorlar. Tip-1 diyabeti olan 41 hastanın 29’u insülin

**Tablo-5: Yaşam Biçimi İle İlgili Endikasyonlar**

- Düzensiz yaşam
- Vardiyalı bir iş ve günlük programın değişken olması
- Hareketli bir yaşam ve sık seyahat etme
- Aktif bir yaşam tarzı olanlar (ağır fizik aktivite, atletizm..gibi)
- Daha az kısıtlama ve daha fazla esneklik isteyenler
- Öğün zaman ve miktarında esneklik ihtiyacı
- Çoklu insülin enjeksiyonundan rahatsızlık duyma
- Kişisel tercih

pompasını her gün yapılan çoklu insülin enjeksiyonuna tercih ettiklerini söylemişlerdir (18, 19). İnsülin pompa tedavisine erken başlamak daha iyi ve devamlı bir glisemik kontrol sağlanmasına neden olur. Okul öncesi çocuklarda insülin pompasının özel yararları vardır. Pompa ile çocuğun aktivitesine uygun bazal doz ayarlanabilir, tekrar enjeksiyon gerektirmeden boluslar yapılabilir (20). Öte yandan okul öncesi çocuklarda insülin pompası ile glisemik kontrolün daha iyi olduğunu gösteren verilerin yetersiz olduğu ileri sürülmektedir (21).

Pediyatrik diyabetologların yaptığı uluslararası bir konferansta çocuk hastalar için insülin pompası endikasyonları belirlenmiştir (Tablo-6).

### **Gebelikte İnsülin Pompası Kullanımı**

Gebelikte çok sıkı glisemik hedefler önerilmektedir. Birçok uluslararası rehber tip-1 diyabetli gebe hastalarda insülin pompası tedavisini önermektedirler. Fakat son zamanlarda yapılan gözlemler insülin pompası kullanımının maternal ve fetal sonuçları ve glisemik hedefler açısından, çoklu doz insülin enjeksiyonundan çok da farklı olmadığı yönünde görüşler bildirmektedirler (20). Yapılan başka çalışmalarda, gestasyonel yaşa göre iri bebek ve fetal morbiditenin her iki tedavi metodunda da benzer olduğu saptanmıştır. İnsülin pompası kullanan hastalar gebe kaldığı zaman pompa tedavisinden çoklu insülin enjeksiyonu tedavisine geç-

mek gerekmemektedir. Gebelik esnasında pompa kullanılıyorsa insülin infüzyonunun kesilmesi diyabetik ketoasidoza yol açabilir. Bu komplikasyon hem anne hem de çocukta ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu konuda çok dikkatli olmak gerekmektedir.

Birçok meta-analizde, diyabetik gebe kadınlarda, insülin pompası ve çoklu doz insülin enjeksiyonu karşılaştırılmış. Seksiyo, gestasyonel yaşa göre iri bebek, perinatal mortalite açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca maternal sekonder sonuçlar yani annenin gebelikte kilo alması, 24 saatlik ortalama kan şekeri, ortalama HbA1c düzeyi, maternal hipoglisemi ve hiperglisemi açısından her iki tedavi metodu arasında bir fark bulunmamıştır. İnsülin pompası kullananlarda ortalama doğum ağırlığının arttığını bildiren az sayıda çalışma var. Erken doğum (<37 hafta ve >32 hafta), neonatal hipoglisemi, respiratuvar distress sendromu, neonatal hiperbilirübinemi, fetal anomali ve annenin hastanede kalış süresi açısından da her iki tedavi metodu arasında fark saptanmamıştır (22).

Yüksek doz insülin kullanan tip-2 diyabetli gebe hastalar ve gestasyonel diyabetli olan hastalarda insülin pompası glisemik kontrolü sağlamada yararlı ve güvenli olabilir. Ancak bu konuda var olan az sayıdaki çalışmada, eski cihazlar ile gebelere regüler insülin verilmiş, bunların %79'unda glisemik kontrol sağlanmış ve ciddi hipoglisemik atak olmamış, bebeklerde de kilo artışı ve

### **Tablo-6: Çocuklarda Pompa Tedavisi Endikasyonları**

- Enjeksiyon tedavisine rağmen HbA1c'nin yüksek olması
- Sık, ciddi hipoglisemi atakları
- Kan şekerindeki ciddi iniş ve çıkışlar
- Mevcut tedavi rejiminin hastanın yaşam biçimine uymaması
- Mikrovasküler komplikasyonların varlığı ve/veya makrovasküler komplikasyonlar için risk faktörlerinin mevcut olması

Hastanın yaşı ve diyabet süresi çoklu enjeksiyon tedavisinden insülin pompa tedavisine geçişi belirleyen bir faktör değildir. Diyabet tedavisinin temel prensiplerini bilen veya öğrenmek için gayret gösteren, günde 4 defadan fazla kan şekeri ölçmeyi kabul eden ve motive olmuş aileleri olan çocuklar insülin pompa tedavisi için ideal pediyatrik hastalardır (10).

hipoglisemi olmamıştır (23).

Her şeye rağmen gebelikte insülin pompası ve çoklu doz insülin enjeksiyonunun karşılaştırması yapıldığı zaman, insülin pompası ile daha az kan şekeri dalgalanmalarının olduğu, hipoglisemik atakların daha az görüldüğü ve agresif insülin tedavilerine daha fazla uyum sağlandığı belirtilmektedir. Çoklu doz insülin enjeksiyonuna göre insülin pompası ile glisemik kontrolün düzelip düzelmediği kesin değildir (22, 24, 25).

### **Pompa Adayından (ve/veya Adayın Ailesinde) İstenilen Nitelikler**

Hem insülin pompası kullanmaya aday olan hastada, hem de adayın ailesinde bazı nitelikler aranmalıdır. Her şeyden önce hasta ve yakınları bu cihazın kullanımı için motive olmalıdırlar. Hastalar pompanın yapabilecekleri konusunda akılcı beklentilere sahip olmalı, özellikle pompanın diyabetini ortadan kaldıracığı düşüncesine kapılmamalıdırlar. İnsülin pompa tedavisine başlamada önceki eğitim döneminde sağlık profesyoneli ile birlikte çalışmaya istekli olmalıdırlar. Hastalar diyabet eğitimini aldığını diyabet ekibine göstermelidir. Problem çözüme, diyabet alanındaki yeni teknolojileri kullanabilme yeteneği olmalıdır. Günde en az 4 kez kan şekeri ölçümü yapabilmeli, yaptığı kan şekeri ölçüm sonuçlarını, diyet alınımını, insülin dozunu, egzersizi kaydetme, diyabet ekibi ile kontak halinde olma gibi konularda istekli ve yetenekli olmalıdır (16). Ortaya çıkan sorunları kabullenmeli ve bunlarla kendi kendine üstesinden gelme becerisine sahip olmalıdır.

Karbonhidrat sayımını yapabilmesi çok önemlidir. Karbonhidrat/insülin oranının, insülin duyarlılık faktörünün ve glisemik indeksin ne olduğunu bilmelidir. Bunun yanında aldığı gıdaya, hipoglisemi, hiperglisemi, stres, egzersiz ve diğer kişisel parametrelere uygun olarak insülin dozlarını ayarlayabilmelidir.

İnsülin pompasının bazı teknik özelliklerini bilmeli veya öğrenmeli. Hastaların görme, işitme ve dokunma duyuları normal olmalıdır. Pompanın ekranını izleyebilme, sesli ve

titreşimli alarmları algılayabilme yeteneği olmalıdır. Pompa bataryasını değiştirebilmeli, rezervuarı doldurabilmeli veya karışımı değiştirebilmelidir. İnfüzyon setlerini yerleştirebilmeli veya değiştirebilmelidir. İnsülin pompasının diğer bazı teknik fonksiyonlarını bilmeli ve gerekli ayarlamaları yapabilmelidir.

Hastaların psikolojik durumları insülin pompa tedavisinin başarımı etkilemektedir. Psikoz gibi ciddi psikiyatrik hastalığı olmamalı ve ruhsal olarak stabil olmalıdır. Bunun yanında ailenin de yeterli psikolojik desteği vermesi çok önemlidir.

Hastaların, özellikle çocukların aileleri ve bakıcılarının insülin pompası tedavisinde önemli rolleri vardır. Aileler ve bakıcıları diyabet hakkında bilgi sahibi olmalı ve insülin pompası tedavisini bilmelidirler. Çocuklarının tedavisine gerektiğinde yardım etmeye ve sağlık profesyonelleri ile birlikte çalışmak için zaman harcamaya istekli olmalıdırlar.

Son olarak insülin pompasına geçmek isteyen hastaların pompayı ve pompanın sarf malzemelerini karşılayacak sigorta desteği veya kendi kaynakları olmalıdır (16).

### **Tip-2 Diyabetiklerde İnsülin Pompasının Rolü**

Tip-2 diyabetik hastalarda sıkı glisemik kontrol ile mikrovasküler komplikasyonlar tip-1 diyabetiklerde olduğu gibi belirgin olarak azalmaktadır (26). Buna karşın tip-2 diyabetli hastaların %25'inde, yoğun insülin tedavisi almasına rağmen HbA1c düzeyi %9'un üstündedir (27). Bu durumun pompa tedavisi ile düzeltilebileceği ve böyle hastalarda iyi glisemik kontrolün sağlanabileceği düşüncesini aklımıza getirmektedir. Bu konu ile ilgili tip-1 diyabete göre daha az çalışma vardır. Yapılan çalışmalar, glisemik kontrol açısından farklı sonuçlar vermektedirler.

Tip-2 diyabetli hastalarda insülin pompası tedavisi ile çoklu doz insülin enjeksiyon tedavisi arasında HbA1c düzeyi açısından fark yoktur. Öte yandan orta ve ciddi hipogliseminin pompa kullananlarda daha az olduğu iddia edilmektedir (28). Başka çalışmalarda

ise, insülin pompası tedavisinde, HbA1c düzeyinde bazale göre belirgin düşme, daha önce insülin kullananlarda ise insülin dozunda azalma olduğu saptanmıştır. Bazı çalışmalarda pompa kullanan hastalarda kilo artışı saptanmış, ama başka bazı çalışmalarda ise kilo artışı saptanmamıştır (15).

### **Pompa Tedavisi İçin Uygun Aday Olan Tip-2 Diyabetli Hastalar**

Aslında insülin ihtiyacı yüksek olan tip-2 diyabetik hastalar pompa tedavisi için adaydırlar. Tip-1 diyabetik hastalarda aranan şartların çoğu tip-2 diyabetik hastalar için de geçerlidir. İnsülin tedavisi gerektiren tip-2 diyabeti olan hastaların c-peptidi pozitif ise ve maksimal bazal bolus tedavisine rağmen iyi glisemik kontrol sağlanamamışsa, insülin pompa tedavisi için uygundur. Amerika'da bazı sigorta şirketleri c-peptid pozitif olan tip-2 diyabetiklere insülin pompasını ödemiyor. Ciddi Şafak Fenomenine bağlı sabah hiperglisemisi olan hastalar pompaya geçmek için uygun hasta grubudur. Ağır insülin direnci olan ve pompa ile U 500 insülin kullanma ihtiyacı olan hastalara insülin pompa tedavisi başlanabilir. Postpankreatektomi gibi diğer diyabet tiplerinin tedavisinde de insülin pompası yararlı olabilir.

Hastaların günlük yaşam şekillerine göre insülin tedavi protokolü modifiye edilebilir. Böyle durumlarda, ilk önce, insülin pompa tedavisi düşünülebilir. Sık sık uzun mesafe seyahatleri yapan, vardiyalı işte çalışan ve düzensiz yaşam tarzı ne-

deni ile öğün zamanları belirsizliği olan tip-2 diyabetli hastalarda insülin pompası işe yarayabilir. Tip-2 diyabetli hastalarda insülin pompa tedavisine geçme kriterleri Tablo-7'de özetlenmiştir (29).

### **ABD'de Sigorta Şirketleri Tarafından Geri Ödeme Kriterleri**

İnsülin pompa tedavisi pahalıdır. Amerika'daki çoğu sigorta şirketi tip-1 diyabetli hastalar için pompa tedavisinin masraflarını karşılamaktadır, buna karşın tip-2 diyabet için daha az sıklıkta geri ödeme yapmaktadırlar. Bazı durumlarda hastalar pompa masrafinin %20'sini kendileri ödemektedir. Doktorun sigorta şirketinden ön onay alması gerekmektedir. Sigorta şirketleri sarf malzemelerinin reçetesinin her yıl doktor tarafından yeniden yazılmasını istemektedirler. Sigorta şirketlerinin geri ödeme kriterleri Tablo-8'de özetlenmiştir(30).

### **Erişkin Bir Hastanın Pompaya Başlamadan Önce Tecrübeli Olması Gereken Konular**

İnsülin pompasının uygulayıcısı hastadır ve pompa 24 saat hastanın üzerinde kalacaktır, bu nedenle pompa tedavisinin uygulanması sırasında istenilen tedavi hedefine ulaşabilmek ve pompa ile ilgili sorunları azaltabilmek için hastaların belirli konularda deneyimli olmaları gerekmektedir.

Hastaların kapiller kan şekeri ölçümünü yapabilmesi çok önemlidir, ayrıca devamlı kan şekeri ölçümü yapan cihaz ile kan glikozunu

### **Tablo-7: Tip-2 Diyabetli Hastalarda Pompa Tedavisine Geçiş Kriterleri**

- Enjeksiyon tedavisine rağmen HbA1c'nin yüksek olması
- Sık ve ciddi hipoglisemiler
- Ciddi şafak fenomeni
- Glikoz düzeyinin aşırı dalgalanması
- Tedavi rejimi yaşam tarzını bozuyorsa
- Mikrovasküler komplikasyonların olması ve/veya makrovasküler komplikasyon için risk faktörlerinin varlığı
- Postpankreatektomi
- U500 insülin kullanma ihtiyacı olan ağır insülin direnci

**Tablo-8: ABD'de Sigorta Şirketlerinin Geri Ödeme Kriterleri**

A- Hasta detaylı (kapsamlı) diyabet eğitimi tamamlamış olmalı ve insülin pompasına başlamadan önce en az 6 ay boyunca kendi kendine doz ayarlayarak her gün çoklu insülin enjeksiyonu yapmış olmalıdır. Pompaya başlamadan 2 ay önce günde en az 4 kez kan şekeri ölçümü sonuçlarını diyabet ekibine göstermelidir.

Hastada ayrıca aşağıdaki kriterlerden en az biri olmalıdır

\* HbA1c > %7 olmalı

\* Tekrarlayan hipoglisemi öyküsü olmalı

\* Öğün öncesi kan glikozunda ciddi dalgalanmalar olmalı

\* Açlık plazma glikozunun 200 mg/dl'nin üstünde olduğu Şafak Fenomeni veya glikoz düzeylerinde ciddi dalgalanmalar olmalı

B- Hasta geri ödemeye kabul edilmeden önce 1 ay boyunca pompa tedavisinde olmalı ve günde 4 defa kendi kendine kan şekeri ölçüm sonuçlarını göstermelidir.

C- Kan şekeri  $\leq 225$  mg/dl iken, açlık c-peptid düzeyi normalin alt limitinin %110'u veya altında olmalı veya Glomerül Filtrasyon Hızı  $\leq 50$ ml/dakika ise normalin alt sınırının %200'ü veya altında olmalı. Beta-hücre otoantikörleri pozitif olmalı (ICA ve anti GAD)

izleyebilmeli ve ölçüm sonuçlarını sistemli bir şekilde kaydedebilmelidir. Öğün öncesi, öğün sonrası ve uyku öncesi hedef kan şekeri hakkında bilgi sahibi olmalı ve bunları yorumlayabilmelidir. Glikometrelerin kalibrasyonu ve bakımı konusunda bilgili ve tecrübeli olması şarttır.

İnsülin pompası tedavisinin vazgeçilmez karbonhidrat sayımıdır. Bu nedenle hastaların temel ve ileri karbonhidrat sayımı konusunda bilgisinin olması çok önemlidir. Karbonhidrat sayımına göre veya diğer metotlara göre öğün sırasındaki boluslarını kendi kendine ayarlayabilmelidir. Hastalar aldığı gıdaların ve yaptığı fizik aktivitenin günlük kayıtlarını yapabilmelidirler.

İnsülin pompası tedavisi sırasında bazı komplikasyonlar meydana gelebilir, bunların başında hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz gelmektedir. Hipogliseminin önlenmesi, teşhisi ve tedavi aşamaları konusunda hastaların bilgi sahibi olması gerekmektedir. Öte yandan araya giren bir hastalık sırasında diyabet tedavisini kendi kendine nasıl yöneteceğini bilmeli ve bu konuda tecrübeli

olmalıdır.

**Pompa Tedavisi için İyi Bir Aday Olmayan Hastalar**

İnsülin pompası her hasta için uygun değildir. İnsülin pompa adayını belirlerken hastaların bazı durumları göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı hastalar insülin pompasını kullanmayabilirler, kullansalar bile tedavi hedeflerine ulaşmak çok güç olabilir, belki de bir süre sonra pompayı terk edebilirler. Özellikle ciddi psikolojik sorunları olanlarda pompa tedavisini düşünmek doğru değildir. Diyabet tedavisi sırasında kendi sorumluluğunun ortadan kalkacağı gibi pompa tedavisinden gerçekçi olmayan beklentileri olan hastalarda insülin pompası tedavisine başlanmamalıdır (Tablo-9) (3,10).

Başlangıçtaki HbA1c düzeyi insülin pompasının başarısını çok etkilemektedir. HbA1c seviyesi %10'un üstünde olanlarda pompa tedavisinin sonucu daha kötüdür. HbA1c düzeyi %12'nin üstünde olanlarda insülin

**Tablo-9: Uygun Bir Aday Olmayan Hastalar.**

- Multidoz insülin enjeksiyonu ( $\geq 3-4$  inkesiyon / gün) yapmak istemeyen veya yapamayan hastalar
- Günde en az 4 defa kan şekeri ölçemeyen veya ölçmek istemeyen hastalar
- Karbonhidrat sayımı yapamayan veya yapmak istemeyen hastalar
- Sıkı glikoz kontrolünü sağlamak için motive olamayanlar ve/veya insülin enjeksiyon protokolüne uymama öyküsü olanlar
- Ciddi psikolojik sorun ve psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar ( psikoz, ciddi anksiyete veya depresyon gibi)
- Yaşam tarzının pompa kullanımını engellemesi (yakın sporlar veya seksüel aktivite .... gibi)
- Pompa tedavisinden gerçekçi olmayan beklentiler (diyabet tedavisi sorumluluğunun ortadan kalkacağı ....gibi)
- HbA1c  $> \%9-10$
- Önceki 1-2 yıl içinde DKA öyküsü olanlar

pompa tedavisinin çoklu doz insülin enjeksiyona göre herhangi bir üstünlüğü yoktur. Bu hastaların %57'sinde erken dönemde HbA1c düşmüş olsa bile, sonra tekrar kötüleşmiştir (31, 32).

**Hasta Perspektifinden İnsülin Pompası**

İnsülin pompası hastalara çok geniş esneklik verir. Çoklu doz insülin kullanan hastaların, ekstra bir şey yediği zaman, başka bir insülin enjeksiyonu yapması gerekmektedir. Buna karşın pompa sadece birkaç düğmeye basması yeterli olacaktır. Bazı insülin pompalarını kontrol etmek için cep telefonu uygulamaları vardır ve bu yazılım cep telefonu kullanan pek çok hastanın daha rahat etmesini sağlamaktadır. Ayrıca insülin pompasını taşımak ise, insülin kalemi, glikometre gibi insülin enjeksiyon gereçlerini taşımaktan daha kolaydır. Karbonhidrat/insülin oranlarının ve düzeltme faktörlerinin hesaplanması pompa ile daha kolay ve daha doğrudur.

Diyabetli hastaların insülin pompası kullanma istekleri vardır, çünkü pompa günlük yaşamda kolaylıklar sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar tip-1 diyabetli hastaların

çoğu pompayı her gün yapılan çoklu insülin enjeksiyonuna tercih ettiklerini söylemişlerdir (11, 19).

**Pompayı Reddeden Hastalar**

Bazı hastalar insülin pompası kullanmak istememekte, pek çok hasta kanüllerden ve tüplerden rahatsız olmaktadır. Kanülün tıkanmasından ve bunun sonucu olarak kan şekerinin çok yükseleceğinden, hatta ketoasidoza girebileceklerinden endişe etmektedirler. Bazı hastalar ise, cilt reaksiyonlarından rahatsız olabileceklerini ileri sürmektedirler.

İnsülin pompasını kabullenmede hastaların psikolojik durumları da çok önemlidir. İnsülin pompasına devamlı bağlı kalmanın, başkalarına kendilerinin hastalıklı olduğunu gösterdiğini düşünmektedirler. Pompayı reddeden bazı hastalar ise cihazın kendilerine sürekli hasta olduğunu hatırlattığını iddia etmektedirler.

Bazı hastalar da makinelere güvenmemektedirler. Kendi elleri ile kan şekerini kontrol etmeyi daha güvenli bulmaktadırlar. Diyabet ekibi tarafından makinelerin daha güvenilir

olduğu ve insanlardan daha az hata yaptığı hastalara hatırlatılabilir.

Spor yapan hastalar da, spor sırasında pompa kullanmaktan endişe duymaktadırlar. Spor yaparken pompanın nasıl kullanılacağı, özellikle güreş gibi yakın spor yapanlara spor sırasında insülin pompasını çıkarılabileceği anlatılmalıdır.

Pompa kullanan hastaların hoşlanmadıkları bir diğer durum da, sık kan şekeri ölçmek zorunda olmalarıdır. Sadece bu nedenle pompa kullanmayı reddeden hastalar vardır. Yeni jenerasyon glikometreler parmak ucunu delmeden implante edilen bir kanül aracılığı ile kan şekerini ölçtükleri için, hastaları parmak ucunu delme sıkıntısından kurtaracak gibi gözükmektedir. Gelecekte daha kolay ve daha güvenilir kan şekeri ölçüm metotları geliştirilecektir.

### **Pompa Tedavisine Başlamadan Önce Klinisyenin Yapması Gerekenler**

Diyabet ekibi tarafından hastaya, detaylı değerlendirme yapılmadan insülin pompa tedavisine başlanırsa, hem kan şekerinin regülasyonu iyi olmaz, hem de pompa ile ilgili komplikasyon oranı artar. Pompa tedavisine geçmeden önce klinisyen hastasının yeni tedavi şekline hazır olup olmadığını dikkatle değerlendirmelidir(3). Cihazı çalıştırmak için hastanın görme, mental ve biliş durumunu detaylı bir şekilde incelemelidir. Hastanın cihazı kullanmaya istekli ve ilgili olup olmadığı da çok önemlidir. Hastanın istekli olması tedavinin başarısını etkiler, bu nedenle diyabetli bu açıdan da değerlendirilmelidir.

Randevulara gelmemek insülin pompasının başarısını kötü etkilediği için hastaların daha önceki izlem randevularına gelip gelmediği göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastanın kendi kendine diyabet izlem kriterlerine daha önce uyup uymadığı, karbonhidrat sayımı ve diğer bolus tayin metotlarını bilip bilmediği, infüzyon yerinin seçimi ve bakımı konusundaki becerisi, diyabetik ketoasidozun önlenmesi ve tedavisi konusundaki bilgileri, bolus hesaplayıcısını doğru kullanıp kullanmadığı da değerlendirilmelidir. Ayrıca hipoglisemiye önleme, tespit ve tedavi konusundaki becerilerinin nasıl olduğu saptanmalı. Hastanın acil durum malzemeleri gözden geçirilmelidir.

Klinisyen pompa tedavisine başlamadan önceki ve hastanın takibi sırasındaki eğitim programını belirlemeli, diyetisyen ve diyabet hemşiresi gibi ilgili birimlerle iletişim halinde olmalıdır. Hastanın diyabet ve cihazla ilgili eğitim düzeyini kontrol etmelidir.

### **İnsülin Pompa Tedavisinin Kontrendikasyonları**

Her hasta pompayı kullanamaz. Daha önce de belirtildiği gibi hastanın psikolojik durumu, görme kapasitesi ve öğrenme yeteneği insülin pompası kullanımı için çok önemlidir. Böyle hastalarda insülin pompasına geçilirse, bu tür tedavi metodu başarısızlıkla sonuçlanacağı gibi ciddi komplikasyonlar da meydana gelebilir. İnsülin pompası kullanımı için kontrendikasyonları mutlak ve relatif kontrendikasyon olarak ikiye ayırmak gerekir (Tablo-10) (33).

**Tablo-10: Pompa Tedavisi İçin Kontrendikasyonlar**

- 1 Mutlak kontrendikasyon
  - Psikiyatrik hastalıklar
- 2 Relatif kontrendikasyonlar
  - Görme bozuklukları
  - Hastanın insülin pompasının nasıl kullanılacağını öğrenmeye zamanın ve isteğinin olmaması
  - Düşük eğitim düzeyi



**KAYNAKLAR**

1. One adult in ten will have diabetes by 2030. International Diabetes Federation, 2011
2. IDF Diabetes Atlas, fourth edition, 2009
3. Peters AL, Ahmann AJ, Evert A, Hirsh IB, et al. Diabetes Technology-Continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3922-3937.
4. Trencle DL, Hirsh IB: Insulin pumps. In DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, et al (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus*, Fourth edition, Wiley Blackwell, Oxford, 2015;pp:745-757.
5. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J* 1978;1:204-207.
6. Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel M, et al. Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N Engl J Med* 1979;300:573-578.
7. Pickup JC, Keen H, Viberti GC, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980;3:290-300.
8. Hague C. Insulin pumps: evolution of an industry. Reprinted in part with corrections from *Diabetes Interview*, "Up and Pumping." Medtronic Mini-Med brochure; July 2000.
9. Mecklenburg RS, Benson JW Jr, Becker NM, et al. Clinical use of the insulin infusion pump in 100 patients with type I diabetes. *N Engl J Med* 1982;307:513-518.
10. Grunberger G, Abelseth JM, Bailey TS, Bode BW, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology insulin pump management task force. *Endocrine Practice* 2014; 20:463-489.
11. Millstein R, Becerra NM, Shubrook JH. Insulin pumps: Beyond basal-bolus. *Cleve Clin J Med* 2015;82:835-842.
12. King AB, Kuroda A, Matsuhisa M, Hobbs T. A Review of Insulin-Dosing Formulas for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) for Adults with Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2016;16:83-90.
13. Sulli N, Shashaj B. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with Type 1 diabetes: a 4-year follow-up. *Diabet Med* 2006;23:900-906.
14. David G, Gill M, Gunnarsson C, Shafiroff J, Edelman S. Switching from multiple daily injections to CSII pump therapy: insulin expenditures in type 2 diabetes. *Am J Manag Care* 2014;20:e490-497.
15. Landau Z, Raz I, Wainstein J, Bar-Dayyan Y, Cahn A. The role of insulin pump therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2017; 33: 1-13.
16. AADE (American Association of Diabetes Educators) White Paper. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) . Issued June 6, 2014.
17. McAdams BH, Rizvi AA. An Overview of Insulin Pumps and Glucose Sensors for the Generalist. *J Clin Med* 2016;5:1-17.
18. Alsaleh FM, Smith FJ, Taylor KM. Experiences of children/young people and their parents, using insulin pump therapy for the management of type 1 diabetes: qualitative review. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:140-147.
19. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessières-Lacombe S, Tauber JP. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1232-1235.
20. Joshi M, Choudhary P. Multiple Daily Injections or Insulin Pump Therapy: Choosing the Best Option for Your Patient-An Evidence-based Approach. *Curr Diab Rep* 2015;15:81
21. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Compendium Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 115-134.
22. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2007; 3: CD005542.
23. Simmons D, Thompson CF, Conroy C, Scott DJ. Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes in a multiethnic community. *Diabetes Care* 2001;24:2078-2082.
24. Gabbe SG, Carpenter LB, Garrison EA. New strategies for glucose control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:1014-1024.
25. Volpe L, Pancani F, Aragona M, Lencioni C, Battini L, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dose insulin injections in Type 1 diabetic pregnant women: a case-control study. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:193-196.
26. UKPDS Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
27. Dodd AH, Colby MS, Boye KS, Fahlmana C, et al. Treatment approach and HbA1c control among

- US adults with type 2 diabetes: NHANES 1999–2004. *Curr Med Res Op* 2009;25:1605-1613.
28. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008;51:941-951.
  29. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1653-1662.
  30. Center for Medicare and Medicaid Services. Publication 100-03.
  31. Orr CJ, Hopman W, Yen JL, Houlden RL. Long-term efficacy of insulin pump therapy on glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Tehnol Ther* 2015;17:49-54.
  32. Nixon R, Folwell R, Pickup JC. Variations in the quality and sustainability of long-term glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2014;31:1174-1177.
  33. Maurizi AR, Suraci C, Pitocco D, Schiaffini R, Tubili C, et al. Position Statement on the management of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): The Italian Lazio experience. *J Diabetes* 2016;8:41-44.



## GESTASYONEL DİYABET TEDAVİSİNDE GÜNCEL

Doç. Dr. Hasan AYDIN  
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları B.D.

IDF 2015 verilerine göre dünyada diyabetli kadın sayısı 199,5 milyon (2030'da 313,3 milyon) ve canlı doğum yapan kadınları %16,2'si gebelik hiperglisemisine sahiptir. Bunların %85,1'i GDM kalamı diğer tiplerdir. Her 7 doğumdan 1'i gestasyonel diyabetlidir. GDM olan kadınların %50'si 5-10 yıl içinde tip 2 DM geliştirir (1). Avrupa'da ortalama sıklık %2-6 oranında belirtilirken tarama yöntemlerinin farklılığından insidansın %10 üzerinde olduğu ülkelerde vardır. Güney Avrupa'da kuzeye göre sıklık artmaktadır (2). Türkiye'de hastalık sıklığı konusunda veriler sınırlıdır. TURDEP-II çalışmasında 371 gebe kadın dahil edilmiştir. Bunların %1,6'sının bilinen diyabetli, %4,9'unun yeni tanılı olmak üzere toplam gebelikte diyabeti olan kadın oranı %6,5 olarak bildirilmiştir.

Diyabet gebelikte hem fetal, hem neonatal hem de maternal komplikasyonlara yol açan önemli bir hastalıktır. Aşkar diyabette gestasyonel diyabete göre komplikasyon riski daha yüksektir (4). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes çalışması GDM komplikasyonlarını ve glisemik durumla ilişkisini inceleyen bir çalışmadır (5). Toplam 23316 gebenin katıldığı bu çalışmada maternal glukoz düzeyleri ile doğum ağırlığı, sezaryen gereksinimi, neonatal hipoglisemi ve kordon kanı C-peptid düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir. Bu komplikasyonların gelişiminin kan şekerinin normal glukoz değerlerinin hemen üzerindeki değerlerde başlamakta ve kan şekeri yükseldikçe artmaktadır (5).

### Tedavi

Gestasyonel diyabet tedavisi için yayımlana birçok kılavuz vardır. Tedavi hedefleri A.

B.D. dışındaki bölgelerde birbirine benzerdir ve açlık ve 1. saat tokluk kan şekerinin ölçümünü önermektedirler. Açlık kan şekeri için uluslararası bir uzlaşa yoktur, 95, 100, 105 mg/dl altı değerlerde tutulması önerilmektedir. Tokluk kan şekeri için 1. saatte 140 mg/dl altı değerler ideal olarak kabul edilmektedir (6). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Diyabet Tedavi Kılavuzunda açlık kan şekeri 60-100 mg/dl, 1. saat tokluk kan şekeri için 140 mg/dl altı hedeflenmektedir (7).

### Tıbbi Beslenme Tedavisi

Gestasyonel diyabet tedavisi beslenme, egzersiz, ilaç tedavisi ve sık kan şekeri ölçümünü içermektedir. Tıbbi beslenme tedavisi kişiye özgü yapılmalıdır. Anne ve fetüsün gelişimi ve beslenmesi için gerekli besin öğelerini sağlarken normo-glisemiyi korunmalıdır ve karbonhidrat tüketimi ayarlanmalıdır. Günlük kalori ihtiyacı beden kitle indeksine göre değişiklik göstermektedir. BKİ<22 kg/m<sup>2</sup> olan birinde 40 kkal/kg iken BKİ>30 kg/m<sup>2</sup> olanlarda 12-15 kkal/kg kadar düşmektedir (8). Günlük kalori dağılımı 10-20% kahvaltı, 20-30% öğlen yemeği, 30-40% akşam yemeği olacak şekilde dağıtılmalıdır (8). Beslenme içeriği ise % 45-50 karbonhidrat, % 18-20 protein ve % 30-35 yağ olacak şekilde ayarlanmalıdır (8). Gebelik esnasındaki postprandial hiperglisemi fetal makrozomiden sorumlu en önemli risk faktörüdür. Öğünlerdeki karbonhidrat içeriği post-prandial hiperglisemiyi belirler (9). Tedavide yüksek ve düşük glisemik indeksli, düşük karbonhidratlı ve düşük kalorili diyet programları denenmiştir. Düşük glisemik indeksli diyetlerin insülin oranını azaltsa da makrozomiye etkisinin olmadığı görülmüş-

tür. Buna karşın düşük glisemik indeksli diyetlere yüksek lifli diyetlerin eklenmesi ise hem insülin ihtiyacını hem de makrozomi riskini azalttığı gösterilmiştir (10). Enerji kısıtlı ve düşük karbonhidratlı diyetlerin ise tedavi etkisinin olmadığı bildirilmiştir (11). Egzersizle ilgili veriler sınırlıdır ama genel olarak yapabilecek olan gebeler için günde 30 dakika fiziksel aktivite önerilmektedir. Yürüyüş, yapılandırılmış kas güçlendirme egzersizleri, yüzme tavsiye edilen egzersizlerdir. Diyet ve egzersizin açlık ve 1. saat tokluk kan şekere etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada sadece diyet yapanlara kıyasla egzersiz eklenmiş grupta kan şekeri değerleri daha düşük bulunmuştur (12). Diyabetik gebede uygun diyetle glisemik kontrol oranı %75-80'dir (12).

### **Farmakolojik Tedavi**

Uluslararası görüş birliği mevcuttur. Tıbbi beslenme tedavisi ile 2 hafta içinde hedefe ulaşamamışsa farmakoterapi başlanması önerilmektedir. Tedavide ilk seçenek insülin kullanımınıdır. Oral antidiyabetik ilaçlardan gliburide ve metformin alternatif ajanlar olarak insülinin kullanılmadığı vakalar için tavsiye edilmektedir (6). TEMD kılavuzunda da bunlara benzer şekilde iki haftalık diyet tedavisi ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan (APG >100 veya 1.st PG >140 mg/dl ise) GDM'li kadınlarda insülin tedavisine başlanması önerilmektedir (7). İnsülinlerden insan insülinleri ile birlikte lispro, aspart ve detemir insülin kategori B, glargine ve glulisin kategori C olarak sınıflanmaktadır (13). Farklı insülin uygulamalarının glisemik kontrole etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada yoğun insülin tedavisi ile sonuçların daha iyi olduğu tespit edilmiştir (12). Günlük insülin gereksinimi vücut ağırlığına göre ve gebelik haftasına göre değişmektedir. Vücut ağırlığı arttıkça ve gebelik haftası ilerledikçe doz artmaktadır. Hesaplanan doz bazal bolus şeklinde uygulanmalıdır ve dozun yarısı bazal olarak akşam kalanı üçe bölünerek öğün öncelerine eklenmelidir (8). Kısa etkili analog insülinler insan insülinlerine kıyasla gebelik sonlanım noktaları açısından daha

olumlu sonuç vermişlerdir. Bu bağlanmada analog kısa etkili insülinler daha iyi tokluk kan şekeri kontrolü, daha iyi genel glisemik kontrol, daha az neonatal hipoglisemi, daha az fetal kayıp ve daha az gebelik komplikasyonu ile ilişkili bulunmuştur (14). Benzer bulgular uzun etkili insülin analogları için de geçerlidir (14). İnsülin glargine insan insüline kıyasla 6 kat fazla IGF-1 aktivitesine sahiptir. Şimdiye kadar insülin glargine ile gebeler üzerinde yapılmış randomize kontrollü bir çalışma yoktur. İnsülin glargine plasentayı geçmemektedir. Küçük hasta sayısı ile yapılmış birden çok çalışmada gebelikte etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (15). Her ne kadar önerilmese de karışım insülinlerin gebelikte kullanımlarını kısıtlayıcı bir durum yoktur. İnsan insülin karışımları ile analog karışımlar arasında fark yoktur (16). Özellikle tip 1 diyabetliler başta olmak üzere gestasyonel diyabetli kadınlarda insülin pompa kullanımının çoklu enjeksiyon tedavisine herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir (17).

### **Gebelikte OAD Kullanımı**

Gebelikte oral antidiyabetik kullanımı rutin olarak önerilmemektedir. Sadece gliburid ve metformin gebelikte kullanım için onaylıdır. Diğer tüm ilaçlar kontrendikedir. Buna karşın değişik tedavi kılavuzlarında insülinle uyumsuz veya reddediyorsa kullanılabilenliği belirtilmektedir (6). OGTT açlık kan şekeri <110 mg/dl, gestasyonel yaş >25 hafta, tek gebelik, GDM geçmiş öyküsü olmayan, genç anne yaşı, hipoglisemi awareness yoksa ve annede insülin tedavisi korkusu varlığı oral antidiyabetik tedavi kullanımı için endikasyon oluşturmaktadır (6). İnsülin tedavisi ile karşılaştırıldığında gebelikte gliburid kullanımı gerek glisemik parametreler gerekse neonatal sonlanım noktaları açısından benzer bulgular sağlamıştır (18). Gebelikte GDM tedavisi için metformin kullanımının insüline kıyasla maternal kilo alımı, doğum haftası, hipertansiyon ve pre-eklampsi yönünden avantaj sağlarken erken doğum açısından insülin tedavisi avantajlı bulunmuştur (19). Buna karşın uzun dönem

etkileri konusundaki verilerin olmaması sebebiyle gebelikte bu iki OAD ilaç dahil önerilmemektedir.

Özetle GDM tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Yaşam tarzı değişikliği hastaların %80-85'inde normoglisemi sağlar. Farmakolojik tedavide öncelik insülin tedavisidir. Analog insülinler bazı yönlerden insan insülinlerine üstündür. OAD ilaçlar insülin tedavisine benzer etkinlikte ise de uzun dönem sonuçları belirsizdir.

## KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation, IDF GDM Model of Care, Implementation Protocol, Guidelines for Healthcare Professionals. 2015
2. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, Vellinga A, Dunne F; DALI Core Investigator Group. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabet Med*. 2012 Jul;29(7):844-54.
3. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsıdag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb;28(2):169-80
4. Di Bernardo S, Mivelaz Y1, Epure AM1,2, Vial Y3, Simeoni U4, Bovet P2, Estoppey Younes S2, Chiolero A2,5,6, Sekarski N1; MySweetHeart Research Group. Assessing the consequences of gestational diabetes mellitus on offspring's cardiovascular health: MySweetHeart Cohort study protocol, Switzerland. *BMJ Open*. 2017 Nov 14;7(11):e016972
5. HAPO Study Cooperative Research Group1, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008 May 8;358(19):1991-2002
6. Kelley KW, Carroll DG, Meyer A. A review of current treatment strategies for gestational diabetes mellitus. *Drugs Context*. 2015 Jul 15;4:212282.
7. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabet Tedavi Kılavuzu 2017
8. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Nutritional management of the obese gestational diabetic pregnant woman. *J Am Coll Nutr*. 1992 Jun;11(3):246-50.
9. Domhorst A, Frost G. The principles of dietary management of gestational diabetes: reflection on current evidence. *J Hum Nutr Diet*. 2002 Apr;15(2):145-56
10. Wei J, Heng W, Gao J. Effects of Low Glycemic Index Diets on Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(22):e3792.
11. Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care*. 2014 Dec;37(12):3345-55
12. Mathiesen ER, Vaz JA. Insulin treatment in diabetic pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 May-Jun;24 Suppl 2:S3-20
13. Blum AK. Insulin Use in Pregnancy: An Update. *Diabetes Spectr*. 2016 May; 29(2): 92-97
14. Negrato CA, Montenegro Junior RM, Von Kostirsch LM, Guedes MF, Mattar R, Gomes MB. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012 Oct;56(7):405-14
15. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):29-33.
16. Colatrella A, Visalli N, Abbruzzese S, Leotta S, Bongiovanni M, Napoli A. Comparison of Insulin Lispro Protamine Suspension with NPH Insulin in Pregnant Women with Type 2 and Gestational Diabetes Mellitus: Maternal and Perinatal Outcomes. *Int J Endocrinol* 2013;15975:1-8
17. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 6. Art. No.: CD005542.
18. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1134-8.
19. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 May 27;8(5):e64585.





## POSTPRANDIAL GLUKOZ KONTROLÜNDE YAĞ, PROTEİN VE GLİSEMİK İNDEKSİN ETKİSİ

Uz. Dyt. Hidayet AĞÖREN  
Gazimağusa Devlet Hastanesi, KKTC

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Tüm dünyada giderek artış gösteren diyabetli bireylerin sayısının IDF 2017 diyabet atlasına göre 2015 yılında 415 milyon iken 2040 yılında 642 milyon olması öngörülmektedir. Diyabet tanısı almış tüm bireylerde tıbbi beslenme tedavisi diyabet tedavisinin en önemli basamaklarından biridir. Amerikan Diyetisyenler Birliği, tip 1 ve tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde, gestasyonel diyabet olgularının ise tanıyı izleyen ilk hafta içinde (mümkünse diyabet ekibinde bulunan bir diyetisyene) sevk edilmesini önermektedir. Yapılan bir metaanaliz çalışmasında tıbbi beslenme tedavisinin HbA1C düzeylerinde 6 haftada ortalama %1-2 oranında düşüş sağladığı ve açlık kan şekeri düzeylerini 2,78 mmol/L kadar düşürdüğü tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada ise diyetisyen ile birlikte tıbbi beslenme tedavisini sürdüren insülin kullanmayan diyabetli bireylerin, 3-6 aylık kontrolleri takiben klinik tablolarında olumlu gelişmeler olduğu belirtilmektedir.

Diyabetin kontrolünde açlık kan şekeri kontrolünün önemli olduğu kadar postprandial hipergliseminin de çok büyük önem taşıdığı vurgulanmaktadır. Postprandial hiperglisemi arttıkça makrovasküler hastalık riskinin de arttığı bilinmektedir. 2. saat tokluk plazma glukozu değerlerinin, açlık plazma glukozuna göre mortalite artışında daha önemli rol oynadığı ifade edilmektedir. Yapılan bir çalışmada açlık kan şekeri normal olmasına rağmen HbA1c %5.0'den %6.0'ya çıktığında kardiyovasküler mortalite oranının iki ka-

tına çıktığı ifade edilmektedir.

Açlık kan şekeri veya postprandial kan şekeri kontrolünde, enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan sağlanacak oranları metabolik hedeflere ve diyabetli bireyin tercihlerine göre değişebilir. Standart bir dağılıma göre öneri vermek doğru değildir. Genel öneriler doğrultusunda bireysel özelliklere uygun kişiye özgü diyetler planlanması gerekmektedir. Genel öneriler aşağıda belirtilmektedir.

### **Karbonhidratlar:**

- $\geq 130$  gr/gün
- Günlük enerjinin % 45-60'ı
- Günlük enerjinin %10'dan az sukroz
- Günlük enerjinin % 15-20 'sinden az fruktoz

### **Yağlar:**

- Günlük enerjinin % 25-30'u
- < %7 doymuş yağ
- < % 10 çoklu doymamış yağ
- % 12- 15 tekli doymamış yağ
- 300 mg /gün kolesterol veya 200 mg /gün kolesterol (LDL >200 mg/dl ise)

### **Proteinler:**

- 0,8-1 gr/kg/gün (renal fonksiyonlar normal)
- 0,6-0,8 gr/kg/gün (glomerüler filtrasyon hızı düşmeye başlamış)
- 1-1,2 gr/ kg/ gün (hemodiyaliz)
- 1,2- 1,4 gr /kg/gün (periton diyalizi)
- Günlük enerjinin % 15-20'si

### **Posa:**

- 25 gr/gün Kadın, 38 gr/gün Erkek
- 14 gr /1000 kkal
- Çözünür posa

- Yağ tüketimi günlük beslenmede arttığı zaman gastrik boşalma hızı yavaşlamaktadır. Yağlar gastrik boşalmayı geciktirip karbonhidrat emilimini yavaşlatarak veya GLP 1 (glukagon-benzeri peptid-1) ve GIP (Gastrik inhibitör polipeptid ) hormonlarının etkisini geciktirerek, postprandial glisemik yanıtı azaltır. Tip 2 diyabetli bireylerde GLP 1 ve GIP düzeyleri azalacağından, normal bireylere kıyasla daha az etkindir. Tip 1 diyabetli bireylerde yağlar karbonhidratlar ile birlikte alındığı zaman glukagon etkili glisemik regülasyonu etkileyen hormonların (GLP 1, GIP ve Ghrelin )seviyelerinde değişiklik yaptığı saptanmıştır. Bir çalışmada diyetle 35gr'lık yağ ilavesinin, postprandial glukoz konsantrasyonunu, 5 saatte 2,3 mmol/L kadar artırdığı saptanmıştır. Wolpert ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada diyetle 50 gr'lık yağ ilavesinin, insülin ilavesine rağmen 5 saat sonra önemli ölçüde hiperglisemiye yol açtığı tespit edilmiştir. Artmış yağ tüketiminin serbest yağ asitlerine bağlı olarak insülin direncini ve karaciğerden glukoz çıkışını artırdığı saptanmıştır. Postrandial glukoz kontrolünde proteinlerin rolüne değinecek olursak öncelikle Tip 2 diyabetli bireylerde proteinlerin sindiriminin kan glukoz konsantrasyonunu artırmaksızın insülin yanıtını artırabildiği unutulmamalıdır ki bu da akut ve gece hipoglisemisinde proteinlerin kullanılmaması gerektiğini bir kez daha bize hatırlatmaktadır. Birçok çalışma farklı amino asit kompozisyonu olan proteinlerin farklı glukoz ve insülin yanıtları oluşturduğunu ifade etmektedir. Bunun nedeni gastrik boşalma üzerindeki farklı etkileri ve intestinal hormon sekresyonundaki farklı etkilerinden kaynaklanmaktadır. Whey protein kazeine göre GLP 1yanıtının daha fazla artmasına neden olmaktadır. Başka bir çalışmada Orta kalori düzeyi ve yüksek protein içerikli yemeklerden

sonra %13-40 oranında whey proteini kazeine göre daha iyi  $\beta$ -hücre yanıtı (insülin, c-peptit ve proinsülin artışı) oluşturmuş. Tip 1 diyabetli bireylerde, 28-57 gr arasında protein içeren yemekler ile standart yemekler karşılaştırıldığı zaman ,2-5saat arasında postprandial glisemi ve insülin düzeyinin arttığı saptanmıştır.Nedenleri ise glukoz homeostazına etki eden hormonların değişimi, plazma glukagon düzeyinin artışı ve glukoneogenez ile amino asitlerin glukoz dönüşümü olarak ifade edilmiştir.

Birçok çalışma diyabette glisemik kontrolün sağlanmasında düşük glisemik indeksli besinlerin önemini vurgulamaktadır. Brand-Miller ve arkadaşlarının incelediği 14 randomize kontrollü çalışmada tip 1 ve tip 2 diyabetli bireylerde yüksek ve düşük glisemik indeksli (GI) besinlerin etkisini incelemişler. Meta analiz sonuçlarına göre düşük GI'li diyet ile beslenenlerde HbA1c %0,43 oranında düşmüştür. Cochrane, 11 randomize kontrol çalışmalarında (toplam 402 kişi) yüksek ve düşük glisemik indeksin tip 1 ve tip 2 diyabetli bireylerdeki etkilerini incelemiştir. Düşük glisemik indeksli diyetle beslenenlerde HbA1C'de önemli düşüşler tespit etmişler (- % 0,5 -0,9, P=0.02). Yüksek glisemik indeksli diyetler insülin direncine yol açabilir çünkü doğrudan postprandial hiperglisemiye, insülin antagonisti hormonların sekresyonuna ve geç postprandial serum serbest yağ asitlerinin artışına neden olabilirler. Diyabetli bireylerde, yüksek diyet posası alımı, özellikle çözünür posa, glisemik kontrolün sağlanmasında, hiperinsülinemini azaltılmasında ve plazma lipid konsantrasyonunun düşürülmesinde çok önemlidir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkların Derneği, Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016
- 2- International Diabetes Federation, Diabetes Atlas 2015
- 3- Joyce Green Pastors;Franz, Marion J;Warshaw, Hope;Daly, Anne;Arnold, Marilyn S. How effective is medical nutrition therapy in Diabetes?. Journal of The American Dietetic Association. 2003;7:

- 103 (7) :827-831
- 4- Marion J Franz,MS,RD,Arlene Monk, RD; Barbara Barry, RD; Katryn McClain ,RD; Tanya Weaver, RD; Nancy Cooper, RD; Paul Upham; Richard Bergenstal, MD; Roggers S. Mazze,PhD, Journal of The American Dietetic Association . 1995;95:1009-1017
  - 5- Guideline for Management of Postmeal Glucose, IDF
  - 6- Malone JK et al. Diabet. Med. 2005;22:374-381
  - 7- Akal Yıldız E., Diyabetin önlenmesi ve tedavisinde tıbbi beslenme tedavisi; Klinik tıp bilimleri dergisi, 2015 :3(2)39-43
  - 8- Nutr. Therapy recommend. for the management of adults with diabetes, Diabetes care, , 2014;37 (1):561-578
  - 9- Xiaomiao Lan-Pidhainy.Postprandial metabolic responses to macronutrient in healthy, hyperinsulinemic and type 2 diabetic subjects,University of Tomado, 2011.
  - 10- Megan Paterson, Kirstine, J. Bell, Susan M., O'Connell, Carmel E.Smart , Amir, Shafat, Bruce King. The Role of Dietary Protein and Fat in Glycaemic Control in Type1 Diabetes: Implications for Intensive Diabetes Management.Curr Diab Rep (2015) 15: 61-70
  - 11- Carmel E. M., Megan Evans, Susan M. O'Connell, Patrick McElduff. Both Dietary Protein and Fat Increase Postprandial Glucose Excursions in Children With Type 1 Diabetes, and the Effect Is Additive, Diabetes Care 2013;36:3897-3902
  - 12- Kristine J. Bell, Carmel E.Smart, Gary M. Steil, Jenni J Brandmiller, Bruce King, Howard A .Wolpert, Impact of fat, protein and glisemic index on postprandial glucose controlin Type 1 Diabetes; Diabetes Care. 2015;38:923-984
  - 13- Diabetes Metab Res 2007;23:378-85
  - 14- Cochrane database of systematic reviews 2009; issue1. Art.No.CD006296.
  - 15- Manisha Cndalia, Abhimanyu Garg et al. Beneficial effects of high dietary fibre intake in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2000;342:1392-8



## SÜREKLİ GLUKOZ MONİTORİZASYON SİSTEMİ İLE UYUMLU SCII İNSÜLİN POMPA ÇALIŞMA PRENSİPLERİ

Uzm. Dr. Hülya HACIŞAHİNOĞULLARI  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma BD. İstanbul

Teknolojik gelişmeler ile açık devre insülin pompalarından sonra günümüzde yarı kapalı ve tam kapalı sistemli insülin pompaları kullanılmaya başlanmıştır. Önümüzdeki günlerde bizi bekleyen teknoloji ise yapay pankreasır. İnsülin pompa teknolojisinde elektronik kayıt defteri programı (insülin dozları, glukoz düzeyleri, karbonhidrat miktarları), topluma özgü hazırlanmış yemek veri tabanları ile entegre edilebilmesi, glukoz ölçümü ve bolüs dozlarını hatırlatıcı alarm fonksiyonları, glukometreler ile “wireless” iletişim kurabilme özelliği, CGM teknolojisi ile entegre kullanılabilmesi hastaların tedavisinin daha etkin ve güvenli olmasını da sağlamaktadır.

İnsülin pompası kullanımı için aday olabilecek olan hastalar; öglisemiyi sağlamaya istekli ve motive tip 1 diyabetli hastalar, hipoglisemi, kilo artışı, Dawn veya Dask fenomeni nedeniyle sıkı glisemik kontrol sağlanamayan Brittle hastalar, fleksibl yaşantısı olan ve yaşam kalitesine önem veren hastalar, sportif yaşantısı olan hastalar, gastroparezili hastalar, pregestasyonel diyabetliler ve teknik yeniliklere açık diyabetlilerdir. İnsülin pompa kullanımı ( continuous subcutaneous insulin infusion-CSII) ile çoklu insülin tedavisi ile kıyaslandığında CSII kullanılanlarda özellikle çoklu insülin tedavisi altında sık tekrarlayan hipoglisemileri olan ve diyabet süresi uzun olan hastalarda ciddi hipoglisemi oranı belirgin olarak azalmış olduğu, yüksek HbA1c seviyeleri olanlarda HbA1c seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. Günümüz pompa teknolojik özelliklerinde küçük bolüs artışı (0.025-0.10 IU), düşük bazal hızlarda (0.025-0.05 IU/st) uygulama, birden fazla bazal hız uygulaması, gastroparezisi

veya atıştırarak yiyenler için yayılmış bolus fonksiyonu, birden fazla KH/İ, İDF ve KG hedefi girilebilmesi, bolüs hesaplama fonksiyonu (KG düzeyi ve KH miktarına dayalı) ve geçici bazal hız ve infüzyonu durdurma modu uygulaması gibi özellikler mevcuttur. Güvenlik özelliklerinde ise alarmlar (infüzyon seti tıkanıldığında ve insülin rezervi azaldığında), hatırlatıcılar (örn: bolus unutulduğunda), “Aktif insülin” uyarısı vermesi (insülinin birikmesini önlemek için), klavye kilitleme fonksiyonu ve su geçirmez özelliği mevcuttur.

Tüm modern pompalara rağmen bazı konularda hasta dikkatli olmalıdır. Kan glukozunu ölçmeli, glisemik trendleri anlamalı, karbonhidrat sayımını bilmeli, gecikme zamanını dikkate almalıdır. SCII kullanımı altında hipoglisemiyi önlemek ve tedavi hedeflerine ulaşabilmek adına sensor destekli pompalar kullanılmaya başlanmıştır. Bu pompalar ile hipoglisemi riskini arttırmadan daha iyi bir glisemik kontrol sağlanmış. Hastaneye yatış ve hipoglisemi korkusu azalmış, pompa tedavisine uyumunun artmış olduğu gözlenmiştir.

STAR 3 (Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction Study) (1) çalışmasında tip 1 DM tanılı 7-70 yaş arasında HbA1c % 7.4-9.5 ve son 1 yıl içinde en az 2 ciddi hipoglisemi öyküsü olan hastalar SAP – MDI (günlük çoklu injeksiyon) gruplarına randomize edilmiş. SAP grubunda 216 hasta olup tedavide ise insülin aspart kullanılmış, MDI grubunda 204 hasta olup tedavide insülin aspart ve glarjin kullanılmış. 12. Ay SAP grubunda HbA1C % 7.4, MDI grubunda ise % 8 (P<0,001) saptanmış, 12. ayın sonunda MDI grubuna SAP takıldıktan sonra deği-

şim sonrası 3.ay HbA1c bu grupta %8'den 7,6'ya düştüğü ( $p<0,001$ ) tespit edilmiş.

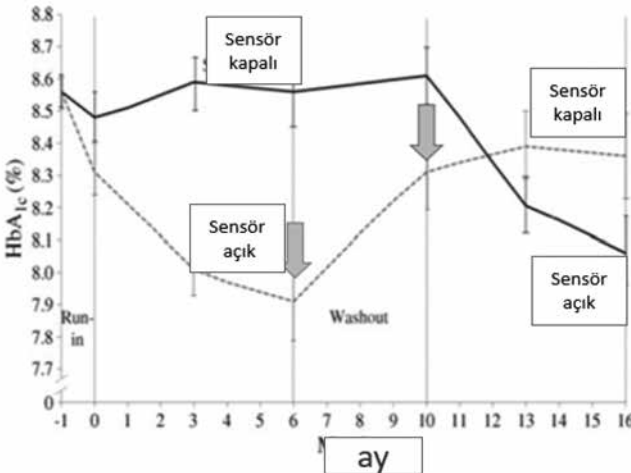
Pompa tedavisi ile SAP tedavisinin kıyaslandığı bir çalışmada ise Tip 1 DM tanılı, 2-65 yaş arası, HbA1C  $\geq$ %8, hastalık süresi  $\geq$  1 yıl ve MDI tedavisi alan 132 hasta iki gruba ayrılmış. Bir gruba sadece pompa diğer gruba ise CGMS+pompa takılmış ve bu tedavilerin 6. ay sonunda pompa takılmış grupta HbA1c % 0,55 düşerken pompa+CGMS grubunda ise HbA1c'de %0,96 düşüş izlenmiş (2).

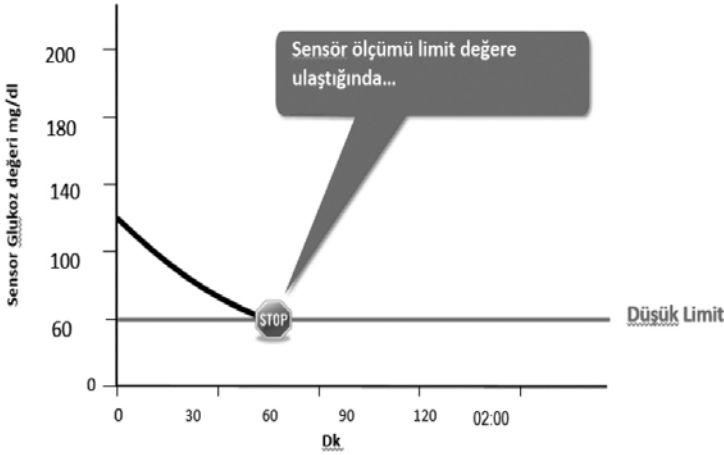
SWITCH (Sensing With Insulin pump Therapy to Control HbA1c) çalışmasında >1 yıl tip 1 DM tanısı olan ve 6 aydan uzun süredir CSII tedavisi alan HbA1C % 7.5-9.5 arasında 6-70 yaş arasındaki 153 hasta çalışmaya alınmış. Hastalar SAP kullanılan iki gruba randomize edilmiş. Birinci grupta ilk 6 ay sensor açık sonra 4 ay wash out periyodu sonrasında 6 ay sensor kapatılarak izlenmiş, 2. Grupta ise tersine ilk dönem sensor kapalı wash out periyodundan sonra açık olarak izlenmiş (şekil 1).

6. Ay sonunda sensor kullanılan grupta HbA1c % 8.04 sensor kapalı grupta % 8.47 ( $p < 0.001$ ) ve sensor devre dışı kaldığında HbA1c tekrar eski düzeylere yükseldiği saptanmış. Sensor açık olan grupta günlük glukoz seviyelerinin daha düşük olup daha az hiperglisemi görülmüş. Ciddi hipoglisemi sıklığının daha az olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiş; fakat hipoglisemide geçen sürenin daha kısa olduğu tespit edilmiş.

HbA1c değeri hedefe yaklaştırılmaya çalışıldığında hipoglisemi riski söz konusudur. Gerçek zamanlı CGMS'in hipoglisemiyi önleme üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmada tip 1 DM tanılı, HbA1c değeri % 7.5 altında ve CSII ya da MDI kullanan çocuk ve erişkin toplam 122 hasta çalışmaya alınmış. SMBG ve gerçek zamanlı CGMS kullanan gruplara randomize edilmiş. CGMS kullanımı ile hipoglisemide geçen süre pompa kullananlarda % 41 (0.81→0.48 saat/gün) MDI grubunda % 59 (1.2→0.49 saat/gün) azalmış olduğu saptanmış (4).

**Şekil 1:**



**Şekil 2: Düşük Glukozda Duraklatma**

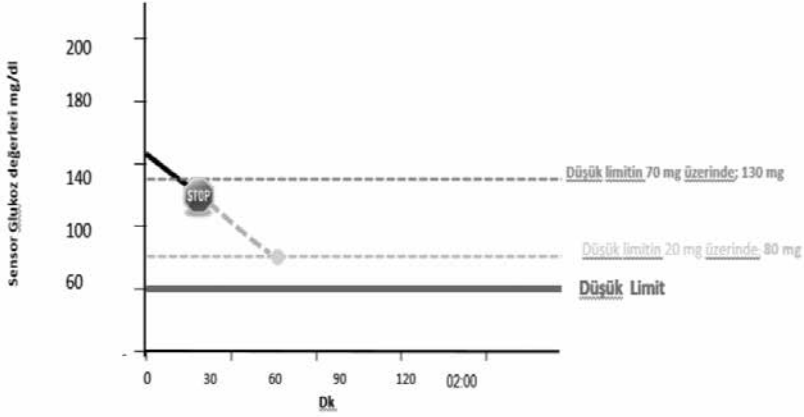
Diyabet tedavisinin yönetiminde hipoglisemi oldukça önemli bir konudur. Uzamış ve ciddi hipoglisemi kardiyak aritmilere, nörolojik sekellere ve ölüme sebep olabilir. Özellikle çocukluk döneminde tekrarlayan hipoglisemiler santral sinir sisteminde kalıcı hasar bırakabilir. Bu nedenle teknolojik gelişmelerde özellikle hipoglisemi yaşanmadan kan şekerleri hedeflerine ulaşmak için alarm ve duraklatma sistemleri devreye girmiştir.

Düşük glukozda duraklatma özelliği olan pompa teknolojisinde glukoz limiti 60-90 mg/dl'dir, kullanıcı müdahale etmez ise bu belirlenen limit altına düşünce pompa otomatik olarak 2 saat duraklatılır. Duraklatma döneminde hasta herhangi bir anda tekrar başlatılabilir.

Standart insülin pompası ile düşükte duraklatma özelliği olan SAP'nın kıyaslandığı bir çalışmada 1 yıldan uzun süredir Tip 1 DM tanısı olan ve 6 aydan uzun süredir pompa kullanılan ve  $HbA1c \leq 8.5$  olan 95 hasta çalışmaya alınmış. Ortalama hasta yaşı 18.6,

ortalama CSII süresi 4.1 yıl olan hastalar iki gruba randomize edilmiş. 6 ay boyunca 1. grupta 46 hasta olup hipoglisemide otomatik duran SAP kullanılmış, 2. grupta 49 hasta olup standart pompa kullanılmış. SAP glukoz değeri  $< 60$  mg/dl olunca uyarı vermekte; eğer kullanıcı müdahale etmezse insülin infüzyonunu 2 saatliğine durdurmakta. Tedavinin sonunda SAP kullanan hastalarda gece ve gün içinde hipoglisemi sıklığı ve hipoglisemide kalma süresi anlamlı olarak azalmış. Hipoglisemi insidans oranı 3.6 (95%CI, 1.7-7.5;  $P < .001$ ) saptanmış; fakat  $HbA1c$  de anlamlı değişim saptanmamış. Hastanın hipoglisemisi saptandığı anda pompa infüzyonu durdurulsa da mevcut hastaya verilmiş olan insülinin etkisi devam etmekte olduğundan hipoglisemi tam olarak engellenememektedir. Bazal insülin infüzyon değişikliğinin etkisinin ortaya çıkması için 1 saate ihtiyaç vardır. Bu nedenle hipoglisemiyi ön gören algoritmalar ile kan şekerinin düşme eğilimine göre olası hipoglisemi önceden tahmin edilmesi ve hipogli-

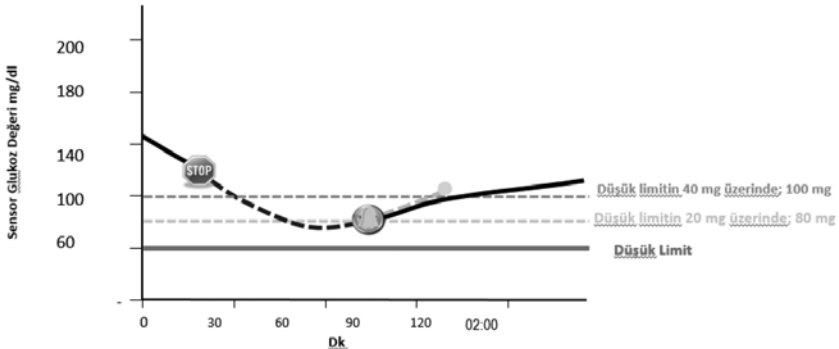


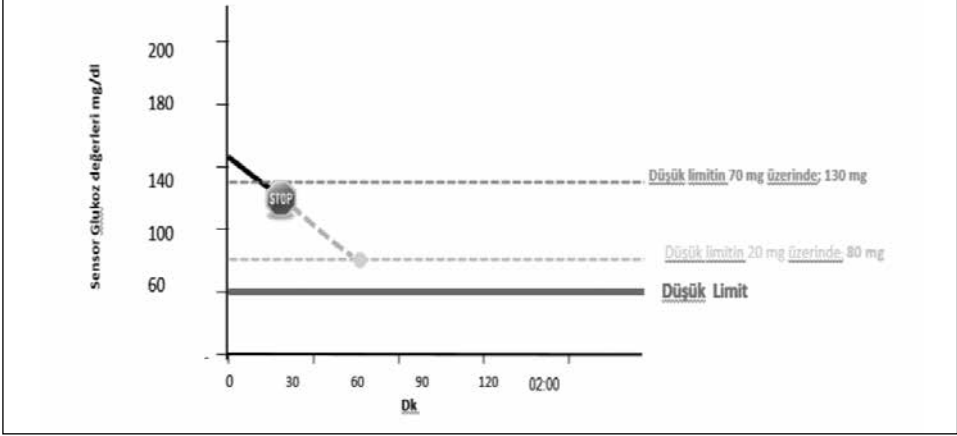
**Şekil 3: Düşükten Önce Duraklatma**

semi yaşanmadan alarm sistemleri devreye girerek pompa durdurulması ile hipoglisemi engellenmeye çalışılmaktadır.

Prediktif alarm algoritmaları ve insulin pompa duraklatma sistemleri ile hipogliseminin engellenmesine ilişkin yapılan çalışmada en az 3 aydır CSII kullanan ve son 18 aydır hipoglisemi öyküsü olmayan 22 tip 1 DM hastasında SCII +CGMS ile birlikte bazal insulin dozları artırılarak hipoglisemi yaratılmaya çalışılmış, bu dönemde kan şekkerleri takibinde 80 mg /dl sınır kabul edil-

miş. Sistemde prediktif (tahmini beklenen) glukoz değerleri ile ön görülen hipoglisemi alarmları mevcut. Hastalarda 80 mg/dl sınır kabul edilip projeksiyon horizon süresi 30 dk olduğunda %60 hipoglisemi engellenmiş. Süre 45 dakika olduğunda ise hipoglisemi %80 engellenmiş, fakat bu çalışmada ortalama 17 saat açlık sonrasında insulin infuzyonuna ara verilmesiyle birlikte hastalarda ketonemi riski ortaya çıkmış ve insulin infuzyonu tekrar başladığında normale geldiği saptanmış (6).

**Şekil 4: Otomatik Başlatma**

**Şekil 5:** PILGRIM – hipoglisemide geçen süre (dk)

Kapalı devre pompa teknolojisinde eğer sensör glukoz değerleri düşük limitin en fazla 70 mg/dL üzerinde ise ve 30 dakika içinde düşük limitin 20 mg/dL üzerindeki değerin altına düşecek ise pompa insülin iletimini keser. Duraklatılmış olan insülin iletimi başlaması için

hasta kendisi başlatırsa veya insülin iletimi durdurulduktan sonra yarım saat geçtiyse ve sensör glukoz değeriniz düşük limitin en az 20 mg/dL üzerindeyse ve sensör glukoz değeri 30 dakika içerisinde düşük limitinin 40 mg/dL üzerinde bir değere ulaşacaksa pompa insülin iletimine tekrar başlar.

Kapalı devre insülin pompa kullanımı ile birlikte PILGRIM çalışmasında 3 farklı pompa teknolojisi kullanan hastaların verileri toplanmış. Grup A'da pompa duraklatması sistemi yok, grub B 'de PLGM (predictive Low Glucose Managment-Düşükten önce duraklatma ) ve grup C'de ise LGS (Low Glucose Suspend-düşükte duraklatma ) sistemleri olan pompa kullanan hastaların sonuçları kıyaslanmış. Hipoglisemide geçen sürede %42.5 azalma (median süre PLGM grubunda 58 dk iken LGS 101 dk  $p<0.001$ ) saptanmış.

İyi kontrollü HbA1C  $<7.5$  , tip 1 diyabet tanısı olan, 18 yaş ve üstü, 6 aydan uzun

süredir insülin pompası kullanan hastalarda kapalı devre insülin pompasına karşı konvansiyonel insülin pompasının gece ve gündüz glicemik kontrol üzerine etkisinin araştırıldığı randomize çapraz bir çalışmada 29 hasta 4 hafta kapalı devre sonrasında washout periyodundan sonra konvansiyonel pompa+blided CGMs ile izlenmiş, diğer taraftan 28 hasta da önce konvansiyonel pompa ile başlayıp wash out periyodundan sonra kapalı devreye geçilmiş. Sonuç olarak kapalı devre kullanımı le ortalama kan glukozu daha düşük (7.9 mmol /L karşı 8,3 mmol/L  $p:0,0226$ ), hipoglisemide geçen süre anlamlı olarak azalmış, gün içindeki glukoz değışkenliği de anlamlı olarak azalmış olarak saptanmış (8).

Sonuç olarak pompa kullanan hastalarda daha güvenli olabilmesi adına yeni kontrol sistemleri geliştirilmiştir. Pompalarda hipoglisemi eşğinde durmasının yanında bu eşığe yaklaşma trend ve hızına bağlı olarak pompa infuzyon durdurma sistemi olan kapalı devre insülin pompaları da ülkemizde kullanılmaktadır. Bu güvenlik sistemleri de hastayı olası hipoglisemiden korumaktadır. Önümüzde bizi bekleyen pompa teknolojisi de hipoglisemiden korumaya yönelik güvenlik sistemlerine ek olarak hiperglisemiye mü-

dahale edebilen ve karbonhidrat sayımına göre bolus dozlarını hesaplayabilen pompa teknolojisidir.

#### KAYNAKLAR

1. STAR 3 (Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction) Diabetes Care 34:2403-2405, 2011
2. Incremental Value of Continuous Glucose Monitoring When Starting Pump Therapy in Patients with Poorly Controlled Type 1 Diabetes Diabetes Care 32:2245-2250,2009
3. The SWITCH Study (Sensing With Insulin pump Therapy to Control HbA1c ): Design and Methods of Randomized Controlled Crossover Trial on Sensor-Augmented Insulin Pump Efficacy in Type 1 Diabetes Suboptimally Controlled with Pump Therapy DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS Volume 13 , Number 1, 2011
4. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycaemia in type 1 diabetes, Battelino T et al. Diabetes Care 2011;34:795-800
5. Effect of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy and Automated Insulin Suspension vs Standard Insulin Pump Therapy on Hypoglycemia in Patient With Type 1 Diabetes JAMA. 2013; 310(12):1240-1247
6. Preventing Hypoglycemia Using Predictive Alarm Algorithms and Insulin Pump Suspension Diabetes Technology & Therapeutics Volume 11, Number 2 , 2009
7. The PILGRIM study: In silico Modeling of a Predictive Low Glucose Management System and Feasibility in Youth with Type 1 Diabetes During Exercise Diabetes Technology & Therapeutics Volume 16, Number 6 , 2014
8. Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study The Lancet.com/diabetes-endocrinology Vol 5 April 2017

## PRE-PROBİYOTİKLER VE DİYABET

Yrd. Doç. Dr. Hülya KAMARLI ALTUN  
Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve  
Diyet Bölümü, Diyetetik AD

Diabetes mellitus gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı gün geçtikçe artan, önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Multifaktöriyel bir bozukluk olan diyabetin patogeneğinde batı obezitenin diyeti (doymuş ve trans yağ ile basit şekerden zengin, posadan fakir) ile fiziksel inaktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve genetik yatkınlığında içinde bulunduğu risk faktörlerine bağlı olarak gelişen oksidatif stres, inflamasyon, adipozite, endotoksemi, dislipidemi, inkretinlerin sekresyonunda bozulma ve  $\beta$ -hücre disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen hiperglisemi ile insülin direnci rol oynamaktadır. Tüm bu faktörlerin yanı sıra son yıllarda diyabet ve obezite gibi birçok metabolik hastalığın oluşumunda barsak mikroflorasındaki değişikliklerin etkili olabileceği öne sürülmüş ve bu konuda birçok çalışma yürütülmüştür. Bozulmuş barsak bariyeri ve barsak mikrobiyotasındaki değişikliklerinde diyabetin patogeneğinde önemli etkilere sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2-4).

Barsak mikroflorası vücutta farklı fizyolojik süreçlerin kontrolünde ve düzenlenmesinde önemlidir. Barsak mikroflorası diyet, antibiyotikler ve radyasyon gibi çeşitli faktörlerden etkilenmekte ve doğal dengesi bozularak, insan vücudundaki çeşitli süreçlerin değişmesine neden olmaktadır. İntestinal sistemin dengesinde meydana gelen bu bozukluklar barsak mikrobiyotasının bileşiminde bulunan yararlı ve zararlı bakterilerin dengesinin değişmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (5, 6). Bireylerin sağlık durumlarındaki bozulmalarda normal barsak mikrobiyotasının yapısı, oranı ve bileşimindeki herhangi bir bozulmanın göstergesidir. Böyle bir durumda barsak mikrobiyotasını

eski haline getirmek ortaya çıkan bu medikal durumdaki ciddiyetin azalmasını sağlamaktadır (2). Barsak mikrobiyotası beslenme metabolizmasında önemli bir organ olduğu gibi beslenmede yapılacak müdahalelerle mikrobiyotanın eski haline gelmesinde oldukça büyük önem taşımaktadır.

Barsak mikrobiyotası farklı bakteri türleri ve suşlarından oluşmuş, yaklaşık 1014 mikroorganizmanın yaşadığı bir ekosistemdir (2, 7). Mikrobiyotadaki bakterilerin %90'ından fazlasını gram pozitif firmicutes ile gram negatif bacteroidetes oluşturmaktadır. Azınlık kısmını ise gram negatif Escherichia ve Enterobacteriaceae gibi Proteobacteria ile Verrucomicrobia ve gram pozitif Actinobacteria meydana getirmektedir (5, 8). Gastrointestinal sistem mikrobiyotasına bakıldığında bakterilerin çoğunluğunun ileum ve kolonda yerleşmiş olduğu, kolondaki bakteri kolonizasyonunun çoğunluğunu da probiyotik bakterilerin oluşturduğu görülmektedir (7). Yanlış beslenme ile barsak mikrobiyotasında konakçı için yararlı olan Bifidobacterium sayısı azalırken, Firmicutes'in sayısı yükselmektedir. Diyabetik bireylerin mikrobiyotası incelendiğinde de bütirat üretimini sağlayan bakterilerde (Roseburia intestinalis ile F. Prausnitzii) azalma; Lactobacillus gasseri, Streptococcus muatans ve Proteobakterilerde ise artış olduğu saptanmıştır. Artan bakteri kolonizasyonu da insülin direncini artırmak suretiyle diyabete yol açmaktadır (5, 8). Barsak mikrobiyotasındaki bakteri kolonizasyon dengesindeki değişim barsak geçirgenliğinde artış, Glukagon benzeri Peptid-1 (GLP-1) ve GLP-2 gibi yararlı barsak hormonlarının yapımının baskılanması ile endotoksin artışına neden olmaktadır. Özellikle lipopolisakarite (LPS) maruz kalma

sonucunda LPS endotel hücreler, monositler ve makrofajlar üzerinden toll benzeri reseptör-4'e bağlanarak; nükleer faktör kappa B (NF-κB) aktivasyonu ile inflamatuvar yanıt ve oksidatif stresi başlatmaktadır. Endotoksemi de lipogenez, inflamasyon ve makrofaj infiltrasyonunda artış endotel hücre hasarı ve işlev bozukluklarına neden olarak; insülin duyarlılığında azalma, β-hücre kütlelerinde azalma ve plazma insülin düzeyinde azalmaya sebep olarak, metabolik hastalıkların ve özellikle diyabetin oluşumuna katkıda bulunmaktadır (3, 9, 10).

Özellikle son yıllarda konakçı metabolizmasını iyileştirmek için metabolik hastalıklara neden olan barsak mikrobiyotasını manipüle etmek ve eski haline getirmek büyük önem kazanmıştır. Mikrobiyotayı düzenlemek adına probiyotik kullanımı ile barsaklarda probiyotik bakteri sayısını, etkinliğini ve aktivitesini artıran prebiyotiklere olan ilgi artmaya başlamış ve bunlarla ilgili birçok çalışma yürütülmüştür (7, 11).

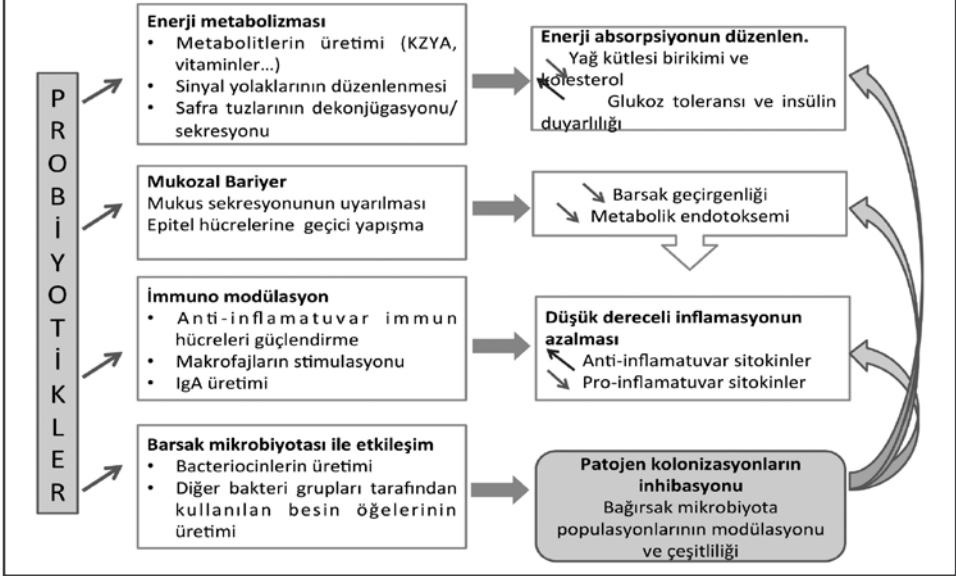
## PROBİYOTİKLER ve DİYABET ÜZERİNE ETKİSİ

Probiyotikler Yunanca "yaşam için" anlamına gelen "pro bios" kelimesinden gelmekte olup, yeterli miktarda verildiğinde konağın sağlığını olumlu yönde etkileyen, sindirilemeyen canlı mikroorganizmalardır (12, 13). Günümüzde probiyotikler "Yeterli miktarda alındığında konağın barsaklarında mikrobiyal dengeyi düzenleyerek, sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalardır" olarak tanımlanmaktadır (14).

Probiyotik mikroorganizmalar *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gram pozitif bakteriler suşları ile probiyotik özelliği kanıtlanmış olan *Saccharomyces cerevisiae* Bouldardii'dir (Tablo 1) (15). Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak kabul edilebilmesi için vücutta belirli fonksiyonları yerine getirebilmesi ve bazı özellikleri taşıması gerekmektedir. Probiyotik olarak kabul edilen bir mikroorganizma; yüksek sayıda canlı mikroorganizma içermeli, mide asidi, safra ve pankreatik salgılara karşı dirençli olmalı ve barsaklarda

**Tablo 1:** Probiyotik mikroorganizmalar (15)

| Laktik asit bakterileri                         | Bifidobakteriler       | Mayalar                         | Diğer bakteriler                                  |
|---|------------------------|---------------------------------|---|
| <i>Lactobacillus</i>                            | <i>B. breve</i>        | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | <i>Bacillus cereus</i>                            |
| <i>L. rhamnosus</i>                             | <i>B. bifidum</i>      | <i>Bouldardii</i>               | <i>Bacillus coagulans</i>                         |
| <i>L. casei</i>                                 | <i>B. infantis</i>     |                                 | <i>Bacillus clausii</i>                           |
| <i>L. casei shirota</i>                         | <i>B. animalis</i>     |                                 | <i>Bacillus subtilis</i>                          |
| <i>L. acidophilus</i>                           | <i>B. longum</i>       |                                 | <i>Bacillus pumilus</i>                           |
| <i>L. johnsonii</i>                             | <i>B. adolescentis</i> |                                 |   |
| <i>L. plantarum</i>                             | <i>L. lactis</i>       |                                 |   |
| <i>L. bulgaricus</i>                            |                        |                                 |   |
| <i>L. reuteri</i>                               |                        |                                 |   |
| <i>L. gasseri</i>                               |                        |                                 |   |
| <i>L. crispatus</i>                             |                        |                                 |   |
| <i>L. fermentum</i>                             |                        |                                 |   |
| <i>L. gallinarum</i>                            |                        |                                 |   |
| <i>L. salivarius</i>                            |                        |                                 |   |
| <i>Enterococcus faecium</i>                     |                        |                                 | <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917               |
| <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i>  |                        |                                 |   |
| <i>Leuconostoc</i>                              |                        |                                 | <i>Propionibacterium</i>                          |
| <i>Le. citreum</i>                              |                        |                                 | <i>Pr. acidipropionici</i>                        |
| <i>Le. mesenteroides</i> subsp. <i>cremoris</i> |                        |                                 | <i>Pr. freudenreichii</i> subsp. <i>shermanii</i> |
|   |                        |                                 | <i>Pr. jensenii</i>                               |
| <i>Oenococcus oeni</i>                          |                        |                                 |   |
| <i>Pediococcus</i>                              |                        |                                 |   |
| <i>Pd. acidilactici</i>                         |                        |                                 |   |
| <i>Pd. pentosaceus</i>                          |                        |                                 |   |
| <i>Sporolactobacillus inulinus</i>              |                        |                                 |   |

**Şekil 1:** Probiyotiklerin metabolik hastalıklardaki etki mekanizmaları (4)

canlı kalarak, vücutta metabolik aktivitesini devam ettirebilmelidir. Patojen ve toksik özelliklere sahip olmamalı, besin katkı maddeleri ile işleme koşullarına dirençli olmalı, saklama ve kullanım sırasında da canlılığını sürdürerek besinlerde bulunabilmelidir. Ayrıca barsak epiteline tutunarak, gastrointestinal sisteme kolonize olabilmeli ve antimikrobiyal özellikte maddeler salgılamalı, patojen bakterilerin tutunmasını inhibe ederek konaktaki metabolik aktiviteleri etkileyebilmelidir (16-19).

Probiyotikler ile ilgili yapılan çalışmalarda probiyotiklerin; diyare, atopik dermatit, bölgesel alerjiler ve gıda allerjileri, *Colostidium difficile* bağlı kolitin nüksü, üriner sistem enfeksiyonları, diş çürükleri, kolon kanseri, irritabl barsak sendromu, inflamatuvar barsak hastalıkları, peptik ülser, mesane kanseri, romatoid artrit ve diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2, 20). Probiyotik mikroorganizmalar hastalıklar üzerindeki etkilerini; barsak epitel reseptörleri için patojenlerle yarışarak, toksinleri değiştirerek

ve engelleyerek, mün sekresyonunu artırmak yoluyla probiyotiklerin barsak mukozasına bağlanmasını sağlarken patojenlerin bağlanmasını engelleyerek, besinlerin biyoyararlılığını artırarak ve bazı besinlerin inhibe edici özelliklere sahip fermantasyon ürününe biyolojik dönüşümünü sağlayarak yapmaktadır. Ayrıca organik asitler (laktik, asetik ve propiyonik asit gibi), hidrojen peroksit, serbest yağ asitleri ve bakterosinleri de içeren patojen mikroorganizmalarla savaşan yararlı antimikrobiyal bileşikleri açığa çıkararak, bazı interferonlar ve interleükinleri uyarak ve sitokin profillerini değiştirerek konakçının immün sisteminin uyarılması ve geliştirilmesiyle, mikrobiyotayı düzenleme yoluyla barsak sağlığının iyileştirilmesi, barsak bariyerinin güçlendirilmesi ve stabilize edilmesiyle doğal bağışıklık yanıtını uyarak inflamasyonu azaltmaktadır (21-23). Tüm bu etkilerle organizmadaki patojen kolonizasyonları inhibe ederek barsak geçirgenliği, proinflamatuvar sitokinler, yağ kütlesi birikimi ile kolesterolde ve metabolik

endotoksemide azalma sağlarken; anti-inflamatuar sitokinler ve glukoz toleransı ile insülin duyarlılığında da artışa neden olmaktadır (Şekil 1) (4).

Diyabetik bireylerin mikrobiyota kompozisyonlarında sağlıklı bireylere kıyasla bacteroidetes ve proteobacteria oranları daha yüksektir, firmicutes daha düşüktür. Ayrıca anti-inflamatuar özellikleri olan gram pozitif bakterilerden Bifidobacterium ve Faecalibacterium prausnitzii sayıları da düşüktür (5, 24). Barsaklarda gram negatif bakteri popülasyonunun çoğalması ile inflamasyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu bakterilerin aşırı artması LPS maruziyetinin artmasına ve endotoksemi ile insülin direncine yol açmaktadır. Ayrıca enterositlerin yüzeyinde bulunan TLR'ler NF- $\kappa$ B yolağını aktive ederek inflamasyonu başlatmaktadır. İnflamasyon sonucunda da karşımıza yine diyabetin patogeneğinde önemli rolü olan insülin direnci çıkmaktadır (25). Tüm bu etkilerin ortadan kaldırılması, diyabetin önlenmesi veya geciktirilmesinde probiyotikler yeni barsak florası düzenleyici olarak kullanılabilecek bir tedavi stratejisi olarak görülmektedir. Son yıllarda probiyotiklerin diyabet üzerindeki etkinliklerini değerlendirmek için birçok hayvan ve insan çalışmaları yürütülmüştür.

Ratlarda yapılan çalışmalarda; *L.plantarum* ve *L.gasseri* BNR 17'nin glukoz toleransını düzelttiği ve kan glukoz seviyelerini azalttığı, *L.acidophilus* ve *L.casei*'nin glukoz intoleransı, hiperglisemi, hiperinsülinemi, dislipidemi ve oksidatif stresin ilerlemesini anlamlı olarak geciktirdiği görülmüştür. Ayrıca *L.casei*'nin HbA1c, total kolesterol, trigliserit, VLDL, LDL ve serbest yağ asidi seviyelerinde azalma ve otoimmün diyabetin tetiklenmesi için bağlayıcı faktörler olan sitokinler ve  $\beta$ -hücrelerinin spesifik CD4+ T hücrelerinin üretimini inhibe ettiği, proinflamatuar sitokinler IL-6 ve CRP seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. *L.casei* Shirota türünün IL-6 ve CRP'nin kan seviyelerini anlamlı olarak düşürdüğü, diyabetik komplikasyon riskini ve nötrofillerin konsantrasyonunu azalttığı rapor edilmiştir. *L.rham-*

*nus* GG ile beslemenin ratlarda da glukoz toleransının iyileştiği bildirmiştir (5, 26-28). *L.acidophilus* La5 ve *B.lactis* B12 suşlarının diyabetik bireylerdeki etkinliklerinin araştırıldığı çalışmalarda, bu suşların hastalarda açlık kan şekeri, fruktozamin, HbA1c, TNF- $\alpha$ , serum IL-6, CRP, resistin, malondialdehit, LDL kolesterol ve total kolesterol seviyelerinde azalma sağladığı; HDL kolesterol, eritrosit süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz aktivitesi ve total antioksidan kapasitesinde artış sağlayarak hem antidiyabetik hem de anti-inflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır (29-32). *L.acidophilus*, *L.bulgaricus*, *L.bifidum*, *L.casei* içeren probiyotik kapsül kullanımı diyabetik bireylerde insülin, malondialdehit ve IL-6 seviyesinde azalmaya neden olurken; *S.thermophilus*, *L.casei*, *L.acidophilus* ve *B.lactis* suşlarını içeren kefir tüketiminin de serum glukoz seviyeleri ile HbA1c'de azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir (33, 34). Probiyotik özelliği olan tek maya *Saccharomyces cerevisiae*'nin da diyabetiklerde açlık kan şekeri, HbA1c'de azalma ve insülin duyarlılığında artış ile kan şekeri regülasyonunu sağlamada etkili olduğu görülmüştür (35). Probiyotik soya sütünde bulunan *L.plantarum* A7'nin ise LDL kolesterolü azaltarak, HDL kolesterolü arttırarak diyabetik bireylerde kan lipid profilini olumlu yönde etkilediği tespit edilmiştir (36).

Yürütülen çalışmalardan elde edilen sonuçlar probiyotik tüketiminin bifidobacterium suşlarının sayısını arttırdığını ve intestinal geçirgenliği azaltan adezyon proteinlerinin ekspresyonunu da artırdığını göstermiştir (24). *L.acidophilus* ve *L.casei*'nin ise oksidatif stresi baskıladığı ve anti-diyabetik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. *L.casei* proinflamatuar molekülleri azaltmak suretiyle oksidatif stresi azaltmakta ve CD4+ T hücrelerinin etkileyici fonksiyonlarını baskılamakta, böylece antioksidan ve bağışıklık düzenleyici etkiler göstermektedir (5). Probiyotikler gram negatif bakterilerin translokasyon ve mukozal yapışkanlığını azaltarak ve barsaklarda sekretuar IgA üretimini teşvik ederek IL-8 ve NF- $\kappa$ B'nin



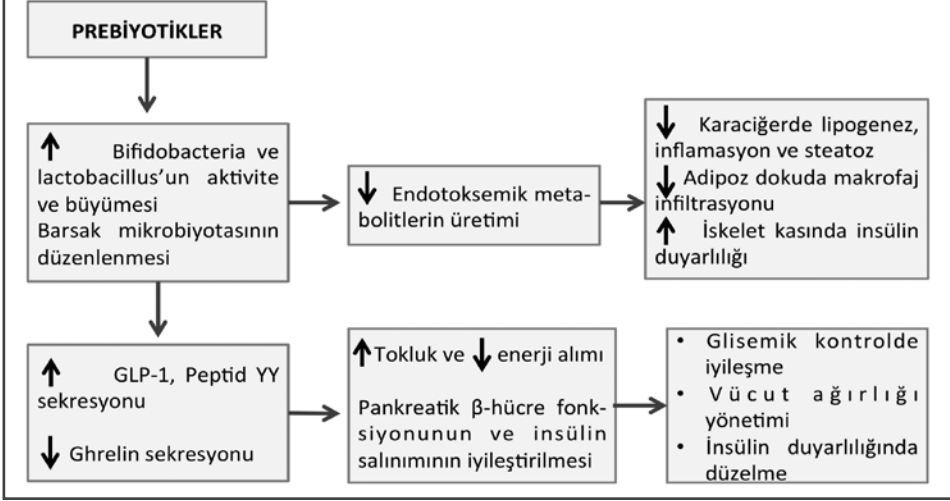
aktivasyonunu önlemek ve inflamatuvar belirteçleri azaltmak yoluyla anti-inflamatuvar etki göstermektedir (6, 10). Lipid peroksidasyonu ve nitrik-oksiti oluşumunu inhibe ederek pankreatik dokularda oksidatif hasarı baskılamaktadır. Lipid profilini iyileştirerek kalp damar hastalıklarında etkili olmakta ve insülin direncini azaltıp, insülin duyarlılığını arttırarak da kan glukozu regülasyonunu iyileştirmektedir.

## **PREBİYOTİKLER ve DİYABET ÜZERİNE ETKİSİ**

Barsak mikrobiyotasını korumanın bir yolu direkt olarak yararlı mikroorganizmalar olan probiyotik bakterilerin verilmesi, diğeri ise probiyotik kullanımıyla yararlı bakteri sayısının ve hayatta kalma süresinin arttırılmasının sağlanmasıdır. Prebiyotikler fermente olabilen, gastrointestinal sistemdeki (GIS) bir veya sınırlı sayıdaki bakterinin gelişimini ve/veya aktivitesini seçici olarak uyarmak yoluyla mikroorganizmaların kompozisyon ve/veya aktivitesini etkileyerek konağın iyi olma hali ve sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan sindirilemeyen besin bileşenleri olarak tanımlanmaktadır (14, 37, 38). Bu fonksiyonel gıda bileşenlerini oligosakkarit türevi olan fruktooligosakkaritler (FOS; oligofruktoz ve inulin) galaktooligosakkaritler (GOS-laktuloz), polidekstroz, soya oligosakkaritleri, anne sütü oligosakkaritleri, şeker alkoller ( laktitol, maltitol, mannitol, ksilitol, sorbitol), raffinoz ve staçiyoz ile dirençli nişastadan oluşmaktadır (7, 10, 39). Bir diyet bileşeninin prebiyotik olarak kabul edilebilmesi için belirli kriterleri taşıması gerekmektedir. Üst GIS’de hidrolize olmamalı ve emilmemeli, mide asidi ile GIS’deki enzimlere dayanıklı olmalıdır. Bazı bakteriler tarafından kolonda fermente edilebilmesi, burada yararlı bakterilerin büyümesini ve metabolizmasını iyileştirmeli, barsak florasını sağlıklı bireylerinkine benzer şekle getirebilmeli ve konağın barsak lümeni ile genel sağlık durumuna yararlı etkileri olmalıdır (3, 10, 40, 41).

Prebiyotikler aslında diyet lifleridir, ancak her diyet lifi prebiyotik özellik taşımamak-

tadır. Fermente edilebilir lifler barsak florasının kompozisyonunu değiştirerek sağlık üzerine olumlu faydaları sağlayabilmektedir (40). Diyabetik hastaların beslenmesinde glisemik indeksleri düşük olduğu için tam tahıllı ürünlerle ve kurubaklagillere sıklıkla yer verilmektedir. Bu besinlerin yapısında bulunan biyoaktif bileşiklerden prebiyotiklerin insülin direncini azalttığı,  $\beta$ -hücre fonksiyonunu iyileştirerek insülin sekresyonunu arttırdığı ve kan glukozu regülasyonunu sağladığı yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir (42). Prebiyotik lif olan uzun zincirli oligosakkaritler (inulin) ve kısa zincirli oligosakkaritler (oligofruktoz) GIS’de ne sindirime ne de emilime uğramamaktadır. Ancak bu oligosakkaritler kolonda anaerob bakteriler aracılığı ile fermentasyona uğrayarak; propiyonat, asetat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerine (KZYA) metabolize olmaktadır. Metabolize olan KZYA’leri enterositler için enerji kaynağı oluşurmada ve özellikle hipolipidemik ve hipoglisemik etkileriyle inulin ve FOS bifidobacteria ve lactabacillus gibi yararlı bakterilerin aktivitesini ve büyümesini seçici olarak uyurarak barsak mikrobiyotasını düzenlemektedir (21, 42-44). Özellikle diyabette KZYA’lerinin önemli fonksiyonları vardır. Yapılan çalışmalarda da diyabetik bireylerde mikrobiyota kompozisyonunu olumlu yönde değiştiren bakterilerin üretimini sağlayan KZYA’lerinin sayısının sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Kısa zincirli yağ asitleri vücutta barsaklardaki entero-endokrin L hücreleri tarafından sentezlenen ve insülin sekresyonunun artışı uyaran ve insülin duyarlılığını arttıran GLP-1 hormonunun salınımını arttırmaktadır. GLP-1 tokluğu arttırmak suretiyle total enerji alımını azaltmakta, gastrik boşalma zamanını uzatmakta ve kilo kaybını sağlamakta, glukagon sentezini inhibe etmekte, hepatik glukoneogenezi azaltarak, insülin duyarlılığını arttırmaktadır. Ayrıca bir proglukagon türevi peptid olan, barsak glukoz taşınmasını uyaran ve barsak geçirgenliğini azaltan GLP-2’nin üretimini de arttırmaktadır. Böylece diyabette glukoz toleransını iyileştirmektedir (10, 11, 21).

**Şekil 2:** Prebiyotiklerin etki mekanizmaları (42)

Kısa zincirli yağ asitlerinden bütirat ayrıca proinflatuar sitokinlere NF- $\kappa$ B yanıt veren genleri azaltmakta, proinflatuar sitokinleri azaltırken; IL-10'u artırmakta ve böylece insülin direnci, oksidatif stres ve inflamasyonda azalmaya yol açmaktadır. Diyabette prebiyotiklerin etki mekanizmaları Şekil 3'de özetlenmiştir (42).

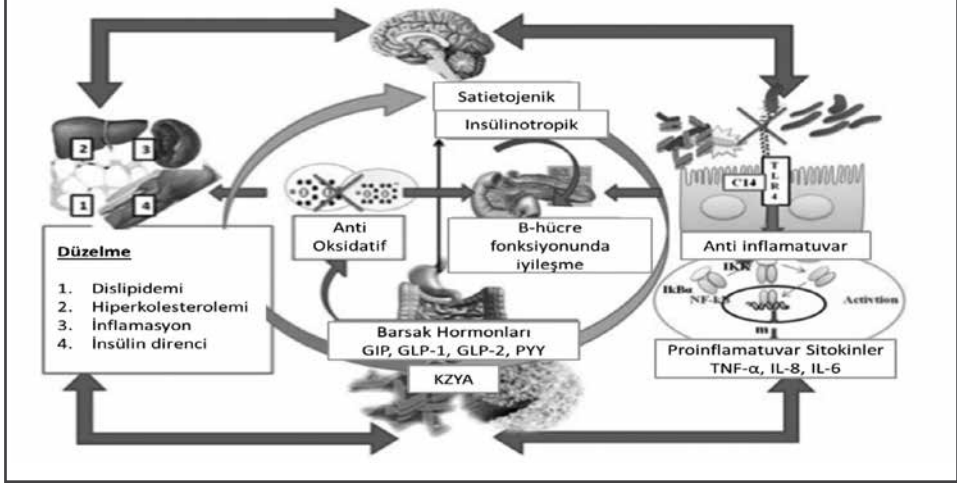
Diyabette prebiyotiklerin etkinliklerini araştırmak için yapılan çalışmalarda genellikle psyllium, dirençli nişasta ve oligofruktoz kullanılmıştır. Oligofruktozun diyabetik ratlarda yağ kütlesi gelişimi, oksidatif stres ve düşük dereceli inflamasyonu azalttığı, barsak proglukagon mRNA ekspresyonunu ve plazma GLP-1 seviyelerini arttırarak, glukoz toleransını düzelttiği görülmüştür (45). Dirençli nişasta ve dekstrinin de diyabetik bireylerde kullanımının açlık insülini, insülin direnci, insülin duyarlılık kontrol indeksi, HbA1c, açlık kan şekeri, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, malondialdehit ve endotoksin konsantrasyonlarında azalma ve HDL kolesterolde

artışa neden olduğu saptanmıştır (46, 47). Psyllium ile yürütülen çalışmalarda ise diyabetik bireylerin açlık kan şekeri, postprandiyal plazma glukozu ve HbA1c'de azalma, HDL kolesterolde artma ve buna bağlı olarak LDL kolesterol/HDL kolesterol oranında azalma ile metforminin gastrik toleransında iyileşme sağladığı görülmüştür (48-50).

Hem prebiyotiklerin hem de probiyotiklerin sinbiyotik olarak beraber diyabet üzerindeki etkinliklerinin araştırıldığı çalışmalarda da benzer şekilde sinbiyotiklerin de açlık kan şekeri, serum insülin, total kolesterol, trigliserit ile inflamasyon belirteçleri CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'da azalma; HDL kolesterol, plazma total glutatyon ve serum ürik asidinde ise artışa neden olduğu gözlemlenmiştir (51-53).

Sonuç olarak, probiyotikler ve prebiyotikler barsak mikrobiyotasının kompozisyonunu düzenleyerek diyabetik hastalarda inflamasyonu önlemede, antioksidan savunmayı düzenlemede, insülin duyarlılığını arttırarak ve  $\beta$ -hücre fonksiyonlarını dü-

**Şekil 3:** Prebiyotik ve probiyotiklerin diyabet yönetimindeki olası etki mekanizmaları (2)



zenleyerek kan şekeri regülasyonu, uygun lipid profili ve kilo kontrolünü sağlayarak dış kaynaklı hastalıkları azaltmada etkilidir (Şekil 4).

#### KAYNAKLAR

1. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara; 2014.
2. Panwar H, Rashmi HM, Batish VK, Grover S. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes - prospects and perspectives. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(2):103-12.
3. Kamarlı Altun H, Akal Yıldız E. Prebiyotikler ve probiyotiklerin diyabet ile ilişkisi. *Türk J Life Sci.* 2017;2(1):149-56.
4. Le Barz M, Anhe FF, Varin TV, Desjardins Y, Levy E, Roy D, et al. Probiotics as complementary treatment for metabolic disorders. *Diabetes Metab J.* 2015;39(4):291-303.
5. Naydenov K, Anastasov A, Avramova M, Mindov Iv, Tacheva T, Tolekova A, Vlaykova T. Probiotics and Diabetes Mellitus. *Trakia Journal of Sciences.* 2012;10(1):300-6.
6. Mizock BA. Probiotics. *Dis Mon.* 2015;61(7):259-90.
7. Çoşkun T. Prebiyotikler/Prebiyotikler. Kara A, Çoşkun T, editor. *Teoriden Kliniğe Prebiyotikler Prebiyotikler.* İstanbul: Akademi Yayınevi; 2014.
8. Munoz-Garach A, Diaz-Perdigones C, Tinahones FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(10):560-8.
9. Marik PE. Colonic flora, probiotics, obesity and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:87.
10. Yoo JY, Kim SS. Probiotics and Prebiotics: Present status and future perspectives on metabolic disorders. *Nutrients.* 2016;8(3):173.
11. Idzior-Walus B, Walus-Miarka M. Is now the time for probiotics in diabetes management? *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(11):797-8.
12. Wasilewski A, Zielinska M, Storr M, Fichna J. Beneficial effects of probiotics, prebiotics, synbiotics, and psychobiotics in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(7):1674-82.
13. Chibbar R, Dieleman LA. Probiotics in the management of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49 Suppl 1:S50-5.
14. Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines;* 2017.
15. Huys G, Botteldoorn N, Delvigne F, De Vuyst L, Heyndrickx M, Pot B, et al. Microbial characterization of probiotics-advisory report of the Working Group "8651 Probiotics" of the Belgian Superior Health Council (SHC). *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(8):1479-504.
16. Sekhon BS, Jairath S. Prebiotics, probiotics and synbiotics: an overview. *J Pharm Educ Res.* 2010;1(2).
17. Senok AC, Ismael AY, Botta GA. Probiotics: facts

- and myths. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(12):958-66.
18. Upadhyay N, Moudgal V. Probiotics: a review. *J Clin Outcomes Manage* 2012;19(2):76-84.
  19. Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(6):449-58.
  20. Goldin BR, Gorbach SL. Clinical indications for probiotics: an overview. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 2:S96-100; discussion S44-51.
  21. Shane-McWhorter L. Dietary supplements and probiotics for diabetes. *Am J Nurs.* 2012;112(7):47-53.
  22. Yadav H, Jain S, Yadav M. Probiotics and Diabetes/Obesity. In: Watson RR, Preedy, V.R., editor. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes*: Academic Press; 2013.
  23. Nagpal R, Kumar A, Kumar M, Behare PV, Jain S, Yadav H. Probiotics, their health benefits and applications for developing healthier foods: a review. *FEMS Microbiol Lett.* 2012;334(1):1-15.
  24. Gomes AC, Bueno AA, de Souza RG, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr J.* 2014;13:60.
  25. Lee JY, Hwang DH. The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through Toll-like receptors. *Mol Cells.* 2006;21(2):174-85.
  26. Yadav H, Jain S, Sinha PR. Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats. *Nutrition.* 2007;23(1):62-8.
  27. Yun SI, Park HO, Kang JH. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on blood glucose levels and body weight in a mouse model of type 2 diabetes. *J Appl Microbiol.* 2009;107(5):1681-6.
  28. Tabuchi M, Ozaki M, Tamura A, Yamada N, Ishida T, Hosoda M, et al. Antidiabetic effect of *Lactobacillus GG* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2003;67(6):1421-4.
  29. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition.* 2012;28(5):539-43.
  30. Mohamadshahi M, Veissi M, Haidari F, Javid AZ, Mohammadi F, Shirbeigi E. Effects of probiotic yogurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized controlled clinical trial. *J Res Med Sci.* 2014;19(6):531-6.
  31. Mohamadshahi M, Veissi M, Haidari F, Shahbazian H, Kaydani GA, Mohammadi F. Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Bioimpacts.* 2014;4(2):83-8.
  32. Tonucci LB, Olbrich Dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2017;36(1):85-92.
  33. Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh MH. Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a clinical trial. *Iran J Med Sci.* 2013;38(1):38-43.
  34. Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobasser M, Farrin N, Payahoo L, Beyramalipoor Gheslaghi Z, et al. Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iran J Public Health.* 2015;44(2):228-37.
  35. Hosseinzadeh P, Javanbakht MH, Mostafavi SA, Djalali M, Derakhshanian H, Hajianfar H, et al. Brewer's yeast improves glycemic indices in type 2 diabetes mellitus. *Int J Prev Med.* 2013;4(10):1131-8.
  36. Feizollahzadeh S, Ghiasvand R, Rezaei A, Khanahmad H, Sadeghi A, Hariri M. Effect of probiotic soy milk on serum levels of adiponectin, inflammatory mediators, lipid profile, and fasting blood glucose among patients with type II diabetes mellitus. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2017;9(1):41-7.
  37. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995;125(6):1401-12.
  38. Collins S, Reid G. Distant site effects of ingested prebiotics. *Nutrients.* 2016;8(9).
  39. Steed H, Macfarlane GT, Macfarlane S. Prebiotics, synbiotics and inflammatory bowel disease. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(8):898-905.
  40. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients.* 2013;5(4):1417-35.
  41. Sanders ME, Guamer F, Mills D, Pot B, Raftar J, Rastall B, et al. Selected topics in probiotics and prebiotics: meeting report for the 2004 international scientific association for probiotics and prebiotics. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2005;6(2):55-68.
  42. Mirmiran P, Bahadoran Z, Azizi F. Functional foods-based diet as a novel dietary approach for management of type 2 diabetes and its complications: A review. *World J Diabetes.* 2014;5(3):267-81.
  43. Cummings JH, Macfarlane GT. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Br J Nutr.* 2002;87 Suppl 2:145-51.
  44. Roberfroid MB, Delzenne NM. Dietary fructans. *Annu Rev Nutr.* 1998;18:117-43.
  45. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes.* 2011;60(11):2775-86.
  46. Aliasgharzadeh A, Dehghan P, Gargari BP, Asghari-Jafarabadi M. Resistant dextrin, as a prebiotic, improves insulin resistance and inflammation in women with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr.* 2015;113(2):321-30.

47. Gargari BP, Namazi N, Khalili M, Sarmadi B, Jafarabadi MA, Dehghan P. Is there any place for resistant starch, as alimentary prebiotic, for patients with type 2 diabetes? *Complement Ther Med*. 2015;23(6):810-5.
48. Ziai SA, Larijani B, Akhoondzadeh S, Fakhrzadeh H, Dastpak A, Bandarian F, et al. Psyllium decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients. *J Ethnopharmacol*. 2005;102(2):202-7.
49. Dastjerdi MS, Salehioun M, Najafian A, Amini N. A randomized controlled study for evaluation of psyllium effects on kinetics of carbohydrate absorption. *Journal of Research in Medical Sciences* 2007;12(3):125-30.
50. Feinglos MN, Gibb RD, Ramsey DL, Surwit RS, McRorie JW. Psyllium improves glycemic control in patients with type-2 diabetes mellitus. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*. 2013;1:156-61.
51. Moroti C, Souza Magri LF, de Rezende Costa M, Cavallini DC, Sivieri K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis*. 2012;11:29.
52. Asemi Z, Khorrami-Rad A, Alizadeh SA, Shakeri H, Esmailzadeh A. Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2014;33(2):198-203.
53. Akram Kooshki A, Tofighiyan T, Rakhshani MH. Effects of synbiotics on inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Glob J Health Sci*. 2015;7(7 Spec No):1-5.



## METFORMİN: ETKİNLİK VE GÜVENLİK

Doç. Dr. Çiğdem ÖZKAN<sup>1</sup>, Prof. Dr. İlhan YETKİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> T. C. S.B.Ü İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, İzmir

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Diyabet günümüzde epidemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. 2013 yılı verilerine göre 382 milyon kişi diyabet tanısı ile izlenmektedir ve 2035' de bu rakamın 592 milyona yükselmesi öngörülmektedir. 5,1 milyon kişi diyabet nedeniyle kaybedilmektedir. Her altı dakikada bir kişi diyabet sebebiyle ölmektedir. Diyabetin neden olduğu sağlık harcaması 2013 yılında yaklaşık 548 milyar dolar olarak rapor edilmiştir. Diyabete yönelik harcamalar tüm yetişkin sağlık harcamalarının %11'ini oluşturmaktadır.

Tip 2 diyabette tedavinin amacı; yaşam kalitesinin düzeltilmesi-idamesi, akut metabolik değişikliklerin düzeltilmesi ve önlenmesi, makrovasküler komplikasyon riskinin azaltılması, mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi ve tedavisidir.

Tedavide hedefler hastanın diyabet süresine, yaşına/yaşam beklentisine, komorbid durumlarına, komplikasyonlarına, hipoglisemiye farkedememe durumuna göre bireyselleştirilmelidir.

UKPDS çalışması ile erken dönemdeki iyi glisemik kontrolün uzun dönem yararları gösterilmiştir. Çalışmanın bitmesinden sonraki on yıldan fazla sürede standard grup ile iyi kontrollü grup arasında HbA1c' deki farklılıkların erken kaybına rağmen iyi glisemik kontrolün olumlu sonuçlarını devam ettiği 'kalıt etki' gösterilmiştir.

Günümüzde, yeni tanı tip 2 diyabet hastalarında yaşam tarzı değişiklikleri ve metformin (kontrendikasyon yoksa) ilk basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Ancak daha önce de vurgulandığı gibi tedavi hastanın glisemi durumu, HbA1c düzeyi ve semptomlarına göre bireyselleştirilmelidir. Gerekli durumlarda kombinasyon tedavisi ve/veya insülin başlanmalıdır.

Metformin en sık kullanılan oral antihiperqli-

semik ilaçtır ve biguanidler sınıfında yer almaktadır. Elli yıldan uzun süredir Tip 2 diyabette tedavisinde güvenle kullanılmaktadır. Metformin temel plazma glukoz düşürücü etkisini hepatik glukoz çıkışını azaltarak sağlar. Bunun yanı sıra barsaktan glukoz emilimini azaltır, insüline hücre duyarlılığını ve periferik dokuların glukozu almasını düzeltir. Bu etkilerde insülin sinyalizasyonunda önemli bir enzim olan AMP-aktive protein kinaz aktivasyonu rol oynar. Metformin iskelet kas hücrelerinde de AMP-protein kinaz aktivasyonu yapar, GLUT-4'ün plazma membranlarına doğru yaklaşmasını sağlar ve glukoz kullanımını kolaylaştırır. Metformin plazma proteinlerine çok zayıf bağlanır. Plazma düzeyi 5 mcg/mL düzeyini aşmamalıdır. İdrarla tubuler sekresyonla değişmeden atılır.

Metformin kullanım dozu tedavinin etkinliğine ve hastanın toleransına göre düzenlenmeli, günlük önerilen maksimum dozu geçmemelidir. Erişkinlerde önerilen maksimum doz 2550 mg /gündür. Metformin hastanın toleransının ve uyumunun artması için mutlaka düşük dozla başlanmalıdır. 500 mg/gün başlanıp, 10-15 gün aralıklarla 500 mg dozunda artırılarak maksimum doza çıkarılır. En etkili doz 2000 mg/gün dür. Gıdalar metformin emilimini çok az geciktirir. Metformin aç karına alındığında biyoyararlanımı daha yüksektir, ancak yemekle birlikte veya yemekten sonra alındığında gastrointestinal yan etkileri daha hafiftir.

Metformin monoterapide açlık plazma glukozunda ortalama 50 mg/dl azalma sağlarken, A1c'de %1,5 luk azalma sağlayabilir. Bu değerler yaşam tarzı ile birlikte uygun hastada ve doğru tirasyonla kullanıldığında metforminin oldukça etkin bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

Metformin ile en sık görülen yan etkiler gast-



rointestinal sistemle ilişkilidir. Diyare, bulantı, distansiyon, gaz, hazımsızlık yapabilir. Ancak düşük doz tedavi ile başlayıp hastanın tolerans durumuna göre 1-2 haftada bir doz artımı yapılarak bu yan etkilerin önüne geçilebilir veya azaltılabilir. Uzun dönem metformin kullanımı homosistein düzeylerini artırabilir ve vitamin B12 malabsorpsiyonuna yol açabilir. Bu nedenle metformin kullanan hastalarda vitamin B12 düzeyi görülmesi önerilmektedir.

Metforminin nadir görülen ancak en önemli yan etkisi laktik asidozdur. İnsidansı yılda 9/100000' dir. Terapötik dozlarda ise insidans 3/100000'in altındadır. Laktat, hepatik glukoneogenez için önemli bir substrattır ve hepatik alımı metformin tarafından inhibe edilir. Sağlıklı kişilerde laktat renal yolla atılır ve birikimi olmaz ancak renal yetersizlik olan hastalarda laktat ve metforminin klerensinde azalma olup her ikisinin plazma düzeyleri artabilir. Metformin konsantrasyonunun artması ile birlikte laktat düzeyi daha da artıp kısır bir döngüye girilip laktik asidoz ortaya çıkabilir. TEMD eGFR <45 ml/dk olan vakalarda metformin başlanmamasını önermektedir. Solunum yetersizliği gibi ağır hipoksi yaratan laktik asidozu tetikleyecek durumlarda metformin kullanımından kaçınılmalıdır. Daha önce kalp yetersizliği olan hastalarda da laktik asidozu tetikleyebileceği için metformin kullanımı konusunda çekinceler mevcuttur. Ancak son dönemde yapılan çalışmalar metforminin kalp yetersizliği hastalarında da güvenle kullanılabileceğini göstermiştir. FDA de kalp yetersizliğini metformin kontraendikasyonları arasında çıkartmıştır.

Bazı özel hasta gruplarında metformin kullanımı açısından dikkatli olunmalıdır. Daha önce de belirtildiği gibi laktik asidoz riski nedeniyle TEMD eGFR <45 ml/dk olan hastalarda metformin başlanmamasını, 45- 60 ml/dk olan hastalarda ise yarı dozda kullanımını önermektedir. Karaciğer yetersizliği ile yeterli sayıda çalışma yoktur ancak ağır karaciğer yetersizliği durumunda kullanılmamalıdır. Geriatrik popülasyonda da azalmış glomeruler filtrasyon nedeniyle metforminin yarı ömrü uzayıp, klerensi azalmaktadır. Bazı otörlere göre >80 yaş grubunda metformin

kullanımından kaçınılmalıdır. Metforminin gebelik ve emzirme döneminde kullanılabilmesine ilişkin veriler olsa da TEMD gebelik ve emzirme döneminde metformin kullanımını önermemektedir.

Metformin kullanan birçok hasta aynı zamanda başka ilaçlar da kullanmaktadır. Metforminin diğer ilaçlarla etkileşimi konusunda dikkatli olmak gerekir. Ayrıca kontrast madde kullanımı gerektiren tetkik söz konusu olduğunda akut renal fonksiyon değişiklikleri görülebileceğinden bu dönemde ve işlem öncesinde metformin kullanımına ara verilmelidir. Sonuç olarak metformin; bazı özel hasta grupları dışında diyabet tedavisinde oldukça yaygın kullanılan etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir.

## KAYNAKLAR

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:137-49.
2. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:56-64.
3. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Diyabet Mellitus Tanı, İzlem ve Tedavi Klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Demeği, 2017.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
5. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S73-S85.
6. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab* 2014;20:953-66.
7. Varjabedian L, Bourji M, Pourafkari L, Nader ND. Cardioprotection by Metformin: Beneficial Effects Beyond Glucose Reduction. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2018.
8. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism* 2016;7:69-83.
9. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia* 2017;60:1612-9.

## DIYABET İLE YAŞLANMA Yaşlanma ve Hipoglisemi Cevabı

Dr. Kamile GÜL

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

Diyabetik olmayanlarda hipoglisemi kan glukozunun 50-55 mg/dl altında olmasıdır ki genel olarak whipple triadı ile tanımlanır.

- Düşük plazma glikoz konsantrasyonu
- Düşük plazma glikoz konsantrasyonu ile uyumlu semptomların ve/veya belirtilerin varlığı
- Plazma glikoz konsantrasyonları artırılınca klinik semptom ve belirtilerin hızla düzelmesi

Diyabetik hastada hipoglisemi: ADA "bireyi potansiyel olarak zarara uğratan anormal derecede düşük plazma glikoz konsantrasyonlarının tümü" olarak tanımlamış ve bunu whipple triadı ile doğrulanması gerektiğini belirtmiştir. Hipoglisemiye yanıt için gereken glisemik eşikler, sadece diyabetli bireyler arasında değil aynı zamanda aynı diyabetli bireyde HbA1c düzeyleri ve öncedeki hipoglisemik deneyime göre değişmektedir. Bu nedenle diyabette hipoglisemi tanımlayan spesifik bir glikoz konsantrasyonunu belirtmek aslında çok da uygun değildir. Buna göre ADA 70 mg/dl ve altını alart olunması gereken değer olarak belirtmiştir ki bu değer aynı zamanda konturregülatör mekanizmaların aktive olduğu eşiktir. Glukoz 54 mg/dl altında ise klinik olarak önemli hipoglisemi ki bu ciddi bir düşüklüktür. Şiddetli hipoglisemi ise şiddetli kognitif bozukluğun olduğu ve iyileşmek için dışarıdan başka birinin yardımına ihtiyaç duyulan kan glukozu düzeyidir.

Hipoglisemiye fizyolojik cevap: Düşük glukoz hem beyin hem de periferde bulunan özelleşmiş glukozu hassas nöronlar tarafından algılanınca hipoglisemi yanıtları tetiklenir. Sağlıklı erişkinlerde, kan şekeri düştüğünde (genellikle 70 mg/dL veya 3.9 mmol/L'nin altında) birden fazla konturre-

gülatuar yanıt tetiklenir ve kan şekeri hızla normale getirilir. Hipoglisemiye ilk yanıt olarak başlangıçta insülin sekresyonu azalır, sonra pankreastan Glukagon salınımı artar, bunun en önemli nedeni adacık içinde insülinin azalmasına cevap olarak veya alfa hücreleri içinde glukoz konsantrasyon düşüklüğüdür. Ayrıca artmış otonom sinir sistemi (sempatik, parasempatik, adrenomedüller) aktivitesi de glukagon artışına katkıda bulunur. Glukagon karaciğerde glukojenolizis ve glukoneogenezi artırır. Sempatoadrenal aktivitede artış: Özellikle glukagon eksikliğinde kritik öneme sahip olan adrenomedüller epinefrin sekresyonudur. Dolaşımdaki epinefrin yetişkinlerde neredeyse sadece adrenal medulladan üretilmektedir. Epinefrin glukozun periferik dokular tarafından kullanımını azaltırken lipolitik ve proteolitik aktivite ile glukoneogeneze substrat (laktat, aminoasit, gliserol) sağlar. Glukojenolizise de katkı sağlar. Asetilkolin açlık ve terlemeyi tetiklerken norepinefrin ise tremor ve çarpıntıya neden olur. Bunlar, hipoglisemiye primer hayat kurtarıcı tepkilerdir ki bu sayede dışarıdan karbonhidrat alımı artırılır. Bütün bunların sonucunda glukoz kullanımı azaltılır üretimi artırılır. İkincil yanıt olarak, kortizol ve büyüme hormonu da salınır, ancak bunlar hipoglisemiye adaptif yanıtlar açısından daha az kritik öneme sahiptir

### Nörohormonal ve semptomatik cevap hiyerarşisi

- Kan glukozu 82.8 mg/dl (4.6mmol/L) endojen insülin sekresyonunun inhibisyonunu
- Kan glukozu 68.4 mg/dl (3.8mmol/L) konturregülatuar hormonların salınımı (glukagon, epinefrin)

- Kan glukozu 57.6-50.4 mg/dl (3.2-2.8 mmol/L) semptomların başlangıcı (otonomik ve nöroglikopenik)
- Kan glukozu 27 mg/dl (1.5 mmol/L altı) şiddetli nöroglikopenik bulgular (bilinç bozukluğu, koma)

### Yaşlanma süreci hipoglisemiye yanıtları değiştiriyor mu?

Yaşlılarda hipoglisemiye yanıt fazla çalışılmamıştır (yayınlar genelde 90 yıllara ait ve hasta sayıları az). Kontregülatör hormonal yanıtta kortizol ve growth hormon, epinefrin ve glukagon yanıtının defektif olduğu yönünde yayınlar vardır. Glukagon ve epinefrin salgılanması için eşik değerlerin gençlerde daha düşük olduğu yönünde yayınlar mevcut (59 mg/dl karşın 50 mg/dl). Bazı çalışmalarda ise yaşlanmanın hormonal yanıtta etkisi olmadığı da belirtilmektedir. Yaşlılarda semptomlara bakacak olursak semptom profili değişkendir. Semptomların yoğunluğu değişebilir (özellikle otonomik

semptomlar) daha az yoğun hissedilir (otonomik aktivasyon zayıflamıştır).

Yedi sağlıklı genç erişkin ve yedi sağlıklı yaşlı hastanın hipoglisemiye cevabının incelendiği bir çalışmanın sonucunda: yaşlanma ile birlikte bazal kontregülatuar hormon cevapları ve hormonların salgılandığı eşik glukoz değerleri açısından fark tespit edilmemiş, ancak semptomların şiddetinde bir azalma olduğu ortaya konmuştur. Bunun nedeni de kontregülatuar hormonlara verilen son organ yanıtının bozulması olabilir ve bu da daha az semptom ile sonuçlanır.

- Farklı çalışmalardan çıkan sonuçları özetlersek sağlıklı yaşlıların hipoglisemiye cevabı:
- Hormonal yanıt genellikle normal olarak bildirilirken; glukagon, epinefrin, GH, Kortizol yanıtında bozukluk olduğunu bildiren çalışmalarda mevcut
- Daha yüksek kan şekeri (KŞ) düzeylerinde bilişsel bozukluk gelişir. Hipoglisemi düzeltilince daha geç normale döner

**Tablo 1:** Semptomlar

| ❖ Adrenarjik-Nörojenik-otonomik<br>(3.2 mmol/l (57.6 mg/dl) altı) | ❖ Nöroglikopenik<br>3 mmol/L (54 mg/dl) altı    |
|---|---|
| ✓ Titreme   | ✓ Baş dönmesi                                   |
| ✓ Anksiyete   | ✓ Bulanık görme                                 |
| ✓ Çarpıntı  | ✓ Konuşma güçlüğü                               |
| ✓ Sinirlilik  | ✓ Konsantrasyon bozukluğu                       |
| ✓ Endişe  | ✓ Yorgunluk/ uyku hali                          |
| ✓ Sıcaklık hissi  | ✓ Konfüzyon                                     |
| ✓ Bulantı   | ✓ Güçsüzlük                                     |
| ❖ Kolinerjik (asetilkolin aracılı)<br>belirtiler                  | ✓ bilişsel bozukluklar                          |
| ✓ Terleme   | ✓ Baygınlık                                     |
| ✓ Açlık   | ✓ Davranış değişiklikleri,                      |
| ✓ Paresteziler  | ✓ Daha düşük glukoz seviyelerinde nöbet ve koma |

- Hipogliseminin tipik semptomları yaşlılarda  $K\check{S} < 3.0 \pm 0.2$  mmol/l (54 mg/dl) ortaya çıkar. Gençlerde  $K\check{S} < 3.6 \pm 0.1$  mmol/l (64.8 mg/dl) ulaştığında tipik semptomlar görünmektedir.
- Hipoglisemi farkındalığında kayıp vardır
- Yaşlılarda semptom yoğunluğu daha azdır. Adrenarjik semptomların şiddeti azalmıştır.
- Hipoglisemi düzeltildikten sonra kognitif işlevin normale dönmesi gecikmiştir
- Hipoglisemiye yanıt olarak taşikardi görülmeyebilir
- Yaşlı insanlarda reaksiyon zamanı gençlere göre belirgin olarak bozulmuştur. Bu çok önemli bir durumdur. Hipoglisemi semptomlarını farkındalık için glisemik eşiklere ve bilişsel işlev bozukluğunun başlangıcına bakacak olursak. Gençlerde: Semptomatik cevap, kognitif fonksiyonların bozulmasından daha yüksek kan glukoz seviyelerinde başlar ki bu süre önemlidir çünkü kan glukozunu düzeltmek için gerekli zamanı verir. Bu iki glisemik eşik arasında yaklaşık 1 mmol (18 mg/dl) fark vardır. Yaşlılarda ise semptomlar ve kognitif fonksiyonlar yaklaşık aynı eşik değerlerde oluşuyor. İki kişi içinde eşik değer yaklaşık kan glukoz  $54 \pm 4$  mg/dl dir. Yaşlılarda bu eşiklerin içiçe girmesi kişinin kendini tedavi etmesi için gereken zamanı çok kısaltır ve nöroglükopeni riskini artırır.

## **DİYABETİK HASTALARDA HİPOGLİSEMİYE YANIT**

Hipoglisemi diyabette glisemik kontrolün sağlanmasında kısıtlayıcı faktördür. Uzun bir zaman hipogliseminin sadece tip 1 diyabetik hastalarda önemli bir problem olduğu düşünülmüş, ancak artan kanıtlar hipogliseminin tip 2 diyabette de önemli bir sorun olduğunu göstermiştir. Tip-1 diyabetik ve uzun dönem tip-2 diyabetiklerde hipoglisemiye fizyolojik yanıtlarda belirgin defektler oluşmaktadır.

## **Tip 1 diyabetes mellitusda (T1DM) hipoglisemiye yanıt**

- Beta hücre yetmezliği nedeniyle insülin üretimi yoktur, insülini egzogen verdiğimiz için azalamaz ( insülin artmış)
- Glukagon: hem insülin azalmadığı için (parakrin kontrol yok) hem de T1DM'de hipoglisemiye glukagon cevabı bozulduğu için, otonom cevap bozulduğu için, glukagon yeterince artamaz (konturregülasyonun edinilmiş erken bir anormallığıdır). T1DM'nin başlangıcından sonraki 5 yıl için oluşur ve bunun nedeni beta hücre aktivitesinin azalmasıdır.
- 10 yıl içinde adrenalın yanıtı da bozuluyor. Ayrıca iyatrojenik hipoglisemi, bir sonraki hipoglisemiye verilen adrenalın ve otonom semptom yanıtlarının şiddetini de azaltıyor ve katekolaminler daha düşük glukoz değerlerinde aktive oluyor
- Büyüme hormonu ve kortizol salgılanmasındaki anormallikler uzun süreli tip 1 DM'nin özelliğidir, 10 yıldan uzun süre diyabeti olanların  $\frac{1}{4}$  de görülür.

## **Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) ve oral antidiyabetik (OAD) kullanan hasta da hipoglisemi**

- T1DM ile karşılaştırıldığında hipoglisemi T2DM-OAD kullananlarda 15 kat daha az görülüyor
- T2DM'de çeşitli kontregülatör hormonal yetersizlikler tanımlanmasına rağmen, hafif derecededir ve epinefrin salgısı daima korunmuştur.
- Diyet ve OAD alan T2DM'lilerde kontregülatör hormonlar T1DM'lilerden ve diyabetik olmayan kontrollerden daha yüksek kan glukoz seviyelerinde salgılanır
- T1DM'den farklı olarak beta hücre fonksiyonu (başlangıçta) korunmuştur ve hipoglisemiye ilk yanıt olan insülinin azalması aşamasını gerçekleştirebilirler
- Hem beta hücresi korunduğu ve hipoglisemi sırasında insülin azaldığı için

glukagon seviyesi artar ( aynı zamanda alfa hücreleri korunduğu için glukagon cevabı da korunur)

- İnsülin direnci ve muhtemelen plazma katekolaminlerine duyarlılık artışı, iyatrojenik hipoglisemi ve glukoz kontregülasyonunun korunmasına katkıda bulunabilir
- Kontregülatör hormonların salınımı için kan glikoz eşikleri, glisemik kontrolden etkilenir ve A1C insülin tedavisi ile düşürüldüğünde, eşik daha düşük kan glikoz seviyelerine kayar

### **Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) ve insülin kullanan hastada hipoglisemi**

- 10 yıldan uzun insülin tedavisi T2DM'lilerde hipoglisemi riskini artıran önemli bir belirteçtir.
- İnsülin eksikliği gelişen-insülin kullanan T2DM'lilerde hipoglisemi farkındasızlığı da dahil olmak üzere T1DM'lilerle aynı kontregülatör yanıt kusurlarına sahip olurlar.
- İleri T2DM'liler de insülin eksikliği olduğunda, şiddetli hipoglisemi sıklığı T1DM'lilere benzer
- T2DM-OAD, T2DM-insülin ve sağlıklı kontrol grubunda hipoglisemiye glukagon cevabının karşılaştırıldığı bir çalışmada OAD alanlarda ve sağlıklılarda bozulmamışken, T2DM-insülin kullananlarda neredeyse mevcut değil

**Hipoglisemi ile ilişkili otonom yetersizlik:** T1DM ve insülin eksikliği gelişmiş T2DM'de görülür. Temel neden tekrarlayan hipoglisemilerdir, hipoglisemi hipoglisemiyi getirir. Sıklıkla son zamanlarda ortaya çıkan iyatrojenik hipoglisemi söz konusudur. Hipoglisemiden titiz bir şekilde kaçınarak en azından kısmen geri döndürülebilir. Fonksiyonel bir santral aracılı sempatoadrenal yetersizlik söz konusudur. Bu durumu klasik otonom nöropatiden ayırmak önemlidir. Şiddetli hipoglisemi riskinde 25 kat artışla ilişkilidir. Hipoglisemi farkındasızlığı (sempatoadrenal aktivitenin zayıflaması) ve defektif glukoz kontregülasyonu (insü-

lin-glukagon-epinefrin) otonomik yetersizliğin komponentleridir.

Bozulmuş hipoglisemi farkındalığı: Tekrarlayan hipoglisemiler öglisemiyi sağlamak için kontregülatör hormonların salgılanması için gereken glukoz eşliğini daha aşağılara çeker. Dolayısıyla semptomlara neden olan adrenalin salgılanması ancak çok düşük kan şekeri seviyelerinde olur. Bazı kişiler için, yanıtı tetikleyen seviye, nöroglikopeni ile ilişkili olan glukoz seviyesinin altındadır. Hipogliseminin başlangıcı fark edilmemeye başlanır. Hipoglisemi semptom profili zamanla değişir. Bu hastalardaki hipogliseminin ilk bulgusu konfüzyondur ve genellikle düşük kan şekeri tanımak ve tedavi etmek için başkalarının yardımına ihtiyaç duyarlar. Uyarıcı otonom semptomlar azalır. Nöroglikopenik semptomlar artar. T1DM'nin %20-25 gelişir. Hipoglisemi riski 6 kat artar. T2DM'nin %10'ununda görülür.

### **Yaşlı diyabetik hastalarda hipoglisemiye yanıt**

Hipoglisemi diyabetli yaşlı hastalarda (65 yaş) görülen yaygın bir komplikasyondur. Yaşlı hastalarda Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Çalışması'nda (NHANES) diyabet prevalansı % 15.8 idi. ABD Medicare verilerine göre yapılan bir çalışmada, diyabetli yaşlı bireylerde hipoglisemi, 1000 kişi-yıl başına 28.3 olayla en sık görülen metabolik komplikasyon olmuştur. İleri yaş ciddi hipoglisemi için bağımsız bir risk faktörüdür. Hipoglisemi yaşlılarda daha şiddetli ve sonuçları daha yıkıcıdır. T1DM'li yaşlılarda hipoglisemi gençlerden daha yıkıcıdır. T2DM'de hipoglisemiye yaşlanmanın etkisi çok az çalışmada değerlendirilmiştir.

Diyabetli yaşlı hastalarda, özellikle glukagon ve büyüme hormonunda yaşa bağlı bozukluk tanımlanmıştır. Yaşlı hastalarda diyabet süresi daha uzun olduğu için hipoglisemiye glukagon cevabı neredeyse yoktur. Yaşlı hastadaki glisemik kontrolün yoğunlaştırılması epinefrin salınımı ve hipoglisemi için plazma glikoz eşiklerinde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Yaşın ilerlemesiyle hipoglisemi semptomları daha az yoğunlukta-

dır ve semptom profili değişmiştir. Nöroglikopenik semptomlar daha fazla bildirilmiştir. Normalde, hipogliseminin en sık görülen semptomları “terleme” ve “çarpıntı” gibi otonom sinir sistemi kaynaklı semptomlar ve “konfüzyon”, “baş dönmesi”, “halsizlik” gibi santral sinir sistemi semptomlarıdır. Dolayısıyla yaşlılarda hipoglisemi tanımda güçlükler vardır. Belirtiler spesifik değildir. Otonom semptomlar farkedilmez veya çok az farkedilir. Diyabetik yaşlılarda dengesizlik ve halsizlik, zayıf konsantrasyon, güçsüzlük, zayıflık, yaygın olarak bildirilen hipoglisemi semptomlarıdır. Baş dönmesi, görme bozukluğu, ajitasyon veya davranış değişikliği gibi semptomlar nedeniyle nörolojik veya psikiyatrik hastalık olarak değerlendirilir. Demanslı olan diyabetik hipoglisemili hastalarda duygularını veya semptomlarını iletemezler.

Diyabetik yaşlıda yaşla ilişkili beta-adrenerjik reseptör fonksiyonunda azalma mevcuttur. Hipoglisemi uyarı semptomlarının yoğunluğu-hipoglisemi farkındalığı azalmıştır. Konturregülatör yanıt azalmış, konturregülatör hormonlara (katekolamin), end organ yanıtı bozulmuştur. Nörojenik ve nöroglikopenik semptomların gelişimi arasındaki glikemik boşluk (normalde 1 mmol=18 mg/dl) daralmış hatta kaybolmuştur. Hipoglisemi sırasında bilişsel bozukluklara yatkınlık artmıştır.

Diyabetik yaşlı erkekler (60-70 yaş) ve diyabetik genç erkeklerin (22-36 yaş) kan glikozunun kademeli olarak düşürüldüğü bir çalışmada nörojenik semptomlar. Gençlerde:  $3.6 \pm 0.1$  mmol/L ve yaşlılarda:  $3 \pm 0.2$  mmol/L başlamış. Yaşlılarda semptomların şiddeti azalmıştır. Hipoglisemi farkındalığı için gap: Yaşlılarda:  $0 \pm 0.2$  mmol/L, gençlerde:  $0.8 \pm 0.1$  mmol / L.

On üç yaşlı ve 13 orta yaşlı T2DM’li hasta. BMI, A1c, ilaç ve cinsiyet açısından benzer gruplar ve hastalar tek basamaklı hipoglisemik klemp testi ile incelendi. Hipoglisemi sırasında epinefrin, norepinefrin, kortizol, büyüme hormonunun anlamlı bir şekilde arttığı gösterildi ancak her iki grup arasında farklılık yoktu. Glukagon seviyesinde ise anlamlı bir değişiklik izlenmedi aynı zaman-

da gruplar arasında da değişiklik izlenmedi. Hipoglisemik aralığın sonlarına doğru otonomik ve nöroglikopenik semptom skorları orta yaş grubunda belirgin olarak artmıştı ancak yaşlı grupta neredeyse bazal seviyelerde ki değerlerde kalmıştı. Çalışmanın sonucunda 65 yaş üzeri T2DM hastaları orta yaşlı hastalardan farklı olarak, nöroglikopenik ve otonomik hipoglisemik semptomları algılayamadığını göstermiştir. Hipoglisemiye duyarsızlık söz konusuydu. Hormonal olarak hipoglisemiye verilen yanıtlar her iki yaş grubunda benzer. Yaşlanan beynin hipoglisemiye bağlı fizyolojik ve bilişsel değişiklikleri algılayabilme yeteneği azalması olabilir. Yaşlı T2DM hipoglisemiye bağlı reaksiyon süresi uzamıştır. Yaşlı diyabetik hastalar ciddi hipoglisemi için daha riskli durumdadırlar. Hipoglisemi semptomlarının ve hipoglisemi eşliğinin değerlendirildiği bir çalışmada 70 yaşın üstündeki hastalarda, en belirgin hipoglisemi semptomu (generally unwell=genel olarak kendini kötü hissetme) keyifsiz hissetme, hafif baş dönmesi ve kararsızlık gibi non-spesifik semptomlardır. Yaşlı diyabetiklerde otonomik semptomların algılanmasında azalma olması hipoglisemi farkında olmama (hypoglycemia unawareness) olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte sadece çok az hipoglisemi çalışmasında hipoglisemiye yanıtta yaşın etkisi göz önünde bulundurulmuştur, dahası çok az sayıda çalışma 75 yaş üstü insanları almıştır. Artan yaş ile birlikte hastalık bulguları atipik olmaya meyilli olduğundan, yaşlı insanlarda hipoglisemi atipik şekilde bulgu verebilir ve bu insanlarda hipoglisemi semptom eşliği şu anki tanımlanan eşikten farklı olabilir ve eşliği daha yüksek tutmak gerekebilir (<4 mmol /Lyerine, <6 mmol/L)

Sonuç olarak yaşlı insanlarda hipoglisemi atipik şekillerde bulgu verebilir. Yaşlı diyabetik hastalarda spesifik hipoglisemi semptomları gelişmeden önce kan şekerinin çok fazla düşmesi ve yaşlı insanlarda hipoglisemiye duyarlılığın kaybolması, yaşlı diyabetik hastaları ciddi hipoglisemi için daha da riskli yapmaktadır. Hastalara ve yakınlarına mutlaka yaşa özgü hipoglisemi semptomları hakkında bilgi verilmedi.





## İNTERMİTTAN HİPOKSİ VE YAĞ DOKUSU İNFLAMASYONU

Prof. Dr. Kevser ONBAŞI

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları-Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Kütahya

Kronik intermitan hipoksinin (KIH) en sık sebeplerinden birisi olan obstrüktif uyku apnesi (OUA) artmış kardiyovasküler mortalite ile beraberdir (1). OUA'de gözlenen intermitan hipoksinin metabolik disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Hayvan modellerinde de kronik intermitan hipoksinin insülin direncine, sistemik enflamasyona ve oksidatif strese yol açtığı gösterilmiştir (2). OUA ayrıca hipertansiyon, tip 2 diyabet, angina, myokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, inme ve fatal kardiyovasküler olaylar riskini artırır (3). İntermittan hipoksinin ayrıca stearoyl-koenzim A desaturaz-1 (SCD-1) aracılığı ile lipoprotein sekresyonunu artırdığı ve sonuçta hiperkolesterolemiye yol açtığı gösterilmiştir (4).

Yapılan çalışmalarda OUA'de gözlenen noktürnal hipoksi nonalkolik yağlı karaciğer gelişimi ile de korele bulunmuştur (5). Ayrıca OUA'li hastalarda gözlenen kronik intermitan hipoksi ile aterosklerozis daha sık gözlenmiştir (6). OUA ve beraberinde eşlik eden kronik intermitan hipoksinin insanlarda insülin direnci ve dislipidemiye yol açtığı gösterilmiştir. KIH hipoksi indüklenbilir transkripsiyon faktör (HIF1 $\alpha$ ) ün ekspresyonunu ve lipogenezisin downstream genlerinin ekspresyonunu artırır ve bu da  $\beta$ -oksidasyonunu artırır ve bu da karaciğer oksidatif stressini artırır. Nonalkolik yağlı karaciğer (NAFLD) gelişimini artırır. Günümüzde OUA nin sürekli pozitif hava basıncı (CPAP) ile tedavisi NAFLD i tamamen düzeltmez ise de en azından ilerlemesini yavaşlatır. Bu hastalarda tüm metabolik komorbiditeler tedavi edilmeli ve hastalarda kilo kaybetmeye yönelik yaşam tarzı değişimi önerilmelidir (3).Doku hipoksisi fibrojenik bir enzim olan lizil oksidazın (LOX)

ekspresyonunu artırır ve bu LOX hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)(hipoksi indüklenbilir faktör)'ü artırır. LOX ekstrasellüler matriksde kollajen fibrillerinin arasındaki kovalan çapraz bağlarının oluşumunu artırır. Hepatik fibrozisi olanlarda bu LOX seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (7).

OUA si sadece NAFLD için değil non-alkolik yağlı pankreas hastalığına (NAFPD) da yol açmaktadır. NAFPD aslında NAFLD den önce saptanabilen bir sensitif markerdir. OUA si hipoksi aracılığıyla NAFPD e yol açabilir. Ayrıca eşlik eden lipoliz ve pankreasda yağ depolanması pankreasın fonksiyonunu bozabilir (7).

Literatürde çoğunlukla kronik intermitan hipoksinin NAFLD ve NAFPD ve aterosklerozisi artırabileceği yönünde yayınlar vardır (1-7), ancak kronik intermitan hipobarik hipoksinin tam tersine faydalı olabileceğine dair de yayınlar vardır. 1970 li yıllardan beri yüksek irtifalarda yaşayanlarda daha düşük glukoz seviyeleri ve daha düşük sıklıkta diyabet saptanmıştır. Yüksek irtifa hipoksi adaptasyonunun tip 2 diyabeti ve metabolik sendromu düzelterebileceği gösterilmiştir. Kronik intermittan hipobarik hipoksinin (KIH) kardiyoproteksiyon ve antihipertansif etkisi olabileceği ve KIH nin çoklu mekanizma sayesinde kardiyovasküler sistemi iskemi/reperfüzyon hasarından koruyabileceği gösterilmiştir. KIH ayrıca immün fonksiyonu da regüle eder. KIH açlık şekerini ve insülin direncini düşürür. Ayrıca früktozla oluşturulan metabolik sendromlu ratlarda nonalkolik yağlı karaciğeri ve kardiyomiyopatiyi düzelterebileceğine dair de literatür de mevcuttur (8,9). Literatür de tartışmalı yayınlar olmasına rağmen büyük serilerde ve daha fazla yayında kronik inter-

mitan hipoksinin yağ dokusu enflamasyonunu artırdığına dair ipuçları vardır. Kronik intermitan hipobarik hipoksinin ise tam tersine faydalı olabileceği düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Cortese R, Gileles-Hillel, Khalyfa A, Almendros I, Akbarpour M, Khalyfa AA et al. Aorta macrophage inflammatory and epigenetic changes in a murine model of obstructive sleep apnea: Potential role of CD36. *Sci Rep.* 2017 Feb 27;7:43648. doi: 10.1038/srep43648.
2. Reinke C, Bevans-Fonti, S., Drager, L. F., Shin, M. K., & Polotsky, V. Y. Effects of different acute hypoxic regimens on tissue oxygen profiles and metabolic outcomes. *Journal of applied physiology* 111.3 (2011): 881-890.
3. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, Smith PL, Rodriguez A, Polotsky VY. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jun 15; 175(12):1290-7.
4. Li J, Thome LN, Punjabi NM, Sun CK, Schwartz AR, Smith PL, Marino RL, Rodriguez A, Hubbard WC, O'Donnell CP, et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res* 2005;97:698-706.
5. Cakmak E, Duksal F, Altinkaya E, Acibucu F, Dogan OT, Yonem O, Yilmaz A. Association Between the Severity of Nocturnal Hypoxia in Obstructive Sleep Apnea and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepat Mon.* 2015 Nov 28;15(11):e32655. doi: 10.5812/hepatmon.32655.
6. Aron-Wisnewsky J, Clement K, Pépin JL. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea. *Metabolism.* 2016 Aug; 65(8): 1124-35. doi: 10.1016/j.metabol.2016.05.004.
7. Mesarwi, O. A., Shin, M. K., Bevans-Fonti, S., Schlesinger, C., Shaw, J., & Polotsky, V. Y. (2016). Hepatocyte Hypoxia Inducible Factor-1 Mediates the Development of Liver Fibrosis in a Mouse Model of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PloS one*, 11(12), e0168572. Mesarwi, Omar A., et al. "Hepatocyte Hypoxia Inducible Factor-1 Mediates the Development of Liver Fibrosis in a Mouse Model of Nonalcoholic Fatty Liver Disease." *PloS one* 11.12 (2016): e0168572.
8. Mirakhorimov AE. Nonalcoholic fatty pancreatic disease and cardio-metabolic risk: is there is a place for obstructive sleep apnea? *Cardiovascular Diabetology* 2014, 13:29.
9. Yan-Ming T, Liu Y, Wang Sheng, Dong Yi, Su Tong, Ma Hui-Jie, et al. Anti-diabetes effect of chronic intermittent hypobaric hypoxia through improving liver insulin resistance in diabetic rats. *Life Sciences* 2016 (150); 1-7.
10. Faramoushi M, Amir Sasan R, Sari Sarraf V, Karimi P. Cardiac fibrosis and down regulation of GLUT4 in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by chronic exposures to intermittent altitude. *J Cardiovasc Thorac Res* 2016;8(1): 26-33. doi: 10.15171/jcvtr.2016.05.

## DIYABETİK RETİNOPATİ VE LİPİDLER

Dr. M. Eda ERTÖRER

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji BD

### Giriş ve Genel Bilgiler

Diyabetik retinopati (DR), tüm dünyada körlüğün en sık nedenidir. Uzun diyabet süresi, kötü glisemik kontrol, hipertansiyon, sigara bağımlılığı, diyabetik renal hastalık varlığı ve dislipidemi; gelişiminde rol oynadığı kanıtlanmış faktörlerdir. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarla konvansiyonel lipid profili arasında sıkı ilişki olduğu genellikle gösterilmiştir. Ancak gelişiminde, özelleşmiş retina engelini bozulması gerektiği için, plazma lipoproteinlerinin diyabetik retinopatideki rolü çok net olarak aydınlatılmamıştır.

Plazmada beş farklı majör lipoprotein alt grubu bulunmaktadır:

- **Şilomikronlar:** Trigliseridleri intestinal kanaldan karaciğer ve perifer dokulara taşırlar

- **Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL):** Trigliseridleri karaciğerden perifer dokulara taşırlar

- **Orta dansiteli lipoproteinler (IDL):** Trigliserid ve kolesterolü karaciğerden perifer dokulara taşırlar

- **Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL):** Kolesterolü karaciğerden perifer dokulara taşırlar

- **Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL):** Perifer dokulardan karaciğere doğru olan ters kolesterol transportunda görevlidirler Kesitsel çalışmalarda, retinopati şiddeti ile konvansiyonel plazma lipid profili arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki, özellikle total kolesterol, LDL-kolesterol ve LDL/HDL kolesterol oranları arasındadır. Diyabet Komplikasyonları Epidemiyolojisi Çalışması'nda, iki yılın üzerinde takiple, yüksek LDL ve trigliserid düzeylerinin retinopati ilerleyişi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1).

Literatürdeki ilk büyük ölçekli kesitsel çalışma olan Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyoloji Çalışması'nda, 229 tip 1 diyabet olgusunda, total kolesterol ile sert eksuda varlığı arasında ilişki bildirilmiştir (2). Tip 2 diyabet hastalarında yapılmış ve onlarca ek raporu olan Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavisi (The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study-ETDRS) Çalışması'nda yüksek trigliserid düzeylerinin, proliferatif DR gelişiminde risk faktörü olduğu saptanmıştır. Lipid düşürücü tedavi ve diyet ile retinal sert eksudaların gerilediği izlenmiştir. Poliansatüre yağ asitlerinden zengin diyetle beslenmenin, muhtemelen trombosit fonksiyonlarını olumlu etkileyerek, retinopati üzerine koruyucu etki gösterdiği raporlanmıştır (3). Mikrovasküler komplikasyonlarla HDL kolesterol ilişkisinin irdelendiği, 11.140 tip 2 diyabet hastasının dahil edildiği bir çalışmada, düşük HDL düzeylerinin retinopati gelişiminde etkin olmadığı saptanmıştır (4). Son yıllarda yapılan, 1218'inde retinopati saptanmış 2535 tip 2 diyabet olgusunun irdelendiği bir çalışmada, serum HDL ve trigliserid düzeyleri ile DR gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır. Araştırmacılar, DR gelişiminde lipidlerin lokal etkilerinin ya da lipid alt gruplarının etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (5).

Retinal nörovasküler ünite bulunan perisitler ve glial hücreler, kan-retina-bariyerini oluşturarak nöral fonksiyon için uygun ortam oluşturur. Kan-retina-bariyeri, retinayı plazma lipoproteinlerinin zararlı etkilerinden korur. Lipoproteinlerde bulunan apolipoprotein B, retinal damarları hasarlandırarak, damar dışına çıkar. Diyabeti olan olguların retinalarında, retinopati şiddeti ile doğru oranda apolipoprotein B saptanmış-

tır. Bulgular, DR patogenezinde, plazma lipid düzeylerinden çok, retina içindeki lipid transportunun önemli olduğunu düşündürmektedir. Sağlıklı insanların retinalarında LDL ve VLDL-kolesterolün ana bileşeni olan apoB-100 yığınları, oks-LDL ve oks-LDL-immün komplekslerinin kesinlikle bulunmadığı, ancak diyabeti olanlarda, klinik olarak retinopati gelişmeden çok önce bile saptanabildiği ve anılan birikim miktarlarının, DR şiddeti ile doğru orantılı olduğu izlenmiştir. Lipoproteinleri etkileyen glikozilasyon, oksidasyon, ileri glikozilasyon ürünleri (AGE) oluşumu gibi modifikasyonların, diyabetik vasküler hasar gelişimindeki yeri bilinmektedir. Bu değişiklikler, immün kompleks oluşumuna neden olur. Tip 1 diyabeti olan olgularda immün kompleksler içinde artmış AGE-LDL ve oks-LDL bulunmasının ileri evre retinopati geliştirme riskini artırdığı saptanmıştır. Bu bulgu, retinopati ilerlemesinde modifiye LDL'ye karşı olan antikor yanıtının etkili olduğunu düşündürmektedir. Erken diyabetik retinopati, immünohistokimyasal olarak oks-LDL boyanması, gangliyon hücre düzeyinde-iç retinal bariyerde iken, retinopati ilerledikçe tüm retinal katmanlarda gözlenmiştir. Diyabeti olmayan kişilerin retinalarında ApoB ve oks-LDL boyanmadığı saptanmıştır. Farklı evrelerde diyabetik retinopatisi olan olguların postmortem retinal perisit kültürlerinde, oks-LDL-IgG immün komplekslerinin varlığının; perisit apoptozunu indüklediği, hücre içi reaktif oksijen türlerini (ROS) ve endoplazmik retikulum stresini artırdığı görülmüştür (6).

### **Diyabetik Retinopati ve Antihiperlipidemik Tedavi**

Diyabet-ilişkili mikrovasküler komplikasyonların engellenmesinde, yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak; glisemik düzey, kan basıncı ve lipid parametrelerinin kontrolü gibi yoğun çoklu girişimlerin de önemli olduğu STENO-2 Çalışması'nda gösterilmiştir. Ortalama 7.8 yıl tedavi ve 5.5 yıl takip olmak üzere toplamda 13.3 yıl süren bir çalışma döneminin sonunda, konvansiyonel

tedavi grubuna göre, çalışma grubunda DR geliştirme riskinde %43'lük bir azalma, proliferatif retinopati veya makula ödemi için yapılan lazer tedavisinde %55'lik bir azalma saptanmıştır (7).

Literatürde HMG-CoA-redüktaz enzim sistemi üzerinden çalışarak etki gösteren antihiperlipidemik ajanların; statinlerin, DR üzerine olan etkileri ile ilgili küçük hasta grupları ile yapılmış çok fazla sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir primer koruma çalışması olan ve 2838 tip 2 diyabetes mellitus (DM) tanısı olan olgunun dahil edildiği CARDS (The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)'de dört yıl süreyle verilen 10mg/gün atorvastatin ile plasebo grubuna göre, lazer tedavisi ihtiyacında azalma eğilimi saptanmıştır. Diyabetik retinopati ilerlemesi üzerine ise etki gözlenmemiştir (8). Atorvastatinin vasküler endotelial büyüme inhibitörü (VEGI) üzerine olan etkisini inceleyen bir hayvan çalışmasında, atorvastatinin VEGI ifadesini inhibe ederek, ratları diyabetik retinopatiden koruduğu gösterilmiştir (9).

Tip 2 DM hastalarında, günde 200mg fenofibratın retinopati ilerleyişi üzerine olan etkilerini irdeleyen FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) Çalışması'nın sonuçları olumludur. Beş yıllık fenofibrat kullanımı ile serum HDL-kolesterol ve ApoA1 düzeyleri artmış, trigliserid ve ApoB düzeyleri azalmıştır. Diyabetik retinopati ve diyabetik makula ödeminin tedavisi için gereken lazer tedavisi ihtiyacında azalma gözlenmiştir. Fenofibratın DR insidansı üzerine etki etmediği saptanmıştır (10).

Bilinen kardiyovasküler hastalığı ya da kardiyovasküler risk faktörleri olan Tip 2 DM'li olgularda kan şekeri, serum lipid düzeyleri ve kan basıncı kontrolünün etkilerini irdeleyen, randomize kontrollü bir çalışma olan ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)'in bir alt grubunda, olguların DR ilerleme durumları (ACCORD-EYE) değerlendirilmiştir. Üç farklı karşılaştırma durumunun; sıkı glisemik kontrol ile standart glisemik kontrol, simvastatin ve fenofibrat ile simvastatin ve pla-

sebo, sıkı antihipertansif tedavi ile standart antihipertansif tedavi, DR ilerlemesi üzerine olan etkileri irdelenmiştir. Sıkı glisemik kontrol ve kombinasyon tedavisi ile serum lipid kontrolünün (fenofibrat ve simvastatin) retinopati ilerleme hızını yavaşlattığı bulunmuştur. Dört yıllık takip sonunda fenofibrat-simvastatin kombinasyonu alan olgularda DR ilerleme oranı simvastatin-plasebo alan gruba göre belirgin düşük saptanmıştır; %6.5 ve %10.2,  $p=0.006$ , (11).

Fenofibratın DR üzerine olan olumlu etkilerini lipid ilişkili ve lipid bağımsız olarak iki grupta incelemek mümkündür (12).

### Lipid ilişkili mekanizmalar

Fenofibrat, plazma trigliserid düzeylerini düşürmesinin yanı sıra, total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürür, ApolipoproteinA1 (ApoA1) ve HDL kolesterolü artırır, plazmadaki küçük-yoğun LDL partiküllerini (sLDL) ve apoB miktarını azaltır. Serbest yağ asitleri, direkt apopitotik etki ile endotel hücre hasarını tetikleyebilir. Fenofibratın, açlıkta serbest yağ asiti düzeylerini %30 azaltarak DR ilerlemesi üzerine olumlu katkı yaptığı ileri sürülmektedir.

Diyabetik retinopati gelişiminde, retina içindeki lipid transportunun plazma lipid düzeylerinden daha önemli olabileceği ileri sürülmektedir. ApoA1 lipidlerin intraretinal ters transportunda kilit önemi olan bir lipid fraksiyonudur. Retinada lipid depolanması ve lipotoksisteyi engeller, serbest oksijen radikallerini güçlü bir biçimde toplar, böylece retinayı oksidatif stresten korur. Diyabetli bireylerin retinalarında ApoA1 ifadesinin belirgin olarak artmış olduğu saptanmıştır. Fenofibratın asitin karaciğerde ApoA1 üretimini indükleyerek, dolaşımdaki ApoA1 düzeylerini yükseltme yolu ile DR gelişimi üzerine koruyucu etki gösterebileceği düşünülmektedir. Retina içindeki durumu net gösterilememiştir. İnsan retina hücreleri önemli bir proinflamatuvar faktör olan lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) salgılar. Bu faktör, vasküler endotel hücrelerde, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF)'nü indükleyerek proanjiojenik etki

gösterecek olan prostaglandinler için substrat olan araşidonik asiti serbestleştirir. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) üretimini engellemenin retinal neovaskülarizasyonu durdurduğu gösterilmiştir. Fenofibratın Lp-PLA2 düzeylerini düşürmesi, DR gelişimini engelleyici bir diğer özelliği olabilir.

### Lipid ilişkisiz mekanizmalar

Fenofibrat, endotel fonksiyonlarında düzelmeye neden olur, anti-apoptotik aktivite gösterir. Anti-oksidan, anti-inflamatuvar, anti-anjiojenik ve nöroprotektif etkileri bulunmaktadır. Diyabette artmış olarak izlenen kan-retina-bariyerinin geçirgenliğini önlediği gösterilmiştir.

Sonuç olarak, diyabetik retinopatinin önlenmesinde, yaşam tarzının düzenlenmesi, sıkı glisemik kontrol ve eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinin iyi kontrolünün önemli olduğu bilinmektedir. Diyabetik retinopati gelişiminde intraretinal lipidler ve alt fraksiyonları, en az plazma lipidleri kadar etkin görünmektedir. Farmakolojik hipolipidemik tedavinin DR üzerine olan olumlu etkilerinin, yalnızca sistemik lipidlerdeki değişikliklerden değil, kullanılan ajanların anti-inflamatuvar ve/veya diğer etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu alanda, fenofibrat ajanlar, diğer hipolipidemik ajanlardan bir adım önde durmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2883-92.
2. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991; 98: 1261-5.
3. Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079-84.
4. Morton J, Zoungas S, Li Q, Patel AA, Chalmers J, Woodward M, et al.; ADVANCE Collaborative

- Group. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study. *Diab Care* 2012; 35: 2201-6.
5. Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, Valensi P, Davis T, Horton E ve ark. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries. *Circulation* 2014; 129: 999-1008.
  6. Lopes-Virella MF, Baker NL, Hunt KJ, Lyons TJ, Jenkins AJ, Virella G; DCCT/EDIC Study Group. High concentrations of AGE-LDL and oxidized LDL in circulating immune complexes are associated with progression of retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1333-40.
  7. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention in mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591.
  8. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
  9. Bi MC, Song XJ, Shi H, Xue WX, Xu CL, Song E. Effect of atorvastatin on diabetic rat endothelial cells and retinal lesions. *Genet Mol Res* 2015; 14:5462-7.
  10. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1687-97.
  11. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 233-44.
  12. Simó R, Roy S, Behar-Cohen F, Keech A, Mitchell P, Wong TY. Fenofibrate: a new treatment for diabetic retinopathy. Molecular mechanisms and future perspectives. *Curr Med Chem.* 2013; 20: 3258-66.

## RETİNOPATİ PATOGENEZİNDE SON DURUM

Doç. Dr. Mine ADAŞ  
SBÜ Okmeydanı SAUM

Tüm dünyada 25-74 yaşları arasında görülen en önemli görme kaybı nedeni diyabetik retinopatidir. 2015 yılı itibarı ile dünyadaki diyabetli sayısı 415 milyondur. Bunların üçte birinde hayatlarının bir döneminde diyabetik retinopati görüleceği tahmin edilmektedir (1). Halen 93 milyondan fazla kişide diyabete bağlı göz hasarı olduğu düşünülmektedir (2). Diyabetiklerde körlük görülme sıklığı genel topluma göre 25 kat fazladır (3).

Diyabetik retinopati (DR) retinada yeni damar oluşumu varlığı veya yokluğuna göre iki forma ayrılır: Nonproliferatif (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR). NPDR'nin karakteristik özellikleri olan intraretinal kanama, sert eksudalar, mikrovasküler bozukluklar (mikroanevrizmalar, damarlarda tıkanma, boncuklanma) özellikle makula ve arka retinada görülür. NPDR'nin hafif, orta, ağır ve çok ağır olmak üzere dört evresi vardır ve görme kaybının nedeni genellikle makuler ödemdir. PDR'nin karakteristik özelliği ise disk ve retinal damarlardan kaynaklanan yeni damar oluşumu ve bunun sonucu gelişen preretinal ve vitröz kanamalarıdır. PDR erken, yüksek riskli ve ciddi olarak üç evrede incelenir ve görme kaybının nedeni yeni oluşan anormal damarlardan ortaya çıkan kanamalarıdır<sup>3</sup>. Retinada kalınlaşma ve makulayı içeren ödem ile karakterize olan diyabetik makula ödemi ise diyabetik retinopatinin herhangi bir döneminde görülebilir ve görme kaybının ana nedenidir.

DR patogenezini multifaktöriyeldir ancak temelinde vasküler değişikliklere bağlı olarak oluşan retinal hasarlanma ve iskemiye neden olan kronik hipergliseminin metabolik etkileri vardır. Retinal iskemi sonucu gelişen proliferatif vasküler değişiklikler ve yeni damar oluşumu ile karakterize olan daha ileri

safhadaki retinal hastalık patogenezinden, inflamasyon sonucu salgılanan vazoaktif maddeler gibi diğer mekanizmalar da sorumludur (4).

Retinopati gelişimi ile ilgili risk faktörleri: Hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet süresi, etnik köken, gebelik, puberte, katarakt cerrahisi, obezite, fiziksel inaktivite, alkol kullanımı ve sigaradır .

### DR patogenezinden sorumlu faktörler:

- Kronik hiperglisemi
  - Retinal kan akımı otoregülasyonu
  - Oksidatif stres
- Polyol yoluğu
- Protein kinaz C (PKC)
- Heksozamin yoluğu
- İleri glikasyon son ürünleri (AGE)
- Büyüme faktörleri
- Karbonik anhidraz
- Genetik faktörler
- Proinflamatuvar genler (NF-kB, TGF-β, NOX4, Nrf2, ...)
- Epigenetik ve epigenomik düzenleme
- Etnik faktörler

Retina vücuttaki metabolik olarak en aktif organlardan biridir. Bu nedenle iskemiye hassastır. Mikrovasküler komplikasyonlar, hücrelere glukoz alımının insülininden bağımsız olduğu böbrek, retina , vasküler endotel gibi dokularda sık görülür. Anormal permeabilite ve vasküler oklüzyon nedenli iskeminin neden olduğu yeni damar oluşumu patogenezini özetleyen mekanizmadır.

Kronik hiperglisemi ile DR gelişimi ve ilerlemesi arasındaki ilişkiyi en iyi gösteren klinik çalışmalar “ Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) (5)”



ve “Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) (6)”dır. DCCT çalışmasında yoğun tedavi grubunda HbA1c değerinin %7.9’a çekilmesi, HbA1c değerinin %9.9 olduğu konvansiyonel tedavi grubuna göre yeni retinopati gelişimini %76 oranında azaltmıştır. Yeni retinopati gelişme riski 9 yıl sonunda yoğun tedavi grubunda %12 iken konvansiyonel grupta %54 olarak bulunmuştur. HbA1c değeri %7’nin altında olan grupta PDR görülmesi nadir iken HbA1c değeri %12 den fazla olan grupta risk en yüksek olarak bulunmuştur. DCCT çalışmasında glisemik kontrolün diyabetik retinopati de sekonder koruma üzerine etkisine bakıldığında, mevcut retinopati kötüleşmesi 9 yıl sonunda yoğun tedavi grubunda % 25 iken konvansiyonel tedavi grubunda %53 olarak bulunmuştur. UKPDS çalışmasında ise Tip 2 diyabette HbA1c’nin %1 azaltılmasının retinopati gelişiminde %37 azalma sağladığı gösterilmiştir.

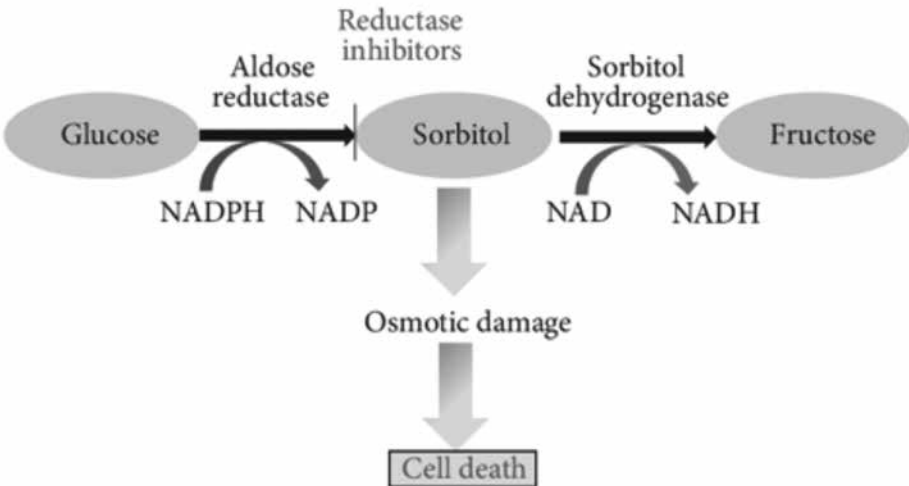
Retinal kan akımı, ortalama arter basıncı bazal değer in yaklaşık %40 üstüne çıkana kadar sabit kalır. Kronik hiperglisemi bu oto-regülasyonu bozarak retinal kan akımında

artışa neden olur. Bunun sonucunda retinal kan damarlarından vazoaaktif madde salınımı artar, vasküler sızıntı sonucu retina dışında sıvı birikimi ile makuler ödem oluşur (4).

Polyol yolağında aldoz redüktaz (AR) enzimi nikotinamid adenin dinükleotid fosfatı (NADPH) kofaktör olarak kullanarak glukozu sorbitole çevirir. Oluşan sorbitol, sorbitol dehidrojenaz (SDH) enzimi ile fruktoza dönüşür. Sorbitol hücre membranlarından geçemediği için hücre içinde birikici özelliğe sahiptir. NADPH ise hücre içi glutasyon üretimi için glutasyon redüktaza kofaktör olarak gereklidir. Azalan NADPH hücrenin oksidatif strese karşı korunmasını azaltır. Sorbitol osmotik hasar ile hücrelere zarar verebilir. Ayrıca polyol yolağında üretilen fruktoz, fruktoz 3 fosfat ile 3-deoksiglukozona indirgenir. Bu ürünler ise AGE oluşumuna neden olur (Şekil 1) (7).

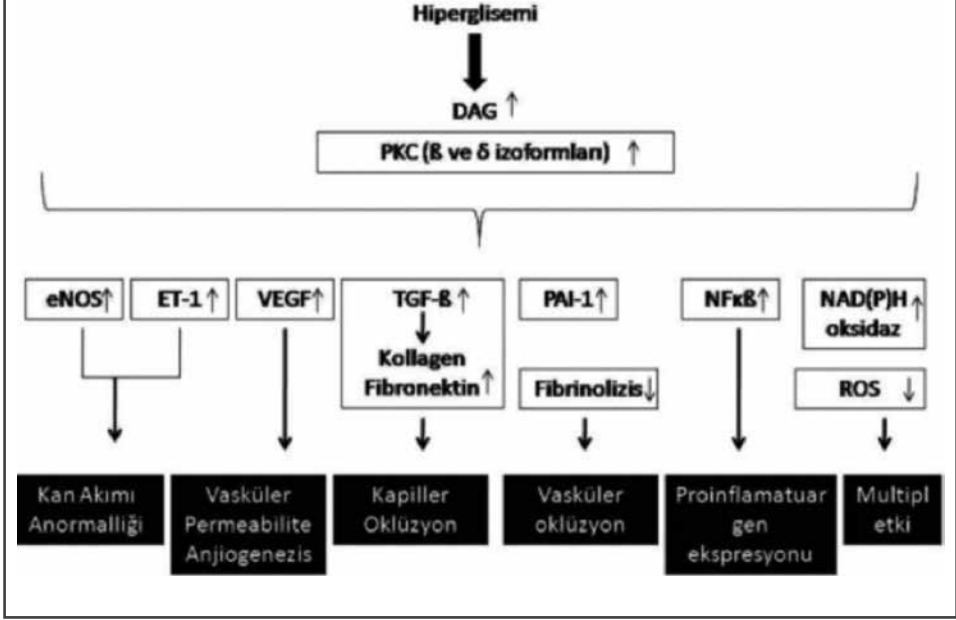
Hiperglisemi, glikoliz yolağına daha fazla glukoz akışı nedeni ile diacil gliserol (DAG) yapımını artırır. DAG , PKC aktivatördür. PKC aktivasyonu ekstrasellüler matriks ve sitokinlerin artışına neden olur, lökosit adezyonu (lökostaz), endotelial geçirgenlik, vas-

**Şekil 1: Polyol Yolağı** (Kaynak 7’den alınmıştır).



## Şekil 2: Hipergliseminin neden olduğu DAG artışı ve PKC yolu.

(Kaynak 8'den alınmıştır)



küler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yapımını etkiler (7). PKC ailesine dahil olan PKC β1/2 izoformu DR gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Sonuçta PKC yoluyla inflamasyon ve yeni damar oluşumu gibi değişik mekanizmalar üzerine olan etkileri nedeniyle DR patogenez ve progresyonunda rol oynar (Şekil 2) (8).

Normal şartlar altında hücre içi glukozunun %3'ü heksozamin yolağına girerek protein ve lipidlerin glikozil yan zincirlerinin sentezinde esas substrat olan UDP-N-asetilheksozamin sentezinde yer alır. Hiperglisemi nedeni ile heksozamin yolağına glukozunumu artınca protein fonksiyonunda ileri derecede bozuma ortaya çıkar (Şekil 3) (8). Heksazaminin retinada insülin sinyalizasyonuna olumsuz etki yaptığı bu nedenle DR patogenezinde önemli bir yolak olduğu düşünülmektedir.

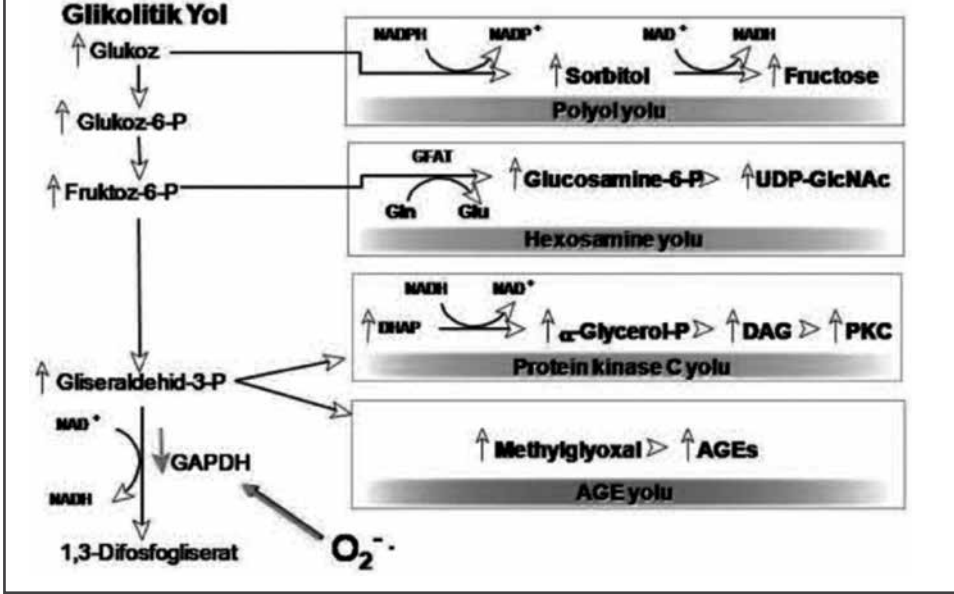
Kronik hiperglisemide aşırı glukoz nonenzimatik kondansasyon reaksiyonu (Millard

reaksiyonu) ile protein, lipid ve DNA'ların amino grupları ile önceleri geri dönüşümlü olabilen erken glikasyon ürünleri oluşturur. Daha sonra bu ürünler Amadori ürünleri üzerinden geri dönüşümsüz olan ileri glikasyon ürünlerine (AGE) dönüşür. Serum AGE düzeyi diyabetiklerde yüksektir. AGE'ler reseptörleri (RAGE) ile birleşerek reaktif oksijen türevleri (ROS) oluşumuna yol açarlar ve vasküler inflamasyona neden olurlar (Şekil 4) (10). PDR olan hastaların vitröz sıvılarında ROS artışı gösterilmiştir ve düzeyleri PDR şiddeti ile bağlantılıdır. Retinal hücrelerin AGE ile karşılaşması VEGF gen ekspresyonunu artırır. RAS sisteminin ARB ile inhibisyonu endotel hücrelerinde AGE ile uyarılmış inflamatuvar reaksiyonları, ROS oluşumunu suprese ederek önler.

DR gelişiminden sorumlu büyüme faktörleri arasında insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), angiopoetin 1 ve 2, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), stromal kaynaklı

**Şekil 3:** Glukoz metabolizması ve hipergliseminin etkileri

(Kaynak 8'den alınmıştır)



faktör 1, epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü- $\beta 2$  (TGF  $\beta 2$ ), trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (PDGFs) ve eritropoetin sayılabilir (7). Büyüme faktörleri hastalıklı dokuda yeni damar oluşumunu destekler. VEGF retina hipoksiye yanıt olarak endotel hücreleri, perisitler, pigment epitel hücreleri ve Müller hücrelerinden salınarak yeni damar oluşumu ve geçirgenlik artışına yol açar. VEGF'in DR'deki bu rolü nedeni ile tedavide anti-VEGF ajanları geliştirilmiştir.

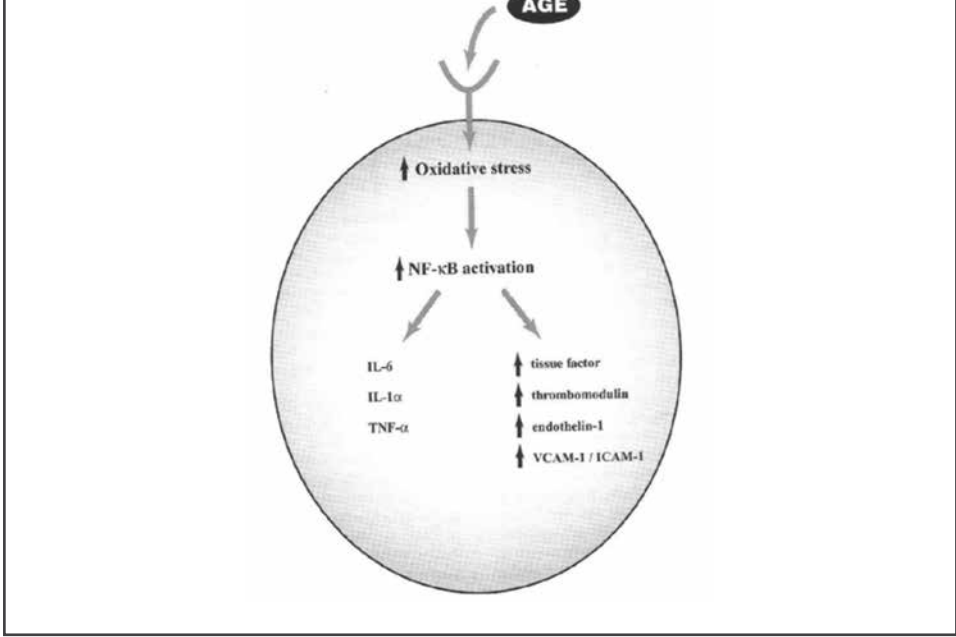
Karbonik anhidrazlar, karbon dioksidi bikarbonat ve protonlara çeviren metalloenzimlerdir. Gözdeki farklı hücre türlerinde karbonik anhidrazın dört izoformu tespit edilmiştir. PDR'si olanların vitröz sıvılarında karbonik anhidraz miktarı nondiyabetikler ve retinopatisi olmayan diyabetiklere göre artmış olarak tespit edilmiştir. Karbonik anhidrazın pH değerini artırarak retinal vaskü-

ler geçirgenliği arttırdığı tespit edilmiştir<sup>11</sup>. Genetik etkenler retinopati şiddeti ile ilişkilidir. DCCT de retinopatisi pozitif olanların akrabalarında, retinopatisi olmayanların akrabalarına nazaran 3 kat daha fazla ciddi retinopati gösterilmiştir (12). Polyol yolağı ile ilişkili aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz polimorfizmi, büyüme faktörleri ile ilgili VEGF polimorfizmi, AGE ile ilişkili RAGE polimorfizmi ve ACE1 polimorfizmi diyabetik retinopati ile ilişkilendirilen genetik bozukluklardır (13, 14).

Etnik faktörler de DR patogenezinde suçlanmaktadır. Diyabetik retinopati prevalans ve şiddeti Afrika kökenli Amerikalılar, Hispantikler ve güney Asyalılarda daha yüksektir (15).

Son yıllarda diyabetik retinopatinin sadece mikrovasküler bir hastalık olmadığı, diyabete bağlı fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin nöroretinal destek hücreleri gibi

**Şekil 4:** Makrofajlarda AGE'lerin RAGE ile etkileşimi sonucu oksidatif stres oluşumu (Kaynak 10' dan alınmıştır)



diğer dokularda da gösterilmesi nedeniyle “nörovasküler hastalık” tanımlaması ağırlık kazanmıştır (16). Diyabet, retinada nöronal apoptoz artışı ve nöroretinal destek hücrelerinin metabolizmasında değişikliğe neden olur. Diyabete bağlı olarak retinada insülin reseptör sinyal yolağı etkilenecek nörodejenerasyon oluşur. DR’de elektriksel aktivite azalır, sinir liflerinde değişiklik ortaya çıkar, pupilla otonom innervasyonu bozulur, retinal duysal sinir iletiminde değişiklikler olur. Bu bulgular DR’nin, retinal parankimi etkileyen duysal nöropati olarak değerlendirilebileceğini düşündürür.

DR patogenezini aydınlatmaya yönelik yeni çalışmalar halen devam etmektedir. Aydınlatılan her patogenetik mekanizma yeni tedavi alternatifleri yaratmaktadır. Nöro-

dejenerasyon geri dönüşümsüz olduğu için yakın gelecekte nöroproteksiyona yönelik tedaviler etkin tedavi yöntemi olacak gibi durmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation and The Fred Hollows Foundation. Diabetes eye health: A guide for health care professionals. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. [www.idf.org/eyecare](http://www.idf.org/eyecare)
2. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar; 35(3):556-564
3. Fraser EC, D’Amico JD. Diabetic retinopathy: Classification and clinical features. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 2018
4. McCulloch DK. Diabetic retinopathy: Pathogenesis. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 2018
5. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*

- 2004; 350:48.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837.
  7. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmology* 2013, 1-13
  8. Çetinkalp Ş. Diabetes Mellitusun kronik komplikasyonları ve patobiyolojisi. *Türkiye Klinikler Endokrinoloji Özel Sayısı*, 2016, 9(2):S25-S30
  9. Nakamura M, Barber AJ, Antonetti DA, LaNoue KF, Robinson KA, Buse MG, Gardner TW. Excessive hexosamines block the neuroprotective effect of insulin and induce apoptosis in retinal neurons. *J Biol Chem* 2001, 276:43748-55
  10. Ahmed N. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2005,67:3-21
  11. Gao BB, Clermont A, Rook S. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Net Med* 2007, 13:181-188
  12. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997; 46:1829.
  13. Priscakova P, Minarik G, Repiska V. Candidate gene studies of diabetic retinopathy in human. *Mol Biol Rep*, 2016, 43(12):1327-1345
  14. Abhary S, Hewitt A, Burdon K, Craig J. A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes* 2009, 58:2137-2147
  15. Cheung N, Mitchell P, Wong YT. Diabetic retinopathy. *Lancet*, 2010, 376:124-136
  16. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *IOVS*, 2011; 52(2): 1156-1162
  17. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2012, 366(13):1227-1239

## KRONİK KARACİĞER HASTALIĞINDA DİYABET TEDAVİSİ

Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Karaciğer vücutta birçok işlevinin yanında, normal glukoz metabolizmasında kilit rolde yer almaktadır. Açlıkta, glukoneogenez ve glikojenoliz aracılığıyla glukoz üretiminde görev alırken, beslenildiğinde glikojen sentezi ve depolanmasında fonksiyon gösterir. Karaciğer, insülin metabolizmasında da yer alır. Postprandiyal fazdaki salgılanan insülinin yaklaşık %50'si portal sistem aracılığıyla karaciğere taşındıktan sonra insülinaz enzimi vasıtasıyla yıkılır ve periferde daha az insülin verilir. Karaciğer bu etkiyi; Kupfer hücreleri, sinüzoidal endotel hücreler ve hepatik stellate hücreleri aracılığıyla yerine getirir.

Kronik karaciğer hastalığında bu işlevlerin bozulmasıyla glukoz metabolizmasında değişiklikler oluşur. Karaciğer sirozuna bağlı, azalmış insülin degradasyonuna bağlı periferik insülin seviyelerinin yükselmesi, insülin reseptörlerinde down-regülasyon yaparak insülin direncinin oluşmasını sağlar. Bu aslında koruyucu bir mekanizmadır çünkü Mann ve Magath'ın yaptığı deney göstermiştir ki, köpekte total hepatotektomi sonrası birkaç saat içinde hipoglisemiye bağlı ölüm gelişmektedir.

Kronik karaciğer ile diyabetin birlikteliği 3 farklı şekilde olabilir:

- 1) Diyabetin sonucu ortaya çıkan karaciğer hastalığı
  - Glikojen birikimi
  - Steatoz ve nonalkolik steatohepatit (NASH)
  - Fibrozis ve siroz
  - Biliyer hastalık, kolelithiazis, kolelstatik
  - Diyabet tedavi komplikasyonu (kolelstatik, nekroinflamatuvar)
- 2) Karaciğer hastalığı sonucu ortaya çı-

kan, hastalık komplikasyonu ile ilişkili DM

- Hepatit
  - Siroz
  - Hepatoselüler ca
  - Fulminan karaciğer yetmezliği
  - Transplantasyon sonrası
- 3) DM ile koincidental olarak ortaya çıkan glukoz metabolizma bozukluğu-DM
    - Hemokromatozis – Bronze DM
    - Glikojen depo hastalıkları
    - Otoimmün biliyer hastalıklar

Hepatojenik Diabetes Mellitus; karaciğer siroz komplikasyonu sonucu oluşan diyabete verilen özel isimdir. Sirozlu hastaların yaklaşık %30-60'ında görülür. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), HCV, Alkolic Siroza bağlı olarak ortaya çıkabilir. Genellikle normal açlık plazma glukozu ve A1c seviyeleri görülür. Hastaların çoğunda tanı için OGTT gerekli olur (1,2). Karaciğer hastalığının ciddiyeti arttıkça diyabet görülme sıklığı artar.

### KC Hastalığının Ciddiyeti

- Child-Pugh Class A ise %20.5
- Child-Pugh Class B ise %56.1 ,
- Child-Pugh Class C ise %61.2'sinde DM hastalığı saptanır.

Hepatojenik diyabeti klasik diyabetten ayrıran temel özellikler tablo 1'de verilmiştir.

Diyabet ile karaciğer hastalığının ilişkisini gösteren başka bir hastalık ise HCV enfeksiyonudur. HCV ile enfekte olanların % 85'i kronik aktif hepatit ve %20'si siroza dönüşmektedir. NHANES çalışmasında, 20 yaş üstü 9,841 hastanın %8.4'ünde DM saptanmıştır ki bu da 3.7 kat artmış DM riski ile ilişkilidir.

**Tablo 1:** Hepatojenik Diyabet ile klasik Tip 2 DM farkları

|                                | Hepatojenik DM                                   | T2DM   |
|--------------------------------|--|--|
| Başlangıç                      | Siroz tanısından sonra                           | Siroz tanısından önce                            |
| Klinik                         | Subklinik DM (normal APG, A1c, bozulmuş OGTT)    | Aşikar DM (yüksek APG ve A1c)                    |
| Hipoglisemi ve Laktik asidoz   | Yüksek risk                                      | Düşük risk                                       |
| DM için klasik risk faktörleri | Daha nadir                                       | Sıklıkla   |
| DM komplikasyonları            | Düşük insidans                                   | Yüksek insidans                                  |
| KC transplantasyonunun etkisi  | Düzelme ya da gerileme                           | Kalıcı DM  |
| Mortalite                      | Diyabeti olmayan siroz hastalarından daha yüksek | Diyabeti olmayan siroz hastalarından daha yüksek |

**Peki HCV nasıl diyabet yapıyor?**

- Artmış serum TNF-alpha seviyeleri ve
- Artmış IL-6 seviyeleri, GLUT4, IRS-1 ve PPAR reseptörlerinin transkripsiyonunu inhibe ederek insülin direnci gelişimine katkıda bulunuyor (3).

Özellikle DPP-4 HCV ile ilişkili diyabette patofizyolojide öne çıkıyor. CD26, T- hücrelerinin yüzeyinde yer alan immüno-regülatuar bir molekül, HCV ile enfekte olunca DPP-4 ekspresyonunu artırıyor ki bu da dolaşımdaki GLP-1 seviyelerinin daha erken düşmesi ve kan şekerinin yükselmesi demek oluyor. İnterferon ile tedavi sonrası DPP-4 aktivitesi normale dönüyor bu da kan şekerlerinin kontrol altına alınmasını kolaylaştırıyor. Ama, DPP-4 aktivitesi hepatojenik diyabette değişiyor.

**Diyabet sonrası ya da beraberinde ortaya çıkan karaciğer hastalığı:**

Yağlı KC (NAFLD), diyabetli hastaların %34 ile % 74'ünde mevcut. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH), yağlı karaciğer hastalarının % 17-25'inde saptanıyor. Tip 2 DM hastalarında yağlı karaciğer (NAFLD) görülme sıklığı 2-5 kat artmış bulunmuştur (4,5).

Diyabet varlığı siroz hastalarında morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Asiti olan, KC transplantasyonu bekleyen hastalarda diyabet varlığı mortalite için bağımsız risk faktörüdür. Diyabeti olanlarda; 1 ve 2 yıl yaşam şansı: %32 ile %18 oranında azalmaktadır. Diyabeti olmayanlarda bu oran ise %62 'ye %58 'dir (6).

Hepatoselüler (HCC) kanser riski de diyabet ile ilişkili bulunmuştur. Diyabeti olan has-



talarda 4 kat artmış HCC riski mevcuttur. HCC'li hastalarda da benzer oranda artmış diyabet riski vardır (7).

### **Tedavi:**

#### **Yaşam Tarzı Değişiklikleri:**

Kilo kaybını hedefleyen; düşük glisemik yüklü, düşük kalorili diyetler ilk seçenektir. Karaciğer hastalığı nedeniyle kötü beslenmiş kişilerde düşük kalorili diyetler sorun yaratabilir. Yaşam tarzı değişiklikleri; en iyi NAFLD, HCV +, ve transplantasyon bekleyenlerde etkili olmaktadır.

### **İlaç Tedavisi:**

Oral antidiyabetikler dekompanse karaciğer yetmezliği olan asitli veya ensefalopati hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Sınıflara ayırarak bakılacak olursa:

Akarboz; özellikle hepatik ensefalopati hastalarda, A-TKŞ, A1c düşüşü, kan amonyak seviyelerinde düşüş sağlayarak etkisini gösterir. Artmış bağırsak hareketleri, artmış saccharolitik bakteri proliferasyonuna bağlıdır (8).

İnsülin sekretogoglarından olan gliclazide, karaciğerde metabolize edilmektedir. Repaglinid, nateglinid ile yapılmış yeterli çalışma yoktur.

Diyabeti olan karaciğer sirozlu hastalarda tedaviyi özetleyecek olursak:

- Bireysel tedavi hedefini belirlenmelidir (A1c %7.5-8).
- Sirozda birçok OAD'nin onayı olmadığı akıldan çıkartılmamalıdır.
- Hipoglisemik molekül kullanımında dikkatli olunmalıdır (SU, insülin).
- Tedaviye başlarken karaciğer hastalığının ciddiyeti belirlenmelidir (Child-Pugh).
- Renal hastalık, alkol alımını dolayısıyla dekompanzasyon riski belirlenmelidir.
- Primer amaç: Semptomatik olmasından kaçınmak: hipoglisemi, dehidrate, kognitif bozuklukta ilerlemeye sebep olmamaktır.
- Child A Siroz: Onayı olmamasına rağmen

men OAD'ler güvenli olarak kullanılabilir.

- Metformin: Alkol kullanımı yoksa ve GFR> 30 ml/dk üstünde ise düşünülebilir.
- Pioglitazon özellikle NASH varsa etkilidir.
- Akarboz özellikle ensefalopati eğilimi olan hastalarda ilk olarak düşünülebilir.
- DPP-4 inhibitörleri güvenli olarak görünüyor, özellikle HCV + olan hastalarda.
- GLP-1 analogları: exenatide, dulaglutide, liraglutide'in KC yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.
- İnsülin: Hızlı etkili olanlar tercih edilmelidir.
- Child B ve C Sirozda: Metformin özelleşmiş merkezlerde kullanılmalıdır, GLP-1-RA, ve basit insülin rejimleri ilk seçeneklerdir.

Karaciğer transplantasyonu özellikle hepatojenik diyabeti olanlarda etkili olabilir. Bariatrik cerrahi ise diyabeti olan kilolu ve NASH'li hastalarda yararlı olabilir.

Sonuç olarak diyabet ve karaciğer hastalığı birlikteliği çeşitli formlarda olabilir, tedavi planlanırken bu alt tipler de göz önüne alınmalıdır.

### **KAYNAKLAR**

1. Garcia-Compean D1, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol.* 2009 Jan 21;15(3):280-8.
2. Garcia-Compean D1, González-González JA1, Lavalle-González FJ1, González-Moreno EI1, Villarreal-Pérez JZ1, Maldonado-Garza HJ1. Hepatogenous diabetes: Is it a neglected condition in chronic liver disease? *World J Gastroenterol.* 2016 Mar 14;22(10):2869-74. doi: 10.3748/wjg.v22.i10.2869.
3. Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int.* 2016 Jul;36(7):936-48. doi: 10.1111/liv.13115.
4. Trombetta M1, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Nov;22 Suppl 2:24-7.

5. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980 Jul;55(7):434-8.
6. Moreau R, Delègue P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, Valla DC. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int.* 2004 Oct;24(5):457-64.
7. Adami HO, Chow WH, Nyrén O, Berne C, Linet MS, Ekblom A, Wolk A, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Oct 16;88(20):1472-7.
8. Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S, Magliano PL, Gravina AG, Torella R. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Feb;3(2):184-91.

## DİYABET, ENFEKSİYON VE AŞILAMA

Prof. Dr. Mustafa CESUR<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Güven Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü

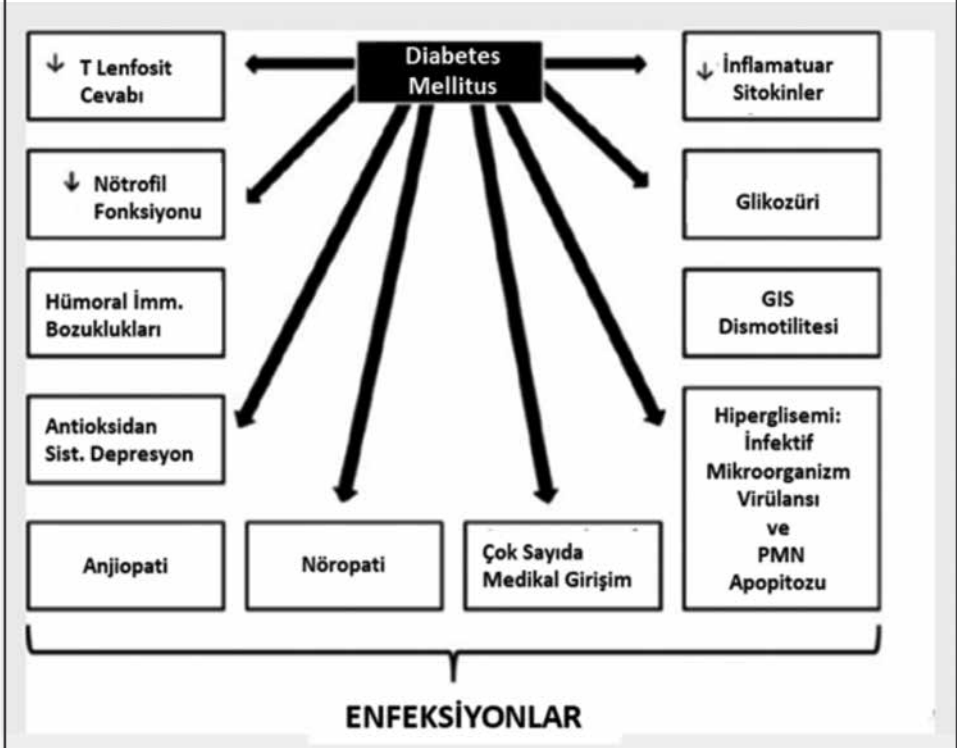
<sup>2</sup>Ufuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Diyabet kolay enfeksiyon gelişimine zemin hazırlayan kronik bir hastalıktır. Tipi ne olursa olsun diyabetteki hücrel bozukluklar, hiperglisemi ve diyabetin gerek akut metabolik, gerekse kronik dejeneratif komplikasyonları, hastanın savunma mekanizmalarını bozar. Bu yönüyle diyabet sekonder bir immün yetersizlik hastalığı olarak nitelendirilebilir (1).

Diyabette T hücrelerinin azalmış cevabı, nötrofil fonksiyonunun bozulması, humoral bağışıklık bozuklukları sıklıkla görülür. Polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonları azalmıştır ve özellikle asidoz mevcut olduğunda risk artar. Ayrıca lökosit aderansı, kemotaksi, fagositoz, antioksidan aktivitesi gibi fonksiyonlarda bozulma vardır (2). Sonuç olarak diabetes mellitus (DM) hem

### Şekil 1: Diabetes Mellitusla İlişkili Enfeksiyonların Patofizyolojisi.

(4 No'lu Kaynaktan Uyarlanmıştır)



**Tablo 1: Diabetes Mellitusla İlişkili Enfeksiyonların Patofizyolojisi.**

(4 No'lu Kaynaktan Uyarlanmıştır)

| <b>Tablo 1. DİABETES MELLİTUS İLE İLİŞKİLİ MAJÖR ENFEKSİYONLAR</b>   |
|--|
| <b>Solunum Yolu Enfeksiyonları</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Streptokok Pnömoni</li><li>• İnfluenza</li><li>• H1N1</li><li>• Tüberküloz</li></ul>   |
| <b>Üriner Sistem Enfeksiyonları</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Asemptomatik Bakteriüri</li><li>• Fungal Sistit</li><li>• Bakteriyel Pyelonefrit</li><li>• Amfizematöz Sistit</li><li>• Perinefrik Abse</li></ul>                                    |
| <b>Gastrointestinal ve Karaciğer Enfeksiyonları</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Helikobakter Pylori Enfeksiyonu</li><li>• Oral ve Özefagial Kandidiyazis</li><li>• Amfizematöz Kolesistit</li><li>• Hepatit C</li><li>• Hepatit B</li><li>• Enterovirüsler</li></ul> |
| <b>Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Ayak Enfeksiyonu</li><li>• Nekrotizan Fasiitis</li><li>• Fournier Gangreni</li></ul>   |
| <b>Baş ve Boyun Enfeksiyonları</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• İnvaziv Eksternal Otit</li><li>• Rinoserebral Mukormikozis</li></ul>   |
| <b>Diğer Enfeksiyonlar</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• HIV</li></ul>  |

yaygın görülen enfeksiyonlara duyarlılığı artırır, hem de sadece immün sistem yetersizliklerinde görülebilen enfeksiyonlarla karşılaşılmasına neden olur. Örneğin Rinoserebral Mukormikoz hemen hemen sadece diyabette görülür (3).

### **DIYABET VE ENFEKSİYON**

Enfeksiyonlar, bulaşıcılığıyla ilişkili yansımaları ile genel sağlık sorunu yaratır. Ek olarak; hipoglisemi, ketoasidoz gibi komplikasyonları tetikleyebilir. Şekil 1.'de DM ile ilişkili enfeksiyonların patofizyolojisi gösterilmiştir (4).

Sonuçta diyabetli bireyler genel olarak, diyabetli olmayanlara göre enfeksiyon gelişimine yatkındır. Özellikle bazı enfeksiyon hastalıklarının prevalansının diyabetli bireyler arasında daha yüksek olduğuna işaret eden klinik kanıtların bulunmaktadır (4). Tablo 1. DM ile ilişkili enfeksiyonları özetlemektedir.

### **SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI**

Solunum yolu enfeksiyonları, diyabetik bireylerde, diyabetli olmayanlara göre önemli oranda daha fazla görülür. Streptokok pnömone ve influenza virüsü en sık görülen ve mortaliteyi artıran enfeksiyonlardır (5,6). Grip salgınlarında diyabetiklerin, diyabetik olmayanlara göre hastaneye yatma ihtimali altı kat daha fazladır. Diyabet, H1N1 (pandemik influenza virüsü) enfeksiyonu için hem salgına yakalanma, hem de komplikasyon gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (7).

Bu hastalıklara karşı diyabetiklerin aşılması pek çok kuruluş tarafından uygun bulunmuştur. The American Diabetes Association (ADA), The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) DM'li-ler için anti-pnömonokok ve influenza aşısı önermekte, The World Health Organization (WHO), virüse bağlı morbidite ve mortaliteyi asgariye indirmek için tek doz bir aşı olan H1N1 virüsüne karşı aşılamaı önermektedir (8). Türkiye Endokrinoloji ve Me-

tabolizma Derneği (TEMĐ)'in görüşü de bu yöndedir (10).

Bu aşilar solunum yolu enfeksiyonlarının sayısını, hastaneye yatışların sayı ve süresini, solunum yolu enfeksiyonlarının neden olduğu ölümleri, influenza ve pnömone ile ilgili tıbbi masrafları azaltmaktadır. Önerilen aşılama uygulamalarının içeriği daha sonra anlatılacaktır.

### **Tüberküloz (Tbc)**

Diyabetli bireylerin, tüberküloza yakalanma riski, diyabetli olmayan bireylerden daha yüksektir. Diyabetlilerde dirençli tüberküloz gelişme olasılığı da daha yüksektir ve bu hastalarda tedavi başarısızlığı ve ölüm daha sık görülmektedir. Buna ek olarak, tüberküloz enfeksiyonu ve tedavisi (örneğin oral antidiyabetik ilaçların metabolizmasını arttıran rifampisin) glisemik kontrolü zorlaştırabilir (4). Kural olarak eğer diyabet kontrol altına alnamıyorsa tüberkülozu, eğer tüberküloz kontrol altına alnamıyorsa diyabeti akla getirmek önerilmektedir (1).

WHO Küresel Tüberküloz Kontrolü 2014 Raporu'na göre; dünya nüfusunun üçte bir bu bakteri ile enfektedir ve 2013 yılında dünyadaki toplam tüberküloz hastası 11 milyon olarak belirlenmiştir. Tahmini yeni vaka sayısı 9 milyon olarak tahmin edilmektedir. WHO kayıtlarına giren vaka sayısı ise 6.1 milyondur Bu da kayıt dışı hasta sayısının 3 milyon dolayında olduğunu göstermektedir. Tüberküloz nedeniyle kaybedilen hasta sayısı 1.5 milyon (360.000'i HIV-pozitif hasta) olmuştur (10). Küresel Tüberküloz Kontrolü 2017 Raporu'nda da benzer rakamlar devam etmektedir (11).

WHO, tüberküloz ve diyabeti dual epidemik hastalıklar olarak belirlemiştir. DM, kişide Tbc gelişme riskini üçe katlar ve Tbc vakalarının yaklaşık %15'i diyabetle bağlantılı olmaktadır (12). Özellikle Asya ülkelerinde Tbc-DM birlikteliği oranı yüksektir ve tüm dünyadaki olguların %40'ını Hindistan ve Çin'deki olgular oluşturmaktadır (13). Taşkın Yılmaz ve ark.larının ülkemizde yaptığı bir çalışmada Tbc'li hastalarda DM bulunma oranı %16.4 olarak bulunmuştur (14).

Sonuç olarak WHO'nun önerileri şöyledir; diyabet hastalarında Tbc bulgularına yoğunlaşmalıdır. Diyabetin yönetildiği sağlık merkezlerinde Tbc enfeksiyonu kontrolü sağlanmalıdır. Diyabet hastalarında yüksek Tbc tedavisi ve yönetimi sağlanmalıdır. Tüberküloz hastalarında rutin diyabet taraması yapılmalıdır. Tüberküloz hastalarında yüksek diyabet yönetimi sağlanmalıdır (12).

### ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI (ÜSE)

ÜSE, DM'li bireylerde daha sık görülür ve komplikasyonlara ve/veya ciddi belirtilere dönüşebilir. Başlıca risk faktörleri; başta yetersiz glisemik kontrol ve uzun DM süresi olmak üzere diyabetik mikroanjyopati varlığı, bozulmuş lökosit fonksiyonu, tekrarlayan vajinitler, üriner yolların anatomik ve fonksiyonel anormallikleri olarak sıralanabilir (4,15).

### Asemptomatik Bakteriüri (ABÜ)

Diyabetli tüm hastalarda ABÜ prevalansı, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksektir. Ayrıca, ABÜ bulunan diyabetik bireylerde albuminüri ve semptomatik idrar yolu

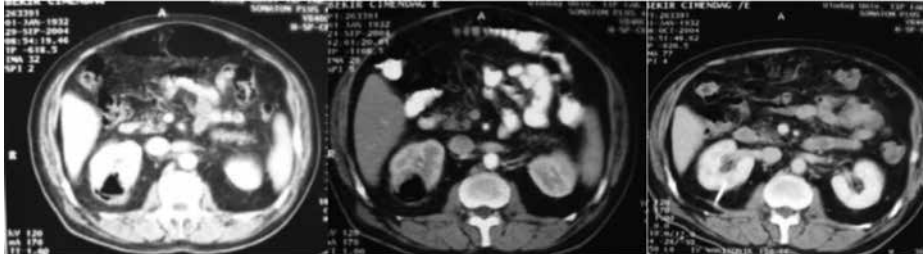
enfeksiyonlarına daha sık rastlanır. Bununla beraber bu durumun doğal seyri ile ilgili veriler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda pyelonefrit önemli bir komplikasyon olarak belirtilirken, ciddi komplikasyonlara yol açmadığını ileri süren çalışmalarda vardır. Bu nedenle, diyabetik kadınlarda ABÜ için rutin antibiyotik tedavisi önerisi hala tartışmalıdır (4,15).

Güney ve ark.larının ülkemizde yaptıkları bir çalışmada DM'li kadınlarda ABÜ prevalansı %29 olarak bulunmuştur. Tip 1 DM (T1DM)'lularda bu oran %22, Tip 2 DM (T2DM)'lularda %31 olarak belirtilmiştir. Bu hastalarda en sık izole edilen üropatojen E.Coli olmuştur (16). Görmüş ve ark.larının yine ülkemizde yaptığı bir başka çalışmada diyabetli hastalarda ABÜ sıklığı %26 (kadınlarda %30.7, erkeklerde %12.0) olarak bulunmuştur. Diyabetik kadınlardaki bu oran diyabetik olmayanlara göre anlamlı iken, diyabetik erkekler de oran kontrol grubundan fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (17).

Sonuç olarak European Association of Urology (EAU) 2015 ürolojik enfeksiyonlar kılavuzuna göre diyabetiklerde ABÜ'nun

### Şekil 2: Amfizematöz Pyelonefrit Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü

(21 No'lu Kaynaktan alınmıştır) A. Sağ böbrekte amfizematöz piyelonefrit, B. Medikal tedavi sonrası amfizematöz piyelonefrit görüntüsü. C. Perkütan drenaj sonrası sağ böbrekteki amfizematöz piyelonefrit görüntüsü.



A

B

C

**Şekil 3:** Fungal Sistite Bağlı Gelişen Mantar Toplarının Radyolojik Görüntüsü (Kaynak 24)



ortadan kaldırılmasının, semptomatik ÜSE ve bağlı enfeksiyöz komplikasyon riskini azalttığı gösterilmemiştir. Tedavi edilmemiş ABÜ, diyabetik nefropati ile korelasyon göstermemektedir. Bu nedenle, iyi regüle diabetes mellitusta ABÜ'nun taranması ve tedavisi önerilmemektedir. Bununla birlikte, kötü regüle diyabet, semptomatik ÜSE ve enfeksiyöz komplikasyonlar için bir risk faktörü olabilir (18).

### **Bakteriyel Pyelonefrit**

Akut piyelonefrit, DM'li bireylerde oldukça yaygın olarak görülmektedir. Çoğu enfeksiyon Escherichia coli olmakla beraber, başta Proteus, Klebsiella ve Pseudomonas olmak üzere diğer enfeksiyonlarla da olur. Klinik

tablo, bilateral böbrek tutulumu haricinde diyabetik olmayan bireylerin kliniği ile benzerdir. Ek olarak diyabetikler; perinefrik ve/veya renal apseler, amfizematöz pyelonefrit, renal papiller nekroz gibi komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır (4,19,20) Amfizematöz Pyelonefrit (AP)

AP, kollektör sistemde veya perinefrik dokularda gaz varlığı ile birlikte renal parankim nekrozu ile karakterizedir. En sık DM'li kadınlarda görülür. E. coli ve Enterobacter aerogenes en sık görülen patojenlerdir ve bunu Klebsiella, Proteus, Candida ve Streptokok izler. Ateş, titreme, kitle ve yan ağrısı, mide bulantısı ve kusma ilk belirtilerdir. Böğür veya uyluktaki çıtırtı sesi daha az sıklıkta görülür. Abdominal bilgisayarlı tomografi



(BT) üriner sistemde gazın tanımlanmasını sağlar (4,21). Şekil 2.'de AP mevcut diyabetik bireye ait BT kesitleri görülmektedir.

### Fungal Sistit

Mantar enfeksiyonları DM'de daha sık olarak görülür, özellikle Candida enfeksiyonları gibi fırsatçı enfeksiyonlar belirgin olarak diyabetlilerde artmış sıklıkta görülür. Klinikte daha yoğun olarak asemptomatik kolonizasyon ile seyreder ve enfeksiyon ile asemptomatik kolonizasyon arasındaki ayrım zor olabilir. İdrar belirtileri veya piyüri varlığı enfeksiyonu işaret eder. Fungal sistit, özellikle kollektör kanallarda biriken "mantar topları" oluşumuna neden olabilir ve üriner sistem tıkanıklığıyla komplike seyredebilir (22-24). Şekil 3.'de mantar toplarının radyolojik görüntüsü görülmektedir.

### Amfizematöz Sistit (AS) ve Perinefrik Apse (PA)

AS ve PA nadir görülen, fakat regüle olmayan diyabetiklerde daha fazla görülen enfeksiyonlardır. AS vakalarının% 50'si diyabetli hastalarda görülür. En sık rastlanan organizmalar E. coli, Enterobacter aerogenes ve Klebsiella pneumoniae'dir (25). Diyabetli bireylerde perinefrik abse daha ağır bir kli-

nik tablo ile seyreder ve diyabetik hastalara agresif ürolojik bakım uygulanması gerekir (26). Şekil 4.'de (AS) ve (PA) örnekleri görülmektedir.

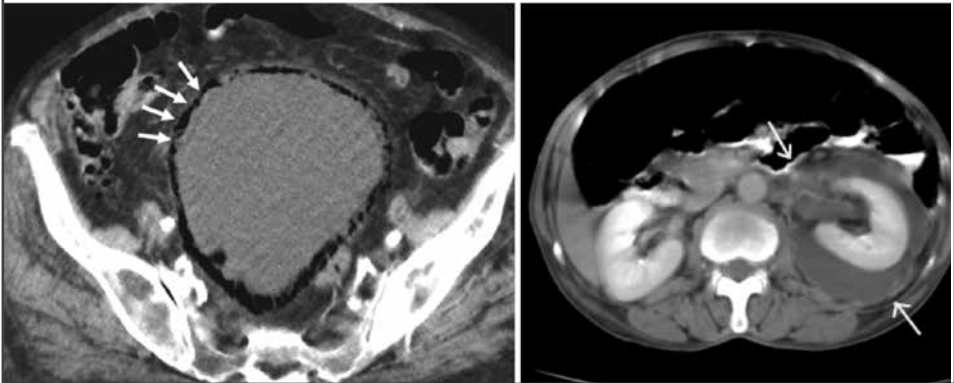
### GASTROİNTESTİNAL SİSTEM VE KARACİĞER ENFEKSİYONLARI

Gastrointestinal motilite ve duyarlılığın düzenliliği, enfeksiyonlara karşı savunmanın önemli mekanizmalarından biridir. Kronik hiperglisemi gastrointestinal bulaşıcı süreç riskini artırmaya katkıda bulunur (4).

### Helikobakter pylori ve Diyabet

DM ve Helikobakter pylori (Hp)enfeksiyonu ilişkisi tartışmalıdır. Yakınlardaki araştırmalar, Hp enfeksiyonunun diyabetli hastalarda yaygın olduğunu göstermiştir (28). Yanısıra diyabetik gastroparezi gibi komplikasyonlu hastalarda, gastroparezi olmayan olgulara göre Hp oranı daha fazladır (29). Diyabetin komplikasyonları ile Hp varlığı arasında anlamlı ilişkinin bulunduğu çalışmalar vardır (30). Bazı çalışmalarda Hp'nin virülen suşları, T2DM'li hastalarda makroanjyopati, nöropati ve mikroalbuminüri ile ilişkili bulunmuştur. Buna rağmen, belirgin olarak Hp enfeksiyonu ile DM komplikasyonları arasında ilişki bulunmayan çalışmalar da

**Şekil 4:** Amfizematöz Sistit ve Perinefrik Apse BT görüntüsü. A. Amfizematöz sistit (Kaynak 25), B. Perinefrik Apse (Kaynak 27)



**Şekil 5: Amfizematöz Kolesistitin BT Görüntüsü** (Kaynak 34)

vardır (4). Yakınlardaki bir metaanalizde Hp prevalansı T2DM'lularda yüksek bulunurken, T1DM'lularda yüksek bulunmamıştır (28). DM'li erişkinlerde Hp enfeksiyonu ile koroner yetmezlik ve/veya serebral oklüzif vasküler hastalık arasında muhtemel bir ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır. Ayrıca Hp, T1DM'lilerde insülin gereksiniminde artışa sebep olabilir. Son olarak, diyabetlilerde Hp eradikasyonunun etkinliği daha düşük, tekrar enfeksiyon oranı da daha yüksek bulunmuştur (4).

#### **Oral ve Özefagial Kandidiyaz**

Glisemik kontrolün iyi olmadığı diyabetlilerde mukokutanöz kandida enfeksiyonlarının prevalansı belirgin artar (31). En yaygın etiyolojik ajan *Candida albicans*'dır, ancak tüm *Candida* türleri etken olabilir (32).

Kandidiyaz farklı şekillerde ortaya çıkar; medyan rhomboid glossit, santral papiller atrofi, atrofik glossit, protez stomatiti, psödomembranöz kandidiyaz, angular çelitis. Tanı çoğunlukla klinik bulguyla konulur (4). Bununla birlikte *Candida* özefajiti varlığında tanı için endoskopi gereklidir (33).

#### **Amfizematöz Kolesistit**

Amfizematöz kolesistit, akut kolesistitin önemli komplikasyonlarından birisidir, özellikle yaşlı DM'li erkeklerde görülür. Hastaların %50'sinden fazlasında taş bulunmaz. *Clostridium perfringens* gibi anaerob bakteriler patojenezde rol oynar (34). Ayrıca *Salmonella* enteritidis ve *Campylobacter* ana patojenler arasındadır. Klinik tablo komplike olmayan kolesistitten farklı değildir (örn. sağ üst kadranda karın ağrısı, kusma ve ateş).

Peritonitin klinik belirtileri genellikle gözlenmemektedir. Karın palpasyonunda, daha kötü prognoz ile ilişkili olarak, çıtırtı sesi hissedilebilir (4). Görüntüleme yöntemleriyle safra kesesi lümeninde ve/veya duvarında hava bulunması ile tanı konulur (34). Şekil 5.'de amfizematöz kolesistitin BT görüntüsü görülmektedir.

### **Hepatit C Virüsü (HCV)**

Diyabet ve HCV morbidite ve mortaliteyi artıran, dünyada yaygın olarak görülen hastalıklardır. Çoğu çalışmada, ancak hepsinde değil, sağlıklı kontrollere ve hepatit B virüsü (HBV) dahil başka bir karaciğer hastalığı bulunan hastalara kıyasla, kronik hepatit C'li hastalarda T2DM gelişme eğilimi daha yüksek bulunmuştur. Kronik HCV'li hastaların üçte bir kadarının T2DM'ye sahip olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca, epidemiyolojik çalışmalar, T2DM'lilerin hepatit C enfeksiyonuna bağlı gelişen olumsuz komplikasyonlara maruz kalma açısından daha fazla risk altında olduğunu göstermiştir; kalıcı viral yanıtın azalması, fibrozis ve siroza ilerleme, hepatoselüler karsinom gelişimi riskinde artış en önemli komplikasyonlardır. Dahası, hepatit C enfeksiyonu ve esas olarak onun tedavisi için kullanılan interferon  $\alpha$ , T1DM diyabet gelişimini tetikleyebilir (35). Bu ilişkideki önemli hipotez pankreasın HCV replikasyonu için rezerv bir ekstrahepatik oluşum olarak hareket ettiği, virüsün burada replikasyona uğrayıp, inflamasyon ve sitokin cevabını artırarak pankreas beta hücre harabiyetine yol açtığı şeklindedir (36). Sonuçta T2DM'ye genetik yatkınlığa sahip bireylerde HCV enfeksiyonunun doğrudan viral etkisi ile beta-hücre yanıtının bozulması ve yanısıra karaciğer hasarı sonucu anormal glikoz metabolizması ve insülin direnci gelişmesi diyabet gelişimini artırır (4). T2DM için, erken tarama, HCV'li tüm hastalarda, özellikle diyabet için başka risk faktörlerine sahipse, yapılmalıdır. Yine yüksek HCV prevelansı olan bölgelerde de T2DM taraması yapılmalıdır. HBV ile diyabet arasındaki ilişki konusunda ise tam bir görüş birliği yoktur. Bununla birlikte genel eğilim,

diyabetlilerde aşılama yapılması yönündedir (4). Konu daha sonra detaylı tartışılacaktır.

### **DERİ VE YUMUŞAK DOKU ENFEKSİYONLARI**

DM'liler deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına (DYDE) daha yatkındır. Yumuşak doku enfeksiyonu mevcut hastalarda yapılan çalışmalarda T2DM en sık görülen eşlik eden hastalık olarak bulunmuştur (37). Yine DDYE, diyabetlilerde ciddi morbidite nedenidir (38). Folikülit, fronkül, subkütan apse sıklıkla görülür. Bu enfeksiyonlar, hastalık seyriinde oluşabildiği gibi, diyabetin ilk işareti de olabilir. Diyabetik popülasyonda daha şiddetli seyredebilir (4).

### **Ayak Enfeksiyonu**

Diyabetik ayak ülserleri ve buna eşlik eden enfeksiyonlar diabetes mellituslu hastalarda en sık görülen komplikasyondur. Diyabetiklerde ekstremiteleri ve hayatı tehdit eden kronik ayak ülserleri gelişir ve hastaneye yatırılmanın en sık nedenlerinden birisidir. Amputasyon, osteomyelit ve ölümle sonuçlanabilir. Tüm travma dışı amputasyonların neredeyse % 50'si diyabetik hastalarda yapılır (38).

Ayakta ülser gelişimi ile ilgili çok önemli bir faktör, ağrı duyarlılığının kaybı, basınç, sıcaklık ve propriyosepsiyon algısının kaybolması ile ilişkili olan periferik motor-duyu nöropatisinin varlığıdır. Yine periferik vasküler hastalık da, ülserasyon ve amputasyon için önemli bir risk faktörüdür (39).

Enfeksiyonların klinik bulguları çok değişken ve bozuk olabilir, sıklıkla tanı gecikmesine yol açar. Enfeksiyonlardan elde edilen kültürlerde sonuçlar monomikrobiyal olabileceği gibi polimikrobiyal kültür sonuçları da elde edilebilir ve çok farklı mikroorganizma tespit edilebilir (37,38). Ülserin büyüklüğü ve derinliği, kemiğin tutulumu, yüksek düzeyde C reaktif protein, yara çevresi veya pretibial ödem varlığı, amputasyon riskini artıran faktörlerdir. 2 cm<sup>2</sup>'den daha büyük, özellikle 3 cm<sup>2</sup>'den daha yüksek olgular amputasyon için daha riskli olgulardır (4,40). Görüntüleme yöntemleri özellikle derin, pü-

rülan yumuşak doku koleksiyonlarını teşhis etmede veya daha iyi tanımlamada yardımcı olabilir ve genellikle kemikteki patolojik bulguları saptamak için gereklidir. Birçok durumda düz grafiler yeterli olabilir, ancak Manyetik Rezonans (MR) ve sintigrafi özellikle yumuşak doku lezyonlarının saptanmasında daha duyarlı ve spesifiktir (41).

### **Nekrotizan Fasiit**

Nekrotizan fasiit (NF), yumuşak doku ve fasyaların hızla yayılan nekrozu ile karakterize, uygun tedavi edilmezse fulminan seyirli olabilen bir hastalıktır (42). Mortalite oranı çeşitli çalışmalarda %6-76 arasında bildirilirken, ülkemizdeki çalışmalarda %14-33 arasında bulunmuştur ve tüm bu çalışmalarda en önemli risk faktörü olarak DM yer almaktadır (43).

Klinik olarak lezyonun bulunduğu bölgede ağrı, hassasiyet, eritem, ekimoz, nekroz, ısı

artışı, ödem, endurasyon, ekimotik ya da eritemli zeminde bül, cilt altı krepatasyon ve ateş bulgularından bir ya da birkaçının bir arada bulunması hastalara klinik olarak NF tanısı konulmasını sağlar (43). Radyografik incelemelerle subkutan dokudaki gaz toplanması görülebilir, ancak hastaların çoğunda gaz görülmez. BT ile subkutan yağ dokusunda inceltme ve fasyalarda kalınlaşma saptanabilir. MR, NF tanısında yüksek duyarlılığa (%93-100) sahiptir. MR ile lifekfaksiyon nekrozu, enflamatuvar ödemin neden olduğu fasyal sıvı toplanması görülebilir (42)

En çok etkilenen bölgeler gövde (toraks, abdominal duvar), ekstremiteler (özellikle alt ekstremiteler) ve perine bölgesi ve kasıktır (4,43). DM'de fasiit tipik olarak bir anaerobik ve birçok aerobik mikroorganizma ile polimikrobiyaldir (4,42,43). Şekil 6.'da sol ayakta NF olgusu görülmektedir.

**Şekil 6:** Sol Ayakta Nekrotizan Fasiit (Kaynak 43)



### **Fournier Gangreni**

Fournier gangreni (FG) perineal, genital veya perianal bölgelerin, sinerjistik polimikrobial enfeksiyonuna bağlı gelişen, nekrotizan fasiit ile karakterize bir hastalıktır (44,45). Sıklıkla eksternal genital organları ve perineal bölgeyi tutar, ancak karına, alt ekstremitelere ve göğüse de yayılabilir (4). Genellikle skrotumu içerir, ancak penis, perineum ve abdominal duvara da uzanabilir. Özellikle kadınlarda retroperitoneal ve abdominal bölgelere yayılım daha sık görülür (44). Yüksek morbidite ve mortalite oranı olan, agresif seyirli bir hastalıktır ve DM hastalığının gelişimi için en önemli predispozan faktör olarak gösterilmektedir. Ortalama %50 olguda DM vardır ve bu oran eşitli serilerde % 70'e kadar yükselebilir (44,45).

Günümüzde FG her yaş grubunda görülebilmektedir. Ancak sıklığı 50 yaşından sonra artış gösterir. Erkeklerde, kadınlara göre 10 misli fazla görülür (44).

Tedavide, geniş cerrahi debridmanların tedavinin esasını oluşturduğu bu ciddi hastalıkta, genel cerrahi, üroloji, jinekoloji ve plastik-rekonstrüktif cerrahi, birlikte multidisipliner yaklaşımla tedavi yapılmalıdır (44). Şekil 7.'de FG mevcut erkek ve kadın olgular görülmektedir.

### **BAŞ VE BOYUN ENFEKSİYONLARI**

Yakınlarda yapılan kapsamlı sistematik bir

inceleme ve meta-analizde, diyabet ile pek çok farklı enfeksiyonun gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterildi ve bunlardan biri de baş ve boyun enfeksiyonları (BBE) olarak belirtildi (46). Diyabetiklerde en ciddi BBE invaziv eksternal otit ve rinoserebral mukormikozdur. Ayrıca yine periodontit de DM'lilerde dört kat daha yaygın olarak görülür (4).

### **İnvaziv Eksternal Otit**

İnvaziv eksternal otit (İEO), malign eksternal otit veya nekrotizan eksternal otit diye de bilinir ve dış kulak yolu yumuşak dokusunun enfeksiyonudur (47,48). Enfeksiyon, kulak kanalının kartilaginöz iskeletine yayılabilir ve Santorini fissürleri boyunca temporal kemiğe ulaşarak osteite sebep olabilir (48).

Sıklıkla yaşlı diyabetik bireylerde görülür ve etiyolojik ajan genellikle *Pseudomonas aeruginosa*'dır ve başta *Aspergillus* olmak üzere diğer etkenler de nadiren izole edilebilir (47,48). Dayanılmaz ağrı, otore ve işitme kaybı klinik özellikleri arasındadır. Klinik ve radyolojik olarak 3 evreye ayrılır (47).

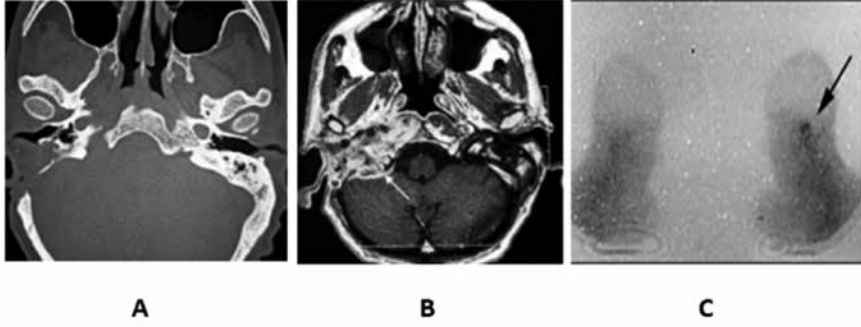
**Evre I:** Fasiyal sinir felci olsun veya olmasın, dış kulak yolu ve komşu yumuşak dokuların şiddetli ağrı ile enfeksiyonu (Fasiyal paralizi 50% olguda görülür).

**Evre II:** Enfeksiyonun kafa tabanı ve temporal kemik osteitiyle yayılması veya birden çok kranial sinir nöropatisi

**Şekil 7:** Fournier Gangreni Mevcut Erkek ve Kadın Olgular (Kaynak 44)



**Şekil 8:** İnvaziv Eksternal Otite Ait BT (A), MR (B) Ve Sintigrafi (C) Görüntüleri (A-B Kaynak 47, C Kaynak 48)



**Evre III:** Menenjit, epidural ampiyem, subdural ampiyem veya beyin apsesi ile intrakranial yayılım.

En iyi tanı yöntemi MR görüntülemesidir (47). Tanı için BT ve Sintigrafi de kullanılabilir (47, 48). Şekil 8.'de İEO'ya ait BT, MR ve sintigrafi görüntüleri görülmektedir.

### Rinoserebral Mukormikoz

Mukormikoz, Zygomycetes sınıfı mantarlara bağlı gelişen akut, hızlı ilerleyen bir enfeksiyondur (49). Rhizopus, Mucor, Cunninghamella, Absidia etyolojide rol oynar ve birçok sistemi tutan hastalıklara verilen ortak isimdir (3,4,50). İnsanda en sık enfeksiyon

**Şekil 9:** Rinoserebral Mukormikozlu Olguda Tipik Burun Kenarındaki Siyah Nekrotik Yara (Kaynak 3)





yapan cins *Rhizopus*'dur. Onu *Mukor* ve *Cunninghamella* takip eder (3). Olguların % 50'sinden fazlasında DM görülür (3,49). *Rhizopus* epitel hücrelerini işgal eder ve hasara neden olur (3). Diyabetli hastalarda en sık rinoserebral form görülür (50), orbitaya da yayılabilir (3).

Klasik triadı; paranazal sinüzit, oftalmoplejiye bağlı körlük, selülitli tek taraflı proptoz ile karakterizedir (4). Yüz veya göz ağrısı olur, damağın nazal mukozasında nekrotik yaralanmalar meydana gelebilir. Burun köşelerinde siyah nekrotik yara karakteristik bir işarettir (3,4,50). Diyabetik ketoasidoz sıklıkla görülür ancak ketoasidozsuz olgular da görülebilir (3,50).

Görüntüleme yöntemleri hastalığın tanısı ve klinik yayılımını belirlemede yardımcıdır. BT ve MR yöntemleri ile sinüs, orbita ve santral sinir sistemindeki tutulumlar tespit edilebilir. Tüm tedavi yöntemlerine karşın mukormikozun mortalitesi oldukça yüksektir (50). Şekil 9.'da rinoserebral mukormikozalı olguda tipik burun kenarındaki siyah nekrotik yara görülmektedir.

## **DiĞER ENFEKSİYONLAR**

### **İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü - Human Immunodeficiency Virus (HIV)**

HIV tanı ve tedavisindeki gelişmeler ve prognozun geçmişe göre daha iyi olması ile birlikte HIV mevcut hastalarda yaşam beklentisinin artması, yanısıra HIV tedavisi ile ilişkili ilaçların etkisi, HIV mevcut hastalarda glukoz metabolizması bozukluklarının daha sık görülmesine neden olmuştur. Tip 2 diyabet insidansı ve prevalansı HIV enfeksiyonunda artmıştır (51). İnsülin eksikliğinden çok insülin direnci, genellikle HIV ile enfekte hastalarda diyabet patogenezinde rol oynayan temel mekanizmadır. TNF- $\alpha$  gibi yüksek seviyedeki inflamatuvar sitokinler insülin direncini artırarak diyabet veya bozulmuş glukoz toleransına yol açar (52). Diyabet özellikle antiretroviral tedavi (ART) alanlarda dört kat daha sık görülmektedir (51).

HIV hastaları tanı anında ve ART sırasında diyabet açısından taranmalıdır (4). HIV hastalarının diyabet gelişmesinin başlıca

sebebinin insülin direnci olduğu göz önüne alındığında, hastalarda insülin direncinin de taranması yararlı olacaktır. Yanısıra, kan şekeri ve HbA1c bakılması, ayrıca metabolik sendromun komponentlerinin ölçülmesi önerilir (51).

HIV'de DM tedavisi bazı sınırlamalar getirir (4). Metformin, T2DM'li çoğu kişide ilk tercih edilen ilaçtır, ancak HIV'de dik-katli kullanılmalıdır. İnsülin duyarlılığını geliştirse de, kaşektik hastalar tarafından iyi tolere edilemeyebilir. Metformin'in diğer ilaçlardan daha çok ishal oluşturduğu düşünülmektedir. Renal veya hepatik disfonksiyonda kontrendikedir ve metformine bağlı laktik asidoza yol açabilir. Özellikle bazı ART ajanları laktik asidoz riskini artırır. Tüberküloz, kilo kaybı, kaşeksi, ketonüri ve lipoatrofi gibi komorbid durumlarda metformin'den kaçınılmalıdır (52).

Glitazonlar ödem, kardiyovasküler morbiditeyi artırma, osteoporozu kötüleştirme ve hematokriti düşürme gibi yan etkileri nedeniyle önerilmez. Glinidler ve Sülfonilüreler, güvenlidir ancak insülin direncine bağlı olarak etkili olmayabilir. Yeni oral antidiyabetiklerden DPP4 inhibitörleri ve inkretinimetik agonistler ile yapılmış çalışma yoktur. Bu nedenle, İnsülin, HIV ile ilişkili diyabet için seçilecek ilaçtır (52).

## **DiYABETLİLERDE ÖNERİLEN AŞILAMA PROGRAMI**

TEMD, Türkiye Diyabet Vakfı (TURKDİ-AB), ADA, ACIP, CDCP, WHO gibi pek çok ulusal ve uluslararası organizasyon, tüm diyabetli hastalarda influenza, pnömokok ve hepatit B aşılarının yapılmasını önermektedir. Ayrıca dünyadaki pek çok kuruluşun farklı hastalıklara karşı ek aşılama önerileri de bulunmaktadır. CDCP'nin diyabet kolunun önerdiği geniş aşılama programı anlamlı olmakla beraber listelenen tüm aşılardan rutin kullanımını destekleyen kanıt eksikliği bulunmaktadır (53). Hastalara pnömokok ve influenza aşılarının gerekliliği konusunda bilgilendirme yapılmalıdır, ancak diğer aşılar isteğe bağlı olarak değerlendirilebilir. TEMD, endemik bölgelere seyahat edecek



**Tablo 2:** Diyabetlilere Önerilen Geniş Aşılama Programı

| AŞI                                | DOZ  |
|------------------------------------|--|
| Pnömonok (polisakkarit)            | 1 veya 2 doz   |
| Influenza                          | 1 doz yıllık   |
| Tetanoz-Boğmaca-Difteri            | 1 doz TDB yapıp sonra her 10 yılda TD tekrar   |
| Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak       | 1 veya 2 doz, 4 hafta arayla   |
| Su Çiçeği                          | 2 doz, en az 4 hafta arayla, 1 doz ≥60 yaş   |
| Hepatit B                          | 3 doz  |
| Human Papilloma Virüs (HPV) -Kadın | 26 yaşından önce 3 doz. İkinci doz ilk dozdan 6 hafta sonra yapılmalı, üçüncü doz ilk dozdan 6 ay sonra olmalı |
| Human Papilloma Virüs (HPV) -Erkek | 21 yaşından önce 3 doz   |

diyabetlilerin, gidecekleri bölgeye özgü aşılarını yaptırmalarını önermektedir (9). Tablo 2.'de diyabetlilere önerilen geniş aşılama programı görülmektedir.

Ancak hastalar aşılama konusunda yeterli düzeyde bilgiye sahip değillerdir ve çoğu hasta aşılamadan yararlanmamaktadır (54). Ülkemizde yakınlarda yapılan bir çalışma diyabetik hastaların aşı konusunda duyarlı olmadıklarını göstermiştir. Çalışmada pnömokok, influenza ve hepatit B aşılarının gerekliliği konusunda hastaların bilgileri ve yaptıрма oranları incelenmiş, bilgi sahibi olma oranları sırasıyla %18.9, 46.3 ve 34.5, aşı yaptıрма oranları %3.8, 14.6 ve 15.5 olarak bulunmuştur (55).

## ÇEŞİTLİ AŞILAR İÇİN ÖNERİLER

### Pnömonok Aşısı

Şu anda iki tip pnömokok aşı bulunmaktadır; pnömokokal polisakkarit aşısı - pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV) - PPSV23 ve pnömokok konjuge aşısı - pneumococcal conjugate vaccine (PCV) - PCV13 (56). Minimum uygulama yaşı PPSV için 2 yaş ve üstü olarak belirlenmişken, PCV uygulaması bebeğin 6 haftalık süreyi tamamlamasıyla başlar (53).

### Pnömonok Polisakkarit Aşısı

PPSV23 intramüsküler veya deri altı enjeksiyon ile kullanılır. PPSV23, ciddi pnömokok hastalığının %90'ından sorumlu olan 23

kapsüller streptococcus pneumoniae türünden, saflaştırılmış kapsüller polisakkarit içerir. Bunların 6'sı invaziv, ilaca rezistan pnömokok enfeksiyonudur (53).

### Pnömonok Konjuge Aşısı

PVC13, seçilen kapsüller polisakkaritlerin bir protein taşıyıcısına konjugasyonu ile elde edilen pnömokok aşılarıdır. Konjuge aşı, çalışmalarda çocuklar için polisakkarit aşıdan daha güvenli ve etkin bulunmuştur (53).

### ACIP Önerileri

ACIP aşı uygulamaları konusunda Amerika Birleşik Devletleri danışma komitesidir. İlk PPSV 14 kapsüller protein içeriğiyle 1977'de bulunmuş, 1983'te 23 proteinli aşı, PPSV23 üretilmiştir. ACIP 1997'de tüm diyabetli bireylere PPSV23 kullanımını önermiştir (57). 2012'de PPSV23'nin yanısıra seçilen yüksek riskli erişkinler için ek olarak PCV13 uygulanmasını önerdi. 2014'te 65 yaş üstü tüm bireylere ve ayrıca pnömokok enfeksiyonu riskini önemli oranda arttıracak koşullara sahip >2 yaşındaki tüm bireylere PCV13 önerisini ekledi (56). Mümkün olduğunda, öncelikle PCV13, ardından PPSV23 verilmelidir. Tablo 3.'de Pnömoni gelişme riskini artıran durumlar gösterilmektedir. PCV13-PPSV23 birlikte kullanımı için Up To Date önerileri ACIP'ten farklıdır; Up To Date riskleri olan 65 yaş altı yetişkinlerde sadece PPSV23 alınmasını önerirken, ek

**Tablo 3:** Pnömoni Gelişme Riskini Artıran Durumlar

1. Mevcut Sigara Bağımlılığı
2. Kronik Kalp Rahatsızlığı (Konjestif Kalp Yetmezliği ve Kardiyomiopati de dahil olmak üzere ancak Hipertansiyonu içermeyen)
3. Kronik Akciğer Hastalığı (Astim ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı da dahil olmak üzere)
4. Diabetes Mellitus
5. Alkolizm
6. Kronik Karaciğer Hastalığı (Siroz dahil olmak üzere)

olarak PCV13 yapılmasını önermiyor (56). 65 yaşın üstündeki bireylerde, DM dahil diğer riskler varsa, iki aşının da kullanılmasını uygun görüyor. Ayrıca, 65 yaşın üzerindeki bireyler, bebekler ve çocuklar, evrensel bir bağışıklama programına sahip olmayan bir ülkeye seyahat etmeyi planlıyorsa iki aşının da yapılmasını öneriyor. İnvaziv pnömokok hastalığından sağ kalanlara da önce PCV13 ve ardından PPSV23 ile aşılanmayı öneriyor (56). ACIP invaziv pnömokok hastalığı tanısı konmuş erişkinleri aşılamaya yönelik bir öneri yapmamıştır.

65 yaş üzeri yüksek riskli hastalar önceden PCV13 veya PPSV23 almamışsa, PCV13'ün tek bir dozunu takiben  $\geq 8$  hafta sonra bir PPSV23 dozu alınmalıdır. Bu tür bireyler hali hazırda PPSV23 aldıysa, tek bir PCV13 dozu PPSV23 uygulanmasından bir yıl sonra verilmelidir (56). ACIP, 65 yaş üstü yüksek risk bulunmayanlarda PPSV23'nin PCV13'ten 1 yıl sonra uygulanmasını önermektedir. İkinci doz ise en son PPSV23 dozundan 5 yıl sonra verilmelidir. Daha önce bir veya daha fazla PPSV23 dozu almış ancak PCV13 almayan hastalar ise son PPSV23 dozundan 1 yıl sonra PCV13 dozu alınmalıdır (58). 65 yaş altı riskli hastalarda ise PPSV23 ile yeniden aşılanması gerekiyorsa ilk doz, PCV13'ten en az 8 hafta sonra, önceki PPSV23 dozundan 5 yıl sonra verilmelidir (58).

### **İnfluenza Aşısı**

Konuyla ilgili bütün kuruluşlar yıllık influ-

enza aşısını, hem T1DM, hem de T2DM'li-leri için önermektedir. Ülkemizden TEMD ve TÜRKDİAB'ın görüşü de bu yöndedir (9, 59).

2 tip aşı vardır; Trivalent inactive influenza vaccine (TIV), Live, attenuated influenza vaccine (LAIV). Sıklıkla kullanılan TIV, inaktif virüsleri içerir ve dolayısıyla hastalık yapmaz (53). Çoğu influenza aşısı programı, iki influenza A suşu (H1N1 ve H3N2) ve bir B suşu içeren TIV'i kullanır (60). Dolaşımdaki suşların (antijenik sapma) ve azalmakta olan bağışıklığın değişkenliği nedeniyle, her yıl yeniden aşı üretmek gereklidir. Farklı organizasyonlar  $\geq 65$  yaşındaki kişiler için inaktif aşığı önermektedir. Diyabette mutlaka inaktif aşı kullanılmalıdır. TIV, yüksek riskli durumlar da dahil olmak üzere 6 aylıktan büyük herkese kullanılabilir (53). TIV ve PPSV23 ihtiyaç olduğunda immünojenik özellikleri azalmaksızın farklı enjeksiyon bölgelerinde, aynı günde birlikte uygulanabilir (60).

### **Hepatit B Aşısı**

Diyabetli hastalar diyabetik olmayanlara kıyasla 2 kat daha fazla HBV enfeksiyon riski altındadır. ACIP, diyabet teşhis edildikten sonra mümkün olan en kısa sürede, 60 yaşın altındaki tüm aşılanmamış erişkinlerde HBV aşısını önermektedir. Bu, kronik bakım sırasında enfeksiyona yakalanma olasılığına dayanmaktadır (kan şekeri monitörizasyonu, insülin enjeksiyonu gibi faktörler nedeniyle) (53). Aşı HBV aşısı olmayan 60 yaş üstü

diyabetiklere, tedaviyi yürüten klinisyenin takdirine bağlı olarak uygulanabilir. Bununla birlikte 60 yaşın üstündeki diyabetiklerde HBV aşısı uygulaması belirgin olarak azalma gösterme eğilimindedir ve yaşla beraber bu düşüş oranı artar (61). Hemodiyaliz hastaları da dahil olmak üzere kronik böbrek hastalığı olan hastalar da aşılanmalıdır. Aşı inaktif (ölü) hepatit B virüsünden yapılır. HBV aşısı genellikle 0, 1 ve 6. aylarda intramüsküler olarak uygulanan üç doz aşından oluşur (53).

Ülkemizde de TEMD daha önce aşılanmamış olan, 19-59 yaş aralığındaki diyabetlilere HBV aşısı yapılmasını, daha önce aşılanmamış olan 59 yaşından büyük diyabetlilerde aşının koruyuculuğu daha düşük olmakla birlikte, HBV aşısı yapılabileceğini önermektedir (9).

## SONUÇ

Sonuçta diyabet ile pek çok farklı enfeksiyonun gelişimi arasında pozitif bir ilişki vardır ve diyabette her türlü enfeksiyona yatkınlık artar. Özellikle bazı fırsatçı enfeksiyonlar sağlıklı bireylerde daha az görülürken, diyabetikler bu tür enfeksiyonlara eğilimlidir ve bu enfeksiyonlar tedaviye de daha dirençli olabilir. Aşılama bazı enfeksiyonların ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde etkin olabilir. Pnömonok, influenza ve hepatit B enfeksiyonlarına yönelik aşılama, birçok kuruluşun diyabetiklere yönelik aşılama programında yer alır. Bununla birlikte diyabetli hastaların aşılanma oranları çalışmalarda düşük bulunmuştur. Diyabetlilerin aşılanması konusunda hasta ve sağlık personelinin bilinçlendirilmesi ve bu konuda farkındalığın artırılması önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Sağlam H. Diyabet ve Enfeksiyonlar. *Güncel Pediatri*. 2004; 2:44-52.
2. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3-4):259-65.
3. Tomaç S, Çakal E, Karaahmetoğlu S, Cesur M, Müftüoğlu O. Yeni Tespit Edilen Bir Diabetik Ketoasidoz Olgusunda Burun-Orbita-Beyin Mukormikozu. *Türk Oftalmoloji Gazetesi*. 2002;32:362-4

4. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16 Suppl 1:S27-36.
5. Vardakas KZ, Siempos II, Falagas ME. Diabetes mellitus as a risk factor for nosocomial pneumonia and associated mortality. *Diabet Med*. 2007;24(10):1168-71.
6. Coleman BL, Fadel SA, Fitzpatrick T, Thomas SM. Risk factors for serious outcomes associated with influenza illness in high- versus low- and middle-income countries: Systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017 Dec 2. doi: 10.1111/irv.12504.
7. Tan H, Wang C, Yu Y. H1N1 influenza: the trigger of diabetic ketoacidosis in a young woman with ketosis-prone diabetes. *Am J Med Sci*. 2012;343(2):180-3.
8. Kesavadev J, Misra A, Das AK, Saboo B, Basu D, Thomas N, Joshi SR, Unnikrishnan AG, Shankar A, Krishnan G, Unnikrishnan R, Mohan V. Suggested use of vaccines in diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(6):886-93.
9. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2017;177-78.
10. Global tuberculosis report 2014. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf)
11. Global tuberculosis report 2017. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
12. Tuberculosis & Diabetes. [http://www.who.int/tb/publications/diabetes\\_tb.pdf](http://www.who.int/tb/publications/diabetes_tb.pdf)
13. Zheng C, Hu M, Gao F. Diabetes and pulmonary tuberculosis: a global overview with special focus on the situation in Asian countries with high TB-DM burden. *Glob Health Action*. 2017;10(1):1-11.
14. Taşkın Yılmaz F, Sert H, Olgun N. Diyabet ve akciğer tüberkülozu ilişkisi. *Diyabet, Obezite ve Hipertansiyonda Hemşirelik Forumu Dergisi*. 2009;1(2):67-73.
15. Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Uhari M. Meta-analysis of the significance of asymptomatic bacteriuria in diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(1):230-5.
16. Güney S, Çömez Yİ, Dalkılıç A, Sönmez NC, Güney N, Ergenekon E. Diyabetik kadın hastalarda asemptomatik bakteriyüri. *ŞEH Tıp Bülteni*. 2005;39(2):19-23.
17. Görmüş T, Bakır M, Elaldı N, Dökmetaş İ. Diyabet mellituslu hastalarda asemptomatik bakteriyüri sıklığı ve diyabet süresi ile ilişkisi. *Flora*. 2001;6(4):240-8
18. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections 2015. [https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections\\_LR2.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf)
19. Venkatesh L, Hanumegowda RK. Acute Pyelo-

- nephritis - Correlation of Clinical Parameter with Radiological Imaging Abnormalities. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(6):TC15-TC18.
20. Kumar S, Ramachandran R, Mete U, Mittal T, Dutta P, Kumar V, Rathi M, Jha V, Gupta KL, Sakhuja V, Kohli HS. Acute pyelonephritis in diabetes mellitus: Single center experience. *Indian J Nephrol.* 2014;24(6):367-71.
  21. Çalışkan Z, Çift A, Vuruşkan H, Kordan Y, Ya-vaşaoğlu İ, Oktay B. Amfizematöz Piyelonefrit: Olgu Sunumu. *Türk Üroloji Dergisi.* 2005; 31(3): 441-3.
  22. Thomas L, Tracy CR. Treatment of Fungal Urinary Tract Infection. *Urol Clin North Am.* 2015;42(4):473-83.
  23. Wang L, Ji X, Sun GF, Qin YC, Gong MZ, Zhang JX, Li NC, Na YQ. Fungus ball and emphysematous cystitis secondary to *Candida tropicalis*: A case report. *Can Urol Assoc J.* 2015;9(9-10):E683-6
  24. Kawashima A, LeRoy AJ. Radiologic evaluation of patients with renal infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(2):433-56.
  25. Leclercq P, Hanssen M, Borgoens P, Bruyère PJ, Lancellotti P. Emphysematous cystitis. *CMAJ.* 2008;178(7):836.
  26. Ko MC, Liu CC, Liu CK, Woung LC, Chen HF, Su HF, Li CY. Incidence of renal and perinephric abscess in diabetic patients: a population-based national study. *Epidemiol Infect.* 2011;139(2):229-35
  27. Sethi S. Perinephric Abscess-CT. <http://sumerdoc.blogspot.com/2009/11/perinephric-abscess-ct.html>
  28. Li JZ, Li JY, Wu TF, Xu JH, Huang CZ, Cheng D, Chen QK, Yu T. Helicobacter pylori Infection Is Associated with Type 2 Diabetes, Not Type 1 Diabetes: An Updated Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:5715403.
  29. Huang J. Analysis of the Relationship between Helicobacter pylori Infection and Diabetic Gastroparesis. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(22):2680-5.
  30. Kayar Y, Pamukçu Ö, Eroğlu H, Kalkan Erol K, İlhan A, Kocaman O. Relationship between Helicobacter pylori Infections in Diabetic Patients and Inflammations, Metabolic Syndrome, and Complications. *Int J Chronic Dis.* 2015;2015:290128.
  31. Demirseren DD, Akoğlu G, Emre S, Metin A, Çuhadar FN, Çakır B. Tip 2 diyabetli hastalarda mukokutanöz fungal infeksiyonlar için risk faktörleri. *Türkderm.* 2014; 48:87-91
  32. Sharma U, Patel K, Shah V, Sinha S, Rathore VPS. Isolation and Speciation of *Candida* in Type II Diabetic Patients using CHROM Agar: A Microbial Study. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(8):DC09-DC11.
  33. Mathieson R, Dutta SK. *Candida* esophagitis. *Dig Dis Sci.* 1983;28(4):365-70.
  34. Özkan U, Akgül E, Okur N. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji. 2003;9:220-3
  35. Hammerstad SS, Grock SF, Lee HJ, Hasham A, Sundaram N, Tomer Y. Diabetes and Hepatitis C: A Two-Way Association. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:134.
  36. Blackard JT, Kong L, Lombardi A, Homann D, Hammerstad SS, Tomer Y. A preliminary analysis of hepatitis C virus in pancreatic islet cells. *Virology.* 2017;14(1):237.
  37. Singh B, Singh S, Khichy S, Ghatge A. Clinical Presentation of Soft-tissue Infections and its Management: A Study of 100 Cases. *Niger J Surg.* 2017;23(2):86-91.
  38. Lipsky BA, Tabak YP, Johannes RS, Vo L, Hyde L, Weigelt JA. Skin and soft tissue infections in hospitalised patients with diabetes: culture isolates and risk factors associated with mortality, length of stay and cost. *Diabetologia.* 2010;53(5):914-23.
  39. do Amaral Júnior AH, do Amaral LA, Bastos MG, do Nascimento LC, Alves MJ, de Andrade MA. Prevention of lower-limb lesions and reduction of morbidity in diabetic patients. *Rev Bras Ortop.* 2014;49(5):482-7.
  40. Pickwell K, Siersma V, Kars M, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovská A, Jude E, Mauricio D, Piaggese A, Ragnarson Tennvall G, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, van Acker K, van Baal J, Schaper N. Predictors of lower-extremity amputation in patients with an infected diabetic foot ulcer. *Diabetes Care.* 2015;38(5):852-7.
  41. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7 Suppl):212S-238S.
  42. Vayvada H, Demirdöver C, Menderes A, Karaca C. Nekrotizan fasiit: Tanı, tedavi ve literatürün gözden geçirilmesi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2012;18(6):507-51.
  43. Turhan Ö, Büyüktuna SA, İnan D, Saba R, Yalçın AN. Nekrotizan fasiit tanısıyla izlenen 44 olgunun klinik değerlendirmesi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2011;17(1):29-32
  44. Yılmazlar T. Fournier Gangreni: Sinsi, Öldürtücü, Ancak Tedavi Edilebilir Hastalık. *Kolon Rektum Hast Derg.* 2012;22:45-9.
  45. Kılıçarslan H, Gökçe G, Ayan S, Gültekin EY, Arkan Y, Hocoğlu S. Fournier's Gangrene: Report of 20 Patients. *T Klin J Med Res.* 2001;19(2):55-8.
  46. Abu-Ashour W, Twells L, Valcour J, Randell A, Donnan J, Howse P, Gamble JM. The association between diabetes mellitus and incident infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):e000336.
  47. Bovo R, Benatti A, Ciorba A, Libanore M, Borrelli M, Martini A. *Pseudomonas* and *Aspergillus* inte-

- reaction in malignant external otitis: risk of treatment failure. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012;32(6):416-9.
48. Handzel O, Halperin D. Necrotizing (malignant) external otitis. *Am Fam Physician*. 2003;68(2):309-12.
  49. Arda B, Erdem A, Sipahi OR, Işıkgöz Taşbakan M, Pullukçu H, Taşbakan MS, Ceylan N, Metin DY, Midilli R, Yamazhan T, Ulusoy S. Mukormikoz: 12 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*. 2011;45(3):504-11
  50. Dirim AB, Zorlutuna Kaymak N, Gürsel Özkurt Z, Demir M, Tiryaki Demir S. Rinoorbitoserebral Mukormikoz. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 60 2014;23(1):60-6
  51. Murphy CS, McKay GA. HIV and diabetes. *Diabetes Manage*. 2013;3(6): 495-503
  52. Kalra S, Kalra B, Agrawal N, Unnikrishnan A. Understanding diabetes in patients with HIV/AIDS. *Diabetol Metab Syndr*. 2011;3(1):2
  53. Kesavadev J, Misra A, Das AK, Saboo B, Basu D, Thomas N, Joshi SR, Unnikrishnan AG, Shankar A, Krishnan G, Unnikrishnan R, Mohan V. Suggested use of vaccines in diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(6):886-93.
  54. Alvarez CE, Clichici L, Patricia Guzmán-Libreros A, Navarro-Francés M, Ena J. Survey of vaccination practices in patients with diabetes: A report examining patient and provider perceptions and barriers. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017;9:15-7.
  55. Arslan İE, Altınova A, Baloş Törtüner F, Yalçın MM, Özkan Ç, Çakır N, Aktürk M, Arslan M. Diyabetik Hastaların Hepatit-B, İnfluenza ve Pnömonokok Aşı Farkındalıkları. *Gazi Med J*. 2016;27:115-7
  56. Musher DM. Pneumococcal vaccination in adults. 2017. <https://www.uptodate.com/contents/pneumococcal-vaccination-in-adults>
  57. Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(1):95-108.
  58. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, Pilishvili T. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(34):944-7.
  59. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. TÜRKDIAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017;125
  60. Ofori-Anyinam O, Leroux-Roels G, Drame M, Aerssens A, Maes C, Amanullah A, Schuind A, Li P, Jain VK, Innis BL. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine co-administered with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine versus separate administration, in adults  $\geq 50$  years of age: Results from a phase III, randomized, non-inferiority trial. *Vaccine*. 2017;35(46):6321-8.
  61. Villarreal MA, Vahratian A. Vaccination Coverage Among Adults With Diagnosed Diabetes: United States, 2015. *NCHS Data Brief*. 2016;(265):1-8.



## KARBONHİDRAT SAYIMI YÖNTEMİ KİME? NEDEN? NE ZAMAN?

Uzm. Dyt. Neslihan KOYUNOĞLU BİNGÖL

Karbonhidratlar, yiyecek ve içeceklerde bulunan temel besin öğelerinden biridir. Protein ve yağlara oranla kan şekeri daha fazla etkilemektedir. Karbonhidrat sayımı yönteminde, diyabetlinin kan şekeri regülasyonunu sağlanabilmesi için öğünde tüketilen toplam karbonhidrat miktarına uygun insülin doz hesabını yapabildiğini sağlanarak, hedeflenen kan şekeri ve HbA1c değerlerine ulaşılması hedeflenir. Böylece besin seçiminde esneklik sağlanarak yaşam kalitesini artırılabilir.

Bazı diyabetlilere karbonhidrat sayımına ek olarak yağ ve protein sayımında son dönemde önerilmeye başlanmıştır. Öğündeki karbonhidrat miktarı hesaplanırken protein, yağ ve kalori hesabında yapılabilmesi, kilo kontrolünün daha iyi sağlanması ve sağlıklı beslenme kurallarının uyum başarısını arttırmaya destek olabilir. Karbonhidrat sayımının diyabetli tarafından başarılı uygulanabilmesi için tüketilen besinlerin karbonhidrat porsiyonuna, yeterli miktarda karbonhidrat tüketimine ve kişinin sosyal yaşantısı, besin tercihleri ve alışkanlıklarında düşünülerek öğün düzeni planlanması uygulama başarısını etkileyecektir.

Karbonhidrat sayımı aşamalı bir yöntemdir. Birinci aşama (temel seviye), ikinci aşama (orta seviye) ve üçüncü aşama (ileri seviye) olarak planlanan bir eğitim sürecidir. Her aşamada en az 4 görüşme ve her görüşmede en az 45 dakika süren vizitler şeklinde planlanır. Eğitimi alan diyabetlinin ilk aşama bilgilerini tam olarak anlamadan, ikinci aşama eğitimine veya ikinci aşamadan, üçüncü aşama eğitimine geçmemesi gerekir. Diyabetlinin yöntemi doğru uygulayabilmesi için her aşamada eğitimi eksiksiz şekilde tamamlaması önemlidir. Aşamalarda

verilen bilgilerin tam olarak anlaşılması durumunda, bu yöntemde hedeflenen kan şekeri regülasyonunun sağlanması, kilo kontrolü ve sağlıklı beslenme düzeyine ulaşılması mümkün olmayacaktır. Eğitim aşamalarına geçiş zamanını mutlaka diyabet konusunda uzman diyabet diyetisyeni karar vermelidir. Ayrıca karbonhidrat sayımı yöntemini almadan önce diyabet diyetisyeni tarafından değerlendirilerek hangi aşamalara uygun olduğu değerlendirilmeli ve diyabetliyi takip eden doktor ve diyabet hemşiresine bu konuda bilgi verilmelidir.

Özetle bu yöntem, kan glikoz düzeylerini kontrol altında tutmak için, besin tüketimi konusunda seçim yapmak ve besin özgürlüğünü sağlamak için tip 1 ve tip 2 diyabetliler verilen tıbbi beslenme tedavi seçeneklerinden biridir.

### **DİYABETLİ DİYALİZ HASTALARI**

Bugüne kadar, diyaliz hastalarına, karbonhidrat sayımı yöntemi uygulaması ile ilgili bir literatür bulunmamaktaydı. Öte yandan, Amerika Birleşik Devletleri ile Ulusal Böbrek Vakfı'nın web sitesinde, diyaliz hastalarında dahil olmak üzere diyabetli kronik böbrek hastaları, karbonhidrat sayımı uygulanabileceği vurgulanmaktadır. Batı ülkelerinde diyabetli diyaliz hastaları için, diyaliz tedavisi başlamadan önce karbonhidrat sayımı eğitimi verilmekteydi. Dolayısıyla hastanın takip eden diyaliz dönemlerinde karbonhidrat sayımının yararı vurgulanmaktadır. Yine yapılan bazı çalışmalar sonucunda kronik diyabetik nefropatisi olan ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için karbonhidrat sayımı yöntemini ortak bir diyet tedavisi olarak önerilmektedir.



## **TEMEL DÜZEY (1.AŞAMA)**

### **KARBONHİDRAT SAYIMI**

Bu aşama temel bilgilerin verildiği ilk aşamadır. Kısaca;

- a) Karbonhidrat içeren besinlerin bilgisi,
- b) Karbonhidrat içeren besinlerin porsiyon miktarları,
- c) Protein ve yağ içeren besinler,
- d) Karbonhidratlar, protein ve yağların kan şekere etkileri,
- e) Hangi öğün yada saatte ne miktarda karbonhidrat tüketilmesi gerektiğini ve kan şekere etkisi ve önemi gibi temel bilgilerin verilmesi bu aşama gerçekleşir.
- f) Sabit karbonhidrat tüketiminin yapıldığı dönemdir.

## **KARBONHİDRAT SAYIMINI TEMEL DÜZEY (1.AŞAMA) KİME, NEDEN NE ZAMAN UYGUNDUR?**

### **1- Tip 1 diyabetliler ile çoklu insülin terapisi alan tip 2 diyabetliler**

Karbonhidrat sayımı yönteminin birinci aşaması, günlük hayatta kan şekeri kontrolünü sağlayabilmek için diyabetliye, karbonhidratları, yağ ve protein içeren besinlerin porsiyon bilgileri verilerek, besinlerin açlık ve tokluk kan şekere etkisini anlamasını sağlayan, öğünü planlayabilme becerisi kazandıran ve glisemik kontrolünün artırılması hedefleyen bir yöntemdir. Birinci aşama, oral antidiyabetik ilaç (OAD) tedavisi ile çoklu insülin tedavisi alan tüm tip 1 ve tip 2 diyabetliler alması gereken temel beslenme tedavisidir.

### **2- Sürekli deri altı insülin infüzyon (insülin pompası) kullanan diyabetliler**

Pompa kullanan tip 1 veya tip 2 diyabetlilerin üçüncü aşama yönteminde verilen karbonhidrat insülin oranı (K/İ) değerine uygun insülin doz uygulaması yapılabilmesi için birinci aşama eğitiminde verilen temel bilgilerinin çok iyi öğrenmiş olması gerekir. Birinci aşama, pompa kullanan diyabetliler için beslenme tedavisinin ilk basamağıdır.

### **3- Hamilelik döneminde gelişen gestasyonel diyabet tanısı alan kadınlar**

Gestasyonel diyabet tanısı alan kadınlarda, hiperglisemilerin önüne geçmek amacı ile ilk aşamada sabit beslenme planı ile kan şekerlerini kontrol altına alınması sağlanır. Gebelik sürecinde besinlerin karbonhidrat protein ve yağ içerikleri ve porsiyonları hakkında temel beslenme bilgileri verilerek, ev ortamı veya ev dışı ortamlarda porsiyon miktarlarını ayarlayabilmesi, hiperglisemilerin gelişimini engellemesi hedeflenir. Bebeğin ve annenin, besinsel ihtiyaçlarının karşılanarak, kilo kontrolünü ve doğru menü planlamasını sağlayacak bilgi düzeyine ulaşması istenir. Birinci aşama karbonhidrat sayımı eğitimi, gestasyonel diyabet tanısı almış anneler için verilebilir.

### **4- Kilo vermeyi teşvik edecek yeme yaklaşımını arayan bireyler**

Bu kişilere her öğün, kaç porsiyon karbonhidrat tüketmeleri gerektiği konusunda eğitim olarak kişiye uygun yemek planı uygulanabilir. Bu sayede, her bir öğünde tüketilen karbonhidrat miktarı sabit olması nedeniyle, benzer ve yeterli kalori alımı sağlanabilir. Düzenlenen her bir öğünde tüketilen karbonhidrat miktarını korumaları, tutarlı ve yeterli miktarlarda kalori tüketmelerini etkileyecektir. Bu kişilere, uzman diyetisyen veya diyabet diyetisyeni tarafından, kilo yönetimi hakkında temel beslenme eğitiminin verilmesidir. Bu amaçla obez veya fazla kilo sorunu yaşayan yetişkin, çocuk ve genç erişkenler ile gebelik öncesi kilo vermek isteyen kişiler için birinci aşama eğitimi verilebilir.

### **5- Kan şekerleri kontrolüne ihtiyaç duyan bireyler**

Kan şekeri regülasyonunda sorun yaşayan, reaktif hipoglisemili, bozulmuş açlık (IFG) ve bozulmuş tokluk glukozu (IGT) ve pre-diyabet tanısı almış bireylere, besinlerin porsiyon miktarları ve karbonhidrat, protein ve yağ içerikleri ile bu besinlerin kan şekerlerine etkileri hakkında temel beslenme bilgileri verilebilir. Böylece gün içinde kan değerlerini sağlıklı tutabilecek, doğru öğün düzeni, porsiyon ayarı ve besin seçimi sayesinde, gün içinde öğün düzeninden kaynaklı

kan şekeri dalgalanmasının önüne geçerek yaşam kalitesini arttırabilir.

Reaktif hipoglisemi, insülin direnci, bozulmuş açlık ve tokluk glukozu, prediyabet tanısı almış tüm bireyler birinci aşama eğitimi alabilirler.

### **6- Egzersiz ve sabit öğün planı ile kan şekerini kontrol eden diyabetliler**

Düzenli fiziksel aktivite yapan ve sabit beslenme planı ile kan şekeri kontrolü sağlamak isteyen diyabetliler, temel beslenme bilgisi ve besinlerin porsiyon bilgisi sayesinde, öğün planlamayı ve porsiyon ayarlamayı öğrenerek, kan şekeri regülasyonunu sağlayabilirler. Birinci aşama karbonhidrat sayımı, düzenli olarak fiziksel aktivite uygulan kişilerin kan şekerlerini düzenlemeye yardımcı olabilir.

### **7- Yemeklerde sabit dozda hızlı etkili insülin alan diyabetliler**

Aspart, lispro ve glulisine gibi hızlı etkili insülin kullanan diyabetlilerde, öğün öncesi belirlenmiş miktarlarda karbonhidrat tüketimi sayesinde, öğün sonrası kan şekeri seviyelerini kontrol edebilir veya yönetebilirler. Bu nedenle öğün öncesi hızlı etkili insülin kullanan tüm tip 1 ve tip 2 diyabetliler için birinci aşama eğitiminin tam olarak alınmış olmaları önerilir.

### **8- Karışım insülin rejimi kullanan diyabetliler**

Günde iki kez mix (75/25, 70/30, 50/50) insülin kullanan diyabetli, öğünde sabit oranlarda karbonhidrat tüketimi sayesinde, birinci saat post prandial hiperglisemilerin önüne geçebilir. Karbonhidrat içeren besinlerin porsiyonları, öğünde sabit karbonhidrat tüketimi hakkında temel beslenme eğitim alması, öğün sonrası hiperglisemi ve hipoglisemi gelişimini engelleyebilir.

Karışım insülin rejimi kullanan tüm diyabetliler, birinci aşama eğitimi alabilirler.

### **9- Deneyimli Diyetisyenden Eğitimi Alamama Durumu**

Diyabetlinin, deneyimli bir diyetisyenden

eğitim alamaması durumunda, 15 g karbonhidrata eşdeğer gelen besin porsiyon bilgisi verilerek, tükettiği karbonhidrat miktarını hesaplayabilmesi sağlanabilir. Böylece besinler hakkında basit ama temel bilgiler verilerek kan şekerini kontrol altında tutulabilir. Bir diyetisyenden beslenme eğitim alamayan tüm diyabetliler için birinci aşama eğitimi verilebilir.

### **İLERİ DÜZEY (2. AŞAMA) KARBONHİDRAT SAYIMI**

Bu aşama, besinlerin porsiyonuna düşen gram miktarının ayrıntılı olarak verildiği dönemdir.

Kısaca verilen bilgiler;

- a) Besin tartısı kullanılarak besinlerin ağırlığına düşen gram bilgisi,
- b) Tüketilen besinlerin gramına düşen karbonhidrat miktarının matematiksel olarak hesaplanması,
- c) Besin etiketlerini okuyarak, paketlenen ürünlerin tüketilen miktarındaki gram karbonhidrat miktarını doğru tahmin edilmesi,
- d) Öğünde tüketilen besinin toplam karbonhidrat gramına uygun insülin doz miktarının ve çıkan kan şekeri değerinin irdeleme becerisinin kazandırılması,
- e) Bireyin, karbonhidrat gramına ve karbonhidrat türünü göre besin seçme özgürlüğüne izin verilmesi bu dönem bilgilerini oluşturmaktadır.

### **KARBONHİDRAT SAYIMINI İLERİ DÜZEY (2. AŞAMA) KİME, NEDEN NE ZAMAN UYGUNDUR ?**

#### **1-Okuryazarlığı iyi ve aritmetik becerisi iyi olan bireyler**

İleri düzey karbonhidrat sayımı yöntemi, besinlerin tartı ağırlıklarına düşen karbonhidrat gramının hesaplandığı dönemdir. Bu yüzden ancak matematiksel denklem kurabilen bireylere ikinci aşama eğitimi verilebilir. Matematik hesabı zayıf, belli yaşın üzerinde veya çocuklarda bazen bu metod kullanılamaz. Okuryazarlığı zayıf veya aritmetik becerisi düşük olan tip 2 diyabetli bireylere porsiyon kontrolü veya sağlıklı gıda seçenekleri gibi birinci aşama yönte-

mindeki basit ve temel öneriler ile diyabette sağlıklı beslenme planı yaklaşımı daha uygun olabilir. Bu kişilerin ikinci aşama yöntemine geçmeleri uygun olmayabilir.

## **2- Birinci aşama eğitimini tamamlayıp ayrıntılı bilgi almak isteyen diyabetliler**

Birinci aşama eğitiminde yeterli bilgi düzeyine ulaşmış, besinlerin gramına düşen karbonhidrat porsiyonları hakkında daha ayrıntılı bilgi almak isteyen, kan şekeri regülasyonu kontrolünde ileri düzey bilgi almaya istekli gestasyonel diyabetli, prediyabetik, insülin direnci, reaktif hipoglisemisi olan bireyler bu aşamaya geçebilirler.

## **3- Oral antidiyabetik ajan ve/veya insülin tedavisi alan diyabetliler**

Diyabetliler ikinci aşama eğitimi süresince, tükettikleri besinin karbonhidrat gram miktarlarının, öğün sonrası kan şekere, kullandıkları insülin dozuna ve OAD miktarına etkilerini anlaması sağlanabilir. Bu sayede diyabetli, besin seçimlerinin ve gram miktarlarının, kan şekeri regülasyonundaki rolünü anlayarak, diyabetlinin daha dikkatli besin tüketimi ve miktar ayarını yapması hedeflenir.

Bu nedenle ayrıntılı besinsel bilginin verildiği ikinci aşama eğitimi insülin ve OAD kullanan bu aşamaya uygun tip 1 ve tip2 diyabetliler için önerilebilir.

## **4- Bilgi getirmeye istekli**

İkinci aşamada, besinlerin tüketilen karbonhidrat gram miktarı ya da seçenek sayısının ve parmaktan açlık ve tokluk kan şekeri ölçümlerinin ayrıntılı olarak kaydedildiği dönemdir. Diyabetlinin getirdiği günlük kayıtların, kan şekeri değerlerini nasıl etkilediğinin anlatıldığı bu dönemde, besinlerin gram ağırlıkları için besin terazi kullanılarak ağırlık bilgileri ve karbonhidrat oranları hesaplanır. Besin çeşitliliği, öğün saatleri ve şeker ölçümlerinin eksiksiz olarak not edilmesi gereklidir. Aksi takdirde eksik veya yetersiz veriler diyabetliyi tanımayı dolayısıyla bireysel önerilerin uygun olmamasına, yanlış hesaplamalara ve kanda hiper ve hipoglisemi

mi görülme sıklığını artırabilir.

Besin terazisi kullanımı ve bilgileri ayrıntılı şekilde kayıt etmeye istekli olan prediyabetli, gestasyonel diyabetli veya tip 1 ve tip 2 diyabetli bireyler için bu aşama uygun olabilir.

## **5- Glukoz kontrolünü sağlama motivasyonuna sahip**

İkinci aşamada diyabetlinin, ana öğün öncesi ve sonrası kan şekere düzenli olarak ölçmesi ve kayıt altına alması gerekir. Öğün tükettiği besinin kan şekere etkisini ya da kullandığı medikal tedavinin karbonhidrat tüketim miktarına etkisinin anlaşılabilmesi için kan şekeri ölçümleri verilerinin değerlendirilerek kişisel bilgiye ulaşılabilir. Bu bilgileri getirmeye istekli ve gerekli motivasyona sahip diyabetliler ikinci aşamaya geçebilirler.

## **6- Yeni teşhis konmuş tip 2 diyabetliler veya aşırı kilolu bireyler**

Tip 2 diyabetlilerin yaklaşık yarısı obezdir. Kilolu problemi yaşayan tip 2 diyabetlinin kilo kaybı en önemli stratejidir. Çoğunlukla % 5 ila % 7 arasında kilo kaybı sağlamak ve zamanla kilo alımını en aza indirmek için sağlıklı beslenme planı ve fiziksel aktivite ile enerji tüketiminin azaltılması amaçlanmaktadır. Karbonhidrat sayımı kalori odaklı bir yaklaşım olmadığından, karbonhidrat odaklı olması nedeniyle diyabetlilerin tükettikleri protein ve yağ miktarını gözden kaçırdıkları için çok fazla kalori alabildiği bilinmektedir. Buna karşın karbonhidrat içeren besinlerin değerlendirilmesi ve özenle sayılması süreci kendiliğinden artan bir farkındalık kazandırır ve birçok kişi daha az kalori tüketmeye başlayabilir. Karbonhidrat ile birlikte yağ ve protein içeren besinlerin porsiyon miktarlarını sayarak kalori kontrolünü sağlamak mümkün olabilir.

Bu nedenle kilo kontrolünü sağlaması gereken kişiler, yeni teşhis veya kilolu tip 2 diyabetliler ikinci aşamayı uygulayabilir.

## **7- Doktor, hemşire ve diyetisyenin ekip olarak çalıştığı merkezler**

Karbonhidrat sayımı yönteminin doğru uy-

gulanabilmesi, diyabet ekibinin haberleşme başarısına bağlıdır. Diyabetlide yaşanan problemlere anlık çözümler bularak, takip-lerinin yapılması, sürecin doğru ilerleme-sini sağlayacaktır. Diyabetlinin diyetisyen ile görüşmeleri sürerken, insülin uygulama veya saklama sorunları ile diyabet hemşiresi ile kullanılan medikal tedavilerde veya insülin doz ayarları konu-sunda doktoru ile anlık iletişim kurulabilme-lidir. Ekip üyeleride, diyabetli hakkında var olan sorunları birbirleri ile paylaşarak soru-nu ve çözümünü hakkında diğer ekip üyele-rini haberdar edebilmelidir. Bu durum diya-betliyi motive ederek, karbonhidrat sayımı yöntemi ile beraber diyabetlinin diyabetinin kontrol etme başarısını sağlayarak sağlıklı verilerin elde edilmesini sağlayacaktır. Ekip halinde çalışan veya bilgi alışverişinde bulunabilen sağlıkçılar, ikinci aşama yön-te-mini uygulayabilirler.

### **GELİŞMİŞ DÜZEY (3. AŞAMA) KARBONHİDRAT SAYIMI**

Üçüncü aşama (ileri seviye) karbonhidrat sayımı;

- a) K/İ oranının hesaplandığı,
- b) İnsülin duyarlılık faktörünün hesaplan-dığı (İDF) ve nasıl kullanılacağı bilgisinin verildiği son aşamadır.

Birinci ve ikinci aşamalara hakim olan ve sadece çoklu insülin rejimi ile pompa kulla-nan diyabetliler bu aşamaya geçebilir. Ayrıca bu aşamaya geçebilmek için aşağıdaki bece-rilerin diyabetli tarafından sağlanmış olması gerekir;

1. Hedef kan şekeri seviyelerinin anlamış,
2. Temel karbonhidrat sayımının tüm yönle-rini uygulayabilme becerisi kazanmış,
3. İnsülin ve bazal - bolus insülin kavramı ve uygulama becerisini sağlamış,
4. Yeterli kayıt tutma isteği ve matematik ye-teneği olan diyabetliler için uygundur.

Bu aşamada diyabetli, K/İ oranlarını kulla-narak, bir ünite bolus insülin dozuna, ne ka-dar karbonhidrat tüketeceğini ve nasıl hesap-lanacağını öğrenir. Kan glukoz seviyelerinin yemeklerde çok yüksek veya çok düşük ol-ması durumlarında, bolus insülin dozlarının

azaltılması veya arttırılması hakkında temel bilgiler anlatılır. İDF'nin nasıl hesaplanaca-ğını ve özel durumlar için insülin doz ayarla-rının nasıl ayarlanacağını öğretilir.

K/İ oranlarını belirlemek için çeşitli yakla-şımlar ve yöntemler bulunmaktadı. Tip 1 ve tip 2 diyabetli bireylerin gün içinde, sa-bah, öğle ve akşam K/İ oranı aynı oranlar-da hesaplanmayabilir. Aynı zamanda aynı miktarlarda, karbonhidrat içeren bir besine verilen bolus insülin dozu aynı miktarlarda olmayabilir. Yani tüketilen karbonhidratların gramına verilen bolus insülin dozu, kişiden kişiye değişebilir.

K/İ hesaplanırken, karbonhidrat içeren bir besinin 15 g miktarına, bir porsiyon veya bir seçenek sayısı olarak adlandırılır. O öğün tü-ketilen toplam karbonhidrat miktarının kaç porsiyon veya kaç seçenek sayısına eşdeğer olduğu hesaplanır. Öğünde ölçülen açlık ve tokluk kan şekeri değerleri takipler sırasında hedeflenen aralıklar içinde ise, tüketilen top-lam karbonhidrat porsiyonu (veya seçenek sayısı), öğünde kullanılan insülin dozuna bölünerek K/İ oranı belirlenir. Böy-lece öğündeki K/İ oranı göre bolus insülin doz miktarı hesaplanabilir. Kan şekeri re-gülasyonu sağlanmadan K/İ oranının he-saplanması yanlış sonuç verecektir. Hesap-lanmanın yapıldığı öğün hangi öğüne ait ise (sabah, öğle, akşam) o öğünde tüketilen top-lam karbonhidrat porsiyonuna göre uygun insülin doz miktarı, öğüne ait hesaplanmış K/İ oranına göre artırılır veya azaltılır.

Bu aşamada, karbonhidratın miktarı ve türü değişebildiği gibi besin seçme özgürlüğüne izin verilir. Ancak diyabetlinin sorumluluğu gittikçe artar ve kilo almamak için sağlıklı beslenmeyi ve kalori hesabı yaparak gün içinde kilo almamayı, sağlıklı beslenme uygulaması yapmayı sağlamak zorunda ka-labilir. Bu yüzden üçüncü aşamaya geçmek isteyen ergen ve çocuk veya yetişkinlerde son aşamada beklenen sorumluluğu yeterin-ce yerine getirip getirmeyeceği sorgulanarak uzman diyetisyen tarafından değerlendiril-melidir. Hazır karışım insülin preparatlarını kullanan diyabetliye ileri düzey KH sayımı eğitimi önerilmemektedir.

## 1- Öğün Öncesi ve Sonrası Kan Şekerini Kontrol Etmek İsteyen diyabetliler

Diyabetlinin kan şekeri regülasyonunun sağlanması konusunda istekli davranması, karbonhidrat sayımı üçüncü aşama uygulama başarısını etkilemektedir. Günde üç öğün açlık, tokluk ve gece yatarken, gece yarısı olacak şekilde 7 veya 8 kez kan şekeri ölçümü yapamayan veya tüketim bilgilerini düzenli olarak kaydedemeyen diyabetli, üçüncü aşamada verilecek bilgilerin

yanlış hesaplanmasına neden olabilir. Dolayısıyla yanlış hesaplamalar, sık hipoglisemi ve/veya ağırlık artışı ve hiperglisemi ile sonuçlanabilir.

Bu yüzden üçüncü aşama yönteminde kayıt tutmaya ve sık şeker ölçümü yapmaya istekli tip 1 ve tip2 diyabetli, gebelikte çoklu insülin kullanan gestasyonel diyabetliler ve pompa kullanan diyabetlilere bu aşama için uygundur.

## 2- Sık şeker ölçümü yapabilecek ekonomik düzeye sahip olabilmeli

Üçüncü aşama eğitiminde sık şeker ölçümü yapılamadığı takdirde besinin kan şekeri etkisini gözlemlenemeyeceği için, karbonhidrat insülin oranı yanlış hesaplanacak veya hesaplanması mümkün olmayacaktır.

Bu nedenle sık şeker ölçümü yapabilen tip 1, tip 2 ve pompa kullanan diyabetliler bu aşamaya geçebilirler.

## 3- Temel matematik becerisini uygulayabilen Diyabetliler

İnsülin kalemi kullanan diyabetliler, öğünde K/İ oranına uygun bolus insülin dozunu ayarlamayı öğrenmesi gerekir. Fakat zayıf matematik bilgisine sahip yada matematik hesabını yapmakta zorlanan diyabetliler, fazla miktar karbonhidrat içeriğine sahip öğünü yanlış hesaplayarak düşük miktarda karbonhidrat içeriğine sahip oldukları durumlarda, hipoglisemi ve hiperglisemiler ile karşılaşacaktır. Ayrıca öğünde tükettiği toplam karbonhidrat miktarını

matematiksel olarak doğru hesaplayamaz ise yine aynı sorun ile karşı karşıya kalabilir. Bu durum diyabetlinin motivasyonunu dü-

şüreceği gibi, yöntemi uygulama başarısını etkiler. Bu yüzden bu tür hesaplama sorunu yaşayan diyabetlilerin üçüncü aşama eğitimini alıp almamasının kararı mutlaka uzman diyetisyen tarafından değerlendirilmelidir.

## 4-Pompada bolus ayarı K/İ oranı ile çalışır

Pompada K/İ oranına göre bolus insülin doz ayarı yapılmaktadır. Bu nedenle insülin pompası, normal pankreas işlevini taklit edecek şekilde tasarlanmıştır. Pompa, kişinin K/İ oranına göre programlanır. Bu yüzden diyabetli karbonhidrat miktarını girerek, pompa bolusu dozunu hesaplayabilir.

Bu nedenle pompa kullanan diyabetliler için üçüncü aşama eğitimi temel beslenme eğitimlerini oluşturur. Pompa kullanan diyabetlilerin mutlaka karbonhidrat sayımı eğitimi aldıktan sonra pompa kullanıma geçilmesi gerekir.

## 5- Çoklu insülin rejimi kullanan diyabetliler

Tip 1 ve tip 2 diyabetli bireylere K/İ oranı ve İDF'nin nasıl hesaplanacağı hakkında eğitim verilmelidir. böylece öğündeki farklı miktarlarda tüketilen karbonhidrat miktarına uygun insülin doz ayarı yaparak hiperglisemi ve hipoglisemilerin önüne geçilebilir. Bir günde 1-2 kez bazal insülin alan ve her yemek öncesi bolus insülin kullanan tip ve tip 2 diyabetliler için üçüncü aşama en uygun yöntemdir.

## 6-Yiyecek alım miktarını, karbonhidrat miktarına göre belirlemek isteyen diyabetliler

Diyabetliler yemek zamanını, insülin dozunu, doğru ayarlayabilmek için tüketilen besinin karbonhidrat gramı veya karbonhidrat seçenek sayısını saymayı öğrenmesi gerekir. Bu sayede o öğün tükettiği karbonhidrat miktarına göre öğün porsiyonlarını belirleyerek insülin dozunu ayarlayacaktır. Diyabetlinin karbonhidrat gramlarını mı yoksa seçenek sayısını mı saymayı tercih etmesi gerektiğini diyetisyenin veya diyabet diyetisyenin de-

ğerlendirmesine bağlıdır. Öğrenmeye istekli tüm insülin kullanan diyabetliler bu aşama için uygun olabilir.

### KAYNAKLAR

1. www.niddk.nih.gov/(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)
2. [http://www.joslin.org/info/Carbohydrate\\_Counting\\_101.html](http://www.joslin.org/info/Carbohydrate_Counting_101.html)
3. Diabetes Care, 2017 jan;Volume 40 (supplement 1),S4-S5.
4. Effectiveness of advanced carbohydrate counting in type 1 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis, 2016
5. Diabetes Care, 2013; Nov; 3821-3842.
6. <https://www.nidkk.nih.gov/>
7. Clinical Diabetes, 2005; Jul; 23(3): 120-122
8. Kulkarni K: Carbohydrate counting for pump therapy: insulin to carbohydrate ratios. In A Core Curriculum for Diabetes Education. Diabetes Management Therapies. 5th ed. Chicago, American Association of Diabetes Educators, 2003.
9. The Art and Science of Diabetes Self-Management Education Desk Reference. American Association of Diabetes Educators;2011.
10. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı ve tedavi ve izlem kılavuzu (TEMĐ)
11. J.Am.Diet Assoc. 1998; 98(0):897-905.
12. Özer.E:Diyabetliler için yaşamı kolaylaştırma kılavuzu. Hayy kitabevi, İstanbul, 2007.
13. Consensus statement by the American Association of clinical Endocrinologist / American College of Endocrinology Insulin pump management task force. Endocrine Practice, 2014; 20(5): 463-489
14. Academy of Nutrition and Diabetes type 1 and 2 evidence-based nutrition practice guideline. Chicago (IL): Academy of Nutrition and Dietetics; 2015
15. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes, Diabetes Care, 2013; 3821-42.
16. Obes surgery. 2011 Mar;21(3):351-355.
17. Diabetes Uk. Evidence-Based Nutrition Guidelines For The Prevention And Management Of Diabet Med, 2011; 28(11):1282-8
18. The Role Of Carbohydrate In Diabetes Management. 2016. September 12; Vol 33.7.
19. Diabetes Care, 2014; 37(suppl 1):S120-S143.
20. Diabetes Research and Clinical Practice. June 2008 vol 80,Issue 3,Pages 439-443
21. Diabetes Care, 2008;31(7):1305-1310
22. Diabetes Care, 2014 Oct; 37(10): 2864-2883
23. Today's Dietitian. Understanding Advanced Carbohydrate Counting — A Useful Tool for Some Patients to Improve Blood Glucose Control. December 2013. Issue. vol. 15 No. 12 P. 40.
24. Kawanishi H,Takemoto Y (eds):Scientific Aspects of Dialysis Therapy: JSDT/ISBP Anniversary Edition. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2017,Vol 189, pp 262-269.
25. US. National Kidney Foundation website.
26. The Authors. Journal compilation 2010 Diabetes UK. Diabetic Medicine, 27, 348–353
27. Effectiveness of advanced carbohydrate counting in type 1 diabetes mellitus; a systematic review and meta-analysis. 2016. Sci.Rep.6, 37067;doi: 1038/srep 37067.
28. Diabetes Spectrum 2009 Jan; 22(1): 56-62. <https://doi.org/10.2337/diaspect.22.1.56>.
29. Accurate Carbohydrate Counting Is an Important Determinant of Postprandial Glycemia in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes on Insulin Pump Therapy, November 20, 2016





## FİZYOLOJİK VE PATOLOJİK İNSÜLİN DİRENCİ NASIL AYRILIR?

Prof. Dr. Nilgün Güvener DEMİRAG  
Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD

İnsülin hormonu; sistemik büyüme ve gelişme, periferik ve santral enerji homeostazi, fertilité ve yaşamın devamı için önemli rolleri olan bir hormondur.

Yaşamın devamında insülin; yeterli enerji kaynağının bulunamaması durumları için: glikojen ve yağ depolarının oluşturulması, infeksiyondan korunabilmek için proinflamatuar immun cevap ve stres koşullarını yönetebilmek için adaptif stres cevabı oluşumunda devreye girer.

Açlık, inflamasyon, stres ve gebelik gibi durumlarda ihtiyaç duyulan ekstra enerji; insülin etkinliğindeki azalma neticesinde depo enerji kaynaklarının mobilizasyonu ile karşılanır.

Farklı dokuların insülin duyarlılığı farklılık gösterir.

- **İnsülin bağımlı:** İskelet kası, adipoz doku, karaciğer, abdominal viseral yağ dokusu

- **İnsülin bağımsız:** Beyin, alyuvarlar, plaseenta

İnsülin etkinliğindeki farklılıklar, enerji metabolizmasındaki ince ayar için önemlidir. Yüksek insülin direnci ya da düşük insülin varlığında, enerji kaynakları daha çok insülin bağımsız organlara yönlendirilir

Beyin; en yüksek enerji tüketen; glukoz bağımlı organ olup, enerji depolama kapasitesi kısıtlı ve kan beyin bariyeri ile genel dolaşımdan korunaklıdır.

İnsülin Rezistansı; beyin için gerekli enerjiyi sağlamada, karaciğerden artmış glukoz çıkışı, azalmış periferik glukoz alımı, adipoz dokudan artmış SYA çıkışı (alternatif enerji kaynağı) yapmak suretiyle önemli rol oynar. İnsülin direnci gelişimi; kılığa evrimleşmenin çözümü olarak değerlendirilebilir. Kılıkta;

- Periferik dokular glukoz kullanımı-

nı azaltır ve glukoz yerine SYA lerini enerji kaynağı olarak kullanmaya başlar,

- Karaciğer glukoz üretimini artırır,
- Kan glukozu beyine yönlendirilir.

Dolayısıyla;

İnsülin direnci; uzun açlık durumlarında glukozu beyine yönlendirmek ve periferde kullanımını azaltıp; alterne enerji kaynakları yaratmak, gebelikte, enerji kaynaklarını fetusa, infeksiyon yada inflamasyon dönemlerinde immune sisteme yönlendirmek, suretiyle, yaşamın devamında koruyucu bir mekanizmadır.

Doğada İnsülin Direnci: hayvaların gıda bulamama, uzun açlık, kışın hibernasyon, mevsimsel göç dönemlerinde hayatiyetin devamı için gerekli enerjinin sağlanması amaçlı normal fizyolojik cevap olarak gelişmektedir.

Hayvanlarda hibernasyon dönemi

- Hazırlık döneminde yakıt rezervini arttırmak amaçlı anabolik dönem,
- Hibernasyon döneminde, periferde primer yakıt olarak SYA lerini kullanmak üzere katabolik süreç,
- Zorunlu olmayan ATP tüketen tüm proseslerin reversibl olarak supresyonu şeklinde gerçekleşir.

Doğada mevsimsel insülin duyarlılığındaki değişimler; mevsimsel üreme özelliğinin yanı sıra, vücut yağ deposunda değişimler göç yada hibernasyon öncesi gerekli yakıtın temini için önemlidir

İnsanlarda yapılmış çalışmalarda da; insülin duyarlılığı; kışın daha düşük bulunmuştur. Bu durum, VKİ, bel çevresi, enerji alımı, vi-

tamin D, sigara, kullanılan ilaçlar ve fiziksel aktiviteden bağımsız olup, gerek mevsimsel, gerek se sirkadiyen değişimin ana belirleyicisinin, gün ışığı maruziyeti ve ortam ısısı olduğu gösterilmiştir.

İnsülin duyarlılığı yaşamın farklı dönemlerinde farklılık gösterir

- Puberte
- Gebelik
- Yaşlanma

IR, hücreyi daha fazla oksidatif hasardan koruma amaçlı antioxidant defans mekanizması olabileceği gösterilmiştir. Bu durum tedavi planlarımızı yaparken önemli olabilir!!

YBÜ'nde yatan hastalarda, parenteral nutrisyonun ve beraberinde yüksek doz insülin uygulamasının nispeten stresin azaldığı daha geç dönemde başlanması; daha hızlı iyileşme ve daha az komplikasyonla ilişkili bulunmuştur.

Başlangıçta; insülin duyarlı başta kalp olmak üzere organları, aşırı gıda alımı ile indüklenen hasardan korumak amaçlı, adaptif bir cevap olarak gelişen IR, kronik süreçte bir maladaptasyona dönüşmektedir. Doğal yaşamda adaptif koruyucu mekanizma olan insülin direnci, obezogenik modern insan yaşamında neden maladaptif ve zara verici hale gelmiştir ??

### İnsülin direncinin maladaptif etkileri

- Biyolojik saat disfonksiyonu
- Artmış MAP-kinase yolağı aktivasyonu
- Viserel Adipoz dokudan;
  - o Artmış FFA salınımı, azalmış beta-hücre fonksiyonu= lipotoksosite
  - o Adipositokin salınımına ikincil inflamatuvar süreç, endotel disfonksiyonu olarak sayılabilir.

Tüm bu bilgiler ışığında; insülin direncinin, insülin duyarlı başta kalp olmak üzere organları aşırı gıda alımı ile indüklenen hasardan korumak amaçlı olabildiği düşünüldüğünde; gıda alımı kontrol altına alınmadan uygulanacak insülin salgılatıcı yada direk yoğun insülin tedavileri sorun yaratıyor olabilir mi? sorusu mutlaka cevaplanmalıdır.

Bu durum; Tip 2 DM hastalarında yapılmış çalışmaların bazı beklenmeyen sonuçlarını açıklamada faydalı olabilir! Nitekim, son dönemde, enerji alımını ya da emilimini azaltıcı, yada atılımını artırıcı tedavilerin, insülin salgısını artıran yada yoğun insülin tedavi uygulama sonuçlarına göre kardiyak sonuçlarının daha yüz güldürücü olması bu görüşü desteklemektedir. Tüm bu bilgiler; metabolik hastalıkların yönetiminde en önemli basamağın, kişilere sağlıklı yaşam alışkanlıklarının kazandırılması gerçeğinin altını bir kez daha çizmektedir.

# İNSÜLİN DİRENCİ VE PREDİYABETİN YÖNETİMİ

Doç. Dr. Okan BAKINER  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları BD

## ÖZET

İnsülin direnci ve prediyabet sadece diyabete gidiş sürecinde kilometre taşları değildir. Tedavi edilmesi gereken durumlardır. Günümüzde nonfarmakolojik tedavi tüm hastalara uygulanmalı, farmakolojik tedavi ve metabolik cerrahi ise seçilmiş hastalara uygulanmalıdır.

İnsülin direnci ya kompensatuar hiperinsülinemi ile veya yetersiz insülin cevabı ile sonuçlanır. Yetersiz insülin cevabı sonrası prediyabet ve takibinde Tip 2 diyabet gelişirken kompensatuar hiperinsülinemi kardiyovasküler olaylara zemin hazırlayan insülin direnci sendromu ile sonuçlanır. Bu sendroma hipertansiyon, inme, polikistik over sendromu ya da nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı da eşlik edebilir (1). İnsülin direnci ve prediyabet yönetiminin ana amaçları; diyabete ilerleyişi durdurmak, kardiyovasüler riski ve mikrovasküler komplikasyon riskini azaltmaktır. Bu amaçla günümüzde tedaviler nonfarmakolojik tedavi, farmakolojik tedavi ve metabolik cerrahi olarak üç ana başlık altında toplanabilir. Nonfarmakolojik tedaviler diyet ve egzersiz rejimenlerini içermektedir. Literatürde nonfarmakolojik tedavilerin prediyabetik hastalarda diyabete ilerleyişi durdurduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. DaQing çalışması eski referans çalışmalardan biridir ve bu çalışmada 577 prediyabetik hasta 6 yıl süreyle izlenmiş olup diyet ve egzersizle %42'lik bir risk azalması gözlemlenmiştir (2). Çalışmanın yaklaşık 20 yıl uzatılmasında bile risk azalması kendini korumuştur (3). Yine bir başka önemli çalışma olan Finnish diabetes prevention study 'de 523 prediyabetik hasta 3 yılı aşkın bir süre izlenmiş olup intervensiyon kolunda %58'lik risk azalması görülmüş

olup, çalışma 7 yıla uzatıldığında %43 ile azalmanın kendini koruduğu izlenmiştir (4). Prediyabetik hastalarda nonfarmakolojik önleme ile farmakolojik önlemenin karşılaştırıldığı en önemli çalışma 3234 prediyabetik hastanın ortalama 2.8 yıl izlendiği diabetes prevention program (DPP) çalışmasıdır (5). Bu çalışmada metformin kolunda diyabete gidiş plaseboya göre %31 önlenebilmişken nonfarmakolojik önleme kolunda %58'lik bir risk azalması saptanmıştır. Çalışmaya katılanlar arasındaki vücut ağırlığı yıllar sonra benzer düzeye gelmesine rağmen 10. Yılın sonunda halen nonfarmakolojik önleme kolunda %34'lük bir risk azalması korunurken metformin kolunda bu azalmanın %18'e gerilediği izlenmiştir (6). Çalışmaların çoğu sağlanan faydanın diyabet ortaya çıkışının engellenip engellenmediği ile ilişkili olduğundan ve istatistiksel olarak diyabete bağlı mikrovasküler ve özellikle de makrovasküler komplikasyonlarla ilgili karar verecek şekilde dizayn edilmediklerinden veya olgu sayısı yeterli olmadığından diyabete gidişteki önlemenin ötesinde kardiyovasküler ve mikrovasküler hastalık gelişim riskinin azalıp azalmadığını bu çalışmalara bakıp söyleyememekteyiz. Amerikan Diyabet Derneği 2017 önerilerinde yaşam tarzı değişiklikleri için %7 kilo kaybı (mümkünse ilk 6 ay içinde) önermekte, haftada 500-1000 gr kaybın yeterli olacağı ve bunun için günlük alınan

total kalorinin 500-1000 kcal altında beslenilmesi gerektiğini söylemektedir (7). Yağın miktarından çok kalitesi önemli olduğu, akdeniz tipi diyetin koruyucu olduğunu yine tam tahıllı gıdalar, fındık, yoğurt ve kahvenin koruyuculuğu bildirilmiş olup fazla kırmızı et tüketimi, fruktoz ve tatlandırıcı gıdalar artmış risk ile ilişkili bulunmuştur. İnsülin direnci varlığında diyet esas olarak etkisini adipoz doku azalması üzerinden göstererek adipokin düzenlenmesi, kronik yağ dokusu inflamasyonunun azalması ve plazma serbest yağ asitlerinin azalmasına yol açarak insülin direncini azaltır. Buna karşın egzersiz ise esas olarak etkisini kas dokusu metabolizması üzerinden göstererek mitokondriyal fonksiyonlarda düzelme, artmış enerji harcanması ve miyositlerde AMPK bağımlı glukoz kullanımına yol açarak insülin direncini azaltır (8). Diyet ve egzersiz etkileri additifdir. Amerikan Diyabet Derneği 150 dk/hafta orta yoğunluklu fiziksel aktivite (arada en fazla 1 gün boşluk bırakmak kaydıyla) yapılmasını önermektedir. Ek olarak direnç egzersizleri de eklenebilir. Prediyabet çalışma grubu ise egzersiz türü için (Aerobik veya direnç egzersizler) özel bir öneride bulunmamaktadır. İdeal olarak egzersiz ana öğünlerden 1 saat sonra yapılmalıdır. 24 saat içerisinde en az 8000-10000 adım aktivite önerilmektedir.

Farmakoterapide ise prediyabetik hastalarda diyabet gelişimini önlemede çeşitli ilaçlar denenmiştir. Bu ilaçlar içerisinde en çok çalışılan ve uzun dönem etkileri en iyi bilineni metformin olmuştur. Farklı küçük gözlemsel ya da randomize planlanmış kontrollü çalışmalarda metforminin diyabet önleyici etkisinin %0 ile 88 arasında çok geniş bir aralıkta saptandığını görmekteyiz. Bu konuda en kapsamlı ve doğru bilgi veren çalışmalardan biri olan DPP 'de metformin grubunda diyabet gelişme riskinin plasebo grubuna göre orta vadede %31 , uzun vadede %18 azaldığı saptanmıştır. Çalışmanın alt grup analizleri yapıldığında risk azalmasının özellikle 60 yaş altı ve VKİ 35 üzeri olan grupta etkili olduğu, diğer katılımcılarda plaseboya üstünlüğünün olmadığı saptanmıştır.

Yine öyküsünde gestasyonel diyabeti olan prediyabetik kadınlarda da %50 lik bir risk azalması ile metformin diyabeti önlemede etkin bulunmuştur (9). Buna karşılık metforminin iskelet kasındaki insülin direnci üzerine çok önemli bir duyarlılaştırıcı etkisinin olmadığı ve metabolik sendromu alanlarda yaşam tarzı değişikliğine kıyasla metabolik sendromu düzeltmede plaseboda fazla bir farkı olmadığı da çalışmalarla gösterilmiştir (10,11). Bir başka antidiyabetik ajan olan akarbozla prediyabetik hastalarda yapılan NIDDM çalışmasında akarboz grubunda diyabet riskinde %25 lik bir azalma gösterilmiş ve alt grup analizinde bu etkinin yaş, cinsiyet ve vki 'den bağımsız olduğu saptanmıştır (12). ACT NOW çalışması sonucunda pioglitazonun prediyabet hasta grubunda(n=600) ortalama 2.4 yıl sürede diyabet gelişme riskini plaseboya göre %72 azalttığı gösterilmiş ve bu konuda halen kullanımda olan en etkin ajan olduğu vurgulanmıştır (13). Yine pioglitazonun iskelet kasında insülin duyarlılığını metformine göre %65 daha fazla arttırdığı bir başka çalışmada saptanmıştır(14). Pioglitazon özellikle bozulmuş glukoz toleransı olanlarda diyabeti önlemede iyi bir seçenek gibi görülmesine karşın olası yan etkilerinin sıklığı nedeniyle birinci sırada kullanılmamaktadır. Yine insülin direnci olan nondiyabetik hastalarda IRIS çalışması ile kardiyovasküler riskin pioglitazon kolunda %24 azaldığı da gösterilmiştir. Bir antiobezite ilacı olan orlistatin prediyabetiklerde kullanımının yalnızca yaşam tarzı değişikliğine kıyasla hem daha fazla kilo verdirdiği hemde diyabet gelişme riskini 4 yılda %37 azalttığı gösterilmiştir (15). İnsülin sekretogoglarının prediyabetik hastalarda diyabeti önlemede belirgin bir etkisinin bulunmadığı çalışmalarla gösterilmiş olup (16), yeni nesil antidiyabetiklerden GLP-1 agonistleri ile yapılan çalışmalarda diyabet gelişme riskinde anlamlı azalmalar gözlemlenmiştir (17). İnsülin glargin ile yapılan ORIGIN çalışmasının bir alt kolunda insülin glarginin prediyabetiklerde yeni diyabet gelişme olasılığını bir miktar azalttığı gözlemlenmiştir (18). TÜRKDIYAB prediyabet tanı ve

tedavi rehberinde; yaşam tarzı değişikliği yetersiz yada uygulamaya rağmen glisemik parametrelerde gerileme olmayan yada ilerleyen hastalar, VKİ> 35 kg/m<sup>2</sup> ve <60 yaş olan hastalar, BAG ve BGT kombine durum, HbA1C >%6 olanlar ve gestasyonel diyabet öyküsü olan prediyabetik kadınlar farmakolojik tedaviden fayda görebilecek prediyabetik hasta sınıfına sokulmuşlardır. Ucuz, etkili, uzun dönemde güvenli ve güçlü kanıtlara sahip olması nedeniyle prediyabetli hastalarda ilk basamak tedavi olarak metformin tercih edilmektedir. Metformin özellikle VKİ> 35 kg/m<sup>2</sup> ve <60 yaş olan hastalar ile gestasyonel diyabet öyküsü olan prediyabetik kadınlara önerilmektedir. İnsülin direncinin belirgin olduğu, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, dislipidemi gibi bozuklukların eşlik ettiği, metformin tedavisine intoleran yada metformine rağmen glisemik parametrelerin bozulmaya devam ettiği olgularda pioglitazon düşünülebilir. Ancak bu alanda kullanım onayı almamış olduğunun altını çizilmesi gerekmektedir. Yine VKİ 35 kg/m<sup>2</sup> olup metformin tedavisinden fayda görmeyen prediyabetli hastalarda GLP-1 agonistleri veya bir lipoprotein lipaz inhibitörü olan orlistat düşünülebilir. Ancak bu ilaçların da bu alanda kullanım onayı almamış olduğu bilinmelidir. İleri yaş, zayıf hastalarda farmakolojik tedavi düşünülecekse akarboz tedavisi düşünülmelidir. Prediyabet tedavisi yönetiminde metabolik cerrahi etkilerinin incelendiği en kapsamlı çalışma olan SOS çalışmasında metabolik cerrahinin 15 yıllık izlemde diyabet gelişme riskini yaklaşık %87 azalttığı gözlemlenmiş olup (19), yaşam tarzı değişikliklerini uygulayamayan yada 6 aylık bir süreçte istenilen hedeflere ulaşamayan farmakolojik ve non farmakolojik yöntemlerin yetersiz kaldığı Vİ,>40 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda düşünülebilir. Sonuç olarak; İnsülin direnci ve prediyabet sadece diyabete gidış sürecinde kilometre taşları değildir. Tedavi edilmesi gereken durumlardır. Nonfarmakolojik tedavi tüm olgulara önerilmektedir. Farmakolojik tedavi ve metabolik cerrahi seçilmiş olgularda kanıt dayalı bilgiler doğrultusunda uygulandığın-

da etkin olabilir.

## KAYNAKLAR

1. ACE Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome, *Endocr Pract.* 2003;9(No. 3) 241
2. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997 Apr;20(4):537-44.
3. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet.* 2008 May 24;371(9626):1783-9
4. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001 May 3;344(18):1343-50.
5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002 Feb 7;346(6):393-403
6. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, Brown-Friday JO, Goldberg R, Venditti E, Nathan DM. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009 Nov 14;374(9702):1677-86.
7. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(Suppl 1):S44-S47.
8. Keshel TE, Coker RH. Exercise Training and Insulin Resistance: A Current Review. *J Obes Weight Loss Ther.* 2015 Jul;5(Suppl 5). pii: S5-003
9. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, Fowler S, Kahn SE; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4774-9.
10. van der Aa MP, Elst MA, van de Garde EM, van Mil EG, Knibbe CA, van der Vorst MM. Long-term treatment with metformin in obese, insulin-resistant adolescents: results of a randomized double-blind study. *Diabetes Care.* 2010 Jun;33(6):1243-9.

- le-blinded placebo-controlled trial. *Nutr Diabetes*. 2016 Aug 29;6(8):e228.
11. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005 Apr 19;142(8):611-9.
  12. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 15;359(9323):2072-7.
  13. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011 Mar 24;364(12):1104-15.
  14. Rasouli N, Raue U, Miles LM, Lu T, Di Gregorio GB, Elbein SC, Kern PA. Pioglitazone improves insulin sensitivity through reduction in muscle lipid and redistribution of lipid into adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 May;288(5):E930-4.
  15. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27(1):155-61
  16. Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, Richter B. Insulin secretagogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 17;10:CD012151.
  17. Armato J, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M, Ruby R. Successful treatment of prediabetes in clinical practice: targeting insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction. *Endocr Pract*. 2012 May-Jun;18(3):342-50.
  18. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26;367(4):319-28
  19. Fouse T, Brethauer S. Resolution of Comorbidities and Impact on Longevity Following Bariatric and Metabolic Surgery. *Surg Clin North Am*. 2016 Aug;96(4):717-32.



## SULFONİLÜRE VE GLİNİDLER

Doç. Dr. Oya TOPALOĞLU

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Sulfonilüreler (SU) ve glinidler oral hipoglisemik ajanlar olup pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını direkt stimüle ederler. SU'ler en eski oral antidiyabetik (OAD) ilaçlardır ve 50 yıldan fazladır da diyabetin tedavisinde kullanılmaktadır. 1944 yılında sulfonamidlerin tifoda kullanımı sırasında hipoglisemi yaptıkları fark edilmiştir. 1956 yılında ilk SU tolbutamid kullanıma girmiştir. Son SU glimepirid ise 1995 yılında kullanılmaya başlanmıştır (1). Bu süre boyunca da SU'ler etkin kan şekeri düşüşü sağladıkları için tip 2 diyabetin tedavisinde klinisyenler tarafından en fazla tercih edilen ilaçlar içerisinde yer almıştır.

İlk jenerasyon SU'ler etki süreleri uzun olduğu için ve artmış hipoglisemi riskinden dolayı (klorpropamid) ayrıca hiponatremi ve antabuse benzeri etkileri (klorpropamid) ve artmış kardiyovasküler riski (tolbutamid) gösteren eski çalışmaların varlığı nedeni ile kullanılmamaktadır. Glipizid, gliburid (glibenklamid), gliklazid ve glimepirid 2. jenerasyon SU'ler olup yapısal özellikleri nedeni ile birinci jenerasyon ilaçlara göre çok daha düşük dozda kullanıma olanak sağlamıştır. Farklı SU'ler kan şekeri benzer oranlarda düşürürler. Ancak etkin dozlarda emilimleri ve metabolizmaları farklıdır (2). SU'ler insülin biyosentezini değil, insülin sekresyonunu glukozdan bağımsız olarak uyarır, suboptimal glukoz konsantrasyonunda da etki devam edebilir. Birinci faz insülin sekresyonundaki gecikmeyi düzeltmezler, esas olarak ikinci faz insülin sekresyonunu arttırmalar. SU'lerin ana etkileri beta hücrelerinden insülin salınımını stimüle etmek olup ekstrapankreatik etkileri de mevcuttur. Bu etkiler; hepatik insülin klirensini azaltma, glukagon sekresyonunu azaltma insülin sensitivitesini

artırmasıdır (iskelet kası hücre kültürlerinde glibenklamid ve gliklazid ile bu etki görülmüş) (3). Hem SU hem de glinidler glukoz ile indüklenmiş insülin sekresyonunu iki şekilde uyarırlar. K-ATP bağımlı yolak bir de K-ATP bağımsız yolak. SU'ler ana etkilerini ATP bağımlı K kanallarının üzerinden gösterirler. K-ATP kanalları hetero-oktamerik protein kompleksi olup K kanalları (Kir6.2) ve SUR reseptörü içerir. SUR1/Kir6.2 beta hücresi ve beyinde, SUR2A/Kir6.2 kalp ve iskelet kasında, SUR2B/Kir6.2 damar düz kasında bulunur. Gliklazid ve tolbutamid pankreatik beta hücre kanallarını bloke eder, glibenklamid üç kanalı (beta hücre, kalp ve düz kas) da bloke eder. ATP duyarlı K kanalları pankreatik beta hücrelerde bulunur. Bu K kanalları voltaj bağımlı olmayan kanallardır. Kir 6.1 düz kaslarda bulunur ve por oluşturan subünitedir. SURx regülatuar subünitedir. Açlık döneminde pankreatik beta hücrelerde intraselüler ADP artar K hücre dışına çıkar ve membran hiperpolarize şekilde olur. Postprandial dönemde kan şekeri artınca GLUT-2lerle glukoz beta hücre içine girer. Glukoz katabolize olur ve hücre içi ATP artar. Böylece K kanalları kapanır ve K hücre dışına çıkamaz. İntraselüler K artınca hücre membranında depolarizasyona neden olur. Voltaj bağımlı kalsiyum (Ca) kanalları açılır. Hücre içine Ca girişi olur. Bunun sonucu olarak insülin içeren granüllerde ekzositoz olur. Tip 2 Dm' de birinci faz insülin salgısı (RRP-readily reusable pool) kaybolur ve ikinci faz insülin salgısı (RP-reserve pool) azalır. KATP kanal bağımlı yolak yanında cAMP bağlayıcı protein (Epac- exchange protein activated by cAMP) de SU grubu ilaçlar için hücre içi bir hedef görevi yapar. SU aracılı Epac aktivasyonu Rap1 (küçük



GTPaz) seviyelerinde artışa neden olur bu da RyR (riyanodin ) reseptör stimülasyonu ile hücre içi Ca seviyelerinde artışa neden olur. KATP bağımsız yolak her iki ajan için farklıdır. SU'ler ya EPAC/RRP veya Epac/Rap1/RyR/intraselüler Ca/RRP yolağını kullanırken glinidler RyR/intraselüler Ca/RRP yolağını kullanırlar(4).

SU'lerin glisemik etkinlikleri oldukça iyidir. SU'ler kan glukoz konsantrasyonlarını yaklaşık olarak %20 ve Hemoglobin A1C'yi %1-2 oranında düşürürler. 31 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde monoterapide SU kullanan hastalarda plaseboya göre HbA1c'de %1.5 daha fazla düşüş olduğu belirtilmiştir (5) . HbA1c yi düşürmede oldukça etkili olmalarına rağmen, etkinliğin sürdürülebilmesi sınırlıdır. Tip 2 DM progresif bir hastalıktır, yavaş yavaş beta hücre kitlesi ve fonksiyonu azalır. Bu da SU in etkisinin sınırlı olmasının nedenidir. Laboratuvar ve klinik sonuçlara göre yüksek doz SU tedavisi ile beta hücre insülin sekresyon cevabını azaltmakta, kronik kullanımda SUR reseptörlerinde down- regülasyon olmaktadır bu da sekonder sulfonilüre yetmezliğine neden olmaktadır. Sekonder yetmezlik oranı en düşük olan gliklazid (%7), glibenklamid (%17.9) ve glipizid (%25.6)'dır. Bu nedenle başlangıçta pek çok hasta tedaviye iyi cevap verir, ancak sekonder yetmezlik önemli bir sorundur. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışma sonuçları da bu verilerle paralel şekildedir. Monoterapi olarak klorpropamid ve gliburid alan hastaların ancak %50'sinde 3 yıl sonra HbA1c %7'nin altında tutulabilirken, 6. yılda bu oran %34 ve 9. yılda da %24 olarak belirtilmiştir. Glisemik kontroldeki benzer bozulma yaşam tarzı değişikliği, insülin veya metformin alan hastalarda da görülmüştür(6). Değişik yayınlarda SU'lerinin sürekli kullanımlarının beta hücrelerinde disfonksiyon ve apoptoza neden olabileceğinin vurgusu yapılmıştır. Özellikle glibenklamid veya tolbutamid kullanımının beta hücresi içine sürekli kalsiyum girişine neden olmasından dolayı apoptotik hücre ölümünü indüklediği gösterilmiştir ancak gliklazid MR'ın mole-

küler özelliği nedeni ile bu duruma neden olmadığı ileri sürülmüştür (7). Tip 2 DM zaten progresif bir hastalık olduğu için SU'lerin beta hücrelerine direkt sitotropik olduğuna ve tükenmeyi kolaylaştırdığına dair kanıtlar yeterli değildir.

Kardiyovasküler güvenlik de antidiyabetik ilaçlardan beklenen bir özelliktir. Zaten Tip 2 DM'de diyabeti olmayanlara göre kardiyovasküler hastalık (KVH) riski 2-4 kat artmıştır. En sık ölüm nedeni KVH'dır. Tip 2 DM'de uygulanan tedavi kardiyovasküler riski artırmamalı, hatta azaltmalıdır. Özellikle rosiglitazon ile ilişkili kardiyovasküler güvenlik endişelerinden dolayı 2008 de FDA ve EMA yeni glukoz düşürücü ajanların ruhsatlandırılması için kardiyovasküler sonuç çalışmalarının gerekliliğini ortaya koydu. SU'ler için kardiyovasküler güvenlik konusu tartışmalıdır. 2. jenerasyon SU'ler ile kardiyovasküler olay riski artmıyor gibi görünmektedir. 47 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde 2. jenerasyon SU'ler (glibenklamid, glimepirid, glipizid, gliklazid) diyet, plasebo, başka bir ilaç ile karşılaştırılmıştır ve SU'lerin bütün nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler mortalite, miyokard infarktüsü veya inme riskinde artış ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (8). Bir başka çalışmada miyokard infarktüsü (MI) geçiren hastaların öncesinde ve MI sırasında kullandığı ilaçlar analiz edildiğinde SU kullananların mortalite oranı SU dışı tedavi ve tedavisiz olanlara göre daha düşük ve fark anlamlı bulunmuş iken SU'ler arasında gliklazid ve glimepirid in mortalite oranının da glibenklamide göre daha iyi olduğu belirtilmiştir (9). Şayet SU toksisitesine bağlı olarak MI'ü olan hastalarda olumsuz sonuçlar varsa bunun SU'lerin kardiyak hücreler ve koroner damarlardaki K-ATP kanalları üzerine etkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir. SU'lerin MI anında yeterli koroner vazodilatasyonu engellediği ve miyokard hasar alanında genişlemeye neden olabileceği üzerinde durulmaktadır. SU'ler pankreastan glukozu bağlı olmayan bir mekanizma ile insülin sekresyonunu artırır. Hipoglisemi beklenen bir durumdur. Hipoglisemi sıklığı tüm SU'ler için aynı

değildir (Gliburid > glipizid > glimepirid > gliklazid). SU kullanan hastaların %10-20 si yılda bir veya daha fazla hafif-orta derecede, %0.5-1 ise ciddi hipoglisemi yaşar. İnsülin ile tedavi edilenlerde SU ile tedavi edilenlere göre hipoglisemi daha sıktır (%7.3'e karşılık %0.8). Hipoglisemi riskini arttıran durumlar ise şunlardır; yaşlılık, kötü beslenme, renal, hepatik ve kardiyovasküler hastalık varlığı, eş zamanlı salisilat, sulfonamid, fibrik asit derivativesi (örneğin gemfibrozil), warfarin kullanımı, alkol tüketimi ve özellikle uzun etkili SU (gliburid, klorpropamid) kullanımınıdır (2). SU'lere bağlı hipoglisemiden korunmak için yüksek riskli hastaların belirlenmesi (yaşlı hastalar, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar), düşük dozla tedaviye başlanarak dozun yavaşça titre edilmesi (7-14 gün), uzun etkili sulfonilürelerden kaçınılması, kısa etkili sulfonilüreleri (glipizid) veya meglitinide grubu (repaglinide) ilaçların tercih edilmesi, ilaç etkileşimleri konusunda bilgilendirilmesi, ana ve ara öğünlerin atlanmaması uygun yaklaşımlardır.

Meglitinidler (glinidler) pankreas  $\beta$ -hücrelerindeki özel yerlere bağlanarak hızlı ve kısa süren erken fazda insülin salınımına neden olurlar. SU'den farklı olarak glinidler  $\beta$ -hücre membranında farklı bir noktaya reversibl bağlanır. Nateglinidin reseptör üzerindeki yarı ömrü yaklaşık 2 saniye, repaglinidin ise 3 dk'dır. Nateglinidin reseptörden ayrılma hızı da repaglinide göre 90 kat daha fazladır. Glukoza bağlı olarak insülin sekresyonunu uyarırlar. Hızlı ve kısa etkilidirler, yemeklerden hemen önce alınırlar (nateglinid etkisi repagliniden daha hızlı başlar ve daha çabuk biter). HbA1c ve açlık kan şekeri (AKŞ) düşüşü repaglinid > nateglinid'dir, tokluk kan şekeri (TKŞ) eşit oranda düşürürler. Hipoglisemi riski ve kilo artışı (repaglinid > nateglinid) SU'lerle kıyaslandığında daha azdır. Açlık kan şekeri hedefe yakın ve TKŞ yüksekliği olan bireylerde uygundur. Özellikle yaşlı hastalarda hipoglisemi riskini azaltmak amacıyla, renal veya hafif KC yetmezliği olanlar ile bazal insülin tedavisi alıp TKŞ yüksek olanlar hastalarda tercih edilebilir. Monoterapide

glisemik etkinlikleri SU'ler ile benzerdir. 15 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde meglitinidlerin (repaglinid, nateglinid) etkinliği değerlendirilmiş, plasebo, metformin veya insülin kombinasyonları ile karşılaştırılmıştır. Her iki ajanla da HbA1c'de düşüş olduğu ancak repaglinid alanlarda nateglinide göre daha iyi düşüş (%0.1-2.1'e karşılık %0.2-0.6) olduğu rapor edilmiştir (10). Meglitinidlerin tip 2 diyabetli bireylerde kardiyovasküler sonuçlar veya mortalite üzerine etkisini değerlendiren uzun dönem çalışması bulunmamaktadır. Miyokard infarktüsü olan hastalarda meglitinidlerin kötü sonuçlar ile ilişkisi de bilinmemektedir. Tip 2 DM'li olan hastaların değerlendirildiği bir kohort çalışmasında iskemik kalp hastalığı nedeni ile hospitalize edilen vakalar advers kardiyovasküler sonuçlar açısından ele alınmıştır. Bu çalışmada ortalama yaşı 76 olan 2254 gliklazid, 3289 gliburid, 740 repaglinid kullanan hasta tüm nedenlere bağlı ölüm, yeni oluşan atriyal fibrilasyon, inme, kalp yetmezliği, myokard infarktüsü gibi olumsuz sonuçlar açısından değerlendirilmiştir. Olumsuz sonuçlar 322 (%30) gliklazid, 455 (%28.1) gliburid, 81 (%23.4) repaglinid kullanan hastada tespit edilmiştir. Bu çalışmada gliklazid, gliburid, repaglinidin olumsuz KV sonuçlar açısından benzer riske sahip olduğu vurgulanmıştır (11). Nateglinid bozulmuş glukoz toleransı olan ve KVH için bir ya da daha fazla risk faktörü olan hastalarda KVH ve diyabet gelişimini önleyip önlemediği açısından değerlendirilmiş ancak etkili olmadığı bulunmuştur (12).

İnsülin salgılatıcılar ve kanser ilişkisi de son yıllarda üzerinde oldukça tartışılan bir konudur. 1996-1997 yılında SU tedavisi alan 1277 hastanın (159 tolbutamid, 977 glibenklamid, 141 gliklazid) değerlendirildiği 14 yıllık bir kohort çalışmasında takipte 556 hastanın eksitus olduğu rapor edilmiştir. Bunlarda 262 hasta KV nedenlerden, 158 hasta kanserden, 136 hasta da diğer nedenlerden kaybedilmiştir. Gliklazid ve tolbutamid kullananlarda kanser mortalitesi glibenklamid kullananlara göre daha düşük (Hazard Ratio 0.30'e karşılık 0.48) olarak

rapor edilmiştir. Çalışmamın sonucunda gliklazid ve tolbutamid kullanan hastalarda kanser mortalitesinin belirgin olarak azaldığı kanaatine varılmıştır (13). Yine başka bir çalışmada 8194 kanser vakası değerlendirilmiştir. İnsülin ve glinid kullananlarda tüm kanserlerde artmış risk [Odds Ratio (OR) 1.97'e karşılık 1.16] olduğu belirtilmiştir. 1.ve 2. jenerasyon SU ler ile de artmış risk (OR: 1.08) olduğu, 3. jenerasyon SU ler için risk (OR: 1.0) olmadığı rapor edilmiştir. İnsülin ve glinid kullanımı ile karaciğer, kolorektal, akciğer, pankreas, mide kanseri ile artmış risk varken, SU ler ile karaciğer kanseri arasında artmış risk olduğu belirtilmiştir (14).

Özetle, SU'ler beta hücre fonksiyonu olan, diyabet süresi kısa, AKŞ-TKŞ yüksek, orta yaşlı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları iyi hastalarda özellikle de metabolik hafıza açısından yeni tanı konup hızlı bir şekilde HbA1c düşüşü istenen hastalarda iyi bir tedavi seçeneğidir. Tedaviye düşük dozda başlayıp bir-iki hafta aralıklarla önerilen maksimum dozun yarısına çıkılması uygun olacaktır. Pek çok ülkede DM de ilk başlanan veya kombinasyon tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır. 50 yılın üstünde bir deneyim vardır. Ancak dikkat edilmesi gereken nokta doğru sülfonilüreyi, doğru dozda, doğru hasta için kullanmaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Thule PM, Umpierrez G. Sulfonylureas: a new look to old therapy. *Curr Diab Rep* (2014) 14(4): 473.
2. Uptodate: Sulfonylureas and meglitinides in the treatment of diabetes mellitus
3. Thule PM, Umpierrez G. Sulfonylureas: A new look at old therapy. *Curr Diab Rep* 2014; 14(4): 473.
4. Gupta P, Bala M, Gupta S, et al. Efficacy and risk

profile of anti-diabetic therapies: Conventional vs traditional drugs-A mechanistic revisit to understand their mode of action. *Pharmacol Res* 2016; 113: 636-674.

5. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013; 56: 973.
6. Tumer RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281: 2005-2012
7. Del Guerra S, Grupillo M, Masini M, et al. Gliclazide protects human islet beta cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 234-238.
8. Varvaki Rados D, Catani Pinto I, Reck Remonti L, et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med* 2016; 13: e1001992.
9. Zeller M, Danchin N, Simon D, et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4993-5002.
10. Black C, Donnelly P, McIntyre L, et al. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004654
11. Huang Y, Abdelmoneim AS, Light P, et al. Comparative cardiovascular safety of insulin secretagogues following hospitalization for ischemic heart disease among type 2 diabetes patients: a cohort study. *J Diabetes Complications* 2015; 29(2): 196-202.
12. Holman RR, Haffner SM, et al. NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1463.
13. Bo S, Castiglione A, Ghigo E, et al. Mortality outcomes of different sulfonylurea drugs: the results of a 14-year cohort study of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(1): 117-126.
14. Chang CH, Lin JW, Wu LC, et al. Oral insulin secretagogues, insulin and cancer risk in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(7): 1170-1175.

## DIYABET VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE BESLENME

Yrd. Doç. Dr. Perim F. TÜRKER  
Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü

### Diyabetik Nefropatinin Tanımı, Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Diyabetik Nefropati, idrarla anormal albumin/protein atılımı, giderek azalan renal fonksiyonlara eşlik eden hipertansiyon (H-T), glomerüler filtrasyon hızında devamlı düşme, kardiyovasküler risk katörlerinin artmasıyla karakterize son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanan klinik durumdur. Diyabetik nefropati (DN), dünyada ve ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Diyabetik nefropati tüm diyabetlilerin %20-40'ında görülmektedir. Türk Nefroloji Derneği 2015 kayıtlarına göre hemodiyalize giren SDBY olan hastaların %41'inde, sürekli, ayaktan periton diyaliz uygulanan SDBY olan hastaların ise %22.12'sinde etiyolojik neden olarak diyabet görülmektedir. Tip 2 diyabetli hastaların tanıdan yaklaşık 10 yıl sonra mikroalbuminüri prevalansı %25-40 arasındadır. Diyabetik Nefropatinin Patogenezi ve Tanısı Diyabetik nefropatinin patogenezinde genetik, metabolik etmenler (hiperglisemi, AGE birikimi, oksidatif stres), hemodinamik, hücre içi sinyal molekülleri, sitokin, büyüme faktörleri, hipergliseminin rolü bulunmakta-

dır. Diyabetik hastalarda renal tutulumun en erken yansıması mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri tanısı için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalıdır. Türk Diyabet Vakfı, 2017 tanı ve tedavi rehberinde DN tanı kriterleri üriner albumin atımı 30 mg/g kreatinin ve üzeri ise mikroalbuminüri tanısı konulur. Ayrıca, erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ile birlikte tahmini glomerular filtrasyon hızı (eGFR)'nin hesaplanması gerekir. Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi tarafından (National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative-NKF/KDOQI) kronik böbrek hastalığı şiddeti ile ilgili bir kılavuz hazırlanmıştır. Bu kılavuzda kronik böbrek hastalığı şiddeti Tablo 1'de gösterildiği gibi evrelendirilmiştir.


### Diyabeti Nefropatinin Önlenmesi ve Tedavi Seçenekleri

Diyabetik nefropatide kan glukozu, kan basıncı, kan lipidlerinin kontrolü ve tıbbi beslenme tedavisi özellikle diyet proteinin kontrolü hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadır.

**Tablo 1:** Kronik Böbrek Hastalığı Evrelendirmesi

| Evre | Tanımlama                   | GFR (mL/dak/1.73 m <sup>2</sup> ) |
|------|-----------------------------|-----------------------------------|
| 1    | Normal veya artmış GFR      | ≥90                               |
| 2    | Hafif azalmış GFR           | 60-89                             |
| 3    | Orta derecede azalmış GFR   | 30-59                             |
| 4    | Ciddi derecede azalmış GFR  | 15-29                             |
| 5    | Son Dönem Böbrek Yetmezliği | < 15 veya diyaliz                 |

**Tablo 2:** Diyabetlilerde Dislipideminin Önlenmesinde TBT Önerileri

| Komponent                    | Öneri          | Düzyey  |
|------------------------------|----------------|---|
| Major SFA                    | < %7           | A   |
| Kolesterol                   | < 200mg/gün    | E   |
| Haftada 2 kez balık tüketimi | 150-200 gr/gün | B   |
| <i>Toplam etki</i>           | <i>LDL-kol</i> | % 20-30  |

**I. Kan glukoz kontrolü**

Hastalarda açlık kan glukoz 80-130 mg/dL, postprandiyal kan glukozu < 180 mg/dL ve HbA1C değerinin < %7 olarak hedeflendiğinde hiperfiltrasyon ve renal hipertrofinin önlenmesi, mikroalbuminürinin gelişiminin geciktirilmesi, glomerüler hipertansiyonu düzeltilmesi belirtilmektedir. Bireyin kan glukoz düzeyine, fiziksel aktivite durumuna ve besin tüketimine göre; doğru insülin doz ayarlaması, doğru tıbbi beslenme tedavisi uygulanması ve vücut ağırlığı kontrolü sonucunda da hiperfiltrasyonda ve proteinüride azalma görülmektedir. Hastaların diyetle günde 20-25 gr posa alımına teşvik edilmesi ve düşük glikemik indeksli besinlerin önerilmesi diyabetik nefropatiyi geciktirdiği, kan glukozunu iyileştirdiği belirtilmektedir.

**II. Kan basıncı kontrolü**

Hipertansiyonun kontrolünde amaç, proteinüri ve glomerüler yapısal lezyonların oluşumunu önlemektir. Hedef kan basıncına ulaşmak için; günlük diyetle tuz alımı kısıtlanmalı (<4-6 gr/gün), birey kilolu veya obez ise bireye özgü vücut ağırlık kontrol

programı uygulanmalı, DASH(Dietary Approaches to Stop Hypertension )veya akdeniz diyeti uygulanmalı ve fiziksel aktivite artırılmalıdır.

**III. Kan lipidlerinin kontrolü**

Diyabetik hastalarda inflamasyon ve oksidatif stres ile glikozillenmiş son ürünlerdeki AGE artış sonucu glomerüler hasar gelişip dislipidemiye neden olmaktadır. Yani, hastalarda GFR < 50 ml/dak/1.73m<sup>2</sup> ise dislipidemi gelişmektedir. Diyabetik dislipidemide NCEP-ATP III hedefleri; primer hedef LDL <100 mg/dl ve kardiyovasküler hastalıkları olanlarda ise <70mg/dl'dir. Sekonder hedef; Non HDL-K <130mg/dl'dir. Amerikan Diyabet Birliği'ne (ADA) göre; primer hedef LDL <100 mg/dl olması, sekonder hedef ise HDL'nin erkeklerde > 40 mg/dl, kadınlarda > 50 mg/dl olmasıdır. Diyabetlilerde dislipideminin önlenmesi için tıbbi beslenme tedavisi ADA önerileri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastalarda statin ve omega 3 kullanımı ile, düzenli egzersiz ve iyi bir metabolik kontrolle böbrek fonksiyonları düzelleme, mikroalbuminüride azalma ve kan basıncında

düşme görülmektedir.

Son dönem böbrek yetmezliğinde; böbrek fonksiyonlarında azalma sonucu plazma lipit düzeyleri, lipoproteinler ve apolipoproteinlerin miktar ve kompozisyonunda önemli değişiklikler oluşur ve anormal lipit metabolizması gelişir. Bu tür hastalarda serum VLDL, serum LDL artar ve serum HDL düzeyi düşer. Total kolesterol yükselse de yükselmese de serum trigliserit düzeyleri artar ve insülin rezistansı hipertrigliseridemiye katkıda bulunur ayrıca diyaliz hastalarında Tip 4 Hiperlipidemi insidansı gelişimi yüksektir. Diyabete bağlı böbrek yetmezliğinde şiddetli inflamasyona bağlı hipoalbuminemi gelişir ve hastaların HDL-kolesterol düzeyleri düşer. Diyabete bağlı böbrek hastalığında; lipid kılavuzları ve tıbbi beslenme tedavisi üremik olmayan bireyler ile aynıdır. Enerjinin %25-30'u yağ, < %7'si SFA, < %10'u PUFA, < %20'si MUFA'dan gelmesi, günlük 20-30 gr posa(5-10 gr çözünür posa) alımının ayarlanması, sukroz alımının azaltılması ve diyetle kolesterol alımının <200mg olması gereklidir.

#### IV. Diyabetik Nefropatide Tıbbi Beslenme Tedavisi

##### Diyet Proteini ve Enerji Gerekisini

Hastalara önerilen düşük proteinli diyetlerin(<0.6 gr/kg/gün), üremik semptomları azalttığı,renal progresyonu önlediği ancak malnutrisyonda geliştirdiği çalışmalarda

belirlenmektedir. Günde <0.6 gr/kg proteinli diyetle beslenen hastalarda malnutrisyonla birlikte negatif azot dengesi , kas kütlesi azalması da görülmektedir. Bunun için; bu grup hastalarda proteinden kısıtlı diyet verilirken vücut ağırlığının değişmemesi, serum albümininin > 4 gr/dl ve serum transferin düzeyinin >200 mg/dl'nin üzerinde olması amaçlanmalıdır. Diyabete bağlı böbrek hastalığı gelişmiş bireylerde hastada mikroalbuminüri varsa diyet protein alımı <0.8-1 g/kg/gün, makroalbuminüri geliştirse 0.8 g/kg/gün önerilmektedir. Ayrıca protein kaynağının % 50 ile %75'inin yüksek biyolojik değere sahip olması gerekmektedir.

NKF kılavuzları ; KBY hastalarında tıbbi beslenme tedavisinin mutlaka yapılması gerektiğini ve diyet modifikasyonlarının ise KBY hastalarının progresyonunu önlediği belirtmektedir. KBY'nin 1-2 evrelerinde olan diyabetik nefropatili hastalarda olan protein gereksinimi 0.8 g/kg/gün, Evre 3-4 KBY hastasında ise 0.6-0.8 g/kg/gün olarak ayarlanmalıdır(B Düzey). Diyabetik hastalarda diyet enerjisinin proteinden gelen oranının >%20 olduğu diyetlerin kullanımının uzun süreli etkileri bilinmediğinden enerjinin proteinden gelen oranının < %20 olması gerektiği düşünülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda;diyet enerjisinin proteinden gelen oranının >%20 ayarlandığında böbrek işlev kaybının görüldüğü, DM ve HT olan bireylerde ise mikroalbuminüri geliştiği tespit edilmiştir.

**Tablo 3:** KBY ve renal replasman tedavisi(HD-SAPD) alan hastalarda günlük enerji ve besin ögesi gereksinimleri

| Enerji ve besin öğeleri | KBY           | HD                | SAPD              |
|-------------------------|---------------|-------------------|-------------------|
| Enerji (kkal/kg/gün)    | >35           | ≥35(>%50 HBV)     | ≥35(>%50 HBV)     |
| Protein (g/kg/gün)      | 0.6-1.0       | 1.2-1.4           | 1.2-1.5           |
| Fosfor (mg)             | 600-1000      | 800-1000          | 800-1000          |
| Potasyum (mg)           | 1500-2000     | 2000-2500         | 2000-2500         |
| Sodyum (g)              | 1.8-2.5       | 1.8-2.5           | 1.8-2.5           |
| Sıvı (ml)               | Kısıtlama yok | 1000+idrar volümü | 1000+idrar volümü |



Diyabetik nefropatinin beşinci evresi olan son dönem böbrek yetmezliğinde hemodiyalize(HD) giren hastalarda seans boyunca 8-12 gr a.a, periton diyaliz(SAPD) uygulanan hastalarda 5-15 gr protein/gün ve peritonit gelişen hastalarda ise 30 gr protein/gün kaybı olduğundan malnütrisyon gelişebilmektedir.Bu protein kayıplarından dolayı ESPEN nutrisyon rehberine göre stabil kronik böbrek yetmezliği ve renal replasman tedavisinde olan hastalarda besin gereksinimleri Tablo 3’de özetlenmiştir.

Diyalize girmeyen KBY’li hastaların enerji gereksinimi diğer sağlıklı bireylerle aynıdır. NKF/DOQI önerilerine göre; 60 yaş altında ve GFR< 25 ml/dk olan hastalarda enerji gereksinimi 35 kkal/kg/gün-ideal vücut ağırlığı; 60 yaş üzerinde olanlarda ise 30-35 kkal/kg/gün-ideal vücut ağırlığı önerilmektedir. Hasta obez ise 25-30 kkal/kg/gün; PEM varsa >35 kkal/kg/gün verilmektedir. Bu grup hastalarda protein gereksinimi prediyaliz döneminde 0.6-0.75 g/kg/gün; hemodiyalizde 1.2 g/kg/gün; periton diyalizinde 1.2-1.3-1.5 g/kg/gün (%50’si yüksek biyolojik değerlikli) olmalıdır.Amerikan Diyabet Birliği(ADA) de diyabetik nefropatisi olan hastalar için diyetle protein 0.8 g/kg/gün protein alımını önermektedir.

### **Karbonhidratlar ve Yağlar**

Kronik böbrek yetmezliğinde glikoz metabolizması ve insülin direnci bozulmaktadır. Glikoz metabolizmasını düzeltmek, nonprotein enerjii yeterince sağlamak, enerji yetersizliğini önlemek için günlük enerjinin %55-60’ı karbonhidratlardan gelecek şekilde diyetler düzenlenmelidir. Aşırı karbonhidrat tüketimi, hipertrigliseridemiye neden olabileceğinden hipertrigliseridemide insidansın azaltılması ve gerekli durumlarda glikoz toleransının iyileştirilmesi için hastaya saf karbonhidratlardan ziyade kompleks karbonhidratlar önerilmelidir. Diyabetik nefropatinin önlenmesinde ayrıca düşük glisemik indeks ve glisemik yük; kan şekeri düzeylerinde anlamlı bir düzelmeye sağlamak ve tokluk kan şekerini düşürebilmektedir. Hastalar diyetle günde 20-25 gr posa alımına

teşvik edilmelidir.

Amerikan Kalp Birliğinin doğrultusunda primer hedef yükselmiş serum LDL-kolesterol düzeyleri ise günlük enerjinin <% 30’unun yağlardan < %7’sinin doymuş yağlardan karşılanması diyet ile kolesterol alımının < 200 mg/gün olması önerilmektedir. Serum trigliserit düzeyi 1000 mg/dl’den yüksek bireylerde tüm yağ tiplerinin azaltılması gerekmektedir. Diyabetik nefropatide yağ tercihi omega 3 yağasidi içeriği yüksek olan besinlere doğru olmalıdır.

### **Potasyum**

Diyet potasyum kısıtlanmasının derecesi renal ve nonrenal kayıpların miktarına bağlıdır. Kronik böbrek yetmezliğinde serum potasyum düzeyi yükseldiğinde hastada kardiyak arrest, aritmi ve kas zayıflığı görülebilmektedir. Eğer hastalarda idrar miktarı azaldıysa veya anürik ise hiperkaleminin önüne geçebilmek için diyetdeki potasyum miktarının genellikle kısıtlanmasına ihtiyaç vardır. Bu yüzden beşinci evrede hemodiyaliz hastalarında günlük potasyum alımı 1600-2000 mg iken periton diyaliz hastalarında ise 2000-3000 mg/gün’dür. Belirgin derecede rezidüel idrar miktarı olan ve evresi 3-4 olan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ise 2000-4000 mg/gün potasyum alımı önerilmektedir. Diyabetik nefropatinin 1. ve 2. evresinde ise diyetle potasyum alımı > 4000 mg/gün olmalıdır.

### **Kalsiyum/Fosfor**

Diyabetik nefropatili hastalarda diyetle fosfor alımı 1. ve 2.evrede normal düzeydedir. Ancak kronik böbrek hastalarında 3. evre ve üzeri fosforun renal atımında yetersizliğe neden olmaktadır. Bu nedenle özellikle beşinci evre KBY hastalarında(hemodiyaliz ve periton diyaliz) günlük fosfor alımı 0.8-1.2 g/gün’dür. Fosfor alımının kısıtlanmasıyla, hemodiyaliz hastalarının diyetleri kalsiyumdan da kısıtlı hale gelmektedir. Kalsiyum dengesini sağlamak için, hemodiyaliz hastalarına kalsiyum ve D vitamini verilmektedir. Fakat diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında olduğu gibi hemodiyaliz



hastalarında kalsiyum ve D vitamini kullanımını ciddi hiperkalsemi ile sonuçlanıp renal osteodistrofiye neden olabileceğinden; bu tedavi dikkatli yapılmalıdır. Sonuçta; diyaliz hastalarında kalsiyum dengesini pozitif düzeyde tutabilmek için günde 1000-1500 mg kalsiyuma ihtiyaç vardır.

### Sodyum/ Sıvı

Kronik böbrek yetmezliğinin yaşamsal önemi olan en önemli komplikasyonları sıvı-elektrolit bozukluklarıdır. Bu nedenle tedavide temel amaç sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması ve korunması olmalıdır. Hastaların sıvı ve elektrolit gereksinimi hastaların ödem, dehidratasyon, idrar miktarına ve hastaların böbrek yetmezliğinin derecesi göz önünde tutularak ayarlanmalıdır. böbrek yetmezliğinin ilk evrelerinde sıvı ve sodyum kısıtlamasına gerek yoktur. Eğer kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği yoksa Evre 3 ve 4' de sıvı alımı tolere edebildiğince kısıtlama yapılmamalıdır. Ancak bu hastalarda fazla sıvı ve sodyum alımının hipervolemi, hipernatremi gibi sorunlara neden olabileceği unutulmamalıdır. NKF/KDOQI verilerine göre evre 1 ve 4 arasında kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyonu olan hastalara günlük sodyum alımı 2.4 gr' dan daha az olarak önerilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliğinde; hemodiyalize giren hastaların bir günde aldıkları sıvı miktarı; (24\*0.5\*vücut ağırlığı + 1 gün önceki çıkardığı idrar miktarı) formülasyonu ile ayarlanmalıdır

ve sodyum kısıtlaması idrar miktarına göre yapılmaktadır. İdrar miktarı günde 1 litreden fazla olan hastalarda yani oligürisi olanlarda 3-4 g/gün gibi hafif bir tuz kısıtlaması yeterli olmaktadır. Anürisi olan hemodiyaliz hastaları ise 1-1.5-2 g/gün civarında tuz ve en fazla 1 litre sıvı alabilmektedirler.

### KAYNAKLAR

1. Levey, AS, Eckardt KU. Definition and classification of chronic kidney disease. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2005;67:2089-2100.
2. National Kidney Foundation- K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2)(suppl 1):S1-S266.
3. Kopple JD. K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition for chronic dialysis patients. *AJKD*, 2001;37(1):S66-S70.
4. Eknoyan G, Levin N, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *AJKD*, 2000;35(6) (Suppl 2) :S17-S104.
5. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, Toigo G, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: adult renal failure. *Clinical Nutrition*, 2006;25:295-310.
6. Atalay n, Kızıltan G. Diyabetik Nefropatide Tıbbi Beslenme Tedavisi. *Beslenme Dergisi*, 2014;42(2):160-167.
7. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(suppl2):1-180.
8. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diab Care* 2008;29(suppl1):4-42.
9. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):45-87.
10. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, Türkiye Diyabet Vakfı, 2017.



## GERÇEK ZAMANLI (REAL TIME) GLUKOZ MONİTÖRİZASYON SİSTEMLERİ VE İŞLEYİŞ MEKANİZMASI

Uzm. Dr. Ramazan ÇAKMAK

Çoklu insülin tedavisi kullanan diyabetik hastaların çoğu hedef HbA1c değerine ulaşamıyor çünkü parmaktan kan şekeri ölçümleri ağrı, acı, korku, rahatsızlık veya yaşam tarzı nedeniyle genelde önerilenden daha az yapılmaktadır. Bu nedenle hiperglisemi ve hipoglisemilerin %75'inden fazlası tespit edilememektedir. dolayısıyla glisemik kontrolü geliştirmek, komplikasyon oranını ve maliyetlerini azaltmak için bireysel çözüme ihtiyaç bulunmaktadır. (1, 2)

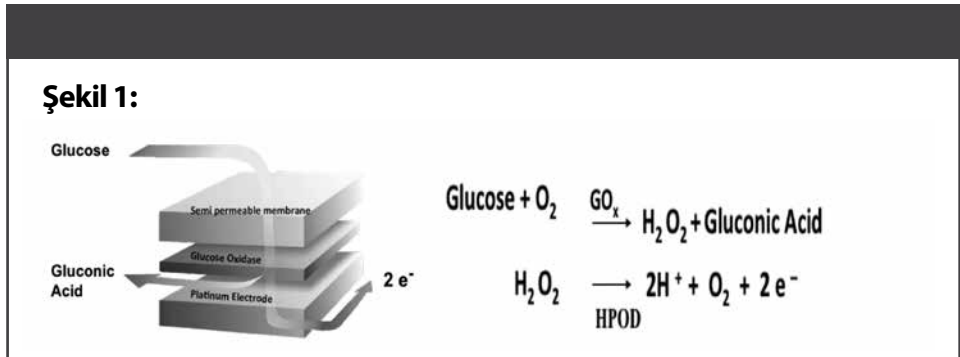
Bu sorunu azaltmak amacı ile 2005 yılında gerçek zamanlı sürekli glukoz ölçüm sistemleri (RT-CGMS) devreye girmiştir. CGMS'in glukoz algılama yöntemine ve özelliklerine bakacak olursak; (Şekil 1)

- Subkutan dokuya yerleştirilerek interstisyel sıvıdan belirli aralıklarla glukoz ölçümüne yarayan sensör kullanılır.
- Sensör 2 adet yarı geçirgen membrandan oluşur. Bu membran glukoz oksidaz enzimi içermektedir.
- Glukoz ve oksijen, yarı geçirgen membranı geçip glukoz oksidaz enzimi ile reaksiyona girdiğinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (hidrojen peroksit) ile glukonik asit açığa çıkar.
- Hidrojen peroksit; hidrojen peroksidad tarafından yıkılır ve iki adet H<sup>+</sup> (hidro-

jen) iyonu açığa çıkar.

- Hidrojen iyonları CGM için gerekli olan elektronik sinyali meydana getirir ve cihazın kaydedici parçası tarafından sinyal kaydedilir.
- Hidrojen iyon sinyali ile glukoz düzeyi orantılıdır. Bu sayede interstisyel sıvıdaki glukoz düzeyi tespit edilebilir. (3)
- İnterstisyel glukozu elektrokimyasal olarak her 10 saniyede ölçer.
- Günde 2-4 kez glukometre ile kalibrasyon gerektirir çünkü sensör glukozu kan glukozundan farklıdır.
- Ölçümleri güvenilirdir.
- Alarm sistemleri gelişmiştir
- İnterstisyel glukozu elektrokimyasal olarak her 20 sn. de bir ölçer. Her 5 dakikada bir ortalamayı kaydeder (günde 288 ölçüm).
- Hasta aynı sensörü normal günlük aktivitelerini yaparak 6 güne kadar kullanabilir.
- Bilgiler hastanın şeker profilini analiz etmek amacıyla anlaşılması kolay çizelge, grafik ve tabloya özel program tarafından düzenlenir.

Profesyonel CGMS teknolojileri kolay kullanımı nedeni ile sağlık çalışanları tarafından



belli aralıklarla kullanım amaçlı olup, retrospektif analiz ile kör ölçümler sağlar. Ancak kişisel CGMS'ler hastalar tarafından sürekli kullanım amacı ile gerçek zamanlı verileri verdiği için kapsamlı hasta eğitimlerinde kullanılır.

Günümüzde kullanılan CGMS yöntemleri dışında gelişmekte olan bazı yöntemler de bulunmaktadır, ancak henüz kullanıma girmemiştir (Implanted Fluorescent yöntemi, Glucose/Galactose Binding Protein üzerinden işleyen yöntemler, Cell based glucose sensing modeli).

Yakın kan şekeri kontrolü gereken özellikli hasta gruplarında CGMS ile takibin kan şekeri üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Özellikle hipoglisemiye karşı duyarsızlığı olanlarda, kan glukozunda büyük oynamalar olanlarda, gebelerde veya gebelik planlayanlarda, aktif spor yapanlarda, bazı mesleklerde (örneğin; vardiyalı çalışanlar, doktorlar, polisler, makinistler .vs), otonom nöropatisi olanlarda, miyokard enfarktüsü veya koroner arter by-pass greft operasyonu geçirenlerde, kronik

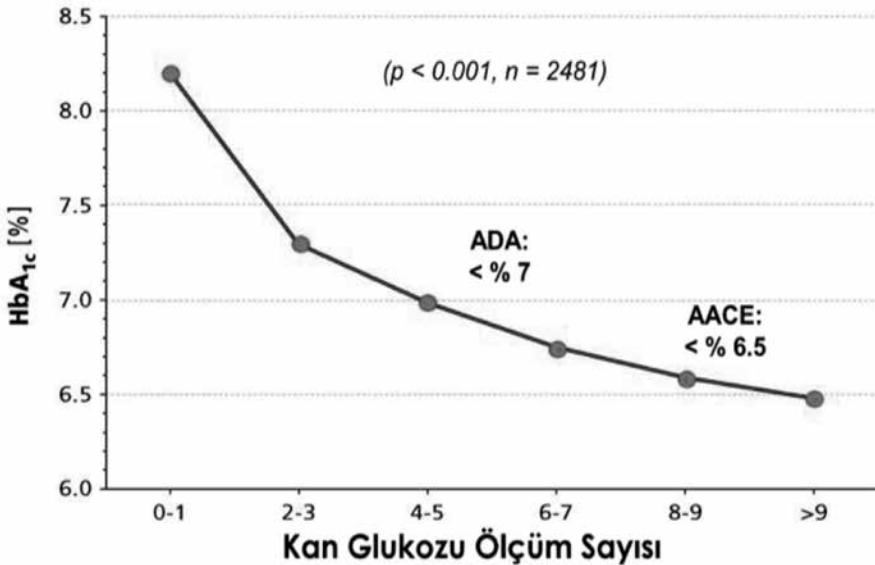
böbrek yetmezliği olanlarda optimal glisemik kontrolü sağlamak ve hastalık progresyonunu yavaşlatmak için tercih edilebilir.

Tip 1 DM'de  $\geq 3$ /gün kan şekeri ölçümünün, daha iyi kan şekeri kontrolü sağladığı ilk defa Karter ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gösterilmiştir (4). CGMS, tip 2 DM hastalarında da kan şekeri seviyesinin düzenlenmesine katkı sağlayarak, glisemik varyabiliteyi azaltır (5).

Liebl ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı 2481 insülin pompa tedavisi kullanan diyabetik hastada, kan glukozu ölçüm sayısı arttıkça HbA1c seviyesinin düştüğü görülmüştür (6) (Şekil 2).

Konu ile ilgili ilk randomize kontrollü çalışma 2006 yılında yapılmış olup 3. ayın sonunda RT-CGM grubunda evde kendi kendine kan şekeri takibi yapan gruba (SMBG) kıyasla %50'ye karşılık %37 hastada  $\geq 1$  ve %26'ya karşılık %9 hastada  $\geq 2$  HbA1c düşüşü saptanmıştır. İki grup arasında günlük total insülin dozunda fark saptanmazken, şiddetli hipoglisemi sıklığı her iki grupta da

Şekil 2



benzer saptanmıştır (7).

892 tip 1 DM hastasının izlendiği 6 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde, 13-26 haftalık izlemde 449 RT-CGM ve 443 SMBG koluna randomize edilmiş. Aynı hafta içinde CGM kullanımında her bir günlük artış, SMBG ile karşılaştırıldığında CGM etkisini %0.15 artırmıştır. HbA1c düzeyi (-%0.3) ve hipoglisemi görülme sıklığı %23 (AUC: -0.276) RT-CGM grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (8).

2014 yılında Viktorija ve arkadaşları 38 Tip 1 DM hastasını, DEXCOM G4 veya ENLİTE MEDTRONIC sensörleriyle CGMS takibine almış. Hastaların hem kan şekeriindeki ortalama mutlak fark DEXCOM kullanan grupta belirgin olarak daha az saptanmış (%13.9 - %17.8) hem de hipoglisemik kalınan aralık DEXCOM kullanan grupta daha az olmuştur (%20 - %34.7) (9).

Hastalara kılavuz olması ve motivasyonlarını artırması yönünden de CGMS kullanımının ek desteğinin olabileceği Glowinska ve arkadaşlarının yaptığı; yaş ortalaması 14.6, ortalama diyabet süresi 7.4 yıl ve başlangıç ortalama HbA1c düzeyi %9.3 olan 40 kötü kontrollü tip 1 DM hastasının sonuçlarıyla da kanıtlanmıştır. Bu hastaların 1 aylık CGM kullanımı sonrasında HbA1c düzeyi 3. ayın sonunda %9.3'ten %8 seviyesine gerilemiş (P<0.001). Başlangıç HbA1c >%10 olan grup, %11.2'ten %10.9'a düşmüştür ancak istatistiksel anlamlı değil (P=0.06) (10).

Gebe hastalar için de eğitimin bir parçası olabileceği Alfadhli ve arkadaşlarının yaptığı 130 Gestasyonel diyabeti olan vakada gösterilmiştir. Hastaların 62'si SMBG ve 68'i RT-CGMS grubuna randomize edilmiş. HbA1c seviyesi, ortalama açlık ve tokluk kan şekeri düzeyleri, gebelik bitiminde her iki grupta da benzer saptanmış. Hiper ve hipoglisemik epizod sıklığı RT-CGMS grubunda azalmış ancak istatistiksel anlam ifade etmemiş. Glisemik varyabilitede RT-CGMS grubunda anlamlı azalma sağlanmış (p: 0.016). RT-CGMS uygulaması, GDM'li hastalarda eğitim açısından faydalı olmasına rağmen, glisemik kontrol ve gebelik sonuçları üzerine anlamlı etkisi saptanamamış (11).

Çoğu hastada CGM takibine SMBG eklenmesi kan şekeri regülasyonunu olumlu etkilemektedir. Ancak Aleppo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 18 yaşın üzerinde 1 yıldan uzun zamandır tip 1 DM tanısı olan, insülin pompa tedavisinde altındaki HbA1c düzeyi  $\leq$  %9 olan hastalar alınmıştır. Hastalar 2:1 şekilde CGM (n = 149) veya CGM+SMBG (n = 77) grubuna randomize edilmiştir. Hedef aralıkta kalınan süre ve ciddi hipoglisemik olay sayıları benzer saptanmıştır. Hipoglisemi riski düşük iyi kontrollü tip 1 DM hastalarında SMBG olmaksızın CGM kullanımı güvenilir ve etkin bulunmuştur (12).

Endocrine Society başta olmak üzere endokrin dernekleri de klinik pratik kılavuzlarında RT-CGM cihazlarını HbA1c düzeyleri hedefe ulaşmamış tüm tip 1 DM hastalarına tavsiye etmektedir. Yetişkin tip 2 DM hastalarında ise HbA1c seviyesi >%7 olan ve kullanılabileceği becerisi olan gruba kısa süreli veya aralıklı RT-CGM'i önermektedir.

Sonuç olarak, kabul edilebilir HbA1c değerleri ile bile hastalar glisemik değişkenlik yaşayabilir. Kan şekeri değerleri normal dağılmaz, bu yüzden parametrik istatistik değerleri bunları açıklamak için iyi yöntem olmayabilir. Klinik olarak parametrik istatistikleri kullanmak uç değerlere uygun olmayan ağırlık verilmesine ve kişinin daha sıklıkla yaşadığı "genel deneyimin" gözden kaçırılmasına sebep olabilir.

Gerçek zamanlı sürekli glukoz ölçüm sistemi glisemik kontrolü geliştirir ve hipoglisemi korkusunu azaltır. Hiperglisemi ve hipoglisemi uyarıları gerekli olduğu zaman hastanın müdahale etmesine yardımcı olur. HbA1c ve partaktan ölçümler ile kaçırılmış olabilecek glisemik değişkenliklerin tümünü ortaya çıkararak resmin bütününe görmemizi sağlar. İlaçlar ve aktiviteler glikoz değerlerini nasıl etkiliyor incelememizi sağlar. Etkin tedavi dozları ayarlamak için olanak sağlar.

## KAYNAKLAR

1. Christie, D. et al., 2014. Health Technology Assessment, 18(20), 1-202.
2. Hansen, M. V. et al., 2009. Diabetes Research and Clinical Practice, 85(2), 183-88.
3. Mastrototaro, JJ: The MiniMed Continuous Glu-

4. Karter AJ, et al. Am J Med 2001; 111:1-9
5. Robert Vigersky and Maneesh Shrivastav Journal of diabetes and its complications 2016
6. Liebl A, Krinelke L; Diabetologia polska 2003; 10(1):179-185
7. Diabetes care, volume 29, number 12, december 2006
8. JC Pickup, SC Freeman and AJ Sutton Review published 2011
9. Diabetes technology and therapeutics, volume 16 number 11, 2014
10. Advances in medical sciences; vol 58 (2).2013. pp344-352. medical university of bialystok, Poland
11. Diabetology and metabolic syndrome; Alfadhli et al. (2016) 8:48
12. Diabetes Care; 2017 April (40).4:538-545 doi:10.2337/dc16-2482

## ENDOSKOPIK DUODENAL MUKOZAL “RESURFACING” VE ENDOSKOPIK BARIATRİK TEDAVİLER

Doç. Dr. Ramazan GEN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD.

Obezite prevalansı tüm dünyada artmaktadır. Obeziteye eşlik eden hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, koroner arter hastalığı, inme, uyku apnesi, osteoartrit, safra kesesi hastalığı ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi komorbid durumların prevalansıda artmaktadır (1).

Obezite tedavisinde güncel yaklaşım; yaşam şekli değişikliği, farmakoterapi ve bariyatrik cerrahileri içermektedir (1). İntesif yaşam şekli değişikliği sadece hafif kilo kaybına yol açmaktadır. Mevcut anti-obezite ilaçları ise yaşam şekli değişikliğine göre %3-9 arasında kilo kaybına yol açmaktadır ancak istenmeyen yan etkiler görülmektedir. Bu nedenle kilo kaybı için günümüzde en etkin tedavi bariyatrik cerrahidir. Mevcut bariyatrik cerrahiler; laporoskopik ve açık Roux-en-Y gastrik baypas, sleeve gastrektomi, ayarlanabilir gastrik band, vertikal gastroplasti, duodenal switch ve bilio-pankretik diversiyon gibi yöntemleri içermektedir. Bariyatrik cerrahiler kilo kaybında en etkili tedavi olmasına rağmen obez hastaların %1’inden azı bu tedaviye ulaşabilmektedir. Bunun sebebi yüksek maliyet, hastanın isteği, her merkezde yapılamaması ve cerrahi ile birlikte olan mortalite ve morbiditeler sayılabilir (1).

Bu nedenle obezite ve diyabet tedavisinde daha az invazif olan endoskopik bariyatrik cerrahiler geliştirilmektedir.

Endoskopik bariyatrik tedavileri etkinliğine göre anti-diyabetik ve anti-obezite tedavileri olarak iki gruba ayırabiliriz (2).

1. Anti-diyabetik etkinliği yüksek endoskopik bariyatrik cerrahiler
  - a. Duodenal mukozal ablasyon
  - b. İnsülyonsuz manyetik mıknatıslar-

- la yapılan kompresyon anastomozu
2. Anti-obezite etkinliği yüksek endoskopik bariyatrik cerrahiler
  - a. İntragastik balon yöntemleri,
  - b. Peristaltizm ile pilora girip çıkan alet,
  - c. Çift lümenli endoskop kullanılarak mideye tam kat dikiş yapılarak sleeve gastrektomiye taklit eden yöntem,
  - d. Aspire Assist sistemle mide içeriğinin aspire edilmesi,

### Endoskopik Duodenal Mukozal Ablasyon

Glukozun enterositlerde transportu SGLT-1 aracılığı ile olmaktadır. SGLT-1 duodenumda en fazla eksprese edilir, jejenuma doğru ekspresyonu azalır. Endoluminal glukoz konsantrasyonunun artması SGLT-1 ekspresyonunu artırır. Glukozun SGLT-1 tarafından alınması L- hücrelerinde GLP-1, K-hücrelerinde GIP sekresyonunu artırır.

Diyabetli ve obez hastaların duodenumund; anormal mukozal hipertrofi, entero-endokrin hücrelerde hiperplazi, üst gastrointestinal sistemin entero-endokrin hücrelerinde ve enterosit sayısında artma olduğu gösterilmiştir (3,4). Tip 2 diyabetik hastaların duodenum mukozasında K ve L/K hücre sayısında artma olduğu gösterilmiştir (5).

Duodenum bypass edilerek yiyecekler direkt jejunuma verildiğinde insülin sensitivitesinde %50 artış olduğu ve duodenumdan insülin direncine yol açan bir sinyalin insanlarda da olduğu gösterilmiştir (6). Bu çalışmalar sonucunda; duodenumun metabolik regülasyonda anahtar sinyal mer-



kezlerden biri olduğu, duodenumun yağ ve şeker gibi sağlıklı yiyeceklere aşırı maruziyeti sonucunda mukozal yüzeyinde morfolojik ve fonksiyonel bozukluklar geliştiği, duodenum mukozasında oluşan bu değişiklikler sonucunda insülin direnci ve buna bağlı metabolik bozukluklar geliştiği gösterilmiştir. Bu değişiklikler duodenum mukozasını diyabet tedavisinde hedef haline getirmiştir.

Duodenal mukozal resurfacing; duodenal mukozanın hidrotermal ablyasyon ile hasarlandırılıp daha sonra mukozal iyileşmeyi içeren minimal invazif üst gastrointestinal sistemin endoskopik bir yöntemidir (6). Duodenal mukozal ablyasyon; gastrointestinal bypass cerrahinin bazı etkilerini ortaya çıkaran bir yöntemdir. Duodenal mukozal yüzeyini değiştirerek tip 2 diyabet tedavisinde yeni bir yöntem olarak geliştirilmektedir (6).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada HbA1c düzeyi ortalama %9,5 ve VKİ 31 kg/m<sup>2</sup> olan 39 tip 2 diyabet hastasına duodenal mukozal ablyasyon uygulanmıştır (6). Tedaviden üç ve altı ay sonra duodenal mukozal ablyasyonun metabolik etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada hastalar uzun segment (9,3 cm) ve kısa segment (3,4 cm) ablyasyon uygulanan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Uzun segment ablyasyon uygulanan hastalarda üç ay sonra HbA1c'de düşüş %2,5, ilacı azaltılanlarda altıncı ayda HbA1c'de düşüş %1,4 iken ilaçları aynı şekilde devam edilenlerde HbA1c'de düşüş %1,8 olmuştur. Hastalar üçüncü ayın sonunda ortalama 3,9 kg altıncı ayın sonunda ise ortalama 2,5 kg vermişler. Kısa segment ablyasyon uygulanan hastalarda ise üç ayın sonunda HbA1c'de düşüş %1,2, ilacı azaltılanlarda ise altıncı ayda HbA1c'de düşüş %0,7 olmuştur. Kısa segment ablyasyon uygulanan hastaların 3'ünde ilaçlar arttırılmış, 3'ünde aynı şekilde devam edilmiş, 5'inde ise ilaçlar azaltılmıştır. Bu çalışma da komplikasyon olarak; %20 oranında hafif karın ağrısı ve 3 hastada duodenal stenoz gelişmiştir. Bu işlem sonucunda komplikasyon olarak ka-

nama, perforasyon, enfeksiyon, pankreatit, malabsorbsiyon ve hipoglisemi gözlenmemiştir. Hastaların hepsinde duodenal mukozada tamamen iyileşme olmuştur. Tip 2 diyabet tedavisinde yeni bir yöntem olarak kullanılabilmesi için uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Manyetik Mıknatıslar ile Yapılan**

### **İnsizyonsuz Kompresyon Anastomozu**

Endoskopi ile kendi kendine monte olabilen mıknatıslarla insizyonsuz intestinal bypass oluşturulmasıdır. Bu yöntemle oluşturulan anastomoz doku iskemisi sonucunda yavaş oluşur. Anastomoz oluştuktan sonra inflamasyon içermediğinden anastomozun devamlılığı için stent kullanım ihtiyacı yoktur. İşlem lümen içinde yapıldığından adezyon oluşmuyor. Bu işlemde amaç proksimal jejunum ile distal ileum arasında iki lümenli anastomoz oluşturmaktır. Bu anastomozun amacı parsiyel sindirilmiş besinlerin hızlıca distal ileuma iletilmesidir.

Bu yöntem kullanılarak VKİ ortalama 41kg/m<sup>2</sup> olan 3'ü diyabetik olmayan, 3'ü pre-diyabetik ve 4'ü diyabetik olan 10 obez hastanın hepsine komplikasyon gelişmeden bu yöntem kullanılarak anastomoz açılmıştır (7). Bu anastomoz sonucunda pre-diyabetiklerin hepsinin HbA1c düzeyleri normale gelmiştir. Diyabetik hastalarda ise anastomozun altıncı ayında HbA1C'leri ortalama %7,8'den %6'ya ve açlık kan şekeri ise 177 mg/dl'den 111 mg/dl'e düşmüştür. Bu işlemle hastalarda toplam %10,6 (12,9) kilo kaybı olmuştur.

### **Endoskopik Sleeve Gastroplasti**

Transoral olarak yeni geliştirilen endoskopik stapler ve sütür aletleri kullanılarak mide volümünün küçültülmesi işlemidir. Bu işlem için geliştirilen yöntem ve aletlerden bazıları; Apollo OverStitch (Apollo Endosurgery, Austin, TX), EndoCinch (Davol, Murray Hill, New Jersey), TransOral GASTROPLASTY aleti (TOGA; Satiety Inc, Palo Alto) ve ACE stapler (Boston Scientific Corporation, Natick, MA) olarak

sayılabilir (8).

Endoskopik Sleeve Gastroplasti ile tedavi edilen 242 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada;6 ayda ortalama %16,8, 12 ayda ortalama %18,2, 18 ayda ortalama %19,8 total kilo kaybı elde edilmiştir (9). Bu çalışma da endoskopik Sleeve gastropplastinin komplikasyon oranı %2 olarak tespit edilmiş. Komplikasyon olarak perigastrik inflamasyon, dalak laserasyonu ve pulmoner emboli gelişmiştir.

Endoskopik Sleeve Gastroplasti ile tedavi edilen 126 hastayı içeren başka çok merkezli bir çalışmada; 12 ay sonra VKİ ortalama 36,3'den 29,8'e düştüğü gösterilmiştir (10). Bu çalışma sonucunda ciddi bir komplikasyon gelişmemiştir.

### İntragastrik Balonlar

Birçoğu sliksondan üretilen, endoskopik yöntemle takılıp çıkarılabilen ve mide de volüm kaplayarak tokluk hissine yol açan aletlerdir. Orbera,ReShape Duo, Spatz

ayarlanabilen balon sistemi ve Obalon gastrik balon sitemi gibi geliştirilen balon sistemleri mevcuttur (11).

Orbera balon sistemi kullanılan 3608 hastayı içeren 15 çalışmanın meta-analizinde 6 ay sonunda hastaların ortalama kilo kaybı 14,7 kg ve vücut kitle indekslerinde azalma ortalama 5,7 kg/m<sup>2</sup> olmuştur. Bu çalışmada erken çıkarılmayı gerektiren hasta oranı %4,2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada Orbera balon sisteminin komplikasyonları; bulantı, kusma, % 0,8 barsak obstruksiyonu ve %0,1 gastrik perfarosyon gözlenmiştir.

Orbera balon sisteminin uzun dönem etkisini içeren başka bir çalışmada vücut kitle indeksleri ortalama 43,7 kg/m<sup>2</sup> olan 500 hastada verdikleri kilonun %20'nin üzerinde korunması; 1. yıl sonunda hastaların %53,7'inde, 2. yıl sonunda % 27'inde, 5. yıl sonunda %23'ünde gözlenmiştir(13). İntragastrik balon sisteminin metabolik sendrom ve komponentleri üzerine olum-

**Tablo 1**

|  | Metabolik Sendrom (%) | Tip 2 DM | Hiper-Trigliseride mi | Hiper-Kolesterole mi | Hipertansiyon | HbA1c |
|--|-----------------------|----------|-----------------------|----------------------|---------------|-------|
| Başlangıç                                      | 34,8                  | 32,6     | 37,7                  | 33,4                 | 44,9          | 7,5   |
| Balon takıldıktan 6 ay sonra)-Çıkarılma zamanı | 14,5                  | 20,9     | 14,5                  | 16,7                 | 30,4          | 5,7   |
| Balon çıkarıldıktan 12 ay sonra                | 11,6                  | 21,3     | 17,4                  | 18,9                 | 34,8          | 5,5   |

(Referans 14'ten adapte edilmiştir)

lu etkisi balon çıkarıldıktan sonra da devam ettiği gözlenmiştir (14). Vücut kitle indeksleri 36,2 kg/m<sup>2</sup> olan 143 obez hastayı içeren çalışmanın verileri tablo 1'de verilmiştir.

Gastrik balon sisteminin kontrendikasyonları; orafarinks ve özefagus obstruksiyonu, daha önce mide cerrahisi, mide de kitle, 4 cm'den büyük hiatal herni, özefagus ve mide varisi, akalazya, üst gastrointestinal yolda konjenital atrezi olan hastalarda uygulanamaz.

### Gastrik Aspirasyon

Gastrostomi tüpünün tam tersi şeklinde çalışan ve yemekten 15-20 dakika sonra kateterle mideye sıvı verilip yiyeceklerin geri çekilmesi şeklinde çalışan bir sistemdir. Bu yöntemle yemekle alınan kalorinin %30'u geri alıyor (15).

Gastrik aspirasyon sisteminin kullanıldığı 111 hastayı içeren PATHWAY çalışmasında; 26. haftada kilo kaybı yaklaşık % 9,6, 52. haftada ise kilo kaybı yaklaşık %12,1 olmuştur (16).

Gastrik aspirasyon sisteminin kontrendikasyonları; daha önce gastrik cerrahi, özefagus striktürü, ağır gastroparezi, gastrik çıkış obstruksiyonu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ülser, kanama, gece yemek yeme alışkanlığı, anemi, trombositopeni ve gebeliği olanlarda uygulanamaz.

### KAYNAKLAR

1. ASGE BARIATRIC ENDOSCOPY TASK FORCE AND ASGE TECHNOLOGY COMMITTEE. Endoscopic bariatric therapies. *Gastrointestinal Endoscopy* 2015;81:1073-1086.
2. Salgado S, Ryou M. Novel endoscopic bariatric therapies: A glimpse in the future. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2017; Article in press.
3. Theodorakis MJ, Carlson O, Michopoulos S, et al. Human duodenal enteroendocrine cells: source of both incretin peptides, GLP-1 and Gl. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290(3):E550-9.
4. Verdam FJ, Greve JWM, Roosta S, et al. Small

intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):E379-83.

5. Salinari S, Carr RD, Guidone C, et al. Nutrient infusion bypassing duodenum jejunum improves insulin sensitivity in glucose-tolerant and diabetic obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305(1):E59-66.
6. Rajagopalan H, Cherrington HD, Thompson CC, Kaplan LM, Rubino F. Endoscopic Duodenal Mucosal Resurfacing for the Treatment of Type 2 Diabetes: 6-Month Interim Analysis From the First-in-Human Proof-of-Concept Study. *Diabetes Care* 2016;39:2254-2261
7. Machytka E, Buzga M, Ryou M, et al. Endoscopic dual-path enteral anastomosis using self-assembling magnets: first-in-human clinical feasibility. *Gastroenterology* 2016;150(4):S232.
8. Kumar N. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2017; 27: 257-265.
9. Lopez-Nava G, Sharaiha RZ, Neto MG, et al. Endoscopic sleeve gastropasty for obesity: a multicenter study of 242 patients with 18 months follow-up. *Gastroenterology* 2016;10(4):S26.
10. Kumar N, Lopez-Nava G, Sahdala HN, et al. Endoscopic sleeve gastropasty: multicenter weight loss results. *Gastroenterology* 2015;148(4):S179.
11. Papademetrio M and Popov V. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2017;27:245-256
12. Imaz I, Martinez-Cervell C, Garcia-Alvarez EE, et al. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity, A meta analysis. *Obes Surg* 2008;18:841-6.
13. Kotzampassi K, Grosomanidis V, Papakostas P, Penna S, Eleftheriadis E. 500 intragastric balloons: what happens 5 years thereafter? *Obes Surg* 2012;22:896-903.
14. Jakicic JM, Winters C, Lang W, Wing RR. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in overweight women: a randomized trial. *JAMA* 1999;282(16):1554-60.
15. Sullivan S. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2017;27:277-288.
16. Thompson CC, Dayyeh BKA, Kushner R, et al. 381 The AspireAssist is an effective tool in the treatment of class II and class III obesity: results of a one-year clinical trial. *Gastroenterology* 2016;150:S86.

## TRANSPLANTASYON HASTALARINDA DİAYABET YÖNETİMİ

Prof. Dr. Ramazan SARI  
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Antalya.

Transplantasyon sonrası dönemde hastaların önemli bir kısmında diyabet gelişmektedir. Transplant Sonrası Diyabet artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Transplant yapılan hastalarda başlıca ölüm nedenlerinden olan kardiyovasküler hastalık ve enfeksiyon riski yüksektir.

Transplant Sonrası Diyabet tanımlaması 2003 yılındaki uluslararası uzlaşma klavuzu ile ilk kez tanımlanmış olup 2014 yılında güncellenmiştir. Transplant Sonrası Diyabet tanısında standart diyabet tanı kriterlerinin kullanılması önerilmektedir:

1. Açlık plazma glikoz düzeyi  $\geq 126$  mg/dl,
2. Diyabet ile ilişkili semptomları olan hastalarda rastgele ölçülen plazma glikoz düzeyi  $\geq 200$  mg/dl,
3. OGTT yapılan hastalarda 2. Saat plazma glikoz düzeyi  $\geq 200$  mg/dl (sensitif bir test ancak pratik değil ve pahalı)
4. HbA1c düzeyi  $\geq 6.5$  (İlk 3 ay için yalnızca negatif olabileceği için önerilmez).

Transplant Sonrası Diyabet sıklığı kullanılan tanı kriterleri, transplantasyon sonrasında geçen zaman, kullanılan immünsupresif ilaçlara bağlı olarak %7-46 arasında bildirilmektedir.

### Transplant Sonrası Diyabet için risk faktörleri:

- a. Geleneksel risk faktörleri: Yaşın  $\geq 40$  olması, vücut kütle indeksinin  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olması, ailede diyabet öyküsünün olması.
- b. Transplantasyona özgü risk faktörleri: kullanılan immünsupresif ilaçlar (glukokortikoidler, calsinörin inhibi-

törleri, sirolimus)

- c. Enfeksiyonlar: Hepatit C virüs enfeksiyonu, Citomegalovirüs enfeksiyonu
- d. Bozulmuş glikoz toleransı ve peroperatif hiperglisemi
- e. HLA uyumu ve donör özellikleri: HLA doku uyumsuzluğu varlığı, DR uyumsuzluğu, HLA-B27 fenotip olanlarda risk artışı raporlanmıştır. Erkek ve kadavra donör kullanımı ile risk artmaktadır.
- f. Hipomagnezemi
- g. Alta yatan hastalık: Polikistik böbrek hastalığında risk artışı bildirilmektedir.

Transplant Sonrası Diyabet hasta sağ kalımını olumsuz etkilemektedir. Transplant Sonrası Diyabet artmış kardiyovasküler mortaliteyi artırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar sebepli ölüm riski 1.5-3 kat artmıştır.

Transplant Sonrası Diyabet organ sağ kalımını da olumsuz etkilemektedir. Ayrıca üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni, citomegalovirüs enfeksiyon riskini de artırmaktadır.

Transplant Sonrası Diyabet tedavisinde iyi metabolik kontrol hem diyabet ile ilişkili akut ve kronik komplikasyonlar hem de rejeksiyon riskinde iyileşme sağlayabilmektedir. Transplant hastalarının bu açıdan takibi transplant öncesi değerlendirme, transplant sonrası dönemde düzenli izlemi, immünsüpresif ilaç seçimini ve glikoz düşürücü ilaç tedavisini kapsamaktadır. Ayrıca hipertansiyon ve dislipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de uygun şekilde takip ve tedavisi planlanmalıdır. Kardiyovasküler riskin azaltılması için aspirin kullanılabilir.

Tranplant öncesinde Transplant Sonrası Diyabet için risk faktörleri ve gestesyonel diyabet öyküsü açısından değerlendirilmelidir. Tüm hastalar bu dönemde açlık kan glikozu ile taramalıdır. Hastalara korunma için beslenme ve yaşam tarzı değişimi önerilmelidir.

Transplant Sonrası dönemde ise ilk dört haftada haftalık açlık plazma glikoz düzeyi ile Transplant Sonrası Diyabet açısından taramalıdır. Sonraki taramalar 3., 6. ve 12. ayda açlık plazma glikozu ile taramaya devam edilmelidir.

Renal Transplant Sonrası Diyabet tedavisinde basamaklı tedavi yaklaşımı benimsenmeli öncelikle nonfarmakolojik tedavi önerileri, diyet, egzersiz, kilo kontrolü ve yaşam değişiklikleri planlanmalıdır. HbA1c düzeyi  $>7\%$  olmadıkça medikal tedavi önerilmez. Tedavi gereken hastalarda oral monoterapi, oral kombinasyon tedavileri ve gerekirse insülin tedavileri düşünülmelidir. Transplant Sonrası Diyabet tedavisi ile artmış rejeksiyon riski azaltılabilir.

Renal Transplant Sonrası Diyabet gelişen hastalarda immünsüpresyon amacıyla kullanılan ilaçların gözden geçirilmesi gerekebilir. Bu anlamda glukokortikoid dozunun mümkün olan en kısa sürede azaltılması planlanmalıdır. Diyabet riskini artırmasına rağmen rejeksiyon riskinin artması edişesi nedeniyle glukokortikoidlerin tamamen kesilmesi önerilmez. Takrolimus mümkün olan en düşük dozda verilmelidir. Takrolimus kullanan hastaların siklosporin veya sirolimus tedavilerine geçirilmesi önerilmemektedir. Takrolimus tedavisi alan ve metabolik kontrolün zor olduğu hastalarda siklosporin tedavisine geçilebilir.

Renal Transplant Sonrası Diyabet tedavisi için oral antidiyabetik tedavi seçimi etkinlik, yan etki ve maliyet dikkate alınarak yapılmalıdır. Yeni oral ilaçların glukokortikoid ve immünsüpressif ilaçlara bağlı olarak gelişen diyabette kullanımlarıyla ilgili deneyim azdır. Glukokortikoid ile ilişkili diyabet hafif düzeyde açlık kan glukoz

yüksekliği, ama önemli derecede tokluk kan şekeri yüksekliği ve insülin sentivite azalması ile karakterizedir.

Renal Transplant Sonrası Diyabet gelişen hastalarda diyabet tedavisine geniş deneyim ve ucuz oldukları için oral sülfonilürelere ile başlanabilir. Hafif orta derecede renal yetmezlik olan hastalarda sülfonilüre kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda glyburidin renal atılımının azalması nedeniyle birikebileceği ve hipoglisemi riskini artırabileceğinden dolayı glipizid ve glimepirid tedavileri seçilmelidir.

Sülfonilüre kullanılmayan hastalarda meglitinid grubundan repaglinid veya nateglinid iyi bir alternatif olabilir. Meglitinidler renal ya da karaciğer yetersizliğinde kontraendike olmamaları ve önemli ilaç etkileşimlerine sahip olmamaları nedeniyle avantajlı olmalarına karşın pahalı ilaçlardır.

Sülfonilüre ve meglitinid kullanılmayan hastalarda çok fazla veri olmamasına rağmen bazı otörler inkretin etkili ilaçlar ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri kullanılabileceğini belirtmektedir.

Thiazolidinedionlar bu hastalarda kemik kaybı, ödem riski, hepatik disfonksiyon nedeniyle kullanılmamalıdır. Alfa glukozidaz inhibitörleri ilk ve ikinci ilaç olarak kullanılmamalıdır. Sadece diğer seçenekler kullanılmadığı zaman önerilebilir. Pahalı olmasının yanında mikofenilat mofetil kullanalarda gastrointestinal yan etkileri fazla olması kullanımını sınırlamaktadır.

Kullanımı açısından herhangi bir kontraendikasyon yok ise bu hastalarda metformin tedavisi tek başına yada diğer diyabet tedavileriyle birlikte kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Buna karşın bazı yazarlar renal yetersizlikte laktik asidoz riskini artırabileceği için metformin kullanımını önermemektedirler.

Renal Transplant Sonrası Diyabet gelişen hastaların çoğu özellikle açlık plazma glukozu 200 mg/dl'nin üzerinde ise insülin tedavisine gereksinim duyar. Akut hiperglisemi varlığında (kan glukozu  $>300$  mg/dl) hastalar hastaneye yatırılarak intensif

insülin tedavisi planlanmalıdır. Metabolik dekompanseasyon varlığı, oral ilaçların yan etkisi olması veya oral ilaçların kont-raendike olması durumunda ya da oral ilaç tedavileri altındaki hastalarda HbA1c düzeyinin %7'nin üzerinde olması halinde insülin tedavisi başlanmalıdır. Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda insülin tedavisi hakkında çok sınırlı veri bulunmaktadır. Bu hastaların insülin tedavisi planlanması için endokrinoloji uzmanlarıyla işbirliği yapılması uygun olacaktır. Glukokortikoid alanlarda diurnal glukoz paterni glukokortikoid almayanlardan farklıdır. Sadece 5 mg. steroidin sabah alınmasıyla bile tipik olarak geç öğleden sonra ya da erken akşamüzeri kan glukoz piki oluşabilmektedir. Bu hastalarda çoğunlukla çoklu insülin enjeksiyonları önerilmektedir. Glukokortikoidlerin kullanılmasıyla oluşan spesifik öğleden sonra-akşam üzeri kan glukoz pikleri için sabah orta etkili NPH insülin uygulaması önerilebilir. İnsülin glargin kullanımıyla sabah kan glukoz yükseklikleri kontrol altına alınabilir. Postprandiyal dönemdeki kan glukoz yüksekliklerinin tedavisi için ise kısa-hızlı etkili insülin lispro, aspart, glulisin uygulamaları önerilebilir.

İyi motive olan bir grup hastada iyi metabolik kontrol sağlanabilmesi amacıyla insülin pompası uygulamaları gerekli olabilir.

Transplant Sonrası Diyabet gelişen hastaların izleminde; HbA1c her üç ayda bir kontrol edilmeli ve hipoglisemiye dikkat ederek %6.5'un altında olması hedeflenmelidir. Özellikle kan transfüzyonu yapılmış, anemisi olanlarda veya eritropoietin alan hastalarda HbA1c'nin glisemik düzey hakkında yanlış bilgi verebileceği unutulmamalı ve kan glukoz takibi mutlaka yapılmalıdır. Hastalar retinopati, nöropati ve ayak bakımı konusunda düzenli takip edilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantati-

- on:2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003; 75:SS3.
2. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Homa PD, Keown P, Kiberd B, Jardine A, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 19:291-298, 2005.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 34 Suppl 1:S11,2011.
4. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 25(3): 583-92,2002.
5. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, Groggel GC, Wrenshall LE, Stevens RB. New-onset diabetes after kidney transplantation: an application of 2003 International Guidelines. *Transplantation* 80:945-52, 2005.
6. Chakkeri HA, Knowler WC, Devarapalli Y, Weil EJ, Heilman RL, Dueck A, Mulligan DC, et al. Relationship between inpatient hyperglycemia and insulin treatment after kidney transplantation and future new onset diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1669-75,2010.
7. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 15(5): 469-74,2009.
8. Bloom RD, Crutchlow MF. New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 Suppl 2:S38-48,2008.
9. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 318(7191): 1104-7,1999.
10. Weir MR, Fink JC. Risk for posttransplant Diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 34:1-13,1999.
11. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, Cangro CB, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 68:396-402,1999.
12. Schold JD, Kaplan B, Chumbler NR, Howard RJ, Srinivas TR, Ma L, Meier-Kriesche HU. Access to quality: evaluation of the allocation of deceased donor kidneys for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 16:3121-7,2005.
13. Hamer RA, Chow CL, Ong AC, McKane



- WS. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 83:36-40,2007.
14. Wauters RP, Cosio FG, Suarez Fernandez ML, Kudva Y, Shah P, Torres VE. Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. *Transplantation* 94:377-82,2012.
  15. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, Distant DA, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* 65:380-4,1998.
  16. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 75(10 Suppl): S53-24,2003.
  17. Hoogwerf B, Danese RD. Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am* 25:489-505,1999.
  18. Kasayama S, Tanaka T, Hashimoto K, Koga M, Kawase I. Efficacy of glimepiride for the treatment of diabetes occurring during glucocorticoid therapy. *Diabetes Care* 25:2359-60,2002.
  19. Türk T, Pietruck F, Dolff S, Kribben A, Janssen OE, Mann K, Philipp T, et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant* 6:842-46,2006.
  20. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, Collier DS, Wrenshall LE, Stevens RB. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 92:e56-57,2011.
  21. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:631-45,1997.



## YAPAY PANKREAS DOKTORUN YERİNİ ALABİLİR Mİ?

Prof. Dr. Ramis ÇOLAK  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji Bilim Dalı

İnsanoğlu işlerini kolaylaştırmanın yollarını aramış ve çoğunlukla da bulmuştur. Örneğin tekerleğin icat edilmesinin arka planında taşıma işlerinin kolaylaştırılması ve hızlandırılması yatmaktadır. İnsanlığın ilk dönemlerinden günümüze kadar bu durum değişmemiştir. “İşleri kolaylaştırma” isteği günümüzde teknolojinin de gelişmesiyle daha da ileri safhalara varmıştır. Son 100 yılda olan teknolojik gelişmeler diğer zamanlara göre çok fazla ve hızlı olmuştur.

Yarı otomatikleşen ya da tamamen otomatikleşen sistemlerin birçok yönden hayatı kolaylaştırdığı bir gerçektir. Hayattaki her şeyi otomatize etmeye çalışıyoruz. İnsansız uçaklar, insansız arabalar, akıllı telefonlar ve buzdolapları..

Peki ya insanı otomatize edebilir miyiz? Duygularımızı, ailemizi ve dostluklarımızı otomatize edebilir miyiz? Hiç sanmıyorum. Makineler ve insanlar arasında etkileşimler kurmak, onları uzaktan yönetmek hepimizin hoşuna gidiyor. Geleceğin robotik teknolojide olduğunu duyuyoruz.

İnsanların yerini robotlar alabilir mi? Alabilirse nereye kadar alabilir? Bunun bir sınırı yok mu? Pek çok şeyi otomatize etmiş durumdayız. Ama ne yazık ki hala insana ihtiyaç var. Mesela sevişmek ve çocuk yapmak için. En önemlisi de galiba düşünmek için, Cyborg haline gelsek de düşünen, yöneten ve yorum yapan bir insanın yerini hiçbir şey alamaz. Şimdilik.

Yapay zekânın ilk düşüncelerinden biri sağlık alanında “İnsan doktorların yerini alacak, uzman sistemlerin geliştirilmesi” idi. Makineye gidiyorsunuz size sorular soruyor, bilgileri değerlendiriyor ve teşhiste bulunuyor: Doktorların yapabileceği teşhislerden daha iyi bir teşhis. Aynı şekilde makine hâkim-

ler daha iyi hareket edebiliyor olacaktı. Yapay zekânın ilk düşüncesi buydu fakat bu gerçekleşmesi neredeyse imkânsız bir tasarımdır. Geline aşama insanlık adına ne ifade ediyor günlük yaşamda? Doktorların ya da hâkimlerin yerini alacak makineleri biz göremeyeceğiz. Çocuklarımızın da göreceğini zannetmiyorum

Günün birinde o tür şeyler olabilir ama insanların uzman olduğu her konu belli bir sosyal çerçevede anlam kazanıyor.

Bir makineye getirip bu işi yaptırmaya çalıştığımız zaman ortaya pek çok sorun çıkıyor. Fiziksel, biyolojik ve dijital teknolojilerin birbiriyle kaynaşması” olarak tanımlanan 4. Endüstri Devrimi’nden en çok etkilenen sektörlerin başında sağlık sektörü gelmektedir

İlk otomasyon kelimesinin M.Ö 322 yılında Aristo tarafından kullanıldığı kabul ediliyor. Aristo’nun notlarında “eğer her araç kendi işini görebilseydi, mekik kendi kendine dokunabilseydi o zaman köleliğe gerek kalmazdı” yazıyor.

Robot deyince aklımıza sadece insana benzeyen aletler gelmemelidir. Kullandığımız pek çok şey bize hizmet eden birer robottur. Hayatımızın bir parçasıdır.

Çekoslovakça’da “robota” sözcüğü “zorla çalıştırılan işçi” demektir. Fakat genel bir tanımla robot, otonom veya önce programlanmış elektronik cihazlar olarak tanımlamak mümkündür.

Araştırmalara göre, önümüzdeki yıllarda en fazla dijital iş yaşamı artış göstererek insan ile makine arasındaki ilişki farklı bir boyuta geçecek.

Makineler artık daha fazla insani özelliklere sahip olacak ve her kişiye farklı davranma gibi yetileriyle öne çıkacak.

Dijital dönüşüme ayak uyduramayan şirketleri önemli piyasa kayıpları bekliyor.

Sosyal medya ve mobil teknolojilerdeki tüketici davranışlarına bağlı artış önemli bir fark yaratmaya hazırlanıyor

Teknolojinin bir gün işlerimizi elimizden alacağı fikrine de birkaç adım daha yaklaşıyoruz. Özellikle düşük eğitim seviyesi ve gelire sahip olan kişilerin iş bulma ihtimalleri zorlaşacak. Artık insanlar ile robotların neredeyse birer iş arkadaşına dönüştüğü zamanlara geçiyoruz. Makineler artık daha fazla insani özelliklere sahip olacak ve her kişiye farklı davranma gibi yetileriyle öne çıkacak.

İnsanlar ile robotların neredeyse birer iş arkadaşına dönüştüğü zamanlara geçiyoruz.

2025 gibi erken bir tarihte bugün insanların yaptığı işlerin bir kısmını robotlar ya da makineler devralacak. Bugünkü işlerin yaklaşık dörtte birinin akıllı yazılımlar veya robotlar tarafından yapılı hale gelecektir.

Bilgisayarlar her geçen gün biraz daha sofistike oluyorlar ve pek çok kişi en azından bazı alanlarda bilgisayarların doktorların yerini alacağına inanıyor.

Kronik hastalıklar başta olmak üzere diyabet gibi belli hastalıkların tanı ve takibinde daha fazla yer bulacaktır. Bilgisayarlar ve robotlar günümüzde tıp alanın zaten oldukça fazla yerde kullanılmaktadır. Gelecekte robotlar ve bilgisayarlar doktorların yerini tamamen alabilecekler mi bilinmez ama yakın bir gelecekte tıp alanında daha geniş yer tutacaklarını ve hastanelerin adeta bir robot parkı haline geleceğini öngörmek şimdiden hiç de zor değil. Cerrahi amaçlarla kullanılan robotlar, özellikle minimal kesiklerle yapılan operasyonlarda veya vücudun hassas bölgelerinde yapılan ameliyatlarda cerrahlara oldukça yardımcı oluyor. Mutlak kesinlik sağlayan ve insan elinin titremesi, yorulması gibi sorunları ortadan kaldıran robotlar ameliyatların başarı ile sonlanmasına önemli katkılar sağlıyor. Robotlar bir gün cerrahların yerini tamamen alır mı bilinmez ancak bugün onların yeteneklerini arttırdığı kesin. Ancak robotların da tam anlamıyla güvenli olduğu söylenemiyor. ABD’de son 10 yılda

cerrahi operasyonlarda hayatını kaybeden 144 kişinin ölümü robot kullanımına bağlanıyor.

Yapay zekânın ilk düşüncelerinden biri sağlık alanında “İnsan doktorların yerini alacak, uzman sistemlerin geliştirilmesi” idi. Makineye gidiyorsunuz size sorular soruyor, bilgileri değerlendiriyor ve teşhiste bulunuyor. Yapay zekânın ilk düşüncesi buydu fakat bu gerçekleşmesi neredeyse imkânsız bir tasarımdır. Doktorların yerini alacak makineleri biz göremeyeceğiz. Çocuklarımızın da göreceğini zannetmiyorum. Araştırmalar şimdi insanlara yardımcı olabilecek “akıllı yardımcılar” a kaymıştır. Öyle bir makine olsun ki doktor teşhisini koyarken o makineye de danışsın, tedavi sırasında yardımcı olsun. Teşhisi yine doktor koyuyor ama başka türlü gözünden kaçırabileceği bir şeyi diyelim makinenin yardımıyla atlamıyor!

Yapay zeka sınırlı problemleri çözebilecek boyuttadır. Yapay zeka elbette şu ana kadar ki en büyük yazılımdır. Belli boyutlardaki bilgiyi işlemek ve öğrenmek yapay zeka ile yapılabilecek şeylerdir. Her ne kadar insan beyninden daha üstün yapay zekalar üretilebileceği düşünülse de bu pek olası değildir. İnsan beyni sürekli çoğalan, gelişen bir yapıdadır. İnsanlar yaşam var olduğu sürece birbirlerini anlayarak ve sorunlara çözüm üreterek hayatına devam etmiştir. İnsan beyninin düşünce süreci çoğaltma odaklıdır. İşte bunların hepsini bir araya getirerek bir robot oluşturmak bilinen en büyük teknik sorundur. Sanal makinelerde ve otonom cihazlarda bireyin ihtiyaçlarını karşılayabilecek benzersiz insan yeteneği eksiktir. Sistemler ne kadar geliştirilse geliştirilsin insan yeteneğinin sistemde olmaması ve sadece kodlanmış yazılımlar dahilinde işlemlerin yapılabilmesi insanın aslında ne kadar önemli olduğunu da ortaya koyuyor.

### **Robot Teknolojisiyle Problemler**

Araçlar insanlar gibi sıkılmıyor ama birden bataryaları tükenebilir. WI-FI bağlantısı kopabilir, arızalardan veya küçük teknik problemlerden müzdarip olabilirler. Sadece arkalarındaki yazılım programları kadar

iyidirler- ki bunlar da insan eliyle yapılmaktadır. Siber saldırı, virüs ve trojan'lar, hatalı yazılım, kötü amaçlı yazılımlar gibi.

### Yapay Pankreas / Biyonik Pankreas?

Bütün teknolojik gelişmelerde olduğu gibi yapay pankreas teknolojilerindeki gelişmeler hem doktor hem de hastaların yaşam kalitesinin artırılmasında önemli rol oynayacaktır.

### Yapay Pankreas / Biyonik Pankreas Nedir?

Yapay pankreas, endokrin pankreasın yerini alan bir cihaz veya sistemdir. Kan şekeri seviyesini, ihtiyaç duyulan insülin miktarını belirler ve sonra uygun insülin miktarını verir.

Kapalı devre sistemleri veya robotların 3 ana ögesi vardır

- 1-Sensörler(Algılayıcılar)
- 2-Elektronik Karar Mekanizması
- 3-Mekanik Uygulayıcılar

Sensörler uyarıyı algılar. Bilginin işlendiği programlar olan bilgisayar görevi gören kısma iletir. Bilgi burada işlenir. Elektronik karar mekanizması devreye girer ve mekanik uygulayıcı birime iletir. (Şekil 1)

Şekil 1



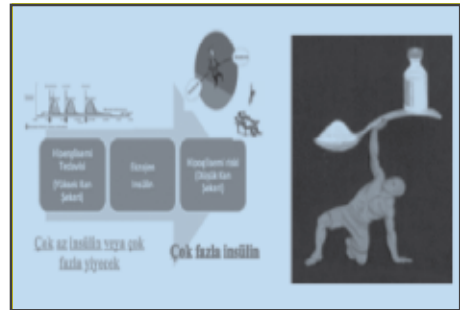
Normal insan fizyolojisinde aynı sistem geçerlidir. Vücut yiyecek veya egzersiz gibi etmenlere bağlı gelişen kan şekeri değişiklikleri glukoz reseptörlerince algılanır, pankreas alfa ve beta hücreleri uyarılarla salgılanan hormonlar aracılığı ile kan şekeri normal limitleri içinde kalması sağlanır. (Şekil 2)

Şekil 2



Diyabetik hastada bu devre bozulduğundan kan şekeri hedef değerlerinde sürdürülmesi imkansız hale gelir. Tehlikeli kan şekeri yükselmeleri veya düşmeleri gelişebiliyor. Güncel tedavi yöntemleri ile tam fizyolojik kan şekeri profilini yakalamaktan henüz oldukça uzak durumdayız. Biz hekimleri diyabetik hastaların kan şekeri düzenlerken hipoglisemi ve hiperglisemi yükü altında hayli zorlamaktadır. (Şekil 3)

Şekil 3



Yapay Pankreas (Kapalı Devre Sistem)'in üç temel ögesi vardır.

- Kan şekeri ölçen sensör (Sürekli Kan Şekeri İzleme (CGM))
- Algoritma (Bilginin işlendiği programlar olan bilgisayar görevi gören kısım)
- İnsulin Pompası & İnsülin

CGM glukoz değerini bilgisayara gönderir, bilgisayardaki algoritma glukoz değerine göre verilecek insülin miktarını hesapladıktan sonra insülin pompasına iletilip, infüze edilir. (Şekil 4). Siz hiç müdahale etmiyorsunuz hasta istediğini yiyebiliyor. Kan şekeri yükselmeye başladığında sensörler algı-

layıp insülini dolaşıma veriyor ,kan şekerini aşağıya indiriyor. Kan şekeri düşmeye başlayınca insülini azaltıyor, bazen tamamen kesiyor. Böylece kan şekerinin düşmesi engelleniyor.

#### Şekil 4



#### Neden Yapay Pankreasa İhtiyaç Var?

Diyabet ve yok edilemeyen otoimmün reaksiyondur.

Erişilemeyen hedef: normal kan şekeri  
Hipoglisemi: DCCT'de (Adolesan & Yetişkin) şiddetli hipoglisemi oranı: 62.0 / 100 hasta- yıl , A1C: 9.0% → 7.2%; JDRF CGM'de (Yetişkin) şiddetli hipoglisemi oranı: 20.0 / 100 hasta- yıl, A1C: 7.6% → 7.1%; STAR 3 SAP (Pediatrik & Yetişkin) 'de şiddetli hipoglisemi oranı: 13.3/100 hasta-yıl, A1C: 8.3% → 7.5% bildirilmektedir.

Gece Hipoglisemisi diyabetik hastalarda önemli bir problemdir. DCCT çalışmasında şiddetli hipoglisemilerin %55'i uyku sırasında oluşmuştur. Çocuklarda, şiddetli hipoglisemilerin %5'i uyku sırasında oluşmuş, Real time- CGM nokturnal alarmlarla önlenmiş. Fakat alarmların %71'i cevap vermemiş.

Sensörlü insülin pompalarının Diyabet Tedavisine girmesiyle HbA1c seviyesini hipoglisemiyi arttırmadan düşürebilmiş ancak hastalar ve klinisyenler üzerindeki diyabet tedavisi yükünü henüz azaltmış değildir.

Diyabet 24 saat kendisini unutturmayan, yaşam boyu süren bir hastalıktır. Hastanın tüm hayatı boyunca kan şekerini kontrol etmesi ve kullandığı ilaçları buna göre ayarlaması gerekiyor. Diyabetli bu değişkenliğe göre insülin ya da ilaç dozlarını ayarlamak durumundadır. Bu planlama için doktor ya da hemşire desteğine ihtiyaç var. Ancak sorun bu noktada başlıyor. Bir diyabetli en iyi ihtimalle iki-üç ayda bir sağlık ekibine ulaş-

biliyor. Bu süre içinde tedavi planlamasında ciddi bir boşluk doğuyor.

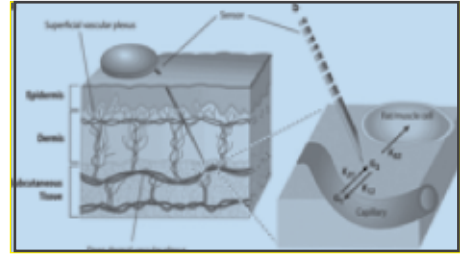
#### Yapay Pankreasın Temel Öğeleri (Kapalı-Devre Sistem)

#### SÜREKLİ GLUKOZ ÖLÇÜM SİSTEMİ-CGM

Sensör cilt üstünde bir parça ve saç teli inceliğinde katater cilt altına giriyor. Direkt kan ile bağlantısı yok interstisyel sıvıdaki kan şekerini ölçüp cihaza gönderiyor (Şekil 5)

Çok hızlı KŞ inme ve yükselmelerinde uyarı sistemi var. bazı modellerinde hem hastaya hem de yakınlarına uyarı gönderiyor. Çocuk eve girdiğinde sensör ve pompadaki bilgiler bilgisayara otomatik olarak bilgisayara yükleniyor.

#### Şekil 5



Bu sensörle o kadar mükemmel mi? Maa-lesef o kadar mükemmel değil. Arada hata veriyor. FDA günde en az iki defa kan şekerinin kapiller ölçümünü şart koşuyor. Kapiller KŞ ölçüp, kalibre edilmesini istiyor. Teknoloji ilerledikçe sensörlerde de iyileşme olacaktır.

#### Gelişmekte Olan CGM Teknolojisi

Implante florametre: cilt altına yerleştirilip kan şekeri ölçüyor: çok küçük boyutta-onaylanmış değil, araştırma safhasında  
Lazer kan şekeri ölçümü: parmak veya her hangi bir yeri delmeden, kulak memesine takılıyor. 3 saniyede KŞ ölçüyor- Araştırma aşamasında

## İnsülin Pompaları

İnsülin pompaları gittikçe küçülüyor. Bant pompalar geliştiriyor Ancak bir sorunu var. Rezervuar (insülin depolama) çok küçük yerli insülin depolayamıyor.

Subkutan İnsülin Etkisindeki Tehlikeli Gecikmeler

Güncel diyabet tedavisinde kullanılan insülinlerin hızı yapay pankreasın hızına yetişmemektedir. İnsülin cilt altına enjekte edildiğinde 4-5 parçacık haline geliyor, kana geçiyor. Esas gecikme buradan kaynaklanıyor. İki ana gecikme nedeni vardır. Birincisi insülinin kimyasal yapıdan kaynaklanan gecikmeler, ikincisi ise dokuya bağlı gecikmelerdir.

Vücuttaki insülin ile ilaç insülin arasında farklar vardır. Şeker hastası olamayanda insülin 1-2 dk'da salınmaya başlıyor 5-10 dk da etki başlıyor. ilk fazın etkisi yavaş yavaş kayboluyor.

Eksojen yapılan insülin enjeksiyondan 15-30 dk etki başlıyor, maksimum 90 dk'da etki görülüyor. 4 saat sürüyor.

Subkutan uygulanan insülinin kan şekerini düşürücü etkisi 60 dk sonra –hatta bir saat sonra bolus pik seviyeye ancak ulaşıyor. Etkisini göstermede geç kalıyor. Etkinin 4 saat kadar sürmesi de diğer bir sıkıntı oluşturuyor. Gereksiz yere vücutta kalınca kan şekerinin düşmesine neden oluyor.

Bunları engellemek için ultra hızlı etkili insülinler geliştirilmeye çalışılıyor.

## Neden Ultra Hızlı İnsüline İhtiyacımız Var?

Maksimum insülin etkisi: sc enjeksiyondan 100-130 dk sonra

- Klinik önemi: Yemek sonrası yüksek glukoz değerleri, ileri saatlerde görülen hipoglisemi

- Araştırma yönünden önemi

- Yapay pankreasın önündeki engel

İnsülin hızını arttırmak için potansiyel çözümler

- Cilt ısını arttırmak: Insulin (InsuPatch)

- Ultra hızlı insülin: Novo Nordisk, Biodel

- Hyaluronidase, Halozyme

- Yeni metodlar: -Intra-dermal mikro-ig-ne infuzyon setleri (BD),Inhale insülin, Intraperiotenal insülin uygulaması (DiaPort)

## Yapay Pankreas Ne Durumda? Diabetes Mellitus Teknolojilerinin Gelişimi

Yapay pankreas hastalığın kesin çözümü değildir; Diyabet hastaları için sağlıklı bir hayat ve artmış yaşam kalitesi anlamına gelmektedir. İnsülin yapar gibi kolay takılacak minik cihazlar olması hedefleniyor. İlk versiyon yapay pankreas 14 yaş ve üstü diyabetliler için FDA onayı almıştır. Tam otomatize edilmiş yapay pankreas sistemi üzerinde ise çalışmalar devam etmektedir. Normal şartlarda 6 fazdan oluşan yapay pankreas projelerinin son fazı üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

İlk versiyon yapay pankreasta 24 saat boyunca kan şekerinin azalıp artmasına göre insülin dozları da otomatik olarak değişecek, kan şekeri hızla artıyorsa sistem sürekli mini bolus insülin vererek kan şekerini ideal seviyede tutacak, gece yemek sonrası kan şekeri yemek için yapılan bolusa rağmen kan şekeri yüksekse insülinin dozunu arttırıp kan şekerini normale indiriyor ve gece boyunca da sabit tutulması sağlanıyor. 124 kişiden oluşan diyabetli grubunda hipoglisemi ve hiperglisemi yaşanma durumu oldukça az gelişmiş, 6 kişide pompa setlerinden kaynaklı teknik sorunlardan kaynaklanana kan şekeri düzensizliği gözlenmiştir. Bu sistemde yemeklerden önce bolus hesaplaması ve dolayısıyla karbonhidrat sayım yöntemi devam edecektir. FDA şartı nedeniyle sensörü kalibre etmek için ve düşük kan şekerini doğrulamak için günde 2 kez parmak ölçümü yapılacaktır.

Tam otomatize ilk jenerasyon yapay pankreasta ise sistem kan şekeri yüksekliğini algılayıp insülin verecek, glukagon sistemi olmadığı için kan şekeri düşüklüğünde insülini azaltacak veya tamamen kesecektir. Ancak güncel kullanılmakta olan insülinler yapay pankreas için kimyasal yapıdan kaynaklanan gecikmeler ve dokuya bağlı gecikmeler

nedeniyle çok yetersiz kalmaktadır. Etki geç başladığı için yemek sonrası yüksek kan şekeri maruz bırakıyor veya gereksiz yere vücutta kalınca kan şekeri den istenmeyen düşmelere neden olmaktadır. Bunu engellemek için ultra etkili insülinler geliştirmeye çalışılmaktadır.

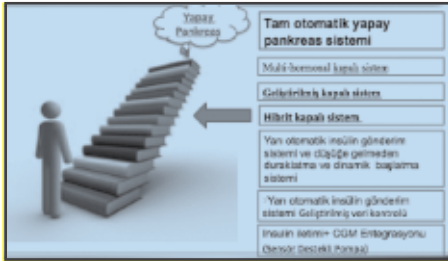
Glukagonolu yapay pankreas modellerinde iki rezervuarlı insülin pompaları üzerinde çalışmalar devam etmektedir

Yapay pankreasta bilgisayar yerine akıllı cep telefonları kullanılacak olup, kan şekeri, insülin verilme hızı cep telefonundan izlenebilecek bu da hem hasta hem de hasta yakınları için büyük kolaylıklar sağlayacaktır.

### Hibrid Kapalı Sistem

Hibrid kapalı sistem(HCL) otomatik olarak bazal insülini artırıp azaltabilir ama bolus ihtiyacı için giriş ve onaya ihtiyaç duyar. MiniMed 670G sistemi 28 Eylül 2016 da FDA tarafından onaylanmıştır (Şekil 6)

Şekil 6



### Minimed 670G Otomatik Modda Nasıl Çalışır?

#### OTOMATİK BAZAL SALINIMI

- Gece ve gündüz otomatik salınım
- 120 mg/dl ye göre bazal insülin salını
- Sensör glukoz değerlerine göre anlık düzeltmeler
- Maks. bazal insülin salınımı günlük toplam bazal insülin ihtiyacı ile sınırlıdır
- Sensör kendini sürekli kontrol eder (Kan şekeri girinden sonra)

Otomatik mod' da iken kullanıcı tarafından

insülin CHO oranı ve aktif insülin süresi değiştirilebilir.

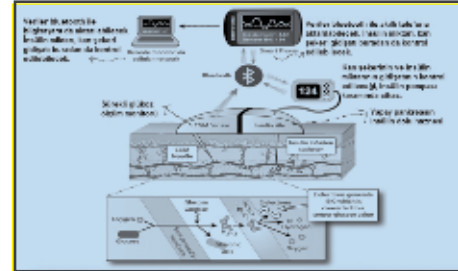
### KULLANICI TARAFINDA GEREKLİ GİRİŞLER

- Yemekler için CHO girişi
- Önerilen düzeltme dozunu onaylama
- Sensör kalibre etmek için KŞ , bolus doz onay, & Oto Moda geçiş için onay
- Geçici olarak hedef 150 mg/dl ye ayarlanabilir (12 saate kadar)

### Yakın Gelecekteki Yapay Pankreas Sistemi

- Belki ikili sensör kullanılacak ikili pompa insülin ve glukagon verilecek istediğinizi yiyebilecek, kan şekeri ne oldu diye düşünmeyeceksiniz bir sıkıntı olursa cep telefonunuza uyarı gelecek
- Diyabeti unutturacak bir sistem olacak (şekil 7)

Şekil 7



Yapay Pankreası Mükemmelleştirme Yolunda Çalışmalar: Yeni ve daha gelişmiş CGMs'lerle desteklemek (dual sistem). Bant insülin sistemlerine göre yapay pankreası revize etmek. Uzaktan kontrol mekanizmaları oluşturmak. Ultra hızlı insülinler ile tamamen otomatik sistem oluşturmak. Yapay pankreasın kişinin özelliklerine göre ayarlanmasını sağlamak. Küçük çocukların aktivitelerine göre sistemler yapmak. Profesyonel sporcular için geliştirilen sistemleri oluşturmak. Kadınlara özel sistemler yapmak. Özellikle aylık periyotlar ve hamilelik



süreçleri için.

Yapay Pankreas Hekimin Yerini Alabilir mi? Bütün teknolojik gelişmelerde olduğu gibi yapay pankreas teknolojilerindeki gelişmeler hem doktor hem de hastaların yaşam kalitesinin artırılmasında önemli rol oynayacaktır.

Tıp gelecekte eski moda bir meslek haline gelecek mi? Muhtemelen hayır.

Bilgisayarlar doktorların yerini tamamen alabilecek mi? Belki ? Ancak şimdilik hayır Bugünden söylenebilecek en kesin şey; Doktor ve hastaların hayatını önemli olarak kolaylaştıracak yardımcıları olacaktır.



## KAYNAKLAR

1. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 55(12):3155-62; 2012
2. Bergenstal RM, Welsh JB, Shin JJ. Threshold insulin-pump interruption to reduce hypoglycemia. *N Engl J Med*. 10;369(15):1474; 2013
3. Blauw H., van Bon A. C., Koops R., DeVries J. H., on behalf of the PCDIAB consortium. Performance and safety of an integrated bi-hormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home *Diabetes, Obesity and Metabolism* 18: 671–677, 2016.
4. Cengiz E, Weinzimer SA, Sherr JL, et al. Faster in and faster out: accelerating insulin absorption and action by insulin infusion site warming. *Diabetes Technol Ther*. 16(1):20-5. 2014
5. Cengiz E. Analysis of a remote system to closely monitor glycemia and insulin pump delivery—is this the beginning of a wireless transformation in diabetes management? *J Diabetes Sci Technol*. Mar 1;7(2):362-4; 2013
6. Cengiz E. Closer to ideal insulin action: ultra fast acting insulins. *Panminerva Med*. 55(3):269-75; 2013
7. Garg S, Brazg RL, Bailey TS, et al. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Mar;14(3):205-9.
8. Madhu SV1, Muduli SK, Avasthi R. Abnormal glycemic profiles by CGMS in obese first-degree relatives of type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Technol Ther*. 15(6):461-5; 2013
9. Russell S J., El-Khatib FH., Sinha M, et al. Out-patient Glycemic Control with a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes *N Engl J Med*. 24;371(4):313-325. 2014,
10. Russell SJ, Hillard MA, Balliro C, et al. Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Mar;4(3):233-43.
11. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW ,et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes *The New Engl J Med*. 2008;359:1464-1476
12. Trevitt S, Simpson S, and Wood A, Artificial Pancreas Device Systems for the Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes: What Systems Are in Development? *Journal of Diabetes Science and Technology* 10(3) 714–72; 2016





## İLERİ YAŞTA ORAL ANTİDİYABETİK AJANLARIN GÜVENLİĞİ: GÜNCEL VERİLER

Prof. Dr. Rıfât EMRAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Yaşlı hastalarda tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tedavisinin bazı kısıtlılıkları söz konusudur: Bu hastalarda güçsüzlük, bilişsel bozukluklar, kardiyovasküler morbidite ve depresyon daha sık görülmektedir. Ayrıca çoklu ilaç kullanımı, eşlik eden hastalıklar, artmış hipoglisemi riski ve böbrek yetersizliği bu vaka grubunda tedavinin düzenlenmesi ve devamını zorlayan etkenlerdendir. Hipoglisemi semptomlarının fark edilmemesi bir başka sıkıntılı durumu oluşturmakta ve tedaviyi güçleştirmektedir.

Birleşmiş Milletler'in tanımına göre bir ülkedeki yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranının %8-10 arasında olması o ülke nüfusunun "yaşlı", >%10 olması ise "çok yaşlı" olduğu anlamına gelmektedir. Bizim ülkemizdeki yaşlı nüfusu da giderek artmakta olup son nüfus sayımına göre 65 yaş ve üzeri olanların toplumdaki oranı %8.3 olarak bildirilmiştir.

Yaşlı hastalarda diyabetle ilişkili durumlar içerisinde, prematür ölüm, fonksiyonel yetersizlik, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler ateroskleroz, depresyon, kognitif bozukluk, üriner inkontinans, sakatlayıcı düşme, ağrı ve polifarmasi gelmektedir. Diğer advers olaylar içerisinde, körlük, renal yetersizlik, amputasyon, infeksiyonlar, konjestif kalp yetersizliği, gastroözofageal reflü, sık hospitalizasyon, hastane komplikasyonları ve kendi kendine yetememe halleri sayılabilir. Diyabetik bir hastanın tedavisini düzenlerken tüm bu bilgilerin göz önüne alınması gerekliliği vardır. İnternasyonel Diyabet Federasyonu (IDF), bu nedenlerle yaşlı diyabetiklerdeki glisemik hedefleri fonksiyonel kategoriye göre sınıflandırmıştır. Buna göre fonksiyonel olarak bağımsız olanlarda glikohemoglobin (HbA1c) hedefi %7.0-7.5

iken, fonksiyonel olarak bağımlı yaşlılarda bu oran %7.0-8.0 aralığında, hasta zayıf ve/veya demanslı ise %8.5'a kadar uygun kabul edilmelidir. Yine bu hastalarda yaşam boyu semptomatik hiperglisemiden kaçınılmalıdır. Dolayısıyla glisemik hedefler, hastanın fonksiyon durumuna, komorbiditelerine, özellikle kardiyovasküler hastalık, hipoglisemi riski/öyküsü ve mikrokompikasyon varlığına göre bireyselleştirilmelidir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin önerilerine göre de hastalık süresi uzun veya hastalığı daha fazla komplike olan yaşlı hastalarda glisemik hedefler genç hastalardan farklıdır ve tedavi seçiminde güvenilirliğe, özellikle hipoglisemi riskini en aza indirecek tedavilere odaklanmak gerekir. Çoklu ko-morbiditeler nedeniyle bu vakalarda daha az agresif hedefler belirlenmeli, sıkı hedeflere kolayca ulaşılamaz ise HbA1c < %7.5-8.0 tutulmalı, ilaç güvenilirliğine odaklanılmalıdır. Tip 2 diyabetik yaşlılarda IDF'nin önerdiği tedavi algoritmasına göre birinci basamakta yine metformin bulunmaktadır. Metforminin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda DPP-4 inhibitörleri veya sülfonilürelerin kullanılabilceği belirtilmektedir. İkinci basamakta da metformin kullanan hastalara bu iki grubun herhangi birinin eklenmesi önerisi vardır. Üçüncü basamak tedavide ise bu ajanlara öncelikle bazal insulin veya premiks insulin, ya da gereğinde glukagon benzeri polipeptid-1 (GLP-1) agonistlerinin uygulanabileceği ve daha ileri safhalarda tedavilerin yoğunlaştırılabileceği bildirilmektedir. Avrupa Yaşlı Hastalar Diyabet Çalışma Grubu önerilerine göre ise özellikle bakım evinde yaşayan, bariz bilişsel kaybı olan, alt ekstremitede major hareketbozukluğu bulunan ve hasar verici inme öyküsü veren düşkün yaşlı diyabetikler için öncelikle met-

formin, bu yeterli olmazsa 3-6 ay sonra buna DPP-4 inhibitörü eklenmesi, bunla da yeterli sonuç elde edilemezse metformin ile bazal insülin uygulanması önerilmektedir.

Mevcut oral antidiyabetiklerin klinik ürün bilgilerinde yer alan geriatrik diyabetik popülasyonla ilgili bölümlere yakından bakılacak olursa:

- **Metformin:** Yaşlı kişilerde, böbrek fonksiyonlarının azalma potansiyeli nedeniyle metformin hidroklorür dozu, böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır. Böbrek fonksiyonlarının düzenli kontrolü gereklidir.
- **Gliklazid:** 65 yaşın üzerindeki hastalarda da 65 yaş altındaki hastalarda kullanılan şekli ile reçete edilmelidir.
- **Nateglinid:** Güvenlilik ve etkinlik profilleri bakımından yaşlı hastalarla toplum geneli arasında herhangi bir fark gözlemlenmemiştir. Ayrıca hastanın yaşı farmakokinetik özelliklerini etkilememiştir. Bu nedenle de yaşlı hastalarda kullanılacak dozun ayarlanması gerekmez.
- **Pioglitazon:** İnsülinle birlikte kullanım, ciddi kalp yetmezliği riskinin artmış olması nedeniyle yaşlılarda dikkatle değerlendirilmelidir. İlerleyen yaşla ilişkili riskler (özellikle mesane kanseri, kırıklar ve kalp yetersizliği) ışığında, faydalar ve riskler dengesi yaşlılarda hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında dikkatle değerlendirilmelidir.
- **Sitagliptin:** Yaşa bağlı doz ayarlamasına gerek yoktur. 75 yaş ve üstü hastalarda sınırlı güvenlilik verisi bulunmaktadır ve bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- **Vildagliptin:** 65 yaş ve üzeri ile 75 yaş ve üzeri hastalar ve genç hastalar arasında, genel güvenlilik, tolerabilite veya etkililik farkı gözlenmemiştir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.
- **Saksagliptin:** Yalnızca yaşa dayalı olarak herhangi bir dozaj ayarlamasının yapılması önerilmemektedir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunda azalma görülmesi daha olası olduğundan, yaşlı-

larda böbrek fonksiyonuna dayalı olarak yapılan doz seçiminde dikkatli olunmalıdır. 75 yaş üstüdekinde deneyim çok kısıtlı olduğundan dikkatli olunmalıdır.

- **Linagliptin:** Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. 80 yaş üstüdekinde deneyim sınırlıdır; dikkatli kullanılması önerilmektedir.
- **Dapagliflozin:** Genellikle yaşa bağlı olarak herhangi bir doz ayarlamasının yapılması önerilmemektedir. Böbrek fonksiyonu ve vücut sıvı dengesi göz önünde bulundurulmalıdır. 75 yaş ve üzeri hastalarda terapötik deneyim sınırlı olduğundan önerilmemektedir.

### Yaşlı Diyabetiklerde Oral Antidiyabetik İlaçlarla İlgili Güvenlik Verileri

Sülfonilüre monoterapisi diğer monoterapi ajanlarına göre yaşlılarda acile başvuruları artırmıştır. Bu grup ilaçlar yaşlılarda hipoglisemiye daha çok yol açar. Metformin ve alfa-glukozidaz inhibitörlerinin gastrointestinal yan etkileri yaşlılarda da sıktır. Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri yaşlılarda kilo nötral olup hipoglisemi riskleri de düşüktür.

Bir çalışmada sülfonilüreler yaşlı hastalarda hipoglisemi açısından daha riskli bulunmuştur. Bunun yanında renal fonksiyon bozukluğu, enerji alımının azlığı ve araya giren infeksiyonlar da bu açıdan risk oluşturmaktadır. Del Prato'nun metformin, nateglinid ve gliburidi karşılaştırdığı bir çalışmada, gliburid hem metformin hem de nateglinide göre hipoglisemi ve ciddi advers etkiler açısından en az iki misli daha fazla yan etkiye sahip bulunmuştur. Barzilay N ve ark. çalışmada ise sitagliptin yaşlı diyabetiklerde yan etkiler açısından plasebodan farksızdır. Yine sitagliptin ile yapılan TECOS çalışmasının yaşlı bireyleri içeren alt grup analizi sonuçları, kardiyovasküler sonuçları açısından sitagliptinin plasebodan farklı olmadığını göstermektedir. Vildagliptinin plasebo ile karşılaştırıldığı Schweizer A ve ark. çalışmasının sonuçları da benzerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre gerek 75 yaş üstü, gerekse 75 yaş

altı yaşlı popülasyonda vildagliptinin monoterapi veya kombinasyon tedavilerinde kullanılması hipoglisemi ve kilo alımı gibi tedavi yan etkilerini artırmamıştır. Daha da önemlisi ileri yaştaki hastalarda ilaca bağlı advers olay, ciddi advers olay ve ilaca bağlı advers olay oranı vildagliptin kullanımında daha az bulunmuştur. Vildagliptin ile yaşlı hastalarda yapılan diğer çalışmalarda da bu ajanın yaşlı hastalarda nispeten güvenli bir profile sahip olduğunu göstermektedir. Vildagliptin ile yapılan çalışmaların metaanaliz sonuçlarında bu ajanın 65 yaş üzerinde de kardiyovasküler açıdan güvenli olduğunu gösterir mahiyettedir. Doucet J ve ark. çalışması ise saksagliptin monoterapisinin 65 yaş üstü diyabetiklerde plaseboya göre yan etki sıklığını artırmadığını ortaya koymuştur. Pratlev RE ve ark. çalışmasına göre de alogliptin kullanan yaşlı diyabetiklerde hipoglisemi riskinde anlamlı artış yoktur. DPP-4 inhibitörleri ile yapılan kardiyovasküler güvenlik çalışmalarından EXAMINE alogliptin, TECOS ise sitagliptinin güvenli ajanlar olduğunu ortaya koymuşken SAVOR-TIMI çalışmasında saksagliptin kullananlarda kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatış süresinin uzadığının ortaya konulması bu ajani kullanan yaşlı hastalar için de uyarıcı mahiyette bir sonuçtur. Bu açıdan vildagliptinin bir çalışması yoktur; linagliptinin kardiyovasküler güvenlik çalışması ise henüz yayınlanmamıştır.

Yaşla böbrek hastalığı sıklığı artar. Yaşlı böbrekte olan glomeruloskleroz, interstisyel fibrozis ve vasküler skleroz gibi altta yatan spontan fibrotik değişiklikler ve azalmış fonksiyonel rezerve bağlı yaşlılarda kronik böbrek yetersizliğinin ilerleyişi daha hızlıdır. Böbrek hastalığı glukoz kontrolunu zorlaştırır, zira böbrek hastalığı olan hastalarda ağır hipoglisemi riski de artmaktadır. Renal fonksiyonların bozulması diyabet tedavilerinde seçilebilecek ajanları da sınırlandırmaktadır. Linagliptinin büyük bir kısmı değişmeden safra ve bağırsaklar yoluyla atılır, bu açıdan renal yetersizliği bulunan hastalarda doz değişikliği yapılmadan kullanılabilmesi bir avantajdır.

Yeni T2DM tedavi ajanları arasında olan

SGLT-2 inhibitörlerinin yaşlı popülasyonda güvenli kullanımlarıyla ilgili yapılmış geniş bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak Fioretta P ve ark. çalışmasında dapagliflozinin gerek 65 yaş, gerekse 75 yaş üstü diyabetik hastalarda hipoglisemi ve ciddi advers olaylar açısından plasebodan farklı olmadığı, bu grupta beklenen yan etkilerden üriner sistem infeksiyonunun da plaseboya olan kadar ortaya çıktığı, ancak genital infeksiyonların sıklığında anlamlı artışın görüldüğü belirtilmiştir. Aynı çalışmada kardiyovasküler güvenlik açısından dapagliflozin plaseboya göre yaşlılarda da fark yaratmamıştır. Empagliflozin ile yapılmış EMPA-REG çalışması sonuçları ise bu ajanın kardiyovasküler mortalite açısından plasebodan üstün olduğunu göstermektedir. Yaşlı diyabetiklerde kardiyovasküler mortalitenin önemli olduğu düşünülecek olursa, bu grup ilaçlara belki ileride diyabet tedavisinde daha fazla yer verileceğini tahmin etmek zor olmaz. Diğer bir SGLT-2 inhibitörü olan kanagliflozin ile HbA1c düşüşü, yaşlılarda genç T2DM'lilere göre daha az ancak anlamlı bulunmuştur. Yine yaşlılarda bu ajanla sistolik kan basıncı ve vücut ağırlığında gençlere benzer düşüş görülmüştür. İdrar yolu enfeksiyonları ve mikotik genital enfeksiyonlarda ise artış rapor edilmiştir.

Özetlenecek olursa:

- Yaşlı T2DM'li hastalarda glisemik hedefler güvenli sınırlarda tutulmalıdır
- Medikal ajan seçiminde öncelik kontrendikasyon yoksa metformindir
- İkinci basamakta konvansiyonel OAD'ler olan sülfonilüre ve meglitinidler kullanılabilir; hipoglisemi ve kilo aldirmaları bunların önemli sınırlılıklarıdır
- Yaşlılarda güvenli kullanılacak ikinci basamak ajanları arasında DPP-4 inhibitörleri kılavuzlara girmiş durumdadır
- Yeni geliştirilen OAD'lerin kardiyovasküler açıdan güvenli oldukları, hatta üstün olduklarını gösterir yeni veriler mevcuttur
- SGLT-2 inhibitörleri yaşlı hastalarda avantajları kadar potansiyel yan etkileri açısından dikkatle kullanılmalıdır.



## HASARLI BÖBREKTE DİSLİPİDEMİ TEDAVİSİ

Prof. Dr. Rüştü SERTER  
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD

Tip 1 Diyabette %20-30 oranında 10-15 yıl içinde mikroalbuminüri ortaya çıkarken bu hastaların %50'sinden azında albuminüri artarak aşikar nefropatiye ilerler. Bu gruptan da % 4-17 oranında 20 yılda son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişmektedir. Tip 2 Diyabette nefropati prevalansı daha yaygındır. %10-20 oranında nefropati gelişir, bunların %20 sinde 20 yıl içerisinde SDBH gelişecektir.

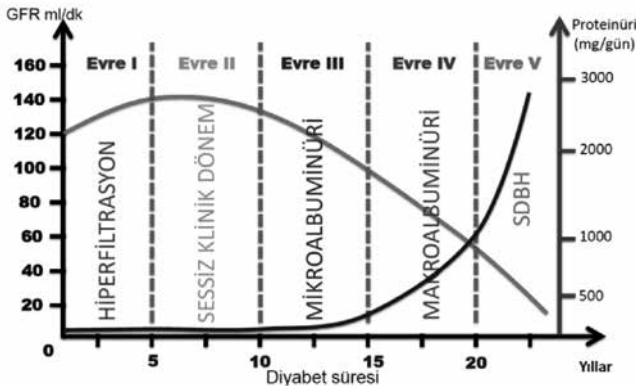
Diyabetik hastada nefropati gelişmesi için risk faktörleri arasında hiperglisemi (süre ve derecesi), hipertansiyon, obezite, sigara, etnik köken, erkek cinsiyet, genetik yatkınlık yanısıra dislipidemi de yer almaktadır.

Diyabetik nefropatinin seyrine bakıldığında hiperfiltrasyonla başladığı, takiben sessiz klinik dönem, ardından mikroalbuminüri, sonrasında makroalbuminüri ve SDBH geliştiği görülür. Renal Hasar: İdrar Alb/Cr  $\geq 30$  mg/g Cr yada idrarda veya görüntü-

lemde anormallikler olarak tanımlanırken bu Mikroalbuminüri 30-300 mg/g Cr ve Makroalbuminüri  $>300$  mg/g Cr şeklinde sınıflandırılır.

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 2017 diyabet kılavuzunda kronik böbrek hastalığını aşağıdaki gibi evrelendirmiştir (Şekil 1). Diyabetik nefropati sürecinin ilerleyişinde oksidatif stres, AGE birikimi ve renin-angiotensin-aldosteron sistemi disfonksiyonu ön planda rol alır. Bunun yanısıra azalan lipoprotein lipaz aktivitesi ve artan serbest yağ asitleri sonucu gelişen diyabetik dislipideminin hem kronik böbrek hastalığı oluşumuna hem de kardiyovasküler hastalık riskine katkısı olduğu görülür. Diyabetik dislipidemi hipertrigliseridemi + düşük HDL + küçük yoğun LDL partiküllerinde ve apo B'de artış olarak tanımlanır. Bu tablo inflamasyon ve oksidatif stresle (okside LDL, glikolize LDL) birlikte ve bunlar diyabetik nefro-

**Şekil 1:** Diyabetik Nefropati Evreleri



**Şekil 2:** DKBH Evrelendirmesi

| Evre | Tanım                           | GFR (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> ) |
|------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1    | Renal Hasar + Normal GFR        | ≥90                             |
| 2    | Renal Hasar + Hafif azalmış GFR | 60-89                           |
| 3    | Orta düzeyde azalmış GFR        | 30-59                           |
| 4    | İleri düzeyde azalmış GFR       | 15-29                           |
| 5    | Böbrek Yetmezliği               | ≤15 veya diyaliz                |

patinin ilerleyişini hızlandırır, dolaylı olarak kardiyovasküler riski de artırır. Öte taraftan dislipidemi ateroskleroz sürecini hızlandırarak direkt olarak da kardiyovasküler hastalığa yol açar. Kardiyovasküler hastalıklar da renal perfüzyon bozukluğu ve iskemi ile kronik böbrek hastalığı ilerleyişine katkıda bulunur. Dislipidemi, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi iç içe olup birbirlerini kan şekerinden bağımsız olarak olumsuz yönde etkilemektedirler.

Dislipideminin nefropatinin ilerleyişini hızlandırma mekanizmaları incelendiğinde glomerulde makrofaj infiltrasyonuna ve ekstrasellüler matriks artışına yol açtığı görülmüştür. Lipid düşürücü tedavinin renal fonksiyonları koruyucu etkisi gösterilmiştir. Statinler proteinürüğü azaltmaktadır. Çalışmalarda Rho-kinase'ın oksidatif stres, NF-κB ve hypoxia inducible factor (HIF)-1 içeren inflammatuar yolu tetiklediği ve diyabetik nefropatiye yol açtığı, statinlerin ise Rho-kinase'ı bloke ettiği gösterilmiştir. Rho-kinase inhibitörlerinin hem glomeruloskerozu hemde aterosklerozu yavaşlatabildiği gösterilmiştir.

Diyabetik nefropatide kardiyovasküler olayları engellemek ve renal yetmezliğe gidişi yavaşlatmak için statin kullanılmalıdır. Bunun tek bir istisnası olup SDBY'de Statinlerin faydalı olduğu gösterilememiştir. Son yapılan çalışmalarda Statinler yanında Rho-kinase inhibitörlerinin kullanımı daha da fazla korumaya yol açmıştır. Statin dışında lipid

düşürücülerin-fibratların da faydası vardır. Ancak Statin-fibrat kombinasyonu orta ve ağır böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

Diğer taraftan bakıldığında diyabetik nefropati de dislipidemi gelişimini artırmaktadır. Kronik böbrek hastalığında Apo A1, LCAT, LPL ve Hepatik Lipaz aktivitesi, VLDL reseptör sayısı, Apo CII/CIII oranı, LRP (LDL reseptör ilişkili protein) azalmakta; ACAT (acyl-CoA transferaz), CETP (kolesterol ester transferaz protein), Prebeta HDL artmaktadır. Bu proteinlerdeki değişiklikler kanda HDL, HDL-2/HDL-3 oranında düşmeye; VLDL, trigliserid, IDL, şilomikron remnant düzeylerinde artışa yani dislipidemiye yol açmaktadır.

Diyabet ve Kr Böbrek hastalarında yüksek LDL düzeylerinden ziyade yüksek KVH riski düzeyi Statin tedavisi için endikasyon oluşturmaktadır. "AURORA", "4D STUDY" VE "SHARP" çalışmalarında statin tedavisi KV ölüm, MI, SVO ve revaskularizasyon oranlarında anlamlı azalma sağlamışken diyaliz hastalarında fayda tespit edilmemiştir. Diyalizdeki hastalarda statin tedavisi başlanması için yeterli kanıt yoktur ama diyalize girecek hastalar önceden Statin kullanıyorlarsa kesilmemelidir.

Hem diyabette, hem de kronik böbrek hastalığında temel tedavi hedeflerinden birisinin kardiyovasküler riski azaltmak olduğu göz önüne alınırsa karşımıza şu risk faktörü listesi çıkmaktadır:

\*Tabloda görüldüğü gibi diyabetik hastada



kronik böbrek hst ve dislipidemi geliştiğinde Kardiyovasküler risk faktörlerinin çok büyük bir çoğunluğu devreye girmektedir.

Amerikan Endokrinologlar Birliğinin Dislipidemi ve Kardiyovasküler Koruma 2017 kılavuzunda “Diyabet + Kr Böbrek hastalığı Evre 3/4 olanlar” yüksek riskli kabul edilerek LDL <100, non-HDL <130, Apo B <90 mg/dl tedavi hedefi önerilmektedir. “Diyabet + Kr Böbrek hastalığı Evre 3/4 + Risk faktörü olanlar” çok yüksek riskli kabul edilerek tedavi hedefi LDL <70, non-HDL <100, Apo B <80 mg/dl; “Diyabet + Kr Böbrek hastalığı Evre 3/4 + mevcut kardiyovasküler hastalığı yada ailevi hiperkolesterolemisi olanlar” ise son derece (extreme) yüksek riskli kabul edilerek LDL <55, non-HDL <80, Apo B <70 mg/dl tedavi hedefi önerilmektedir.

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 2017 kılavuzunda diyabetli hastalarda statin kullanımı ile ilgili aşağıdaki önerileri yapmıştır: KVH risk faktörleri “LDL >100mg/dl; hipertansiyon, sigara, kr böbrek hastalığı, albuminüri ve ailede erken KVH anamnezi” olarak göz önüne alındığında, bunlardan herhangi bir risk faktörü olanlarda (böbrek hastalığı olanlar bu gruba dahil) 40 yaş altında ise orta veya yüksek doz, 40-75 yaş arasında yüksek doz, 75 yaş üzerinde orta veya

yüksek doz statin tedavisi önerilmektedir. Yüksek doz statin tedavisi olarak rosuvastatin 20-40mg veya atorvastatin 40-80mg olarak tanımlanmış; daha düşük dozlar ve diğer statinlerle tedaviler ise orta doz tedaviler olarak tanımlanmıştır.

Sonuç olarak diyabetik hastalarda dislipidemi nefropatinin seyrini hızlandırırken nefropati de dislipidemiye artırmaktadır. Dislipideminin statin ile tedavisi diyabetik nefropatinin progresyonunu yavaşlatabilmekte ve kardiyovasküler riski azaltmaktadır. Nefropatinin ve dislipideminin erken tespiti, ve kontrendikasyonu olmayan ve SDBH olmayan tüm diyabetiklerde agresif tedavisi önemlidir. Albuminüri olan 40 yaş altı Diyabetikler düşük doz, 40 yaş üstü olanlar ise yüksek doz Statin kullanılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Diabetic Nephropathy, UptoDate 2016
2. ADA STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2017 Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017
3. AACE/ACE Guidelines for the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease ENDOCRINE PRACTICE Vol 23 (Suppl 2) April 2017
4. Szu-chi Chen1 and Chin-Hsiao Tseng; Dyslipidemia, Kidney Disease, and Cardiovascular Disease in Diabetic Patients, Rev Diabet Stud (2013) 10:88-

**Tablo 1: Kardiyovasküler Haftalık Risk Faktörleri\***

| Major Risk Faktörleri | Ek Risk Faktörleri                 |
|-----------------------|------------------------------------|
| Yaş                   | Obezite                            |
| Total kolesterol *    | Dislipidemi aile hikayesi *        |
| Non-HDL kol *         | Küçük yoğun LDL *                  |
| HDL kol düşüklüğü *   | Apo B *                            |
| Diyabet *             | LDL partikül konsantrasyonu *      |
| Hipertansiyon         | Açlık/Tokluk hipertrigliseridemi * |
| Kr. Böbrek Hst *      | PCOS                               |
| Sigara                | Dislipidemik Triad *               |
| KAH aile hikayesi     |                                    |

100

5. Dyslipidemia, Kidney Disease, and CVD. The Review of DIABETIC STUDIES 10 (2-3) 2013
6. Kawanami et al. Dyslipidemia in diabetic nephropathy, Renal Replacement Therapy (2016) 2:16
7. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease, Kidney 5:5 2015
8. Glasziou PP, et al. Monitoring Cholesterol Levels: Measurement Error or True Change? Ann Intern Med 2008; 148:656-661

## TİP 1 DİYABETİN ÖNLENMESİNDE YAPILANLAR VE BEKLENTİLER

Prof. Dr. Rüyeyde BUNDAK

Girne Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

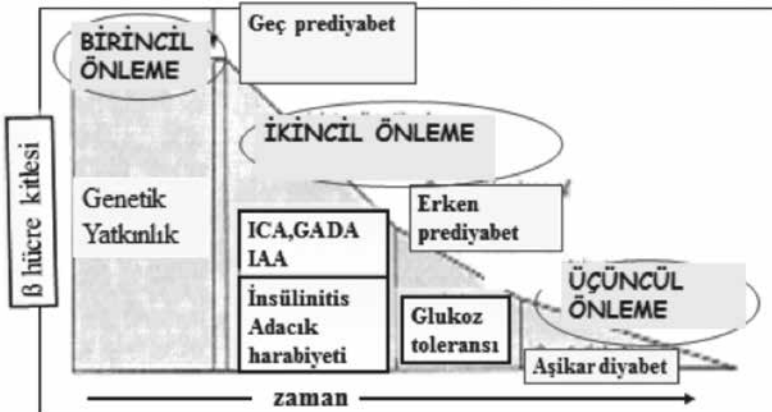
Eisenbarth 1986 yılında Tip 1 diyabetin ilerleyici bir otoimmün hastalık olduğunu ve Genetik yatkınlık dönemi, sırası ile otoimmünite, metabolik defekt ve glukoz intoleransının geliştiği Prediyabet dönemi evrelerinden oluştuğunu, son olarak da hastaların beta hücre kapasitelerinin yaklaşık %70-80'ini kaybederek aşikar diyabet dönemine geçtiklerini bildirmiştir. Beta hücrelerinin yıkımı aylar yıllar içinde oluşur. Adacık otoantikörleri beta hücre harabiyetine aracılık etmez fakat tarama açısından yararlıdır ve tanıdan yıllar önce saptanabilirler. Genetik eğilim ve çevresel faktörlerin etkisi ile beta hücrelerine karşı ortaya çıkan hasar otoreaktif T hücreler ile koruyucu olarak bilinen regülötör T hücreleri arasında dengenin bozulması sonucu gelişmektedir. Tip-1 diyabet tanısı alan hastaların bir kısmı kısmi iyileşme (remisyon) dönemine gir-

mekte ama sonuçta hepsi remisyonla girmese de "total diyabet" dönemine geçerek yaşam boyu insüline bağımlı hale gelmektedirler. İşte bu genel yaklaşımın ışığında Tip-1 diyabetin önlenmesi veya remisyonun kalıcı hale getirilmesi ile ilgili çalışmalar başlatılmıştır. Bu çalışmalar üç başlık altında toplanabilir. 1) Otoimmünite başlamadan önce (birincil önlem), 2) Otoimmünite ve metabolik değişiklikler başladıktan sonra (ikincil önlem), 3) Diyabet klinik bulguları başlayıp ancak belirli miktar beta hücre kitlesi varlığında (üçüncül önlem) (Şekil)

### 1. Otoimmünite başlamadan önceki önleme çalışmaları (Birincil Önleme)

Genetik yatkınlık dönemindeki hastalara yönelik yapılan çalışmalardır. Tip-1 diyabetin önlenmesi ile ilgili henüz genetik bir düzenleme olmadığından önleme ça-

Şekil 1: Diyabeti önleme çalışmalarında dönemler



lışmalarını daha çok Tip-1 diyabetli yakını olan veya yatkınlık oluşturan genotipe sahip kişilerde beslenme girişimleri oluşturmaktadır. Beslenme girişimi çalışmalarının en önemlisi inek sütünün Tip 1 diyabet gelişimindeki olası etkisini araştıran TRIGR ( The Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk) çalışmasıdır. Beslenmeyle ilgili bir diğer çalışma ise gebelikte kullanılan ‘docosahexanoic acid (DHA)’ in adacık hücre otoimmünitesini önlemedeki olası rolünü inceleyen ‘NIP-Diabetes’ (Nutritional Intervention to Prevent Diabetes) çalışmasıdır. Intranasal insülin uygulanarak tolerans geliştirilmesi ile ilgili çalışma da vardır. Bu çalışmalarda otoimmünitenin gelişiminin tamamen engellenmesi yönünde başarı elde edilememiştir.

## 2. Otoimmünite ve metabolik değişiklikler başladıktan sonraki önleme çalışmaları (İkincil Önleme)

İkincil önlem ile ilgili çalışmalar ; adacık hücre antikor pozitifliği ve intravenöz glukoz tolerans testinde ilk faz yanıt bozukluğu olan birinci derecedeki yakınlarında yapılmıştır. Avrupa Nikotinamid çalışması (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Amerika Birleşik Devletlerinde parenteral veya oral insülin uygulama (Diabetes Prevention Trial –Type1) çalışmaları geniş kapsamlı kontrollü yapılan çalışmaların ilklerini oluşturmaktadır. DPT-1 çalışmasında parenteral insülinin ve ENDIT çalışmasında nikotinamidin kullanılan dozda önlemede etkin olmadığı gösterilmiştir. Ancak ağızdan verilen insülin ile antijene özgü regülatör T hücrelerin uyarıldığı ileri sürü-

**Tablo 1:** İkincil önlem ile ilgili devam eden çalışmalar

| Çalışma adı              | Hedef                       | Olgu grubu  | İlaç                     | Sonuç Değerlendirme |
|--------------------------|-----------------------------|---|--------------------------|---------------------|
| DIAPREV-IT               | GAD                         | GAD (+)<br>Diğer Antikor (+)                                | Alum-GAD                 | DM gelişimi         |
| DIAPREV-IT2              | GAD                         | GAD (+)<br>Diğer Antikor (+)                                | Alum-GAD+Vit D3          | DM gelişimi         |
| TrialNet<br>Teplizumab   | T hücre<br>Regülasyonu      | ≥2Antikor(+),<br>akraba, anormal GTT                        | Teplizumab<br>(Anti-CD3) | DM gelişimi         |
| TrialNet<br>Abatacept    | T hücre<br>Regülasyonu      | ≥2Antikor(+), akraba,<br>anormal GTT                        | Abatacept<br>(CTLA-4 Ig) | DM gelişimi         |
| TrialNet<br>oral insülin | Antijen spesifik<br>İnsülin | İnsülin Antikor(+)<br>1başka Antikor(+)<br>Normal GTT/IVGTT | Oral insülin             | DM gelişimi         |
| INIT-II                  | Antijen spesifik<br>İnsülin | ≥2 Antikor,<br>GTT normal                                   | İntranazal<br>İnsülin    | DM gelişimi         |

rülmektedir. Bir pilot çalışmada genetik olarak risk altındaki çocuklarda günlük olarak yüksek dozlarda ağızdan alınan insulinin immun koruyucu etkisinin olduğu göstermiştir Pek çok ikincil önleme çalışmaları yapılmasına rağmen çok azında kısmi başarı sağlanmıştır. Tabloda halen devam eden,ümitvar çalışmaların listesi verilmiştir.

### 3. Diyabetin klinik bulguları başlayıp ancak belirli miktar beta hücre kitlesi varlığındaki çalışmaları (Üçüncül Önleme)

Bu dönemdeki çalışmaların esası otoimmün inflamasyonun durdurulması ve sağlam kalan beta hücre rezervinin korunmasıdır. Bu amaçla cyclosporine A, glukokortikoidler ve azathioprine, antithymocyte globulin (ATG), anti-CD3 (hOKT3), mycophenolate mofetil-dacizumab (MMF-DZB), anti-CD20, BCG ve heat shock protein (HSP) 60 ve peptide 277 (p277) gibi ajanlar immün düzenleyici olarak kullanılmış, fakat bir tedavi seçeneği oluşturacak olumlu sonuçlar alınamamıştır. Bu başarısızlığın temel nedeni var olan immünolojik ajanlar ile başlamış olan beta hücre otoimmün inflamasyonunun durdurulamamasıdır.Son yapılan çalışmalardan birinde düşük doz antitimosit globulin (ATG) ve granulosit koloni stimule edici faktör (G-CSF) kullanımının Tip 1 Diyabetli hastaların beta hücre fonksiyonlarını 1 yılın sonunda %56 sında koruduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak Tip1 Diyabet patogenezinin anlaşılması biyolojik belirteçlerin gelişimini doğurdu.Biyolojik belirteçlerin gelişmesi yeni tedavilerin bulunmasını ve yeni çalışmaların yapılmasını sağladı. Önleme ve tedavi edici çalışmaları artırmak için heterojen bir hasta gurubu olan tipl diyabetlilerde immünolojik, genomik,ve metabolik belirteçler ile ilgili çalışmalara gereksinim vardır. Tip 1 Diyabeti önlemede başarılı olmak için kullanılacak tedavi yöntemlerinin otoimmüniteyi kontrol etmesi yanında adacık hücrelerini de koruması ve güvenli olması gerekir.

### KAYNAKLAR

1. Eisenbarth G M. Type I Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1986; 314:1360-1368
2. Kawasaki E.Combined intervention for the tertiary prevention of type 1 diabetes. J Diabetes Investig 2016 May;7(3):300-302.
3. Vaarala O, Ilonen J, Ruohtula T et al. Removal of bovine insulin from cow's milk formula and early initiation of  $\beta$  cell autoimmunity in the FINDIA Pilot Study. Arch Pediatr Adolesc Med 2012; 166: 608–614.
4. Chase HP, Boulware D, Rodriguez H et al. Type 1 Diabetes TrialNet Nutritional Intervention to Prevent (NIP) Type 1 Diabetes Study Group. Effect of docosahexaenoic acid supplementation on inflammatory cytokine levels in infants at high genetic risk for type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2015; 16: 271–279.
5. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the Diabetes Prevention Trial — Type 1. Diabetes Care. 2005;28:1068 – 1076.
6. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group.European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes.Lancet. 2004 Mar 20;363(9413):925-31.
7. Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, Schober E, Bingley PJ, Rottenkolber M, Theil A, Eugster A, Puff R, Peplow C, Buettner F, Lange K, Hasford J, Achenbach P; Pre-POINT Study Group. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. JAMA. 2015 Apr 21;313(15):1541-1549
8. Kishiyama CM, Chase P ,Barker JM. Prevention strategies for type 1 diabetes. Rev Endocr Metab Disord 2006 7:215–224.
9. Haller MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Michels AW, Rosenthal SM, Shuster JJ, Zou B, Brusko TM, Hulme MA, Wasserfall CH, Mathews CE, Atkinson MA, Schatz DA. Anti-thymocyte globulin/G-CSF treatment preserves  $\beta$  cell function in patients with established type 1 diabetes.J Clin Invest. 2015 Jan;125(1):448-455.
10. Pihl M ,Barcenilla H, Axelsson S et al. GAD-specific T cells are induced by GAD –alum treatment in Type-1 diabetes patients.Clinical Immunology 2017 176:114-121.



## TASARIMDAN BETA HÜCRE REJENERASYONUNA İNSÜLİN GEN NAKLI

Yunus Emre Ekşi<sup>1,\*</sup>, Hale M. Taşyürek<sup>1,\*</sup>, Ahter D. Şanlıoğlu<sup>1</sup>, Hasan Ali Altunbaş<sup>2</sup>,  
Mustafa Kemal Balcı<sup>2</sup>, ve Salih Şanlıoğlu<sup>1\*\*</sup>

<sup>1</sup>Gen ve Hücre Tedavi Merkezi, <sup>2</sup>İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

\* İlk iki yazar (YEE ve HMT) yayına eşit derecede katkı sağladılar.

### ÖZET

Tip 1 Diyabet (T1DM), pankreas adacıklarındaki insülin sekresyonu yapan beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu gelişen insülin yetmezliği ile karakterize pandemik bir hastalıktır. Gen transfer vektörleri aracılığıyla insülin gen aktarımının, diyabetik hastalarda endojen insülin ekspresyon profilini taklit edebilecek potansiyel bir yaklaşım olduğu açıktır. Bu nedenle, insülin gen terapisinin ana hedefleri, insülin gen ekspresyonunun sağlanabilmesi, periferel dokulara glukoz alımının artırılması, glukagon sekresyonunun baskılanması ve hipergliseminin azaltılabilmesi için hepatik glukoz üretiminin inhibe edilmesi olarak tanımlanabilir. Bu hedeflere ulaşılırken, hipogliseminin engellenebilmesi amacıyla, hücre tipine spesifik regüle edilebilir insülin gen ekspresyonu da gereklidir. İnsülin gen naklinin T1DM'de başarılı olabilmesi için gen naklinin glukoz duyarlı bir organa yapılması, anlık değişebilen kan glukoz seviyelerine cevap verebilmesi ve insülin sentezinin uzun süreli olması gerekmektedir. Bunlara ilave olarak az insülin gen ekspresyonu kan şekerini düşürmede etkisiz kalırken, gereğinden fazla sentez hastaların hipoglisemik komaya girmelerine sebebiyet verdiğinden, hücrede üretilen insülin miktarının mutlaka kontrol altına alınması gerekmektedir. Sonuç olarak insülin gen terapisi, başarıyla uygulandığında tek bir enjeksiyonla diyabet hastalarını ömür boyu insülin enjeksiyonu yapma zorunluluğundan kurtarma potansiyeli olan bir tedavi stratejisidir.

**Anahtar Kelimeler:** İnsülin gen tedavisi, beta hücreleri, Tip 1 diyabet.

### İNSÜLİN GEN TEDAVİ STRATEJİLERİNİN TEMEL İLKELERİ

Tip 1 Diyabet (T1DM) hastaları, insülin sentezleme yeteneğine sahip tek hücre tipi olan pankreatik beta hücrelerinin immün aracılı yıkımıyla, kan glukozunu düzenleme yeteneklerini kaybederler. Dolayısıyla bu hastaların prognozu, enjeksiyon veya pompalar aracılığıyla ömür boyu ekzojen insülin alınımına bağlıdır. T1DM tedavisinde kullanılan genetik mühendislik ürünü olan sentetik insan insülini, ilk olarak 33 yıl önce üretilmiştir (1). Günümüzde, ekzojen sentetik insülin ihtiyacını azaltmaya yönelik olarak yeni insülin gen tedavi metodları geliştirilmektedir. İlk kez 1983 yılında, beta hücresi olmayan bir hücre olan fare hipofiz kortikot-

rof hücrelerinin (AtT20), proinsülin sentezleyebildiği, sentezlenen proinsülini küçük fragmentler halinde ürettikten sonra salgı granüllerinde depolayabildiği, ve uyarıldığı zaman bu insülin-benzeri yapıları salgılayabildiği gösterildi (2). Nöroendokrin hücreler, prohormon konvertaz ekspresyonu (PC 1/3 ve PC2) ve regüle edilebilir bir sekretuar yolak içermeleri açısından beta hücrelerine oldukça benzer hücreler olsa da, Glukokinaz (GK) ve Glukoz Taşıyıcı-2 (GLUT-2) ekspresyon etmemeleri dolayısıyla glukoz duyarlı değildirler. Ayrıca bu hücreler, adenokortikotropik hormon salgılayarak, insülinin etkisini inhibe edici özellik gösteren glukokortikoidi de sentezlediklerinden, gelecekte diyabete yönelik geliştirilecek bir tedavi yaklaşımında bu gibi hücrelerin kullanılması



mümkün değildir. Bu ve benzeri gelişmeler, beta hücresi dışındaki hücrelerde in vivo rekombinant insülin üretimini sağlamaya yönelik insülin gen terapi stratejileri ile, ekzojen insülin terapisi veya pankreatik adacık hücre transplantasyonu gibi yöntemlere alternatif olabilecek T1DM tedavi stratejilerinin araştırılmasının önünü açmıştır.

İnsülin gen tedavisi stratejileri, beta hücresi dışındaki hücrelerin, tıpkı pankreatik beta hücrelerinde olduğu gibi insülin sentezleme, depolama ve salgılama işlevlerini yerine getirebilecek şekilde genetik olarak manipüle edilmesini amaçlamaktadır. Tedavi stratejilerinde beta hücreleri yerine, beta olmayan hücrelerin hedef alınmasının sebebi, bu hücrelerin T1DM'li hastalarda oluşan beta-hücre spesifik otoimmün yanıtı karşı direnç gösterebilme özellikleridir (3). Bir insülin gen tedavi sisteminde, terapötik başarı oranının artırılması için dikkate alınması gereken özelliklerden ilki, hedef organa etkili bir gen aktarımı sağlayacak metodun seçilmesidir. İkinci önemli özellik ise, seçilen hedef organın; özellikle GLUT2'ye, GK'ya ve proinsülini olgun insüline dönüştürecek biyokimyasal işleme elemanlarına, dolayısıyla glukoz duyarlı bir mekanizmaya sahip olması gerekliliğidir. Ayrıca, seçilen hedef hücreler üretilen insülini depolayabilme kapasitesine ve glukoz aracılığıyla indüklenebilen bir sekretuar yolağa sahip olmalıdır. Son olarak, hiperglisemik koşullarda indüklenebilen ve hipoglisemik koşullarda baskılanabilen bir mekanizmayla insülin transgeninin transkripsiyonal kontrolü sağlanabilmelidir. Gen aktarımının etkin olarak sağlanabileceği tekniklere olan gereksinim dolayısıyla, insülin gen transfer çalışmalarında hem viral hem de viral olmayan aktarım sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerin birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları olsa da, viral vektörler, transdükte edebildikleri hücre çeşitliliği açısından, viral olmayan vektörlere göre daha kullanışlıdır (4-6). Lentiviruslar, güvenlik, etkinlik ve uzun süreli gen ekspresyonu açısından, beta hücresi dışındaki hücrelerin hedef alındığı insülin aracılı gen tedavisi için tercih edilmesi gereken viral

vektörlerdendir (7; 8). Lentiviral vektörlerin hem bölünen hem de bölünmeyen hücreleri transdükte edebilme yetenekleri en önemli avantajlarından bir tanesidir (9; 10). Birçok farklı çalışmada insülin gen terapi stratejileri için tercih edilen vektörlerden bir diğeri de Adeno-asosiyasyon viruslarıdır (AAV). Yüksek dozlarda ileri derecede immünojenik ve toksik etki gösteren birinci nesil adenovirüslerin aksine, AAV'ler, toksisiteye neden olmaksızın uzun vadeli gen ekspresyonu sağlarlar (11-14). Bununla birlikte, yabancıl tip AAV'ler, insanda 19. kromozomda spesifik bir lokusa, bölge spesifik entegrasyon gösterse de rekombinant AAV'ler (rAAV) bu yetenektan yoksundur (15). rAAV vektörlerin transgen kapasitesinin 4.7 kb ile sınırlı olması bu vektörlerin kullanım alanını daraltmaktadır (16; 17). Diğer taraftan, viral gen sekansları tamamen çıkarılarak daha büyük DNA parçası taşıma kapasitesine sahip son nesil adenoviral vektörler geliştirilmiştir. Bu vektörler, önceki nesillere kıyasla daha düşük toksik etkileri ile birlikte, sürekli transgen ekspresyonu sağlayabilen ve in vivo transdüksiyon etkinliği yüksek olan vektörlerdir (18; 19).

### **KONTROLSÜZ UZUN SÜRELİ İNSÜLİN GEN EKSPRESYONU SAĞLAMAK AMAÇLI GELİŞTİRİLEN İNSÜLİN GEN NAKLİ ÇALIŞMALARI**

Viral vektörler ile gerçekleştirilen deneysel insülin gen aktarım teknikleri için yapılan ilk denemeler 20 yıl öncesine dayanmaktadır. Sıçan preproinsülin 1 cDNA'sı kodlayan Moloney Mürin Lösemi Virus (MMLV) tabanlı retroviral vektörlerin, kısmen hepatektomize edilmiş (%70) sıçan karaciğerine portal ven aracılı aktarımıyla, %5-15 oranında karaciğer transdüksiyonu ve en az 6 ay süreyle kalıcı gen ekspresyonu sağlanmıştır (20). Düşük seviyede hepatik insülin gen ekspresyonunun sağlanabildiği bu çalışmada, hipoglisemiye neden olmaksızın STZ indüklü diyabetik sıçanlarda, açlık hiperglisemisi, glikojen yıkımı, trigliserit depolanması ve ketoasidoz iyileştirilmiş, diyabetik sıçan-

ların sağkalım oranı ise arttırılmıştır. Bununla birlikte, genetik modifikasyonlar sonucu insan olgun insülini salınımı yapabilen insan fibroblastlarının implantasyonunun gerçekleştirildiği bir başka çalışmada, kontrolsüz insülin gen ekspresyonu ile, hipoglisemi riskinin arttığı gösterilmiştir (21). Ayrıca, proinsülin işleme mekanizmalarının eksikliği dolayısıyla karaciğerde üretilen insülin, daha düşük aktivite sergilemektedir. Proinsülinin işlenmesi, dolayısıyla aktif insülin üretiminin arttırılması amacıyla PC2 ve PC3 kodlayan adenoviral vektörlerle karaciğere ve kas dokusuna yapılan uygulamalar sonucunda, proinsülin işleme mekanizmasının kas dokusunda çalıştığı ancak karaciğerde çalışmadığı gözlenmiştir (22). Bu doğrultuda, karaciğer hücrelerinde, sekretuar yollarında var olan proteazların, ekzojen aktarılan PC2 ve PC3 aktivitesini maskeleyen dolayısıyla, insülin ekspresyonu ve sekresyonunun karaciğerde tam fonksiyonellik gösterebilmesi için transgene ileri modifikasyonlar yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Temel olarak, sekretuar yollara sahip hücreler, salgıladıkları peptidleri spesifik bölgelerden etkin bir şekilde kesmek için furin endopeptidazları kullanır (23). Proinsülinin olgun insüline dönüştürülmesinde de görev alan furin endopeptidazlar, insülinin BC ve CA bağlantı noktalarında bulunan dibazik aminoasit dizilerini (Arg-X-Lys-Arg) tanırlar. HEK293 (24) ve miyoblast hücre hattı (25) gibi non-hepatom hücre hatlarının, furin tanıma bölgesi içeren modifiye insan insülin cDNA'sı ile geçici transfeksiyonu sonucunda, proinsülinin translasyonel işleme mekanizmasının devreye girerek biyolojik olarak aktif insülin üretiminin gerçekleştiği gösterilmiştir. PC2 veya PC3'ün rekombinant adenovirus aracılı arttırılmış ekspresyonu ile sıçan insülinoma hücrelerinde proinsülinin kolaylıkla insüline dönüştürülmüş olması da bu sonuçları destekler niteliktedir (26). Farklı bir stratejide, hepatositlerin proinsülin sentezi ve olgun insülin salınımını ne ölçüde sağlayabildiğini test etmek için, replikasyon defektli bir adenovirus ile (H4-II-E) hepatosit hücre hattının transfeksiyonu

gerçekleştirilmiştir. Bu adenovirusler üzerinde insan proinsülin cDNA'sı ile birlikte, dibazik prohormon konvertaz (PC) tanıma bölgesi ve tetrabazik furin kesim bölgesi içerecek şekilde değişikliğe uğratılmış bir bölge de bulunmaktadır (27). Bu viruslerin farelere enjeksiyonuyla karaciğerde insülin gen ekspresyonu sağlanmış ve diyabet geçici süreyle tersine çevrilmiştir. Benzer şekilde, sürekli hepatik insülin üretiminin glisemik kontrol üzerindeki faydalı etkilerini değerlendirmek amacıyla, STZ indüklü diyabetik nude farelerin karaciğerleri, insan elongasyon faktörü 1-alfa (EF1 alfa) promotörünün kontrolü altında sıçan preproinsülini eksprese eden adenoviruslerle enfekte edilmiştir (28). Bu uygulamada, plazma insülininin uzun süreli bazal ekspresyonu dolayısıyla diyabetik hayvanların plazma glukagon ve glukoz seviyelerinde önemli ölçüde azalma tespit edilmiştir. T1DM ile ilişkili karaciğer patolojisi incelendiğinde, glikojen parçalanması ve lipid birikiminin, hepatik insülin gen ekspresyonu ile azaltıldığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, sürekli insülin gen ekspresyonu nedeniyle, tedavi edilen tüm hayvanlarda, aç bırakıldıklarında şiddetli hipoglisemi geliştiği gözlenmiştir. Prohormonları tamamen aktif formlarına dönüştürmek için gerekli olan konvertazlardan yoksun hepatositlerin aksine, akciğer dokusu prohormon konvertazları doğal olarak eksprese eden bol miktarda nöroendokrin salgı hücresine sahiptir. Yapılan bir çalışmada, CMV promotörü tarafından kontrol edilen sıçan insülin genini içeren bir plazmidin akciğere lipozom aracılı aktarımı gerçekleştirilmiştir (29). Yapılan çoklu enjeksiyonlar sonucunda, akciğer alveolar epitel hücrelerinde insülin gen ekspresyonunda belirgin bir artış ile birlikte, insülin proteininin işlenmesi ve sekresyonunda da artış gözlenmiştir. Bu artışın bir sonucu olarak STZ indüklü diyabetik farelerde hiperglisemi ve ketoasidoz herhangi bir yan etki gözlenmeksizin iyileştirilmiştir. Bu çalışmada da görüldüğü gibi, non-viral vektörlerle yapılan çalışmalarda, viral vektörlere göre daha az yan etki ve immünojenite söz konusu olsa da, terapö-

tik etkiyi sürdürmek için tekrarlayan vektör uygulamalarına gereksinim duyulmaktadır. rAAV vektörleri birinci ve ikinci nesil adenoviral vektörlere kıyasla çok daha uzun bir transgen ekspresyonu sağlar. rAAV aracılı uzun süreli insülin gen tedavisinin etkinliği, CMV promotor kontrolü altında insan insülini kodlayan, furin kesim bölgesi içeren modifiye bir rAAV kullanılan bir çalışmayla gösterilmiştir (30). Furin eklenmiş insan insülini kodlayan rekombinant bir adenovirus ile tedavi edilen hayvanlarda geçici normoglisemi gözlenirken, rAAV vektörlerinin portal venden verilmesi sonucu, STZ indüklü diyabetik sıçanlarda tedaviyi takiben 90 gün süreyle normoglisemi gözlenmiştir. Ek olarak, devam eden insülin üretimi HbA1c düzeylerini düşürmüş ve herhangi bir yan etki göstermeksizin glukoz toleransını iyileştirmiştir. Benzer şekilde, Elsner ve ark.'nın otoimmün diyabetik sıçanlarda ve STZ indüklü diyabetik farelerde, furin kesim bölgesi içeren insan insülini kodlayan bir lentiviral vektörün terapötik etkinliğini test etmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada (31), tedavi edilen hayvanlarda gözlem periyodu boyunca (yaklaşık bir yıl) kan glukoz seviyelerinin normalizasyonu sağlanmıştır. Bu sonuçlar, endokrin olmayan hücrelerden insülin salınımını hedefleyen somatik bir gen tedavi yaklaşımıyla, diyabetin tersine çevrilebileceğini düşündürmektedir. Beta olmayan hücrelerde proinsülinin insüline işleme mekanizmasının yetersizliği dolayısıyla karşılaşılan engeller, furin tanıma dizisi içeren modifiye insan insülini cDNA'sının kullanıldığı yaklaşımlarla aşılabılır. Ancak, insülin ekspresyonunun gün boyu değişmekte olan metabolik ihtiyaca göre düzenlenme gerekliliği, üstesinden gelinmesi gereken bir diğer önemli engeldir.

### **İNSÜLİN GEN EKSPRESYONUNUN FİZYOLOJİK KONTROLÜNÜ SAĞLAMAYA YÖNELİK İNSÜLİN GEN NAKİL ÇALIŞMALARI**

Glukoz, pankreatik beta hücrelerinde ve hepatositlerde birçok genin sentezinde rol aldığından, insülin üretimi üzerinde etkili

bir regülatör moleküldür. Beta hücreleri ve hepatositler kan glukoz seviyesindeki değişimlere GLUT2 ve GK aktiviteleri ile yanıt verirler. Hepatositlerde, insülin ile azalan PEPCK promotor aktivitesi, glukagon ve cAMP ile indüklenir. Dolayısıyla, PEPCK promotorunu takiben, furin tanıma bölgesi içeren bir proinsülin DNA'sı tasarlandığında, insülin üreten aday hücreler olarak hepatositlerin hedeflendiği kontrol edilebilir bir sistem oluşturulabilir (32). Buna benzer bir tasarımla, primer sıçan hepatosit kültürlerine rekombinant adenovirus aracılı aktarım sonucunda, hepatositlerin olgun insan insülini üretebildiği gösterilmiştir. PEPCK yerine S14 veya L-PK gibi, bazal glukoz duyarlı promotorların kullanıldığı sistemler, bu promotorların karaciğerdeki zayıf aktiviteleri dolayısıyla yetersiz bulunmuşlardır (32).

Glukoz ile regüle edilen doğal promotorların kontrolündeki insülin ekspresyonu, zayıf transkripsiyonal aktiviteleri dolayısıyla tokluk hiperglisemisini baskılayamamaktadır. Bu nedenle, karaciğer hedefli insülin gen tedavi çalışmalarında, HNF-1, C/EBP bağlanma elementleri, GIRE ve L-PK promotorunun kombinasyonu ile oluşturulan sentetik promotorlar denenmiştir (33). Sentetik promotor kontrolü altında furin kesim bölgesi içeren insülin eksprese edebilen rekombinant adenovirusların, STZ indüklü diyabetik NOD-SCID farelere intravenöz enjeksiyonu sonrasında, bu farelerde hiperglisemi düzelmiş ve glukoz toleransı gelişmiştir. Bu sonuçlar, karaciğer hedefli insülin gen tedavisinde, glukoz duyarlı insülin üretimini düzenleyebilmek için yapay promotorların da kullanılabilmesi için göstermektedir. CMV promotoru ile gerçekleştirilen belirgin insülin ekspresyonu, hipoglisemi oluşturması nedeniyle ölümlere sebep olurken, glukoz duyarlı enhancer (gen ifadesini artırıcı diziler)/karaciğer-spesifik promotor içeren tasarımlarda daha hafif hipoglisemi gözlenmiştir. Ek olarak, yapılan glukoz tolerans testleriyle, normogliseminin daha geç sürede sağlanabildiği gösterilmiştir. Dolayısıyla, negatif yönde de düzenlenebilir bir yanıt oluşturulabilmesi için vektör tasarımlarının

daha da geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir.

PEPCK ve L-PK promotorlarına ve insülinin negatif yanıtına alternatif olarak, karaciğer hücrelerinde furin ile kesilebilen modifiye insülin gen ekspresyonunun glukoz duyarlılığını sağlamak amacıyla (34); glukoz ile indüklenebilen regülatör elementler (GIRE) içeren karaciğer spesifik albumin promotoru (35) kullanılmıştır. Karaciğerde, adenovirus aracılı, glukoz duyarlı insülin sekresyonu glukoz toleransının gelişimiyle birlikte açlık normoglisemisi sağlamıştır. Bununla birlikte, insülin sentezinin uzayan lag fazı ve yetersiz insülin üretiminin bir sonucu olarak gelişen tokluk hiperglisemisi düzeltilememiştir. Hepatositlerde aktif, glukoz duyarlı ve insülin tarafından negatif olarak da regüle edilebilen özgün bir promotor oluşturmak amacıyla, sıçan L-PK geninden karbonhidrat-duyarlı elementler, sıçanlardaki insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (qIGFBP-1) geninin, insülin ile baskılanan bazal promotor bölgesine klonlanmıştır (36). Modifiye rekombinant insülin cDNA'sı içeren glukoz-insülin duyarlı promotor kullanılarak oluşturulan adenoviral vektör aracılığıyla, sıçan primer hepatositlerinde in vitro glukoz-indüklü insan insülin sekresyonu sağlanmıştır. Ek olarak, hepatik insülin gen tedavisi ile diyabetik sıçanlarda, gliseminin geliştiği, adipositokin profilinin olumlu yönde indüklendiği ve endotelyum bağımlı vasküler fonksiyonların korunarak insülin duyarlılığının artırıldığı belirlenmiştir (37).

Glukoz-6-fosfat'ın glukoz dönüşümünü katalizleyen, Glukoz-6-fosfat (G6Pase) enzimi; karaciğerden glukoz çıkışının kontrolünde primer sorumludur. Diyabetik hastalarda karaciğerden salınan glukoz miktarının artışıyla açlık kan glukozu da arttığından, sıçan hepatoma hücre hatlarında insülin gen ekspresyonunun regülasyonu için; diyabetik koşullarda oldukça aktif olan ve insülin tarafından negatif olarak regüle edilebilir bir promotor (38) olan G6Pase promotoru (39) kullanılmıştır. G6Pase promotor kontrolü altında insan insülin geni eksprese eden ade-

noviral vektörler ile, glukoz indüklü insülin üretimi gerçekleştirilmiştir, ancak insülin tarafından oluşturulan negatif geribesleme dolayısıyla karaciğerdeki transgen ekspresyonu düşük kalmıştır. Dolayısıyla, glukoz duyarlı gen ifadesini artırıcı dizilerin de katkısıyla daha güçlü promotorların oluşturularak, diyabetik koşullarda kan glukoz seviyesini düşürmeye yetecek miktarda insülin ekspresyonunun sağlanabileceği yeni yaklaşımların geliştirilmesi önerilmektedir. Bu doğrultuda, aldolaz B geninin intronik gen ifadesini artırıcı dizilere bağlanan hibrit G6Pase promotoru kullanılarak karaciğerde kendi kendini regüle edebilen bir insülin gen ekspresyonu sağlanması amaçlanmıştır (40). STZ indüklü diyabetik nude sıçanların karaciğerine, bu modifiye insülin geninin adenoviral aktarımı; hipoglisemi yaratmadan, tokluk hiperglisemisini belirgin oranda düşürmüştür.

Glukoz miktarına bağlı olarak regüle edilebilen hepatik insülin gen ekspresyonu sağlayabilmesi açısından, farklı glukoz duyarlı insülin promotorlarının kullanımı da değerlendirilmektedir. İnsan insülin promotoru (HIP), beta hücre spesifik bir promotor olsa da, birçok hepatosit hücre hattında güçlü gen ekspresyonu sağlamaktadır (41). Gen aktarım aracı olarak AAV vektörlerin kullanılması durumunda, karaciğerde glukoz yanıt olarak insülin gen ekspresyonu sağlamak amacıyla insan insülin promotoru denenmiştir (42; 43). Multimerize sıçan insülin promotoru (RIP), furin kesim bölgeleri de eklenerek sıçan proinsülin cDNA'sı ile birleştirildikten sonra, Epstein-Barr virus (EBV) tabanlı plazmid vektörlere klonlanmış ve STZ indüklü diyabetik sıçanlara kuyruk veninden enjekte edilmiştir (44). Her ne kadar, RIP ile kontrol edilen insülin gen ekspresyonu karaciğerde glukoz yanıtı bir insülin gen ekspresyonu sağlasa da, açlık hiperglisemisinin düzeltilmesine yetecek seviyede bir gen ekspresyonu sağlanamamıştır. rAAV-aracılı karaciğer transduksiyon oranları genellikle düşüktür, dolayısıyla karaciğere rAAV aracılı insülin gen aktarımını arttırmak amacıyla çeşitli metodlar de-

nenmiştir. Örneğin, diyabetik hayvanlara rAAV-aracılı insülin tedavisinde kalsiyum fosfat (CaPi)'ın etkisini araştırmak amacıyla, PEPCK promotörü altında insan insülin geni eksprese eden rAAV vektörler kullanılmıştır (45). rAAV uygulamasıyla diyabetik hayvanların kan glukoz seviyelerinde belirgin bir azalma gözlenirse de, rAAV'lerin kalsiyum fosfat ile birlikte uygulanması sonucu, insülin gen transferinin hipoglisemik etkisi artmıştır. Mutant furin bölgesi içeren, 410 bp uzunluğunda sıçan insülin 1 promotörü kontrolünde insülin geni eksprese eden rAAV vektör ile polietilenimin (PEI) kompleksi oluşturularak, bu kompleksin diyabette glukoz duyarlı insülin gen tedavisi için uygulanabilirliği araştırılmıştır (46; 47). Endokrin pankreatik hücre benzeri özelliklere sahip insan hepatoma hücre hattı olan Huh7 hücrelerinin rAAV ile transdüksiyonu sonrasında, yüksek glukoz seviyelerine yanıt olarak insülin sekresyonunun gerçekleştiği gösterilmiştir. Ayrıca, insülin salgılayan ajanlar (dibutiril siklik adenosin mono fosfat-dbcAMP, teofilin, forskolin) kullanıldığında glukoz yanıtı rAAV-aracılı transgen ekspresyonunun artışı, insülin biyosentezinin daha iyi indüklenmesi için metabolik ve hormonal regülasyonun bir arada gerçekleşebileceğini göstermektedir. Ek olarak, insan insülin sekresyonu glukoz miktarına bağlı olarak artmış ve STZ indüklü diyabetik farelerin hiperglisemisi belirgin oranda düşmüştür. Yine de, insülin sekresyonunun indüklenmesi için 30 dakikalık bir lag fazının olması, transkripsiyonal regülasyon kinetiğinin yavaş olduğunu göstermektedir. Bu bulgulara rağmen, rAAV-PEI kompleksi ile tedavi edilmiş hayvanların hiçbirinde hipoglisemi gözlenmemiştir. PEI uygulamasıyla karaciğerde rAAV-aracılı transdüksiyon artırılrsa da, bu uygulama apoptozu indüleyecek bir membran hasarına yol açabilir. Ayrıca, rAAV tarafından kodlanan transgen ürünleri, aktarım yoluna bağlı olarak immünojenik olabilmektedir (48). Dolayısıyla, tedavinin etkinliğini kısıtlamamak adına, AAV vektörlere karşı oluşabilecek immüniteden korumak için bireylere immünesupresör uy-

gulanması gerekebilir (49; 50).

### **İNSÜLİN GEN EKSPRESYONUNUN FARMAKOLOJİK KONTROLÜNÜ SAĞLAMAYA YÖNELİK İNSÜLİN GEN TRANSFER ÇALIŞMALARI**

Karaciğer, her ne kadar insülin ekspresyonunun glukoz aracılı fizyolojik kontrolünün tam olarak sağlanabilmesi açısından yetersiz kalsa da, pankreasın insülin üretme yeteneğinden yoksun kaldığı durumlarda, gen tedavisi yoluyla insülin üretimi için ilk tercih edilen organdır. Regülasyon kinetikleri dolayısıyla; glukoz duyarlı promotörler ile diyabetik hayvanların kan glukoz seviyelerinin düzenlenmesinde kısıtlı bir başarıya ulaşılabilmektedir. Örneğin, insülin gen transkripsiyon ve translasyonunun efektif olabilmesi için gereken birkaç saatlik süre, hipergliseminin başlangıcından itibaren oldukça uzun bir süre anlamına gelmektedir. Ayrıca, normoglisemi oluşturulduktan sonra insülin gen ekspresyonunun durdurulması için transkripsiyonun baskılanması da zaman almaktadır. Dolayısıyla, hastalar hiperglisemi ya da hipoglisemiye uzun süreyle maruz kalmaktadır. Karaciğerden sürekli insülin salınımının hipoglisemi oluşturmaya dolayısıyla, insülin transkripsiyonunun farmakolojik stimülasyonunu hedefleyerek insülin sekresyonunun kontrolünü ele almaya yönelik özgün bir strateji geliştirilmiştir. Bu senaryoda, insülin gen ekspresyonunu indükleyen rekombinant transkripsiyon faktörü, farmakolojik bir ajan tarafından kontrol edilmektedir. Örneğin, diyabetik nude farelerde furin kesimli proinsülin geninin adenovirus aracılı transkripsiyonunda kullanılmak üzere rapamisin tabanlı bir regülatör sistem geliştirilmiştir (22). Yabanıl tip proinsülin (hIns-wt) kodlayan ve eş zamanlı eksprese olan proteaz furin tarafından kesilebilen modifiye proinsülin (hIns-M3) kodlayan adenoviral vektörler, terapötik etkinlik ve dolayısıyla karaciğerde olgun insülin üretiminin varlığını test etmek için kullanılmıştır. Furin ile kesilebilen proinsülin eksprese eden adenovirusların intravenöz uygulaması, yabanıl tip proinsülin geni eksprese eden



vektörlere oranla, karaciğerde daha fazla miktarda olgun insülin üretimi sağlamıştır. Bu sonuçlar, proinsülinin furin kesim bölgesi içeren formunu kodlayan adenoviruslarla enfekte edilen karaciğerde, yüksek seviyede olgun insülin üretiminin gerçekleştirilebileceğini göstermektedir. Rapasimin ile indüklenebilen sistemin etkinliğini test etmek amacıyla, rapamisin ile regüle edilebilen transkripsiyon faktör kodlayan adenoviral vektörler (Ad-CMV-TF1) ile transkripsiyon faktörünün 12 adet bağlanma bölgesinin önüne hIns-M3 transgeninin yerleştirildiği (Ad-Z12-hInsM3) adenoviral vektörlerin her ikisi birden diyabetik farelere enjekte edilmiştir. Sadece rapamisin varlığında, farelerin karaciğerinden insülin sekresyonu indüklenerek kan glukozu düşürülmüş ve ilacın ortamdaki uzaklaştırılmasıyla insülin gen ekspresyonu durdurulmuştur. Bu sonuçlar, diyabetik hayvanlarda glukoz homeostazının kontrolü için karaciğerdeki insülin gen ekspresyonunun farmakolojik regülasyonu yönteminin, umut vaat eden bir alternatif olduğunu doğrular niteliktedir. Rapamisinin doza bağımlı uygulanması ile, dolaşımdaki insülin seviyesinin yükseltilerek diyabetik hayvanlarda hipergliseminin düşürülmesi mümkün olsa da, optimum seviyelerde insülin ekspresyonunun gerçekleşmesi için 12 saatlik bir süre gerekmektedir. Dolayısıyla bu yaklaşım, postprandiyal akut insülin artışını sağlayamasa da, hastalarda uzun etkili insülin uygulamasına benzer şekilde etki edecek bazal insülin ekspresyonu sağlamak için faydalı bir yaklaşım olabilir.

### **İNSÜLİN GEN TERAPİSİNDE MEVCUT ENGELLER VE GELECEKTEN BEKLENTİLER**

Hepatositlerin proteinleri bazal seviyelerde sürekli olarak salgılaması, postprandiyal glukoz artışı ile başa çıkmak için yeterli miktarda insülinin anında salınmasını zorlaştırmaktadır. Postprandiyal glukoz düzeylerini düzenlemek için tasarlanan rekombinant insülinin, sekretuar sinyallerin alınmasını takiben hızlı bir şekilde üretilmesi gerekmektedir. Beta hücrelerinde, insülin salgıla-

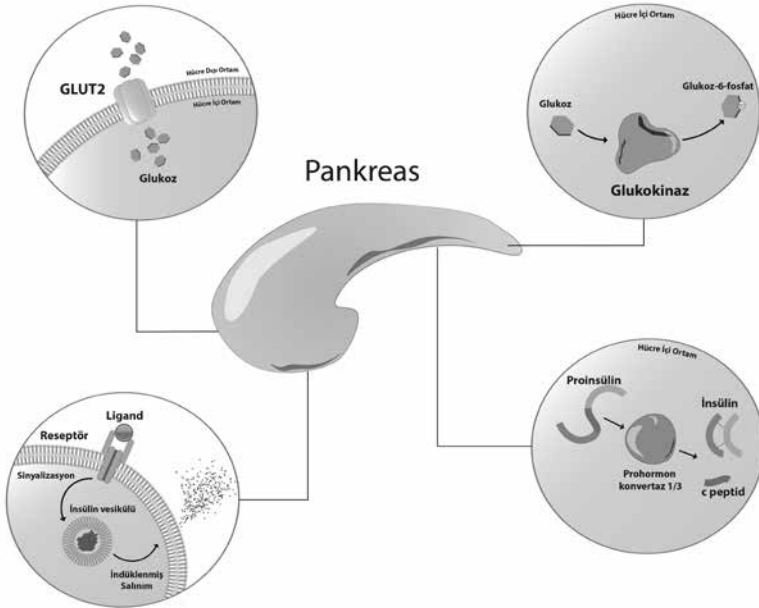
nacağı zamana kadar salgı granüllerinde depolandığından, gen tedavi yoluyla üretilecek insülinin sekresyonunun da fizyolojik olarak kontrol edilebilmesi büyük önem arz etmektedir. Dolayısıyla, sekresyonun doğrudan kontrolü, transkripsiyonel kontrol mekanizmalarına kıyasla kan şekerinin daha hızlı düzenlenmesini sağlar. Kontrollü insülin salınımı sağlamak amacıyla, endoplazmik retikulumda (ER) kontrollü agregasyon yoluyla insülin sekresyonunun düzenlenmesini öneören özgün bir yöntem geliştirilmiştir (51). Bu modelde, çeşitli moleküllerin ER'da tutulmasını sağlayacak geleneksel agregasyon bölgeleri olarak bilinen CAD sinyal sekansını içerecek şekilde modifiye edilen proinsülin, sekretuar hücrelerin ER'lerinde tutulur. Ek olarak, proinsülinin posttranslasyonel modifikasyonu için proinsülin kodlama dizisine furin kesim bölgeleri de eklenmiştir. Dolayısıyla, oral yolla alınacak küçük bir molekül aracılığıyla insülinin işlenerek, hızla büyük miktarlarda salınımı indüklenir. Bu senaryoda, beta hücreleri gibi özelleşmiş sekretuar hücrelerin granüllerinden gerçekleşen salınım fonksiyonunun, ER tarafından gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir. Küçük bir ilaç aracılığıyla proinsülin agregatlarının çözülerek golgiye translokasyonu sağlanır. Golgide proinsülinin işlenmesini takiben olgun insülin hızla salınarak, ilaç uygulamasından sonra 15. dakikada kanda saptanabilir düzeye gelir ve 2 saat sonunda kandaki insülin miktarı en yüksek seviyeye ulaşır. Bu sayede kan glukoz seviyelerinde %90 oranında bir azalma meydana gelebilmektedir. İlaç etkisinin yok olması halinde, dolaşımdaki insülin miktarı azalmaya, glukoz seviyeleri de tekrar yükselmeye başlar. Bu bulgular doğrultusunda oluşturulan modelin, doğal insülin sekresyonuna oldukça benzer nitelikte bir insülin sekresyon kinetiğine sahip olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, ilaç indüklü bir sistemle kombine edilmiş bir glukoz bağımlı insülin sekresyon sistemiyle, pankreatik beta hücre fonksiyonlarını taklit edebilme potansiyeli yüksek bir yöntem geliştirilmesi mümkün olabilir.

Kontrollü proinsülin transkripsiyon ve trans-

lasyonu, regüle edilebilir bir sekreteruar yolağı içermesi ve indüklebilir bir salınım mekanizmasına sahip olması, pankreatik beta hücrelerinin en önemli özellikleri olarak sıralanabilir (Şekil 1). Hepatositler, GK ve GLUT2 aracılığıyla oluşan glukoz duyarlı bir mekanizmaya sahip olsalar da, kontrol edilebilir bir sekreteruar yolağından yoksundurlar. Bununla birlikte, nöroendokrin hücreler, kontrollü bir sekreteruar yolağına sahip olup, salgı granüllerinde insülin depolayabilirler,

ancak bu hücreler ise glukoz duyarlı mekanizmalardan yoksundur. Bu nedenle ne hepatositler ne de nöroendokrin hücreler ideal bir beta hücre adayı olarak değerlendirilmemektedir. Buna karşılık, duodenum ve jejunumda bulunan K hücreleri; aynı beta hücrelerindeki benzer şekilde GK, GLUT2 ve prohormon konvertaz ekspresyonu yapabilen hücrelerdir (3). Dolayısıyla bu hücreler, glukoz kontrollü bir insülin sentez ve sekresyonunun gerçekleştirilebilmesi amacıyla

**Şekil 1:** Pankreatik beta hücrelerinin özellikleri. İnsülin gen tedavisinin esas amacı; hücreleri genetik olarak manipüle ederek insülinin sentezlenmesini, depolanmasını ve sekresyonunu sağlamak olsa da, mevzu bahis insülin gen transfer sistemi; tedavinin başarısını arttıracak bir takım anahtar özelliklere de sahip olmalıdır. İlk olarak sistem hedef organa etkin bir biçimde gen aktarımı yapabilmelidir. İkincisi, hedef organ GLUT2 ve GK gibi glukoz duyarlılık sistemini içermeli ve proinsülini insüline dönüştüren gerekli biyokimyasal enzimleri (prohormon konvertazları) içinde barındırmalıdır. Üçüncüsü, hedef hücreler depolama özelliğinin yanında glukoz ile regüle edilebilir sekreteruar bir yolağına sahip olmalıdır. Dördüncüsü ve en sonuncusu da, insülin transgeninin transkripsiyonu hiperglisemiyle başlamalı ve hipoglisemiyle sonlandırılmalıdır.





alternatif hedef hücre adayları olarak değerlendirilmektedir. K hücrelerine özgü promotorlar kullanılarak insan proinsülin gen ekspresyonu sağlanan transgenik hayvanların STZ uygulamasına direnç göstermiş olması (52), beta hücrelerinin yokluğuna rağmen glukoz homeostazının başarıyla kontrol edilebileceğinin bir örneği olarak değerlendirilmiştir (53). Bununla birlikte, bağırsak epitel hücrelerinin dönüşüm ve yenilenme hızlarının yüksek olması nedeniyle, uzun vadeli gen ekspresyonu sağlayabilmek adına K hücre progenitörleri hedeflenmelidir. Barsak epitel hücre popülasyonunun yalnızca %1'i enteroendokrin hücrelerden oluşmaktadır. Bu nedenle insülin üretimi için hedef hücre olarak seçilebilmesi için öncelikle, enteroendokrin hücrelerin izolasyon ve tanımlama çalışmalarının gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Yine de, rAAV2 gibi viral vektörler kullanılarak başarılı bir şekilde transdükte edilen ve genetik olarak modifiye edilen enteroendokrin (NCI-H716) L-hücrelerinin, çok sayıda enterositin bulunduğu ko-kültür ortamında dahi, kontrollü bir insülin yanıtı göstermesi, umut verici gelişmeler olarak karşımıza çıkmaktadır (Caco-2 or T84) (54). Gastrointestinal sistem hücrelerine, kitosan nanopartiküller aracılı insan insülini gen aktarımının yapıldığı bir çalışmada, STZ indüklü diyabetik sıçanların açlık kan glukozunda azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlar, insülin üretimi için hedef hücre adayı olarak enteroendokrin hücrelerin değerlendirilmesi fikrini destekler niteliktedir (55).

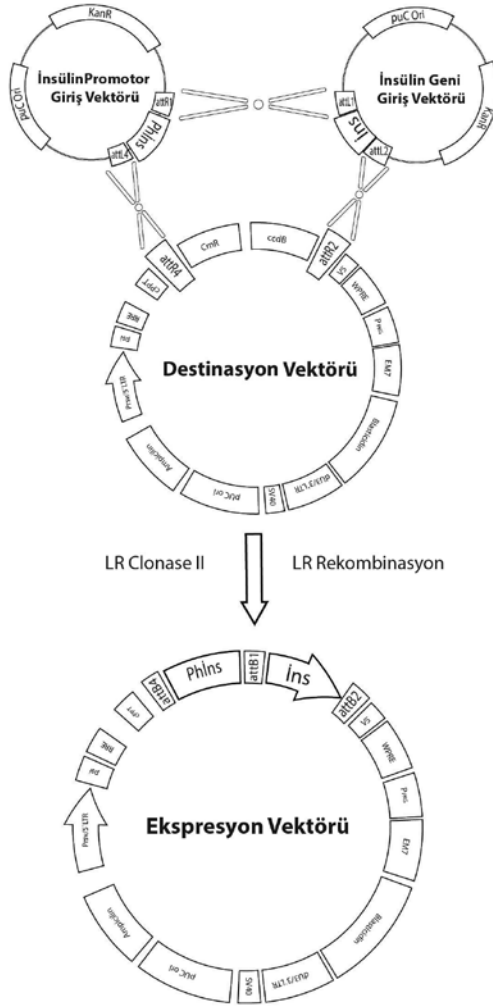
İdeal olarak, pankreatik beta hücresi yerine kullanılacak bir aday hücrenin, glukoz indüklü postprandiyal insülin sekresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan GLP-1 reseptörlerini de eksprese etmesi beklenmelidir (56). Ayrıca metabolik stres altında PACAP ve VIP indüklü sinyal yolları aracılığıyla glukoz metabolizmasının kontrol edilebilmesi için nöronal sinyallere de ihtiyaç duyulmaktadır. İnsülin, normal koşullar altında beta hücrelerin uyarılmasını takiben birkaç dakika içinde, hücrelerin sitoplazmasında halihazırda var olan salgı granüllerinin boşaltılmasıyla, hücrelerden salınır. Aday

bir hücreden insülin sekresyonu, transkripsiyonal aktivasyona bağlı olarak dakikalardan çok saatler içinde gerçekleşir. Preproinsülin mRNA'sının yarılanma ömrü, aday beta hücrelerinde (6 saatten daha kısa) normal beta hücrelerine göre (yaklaşık 24 saat) çok daha kısa olmasına rağmen, transkripsiyonel inhibisyonu takiben sinyalin sonlandırılması da oldukça yavaş gerçekleşen bir işlemdir. Ancak, fizyolojik kontrolün sağlanabilmesi için insülin sekresyonunun uyarıcı yokluğunda birkaç dakika içerisinde sonlanması gerekmektedir. Preproinsülin mRNA stabilitesinin ve işlenme sürecinin kontrolünde, beta hücre spesifik faktörler rol oynadığından; aday beta hücrelerinde düzgün bir kontrollü regülatör sistem oluşturabilmek için, preproinsülin cDNA'sını kodlayan gen tedavi vektörlerinin, tüm bu özelliklerin göz önünde bulundurularak, dikkatlice tasarlanması gerekmektedir. Tüm bunlarla birlikte, somatik hücrelerin hedeflendiği C-peptid ile kombine (57) insülin gen tedavi yaklaşımlarının büyük bir potansiyele sahip olduğuna dair (31) ön bulgular olsa da, adacık transplantasyonu ve insülin uygulamaları gibi halihazırda kullanılan tedavi yöntemlerine kıyasla etkinliklerinin gösterildiği ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir (58; 59).

## **GEN TERAPİ ARACILI BETA HÜCRE OLUŞUMUNUN İNDÜKLENMESİ VE İNSÜLİN GEN TERAPİ STRATEJİLERİ AÇISINDAN TİP 1 DİYABET TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Pankreas gelişimi ve beta hücrelerinin olgunlaşması için insülin promotör faktör 1 olarak da bilinen Pankreatik ve Duodenal Homeobox 1 (PDX-1) proteini gereklidir (60). Ek olarak, PDX-1 transkripsiyon faktörü, adacık hücre fonksiyonunun ve adacık spesifik insülin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde ana regülatör görevi görür. Gen tedavisi yoluyla insülinin ekzokrin olmayan bir dokudan ekspresyonunun sağlanmasına makul bir alternatif, diğer somatik hücre tiplerinden gen aktarımı yoluyla insülin salgılayan beta hücrelerinin üretilmesidir (61). He-

**Şekil 2:** İnsülin promotor kontrolü altında insülin geni kodlayan lentiviral ekspresyon vektörlerinin oluşturulması. İnsülin promotörü ve proinsülin sekansı iki ayrı giriş vektörlerine klonlanır. Gateway rekombinasyon reaksiyonları ile insülin promotörlü (pENTR5'Ip) ve proinsülin sekanslı giriş vektörlerindeki (pENTRIns) genler lentiviral iskelet taşıyan destinasyon vektörüne aktarılır ve böylece pLenti-IPINS ekspresyon vektörü (transfer plazmid) oluşur. Transfer plazmidle lentiviral paketleme plazmidlerinin 293T hücrelerine transfeksiyonuyla insülin promotörlü proinsülin sekanslı lentiviral vektörler (LentiINS) oluşturulur.



patositler ve pankreatik asiner hücrelerin her ikisi de aynı germ tabakasından (ilkel barsak endodermi) orijin alır. Bu nedenle, ekzojen PDX-1 ekspresyonu sağlayarak, adacık dışı bir dokuda hepatositlerin “beta benzeri hücrelere” ne ölçüde programlanabileceğinin in vivo test edilmesi amacıyla, farelerin karaciğerine rekombinant adenovirus aracılı PDX-1 (Ad-CMV-PDX-1) aktarımı yapılmıştır (62). STZ indüklü diyabetik farelerde, PDX-1 gen ekspresyonuyla, endojen insülin 1 ve 2 genlerinin ve prohormon konvertaz 1/3’ün stimülasyonu sonucu oluşan biyolojik aktif insülin sayesinde, hiperglisemi iyileştirilmiştir (63). Adenoviruslerin doğaları gereği geçici gen ekspresyonu sağladıkları bilinmesine rağmen, Ad-CMV-PDX-1 rekombinant adenovirüsler ile yapılan bir uygulamanın, Balb/C fareleri STZ indüklü hiperglisemiden 8 ay süreyle koruyabildiği gösterilmiştir (64). Obez olmayan siklofosamid indüklü diyabetik (CAD-NOD) farelerde yapılan rekombinant adenovirus aracılı PDX-1 gen terapisiyle hipergliseminin iyileştirilebildiğinin gösterilmesi de bu terapötik yaklaşımı desteklemektedir (65). MafA, Ngn3 ve/veya NeuroD1 de dahil olmak üzere bir veya birkaç farklı pankreatik transkripsiyon faktörünün PDX-1 ile ko-ekspresyonu sonucunda, karaciğer hücrelerinin adacık beta hücre benzeri hücre kümelerine yeniden programlanma etkinliklerinde artış gözlenmiştir (66-68). Bunlara ek olarak, PDX-1 ve çözünür faktörlerin bir arada kullanımıyla, erişkin insan karaciğer hücrelerinin insülin üreten fonksiyonel hücrelere başarıyla dönüştürüldüğü belirtilmiştir (69). Erişkin insan karaciğer hücre kökenli bu dönüştürülen hücrelerin, diyabetik farelerin böbrek altı kapsülüne transplantasyonu sonrasında, daha uzun süreyle normoglisemi sağlandığı gösterilmiştir. Dolayısıyla, otolog beta hücresi replasman tedavisi için bir alternatif olarak yetişkin insan karaciğer dokusunun kullanım potansiyeli artmıştır. Karaciğer dokusunun yanı sıra, JAK2/STAT3 sinyal yolunun agonistleri (epidermal büyüme faktörü ve lösemi inhibe edici faktör) kullanılarak, asiner ekzokrin hücrelerin beta hücrelerine

yeniden programlanması başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (70). Benzer şekilde, üç transkripsiyon faktörünün (Ngn3, PDX-1 ve MafA) in vivo olarak yeniden eksprese edilmesiyle, yetişkin farelerde pankreas ekzokrin hücrelerin, beta hücresi benzeri hücre kümelerine dönüşümü sağlanmıştır (71). Son olarak, erişkin somatik hücrelerinin doğrudan endokrin pankreasa yeniden programlanabilme olasılığını incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada; gelişimsel süreçle bağlantılı olmayan bir doku olan, ektodermal kökenli insan deri keratinositleri kullanılmıştır (72). PDX-1 uygulanan keratinositlerin; yeniden programlanarak, yüksek glukoz seviyelerine yanıt olarak insülin üretebilme, insülini işleyebilme ve salgılayabilme gibi beta hücresi benzeri fonksiyonlar kazandığı gösterilmiştir.

Beta hücre neogenezi, embriyogenez sırasında duktal epitelden adacık endokrin hücrelerinin tomurcuklanmasıyla gerçekleşebilir. Pankreasın gelişimi esnasında tomurcuklanan kanallarda Ngn3 aktivasyonu ile, epitel-yal progenitor hücrelerin adacık hücrelerine farklılaşması indüklenir. Bu bilgiler ışığında, yetişkin insan pankreatik kanal hücrelerinde Ngn3’ün ektopik ekspresyonu gerçekleştirilmiştir. Kanal hücrelerinde Ngn3’ün ekspresyonu; kanal hücrelerinin adacık endokrin hücre türüne yeniden programlanmasını sağlayacak bir gen ekspresyon profilinin oluşmasına yol açmıştır (73). Tüm bu bulgular, diyabetik hastalarda bozulan adacık hücre fonksiyonlarının geri kazandırılması için insülin gen tedavisine bir alternatif olarak; aday hücrelerin beta hücrelerine farklılaştırılması amacıyla geliştirilecek gen tedavi stratejilerinin faydalı olabileceğini ortaya koymaktadır.

## SONUÇ

Tip 1 diyabet hastalarının hepsi ve Tip 2 Diyabet hastalarının (T2DM) çoğunluğu, hastalığın ilerleyen dönemlerinde beta hücre kaybına bağlı olarak zaman içinde insüline bağımlı hale geldiklerinden, gen transfer vektörleri aracılığıyla insülin gen aktarımı; diyabetik hastalarda endojen insülin sentez

profilini taklit edebilecek potansiyel terapötik bir yaklaşımdır. Bu nedenle, insülin gen terapisinin ana hedefleri, hedef dokularda insülin gen ekspresyonunun sağlanabilmesi, periferel dokulara glukoz alımının artırılması, glukagon sekresyonunun baskılanması ve hipergliseminin azaltılabilmesi için hepatik glukoz üretiminin inhibe edilmesi olarak tanımlanabilir (74). İnsülin gen terapisi, hastalarda en azından bazal plazma insülin gereksiniminin karşılanabilmesi için gerekli çözümü sağlayabilecek bir yaklaşımdır (75). Bunun yanısıra insülin gen nakli ile; T1DM hastalarında metabolik stabilite için esansiyel olan rezidüel beta hücre fonksiyonunun korunması ve zamanla artırılması da mümkün olabilir. Ayrıca, diyabetik hastalarda C-peptidin yararlı etkiler göstermesine rağmen, regüler insan insülini ve insülin analoglarında C-peptid olmadığından, T1DM hastalarında C-peptidin insülin preperatlarına dahil edilip edilmemesi gerekliliği konusunda bilim camiasında bir kargaşa yaşanmaktadır. Tip 2 diyabet hastalarında, hastalığın erken evrelerinde C-peptid seviyesinde bir artış gözlenmesi ilk başlarda bu konuda bir tereddüte sebebiyet vermiş olsa da, bugün için C-peptidin bir insülin belirteci olmaktan öte, diyabetik hastalarda böbrek ve sinir fonksiyonlarını arttıran, esansiyel organlara kan akışını sağlayan bir peptid olduğu belirlenmiştir (76). Dolayısıyla insülin gen nakli yalnızca insülin ihtiyacını karşılamak için değil, aynı zamanda şu anda T1DM hastalarının insülin preperatlarında olmayan C-peptid gereksinimini karşılayarak diyabetik komplikasyonların gelişimini engelleyebilmek için de gerekli olabilir. Sadece bazal insülin ihtiyacını karşılayacak özellikte değil, aynı zamanda gün içerisinde değişen kan glukoz düzeylerine cevap verebilecek (özellikle yemek sonrası-postprandiyal glukoz düzeyi) özellikte, yeni bir insülin gen nakil vektörü (LentiİNS) oluşturularak T1DM deney hayvan modelinde etkinliğinin araştırılmasını içeren örnek bir insülin gen nakli çalışması önerilebilir. Bu amaçla insan insülin promotörlü doğal proinsülin kodlayan DNA dizileri, güvenilirliği ve etkinliği

linik denemelerde kanıtlanmış 3. jenerasyon lentiviral vektörlere aktarılabilir (Şekil 2). İnsan insülin promotör kullanımı hem glukoz yanıtı oluşturmak için hem de insülin gen sentezini pankreatik beta hücrelerine özgün kılmak için gereklidir. Oluşturulan LentiİNS vektörünün terapötik etkinliğinin T1DM sıçanlarda test edilmesi gerekmektedir. Böylece, LentiİNS vektörünün T1DM hastalığının gelişimindeki etkisi veya gelişen T1DM bulgularının vektör uygulaması ile geri döndürülüp döndürülemeyeceği belirlenebilir. Bunun yanısıra, deneklerde bazal insülin düzeylerinin ve postprandiyal insülin seviyelerinin glukoz tolerans testleriyle belirlenmesi gerekmektedir. Pankreatik beta hücrelerine spesifik ekzojen insülin sentezinin insülin duyarlılığını etkileyip etkilemediği insülin tolerans testleriyle ölçülmelidir. LentiİNS uygulamasının pankreatik beta hücreleri üzerindeki antiapoptotik ve proliferatif etkilerinin immunohistokimyasal deneylerle de araştırılması gerekmektedir. Bunların dışında T1DM deneklerindeki oto-reaktif hücrel immüniteyi baskılamak ve immün toleransı indükleyebilmek için ek olarak immün regülatör gen nakli (örneğin Vazoaktif İntestinal Peptid kodlayan lentiviruslarla (LentiVİP)) gerçekleştirilebilir (77). Böylelikle deneysel kombine gen terapi uygulamalarıyla T1DM hastalığına karşı köklü bir çözüm bulunup bulunamayacağına yönelik çalışmalar yapılabilir. Bu örnek gen tedavi yaklaşımında temel düşünce, T1DM modelinde deneklerin insülin ihtiyacını karşılayan, otoreaktif hücrel yanıtı baskılayan ve immün toleransı geliştiren özelliklere sahip bir strateji geliştirerek, T1DM hastalığının tedavi edilebilme olasılığını değerlendirmektir (78; 79).

### TEŞEKKÜR

Fulya Erendor ve Elif Özgecan Şahin'e yayının hazırlanmasında buldukları katkılardan dolayı teşekkür ederiz. Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri ve TUBITAK (TUBITAK-215S820) tarafından desteklenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Teuscher A: [The biological effect of purely synthetic human insulin in patients with diabetes mellitus]. *Schweiz Med Wochenschr* 1979;109:743-747
2. Moore HP, Walker MD, Lee F, Kelly RB: Expressing a human proinsulin cDNA in a mouse ACTH-secreting cell. Intracellular storage, proteolytic processing, and secretion on stimulation. *Cell* 1983;35:531-538
3. Dong H, Woo SL: Hepatic insulin production for type 1 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:441-446
4. Wong MS, Hawthorne WJ, Manolios N: Gene therapy in diabetes. *Self/Nonself* 2010;1:165-175
5. Hughes A, Jessup C, Drogemuller C, Mohanasundaram D, Milner C, Rojas D, Russ GR, Coates PT: Gene therapy to improve pancreatic islet transplantation for Type 1 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:274-284
6. Bagley J, Paez-Cortez J, Tian C, Iacomini J: Gene therapy in type 1 diabetes. *Crit Rev Immunol* 2008;28:301-324
7. Nett PC, Sollinger HW, Alam T: Hepatic insulin gene therapy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Transplant* 2003;3:1197-1203
8. Kobinger GP, Deng S, Louboutin JP, Vatamaniuk M, Matschinsky F, Markmann JF, Raper SE, Wilson JM: Transduction of human islets with pseudotyped lentiviral vectors. *Hum Gene Ther* 2004;15:211-219
9. Zhang B, Xia HQ, Cleghorn G, Gobe G, West M, Wei MQ: A highly efficient and consistent method for harvesting large volumes of high-titre lentiviral vectors. *Gene Ther* 2001;8:1745-1751
10. Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, Griffith TS, Sanlioglu S: Therapeutic potential of lentivirus-mediated glucagon-like peptide-1 (GLP-1) gene therapy for diabetes. *Hum Gene Ther* 2018; DOI: 10.1089/hum.2017.180
11. Sanlioglu S, Monick MM, Luleci G, Hunninghake GW, Engelhardt JF: Rate limiting steps of AAV transduction and implications for human gene therapy. *Curr Gene Ther* 2001;1:137-147
12. Doerschug K, Sanlioglu S, Flaherty DM, Wilson RL, Yarovinsky T, Monick MM, Engelhardt JF, Hunninghake GW: First-generation adenovirus vectors shorten survival time in a murine model of sepsis. *J Immunol* 2002;169:6539-6545
13. Barbu AR, Akusjarvi G, Welsh N: Adenoviral-mediated transduction of human pancreatic islets: importance of adenoviral genome for cell viability and association with a deficient antiviral response. *Endocrinology* 2005;146:2406-2414
14. Zhang JA, Jia D, Olson DE, Campbell AG, Thule PM: Hepatic insulin gene therapy diminishes liver glycogen despite insulin responsive transcriptional effects in diabetic CD-1 mice. *J Gene Med* 2009;11:588-597
15. Sanlioglu S, Engelhardt JF: Cellular redox state alters recombinant adeno-associated virus transduction through tyrosine phosphatase pathways. *Gene Ther* 1999;6:1427-1437
16. Sanlioglu S, Benson PK, Yang J, Atkinson EM, Reynolds T, Engelhardt JF: Endocytosis and nuclear trafficking of adeno-associated virus type 2 are controlled by rac1 and phosphatidylinositol-3 kinase activation. *J Virol* 2000;74:9184-9196
17. Sanlioglu S, Benson P, Engelhardt JF: Loss of ATM function enhances recombinant adeno-associated virus transduction and integration through pathways similar to UV irradiation. *Virology* 2000;268:68-78
18. Alba R, Bosch A, Chillon M: Gutless adenovirus: last-generation adenovirus for gene therapy. *Gene Ther* 2005;12 Suppl 1:S18-27
19. Palmer DJ, Ng P: Helper-dependent adenoviral vectors for gene therapy. *Hum Gene Ther* 2005;16:1-16
20. Kolodka TM, Finegold M, Moss L, Woo SL: Gene therapy for diabetes mellitus in rats by hepatic expression of insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:3293-3297
21. Falqui L, Martinenghi S, Severini GM, Corbella P, Taglietti MV, Arcelloni C, Saruger E, Monti LD, Paroni R, Dozio N, Pozza G, Bordignon C: Reversal of diabetes in mice by implantation of human fibroblasts genetically engineered to release mature human insulin. *Hum Gene Ther* 1999;10:1753-1762
22. Auricchio A, Gao GP, Yu QC, Raper S, Rivera VM, Clackson T, Wilson JM: Constitutive and regulated expression of processed insulin following in vivo hepatic gene transfer. *Gene Ther* 2002;9:963-971
23. Vollenweider F, Kaufmann J, Irrminger JC, Halban PA: Processing of proinsulin by furin, PC2, and PC3 in (co)transfected COS (monkey kidney) cells. *Diabetes* 1995;44:1075-1080
24. Groskreutz DJ, Slivkowski MX, Gorman CM: Genetically engineered proinsulin constitutively processed and secreted as mature, active insulin. *J Biol Chem* 1994;269:6241-6245
25. Simonson GD, Groskreutz DJ, Gorman CM, MacDonald MJ: Synthesis and processing of genetically modified human proinsulin by rat myoblast primary cultures. *Hum Gene Ther* 1996;7:71-78
26. Irrminger JC, Meyer K, Halban P: Proinsulin processing in the rat insulinoma cell line INS after overexpression of the endoproteases PC2 or PC3 by recombinant adenovirus. *Biochem J* 1996;320 (Pt 1):11-15
27. Short DK, Okada S, Yamauchi K, Pessin JE: Adenovirus-mediated transfer of a modified human proinsulin gene reverses hyperglycemia in diabetic mice. *Am J Physiol* 1998;275:E748-756
28. Dong H, Morral N, McEvoy R, Meseck M, Thung SN, Woo SL: Hepatic insulin expression improves

- glycemic control in type 1 diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;52:153-163
29. Tanaka SI, Yamakawa T, Kimura M, Aoki I, Kamei J, Okuda K, Mobbs C: Daily nasal inoculation with the insulin gene ameliorates diabetes in mice. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;63:1-9
  30. Park YM, Woo S, Lee GT, Ko JY, Lee Y, Zhao ZS, Kim HJ, Ahn CW, Cha BS, Kim KS, Park CW, Lee HC: Safety and efficacy of adeno-associated viral vector-mediated insulin gene transfer via portal vein to the livers of streptozotocin-induced diabetic Sprague-Dawley rats. *J Gene Med* 2005;7:621-629
  31. Elsner M, Terbish T, Joms A, Naujok O, Wedekind D, Hedrich HJ, Lenzen S: Reversal of diabetes through gene therapy of diabetic rats by hepatic insulin expression via lentiviral transduction. *Mol Ther* 2012;20:918-926
  32. Lu D, Tamemoto H, Shibata H, Saito I, Takeuchi T: Regulatable production of insulin from primary-cultured hepatocytes: insulin production is up-regulated by glucagon and cAMP and down-regulated by insulin. *Gene Ther* 1998;5:888-895
  33. Han J, McLane B, Kim EH, Yoon JW, Jun HS: Remission of diabetes by insulin gene therapy using a hepatocyte-specific and glucose-responsive synthetic promoter. *Mol Ther* 2011;19:470-478
  34. Alam T, Sollinger HW: Glucose-regulated insulin production in hepatocytes. *Transplantation* 2002;74:1781-1787
  35. Shih H, Towle HC: Definition of the carbohydrate response element of the rat S14 gene. Context of the CACGTG motif determines the specificity of carbohydrate regulation. *J Biol Chem* 1994;269:9380-9387
  36. Thule PM, Liu J, Phillips LS: Glucose regulated production of human insulin in rat hepatocytes. *Gene Ther* 2000;7:205-214
  37. Thule PM, Campbell AG, Kleinhenz DJ, Olson DE, Boutwell JJ, Sutliff RL, Hart CM: Hepatic insulin gene therapy prevents deterioration of vascular function and improves adipocytokine profile in STZ-diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E114-E122
  38. Chen R, Meseck M, McEvoy RC, Woo SL: Glucose-stimulated and self-limiting insulin production by glucose 6-phosphatase promoter driven insulin expression in hepatoma cells. *Gene Ther* 2000;7:1802-1809
  39. Argaud D, Zhang Q, Pan W, Maitra S, Pilks SJ, Lange AJ: Regulation of rat liver glucose-6-phosphatase gene expression in different nutritional and hormonal states: gene structure and 5'-flanking sequence. *Diabetes* 1996;45:1563-1571
  40. Chen R, Meseck ML, Woo SL: Auto-regulated hepatic insulin gene expression in type 1 diabetic rats. *Mol Ther* 2001;3:584-590
  41. Burkhardt BR, Loiler SA, Anderson JA, Kilberg MS, Crawford JM, Flotte TR, Goudy KS, Ellis TM, Atkinson M: Glucose-responsive expression of the human insulin promoter in HepG2 human hepatoma cells. *Ann NY Acad Sci* 2003;1005:237-241
  42. Duan D, Sharma P, Dudus L, Zhang Y, Sanlioglu S, Yan Z, Yue Y, Ye Y, Lester R, Yang J, Fisher KJ, Engelhardt JF: Formation of adeno-associated virus circular genomes is differentially regulated by adenovirus E4 ORF6 and E2a gene expression. *J Virol* 1999;73:161-169
  43. Sanlioglu S, Duan D, Engelhardt JF: Two independent molecular pathways for recombinant adeno-associated virus genome conversion occur after UV-C and E4orf6 augmentation of transduction. *Hum Gene Ther* 1999;10:591-602
  44. Yasutomi K, Itokawa Y, Asada H, Kishida T, Cui FD, Ohashi S, Gojo S, Ueda Y, Kubo T, Yamagishi H, Imanishi J, Takeuchi T, Mazda O: Intravascular insulin gene delivery as potential therapeutic intervention in diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310:897-903
  45. Yang YW, Chao CK: Incorporation of calcium phosphate enhances recombinant adeno-associated virus-mediated gene therapy in diabetic mice. *J Gene Med* 2003;5:417-424
  46. Hsu PY, Yang YW: Effect of polyethylenimine on recombinant adeno-associated virus mediated insulin gene therapy. *J Gene Med* 2005;7:1311-1321
  47. Hsu PY, Kotin RM, Yang YW: Glucose- and metabolically regulated hepatic insulin gene therapy for diabetes. *Pharm Res* 2008;25:1460-1468
  48. Brockstedt DG, Podsakoff GM, Fong L, Kurtzman G, Mueller-Ruchholtz W, Engleman EG: Induction of immunity to antigens expressed by recombinant adeno-associated virus depends on the route of administration. *Clin Immunol* 1999;92:67-75
  49. Flotte TR: Immune responses to recombinant adeno-associated virus vectors: putting preclinical findings into perspective. *Hum Gene Ther* 2004;15:716-717
  50. Sun JY, Anand-Jawa V, Chatterjee S, Wong KK: Immune responses to adeno-associated virus and its recombinant vectors. *Gene Ther* 2003;10:964-976
  51. Rivera VM, Wang X, Wardwell S, Courage NL, Volchuk A, Keenan T, Holt DA, Gilman M, Orci L, Cerasoli F, Jr., Rothman JE, Clackson T: Regulation of protein secretion through controlled aggregation in the endoplasmic reticulum. *Science* 2000;287:826-830
  52. Cheung AT, Dayanandan B, Lewis JT, Korbitt GS, Rajotte RV, Bryer-Ash M, Boylan MO, Wolfé MM, Kieffer TJ: Glucose-dependent insulin release from genetically engineered K cells. *Science* 2000;290:1959-1962
  53. Corbett JA: K cells: a novel target for insulin gene therapy for the prevention of diabetes. *Trends En-*



- doocrinol Metab 2001;12:140-142
54. Tang SC, Sambanis A: Differential rAAV2 transduction efficiencies and insulin secretion profiles in pure and co-culture models of human enteroendocrine L-cells and enterocytes. *J Gene Med* 2004;6:1003-1013
  55. Niu L, Xu YC, Dai Z, Tang HQ: Gene therapy for type 1 diabetes mellitus in rats by gastrointestinal administration of chitosan nanoparticles containing human insulin gene. *World J Gastroenterol* 2008;14:4209-4215
  56. Halban PA, Kahn SE, Lemmark A, Rhodes CJ: Gene and cell-replacement therapy in the treatment of type 1 diabetes: how high must the standards be set? *Diabetes* 2001;50:2181-2191
  57. Wahren J, Kallas A, Sima AA: The clinical potential of C-peptide replacement in type 1 diabetes. *Diabetes* 2012;61:761-772
  58. Kahraman S, Dirice E, Hapil FZ, Ertoşun MG, Öztürk S, Griffith TS, Sanlioglu S, Sanlioglu AD: Tracing of islet graft survival by way of in vivo fluorescence imaging. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:575-583
  59. Shapiro AM, Lakey JR, Paty BW, Senior PA, Bigam DL, Ryan EA: Strategic opportunities in clinical islet transplantation. *Transplantation* 2005;79:1304-1307
  60. Collombat P, Xu X, Heimberg H, Mansouri A: Pancreatic beta-cells: from generation to regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2010;21:838-844
  61. Yi F, Liu GH, Izpisua Belmonte JC: Rejuvenating liver and pancreas through cell transdifferentiation. *Cell Res* 2012;22:616-619
  62. Ferber S, Halkin A, Cohen H, Ber I, Einav Y, Goldberg I, Barshack I, Seiffers R, Kopolovic J, Kaiser N, Karasik A: Pancreatic and duodenal homeobox gene 1 induces expression of insulin genes in liver and ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia. *Nat Med* 2000;6:568-572
  63. Ferber S: Can we create new organs from our own tissues? *Isr Med Assoc J* 2000;2 Suppl:32-36
  64. Ber I, Shternhall K, Perl S, Ohanuna Z, Goldberg I, Barshack I, Benvenisti-Zarum L, Meivar-Levy I, Ferber S: Functional, persistent, and extended liver to pancreas transdifferentiation. *J Biol Chem* 2003;278:31950-31957
  65. Shternhall-Ron K, Quintana FJ, Perl S, Meivar-Levy I, Barshack I, Cohen IR, Ferber S: Ectopic PDX-1 expression in liver ameliorates type 1 diabetes. *J Autoimmun* 2007;28:134-142
  66. Kaneto H, Miyatsuka T, Fujitani Y, Noguchi H, Song KH, Yoon KH, Matsuoka TA: Role of PDX-1 and MafA as a potential therapeutic target for diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77 Suppl 1:S127-137
  67. Tang DQ, Cao LZ, Chou W, Shun L, Farag C, Atkinson MA, Li SW, Chang LJ, Yang LJ: Role of Pax4 in Pdx1-VP16-mediated liver-to-entodocrine pancreas transdifferentiation. *Lab Invest* 2006;86:829-841
  68. Wang AY, Ehrhardt A, Xu H, Kay MA: Adenovirus transduction is required for the correction of diabetes using Pdx-1 or Neurogenin-3 in the liver. *Mol Ther* 2007;15:255-263
  69. Sapir T, Shternhall K, Meivar-Levy I, Blumenfeld T, Cohen H, Skutelsky E, Eventov-Friedman S, Barshack I, Goldberg I, Pri-Chen S, Ben-Dor L, Polak-Charcon S, Karasik A, Shimon I, Mor E, Ferber S: Cell-replacement therapy for diabetes: Generating functional insulin-producing tissue from adult human liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:7964-7969
  70. Baeyens L, Bouwens L: Can beta-cells be derived from exocrine pancreas? *Diabetes Obes Metab* 2008;10 Suppl 4:170-178
  71. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA: In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature* 2008;455:627-632
  72. Mauda-Havakuk M, Litichever N, Chemichovski E, Nakar O, Winkler E, Mazkereth R, Orenstein A, Bar-Meir E, Ravassard P, Meivar-Levy I, Ferber S: Ectopic PDX-1 expression directly reprograms human keratinocytes along pancreatic insulin-producing cells fate. *PLoS One* 2011;6:e26298
  73. Swales N, Martens GA, Bonne S, Heremans Y, Borup R, Van de Castele M, Ling Z, Pipeleers D, Ravassard P, Nielsen F, Ferrer J, Heimberg H: Plasticity of adult human pancreatic duct cells by neurogenin3-mediated reprogramming. *PLoS One* 2012;7:e37055
  74. Bansal P, Wang Q: Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E751-761
  75. Marcin JP, Kuppermann N, Tancredi DJ, Glaser NS: Insulin administration for treatment of pediatric diabetic ketoacidosis: are lower rates of infusion beneficial? *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:217-219
  76. Kamiya H, Zhang W, Sima AA: The beneficial effects of C-Peptide on diabetic polyneuropathy. *Rev Diabet Stud* 2009;6:187-202
  77. Tasyurek MH EY, Sanlioglu AD, Altunbas HA, Balci MK, Griffith TS, Sanlioglu S: HIV-based lentivirus-mediated vasoactive intestinal peptide gene delivery protects against DIO animal model of Type 2 diabetes. *Gene Therapy (In Press)* 2018;
  78. Wang M, Racine J, Song X, Li X, Nair I, Liu H, Avakian-Mansoorian A, Johnston H, Liu C, Shen C, Atkinson M, Todorov I, Kandeel F, Forman S, Wilson B, Zeng D: Mixed Chimerism and Growth Factors Augment beta Cell Regeneration and Reverse Late-Stage Type 1 Diabetes. *Sci Transl Med* 2012;4:133ra159
  79. Chong A, Bell G: Three Strikes and You're Cured. *Sci Transl Med* 2012;4:133f112





## İNTRAPERİTONEAL KABLOSUZ POMPALAR VE ÇİFT HORMON SALINIMLI POMPALAR TEDAVİYİ NASIL ETKİLEYECEK?

Uzm. Dr. Seher TANRIKULU

İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları

Tıp tarihinin en önemli dönüm noktalarından biri de hiç şüphesiz insülinin keşfidir. Bu keşiften sonra teknolojik ilerlemeye paralel olarak çoklu doz insülin uygulamasından insülin pompasına, kapalı devre insülin sistemlerine, yapay pankreasa önemli gelişmeler yaşanmıştır.

Geleneksel tedaviye (günde 1-2 kez insülin enjeksiyonu) kıyasla yoğunlaştırılmış insülin tedavisi (çoklu insülin enjeksiyonu) ile iyi glisemik kontrol sağlanan hastalarda meydana gelebilecek makro ve mikro-komplikasyonların azaldığı gösterilmiştir (DCC,1993) (1). Kan şekeri kontrolünün öneminin bilinmesine, insülin tedavisinde ve pompa teknolojisinde yaşanan gelişmelere rağmen halen çoğu diyabet hastasında kan şekeri kontrolü sağlanmamaktadır. Teknoloji ışığında yeni tedaviler ve yöntemlerle hastaların hayat kalitesini arttırmak, daha iyi kontrol ile komplikasyonları azaltmak hedeflenmektedir.

### İNTRAPERİTONEAL POMPALAR

Çoklu doz insülin ve sürekli subkutan insülin infüzyonu tedavileri ile çoğu hastada glisemik kontrol sağlansada, bir grup hastada normoglisemiye ulaşılammakta, sık hipoglisemi atakları veya subkutan insülin resistansı gelişebilmektedir. Bu grup hasta için uygulanabilecek bir tedavi yöntemi de intraperitoneal insülin infüzyonu yapan implante edilebilen pompalardır.

İlk implante edilen pompa(IP) 1979 yılında uygulanmıştır. Bu pompalarda intravenöz ve intraperitoneal yollar denenmiş, tromboz ve enfeksiyon sebebiyle intravenöz yol kullanımı geri planda kalmıştır. Günümüzde MIP 2007D (Medtronic MiniMed) ve DiaPort (Accu-Chek Roche) kullanılmaktadır. Genel

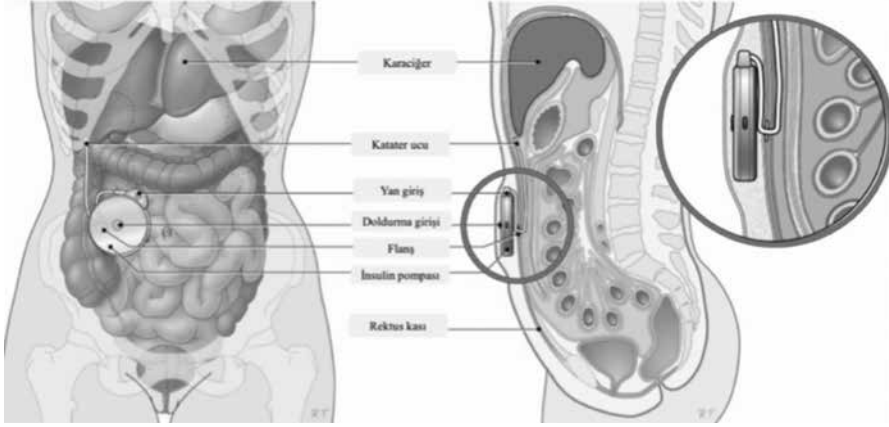
olarak çapı 8 cm, kalınlık 2 cm, boş ağırlık 131 gr, insülin hacmi 13 – 15 ml, pil ömrü 7-10 yıldır. Bu pompalarda Insuman Implantable®, Sanofi-Aventis rekombinan insan insülini U-400 kullanılmaktadır. Karın ön duvarda subkutan bir cep açılarak pompa bu alana yerleştirilirse kateter ucu periton kavitesine koyulur (Resim 1).

Resim 1 İntraperitoneal pompanın şematik gösterimi (kaynak 7'den alınmıştır)

İnsülinin direk intraperitoneal uygulanması ile subkutan yola göre daha fizyolojik insülin salınımı yapılabilmektedir. Normal şartlar altında pankreastan insülin salınımı sonrasında portal sistemde periferik oranla 2 ila 4 kat fazla konsantrasyonda insülin bulunur ve salınan insülinin %40'ı ilk geçiş etkisiyle karaciğerde yıkılır. Bu pozitif portal-sistemik insülin gradiyenti postprandial ve postabsorbtif periodlarda glukoz homeostazının korunmasında, hepatik glukoz çıkışında önemli rol oynar. Konvansiyonel subkutan insülin uygulaması ile bu portal/sistemik gradiyent ve portal sistemde pulsatil insülin konsantrasyonu bozulur. İnsülin direkt olarak subkutan dokudan sistemik dolaşıma katılır, periferik fazla insülizasyon hipoglisemiye zemin hazırlar. Kas hücreleri glukoz düzeyinden bağımsız olarak glukoz alımı yaparken hepatik glukoz alımı hipoglisemik durumlarda azalır. Bu sebeple relatif hepatik hipoinsülinemi glukoz depolanmasının kaslara yönelmesine ve hepatik glukoz çıkışının artmasına sebep olur (Şekil 1).

Bu etkilerine ek olarak intraperitoneal pompa ile insülin uygulanması glukagon salınımını artırır (5), hepatik glukojen depolanmasında rol oynar (6), periferik hiperinsülinizasyon gibi kilo artışına sebep olmaz (7), IGF-1 biyoaktivitesinde artış, IGF1BP-1

**Resim 1:** Subkutan ve intraperitoneal insülin uygulamasının karaciğer, kas ve yağ dokusu üzerine etkileri



seviyesinde azalma yapar (8), SHBG düzeyini azaltır (9), VLDL, trigliserid ve apolipoprotein B'yi düşürüp, HDL ve HDL3'ü artırır (10).

Özellikle sık hipoglisemisi olan, hipoglisemi farkındalığı olmayan, glisemik hedeflere ulaşamayan, lipoatrofi, lipohipertrofi, cilt reaksiyonları, allerji, kontrakt dermatit

gibi sorunları olan hastalarda intraperitoneal pompa önerilebilirken, immün yetmezlik sendromları olan, manyetik alan maruziyeti fazla olan, çok düşük ve yüksek atmosfer basıncına maruz kalan bireylerde, çocuklarda, adölesanlarda ve klinik deneyim yetersiz olduğundan gebelerde intraperitoneal pompa önerilmemektedir.

**Tablo 1:** İntraperitoneal pompalarla ilgili ilk yapılan fizibilite çalışma özetleri

| Çalışma dizaynı                               | N   | Süre    | Bulgular  | Ref |
|---|-----|---------|---|-----|
| Gözlemsel<br><i>Point study group, 1988</i>   | 20  | 1 yıl   | HbA1c başlangıçta %7.6 , çalışma sonunda %7.0 (p<0.05)<br>Kapiller glukoz ölçümlerinin %62.9'sı 60-160 mg/dl arasında seyretmiş<br>0.22 ciddi hipoglisemi atağı/hasta yılı görülmüş                             | 11  |
| Gözlemsel<br><i>Saudek CD, 1989</i>           | 18  | 4-25 ay | Ort. Glukoz düzeyi 132 mg/dl, HbA1c %8, glisemik dalgalanma anlamlı olarak düşük saptanmış<br>Cerrahi komp. yok, DKA yok, ciddi hipoglisemi yok.<br>Dört hastada katater tıkanması ve bir pompada üretim hatası | 12  |
| Gözlemsel<br><i>EVADIAC Study Group, 1995</i> | 224 | 1-40 ay | HbA1c %7.4→%6.8 (p<0.001)<br>Ortalama glukoz düzeyi 156→140 mg/dl gerilemiş   | 13  |

**Tablo 2:** İntraperitoneal pompalarla ilgili randomize kontrollü çalışmalar

|  |    |              |             |          |  |    |
|--|----|--------------|-------------|----------|--|----|
| <i>Selam JL, 1992</i>  | IP | MDI,<br>CSII | 21<br>hasta | 6<br>ay  | Gruplar arasında HbA1c ve ciddi hipoglisemi farkı saptanmamış  | 14 |
| <i>Haardt MJ, 1994</i><br><i>*HbA1c düşüşünü gösteren ilk RKC</i>                                | IP | MDI          | 10<br>hasta | 6<br>ay  | HbA1c (%7.2 ± 0.2 vs. 8.5 ± 0.7, p =0.02)<br>Glisemik variabilitede azalma (kapiller glukoz SD 3.4 ± 0.2 vs. 4.6 ± 0.2mmol/l, p<0.01)                          | 15 |
| <i>Logtenberg SJ, 2009</i><br><i>*en büyük ve en uzun prospektif randomize kontrollü çalışma</i> | IP | MDI,<br>CSII | 24<br>hasta | 16<br>ay | Hipoglisemi insidansında fark yok<br>IP HbA1c %0.76 azalma (p:0,03)<br>Total günlük insülin dozu değişmeden normoglisemik geçirilen zamanda %11 artış (p:0,03) | 16 |

**Tablo 3:** İntraperitoneal pompalarla ilgili uzun dönem izlem çalışmaları

|   |    |              |              |          |   |    |
|---|----|--------------|--------------|----------|---|----|
| <i>van Dijk PR, 2015</i>  | IP | MDI,<br>CSII | 183<br>hasta | 26 hafta | HbA1c IP grubunda değişmezken kontrol grubunda %0.09 azalmış. CSII grubundaki hastalarda evre 1 hipoglisemik olay sıklığı 1.2 azalmış       | 17 |
| <i>Schaepelynck P., 2011</i><br><i>*HbA1c'deki değişim 5 yıl boyunca korunabilmiş</i> | IP | -            | 181<br>hasta | 5 yıl    | HbA1c transplantasyonun 1. yılından sonra<br>7.9±1.2 →7.6±1.2% (p<0.01)<br>gerilemiş ve takipteki yıllarda da düşük seyretmeye devam etmiş. | 18 |

İntraperitoneal pompalarla ilgili yapılan çalışma özetleri tablo 1, 2 ve 3'de gösterilmiştir.

İntraperitoneal insülin pompası ile implantasyon bölgesinde enfeksiyon, deri atrofisi ve erozyon, insülin agregasyonu ve kateter ucunun enkapsülasyonu sonucu kateter tıkanması, ağrı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Periton makrofajdan zengin bir doku olduğu için anti-insülin antikor oluşumu artabilir. Özellikle 1990 öncesi in-

sülinlerle yapılmış çalışmalarda anti-insülin antikorlarda artış görülmüştür. Ama günümüz teknolojisi ile konunun klinik önemi aydınlatılmaya muhtaçtır.

Sonuç olarak otuz yıldır kullanılmasına, normal fizyolojiye daha yakın olması, glisemik ve endokrin olumlu etkilerine rağmen teknik sorunlar ve maliyet (yaklaşık 1. yıl 31000€, sonraki 6 yıl 7500 €/yıl) sebebiyle yaygın klinik uygulama görmemiştir. Dünya çapında bu pompayı yaklaşık 458 hasta kullanmaktadır.

## ÇİFT HORMON SALINIMLI POMPALAR

Diyabet eğitimi, insülin analogları, insülin pompaları ve glukoz sensörlerinin kullanımına rağmen hastaların sadece %15-30'u glisemik hedeflere ulaşabilmektedir. Bu hastalarda yoğunlaştırılmış tedavinin önündeki en önemli engel hipoglisemidir. Tip 1 diabete bağlı mortalitenin %10'u ciddi hipoglisemiye bağlıdır. Bu sebeple hastalarda hipoglisemiyi azaltmak amacıyla çift hormon salınımlı pompalar geliştirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada hipoglisemi sıklığının haftada 2.7 kez ve çoğunlukla da gece olduğu bildirilmiştir<sup>2</sup>. Bir diğer çalışmada ise çalışma süresince %8.5 gecede hipoglisemi saptandığı, bunların %47'sinin 1 saat, %23'ünün 2 saat, %11'inde ise 3 saat sürdüğü bildirilmiştir (3).

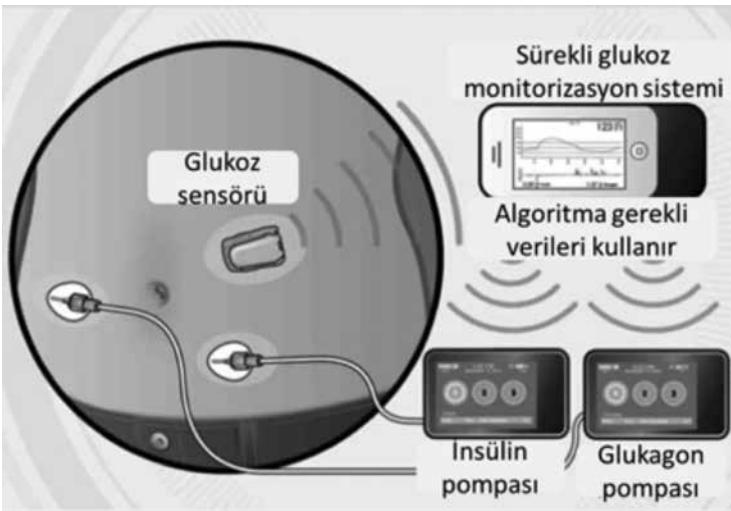
Çift hormon salınımlı pompalar (biyonik pankreas, dual hormon pompalar) glikoz sensörü, insülin doz hesaplayıcısı, subkutan insülin ve glukagon infüzyonu yapan akıllı pompadan oluşan sistemlerdir. Bazı cihazlarda insülin ve glukagon için iki ayrı pompa

takılması gerekirken bazı cihazlarda aynı pompa üzerinden iki ayrı kartuş ile insülin ve glukagon verilebilmektedir (Şekil 2).

Çift hormon salınımlı teknoloji sayesinde kan şekeri regülasyonu sağlanırken hipoglisemi yaşanmaması ve fizyolojinin taklit edilmesi planlanmıştır.

İlk preklinik domuz çalışmaları 2006 ile 2009 yılları arasında, ilk fizibilite çalışmaları ise 2009, 2011 ve 2012 yıllarında yapılmıştır. Biyonik pankreas ile yapılmış ilk ve en önemli ayaktan hasta çalışmaları Beacon-Hill (2013), kamp çalışmaları (2013 ve 2014) ve 2014-2015'te yapılan çok merkezli çalışmalardır. Çalışmalarda tip 1 diyabetli adolesan ve erişkinlerde klasik insülin pompasına kıyasla biyonik pankreas ortalama glisemi düzeyini iyileştirmiş, hipoglisemik atak sıklığını azaltmış (19), çocuk ve adolesanlarda gece glisemi kontrolünü sağlamıştır (20). Hastaların ev ortamında yapılan bir çalışmada median glukoz düzeylerinin çift hormon salgılayan pompa ve standart insülin pompası arasında benzer olduğu, gündüz iki grup arasında glisemi düzeyi açısından

**Resim 1:** Çift hormon salınımlı pompa şematik resmi



anlamli fark olmasa da özellikle gece glisemi düzeyinin bihormonal pompada anlamli olarak daha iyi olduğu görülmüştür (21). 2017 yılında Haidar ve arkadaşlarının dual hormon yapay pankreas, tek hormon yapay pankreas ve sürekli glukoz monitorizasyon sistemi ile uyumlu insülin pompası ile yetişkin 23 tip 1 diabet hastası yaptığı çalışmada dual hormon yapay pankreasın en düşük hipoglisemi riskine sahip olduğu gösterilmiştir<sup>20</sup>. Fakat tüm bu sonuçlar kısa süreli (5-10 gün) çalışmalara dayanmaktadır. Uzun süreli gerçek yaşam verilerine ihtiyaç duyulmaktadır (22).

Çift hormon salınlımlı pompaların önünde duran en önemli problem mevcut kullanılan glukagon formüllerinin maliyetinin yüksek olması, sulandırılarak hazırlanması, stabilitesinin kısa süreli olması ve günlük değıştirilmesi gerekliliğidir. İdeal bir glukagon partikülsüz, sıvı formda, pompada uzun süre bozulmadan kalmalıdır. Bu konuda yapılan bir araştırmada sülfaktana benzer yapıda, sıvı bir glukagon preparatı geliştirilmiş, 5°C’de 24 aya kadar, 37°C’de 10 güne kadar stabilitesini koruduğu gösterilmiştir (23).

Sonuç olarak, patofizyolojinin daha iyi anlaşılması, bu konuda yapılacak çalışmalarla elde edilecek bilgilerin teknoloji ile birleştirilmesiyle hastaların yaşamlarını kalitesinin ve hastalık kontrolünün önemli ölçüde iyileşeceği düşünölmektedir.

## KAYNAKLAR

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. Choudhary P, Geddes J, Freeman JV, et al. Frequency of bio-chemical hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes with and without impaired awareness of hypoglycaemia: no identifiable differences using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 2010;27:666-72.
3. 7. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Prolonged nocturnal hypoglycemia is common during 12 months of continuous glucose monitoring in children and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1004-8.

4. Susan J. Logtenberg, Nanne Kleefstra, et al. Improved Glycemic Control With Intraperitoneal Versus Subcutaneous Insulin in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2009, Volume 32, Number 8: 1373.
5. Oskarsson PR, et al. Continuous intraperitoneal insulin infusion partly restores the glucagon response to hypoglycaemia in type 1 diabetic patients. *2000 Diabetes Metab* 26: 118-124.
6. Satake S, et al. Direct and indirect effects of insulin on glucose uptake and storage by the liver 2002 *Diabetes* 51: 1663-1671.
7. Liebl A et al. A reduction in severe hypoglycaemia in type 1 diabetes in a randomized crossover study of continuous intraperitoneal compared with subcutaneous insulin infusion 2009 *Diabetes Obes Metab* 11: 1001-1008.
8. Hedman CA, Intraperitoneal insulin delivery to patients with type 1 diabetes results in higher serum IGF-I bioactivity than continuous subcutaneous insulin infusion 2014 *Clin Endocrinol (Oxf)* 81: 58-62.
9. Boering M, et al. Effects of intraperitoneal insulin versus subcutaneous insulin administration on sex hormone-binding globulin concentrations in patients with type 1 diabetes mellitus 2016 *Endocr Connect* 5: 136-142.
10. Selam JL, et al. (1989) *Metabolism* 38: 908-912.
11. One-year trial of a remote-controlled implantable insulin infusion system in type I diabetic patients. Point Study Group. *Lancet* 2: 866-869(1988)
12. Saudek CD, Selam JL, Pitt HA, et al. (1989) A preliminary trial of the programmable implantable medication system for insulin delivery. *N Engl J Med* 321: 574-579
13. Hanaire-BROUTIN H, BROUSSOLLE C, JEANDIDIER N, et al. (1995) Feasibility of intraperitoneal insulin therapy with programmable implantable pumps in IDDM. A multicenter study. The EVADIAC Study Group. Evaluation dans le Diabète du Traitement par Implants Actifs. *Diabetes Care* 18: 388-392
14. Selam JL, Raccach D, Jean-Didier N, Lozano JL, Waxman K, Charles MA (1992) Randomized comparison of metabolic control achieved by intraperitoneal insulin infusion with implantable pumps versus intensive subcutaneous insulin therapy in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 15: 53-58
15. Haardt MJ, Selam JL, Slama G, et al. (1994) A cost-benefit comparison of intensive diabetes management with implantable pumps versus multiple subcutaneous injections in patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 17: 847-851
16. Logtenberg SJ, Kleefstra N, Houweling ST, et al. (2009) Improved glycemic control with intraperitoneal versus subcutaneous insulin in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 32: 1372-1377

17. van Dijk PR, Logtenberg SJ, Hendriks SH, et al. (2015) Intraperitoneal versus subcutaneous insulin therapy in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Neth J Med* 73: 399-409
18. Schaepelynck P, Renard E, Jeandier N, et al. (2011) A recent survey confirms the efficacy and the safety of implanted insulin pumps during long-term use in poorly controlled type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 13: 657-660
19. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:313–25.
20. Haidar A, Legault L, Messier V, Mitre TM, Leroux C, Rabasa-Lhoret R. Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomized controlled crossover trial. *Diabetes Endocrinol*. 2015;3:17–26.
21. H. Blauw, A. C. van Bon, Performance and safety of an integrated bi-hormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Jul; 18(7): 671–677
22. Russell SJ, El-Khatib, et al. Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(3):233–43.
23. Roderike Pohl, et al. Development of Stable Liquid Glucagon Formulations for Use in Artificial Pancreas, *Journal of Diabetes Science and Technology* 2015, Vol. 9(1) 8–16.



## DİYABETLİ KADINLARDA CİNSEL İŞLEV BOZUKLUĞU

Yrd. Doç. Dr. Selda Çelik  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi

Cinsellik, bireyin yalnızca üreme organlarını değil, insan olarak sahip olduğu tüm özelliklerini yansıtmakta ve bireyin biyolojik yapısını, öğrenme deneyimlerini, tutumlarını, değerlerini ve davranışlarını içermektedir. Kadının cinsel yaşamı ile ilgili yaşadığı sorunlar onun yaşam koşullarından etkilenmekte, diğer taraftan cinsel sağlıktaki bir değişim bireyin yaşamını ve genel sağlığını etkilemektedir (1,2). Kadınlarda cinsel disfonksiyon çok yüksek bir oranda görülen ve kadının tüm yaşamını etkileyen önemli bir sorundur (3, 4, 5). Yapılan çalışmalarda kadınlarda cinsel disfonksiyon görülme oranları %40-60 arasında bildirilmiş olup en yüksek oranlar postmenopozal kadınlarda görülmüştür (6-9). En sık görülen cinsel işlev bozuklukları olan cinsel istek bozukluğu ve uyarılma bozuklukları her üç kadından birinde görülebilmektedir (10).

Diabetes Mellitus, cinsel disfonksiyonun önemli nedenlerinden olup, normal popülasyona göre iki kat daha fazla görülmekte (11, 12), diyabetli bireylerde diyabeti olmayanlara göre 10-20 yıl erken başlamaktadır (13). Genel olarak diyabetli kadınlarda cinsel sorun görülme sıklığı %25-71 arasında bildirilmektedir (14). Rawa ve ark. (2010) diyabetli kadınlarda cinsel disfonksiyon oranını %26.4 (15), Taloyan ve ark. (2010) ise tip 2 diyabetli kadınlarda cinsel disfonksiyon oranını %49 bulmuştur (16). Enzlin ve ark.nın (2009) yapmış olduğu çalışmada diyabetli kadınların %35'inde cinsel işlev bozukluğu olduğu; bunların %57'inde libido kaybı, %51'inde orgazm sorunu, %47'sinde lubrikasyon (ıslanma) sorunu, %38'inde uyarılma bozukluğu ve %21'inde cinsel ilişki sırasında ağrı varlığı tespit edilmiştir (12). Tip 2 diyabetli kadınların daha yaşlı olma-

ları, kronik hastalık varlığı, komplikasyonların daha ciddi olması, menopoz, depresyon oranlarının daha yüksek olması sebebiyle tip 1 diyabetlilere oranla daha fazla seksüel problemi görüldüğü bildirilmektedir (17). Çayan ve ark. (2004) cinsel işlev bozukluğu (CİB) görülme sıklığının yaşla birlikte artış gösterdiğini, 18-27 yaş arası kadınlarda %21.7; 28-37 yaş arası kadınlarda %25.5; 38-47 yaş arası kadınlarda %53.5; 48-57 yaş arası kadınlarda %65.9 ve 58-67 yaş arası kadınlarda %92.9 oranında görüldüğünü belirlemiştir (18).

Türkiye'de Doruk ve ark.(2005) tarafından yapılan çalışmada tip 1 diyabetli kadınlarda cinsel disfonksiyon oranı %71, tip 2 diyabetli olan kadınlarda %42 ve kontrol grubunda %37 sonucuna ulaşılmıştır (19). Çelik ve ark.nın (2015) diyabetli kadınlarda cinsel işlev bozukluğu ve cinsel yaşam kalitesi incelendiği 423 diyabetli kadın ile yaptıkları çalışma sonucunda ise; kadınların % 60.5'i hastalık tanısından sonra cinsel isteklerinin, % 61.7'si ise cinsel ilişki sıklığının azaldığını ifade etmişler, kadınların %80.4'ünde cinsel disfonksiyon saptandığı, tip 2 diyabetli olan kadınlarda cinsel disfonksiyon sıklığının (% 85.6), tip 1 diyabetli olan kadınlardan (%55.6) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ve cinsel disfonksiyonu olan kadınların cinsel yaşam kalitesinin, olmayanlardan anlamlı düzeyde düşük olduğu sonucuna varılmıştır (20). Kadınlarda CİB sıklığının bu kadar fazla olmasına rağmen daha az incelendiği dikkati çekmektedir (21, 22, 23). Oysa hem diyabetin doğası hem de yapılan tedavilerin kadına etkileri göz önüne alındığında, diyabetin beden imajı, benlik saygısı, rol ve sorumluluklar, partnerle iletişim gibi bir çok alanı etkileyerek bireyin cinselliğini

cinsel işlevin ötesinde çok boyutlu olarak etkileyebileceği düşünülebilir.

### **Diyabetli Kadınlarda Cinsel İşlev Bozukluğu Etiyolojisi**

Kadınlarda CİB fizyolojik, biyolojik, psikolojik sosyal ve kültürel bileşenleri olan çok boyutlu bir sağlık sorunudur (24). Yaşlanma, endokrinolojik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, nörolojik hastalıklar, pelvik ağrı sendromları, genitouriner hastalıklar, menopoza, hamilelik, doğum sayısının fazlalığı, obezite, ilaçlar (antineoplastik, antidepressanlar ve antihipertansifler), majör cerrahi operasyonlar, radyoterapi, psikiyatrik hastalıklar (depresyon, anksiyete, geçmişinde seksüel travma, cinsel taciz, eşler arasındaki ilişki), ekonomik sıkıntılar, işyerindeki koşullar, eğitim düzeyi, fiziksel inaktivite etyolojik faktörler arasında yer almaktadır (24-29).

### **Diyabetli Kadınlarda Cinsel İşlev Bozukluğu Patofizyolojisi**

Diyabetli kadınlarda, CİB patogenezi tartışmalı olmakla beraber hiperglisemi, enfeksiyon, vasküler, nöronal ve psikososyal bozukluklar temelinde ele alınmaktadır (24). Erkeklerdeki seksüel disfonksiyondan en önemli farkı fizyolojik faktörler yerine sosyal ve psikolojik bileşenlerin daha ön planda olmasıdır. Normal kadın seksüel yanıtı için sağlıklı duyuşsal ve otonom sinir sistemi ve vasküler yatak gereklidir. Kadın genital erektil dokusunda düzkas gevşemesi ve genital kan akımının artırılması vazodilatör polipeptid (VIP) ve NO gibi nonadrenerjik nörotransmitterlerin etkisine bağlıdır. Kan akımı ve klitoral erektil fonksiyonun düzenlenmesi, erkeklerdeki erektil fonksiyona benzer şekilde NO/cGMP yoluyla olmaktadır. Fizyolojik seksüel aktivite için birçok hormonun düzeyinin de normal olması gerekmektedir. Diyabet, bu sistemleri etkileyerek seksüel disfonksiyona yol açar (29). Vasküler ve nörojenik değişikliklerin diyabetli kadınlarda da erkeklerdeki gibi cinsel fonksiyon bozukluğunun temel patofizyolojisini oluşturduğu belinmektedir

(30). Diyabetik nöropatinin varlığı vajinal duvarda değişiklik, pelvik taban disfonksiyonu, kas tonusunda zayıflamaya neden olmaktadır (24). Diyabetli kadınlarda periferik nöropatinin etkisiyle cinsel uyarılma bozuklukları daha sık görülür ve lubrikasyon azalır. Nöropati nedeniyle oluşan otonom sinir sistemi hasarı orgazm sürecini bozar, uyarılma ve istek düzeyinin uzamasına neden olur (31,32). Lubrikasyon eksikliğine bağlı olarak ağırlı cinsel ilişki görülür (33). Kadınlarda klitoral ve vajinal vasküler yetmezlik; iliohipogastrik / udental arter yatağının aterosklerozu durumunda genital kan akımının azalması nedeniyle gelişmektedir (34). Hiperglisemiyle ilgili hipotezlerde, müköz membranlarda hidrasyonun azalmasına, artmış ürogenital enfeksiyon insidansı nedeniyle azalmış vajinal kayganlık, ağırlı cinsel ilişki, yanma, kaşıntı, sıkışma hissi, vajinal kuruluk veya akıntıyla sonuçlanabilmektedir ve bunun sonucu pelvik bölgede ağrı ve huzursuzluk hissi oluşmaktadır (24). Kadında seksüel fonksiyonlar hormonlar ve psikolojik faktörler tarafından düzenlenir. Serotonin, dopamin, epinefrin, norepinefrin, histamin, opioidler ve gama aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterler seksüel fonksiyonları düzenleyici rol oynar. Östrojen, vaginal dokunun bütünlüğünün sürdürülmesinde, klitoral ve vaginal kan akımının sağlanmasında etkilidir. Androjenlerin ise özellikle libido üzerine olan etkilerinin önemli olduğu düşünülmektedir. Diyabetli kadınlarda yaşanan seksüel sorunlarla androjen, östrojen düzeylerindeki değişikliklerin ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Bu hormonlardaki değişikliklerle birlikte oluşan psikolojik sorunlar kadında seksüel fonksiyonlarda bozukluğa yol açar. Depresyon, diyabetli kadınlarda seksüel disfonksiyonun ana belirleyicilerinden biridir (29). Diyabet ve cinsel disfonksiyonu olan kadınların cinsel disfonksiyonu olmayan kadınlara göre iki kat daha depresif semptomlara sahip olduğu bildirilmektedir (35). Diyabet komplikasyonlarının gelişmesi de genel sağlık durumunu ve yaşam kalitesini etkileyerek seksüel performansı olumsuz etkiler (29).

Kadınlarda cinsel disfonksiyon; cinsel istek, uyarılma, ağrı ve orgazm bozuklukları olarak dört grupta incelenir (29):

1. Hipoaktif cinsel istek bozukluğu veya libido azalması: Seksüel düşüncenin ya da seksüel aktivitenin kalıcı ya da dönemler halinde kaybolması,
2. Cinsel uyarılma bozuklukları: Cinsel heyecanlanma yetersizliği ya da heyecanın sürdürülememesi,
3. Orgazmik bozukluklar: Yeterli seksüel uyarılma sonrası orgazmik potansiyelin kalıcı ya da bazı dönemlerde kaybı,
4. Cinsel ağrı bozuklukları: Cinsel ilişki ya da ilişkisiz seksüel uyarı ile ilişkili olarak kalıcı ya da tekrarlayan genital ağrı.

### **Diyabetli Kadınlarda Cinsel İşlev Bozukluğu Tanısı**

Kadınların cinsel fonksiyonu ve disfonksiyonunu değerlendirmek hem hasta hem de sağlık çalışanı için oldukça zordur. Seks ile ilgili kişisel tabular, gizlilik sorunları, aşağılanmayla ilgili sorunlar, doktor açısından zamanın kısıtlı olması ve kadın seksüel fonksiyonları hakkında sınırlı deneyimin olması seksüel problemlerin ortaya konulmasını zora sokan durumlardır. Başlangıçta cinsel fonksiyon bozukluğunun nedenleri olan psikojenik ve organik ayırımı iyi yapmak gerekmektedir (36).

**1. Cinsel Öykü Alma:** Cinsel fonksiyonun değerlendirilmesinde ilk adım ayrıntılı ve sistematik bir cinsel ve tıbbi öykünün alınmasıdır. Bireysel özellikleri, psikososyal durumu, cinsel öyküsü, medikal öyküsü (glisemi, komplikasyonlar, vd.), birlikte olabilen hastalıklar, ruhsal durumu, kullandığı ilaçlar, alışkanlıkları (sigara, alkol kullanımı, sedanter yaşam), jinekolojik öyküsü, değerlendirilmeli ve partneri ile görüşülmelidir (36).

**2. Cinsel Sorgulama Formlarının Uygulanması:** Cinsellik soru formları kadın ve erkek cinsel disfonksiyonlarının tanı ve tedavisinde tamamlayıcı bir rol oynar. Bu tür soru formları özellikle, disfonksiyonlu kişilerin belirlenmesinde, disfonksiyon şiddetini, tedavi sonrası memnuniyeti disfonksiyonun kişilerin yaşam kalitesi üzerine olan etkisini

ve disfonksiyonun birey/çiftin yaşam kalitesi üzerine olan etkisini değerlendirmede kullanılır (36). Geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış ve ülkemizde sıklıkla kullanılan ölçekler:

**Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI):** Kadın cinsel fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. İstek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, genel tatmin ve ağrı olmak üzere 6 alt boyuttan ve 19 maddeden oluşmaktadır (37,38).

**Kadın Cinsel Fonksiyon Sorgulama İndeksi (IFSFI):** Son dört haftadaki kadın cinsel fonksiyon durumu sorgulanmak amacıyla geliştirilen indeks dokuz sorudan oluşmaktadır (39).

**3. Fizik Muayene:** Muayenede; nörolojik ve vasküler sistem muayenesinin yanı sıra iç ve dış genital organların inspeksiyon ve palpasyonunu içermelidir. Vajinal muayene delabiumlar, cilt turgoru, kalınlığı, klitoris, vajinal giriş gözlenmelidir. Bartholin bezi enfeksiyonu gibi labial bezlerin akut veya kronik enfeksiyonları, ciltte hassasiyet, renk ve yapı değişikliklerine yol açabilir. Parmakla bastırarak hassasiyet kontrol edilir. Vajinal akıntı olup olmadığına bakılır. Tekrarlayan vajinitler sonucu klitoral prepsiyumda daralmaya neden olur. Klitorisin büyüterek uyarılamaması, cinsel döngüde uyarılma fazının oluşmamasına ve orgazmın engellenmesine neden olur. Hormonal değişikliklerine bağlı olarak labium cildinde ve vajen mukozasında incelme, fissürler, atrofi göze çarpabilir. Vajinal tuşe sırasında üretra, rektum, uterus, adneksler ve pelvik taban adele tonusu, prolapsusu değerlendirilir. Vajinal derinlik ve hassasiyetler, mukoza ve prolapsus kontrol edilmelidir.

**4. Laboratuvar testleri:** Başlıca kullanılan testler; plazma östrodiol, total testosteron, serbest testosteron, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), tiroid fonksiyon testleri, prolaktin, lipid profil (total kolesterol, trigliserid) DHEA, FSH, LH, glikoz testi, HbA1C bunun yanı sıra serotonin, dopamin, epinefrin, norepinefrin, histamin, opioidler, gama aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterler ve nöropeptidler, tam kan sayımı ve kreatindir (36).

### 5. Özellik gerektiren tanılayıcı testler:

Bazı özel tanılama testleri cinsel disfonksiyonunu daha iyi tanılamak ve patofizyolojik mekanizmanın (vasküler, hormonal, ve nörolojik komponentleri) daha iyi anlaşılması açısından kullanılmaktadır. Bu testler; genital kan akımı ölçümü (klitoris, vajinanın, peniskan akımı), vasküler değerlendirme, vajinal komplians ölçümü, genital duyarlılık testi-biothesiometri testidir (36).

### Diyabetli Kadınlarda Cinsel İşlev Bozukluğu Tedavisi

Seksüel fonksiyonu bozuk diyabetli kadınlar için özel bir tedavi stratejisi yoktur. Sebep ve hastanın genel durumuna göre belirlenen ilaç veya vakum cihazı gibi terapilerden, psikoterapiye kadar uzanan bir tedavi yelpazesi vardır. Tedavi bu konuda eğitilmiş ürolog, endokrinolog, jinekolog ve psikiyatristten oluşan multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavide nedeni belirleyerek;

- Psikolojik nedenli ise ; cinsel eğitim, cinsel deneyimler
- Arzu ile ilgili eksiklik veya vajinismus var ise; bilişsel ve davranış ile ilgili psikoterapiler
- Uyarılma veya orgazm hastalıkları varlığında; klitoral vakum cihazı
- Depresyonun tedavisi; uygun ve spesifik antidepressif tedavi
- İyi glisemik kontrol; uygun diyabet tedavisi
- Yaşam tarzı değişiklikleri; alkol – sigara bırakılması, sağlıklı, kalorisi uygun diyet, düzenli egzersiz, vücut ağırlığının kontrolü,
- Hormon replasman tedavileri; özellikle menopozal kadınlarda seksüel fonksiyonları düzeltmektedir (24,29).

Sonuç olarak; diyabet kadınların cinsel fonksiyonlarını olumsuz etkilemekte, ancak diyabetik kadınlarda seksüel fonksiyon, olduğundan daha az tanınmaktadır. Diyabetik kadınlarda, diyabeti olmayanlara göre seksüel disfonksiyon görülme riski daha yüksektir. Tip 2 diyabet, tip 1 diyabete kıyasla daha olumsuz etki göstermektedir. Diyabetli kadınlarda cinsel disfonksiyonun, cinsel

siklusun en çok hangi alanını, ne yolla ve diyabetle ilişkili hangi risk faktörlerinden etkilendiği açık değildir. Diyabetli kadını değerlendiren sağlık ekibi, cinsel fonksiyon yönünden de değerlendirme yapmalı, değerlendirmede uygun metodu kullanılmalı, ve uygun tedavi uygulanmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Rubin R, Ciechanowski P, Egede L, et al. Recognising and treating depression in patients with diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2004;4(2), 119–25.
2. Phillips A, Wright J. Achieving treatment concordance. *Diabetes: evidence-based management* 9. *Pract. Nurs.* 2009;20(7):353–57.
3. Lutfey K, Link C, Rosen R, Wiegel M, McKinlay J. Prevalence and correlates of sexual activity and function in women: results from the Boston Area Community Health (BACH) survey. *Arch. Sex. Behav.* 2008;38:514–27.
4. Shifre JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet. Gynecol.* 2008;112(5):970–78
5. Ogberra, AO, Chinenye S., Akinlade A, Eregie A, Awobusuyi J. Frequency and correlates of sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *J. Sex. Med.* 2009; 6(12):3401-6.
6. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999; 281: 537-44.
7. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2004; 1: 35-9.
8. Nazareth I, Boynton P, King M. Problems with sexual function in people attending London general practitioners: cross sectional study. *BMJ.* 2003; 327: 423.
9. Bal MD, Yilmaz DS, Celik SG, Dincceg N, Beji N, Yalcın O. Does the diabetes of type 2 affect the sexual functions of women? *J. Sex Marital Ther.* 2015;41(1):107-13.
10. Oksuz E, Malhan S. Prevalence and risk factors for female sexual dysfunction in Turkish women. *Journal of Urology.* 2006;175:654- 58.
11. Shifren, JL., Monz, BU., Russ, PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet. Gynecol.* 2008; 112(5), 970–78.
12. Enzlin P, Rosen R, Wiegel M, Brown J, Wessells H, Gatcomb P, et al. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes: long-term findings from the diabetes control and complication trial epidemiology of diabetes interventions and complications study cohort. *Diabetes Care.* 2009; 32, 780–78.
13. Beysel M, Şengör F. Diyabet ve erektil disfonk-

- siyon içinde: Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. Ed: Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Yaman MÖ, Çayan S, Usta MF, Kendirci M, Acar Matbaacılık, İstanbul. 2004; 431-50.
14. Mazzilli R, Imbrogno N, Elia J, Delfino M, Bitterman O, Napoli. Sexual dysfunction in diabetic women: prevalence and differences in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015; 8: 97–101.
  15. Rawa B, Adibah HI, Norhayati MN, Hatta S. Prevalence and associated factors of women sexual dysfunction among diabetics in Kelantan. *Int. Med. J.* 2010;17(3), 179–85.
  16. Taloyan M, Wajngot A, Johansson SE, Tovi J, Sundquist J. Ethnic differences in dissatisfaction with sexual life in patients with type 2 diabetes in a Swedish town. *BMC Publ. Health.* 2010;10(536), 2–7.
  17. Basson R, Human sex-response cycles. *J Sex Marital Ther.* 2001;27: 33-43.
  18. Çayan S, Akbay, E., Bozlu, M., Canpolat, B., Acar, D., Ulusoy, E. (). The prevalence of female sexual dysfunction and potential risk factors that may impair sexual function in Turkish women. *Urol Int.* 2004;72 (1): 52-7.
  19. Doruk H, Akbay E, Cayan S, Bozlu M, Acar D. Effect of diabetes mellitus on female sexual function and risk factors. *Arch. Androl.* 2005;51(1), 1–6.
  20. Celik S, Golbasi Z, Kelleci M, Satman I. Sexual dysfunction and sexual quality of life in women with diabetes: The study based on a diabetic center. *Sex Disabil.* 2015; 33:233–41.
  21. Corona G, Mannucci E, Mansani R, et al. Organic, relational and psychological factors in erectile dysfunction in men with diabetes mellitus. *Eur. Urol.* 2004;46, 222–28.
  22. Enzlin P, Mathieu C, Bruel AV, Bosteels J, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25(4), 672–77.
  23. Giraldi A, Kristensen E. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *J. Sex. Res.* 2010;47(2–3), 199–211.
  24. Çiftçi H, Yeni E. Diabetes mellitus'un kadın cinsel fonksiyonlarına etkisi. *Androloji Bülteni.* 2014; 16(56): 83-87.
  25. Basson R, Berman J, Bumett A, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol.* 2000; 163: 888-893.
  26. Bancroft J, Loftus J, Long JS. Distress about sex: a national survey of women in heterosexual relationships. *Arch Sex Behav.* 2003;32: 193–208.
  27. Berman JR. Physiology of female sexual function and dysfunction. *Int J Impot Res.* 2005;17 :44-51.
  28. Woodard TL, Diamond MP. Physiologic measures of sexual function in women: a review. *Fertil Steril.* 2009; 92: 19-34.
  29. Güney E. Diyabetli Kadın ve Erkekete Sekstiel Disfonksiyon. İçinde: Geçmişten Geleceğe Diyabetes Mellitus. Editörler: Şazi İmamoğlu, İlhan Satman, Sema Akalın, Candeger Yılmaz, Serpil Salman. TEMD Diabetes Çalışma ve Eğitim Grubu, BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti., Aralık Sayfa 421-28, Ankara, 2015.
  30. Yenmez M, Mert M, Karadeniz T, Acar M. Kadınlarda cinsel fonksiyon bozukluğunun patofizyolojisi ve diyabet. *Diyabet Bilimi.* 2004;2(1): 6-8.
  31. Yıldız H, Pınar R. Diyabetli kadınlarda ihmal edilen bir konu: Cinsel yaşam. *Hemşirelik Forumu* 2004; 7(3): 11-13.
  32. Arslan, H. Diyabet ve cinsel sağlık. *Diyabet Hemşireliği.* Ed: Erdoğan S, Yüce Reklam Yayın Dağıtım AŞ., İstanbul. 2002;157-162.
  33. Yenigün M, Ener M. Diyabet ve erektil fonksiyon bozuklukları. *Nobel Tıp Kitabevi.* İstanbul, 2001;479-504.
  34. Anastasiadis, A.G., Davis, A.R., Ghafar, M.A., Burchardt, M., Shabsigh, R. The epidemiology and definition of female sexual disorders. *World Journal Of Urology.* 2002,20(2): 74-78.
  35. Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Curr Diabetes Rev.* 2009;5(2):112-19.
  36. Fişkın G, Beji NK. Cinsel fonksiyonun değerlendirilmesi ve hemşirenin rolü. *Androloji Bülteni,* 2014;56:73-6.
  37. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female function. *J Sex Mar Ther.* 2000;26(2):191–208
  38. Aygün D, Aslan FE. Kadın cinsel işlev ölçeğinin Türkçe'ye uyarlanması. *Türkiye Klinikleri* 2005; 25(3): 393–99.
  39. Yılmaz CA, Eryılmaz HY. Kadın cinsel fonksiyon sorgulama indeksinin (IFSF) geçerlik- güvenilirlik çalışması. *Androloji Bülteni.* 2004;18:275- 76.



## SERBEST YAĞ ASİTLERİNİN DİYABETİK NEFROPATİDEKİ ROLÜ: RENAL LİPOTOKSİSİTE VEYA “YAĞLI BÖBREK”

Doç. Dr. Sibel Ertek YALÇIN

Memorial Ankara Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları- Ankara.

### ÖZET

Diyabet glukoz metabolizmasında bozuklukla seyrettiği kadar lipid metabolizması sorunlarıyla da beraber ilerleyen bir hastalıktır. Diyabet, prediyabet, insülin direnci, obezite, metabolik sendrom ve gestasyonel diyabette gelişen mikrovasküler komplikasyonları açıklamada tek başına hiperglisemi yeterli olmamakta, lipotoksisite ilişkili mekanizmalar da rol oynamaktadır. Lipidlerin hücre fonksiyonlarını bozucu etkileri içinde en sık bilinenler endotel ve karaciğer üzerine olanlar olsa da kalp kası hücreleri, myositler, retinal damar ve hücreler, pankreas ve böbrekler de yağ metabolizmasındaki bozukluklardan etkilenmektedir. Diyabet komplikasyonlarında hiperglisemi, insülin direnci, glukoz ilişkili metabolik toksinler, inflammatuar yanıt, oksidatif stress, genetik faktörler ve bölgesel doku ilişkili faktörler beraber rol oynarken lipotoksisite ve renin-angiotensin, kallikrein-bradikinin sistemleri de devreye girer. Renal lipotoksisite veya “yağlı böbrek”, lipidlerin nefropatideki rollerinin daha iyi anlaşılmasıyla ortaya çıkan yeni bir kavramdır. Bu derlemede kısaca diyabetik böbrek hasarında lipid ilişkili faktörlerin rolü üzerinde durulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** diyabet, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, podosit, nefropati, lipotoksisite.

### Diyabet, Böbrek ve Diğer Organlar

Diyabetik nefropati, proteinüri ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile seyreden ve son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında başta gelen bir mikrovasküler komplikasyondur. Tip 1 diyabetlilerin yaklaşık olarak üçte birinde, tip 2 diyabette ise hastaların yaklaşık %10-20'sinde böbrek yetmezliği gelişir (1,2). Diyabet, glukoz metabolizmasının olduğu kadar lipid metabolizmasının da hastalıdır. Diyabetteki dislipidemi ve lipid metabolizması bozukluklar kardiyovasküler mortalite ve morbiditelerde olduğu gibi böbrek hastalığının ilerlemesinde de önemli ve geri dönüşü olan risk faktörleridir (3). Diyabette non-adipoz dokulardaki lipid birikimi ve lipotoksisite pankreas, karaciğer, koroner endotel, kalp kası ve böbreği etkiler (3,4,5,6). Pankreas adacık hücreleri üzerinde lipotoksisitenin etkisi çeşitli toksik lipid metabolitlerinin hücredeki farklı organeller üzerinde (endoplazmik retikulum, mitokondri gibi) metabolik yollarla veya stress cevabını uyurarak (oksidatif stress, endoplazmik retikulum stressi, otofaji vb) diyabe-

tin ilerleyişinde önemli rol oynar (6). Lipidlerin okside olarak verdikleri hasar endotelde ve renal tübüllerde benzer mekanizmalarla olurken (7), lipid birikiminin intraretinal ortamı değiştirerek retinopati oluşturması da renal tübüler hasarla beraber seyrederek (8) ve serum lipid değerlerinden bağımsız olabilir, dolayısıyla retinopati ve nefropati diyabetik hastalarda genellikle beraber gelişir. Lipotoksisitenin en çok bilinen etkisi endotelde sonra karaciğer üzerine olanıdır. Genel popülasyonun yaklaşık %30'unda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) görülürken bu oran tip 2 diyabetiklerde 3 kat daha fazladır (9). Karaciğer, kas ve özellikle adipoz dokudaki insülin direnci hepatik de novo lipid sentezini artırarak steatoza, lipotoksisiteye bağlı hepatik hücre ölümü, inflamasyon, fibrozis ve patolojik angiogeneze neden olur (10). Son yıllara kadar “renal lipotoksisite”ya da “yağlı böbrek” diyabetin beraberindeki çok sayıda risk faktörünün yanında klinik uygulamalarda fazla dikkate alınan bir durum olmamıştır. Ancak son yıllarda lipid metabolizması değişikliklerinin



**Tablo 1:** Diyabetik Nefropatide Sinyal Bozuklukları.

| <b>Diyabetik Nefropatide Sinyal Bozuklukları [18]*</b> |   |
|--|---|
| <b>Mezengial hücre sinyal anomalileri</b>              |   |
|  | Bradikinin salgısında azalma  |
|  | NO ( <i>nitrik oksit</i> ) sinyalinde azalma  |
|  | JAK/STAT ( <i>Janus kinase/signal transducers and activators of transcription</i> ) yolağının aktivasyonu |
|  | mTOR ( <i>mechanistic target of rapamycin</i> ) aktivasyonu   |
|  | PAI-1 ( <i>plazminojen aktivatör inhibitörü-1</i> ) aktivasyonu   |
|  | miRNA ( <i>mikro RNA</i> ) aracılı TGF-beta ( <i>transforming growth factor-β</i> ) regülasyonu           |
| <b>Podosit sinyal anomalileri</b>                      |   |
|  | MCP-1/CCR2 ( <i>Monocyte chemoattractant protein-1/ chemokine receptor2</i> ) sinyal yolunda artış        |
|  | Wnt/b-catenin sinyal artışı   |
|  | VEGF ( <i>vasküler endotelial büyüme faktörü</i> ) artışı   |
|  | TGF-beta sinyal artışı  |
| <b>Glomerüler endotel disfonksiyonu ve hasarı</b>      |   |
|  | Anjiyogenik faktörler   |
|  | eNOS (endotelial nitrik oksit sentaz) azalması  |
|  | Trombomodülin ve aktive protein C azalması  |
| <b>Tübülointerstisyel hücre anomalileri</b>            |   |
|  | İnflamasyon artışı ve NFKB ( <i>nükleer faktör kappa-b</i> ) aktivasyonu                                  |

\* Kaynak 18'den özetlenerek alınmıştır.

böbrek hastalıkları ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma ilginç sonuçlar ortaya koymuştur.

Diyabetteki insülin eksikliği bir yandan hücreye glukoz alımını azaltıp hiperglisemi ve glukozüriye yol açarken protein katabolizmasını artırır, diğer yandan da lipolizi artırıp plazma yağ asitlerinin artmasına, ketogenez ve ketonemiye yol açar. Diyabet mikrokomplesyonlarını açıklamada tek başına hiperglisemi yeterli değildir (11), artmış hücre içi glukozu bağlı hücre sinyal bozuk-

lukları, toksik metabolitler, değişen aldol ve redoks potansiyelleri ile sitokin cevabı, organel stressleri, oksidatif stress etkisiyle insülin etkisi kaybolur ve kallikrein-bradikinin aktivasyonu gerçekleşir. Genetik koruyucu faktörler ve lokal doku cevabı her bireyde ve organda farklı olabileceğinden her komplikasyon her diyabette gözlenmeyebilir (11). Diyabetik nefropatide klinik olarak azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve progresif albuminüri görülürken, doku incelemelerinde glomerüler bazal membran kalınlaşması,

arteriolar hyalinozis, diffüz ve nodüler mezengial kalınlaşma ve ekstraselüler matriks artışı, podosit kaybı ve hasarı, progresif glomerüler skleroz ve tübülointerstisyel fibrozis gibi diyabet için tipik ve sık görülen histopatolojik değişimler ve bazen nodüleriteler aracılığıyla glomerülütübüler birleşmeler gibi nadir görünümeler belli bir sıra izlemeden ve her zaman hep birlikte olmadan gözlenir (12). Elektron mikroskobu ile yapılan incelemeler en çok ve en erken hasar gören hücrelerin podositler olduğunu göstermiştir. Podosit hasarı ve kaybı albuminüri ve renal disfonksiyonun tesbit edilmeden önce başlamaktadır (13-16). Podositlerdeki sorunlar genellikle lipotoksisite, serbest yağ asitleri ve insülin eksikliği aracılı olurken renal tübüllerde ise glukozüri ve proteinürinin etkisi daha ön plandadır (17).

Diyabetik böbrekte yağ asitlerinin rolü:

Diyabetik nefropatide inflammatuar sitokinler ve hücre içi sinyal yollarındaki anormallikler nedeniyle hücresel hasar ve fonksiyon bozuklukları oluşur (Tablo 1).

Bu bozuklukların temelinde lipid metabolizmasındaki anormallikler önemli rol oynar. Diyabette glukotoksisite gibi lipotoksisite de organ hasarlarında etkilidir. Lipid metabolizmasının nefropati ile ilişkisinde serbest yağ asitlerinin etkili olma nedenleri çeşitlidir. İlk teori serbest yağ asitlerinin artışının diyabet ve obezite komplikasyonlarında artışla beraber olması nedeniyle, doymuş yağ asitlerindeki artışın membran fleksibilitesini bozarak mikrosirkülasyonda problemler ve oksijenizasyonda azalmaya neden olması, yine membran akışkanlığının bozulması sonucu hücreye glukoz girişinin bozulmasıdır (19). Membran fleksibilitesi, hücre zarındaki doymamış yağ asitlerinin fazla olmasıyla artar. Doymamış yağ asitleri genellikle cis-formunda oldukları için moleküller birbirinden biraz daha uzaktadır. Bu durum membran akışkanlığını ve fleksibilitesini artırır. Doymuş yağ asitlerinin arasına mono- veya poli-doymamış yağ asitlerinin katılması fosfolipid membran alanını %15 kadar ve yağ asidi zincirleri arası uzaklığı artırarak aralarındaki van der Waals kuvvetini  $1/r^6$  kadar

azaltır, böylece fleksibilite artar, hücre zarı rijiditesi azalır (19).

Daha fleksibl membranlar, daha fazla doymamış yağ asidi içeren, UI (unsaturation index-membran doymamışlık indeksi) değeri yüksek olan membranlardır. Yüksek UI'ya sahip membranlar sayesinde eritrositlerin daha küçük damarlardan bükülerek kolay geçişi sağlanır. Eritrosit membranı fosfolipidlerinin UI değeri 155.4 iken kültür insan hücrelerindeki 148.2 $\pm$ 6.3 'tür. Bir hücrenin saniyede 10 milyon ATP harcadığı düşünülürse her hücreye yeterli oksijen taşınması için eritrositlerin ulaşımının ve dolayısıyla özellikle mikrodolaşımdaki eritrosit fleksibilitesinin önemi anlaşılır. Yani eritrosit membran fleksibilitesi doku hipoksisini önler (19). Eritrosit dışındaki diğer hücreler için ise özellikle GLUT'lar (glukoz transporter proteinleri) gibi transmembran geçiş sayısı fazla olan hücre zarı proteinlerinin stabilitesi ve hücre zarının hücre sitoskeletonu ile uyumlu mikro-mekaniği sağlanmış olur. Örneğin GLUT-1, 12 transmembran geçiş yapan bir proteindir, ortalama kesit alanı 1100 Å yani yaklaşık 17 doymuş fosfolipid molekülü kadardır. Obezite, diyabet, prediyabet, gestasyonel diyabet gibi durumlarda plazma serbest yağ asitleri artar, hücre zarında GLUT-4 azalır, membran fleksibilitesi azalır ve eritrosit deformitesi artar, diyabet komplikasyonları da UI indeksi ile ilişkili bulunmuştur (20).

Diğer teori endoplazmik retikulum stressi ve ilişkili hücre apoptozu, hücre disfonksiyonudur. Doymuş yağ asitlerinin hücre içinde “unfolded protein”cevabına neden olup hücre ölümüne giden yolları artırdığı, doymamış yağ asitlerinin bu mekanizmaları durdurduğu hücre kültürü çalışmalarında gösterilmiştir (21). Örneğin insan podosit kültürlerine palmitik asit verilmesi (doymuş yağ asidi) insüline bağımlı glukoz alımını bloke etmekte ve insülin direncine yol açmaktadır (22). Pankreas beta hücrelerinde palmitik asitle oluşan bozulmuş insülin salgısı ve artan apoptozis palmitoelik ve oleik asitle (monoansatüre yağ asitleri) önlenebilmektedir (23). Farklı çalışmalarda

palmitik asidin bu toksik etkisinin ER stressi aracılığı ile gerçekleştiği gösterilmiştir (24-26). Sieber ve arkadaşları podosit hücre kültürlerinde palmitik, palmitoleik ve oleik asit etkisini araştırmak için bu hücrelerde ER şaperon proteini BiP (Ig ağır zincir bağlayıcı protein), hücrede "unfolded" protein cevabı (UPR) başarılı olmadığı zaman indüklenen CHOP (proapoptotik transkripsiyon faktörü C/ERB homolog protein (CHOP)) ve CHOP ekspresyonunu artıran X-box bağlayıcı protein-1 (XBP-1) düzeylerini incelemişler ve doymuş yağ asidi olan palmitik asidin ER stressini ve UPR cevabını etkileyerek BiP ve CHOP artışına yol açtığını, monoansatüre yağ asitleri olan palmitoleik asit ve oleik asidin ise palmitik asitle artan CHOP'u azaltarak hücre ölümünü önlediğini göstermişlerdir (27). Aynı grup ayrıca small hairpin RNA (shRNA) ile CHOP genini susturunca palmitik asidin apoptotik etkisinin ortadan kalktığını göstererek doymuş yağ asidinin podosit apoptozisinde ER (endoplazmik retikulum) stressi aracılı mekanizmasını tesbit etmiştir.

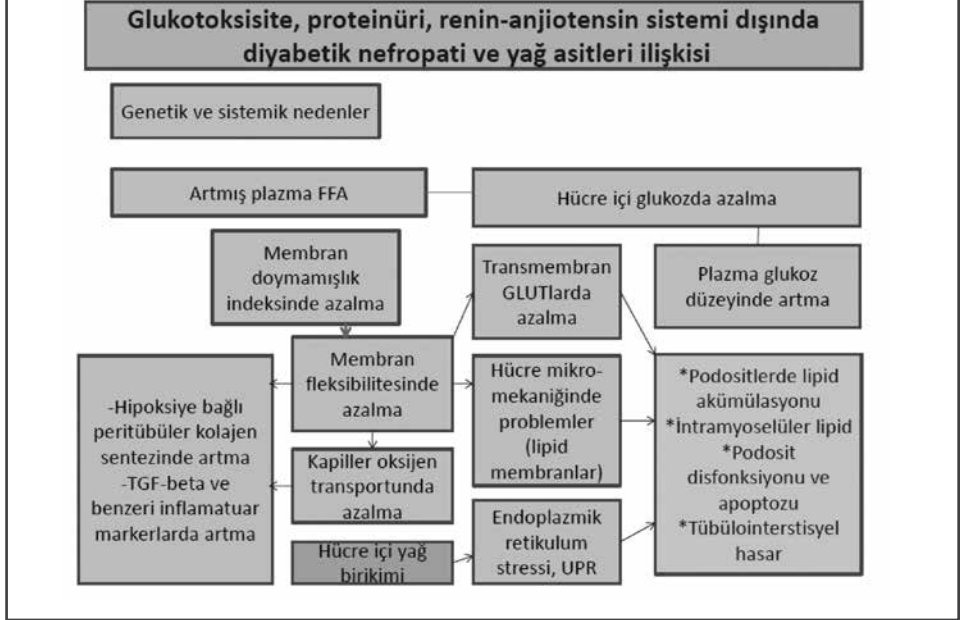
Herman-Edelstein ve arkadaşları 34 diyabetik nefropatili hastadan ve 12 kontrolden alınmış böbrek biyopsilerini BODIPY (nötral yağlar), Oil red O (nötral yağlar) ve Filipin (kolesterol) boyamaları ile boyayarak karşılaştırmışlar, intraselüler lipid damlacıklarını en fazla podositlerde, sonra tübüler epitel hücrelerinde, mezengial hücrelerde ve fenestre endotelial hücrelerde gözlemişlerdir (28). Aynı çalışmada inflammatuar sitokinlerin (TGF-beta, TNF-alfa) ve kollajenin ekspresyonunun arttığını, podosit marker genlerinin downregüle olduğunu, SREBP-1c, FAS, ACC, ChREBP gibi lipogenik genlerin azaldığı, lipoprotein lipaz mRNA'sının azaldığı ancak CD36 mRNA'sında artış olduğu görülmüştür, yani diyabetik hastalarda böbrek dokusunda nötral yağ asidi ve trigliserid artışı lehine yolaklar çalışmakta, diyabetik nefropatili hastalardan alınan böbrek biyopsi materyalleri kontrollerle karşılaştırıldığında inflammatuar sitokinlerin, hücreye kolesterol girişini sağlayan reseptörlerin ekspresyonunun arttığı, yağ asidi beta oksi-

dasyon yolaklarının downregüle edildiği ve hücreden kolesterol çıkışı sağlayan genlerin ekspresyonunun azaldığı görülmüştür. LDL-reseptörü, lipid ve kolesterol sentezinde önemli enzimler, SR-A1(Scavenger receptor class A1), CD36 (SR-B1), LOX-1 (lectin-like oxidized LDL receptor-1), podositlerde CXCL16 gibi hücreye kolesterol girişini artıran reseptörler (LDLR, LOX, vb), hücre içinde SREBP-1 (Sterol regulatory element binding protein-1) ve SREBP-2 artar. Hücreden lipid çıkışı düzenleyen, yağ asitlerini HDL kolesterole veren ABCA-1 ve ABCG-1 (ATP-binding cassette transporter proteinler) ise azalır. Yağ asidi beta-oksidasyonu yolaklarında downregülasyon görülür (PPAR-alfa (peroxisome proliferator-activated receptor-alfa), CPT-1 (karnitin palmitoil transferaz), ACO (acyl-CoA oksidaz), I-FABP (fatty acid binding protein)). Sonuç olarak hücre içinde lipid birikimi artmakta, lipid yıkımı azalmaktadır. Hücrede lipid birikimi podositlerde nefrin ekspresyonunu azaltarak nefrin aracılı PI3K ve Akt bağımlı sinyalizasyonu bozar, nefrin-bağımlı sitoskeleton aktivasyonu ve remodelling'ini etkiler (29,30).

Tübülointerstisyel hücreler de podositlere benzer mekanizmalarla hasara uğrarlar ve onlarda da yağ asitleri ve kolesterol birikir. Proksimal tübül hücrelerinde serbest yağ asitlerinin birikimi nedeniyle idrarda serbest yağ asidi artar. Diyabetik nefropatili hastalarda idrar L-FABP (liver-type fatty acid binding protein) düzeyleri minimal-change nefrotik sendrom (MCNS) hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (17). Endotel hücrelerinde okside-LDL'nin yaptığı hasarın benzeri de renal tübüler hücrelerdeki hücre içi demir artışı nedeniyle endoteldeki ne benzer şekilde burada da olur (7). Böbrekte podosit ve tübüler hücreler dışında ekstraselüler matrikste ise hipoksi ile kolajen sentezi uyarılır, inflammatuar sitokinler uyarılır. MMP (matriks metalloproteinazlar) ve TIMP (tissue inhibitor of MMP) dengesi bozulur (31). Burada renin-anjiyotensin aktivasyonunun da etkisi vardır. Benzer mekanizmalar kalp yetmezliğindeki patolojik

**Şekil 1:** Diyabetik nefropati ve yağ asitleri ilişkisinin kısa özeti

(FFA: serbest yağ asitleri, UPR: Unfolded protein response)



kardiyak “remodelling” de de rol oynayan mekanizmalardır (32,33).

Sonuç olarak diyabetik nefropatide glukozüri, proteinüri, renin-anjiotensin sistemine bağlı etkiler, inflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen radikalleri yanısıra serbest yağ asitleri de glomerülde ve tübül hücrelerde sorunlara yol açarak nefropati oluşumunda farklı moleküller ve hücre mekanizmaları önemli rol oynarlar (Şekil 1).

**KAYNAKLAR**

- 1- DeFronzo RA. Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. *Diabetes Rev.* 1995;3:510–564.
- 2- Humphry LL., Ballard DJ., Frohner PP., Chu CP., O’Fallon WM., Palumbo PJ. Chronic renal failure in non-insulin dependent diabetes mellitus. A population-based study in Rochester, Minnesota. *Ann Int Med.* 1989;111:788–796.
- 3- Bardini G, Rotella CM, Giannini S. Dyslipidemia and diabetes: reciprocal impact of impaired lipid metabolism and Beta-cell dysfunction on mic-

ro- and macrovascular complications. *Rev Diabet Stud.* 2012;9:82-93.

- 4- Ussher JR. The role of cardiac lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12:345-58.
- 5- Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions. *Diabetologia.* 2016;59:1112-20.
- 6- Janikiewicz J, Hanzelka K, Kozinski K, Kolczynska K, Dobrzyn A. Islet  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes—Within the network of toxic lipids. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;460:491-6.
- 7- Tonolo G, Cherchi S. Tubulointerstitial disease in diabetic nephropathy. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014 21;7:107-15.
- 8- Modjtahedi BS, Bose N, Papakostas TD, Morse L, Vavvas DG, Kishan AU. Lipids and Diabetic Retinopathy. *Semin Ophthalmol.* 2016;31:10-8.
- 9- Saponaro C, Gaggini M, Gastaldelli A. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: common pathophysiologic mechanisms. *Curr Diab Rep.* 2015;15:607.
- 10- Povero D, Feldstein AE. Novel Molecular Mechanisms in the Development of Non-Alcoholic Stea-

- tohepatitis. *Diabetes Metab J.* 2016;40:1-11.
- 11- Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, King GL, Klein R, Klein BEK, Hughes TM, Craft S, Freedman BI, Bowden DW, Vinik AI, Casellini CM. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:4343-4410.
  - 12- Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007;27:195-207.
  - 13- Dalla Vestra M, Masiero A, Roiter AM, Saller A, Crepaldi G, Fioretto P. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy? Studies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:1031-5.
  - 14- Meyer TW, Bennett PH, Nelson RG. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with Type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia.* 1999;42:1341-4.
  - 15- Susztak K, Raff AC, Schiffer M, Böttinger EP. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2006;55:225-33.
  - 16- Toyoda MI, Najafian B, Kim Y, Caramori ML, Mauer M. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2007;56:2155-60.
  - 17- Sasaki H, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yamashita K, Yokoyama T, Koike J, Sato T, Yasuda T, Kimura K. Urinary fatty acids and liver-type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2009;112:c148-56.
  - 18- Brosius FC1, Khoury CC, Buller CL, Chen S. Abnormalities in signaling pathways in diabetic nephropathy. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5:51-64.
  - 19- Weijers RNM. Membrane flexibility, free fatty acids, and the onset of vascular and neurological lesions in type 2 diabetes *J Diab Met Dis* 2016;15:13.
  - 20- Koehrer P, Saab S, Berdeaux O, Isaïco R, Grégoire S, Cabaret S, Bron AM, Creuzot-Garcher CP, Bretilon L, Acar N. Erythrocyte phospholipid and polyunsaturated fatty acid composition in diabetic retinopathy. *PLoS One.* 2014 Sep 4;9:e106912.
  - 21- Palomer X, Pizarro-Delgado J, Barroso E, Vázquez-Carrera M. Palmitic and Oleic Acid: The Yin and Yang of Fatty Acids in Type 2 Diabetes Mellitus. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29:178-190.
  - 22- Lennon R, Pons D, Sabin MA, et al. Saturated fatty acids induce insulin resistance in human podocytes: implications for diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3288-96.
  - 23- Maedler K, Obelholzer J, Bucher P, Spinass GA, Donath MY. Monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic beta-cell turnover and function. *Diabetes* 2003; 52:726-33.
  - 24- Guo W, Wong S, Xie W, Lei T, Luo Z. Palmitate modulates intracellular signaling, induces endoplasmic reticulum stress, and causes apoptosis in mouse 3T3-L1 and rat primary preadipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E576-86.
  - 25- Wei Y, Wang D, Gentile CL, Pagliassotti MJ. Reduced endoplasmic reticulum luminal calcium links saturated fatty acid-mediated endoplasmic reticulum stress and cell death in liver cells. *Mol Cell Biochem.* 2009;329:183-4.
  - 26- Martínez SC, Tanabe K, Cras-Méneur C, Abumrad NA, Bernal-Mizrahi E, Permutt MA. Inhibition of Foxo1 protects pancreatic islet beta-cells against fatty acid and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *Diabetes.* 2008;57:846-59.
  - 27- Sieber J, Lindenmeyer MT, Kampe K, Campbell KN, Cohen CD, Hopfer H, Mundel P, Jehle AW. Regulation of podocyte survival and endoplasmic reticulum stress by fatty acids. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299:F821-9.
  - 28- Herman-Edelstein M, Scherzer P, Tobar A, Levi M, Gaffer U. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy. *J Lipid Res.* 2014;55:561-72.
  - 29- Nosadini R, Tonolo G. Role of oxidized low density lipoproteins and free fatty acids in the pathogenesis of glomerulopathy and tubulointerstitial lesions in type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21:79-85.
  - 30- Michaud JL1, Kennedy CR. The podocyte in health and disease: insights from the mouse. *Clin Sci (Lond).* 2007;112:325-35.
  - 31- McLennan SV1, Martell SK, Yue DK. Effects of mesangium glycation on matrix metalloproteinase activities: possible role in diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2002;51:2612-8.
  - 32- Ferrario CM. Cardiac remodelling and RAS inhibition. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2016;10:162-71.
  - 33- Ilyas Z, Chaiban JT, Krikorian A. Novel insights into the pathophysiology and clinical aspects of diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:21-28.

## TIP 1 DİYABET GENETİĞİ VE RİSK ALTINDAKİLER

Prof. Dr. Sibel TULGAR KINIK  
Çocuk Endokrinoloji Uzmanı

TIP 1 diyabet, pankreasta insülin üreten beta hücrelerinde ilerleyici harabiyet ile sonuçlanan ağır insülin eksikliği ile karakterize bir hastalıktır. Çocukluk çağıının en yaygın kronik hastalığıdır, sıklığı özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda daha belirgin olmak üzere her yıl %2-4 oranında artmaktadır. Hastalığın gelişiminde genetik ve çevresel faktörler etkilidir. En sık Finlandiya ve Sardunya’da görülür, kız ve erkeklerde hemen hemen eşit sıklıktadır (erkeklerde biraz daha fazla). Olguların çoğu ilkbahar ve kışın tanı alır. Tanı yaşı 5-7 yıl ile ergenlik döneminde pik yapar. İlk dönem okula başlayınca enfeksiyonların daha sık olması ile diğeri de ergenlikte artan büyüme hormonunun insülin karşıtı etkisi ile ilişkili olabilir (1).

Tip 1 diyabetli olguların %70-90’ı otoimmün nedenle ortaya çıkmaktadır (tip 1A). Bu olgularda otoantikörler veya immün cevabı kontrol eden genlerle ilgili bozukluklar saptanırken, tip 1B olarak adlandırılan idiyopatik olgular da vardır.

Tip 1 diyabetin patolojik süreci, genetik ve fenotipik özellikleri değişkenlik gösteren heterojen bir hastalıktır. Kemik iliği, immün sistem ve beta hücresindeki fonksiyonel bozukluklar tip 1 diyabet patofizyolojisini oluşturmaktadır. Tip 1 diyabet ile ilişkili otoimmünite klinik ortaya çıkmadan aylar-yıllar önce başlar. Hücresele immünitenin anormal aktivasyonu sonucu adacık hücrelerinde inflamatuvar yanıt oluşur (2).

Adacık hücrelerinin yüzey ya da sitoplazmik komponentlerine, insüline veya glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimine (glutamik asiti, gama amino butirik asite çevirir, pankreasın invazyonunda önemlidir), adacık hücre ilişkili fosfataz (IA-2) veya çinko taşıyıcı molekülüne (ZnT8) karşı antikör

gelişimi sonucu adacıklarda lenfositik infiltrasyon gelişir. Yeni tanı alan olguların %90 dan fazlasında bir veya daha fazla otoantikör vardır. Bu antikörler 6 aylıkken bile oluşabilir ve genetik olarak yatkın kişilerde 2 yaştan önce pik yapar. İlk antikör belirledikten sonra beta hücresinde seçici kronik hasarlanma başlar. Riskli genler ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler önemlidir.

Kromozom 6p21 de HLA bölgesi çok önemlidir. Bu bölge dışında IL27, BAD, CD69, PRKCQ, CLEC16A, ERBB3 ve CTSH gen bölgeleri olmak üzere 50 den fazla duyarlı lokus ve ayrıca 100 kadar tek nükleotidli polimorfizm bölgesi tanımlanmıştır (3).

MHC: “major histocompatibility complex” veya HLA: “Human leukocyte antigen” 6. kromozomun kısa kolunda yerleşen yaklaşık 4000 kilobazlık dev bir gen kompleksidir. HLA moleküllerinin temel görevi peptid bağlanması ve bunların T lenfositlerine sunulmasıdır, üç ana lokus bölgesi vardır:

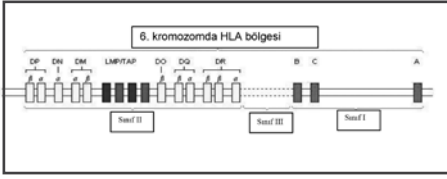
**HLA sınıf I:** HLA A, B, C ve HLA E, F, G, H, X molekülleri kodlanır. HLA A, B ve C antijen sunumundan sorumludur. Tüm çekirdekli h de bulunur.

**HLA sınıf II:** HLA DP, DM, DQ, DR ve TAP moleküllerini kodlayan genler yer alır. HLA DP, DQ ve DR, antijen sunumundan sorumlu molekülleri kodlar. DM, TAP1 ve TAP2 tarafından kodlanan moleküller ise antijenin işlenmesi ve sunuma hazırlanması sürecinde önemli roller oynarlar. Diğerlerinin görevleri ise tam olarak bilinmemekle birlikte doğal öldürücü hücrelerin (natural killer) fonksiyonlarında rol aldıkları düşünülmektedir. HLA-II, antijen-sunan hücreler, makrofajlar, B-lenfositler, sitotoksik T lenfositler, dendritik hücrelerde bulunur.

**HLA sınıf III:** HLA molekülleri kodlan-

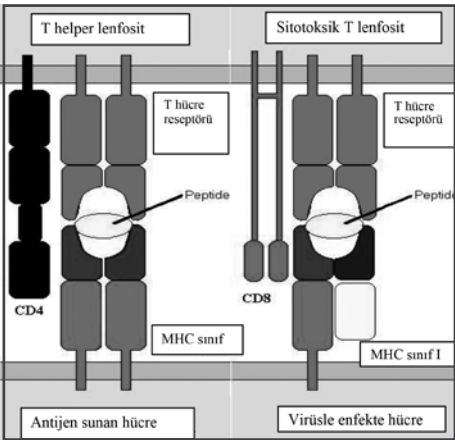


maz, ancak inflamasyonda çok önemli olan tümör nekrotize edici faktör (TNF), kompleman 2 ve 4, HSP-70 ve lenfotoksin kodlanır



T-helper lenfositler, T hücre reseptörü ve CD4+ ile HLA-II'ye bağlanır Sitotoksik T lenfositler ise T hücre reseptörü ve CD8+ ile MHC-I e bağlanır.

Sınıf I ve Sınıf II HLA moleküller, peptidlerle dayanıklı kompleksler oluşturarak onların T lenfositler tarafından tanınabilecek şekilde hücre yüzeyinde sergilenmesini sağlarlar. Hücre yüzeyini bir pazar yeri gibi düşünürsek, HLA peptidleri sergileyen tezgahları, peptidler sergilenen malları, T lenfositler ise alıcıyı temsil eder. Sonuçta T hücre reseptörü-HLA-peptid kompleksi arasındaki ilişki sonucunda hem antijeni sunan hücrenin hem de antijeni tanıyan T lenfositlerin özelliklerine bağlı değişebilen bir dizi sinyal hücre içine iletilir. HLA-molekülleri, T lenfositlerinin antijeni tanımalarına yardımcı olur.



Santral tolerans: Organizmanın kendi yapılarına reaksiyon oluşturmasını önlemek için self-reaktif özellik gösteren T hücre klonları intauterin hayatta yok edilirler.

Yaşamaya izin verilen T hücreleri de antijeni düşük afinite ve avidite ile tanıyan hücrelerdir. Bazı HLA allelleri tarafından kodlanan HLA moleküllerinin antijen bağlama yarığı self-antijenin yerleşmesine uygun değildir ve bu nedenle yüksek afinite ve avidite ile sunulamazlar - negatif seçilme gerçekleşmez ve self-reaktif T hücreleri periferde kaçır. Sonuç olarak da ilgili HLA molekülünü taşıyan bireylerde ileriki dönemlerde bazı otoimmün hastalıklar gelişebilir. Tip 1 diyabette de beta hücre otoantijenlerine self tolerans oluşmamıştır.

Tip 1 diyabette genetik olarak yatkın bireyde, kemik iliği ve timusdan başlayan, immün sisteme yayılan sorunlar nedeniyle beta hücresinde otoimmün harabiyet başlar ve zamanla insulin salınımı bozulur (4).

Tip 1 diyabette immünolojik olaylar makrofajlar – dendritik hücreler -CD4+ ve CD8+ T hücreleri etrafında gelişir. CD4+ T hücreleri; Th1, Th2, Th17, regülatuar T (Treg) şeklinde alt gruplara bölünür. Th1 nispeten patojenik etki gösterir ve interleukin-2, interferon- $\gamma$ , tümör nekrozis faktör- $\beta$  salgılar. Bunlar beta hücre otoreaktivitesine rol oynarlar. Th2 ise otoimmüniteye karşı koruyucu etki gösterir. Th17 hücreleri yeni keşfedilen T helper alt grubu hücrelerdir ve proinflamatuvar sitokinler (IL-17, IL-21, ve IL-22) salgılayarak otoimmün yanıtı artırır. Bu inflamatuvar faktörler başka sitokin ve kemokinlerin salınımını uyararak otoimmün cevabın artmasına neden olurlar. Treg hücreleri, efektör T hücre cevabı ve immün toleransta önemlidir ve fonksiyonundaki bozuklukların tip 1 diyabet gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tip 1 diyabette Th1 ile Th2, ve Th17 ile Treg arasındaki denge bozulur, CD8+ T hücreleri de adacıkların harabiyetine neden olur (2). Tip 1 diyabet poligenik bir hastalıktır ve yatkınlığı artırdığı bilinen 40'dan fazla lokus tanımlanmıştır. Genom araştırmaları özellikle 6 ve 11. kromozomların önemini göstermektedir. İnsan lökosit



antijen bölgeleri (HLA) 6. kromozom üzerindedir. Sınıf II HLA'lardan DR3 ve DR4 pozitifliği tip 1 diyabet riskini artırmaktadır. Özellikle HLA sınıf II allellerinden DRB1\*0401-DQB1\*0302 ve DRB1\*0301-DQB1\*0201 haplotiplerine sahip olmak riski artırırken, DRB1\*1501 ve DQA1\*0102-DQB1\*0602 haplotiplerini taşıyanlar hastalığa karşı daha dirençli olmaktadır. HLA DQ  $\beta$  zincirinde 57. pozisyonda Asparagin bulunmaması, ayrıca DQ  $\alpha$  zincirinde 52. pozisyonda Arginin bulunması da riski artırır. Bu durumlarda T hücrelerine antijen sunumu kolaylaşır ve otoimmün süreç aktive olur.

11. Kromozomda insülin geni promotör bölgedeki VNTR (variable numbers of tandem repeats) tekrar sayısı önemlidir. Bu tekrar sayıları 26-63 arası ise tip 1 diyabete yakınlık artarken, 140-200 tekrar sayısı olması koruyuculuğu sağlamaktadır (1).

Beta hücresindeki hasarlanmada riskli genler ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler önemlidir. Kromozom 6p21 de HLA bölgesi genetik riski %50 etkiliyor, HLA dışı 50 den fazla duyarlı gen bölgesi de tanımlanmıştır (INS, CTLA4, PTPN22, IL2RA, IFIH1, IL7R, CLEC16A, PTPN2, IL27, BAD, CD69, PRKCQ, ERBB3, ve CTSH gen bölgeleri). Ayrıca proinflamator sitokin salınımı, T hücre aktivitesi düzenlenmesi ve fonksiyonları ile ilişkili 100 kadar tek nükleotidli polimorfizm bölgesi de tip 1 diyabet ile ilişkili bulunmuştur (3,5).

Tüm bunlara rağmen, otoimmünite belirteçleri veya HLA DR3/DR4 haplotipi olmadan da insülin eksikliği gelişebilen, ya da aksine beta hücre otoimmünitesi olup diyabet geliştirmeyen olgular tanımlanmaktadır. Tek yumurta ikizlerinden biri tip 1 diyabet olursa, diğesinde tip 1 diyabet gelişme riski %50 dir. Tip 1 diyabet sıklığında her yıl artış olması ve monozigotik ikizlerde hastalık gelişme sıklığının benzer olmaması genetik dışı faktörlerin de önemli rolü olduğunu desteklemektedir. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, beslen-

me, epigenetik olaylar, intrauterin dönemden itibaren beta hücresindeki otoimmün harabiyetin başlangıcı ve devamını etkileyip yakınlığı artırıyor olabilir (6).

Epigenetik mekanizmalar; DNA dizisinde değişiklik yapmadan gen ekspresyonunu etkiler. Çevresel faktörler, gen ekspresyonunu epigenetik mekanizmalar ile değiştirebilir. Bu epigenetik mekanizmalar DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve miRNA regülasyonudur. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları genler üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir. miRNA küçük hareketli RNA parçacıklarıdır, mRNA ya bağlanarak protein sentezini durdurabilir. Epigenetik olaylar sonucu tip 1 diyabete yakınlığı artıran, antijen sunumu (HLA), immün tolerans (FOXP3 ve CTLA4), otoreaktif T hücre cevabı (GAD65) ve beta hücre fonksiyonları (INS) ile ilgili genlerin ekspresyonu etkilenir.

İkizlerde yapılan genome-wide DNA metilasyon analizleri, DNA metilasyon değişikliklerinin hastalığın tanısından yıllar öncesinden başladığını, adacık hücre antikoru pozitif olanlarda metilasyon değişikliğinin belirgin olduğunu göstermektedir. Tip 1 diyabette DNA metilasyonunun değiştiği genler, preproinsülin ekzositozu, T hücre farklılaşması-fonksiyonları, inflamatuvar sitokin salınımı, GAD65 ekspresyonu ve otoimmünite genleri ile ilgilidir (7).

Tip 1 diyabetli olgularda histon modifikasyonlarının, T hücre yanıtı, inflamatuvar ve immün yanıt ile ilgili genlerde olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde lenfosit fonksiyonu, sitokin salınımı, beta hücre fonksiyonları ile ilgili miRNA larda disregülasyon olduğu gösterilmiştir (8).

Tip 1 diyabeti etkileyen çevresel faktörler; ilaçlar, kimyasal kirlenme, besinler (inek sütü, gluten), stres, bağırsak mikrobiyotası, enfeksiyöz ajanlar (enterovirüs, rotavirüs, sitomegalovirüs) dir (9-13).

Prenatal dönemde rubella enfeksiyonu, annenin sebzeden fakir beslenmesi, annede enterovirus enfeksiyonu, ileri anne

yaşı, sezeryan doğum ve doğum ağırlığının fazla olması, postnatal dönemde sık enfeksiyon geçirme, hızlı kilo alımı, ek gıdalara erken başlama, ciddi stres, fazla glukoz-fruktoz alımı riski artırmaktadır. Annede D vitamininin yeterli olmasının, probiyotik ve omega-3 alımının koruyucu olduğu düşünülmektedir. Ancak ilerlemeyi yavaşlatan durumlar bilinmemektedir (8).

Adacık proteinlerindeki posttranslasyonel modifikasyonlar ile yeni otoantijenler gelişebilir. Diyetle fazla glukoz alımı, insülin direnci, kilo fazlalığı, puberte dönemi, stres, sistemik enfeksiyonlar ve inflamasyon ile beta hücrelerinde endoplazmik retikulum stresi gelişir, proinsülin yıkımı artabilir, hibrid insülin peptid sentezi gerçekleşir. Bu hibrid insülin peptidleri de HLA-DQ ve HLA-DR ile T hücrelerine yeni antijen olarak sunulur (14).

## RİSK ALTINDAKİLER

Tip 1 diyabetli kişi ile aynı HLA haplotipi taşıyan kardeşinde risk %12-20 iken, tek haplotip ortaksa %5-7, ortak haplotip yok ise %1-2 risk vardır.

Haplotipe bakmadan risk değerlendirilmesinde ise, kişinin kardeşi 10 yaşından önce tanı aldıysa %6, 10 yaşın üzerinde tanı aldıysa %3 dür. Babada tip 1 diyabet varsa çocuğunda olma riski %2-5 dir. Kişide yüksek titrede adacık hücre, insülin, GAD, İA2, ZnT8 antikörlerinin olması, ilk faz insülin yanıtının bozulması tip 1 diyabet gelişme olasılığının yüksek olduğunu gösterir. Ayrıca HLA-DR3-DQ2 ve HLA-DR4-DQ8 haplotipleri riski çok artırmaktadır (15,16). Tip 1 diyabet geliştiren çocukların kord kanındaki gen ekspresyonlarının bile farklı olduğu gösterilmiştir (17). Sonuç olarak, tip 1 diyabet genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği oldukça heterojen bir hastalıktır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel faktörler ve epigenetik modifikasyonlar otoimmün yanıtı tetikleyip beta hücre harabiyetine neden oluyor ve tip 1 diyabet geliyor.

Tedavide ilerleme sağlanabilmesi için

doğuştan ve adaptif immün cevabın anlaşılması ve beta hücrelerinin spesifik olarak hasarlanma nedenlerinin bulunması çok önemlidir. Tip 1 diyabeti sessiz safhada iken tanımlamak, hasarın ilerlemesini önlemek veya geri döndürmek halen önemli araştırma konularıdır.

## KAYNAKLAR

1. Sperling MA, Tamborlane WV, Battelino T, Weinzimer SA, Phillip M. Diabetes mellitus. In Pediatric Endocrinology (ed Mark A Sperling) fourth edition 2014, Saunders Philadelphia, p:846-900.
2. Wang Z, Xie Z, Lu O, Chang C, Zhou Z. Beyond Genetics: What Causes Type 1 Diabetes. Clin Rev Allerg Immunol 2017, 52:273-286.
3. Pociot F, Lernmark A. Type 1 diabetes Genetic risk factors for type 1 diabetes. Lancet 2016, 387: 2331-2339.
4. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes Lancet 2014, 383(9911): 69-82.
5. www.t1dbase.org
6. Stankov K, Benc D, Draskovic D. Genetic and Epigenetic Factors in Etiology of Diabetes Mellitus Type 1. Pediatrics 2013, 132 (6):1112-1122.
7. Rakyan VK, Beyan H, Down TA et al. Identification of type 1 diabetes-associated DNA methylation variable positions that precede disease diagnosis. PLoS Genet 2011,7(9):1-11.
8. Rewers M, Ludvigsson J. Type 1 diabetes Environmental risk factors for type 1 diabetes. Lancet 2016; 387: 2340-48
9. Hodik M, Skog O, Lukinius A, et al. Enterovirus infection of human islets of Langerhans affects  $\beta$ -cell function resulting in disintegrated islets, decreased glucose stimulated insulin secretion and loss of Golgi structure. BMJ Open Diabetes Research and Care 2016;4:1-10.
10. Hodik M, Anagandula M, Fuxe J, et al. Coxsackie-adenovirus receptor expression is enhanced in pancreas from patients with type 1 diabetes. BMJ Open Diabetes Research and Care 2016;4:1-8.
11. Svensson J, Sildorf SM, Christian B. et al. Potential beneficial effects of a gluten-free diet in newly diagnosed children with type 1 diabetes: a pilot study. SpringerPlus (2016) 5:994.
12. Bruun SW, Josefsen K, Tanassi JT, et al. Research Article Large Gliadin Peptides Detected in the Pancreas of NOD and Healthy Mice following Oral Administration. J Diabetes Res. 2016;2016:2424306.
13. Weir GC, Bonner-Weir S. Glucose Driven Changes in Beta Cell Identity Are Important for Function and Possibly Autoimmune Vulnerability during the Progression of Type 1 Diabetes. Front Genet. 2017, 24;8:2.

14. McLaughlin RJ, Spindler MP, van Lummel M, et al. Where, How, and When: Positioning Post-translational Modification Within Type 1 Diabetes Pathogenesis. *Curr Diab Rep* 2016;16:63.
15. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013; 309: 2473–79.
16. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015; 58: 980–87.
17. Moulder R, Lahesmaa R. Review Article: Early signs of disease in type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2016; 17(Suppl. 22): 43–48.



## DİYABET TEDAVİSİNDE YENİ TEKNOLOJİLER – POMPALAR

Doç. Dr. Soner CANDER  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Diyabet tedavisinde ana hedeflerimiz; normale yakın glisemiyi hipoglisemilere ve kilo artışına neden olmadan sağlamak, kronik komplikasyonları azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak ve mortalite hızını yavaşlatmak şeklinde sıralanabilir. İnsüline bağımlı tip 1 diyabet (T1DM) hastalarında günde 3 ve daha fazla insülin uygulaması veya sürekli cilt altı insülin infüzyonu (SCIİ) uygulamaları tedavinin ana komponentini oluşturmaktadır. SCIİ uygulamalarının cilt altı enjeksiyon (SCE) uygulamalarına göre öğün ve yaşam tarzı esnekliği ile birlikte tedavi memnuniyetini arttırma, hipoglisemilerin daha uygun olarak önlenmesi gibi avantajları bulunmaktadır. T1DM hastalarında hipoglisemileri önleme açısından etkinliği kararlı bir şekilde onaylanmış olduğu halde tip 2 diyabetiklerde (T2DM) glisemik kontrol ve hipoglisemilerin önlenmesi açısından üstünlüğü çok net olarak gösterilememiştir. Bununla birlikte SCE ile kontrol altına alın-

mayan T2DM hastalarında etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Aranson ve ark 331 kötü glisemik kontrollü T2DM hastasında SCIİ ile HbA1c de % 0.4 ek iyileşme olduğunu göstermiştir. Farklı dernekler tarafından genel olarak kötü glisemik kontrol, glisemik variabilite, yaşam esnekliği gereksinimi, düşük insülin dozu gereksinimi gibi durumlarda SCIİ tedavisi önerilmektedir (Tablo 1).

SCIİ tedavisinde ilk uygulama 1978 yılında başlamış ve günümüze dek teknolojik gelişmelerle birlikte devam etmiştir. Portabl infüzyon pompası kullanarak cilt altı insülin infüzyonu yapılması ise ilk olarak 1978 yılında J.Pickup ve ark. tarafından Londra da ve kısa bir süre sonra 1979 yılında W. Tombarlone ve ark. tarafından New Haven da Yale Üniversitesinde gerçekleştirilmiştir. Yapılan ilk çalışmaların ardından infüzyon pompası ile yapılan cilt altı insülin infüzyon tedavisinin glisemi kontrolünde başarılı

**TABLO 1:** Cilt Altı İnsülin İnfüzyon Pompası Kullanım Endikasyonları

|   |
|---|
| 1- Yeterli glisemik kontrol sağlanamaması; A1c > %7, Dawn fenomeni, Glisemik değişkenlikler |
| 2- Hipoglisemi farkındasızlığı, şiddetli hipoglisemi atakları                               |
| 3- Yaşam tarzında fleksibilite gereksinimi  |
| 4- Gebelik veya planlanan gebelik öncesi dönem  |
| 5- Düşük insülin gereksinimi; < 20 ü/gün  |
| 6- Gastroparezi   |
| 7- Çocuk hastalarda kısa sürelerde doz ayarlanması gereksinimi                              |
| 8- Günler arasında insülin gereksiniminde değişkenlik; örn. menstruasyon d.                 |

**TABLO 2:** İnsülin pompalarında yakın zamandaki gelişmeler

|  |   |
|--|---|
| Düşük glukoz değerlerinde duraklatma   | Düşük glukoz değeri saptandığında insülin infüzyonunu durdurur  |
| Düşecek glukoz değerlerinde duraklatma | Glukoz değerinin düşeceğini hesapladığı zaman insülin infüzyonunu duraklatır  |
| Hibrit kapalı sistem                   | Hasta tarafından egzersiz ve karbonhidrat miktarı bildirimi yapıldığında insülin infüzyonunu buna göre adapte etme  |
| Geliştirilmiş hibrit kapalı sistem     | Düşük glisemi düzeyinde duraklatma sonrası yükselme ile infüzyona tekrar başlama  |
| Bireysel kapalı sistem                 | Yemek dozu bildirimleri, patern hatırlama, aktivite, yemek, kalp atış hızı, uyku, serbest yağlı asitler ile ilgili sensörlerin gelişimi ve sensör-infüzyon setindeki sorunları algılama.... |

olabileceğinin düşünülmesi ile cilt altı insülin infüzyonu pompaları hızla geliştirilerek daha küçük, kullanımı kolay, daha güvenli ve sağlam cihazlar üretilmiştir. Elektronik hafızanın eklenmesi ile beraber farklı bolus ve bazal infüzyon uygulamaları, kateterlerin geliştirilmesi, güvenlik alarmları, uzaktan kumanda sistemleri, glisemi sensörleri ile günümüze dek CSII sistemlerindeki gelişmeler devam etmiştir. Daha sonra glikoz ölçüm sistemindeki gelişmelerle sensör entegre ve sensörle güçlendirilmiş insülin pompaları ile tedavide yeni dönemlere girilmiştir. Özellikle son on yıl içindeki hızlı baş döndüren gelişimler ile tam kapalı sistem “closed loop” olarak ta adlandırılan yapay pankreas uygulamalarına (CL/AP) doğru gidişte çok önemli adımlar atılmış; ilk olarak uygulamalar ile düşük glukoz değerlerinde infüzyonun duraklatılması sağlanırken daha sonraki aşamalarda düşecek ve düşecek/artacak glisemi değerlerine göre infüzyonu ayarlayan uygulamalar geliştirilerek yakın dönemde kullanıma sunulmuştur (Tablo 2). Konvansiyonel insülin pompalarına göre yeni geliştirilen bu cihazlar ve uygulamalarda amaç hastada normoglisemik geçirilen sürenin artırılması

ve glisemik dalgalanmaların en düşük düzeye indirilmesi olmuştur. Kapalı döngü sistemini oluşturan öğeler sürekli glikoz ölçüm sensörü (CGMs) ve ölçümleri uygulamaya ileten alıcı (CGMr), değerler üzerinden hesaplamalarla insülin dozunun ayarlanmasını sağlayan algoritmalar ve tüm bunları işleyerek insülin infüzyonunu sağlayan pompadan ibarettir.

Proportional-Integral-Derivative (PID, ePID), Model Predictive Control (MPC)/Multiple Model Predictive Control (MMPC)/Multiple Model Probabilistic Predictive Control (MMPPC), Fuzzy Logic (FL) gibi farklı algoritma sistemleri kullanılmakta olup bu yöntemleri birbirine net üstünlüğü gözükmemektedir. Kapalı sistemle ilgili olarak kontrollü laboratuvar ortamında yapılan kısa süreli çalışmalarda normoglisemi süresi ve hipoglisemilerin önlenmesi açısından güvenli olduğu sonucuna varılmış olup bu çalışmaları geçiş veya kısa süreli ev çalışmaları izlemiştir (Tablo 3). Bunların sonucunda modern bir akıllı telefonla birlikte CL/AP sisteminin uygulanabilirliğine dikkat çekilmiştir. Daha uzun süreli bir pilot çalışma ile 3 ay evde gözetimsiz izlem yapılan

124 T1DM hastasında CL/AP (hibrid) uygulama sistemi olarak Minimed tarafından geliştirilen 670G insülin pompası ile HbA1c de % 0.5 düşüş, hedef glisemi süresinde % 6 iyileşme yine hiperglisemi ve hipoglisemi sürelerinde de anlamlı azalma tespit edilerek ilk CL/AP hibrid sistem onaylanarak kullanıma geçmiş ve markete sunulmaya hazır hale gelmiştir.

SCİİ uygulamalarla ilgiligelişmelerde bir diğer alan multihormonal uygulama çalışmalarıdır. Bu amaçla kullanılan hormonlar bir amilin analogu olan pramlinitid ve GLP1 analogları olan exenatide ile liraglutiden oluşmaktadır. Biyonik pankreas olarak isimlendirilen bu uygulamalarda öğün sonrası hiperglisemilerin daha ileri düzeyde önlenmesi amaçlanmıştır. Yapılan az sayıda

**TABLO 3:** SCİİ uygulamalarında CL/AP sistem çalışmaları

| Çalışma yazarı, yayın tarihi                       | Çalışma özelliği   | Sonuç   |
|--|--|---|
| • Hovorka R et al. BMJ 2011                        | Erişkin T1D; RCT; Overnight; CL & CSII;                      | CL ile daha iyi glisemik kontrol ve daha düşük hipoglisemi riski.   |
| • Hovorka R et al. Lancet 2010                     | Çocuk ve adolesan T1D; RCT; Overnight;                       | CL; noktürnal hipoglisemi riskinde belirgin azalma.   |
| • Breton M et al. Diabetes 2012                    | Erişkin T1D; 22 saat; OL & CL & CL (eCTR);                   | CL sistemler glisemik kontrolde daha üstün; CL (eCTR) ile % 97 süre normoglisemiye yakın, % 77 süre sıkı glisemik kontrol |
| • Dauber A et al. Diabetes Care 2013               | <7 yaş T1D; RCT;   | hipoglisemi yapmaksızın gece hiperglisemilerinde azalma   |
| • Nimri R et al. Pediatr Diabetes 2013             | T1D (n:15, yaş ort 19); RCT; 4+4 gece;                       | CL & SAP; <70mg glisemi süreleri 3.8 & 48.7 dak (p<0.001), 90-140 mg/dL arasında glisemi süreleri 67 & 50 dak.            |
| • Del Favero S et al. Diabetes Obes Metab, 2015    | T1D (yaş ort 45, HbA1c 7.4); 42 saatlik otel;                | CL & OL; hedef glisemi (70-180mg/dl) süreleri % 84 & % 62 (p=0.04), hipoglisemi süreleri % 1 & % 10 (p=0.01).             |
| • Thabit H et al. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014 | T1D erişkin (n:25), RCT; 4 + 4 hafta overnight;              | CL & OL; hedef değerlerde glisemi süreleri açısından CL % 13 daha yüksek (p<0.001).                                       |
| • Thabit H et al. The Lancet, 2015.                | T1D adolesan (n:16), erişkin (n:24); Overnight, gözlemcisiz; | ortalama glukoz değerlerinde 16.2 mg azalma, hipoglisemide azalma, hedef glisemik değer sürelerinde % 18.4 artma.         |

CL: Kapalı sistem, OL: Açık sistem(sensörlü SCİİ), Overnight: Tek gece, RCT: Randomize kontrollü çalışma.



çalışmada henüz tutarlı sonuçlar mevcut değildir ayrıca ayrı giriş yolu gereksinimi de şu an için sorun olarak kalmaya devam etmektedir ve bu konu henüz geliştirilme aşamasında kalmaktadır.

Implantabl pompalar “Continuous intraperitoneal insulin infusion (CIPII)” 30 yılı aşkın bir süredir, ancak dünya çapında çok az hastada kullanılmaktadır. Yüksek maliyet, düşük deneyim, invazif işlem, enfeksiyon riski bu uygulamadaki temel sorunlardır ve yaygın kullanımı engellemektedir. Günümüzde sadece bir implante edilebilir pompa (MIP 2007C, Medtronic / Minimed, Northridge, CA, ABD) ulaşılabilir durumdadır ve uygun sonuç tedaviiye rağmen (MDI/CSII) kontrol sağlanamayan ve ciddi hipoglisemi riski olan hastalarda akıldta bulundurulabilir. Sonuç olarak, düşük hipoglisemi riski ile birlikte iyi glicemik kontrol hedefi, kapalı döngü sistemlerle ulaşılabilir bir hedef gibi gözükmektedir. Kısa süreli ev araştırmalarının sonuçları, T1DM’de gerçek yaşamdaki klinik kullanıma yönelik umut vericidir. Kapalı döngü sistemleri glikoz sensörü güvenilirliği, insülin absorpsiyonunda gecikmeler gibi olumsuz faktörlerin sınırmasına rağmen yeni sistemlerin geliştirilmesiyle bu sorunlar aşılmaya çalışılmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Bode BW. Insulin pump use in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(Suppl 1): S17–S21.
2. Aronson R, Reznik Y et al; OpT2mise Study Group. Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily injections in type 2 diabetes: 12-month data from the OpT2mise randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016
3. Misso ML, et al. CSII versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010
4. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2017
5. Bergenstal RM et al; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013
6. Phillip M et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013.
7. Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, et al. Feasibility of outpatient fully integrated closed-loop control: first studies of wearable artificial pancreas. *Diabetes Care* 2013; 36: 1851–1858.
8. Kovatchev BP et al. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1789-96
9. Hovorka R, Kumareswaran K, Harris J, et al. Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies. *Bmj*. 2011 Apr 14;342:d1855.
10. Hovorka R, Allen JM, Elleri D, et al. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *The Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):743-51.
11. Breton M, Farret A, Bruttomesso D, et al. Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia. *Diabetes*. 2012 Sep 1;61(9):2230-7.
12. Dauber A, Corcia L, Safer J, Agus MS, Einis S, Steil GM. Closed-loop insulin therapy improves glycemic control in children aged < 7 years: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013 Feb 1;36(2):222-7.
13. Nimri R, Danne T, Kordonouri O, et al. The “Glucositter” overnight automated closed loop system for type 1 diabetes: a randomized crossover trial. *Pediatric diabetes*. 2013 May 1;14(3):159-67.
14. Del Favero S, Place J, Kropff J, et al. Multicenter outpatient dinner/overnight reduction of hypoglycemia and increased time of glucose in target with a wearable artificial pancreas using modular model predictive control in adults with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015 May 1;17(5):468-76.
15. Thabit H, Lubina-Solomon A, Stadler M, et al. Home use of closed-loop insulin delivery for overnight glucose control in adults with type 1 diabetes: a 4-week, multicentre, randomised crossover study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014 Sep 1;2(9):701-9.
16. Thabit H, Elleri D, Leelarathna L, et al. Unsupervised overnight closed loop insulin delivery during free living: analysis of randomised cross-over home studies in adults and adolescents with type 1 diabetes. *The Lancet*. 2015 Feb 26;385:S96.
17. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *Jama*. 2016 Oct 4;316(13):1407-8.

## GLİKASYON VE İLERİ GLİKASYON ÜRÜNLERİNİN KARDİYOMETABOLİK ETKİLERİ

Doç. Dr. Süleyman İPEKÇİ  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Konya

### ÖZET

İleri glikasyon ürünleri diyetle ve tütün ürünleri gibi bazı madde maruziyetleriyle ekzojen olarak alınabildiği gibi in vivo ortamda indirgeyici karbonhidrat türevlerinin proteinlerle enzimatik olmayan Maillard reaksiyonu ile de ortaya çıkabilir. İleri glikasyon ürünleri, hücre içi, hücre dışı ve hücre zarı proteinlerinin glikasyonu, proteinlerin fizyolojik fonksiyonlarını ve yapısal bütünlüğünü bozarak, yaşlanmasına ve birikimine yol açarak birçok kronik hastalığın patogeneğinde rol alır. Bu hastalıkların başlıcaları insülin direnci, obezite, diyabet ve diyabetik komplikasyonlar, hipertansiyon ve aterosklerotik hastalıklardır. Kardiyometabolik hastalıkların patogenezi her geçen gün daha iyi anlaşılmasına rağmen, birçoğunda epidemi haline gelen prevalans artışı kontrol altına alınamamaktadır. Gelecekte bu hastalıkların tedavisinde ileri glikasyon ürünlerinin hedeflenmesi şartıtcı sonuçlar verebilir.

**Anahtar Kelimeler:** glikasyon, ileri glikasyon ürünleri, diyabet, ateroskleroz, kardiyometabolik hastalıklar.

### Glikasyon

Hücre içi proteinler ile hücre dışı proteinlerin bir kısmı sentezlendikten sonra, yapılarına değişik oligosakkarid üniteleri takılır ve bu tür modifikasyonlar enzimlerle katalizlenen özgül reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlara glikozilasyon denir ve proteinlerin fonksiyonları için önemlidir. Glukoz ve früktoz gibi indirgeyici şekerler ile şekerlerin metabolik bazı türevleri, herhangi bir enzim tarafından katalizlenmeden, protein yapıdaki maddelerin (peptid, aminoasit, lipid, nükleik asit) serbest amino grupları ile kendiliğinden reaksiyona girebilirler. Bu reaksiyon, lizin ve arginin ile karbonhidratlar arasında tanımlanan protein glikasyonudur (Maillard reaksiyonu).

### İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)

AGE kavramı Fransız Kimyager, Louis C. Maillard tarafından 1912'de tanımlandı (1). Maillard, amino asitler indirgen şekerlerle ısıtıldığında kahverengi fluoresan

ürünlerinin üretildiğini bildirdi. AGE'ler daha sonra pişmiş veya depolanmış gıdalardaki tat ve renk değişim kaynağı olarak uzunca araştırılmıştır. 1968 yılında HbA1c'nin keşfi ile proteinlerin glikasyonu konusunda araştırmalar artmıştır (2). 1970'lerin sonlarından beri, reaksiyonun in vivo da gerçekleştiği kabul edilmiştir (3). İleri glikasyon ürünlerinin hücre zarı üzerindeki reseptörleri ise 1992'de keşfedildi (4).

### AGE Reseptörleri (RAGE)

AGE reseptörü immünglobulin ailesinin bir üyesidir. Üç bölgeden oluşur; ekstrasellüler bölge (bir değişken, iki sabit parça), membranı geçen bir bölüm ve kısa bir sitozolik kuyruk. Değişik AGE reseptör formları tanımlanmıştır, endotel hücrelerinde üç formu önemli miktarda saptanmıştır; tam uzunlukta RAGE, N terminali kesilmiş RAGE, çözünür formda RAGE. Çözünür AGE reseptörleri hücre dışında ve dolaşımda bulunan glikasyona uğra-

miş proteinleri ve diğer biyolojik ligandları bağlar ve bu proteinlerin zarsal AGE reseptörlerine bağlanmalarını önler (5). Böylece koruyucu fonksiyonlar görürler.

### **İn Vivo Glikasyon**

Vücut sıvılarında glikasyondan sorumlu başlıca molekül glukozdur. Diğer karbonhidrat türevleri daha reaktif glikasyon ajanları olmasına rağmen vücut sıvılarında glukozu göre daha az oranlarda bulunurlar. Glukozun neredeyse tamamı fizyolojik koşullarda halkasal yapıdadır. Diğer yandan glukoz-6-fosfat, riboz-5-fosfat daha çok lineer yapıda, eritroz-4-fosfat ise tamamen lineer yapıdadır. Fosforilasyon molekülü glikasyona yatkın hale getirir.

Hiperglisemi, oksidatif stres, inflamatuvar koşullar altında, Maillard reaksiyonu hızlandırılmış bir şekilde gelişir. Şekerin karbonil grubu ile proteinin serbest amino grubunun Schiff bazı oluşturması ile reaksiyon saatler içinde başlar, daha sonra günler içinde stabil, kovalent bağlı Amadori ürünlerine dönüşür. Amadori ürünleri de dikarbonil bileşiklerine ve haftalar içinde ileri glikasyon son ürünlerine (AGE) dönüşmektedirler. Amadori ürünlerinin oluşumuna kadar olan süreç geri dönebilirken, daha sonraki olaylar geriye dönmemektedir. AGE modifiye proteinlere yaygın örnekler; ekstrasellüler matriks proteinleri, miyelin, kartilaj ve lens kristalleridir.

### **Ekzojen AGE**

Diyet, in vivo pro-oksidatif ve proinflamatuar AGE'lerin önemli bir çevresel kaynağıdır (6). Son zamanlarda, gıda ve sigara içiminden türetilen AGE'lerin birçok yaşlılıkla ilişkili bozuklukta patolojik bir rol oynadığı gösterilmiştir (Şekil 1) (6-8). Bu bulgularla, yemekte AGE düzeylerini azaltmak, AGE açısından zengin diyetlerin kısıtlanması ve diyetteki AGE'lerin emilimini engellemek, yaşlanma sürecini yavaşlatmak ve sağlıklı bir yaşam sürmek için yeni bir terapötik strateji olabilir. Karbonhidrat, lipit ve protein içeren besin-

lerin hazırlanması ve ısıtılması, enzimatik olmayan esmerleşme reaksiyonlarını uyandırır ve AGE'ler üretir (9). Besin bileşimi, sıcaklık ve pişirme yöntemi AGE'lerin oluşumunu etkileyebilir. Yüksek sıcaklıkta pişirilen gıdalar, daha düşük sıcaklıkta pişirilen gıdalara göre daha yüksek AGE içerir (9). Yüksek ısıda pişirme ile aşırı esmerleşme, gıda ürünlerinde nahoş değişikliklere neden olur ve akrilamid, heterosiklik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi potansiyel mutajenik ajanlar üretebilir (10). Bununla birlikte, bu aşamada ortaya çıkan tüm ürünler de zararlı değildir, pişirme işlemi sırasında üretilen AGE'lerden biri olan melanoidinler, antioksidan özellikler gösterebilir (11).

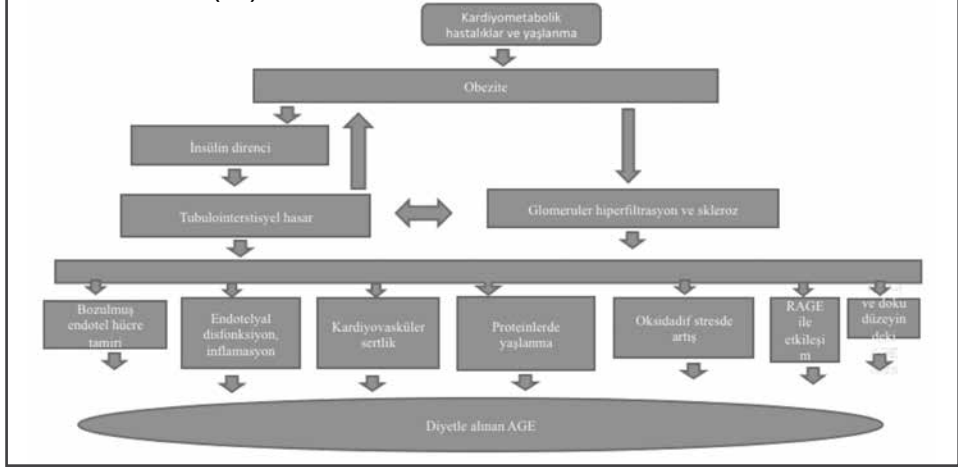
İnsanlarda diyetle alınan AGE'lerin % 10'u absorbe olmuş (12), absorbe edilen AGE'lerin sadece üçte biri alındıktan sonra 3 gün içerisinde idrarla atılmıştır (13). AGE açısından zengin bir öğün tüketimi serum AGE düzeylerini yaklaşık 1,5 kat artırdığı gösterilmiştir (14). Diyetle alınan AGE'lerin idrarla atılması diyabetik hastalarda, özellikle ilerlemiş böbrek hastalığı olanlarda belirgin olarak bozulmuştur (15).

### **İleri Glikasyon Ürünlerinin Kardiyometabolik Etkileri**

AGE'lerin çeşitli yaşlanma ve diyabetle ilişkili bozuklukların patogenezinde yer aldığına dair yeterince kanıt vardır (15). Aslında, AGE'ler tarafından dolaşımdaki proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu, proteinlerin fizyolojik fonksiyonlarını ve yapısal bütünlüğünü bozarak protein parçalarının yaşlanmasına yol açarak birçok hastalığın patogenezinde rol alır. Dahası, AGE'ler ile ileri glikasyon ürünlerinin reseptörü (RAGE) ile angajmanı, oksidatif stres oluşumunu ortaya çıkarır, inflamatuvar ve fibrotik reaksiyonları harekete geçirir, dokularda kronik, yıkıcı tahribatın gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunur (16).

AGE ve RAGE etkileşimi, ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesi ile alakalı patoge-

**Şekil 1:** Diyetteki AGE'lerin kardiyometabolik hastalıklar ve yaşlanma üzerine etkisi (14)



nezde önemlidir (17). Tip 2 diyabetli hastalarda serum AGE düzeylerinin endotel bağımlı ve endotelden bağımsız vazodilatasyon derecesi ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). AGE'ler makromoleküllere endotelial geçirgenliği artırır (19). AGE modifiye proteinler, monosit ve makrofajlarının damar duvarına yapışmasına neden olan yolakları uyarır (20).

Lipoproteinlerin AGE modifikasyonu, dislipidemiye katkıda bulunur, damar duvarında lipit birikimini önemli ölçüde etkiler (20). İnsan monosit türevi makrofajlardaki oksitlenmiş LDL reseptörlerinin AGE modifikasyonu, aynı zamanda okside LDL'nin geri alınımı da artırır (21). Glike LDL endotel hücrelerinde ve makrofajlarda toll benzeri 4 reseptör yolağı ile proinflatuar sitokin üretimine neden olur (22). AGE'ler aynı zamanda aterosklerotik plaklardaki düz kas hücrelerinin köpük hücrelere dönüşümünü de artırır (23). Endotel hücrelerinde AGE-RAGE etkileşimi, artmış doku faktörü ekspresyonu ve azalmış trombomodülün aktivitesinden kaynaklanan prokoagulan bir duruma neden olur (24).

Oksidatif stres, AGE'lerin birikimi ile orantılı olarak vasküler hastalıkta artar. AGE'ler diyabette vasküler oksidatif stresin önemli bir kaynağı olan NADPH oksidazın ekspresyonunu ve aktivitesini artırır. AGE'ler ayrıca serbest radikal oluşumunu doğrudan artırabildiği gibi, glutatyon peroksidaz gibi hücrel antioksidan sistemleri de inhibe eder (25). Süperoksit dismutaz gibi antioksidanların glikasyonu da antioksidan aktivitenin azalmasına katkıda bulunur (25).

Vasküler renin anjiyotensin sisteminin (RAS) aktivasyonu, vasküler komplikasyonların patogenezinde güçlü bir şekilde rol oynamaktadır (20). RAS'ın ilaçlarla blokajıyla, tek başına kan basıncı kontrolü ile elde edilenlerin ötesinde fayda sağlayan etkiler kaydedilmiştir. AGE'ler, RAS'ın ana bileşenlerinin aktivasyonunu indükler ve bu indüksiyon AGE inhibisyonu ile önlenir (26). Buna ek olarak, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu da AGE birikiminde azalma ve çözünürlük RAGE'de bir artış yapabilmektedir (26). Son yıllarda, diyabette iyi bir glikemik kontrolün yararlarının, kontrolü kaybet-

tikten sonra yıllarca sürdürebileceği gösterilmiştir (27). Aynı şekilde kötü şeker regülasyonu dönemleri, ilerleyen iyileşmelere rağmen hastaların geleceği üzerinde gölge oluşturabilir. Bu fenomen metabolik hafıza olarak bilinir ve en azından kısmen AGE-RAGE etkileşimi ile ilgilidir. Glikasyona uğramış proteinlerin, protein substratının yarı ömrüne bağlı olarak yıllarca dokularda kalabileceği bilinmektedir.

### Sonuç

Kardiyometabolik hastalıkların patogenezi her geçen gün daha iyi anlaşılmasına rağmen, birçoğunda epidemi haline gelen prevalans artışı kontrol altına alınamaktadır. Göz önünde bulundurulması gereken ek terapötik stratejilerden biri AGE-RAGE etkileşiminin hedeflenmesidir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, çözünür RAGE ve AGE birikim inhibitörlerinin diyabetle ilişkili komplikasyonların deneysel modellerinde terapötik önemini olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar yakın gelecekte daha seçici ve etkili tedavilerin temelini oluşturacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Monnier VM. Nonenzymatic glycosylation, the Maillard reaction and the aging process. *J Gerontol* 1990;45:B105-11.
2. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta* 1968;22:296-298.
3. Stevens VJ, Rouzer CA, Monnier VM, Cerami A. Diabetic cataract formation: Potential role of glycosylation of lens crystallins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:2918-22.
4. Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M, Brett J, Ryan J, Kao J, Esposito C, Hegarty H, Hurley W, Clauss M, Wang F, Pan YE, Tsang TC, Stern D. Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem* 1992;267:14987-97.
5. Lee EJ, Park JH. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE), Its Ligands, and Soluble RAGE: Potential Biomarkers for Diagnosis and Therapeutic Targets for Human Renal Diseases. *Genomics Inform* 2013;11:224-9.
6. Yamagishi S, Ueda S, Okuda S. Food-derived advanced glycation end products (AGEs): A novel therapeutic target for various disorders. *Curr Pharm Des* 2007;13:2832-6.
7. Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients* 2010;2:1247-65.
8. Poulsen MW, Hedegaard NV, Andersen JM, de Courten B, Bügel S, Nielsen J, Skibsted LH, Dragsted LO. Advanced glycation end products in food and their effects on health. *Food Chem Toxicol* 2013;60:10-37.
9. Uribarri J, Cai W, Sandu O, Peppas M, Goldberg T, Vlassara H. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1043:461-6.
10. Jägerstad M, Skog K. Genotoxicity of heat-processed foods. *Mutat Res* 2005;574:156-72.
11. Lindenmeier M, Faist V, Hofmann T. Structural and functional characterization of pronyl-lysine, a novel protein modification in bread crust melanoidins showing in vitro antioxidative and phase I/II enzyme modulating activity. *J Agric Food Chem* 2002;50:6997-7006.
12. Sgarbieri VC, Amaya J, Tanaka M, Chichester CO. Nutritional consequences of the Maillard reaction. Amino acid availability from fructose-leucine and fructose-tryptophan in the rat. *J Nutr* 1973;103:657-63.
13. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buenting C, Heitmann K, Vlassara H. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:6474-9.
14. Yamagishi S, Matsui T. Pathologic role of dietary advanced glycation end products in cardiometabolic disorders, and therapeutic intervention. *Nutrition* 2016;32:157-65.
15. Yamagishi S, Adachi H, Takeuchi M, Enomoto M, Furuki K, Matsui T, Nakamura K, Imaizumi T. Serum level of advanced glycation end products (AGEs) is an independent determinant of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in nondiabetic general population. *Horm Metab Res* 2007;39:845-8.
16. Cai W, He JC, Zhu L, Chen X, Wallenstein S, Striker GE, Vlassara H. Reduced oxidant stress and extended lifespan in mice exposed to a low glycotoxin diet: Association with increased AGER1 expression. *Am J*

- Pathol 2007;170:1893-902.
17. de Vos LC, Lefrandt JD, Dullaart RPF, Zeebregts CJ, Smit AJ. Advanced glycation end products: An emerging biomarker for adverse outcome in patients with peripheral artery disease. *Atherosclerosis* 2016;254:305-13.
  18. Tan KC, Chow WS, Ai VH, Metz C, Bucala R, Lam KS. Advanced glycation end-products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1055-9.
  19. Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004;63:582-92.
  20. RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. Barlovic DP, Soro-Paavonen A, Jandeleit-Dahm KA. *Clin Sci (Lond)* 2011;121:43-55.
  21. Iwashima Y, Eto M, Hata A, Kaku K, Horiuchi S, Ushikubi F, Sano H. Advanced glycation end products-induced gene expression of scavenger receptors in cultured human monocyte-derived macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;277:368-80.
  22. Hodgkinson CP, Laxton RC, Patel K, Ye S. Advanced glycation end-product of low density lipoprotein activates the toll-like 4 receptor pathway implications for diabetic atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:2275-81.
  23. Higashi T, Sano H, Saishoji T, Ikeda K, Jinouchi Y, Kanzaki T, Morisaki N, Rauvala H, Shichiri M, Horiuchi S. The receptor for advanced glycation end products mediates the chemotaxis of rabbit smooth muscle cells. *Diabetes* 1997;46:463-72.
  24. Esposito C, Gerlach H, Brett J, Stern D, Vlassara H. Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med* 1989;170:1387-407.
  25. Paget C, Lecomte M, Ruggiero D, Wiersperger N, Lagarde M. Modification of enzymatic antioxidants in retinal microvascular cells by glucose or advanced glycation end products. *Free Radical Biol Med* 1998;25:121-9.
  26. Forbes JM, Thorpe SR, Thallas-Bonke V, Pete J, Thomas MC, Deemer ER, Bassal S, El-Osta A, Long DM, Panagiotopoulos S, Jerums G, Osicka TM, Cooper ME. Modulation of soluble receptor for advanced glycation end products by angiotensin-converting enzyme-1 inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2976-84.
  27. Holman RR, Paul SK, Bethel SK, Matthews DR, Neil HA. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:1565-76.





## DİYABETTE ARA ÖĞÜNÜN ÖNEMİ

Dr. Umut MOUSA

Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Lefkoşa, KKTC

### Giriş ve ara öğünün tanımı

Ana öğün, geleneksel saatlerde (kahvaltı, öğle yemeği, akşam yemeği) yemeğin servis edilerek tüketildiği gıda olarak tanımlanmaktadır. Ana öğün tahmin edilebilir saatlerde ve tahmin edilebilir yerlerde gerçekleşir. İngilizce ‘meal’ bir zaman dilimindeki sabit hareket olarak tanımlanmaktadır. Ara Öğün ise geleneksel öğünlerin aralarında yenilen küçük miktardaki herhangi yiyecekler ya da içeceklerdir. Klasik olarak Kuşluk, ikindi ve gece ara öğünleri kavramları kullanılmaktadır.

Ara öğün kavramı literatürde net aydınlatılmamıştır. Ara öğün alınırken genelde kan şekere düşme ve açlık hissi yoktur. Ana öğün öncesi açlık hissi, kan şekeri ve kan insülin düzeylerinde düşme vardır. Doğunluk hissi vermez, miktar olarak küçüktür. Emosyonel, çevresel ve sosyal faktörler de alınmasını tetikleyebilmektedir. Düşük miktarda mikro-besin içerir. ‘Snack food’ genel olarak ana öğünlere kıyasla daha çok karbonhidrat ve yağ, daha az protein içermektedir. Ara öğünlerde genelde daha çok karbonhidrat, Daha az yağ ve protein bulunmaktadır.

Ara öğünlerin obezite gelişimine katkıda bulunabileceği yönünde bazı araştırmalar vardır. Tahmin edilemeyen dış uyarılar açlık olmaksızın düzensiz gıda alımına neden olabilir. Ara öğün tanımı net olmadığından çalışma protokolleri homojen değildir ve sonuçlar etkilenmektedir. Ara öğünler 1990’l yıllarda günlük enerji ihtiyacının %20’sini karşılarken 2000 ‘li yıllarda %35’ine kadar çıkmaya başlamış. Sık yemek yeme vücuttaki yağ depolanmasını engelleyebileceği gibi ara öğün vücuttaki yağ depolanmasına katkıda bulunabilmektedir.

### Diyabetik bireylerde Ara Öğünün Önemi

Ara öğünler besinlerin termik etkisi ile metabolizmayı artırarak bireyin kilo vermesine yardımcı olmak, dengeli bir kan şekeri profili oluşturmak, hipoglisemiyi önlemek, bir sonraki ana öğünde yeme miktarını azaltmak ve enerji ihtiyacını daha iyi ayarlamak gibi faydaları belirlense de bu konularda yeterince kanıt yoktur. Aslında laboratuvar hayvanlarında yemek sıklığının azaltılması oksidatif hasarı engelliyerek yaşam süresini uzatmış ve kronik hastalık gelişimini engellemiş, intermitan açlık farelerde yaşam süresini uzatmış ve glikoz duyarlılığına olumlu etkide bulunarak diyabet gelişimini engellemiştir. İnsanlardaki gözlemsel çalışmalarda günde 3 öğünden fazla yemek yemenin obezite gelişimine katkıda bulunabileceğine dair yayınlar vardır. Obez olanların birçoğu ‘snacker’dir, sık ara öğün alanlarda ana öğün atlama daha siktir, ayrıca sık yemek yeme gıda stimuluslarını artırır ve enerji dengesini kontrol etmede zorluklar oluşabilir. Bu konuda neden-sonuç ilişkisini açıklamak güçtür. Sık ana öğün yemek daha fazla fiziksel aktivite ile ilişkilidir. Sık ara öğün almak daha sedenter bir yaşam ile ilişkilidir.

Tüm diyabetik bireyler kişiye özel tıbbi beslenme tedavisi (TBT) almalıdırlar. Standart bir beslenme planı yoktur. American Diabetes Association (ADA) 2017 ve ADA 2014 Beslenme önerileri kılavuzlarında ara öğün alınınsın ya da alınmasın şeklinde bir öneri yoktur. Yine de birçok merkezde geleneksel olarak sıklıkla üç ana öğün iki-üç ara öğün önerilmektedir.

## Diyet altında ve/veya oral antidiyabetik ilaç kullanan tip 2 DM olgularında ara öğünün önemi

Oral antidiyabetik ilaçlar

- 1- Sülfonilüreler (gliklazid, glimepirid, glipizid)
- 2- Glinidler (nateglinid, repaglinid)
- 3- Biguanidler (Metformin)
- 4-  $\alpha$ -glukosidaz inhibitörleri (akarboz)
- 5- PPAR- $\gamma$  agonistleri (pioglitazon)
- 6- DPP-IV inhibitörleri (sitagliptin, saksagliptin, vildagliptin, linagliptin, alogliptin)
- 7- SGLT-2 inhibitörleri (canagliflozin, dapagliflozin)

1992 yılında yapılan bir çalışmaya 11 tip 2 diyabetik olgu dahil edilmiş. Ortalama diyabet süresi  $6,9 \pm 1,5$  yıl idi. 9 hasta oral anti-diyabetik, 1 hasta insülin, 1 hasta da sadece diyet uyguluyordu. 1. Gün tüm hastalar 3 ana öğün ve 1 gece ara öğünü, ikinci gün ise 12 adet saatlik ara öğün ve gece ara öğünü (Nibbling diyet) uygulanmış. Nibbling diyetle ortalama kan şekeri, insülin ve c-peptid düzeyleri daha düşük bulunmuş (Jenkins JA et al American J

Clin Nutr 1992).

Bir başka çalışmada 54 Tip 2 diyabetik hasta kullanılmış. Yaş 30-70; Beden Kütle İndeksi 27-50 kg/m<sup>2</sup>; HbA1c %6-11,8 arasında idi. Tüm hastalar oral anti diyabetik ilaç kullanıyorlarmış. İki ana öğün ile 6 ara öğünün etkileri karşılaştırılmış (12 hafta her grup, sonra rejim değişikliği ve 12 hafta diğer rejim). İlaç değişikliği tekrarlayan hipoglisemi halinde uygulanmış (açlık <4.4 mmol/l ya da randomize <3.4 mmol/l). İki ana öğün almanın kilo, hepatic yağ içeriği, açlık kan şekeri (AKŞ), açlık c-peptid düzeyleri, glukagon düzeyleri ve insülin duyarlılığına etkileri daha olumlu olarak bulunmuş (Kahleova H et al Diabetologia 2014). Yine aynı olgularla yapılan bir ek analizde Beck Depresyon anketi skoru her iki grupta da artmış. İki ana öğün alan grupta istatistiksel açıdan daha anlamlı olarak artmış (p=0,04), açlık hissi iki ana öğün alanlarda daha az saptanmış (p<0.001).

Bir başka çalışmada 17 Tip 2 diyabetik hasta dahil edilmiş. BKİ 22-35 kg/m<sup>2</sup> arasında imiş. Metformin dışında oral

**Tablo 1:** Tip 1 Diyabetik ve insülin kullanan Tip 2 Diyabetik olgularda ara öğünün önemi

| İnsülin tipi                                  | Jenerik adı                                    | Piyasa adı      | Etki başlangıcı | Pik etki | Etki süresi |
|---|--|-----------------|-----------------|----------|-------------|
| <b>Prandiyal (Bolu) İnsülinler</b>            |  |                 |                 |          |             |
| Kısa etkili (Human regüler)                   | Kristalize insan insülini                      | Actrapid HM     | 30-60 dk        | 2-4 st   | 5-8 st      |
|   |  | Humulin R       |                 |          |             |
| Hız etkili (Prandiyal analog)                 | Glulisin insülin                               | Apidra          | 15dk            | 30-90 dk | 3-5 st      |
|   | Lispro insülin                                 | Humalog         |                 |          |             |
|   | Aspart insülin                                 | Novo Rapid      |                 |          |             |
| <b>Bazal insülinler</b>                       |  |                 |                 |          |             |
| Orta etkili (Bazal human NPH)                 | NPH insan insülin                              | Humulin N       | 1-3 st          | 8 st     | 12-16 st    |
|   |  | Insulatard HM   |                 |          |             |
| Uzun etkili (*) (Bazal analog)                | Glargin insülin                                | Lantus          | 1 st            | Piksiz   | 20-26 st    |
|   |  | Levemir         |                 |          |             |
| Ultra uzun etkili (**) (Bazal analog)         | Degludec insülin                               | Tresbia         | 2 st            | Piksiz   | 40 st       |
| <b>Hazır karışım ( bifazik ) insülinler</b>   |  |                 |                 |          |             |
| Hazır karışım human (Regüler+NPH)             | %30 kristalize+%70 NPH insan insülin           | Humulin M 70/30 | 30-60 dk        | Değişken | 10-16 st    |
|   |  | Mixard HM 30    |                 |          |             |
| Hazır karışım analog (Lispro+NPL)             | %25 insülin Lispro+%75 insülin Lispro protamin | Humalog Mix25   | 10-15 dk        | Değişken | 10-16 st    |
|   |  | Humalog Mix50   |                 |          |             |
| Hazır karışım analog (Aspart+NPA)             | %30 insülin aspart+%70 insülin aspart protamin | Novo Mix 30     | 10-15 dk        | Değişken | 10-16 st    |
| Hazır karışım analog (Aspart + Degludec) (**) | %30 insülin Aspart+%70 insülin Degludec        | Ryzodeg 30      | 10-15 dk        | Değişken | 40 st       |

antidiyabetik ilaç kullananlar ve insülin kullananlar dışlanmış. Dört hafta standart diyet (kontrol dönemi) ardından 4 hafta kahvaltılı, kuşluk ara öğünü ve ikindi ara-öğünü orta-yüksek proteinli ve kontrollü düşük glisemik indeksli gıdalar ile değiştirilmiş. Gıdalar (%40 protein, %30 yağ, %30 CHO); Glisemik indeks <55. Ortalama 1kg kayıp, yağ kütlelerinde 0,8kg kayıp saptanmış. Açlık hissi, tokluk hissi, tatmin olma durumlarında fark saptanmamış. AKŞ, açlık insülin, HOMA-IR, HbA1c, CRP, lipitler, homosistein, ürik asit, karaciğer enzimleri düzeylerinde fark saptanmamış (Navas-Corretero et al Nutr Journ 2011).

Bir diğer çalışmada 84 diyet, Metformin ya da glibenklamid kullanan tip 2 diyabetik hasta dahil edilmiş. 42 hastada 3 ana öğün + 2 ara öğün; 42 hastada da 6 izokalorik öğün (kalori miktarları eşit) uygulanmış. 6 izokalorik öğün alanlarda BKİ, açlık kan şekeri, açlık insülin, HbA1c; LDL-K ve TKŞ daha düşük saptanmış (Salehi M et al Iran J Med Sci 2014).

408 diyetle kötü kontrollü, önceden oral anti-diyabetik ilaç kullanımı öyküsü olmayan tip 2 diyabetik hastanın dahil edildiği başa bir çalışmada ana öğün başına bir doz (one meal: one dose; no meal: no dose) repaglinid'in etkileri araştırılmış ve plasebo ile karşılaştırılmış. Repaglinid grubunda HbA1c de %1,14 düşme saptanmış, yeme alışkanlığı, ara öğün alımı ve hipoglisemi gelişimi açısından bir ilişki saptanmamış (Moses RG et al, Diabetes Care 2004).

(Tablo 1) 1934 yılında tip 1 diyabetik olgulara saatlik subkutan insülin ve saatlik glikoz verilerek insülin ihtiyaçlarının azaldığı belirtilmiş. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) verilerine göre hem intensif hem konvansiyonel insülin kollarında ciddi hipoglisemi ataklarının %40'ı gece yarısı ile 08: 00 arasında saptanmış, nokturnal hipoglisemilerin %67'si asemptomatikmiş. Gece ara öğünü nokturnal hipoglisemi insidans'ını azalttığı belirtilmiş. Yeni nesil insülin kullanımları ile ara öğün gerekli-

liği tartışılmaya başlandı.

Bir çalışmada 3 Grup hasta (n=163) ara öğün alımı açısından incelenmiş. Tip 1 DM (%80 ara öğün alıyor), Prandiyal insülin kullanan tip 2 DM (%62 ara öğün alıyor) ve bifazik insülin kullanan tip 2 DM (%77 ara öğün alıyor). En sık alınan ara öğün ikindi ara öğünüymüş. Toplam öğün sayısı genelde 4-5'miş. Genel olarak ara öğünü tıbbi tavsiyeden ziyade sevdikleri için alıyorlarmış. Ara öğün alanlarda ve almayanlarda tüm gruplarda hipoglisemi insidansı benzer bulunmuş. Ara öğün alanlarda ve almayanlarda Beden kütle indeksi, HbA1c düzeyleri tüm gruplarda benzer saptanmış (Heller T et al, Diabetic Medicine 2014).

Bir derlemede gece ara öğününün nokturnal hipoglisemi'nin ilişkisini araştırılan 16 çalışma değerlendirmeye alınmış. Kısa etkili- lente/semilente/orta etkili kombinasyonu veya orta etkili insülin kullananlarda gece kan şekeri düzeyine bakarak ara öğün kararı verilmesi nokturnal hipoglisemi riskini azaltabileceği vurgulanmış. İnsülin analogu ve insülin pompası kullananlarda ise bununla ilgili kanıt yok. Gece ara öğününde alanın ya da pişmemiş cornstarch faydalı olabilmektedir. Yüksek nokturnal hipoglisemi riski olanlarda gece yatarken ara öğün verilebilir (öncesinde fiziksel aktivite yapılmış olması, uzun süre diyabet, alkol alımı, yatmadan önceki kan şekeri alt limitte olması, hipoglisemik unawareness). Elimizdeki kanıtlara göre gece ara öğünü sistematik olarak önerilemez, bireysel özelliklere göre önerilebilmektedir. Kristalize insülin kullananlarda enjeksiyonundan iki saat sonra ara öğün alınması hipoglisemi riskini azaltmaktadır.

### **Gestasyonel Diyabette (GDM) Ara Öğünün Önemi**

GDM'de TBT'nin ana amacı öglisemiye sağlamak, keton oluşumunu engellemek ve yeterli gebelik kilo alımı ile fetüs büyümesini sağlamaktır. Gebelikte kilo kaybı

düşük doğum ağırlığına yol açabildiğinden önerilmemektedir. Gebelikte günlük minimum 175 gram karbonhidrat alımı önerilmektedir. Düşük glikemik indeksli gıdalar gebelik sonlanımına olumlu ve insülin ihtiyacını azaltmaktadır. Kompleks karbonhidratlardan zengin gıdalar önerilmektedir. Birçok kılavuz gebelik durumunda 3 ana öğün ve 2-4 ara öğün önermektedir.

### **Diyabetik bireylerde egzersiz durumunda ara öğünün önemi**

Düzenli egzersiz bütün diyabetik bireyler için önerilmektedir. Özellikle tip 1 DM’de egzersiz ciddi hipoglisemilerin en sık sebebidir. Egzersiz öncesi, egzersiz sırasında ve egzersiz sonrasında ek karbonhidrat alınması gerekebilir. Egzersiz yoğunluğunun ayarlanması gerekebilir. İnsülin dozlarını ve sülfonilüre dozlarını ayarlamaları gerekebilir. Akşam egzersiz yapması halinde postprandiyal hiperglisemi olmaksızın nokturnal hipoglisemiyi engellemek zordur.

Egzersiz düşük, orta ve yoğun olmak üzere üçe ayrılabilir. Düşük derecede egzersizler 10dk geçmedikçe kan şekerini etkilemezler. Orta derece egzersizler 10dk dan kısa sürmesi halinde kan şekerini yükseltebilir, 10 dakikadan uzun sürmesi halinde kan şekerini düşürebilir.

4 saate kadar sürecek yoğun egzersiz ha-

linde hızlı etkili insülinde %30-50 azaltma ve gerekirse ek karbonhidrat verilebilir. Tüm gün sürece bir egzersiz durumunda bazal insülin dozunda %50’ye kadar azaltma gerekebilir. Gece yatarken kan şekeri <7mmol/L olması halinde ek karbonhidrat alınması önerilmektedir.

### **Sonuç**

- 1- Kanıt yetersizliğinden dolayı halen ana öğün ve ara öğün sayısı ile ilgili net bir öneri yoktur.
- 2- Mevcut kanıtlar ışığında ara öğün önerileri bireyselleştirilmelidir. Gereksiz yere verilmemelidir, HbA1c ve vücut ağırlığını artırabilir.
- 3- İnsülin tedavide enerji alımının kontrol edilmesi ve hızlı emilen karbonhidratlardan uzak durulması esastır.
- 4- İnsülin tedavisi alanlarda ise insülin etkisi ile dengeli bir karbohidrat alımı önerilmektedir.
- 5- Özellikle bifazik insülin ve kristalize insülin kullanan hastalarda hipoglisemiyi önlemek için sabit saatlerde sabit miktarda karbonhidrat alınması gerekebilir. Prandiyal insülin analogu ve insülin pompası kullananlarda ara öğün alınmayabilir
- 6- Özellikle uzun etkili sülfonilüre ve glinid kullanan hastalarda ara öğün önermek gerekebilir

**Tablo 2:**

Guidelines for carbohydrate snack before short-term, moderate exercise

| Pre-exercise blood glucose (mmol/l) | Grams carbohydrate |
|-------------------------------------|--------------------|
| <7                                  | 20–30              |
| 7–10                                | 10–20              |
| 10–15                               | None               |

**KAYNAKLAR**

1. Hopkins D. Exercise-induced and other daytime hypoglycemic events in patients with diabetes: prevention and treatment. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004 Sep;65 Suppl 1:S35-9.
2. Kalergis M, Schiffrin A, Gougeon R, Jones PJ, Yale JF. Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetes Care.* 2003 Jan;26(1):9-15.
3. Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, Schlienger JL, Dedov I. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naive type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001 Jan;24(1):11-5.
4. Chapelot DI. The role of snacking in energy balance: a biobehavioral approach. *J Nutr.* 2011 Jan;141(1):158-62. doi: 10.3945/jn.109.114330. Epub 2010 Dec 1.
5. Morse SA1, Ciecchanowski PS, Katon WJ, Hirsch IB. Isn't this just bedtime snacking? The potential adverse effects of night-eating symptoms on treatment adherence and outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Aug;29(8):1800-4.
6. Jenkins DJ, Ocana A, Jenkins AL, Wolever TM, Vuksan V, Katzman L, Hollands M, Greenberg G, Corey P, Patten R, et al. Metabolic advantages of spreading the nutrient load: effects of increased meal frequency in non-insulin-dependent diabetes. *Am J Clin Nutr.* 1992 Feb;55(2):461-7.
7. Francois ME, Baldi JC, Manning PJ, Lucas SJ, Hawley JA, Williams MJ, Cotter JD. 'Exercise snacks' before meals: a novel strategy to improve glycaemic control in individuals with insulin resistance. *Diabetologia.* 2014 Jul;57(7):1437-45. doi: 10.1007/s00125-014-3244-6. Epub 2014 May 10.
8. Kahleova H1, Belinova L, Malinska H, Oliyarnyk O, Trnovska J, Skop V, Kazdova L, Dezortova M, Hajek M, Tura A, Hill M, Pelikanova T. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia.* 2014 Aug;57(8):1552-60. doi: 10.1007/s00125-014-3253-5. Epub 2014 May 18.
9. Navas-Carretero S, Abete I, Zulet MA, Martínez JA. Chronologically scheduled snacking with high-protein products within the habitual diet in type-2 diabetes patients leads to a fat mass loss: a longitudinal study. *Nutr J.* 2011 Jul 14;10:74. doi: 10.1186/1475-2891-10-74.
10. Park HJ, Lee J, Kim JM, Lee HA, Kim SH, Kim Y. A study of snack consumption, night-eating habits, and nutrient intake in gestational diabetes mellitus. *Clin Nutr Res.* 2013 Jan;2(1):42-51. doi: 10.7762/cnr.2013.2.1.42. Epub 2013 Jan 29.
11. Kahleova H, Belinova L, Hill M, Pelikanova T. Do patients with type 2 diabetes still need to eat snacks? *Eur J Clin Nutr.* 2015 Jun;69(6):755-6. doi: 10.1038/ejcn.2015.46. Epub 2015 Apr 1.
12. Moreno-Castilla C, Mauricio D, Hernandez M. Role of Medical Nutrition Therapy in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2016 Apr;16(4):22. doi: 10.1007/s11892-016-0717-7.
13. Haase M, Kahle M, Janert M, Meier JJ, Nauck MA. Basal rate tests (24-hour fasts) performed in type-1 diabetic subjects with either absolute fasting or snacks containing negligible carbohydrate amounts result in similar glucose profiles: A randomized controlled prospective trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jun;19(6):783-790. doi: 10.1111/dom.12868. Epub 2017 Mar 20.
14. Heller T, Kloos C, Keßler D, Müller N, Thierbach R, Wolf G, Müller UA. Use of snacks in insulin-treated people with diabetes mellitus and association with HbA1c, weight and quality of life: a cross sectional study. *Diabet Med.* 2015 Mar;32(3):353-8. doi: 10.1111/dme.12616. Epub 2014 Nov 19.
15. Salehi M, Kazemi A, Hasan Zadeh J. The effects of 6 isocaloric meals pattern on blood lipid profile, glucose, hemoglobin a1c, insulin and malondialdehyde in type 2 diabetic patients: a randomized clinical trial. *Iran J Med Sci.* 2014 Sep;39(5):433-9.



# YAŞLANMA İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR VE İNSÜLİN İLİŞKİSİ

Prof. Dr. Zeliha Fulden SARAC  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Geriatri Bilim Dalı

Yaşlanma; stresse uyum cevabında azalmaya yol açan ve yaşla ilişkili hastalık riskinin arttığı, fonksiyonlarda ilerleyici bir bozukluk ile karakterizedir (1). Sağlıklı yaşlama koşulları iyileştirildikçe; yaşlı nüfusun oranı da yükselmiştir. Türkiye’de yaşlı nüfus (65 ve daha yukarı yaş); son beş yılda %17.1 oranında artışla; 2016 yılında %8.3’e artmıştır (2). Gelişmiş ülkelerde; kardiyovasküler hastalık, kanser ve nörodejenerasyon açısından, yaş önemli bir risk faktörüdür (3).

Yaşlanmaya neden olanbilecek, birçok biyolojik farklı mekanizmaları içeren teoriler vardır (4, 5). Özellikle, yaşlanma sürecinde; uzun süreli tamir edilmemiş moleküler hasar birikiminin önemi vurgulanmıştır (Şekil 1) (4). Hüresel defekt ve doku disfonksiyonuyla birlikte; yaşla ilişkili hastalık gelişimi kolaylaşır (6).

Proteinler, lipidler, deoksiribonükleik asit (DNA) ve organeller moleküler hasara oldukça yatkındır. Bu hasar; intrinsek (re-

**Şekil 1:** Yaşlanma süreci (Kirkwood TB’den modifiye edilmiştir (4)).





aktif oksijen substratları (ROS), reaktif nitrojen substratları (RNS)) veya ekstresek (ultraviyole ışığı, radyasyon ve toksine maruziyet) kaynaklı olabilir. Diğer kolaylaştırıcı faktörler; genetik, epigenetik, diyet ve fiziksel aktivitedir (Şekil 1) (7).

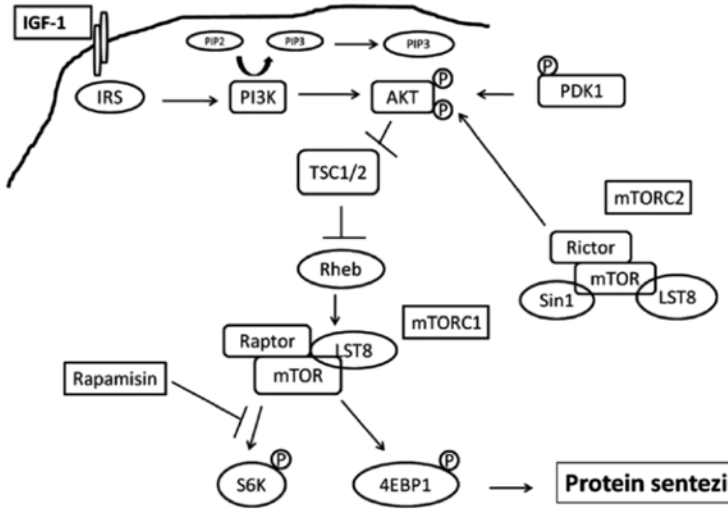
Hasarlı moleküllerin hücrelerden uzaklaştırılmasındaki yetersizlik ve birikimin oluşmasıyla birlikte; sinyal iletiminde bozulma görülür. Antioksidanlarda azalma; stress cevabında ve doku rejenerasyon kapasitesinde yetersizlikle sonuçlanır (Şekil 1) (4). Yaşlanmanın olası bir nedeni de telomerlerdeki kayıplardır. Telomerler, kromozomların DNA ve protein içeren terminal (uç) bölgeleridir. Kromozom uçlarının replikasyonlarının tamamlanmasına olanak verirler. Ayrıca, bu uçların birbirleri ile karışmasını ya da kromozomların iç kısımları ile reaksiyon

vermelerini önlerler. Telomerler hücre bölünmesi sırasında kısalırlar ve uzunluğu; hücrelerin yaşama süresini belirler (5).

### 1. Yaşlanmayla ilişkili önemli yollar

Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR), insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1); ömür uzunluğunu etkileyen en önemli yollar arasındadır (8). Maya, kurt ve meyve sineğinde; adenozin monofosfata bağımlı protein kinaz (AMPK) aktivasyonunun yaşlanmayı yavaşlattığı gösterilmiştir. mTOR sinyalinin bozulması; yaşlanmanın hızlanması ve yaşla ilişkili hastalıkların gelişmesiyle karakterizedir. Caenorhabditis (C) elegans'da insülin-benzeri sinyalleşmenin baskılanması; ömrün uzaması (Age) ve dayanıklı larva (Daf-c) oluşumu için gereken yapılanmayı indükler. Böylece, oksidatif stresse

**Şekil 2:** mTOR sinyal yolağı.



IGF-1: İnsülin growth factor, IRS: İnsülin receptor, PI3K: Phospho inositol 3 kinase, AKT: Protein kinase B, PDK: Phospho inositol dependent kinase, TSC 1/2: Tuberous sclerosis kompleks 1/2, RHEB: Ras homolog enriched brain, mTOR: mammalian target of rapamycin, Raptor: regulatory-associated protein of mTOR, mLST8: mammalian lethal with Sec13 protein 8, S6K: S6 kinaz, 4EBP1: 4E bağlanma proteini 1

ve diğer stress uyarılarına direnç gelişir. Mitokondride, reaktif oksijen türlerinin yok edilmesini sağlayan, antioksidan enzimlerin sentezlenmesi artar. *C. elegans*'da, insan IGF-1 reseptör geni ile kıyaslanabilen bir gen olan, *daf 2* gen mutasyonu geliştiğinde; ömrünün uzadığı görülmüştür (9).

### 1.1 Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR)

pTEN/AKT/mTOR sinyal yolağı; hücre proliferasyonu, differansiyasyon ve yaşam dengesinin sağlanması açısından kritik rol oynar. Yaşın artışıyla birlikte; 289 kDa ağırlığında bir serin treonin kinaz yapısında olan TOR proteinin, hücre içi sinyalizasyonunda bozulma gelişir. mTOR çeşitli proteinlere bağlanarak; mTORC1 (mTOR kompleks 1) ve mTORC2 (mTOR kompleks 2) komplekslerini oluşturur. mTORC1 alt yolağında bulunan ökaryotik başlatma faktörü 4E (eIF4E)-bağlanma proteini 1 (4E-BP1) ve p70 ribozomal S6 Kinaz 1 (S6K1)'i fosforlayarak protein sentezini aktive eder (10) (Şekil 2). mTORC1 protein sentezini aktive ederek hücre büyümesi, bölünmesi ve metabolizması üzerinde düzenleyici etki yapmaktadır. mTOR besin, hormon ve büyüme faktörlerine yanıt olarak aktive olur (10-13). mTORC1 aktivitesi; hücreye ulaşan besin miktarı, büyüme faktörleri ve hücrenin enerji seviyesi ile kontrol edilir. Ancak, stress ve hipoksi gibi durumlarda düzenlenmesi bozulur. mTORC1 aktivitesinin en önemli düzenleyicilerinden birisi; Tüberoz Skleroz Kompleks (TSC)'tir. TOR sinyal yolağı; hücre büyümesi, otofaji ve protein üretimiyle ilişkilidir. Yaşın artışıyla; TOR yolağı ilişkili birçok protein regülasyonu bozulur (14,15). Ayrıca, AKT ve PTEN gibi proteinlerin de yaşlanmayla regülasyonunun bozulduğu gösterilmiştir (16, 17). pTEN, bir tümör baskılayıcısıdır. Plazma lipid fosfataz olup; PIP3'i PIP2'ye defosfarileze ederek AKT aktivasyonunu inhibe eder. Böylece, pTEN/AKT/mTOR yolunun negatif regülasyonunu sağlar (10).

### 1.2 İnsülin/IGF-1-benzeri sinyal yolağı

Azalmış insülin/IGF-1-benzeri sinyal yolağı (IIS); solucan, meyve sineği ve farelerde uzun yaşamı arttırdığı gösterilmiştir (18). Bu yolağın azalması; forkhead box (FOXO) transkripsiyon faktör ailesinin düzenlemesiyle gerçekleşir ve yaşam süresi uzar. Benzer olarak, insanda, FOXO3 polimorfizmi; uzun yaşamla ilişkili bulunmuştur (19). mTOR aktivitesi, birçok bağlantıda, insülin yolağıyla ilişkilidir. mTORC1/mTORC2 sinyal yolu, insülin reseptör (IR) aktivasyonu ile insülin benzeri büyüme faktörü ya da insülin ile aktive edilir. Ligand insülin reseptörüne bağlanır ve insülin reseptör substratı 1 (IRS1)'in tirozin fosforilasyonunda artışa neden olur (20).

Hiperinsülinemi veya insülin direnci; kardiyovasküler patolojiler, kanser ve tip 2 diyabet gibi yaşla ilişkili hastalık riski gelişiminde önemli belirleyicilerdir (21). Ayrıca, insülin direnci; kırılganlıkla da ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada; insülin direnci ve yaşla ilişkili hastalık riskindeki artışın; inflamasyon veya proinflamatuvar durumdan bağımsız olduğu görülmüştür (22). Paolisso ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada (23); 30 ve 90 yaşları arasında, insülin direncinin ve beta hücre fonksiyon bozukluğunun progresif olarak arttığı gösterilmiştir. Ancak, yıllıklarda, düşük derecede insülin direnci ve korunmuş  $\beta$ -hücre fonksiyonu görülmüştür (23). Pro- ve antiinflamatuvar sitokinlerin değişimi; yaşlanmayla ilişkilidir. İnsülin duyarlılığı ile ilişkili adiponektin düzeyinin; yüzyıl yaşayanlarda ve onların yakınlarında, yüksek düzeylerde saptanmıştır (24). Ayrıca, 105 yaş ve üzeri kişilerde, gençlerle karşılaştırıldığında; insülin/IGF-1 etkisiyle ilişkili 6 gende polimorfik çeşitlilik saptanmıştır (25). Uzun yaşayan erkeklerde; PPAR $\gamma$ -2 gende, genetik çeşitliliğin arttığı gösterilmiştir (26). 1.3 GH/IGF-1

Yaşın artışıyla; büyüme hormonundaki (GH) azalma belirginleşir. GH/IGF-1 düzeylerinin azalması ve kas atrofisi arasında doğrusal bir ilişki vardır. Ancak, anabolik hormonlar; meme kanseri gibi malignitelerin gelişiminde de önemlidir (27). GH düzeyi düşük kişilerde; artmış adipozite, insülin

direnci ve yüksek kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkilidir. Ancak, kanser gelişim hızının çok düşük olduğu saptanmıştır (28). Birçok alt cins ve memelilerde; GH/IGF-1'in metabolik iyilik haliyle ilişkilidir. Ancak, yaşam süresiyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (29-31).

### 2. Otofaji ve insülin

Yüksek glikoz seviyeleri hücre yaşlanmasını kolaylaştırıcıdır. Örneğin; glikoz ve yüksek glikoliz düzeylerinin, sirtüinleri azaltabildiği gösterilmiştir. Sirtüinler; protein deasetazlardır. DNA stabilizasyonunu sağlarlar ve uzun yaşam için önemlidirler. İnflamasyon ve oksidatif stressi azaltarak; stresse karşı direnç oluşturmada yararlıdır. Böylece, telomer stabilitesini sağlayabildikleri düşünülür (32). Otofaji; hasarlı moleküllerin yıkılarak, tekrar kullanımlarının sağlanmasında önemlidir. Ayrıca, hücre fonksiyonlarının korunmasını sağlar. Hücrenin, değişen çevre koşullarına uyum sağlamasını kolaylaştırır. Ancak, yüksek glisemik durumlarda ve yaşlanma sürecinde; otofajinin bozulduğu görülür. Kanser ve nörodejeneratif hastalıklarda; otofaji azalır (33). Otofajinin; sistemik düzenleyicileri çok fazla çalışılmıştır. Ancak, kalori kısıtlaması; otofaji gelişimini kolaylaştırmıştır (34). İnsülin, otofajinin hızını düzenleyebilir. Dolaşımdaki yüksek seviyedeki insülin; böbrekteki otofajiyi bozabilir (35). Ancak, azalmış insülin reseptör sinyali; otofajiyi uyandır (36).

### 3. Telomer ve insülin

Telomer uzunluğu; aşırı beslenme, artmış yağ dokusu, insülin direnci ve yüksek leptin seviyeleri gibi birçok faktörle ilişkilidir (37). Hipertansiyonda görülen kısa telomer varlığı; insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir (38). Sağlıklı bireylerde uzun telomerler gözlenirken; plak içermeyen diyabetik ve bozulmuş glikoz toleransı olanlarda, daha kısa telomerler saptanmıştır. Ancak, plak içeren diyabetiklerde çok kısa telomerler gözlenmiştir (39).

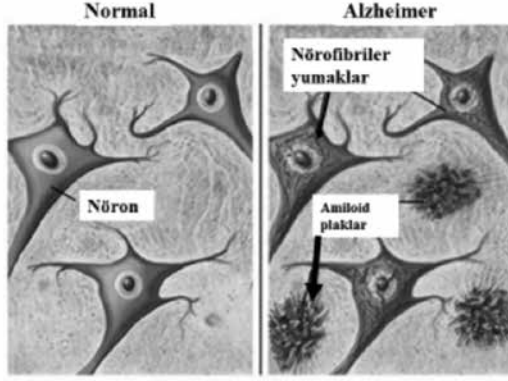
### 4. Kalori kısıtlaması

Fazla oranda beslenmek, aerobik metabolizmanın artışına neden olur. Böylece, serbest radikallerin aşırı üretimine ve yağ deposunun arttığı görülür. Yağ dokusunun artışı; insülin duyarlılığında azalmayla birlikte. Fazla glikoz infüzyonu; sık beslenme epizodlarına benzer olarak; antioksidatiflerde azalma, karaciğer oksidatif stressde ve sistemik inflamatuvar cevapta artışa neden olur. Metabolik sendromlu rat modellerde, yüksek yağ ve şeker; böbrekte ve kalpte NAD(P)H oksidaz artışıyla oksidatif stress ve antioksidan azalmasına neden olur (40). Diyetdeki yağ; antiinflamatuvar etkili PPAR- $\gamma$  aktivitesini azaltabilir. PPAR- $\gamma$ ; nükleer faktör kappa B inhibisyonu ile, monositlerdeki proinflamatuvar sitokinleri inhibe eder (41). Besin alımının; %50-70'ine azaltılmasının yaşam süresini uzattığı ve yaşla ilişkili hastalıkları geciktirdiği gösterilmiştir (42). Kalori kısıtlamasıyla; genomik stabilite ve gen tamirinin artırılması sağlanır. Metabolik hız, serbest radikal oluşumu, adipozite ve sempatik aktivite azalır. İnsülin seviyesini azaltırken; insülin duyarlılığını ve dehidroepiandrosteron sülfat düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir (43, 44). Kalori kısıtlamasının; telomeraz aktivitesini veya telomer uzunluğunu arttırdığına dair yeterli çalışma yoktur. Ancak vücut kompozisyonunun düzenlenmesi ve insülin duyarlılığının artmasıyla; hücre düzeyinde telomer/telomeraz aktivitesinin korunması sağlanabilir (45).

### 5. İnsülin ve beyin

Uzun bir süre; beyinin insülininden bağımsız bir organ olduğu kabul edilmiştir (46). Ancak, insülin reseptörlerinin; nöron ve glial hücrelerde de eksprese edildiği gösterilmiştir. (47, 48). Bu reseptörlerin konsantrasyonları; hipotalamus ve hipokampusda yüksek düzeydedir. Bu bölgeler; beslenme ve vücut ağırlığını düzenleyicidir (48). Nöronlar ve pankreatik  $\beta$  hücreleri; bazı benzerlikler gösterir. İnsülin düzeylerinin; kan beyin bariyerinden (KBB) bağımsız olarak, ventriküler alan çevresinde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, KBB yoluyla gelen insülin, spesifik reseptörleri aracılığıyla beyne taşınır (49). Kan

**Resim 1:** Alzheimer hastalığının abnormal patoloji karakteristiği gösterilmiştir.



dolaşımındaki yüksek insülin düzeyleriyle, serebrospinal sıvıda hiperinsülinemi oluşabileceğine dair kanıtlar vardır (50). Ancak, kronik hiperinsülineminin; insülinin, kan beyin transportundan azalmaya da neden olduğu gösterilmiştir (51). İnsülin; beyin fonksiyonlarının düzenlenmesi için önemlidir ve nörotrofik özellik gösterir. Öğrenme ve hafıza üzerine olumlu etkisi vardır. Ayrıca, çeşitli reseptör bölgelerinde; nörotransmitterlerin internalizasyonunu düzenler (52).

Tip 2 Diyabet, obezite ve metabolik sendrom gibi metabolik bozuklukların; kognitif azalma ve demans gelişimi için yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir (53).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi; kognitif bozulmayla ilişkilidir. Tip 2 diyabet; demans gibi, sık görülen yaşla ilişkili kronik bir hastalıktır. Ayrıca, vasküler demansdan, alzheimer hastalığına kadar değişebilen çeşitli kognitif bozukluklar diyabet seyrinde görülebilir (54).

Vasküler demans; birçok mikroinfarktından, küçük damar iskemik hastalığı veya mikrovasküler hasara kadar değişebilen patolojik bulgular içeren heterojen bir bozukluktur (55). Alzheimer hastalığında; nöron içerisinde birikim gösteren nörofibriler yumaklar, ekstraselüler birikim gösteren  $\beta$  amiloid plaklar ve sinaps-nöron kayıpları vardır (Fi-

gür 1). Tau proteinin hatalı fosforilasyonuna bağlı nörofibriler yumak halinde birikimi gözlenir (56). Tübülün adı verilen proteinlerin organizasyonunda ve mikrotübül polimerleri oluşturmasında adezyon görevi yapar (Resim 1) (57).

Diabetes mellitus gelişmeden, sadece periferik hiperinsülinemi durumunda da; kognitif azalma geliştiğine ait veriler vardır (58, 59). Kardiyovasküler hastalık için kontrol edilip, diyabetik kişiler dışlandıktan sonra; düşük mini mental durum değerlendirme skorlarının, yüksek insülin serum düzeyleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (58).

Nörodejenerasyonda; hiperinsülinizimin rolünü açıklayıcı çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır;

- (1) nöronların; toksinlere olan duyarlılığının; yüksek insülin konsantrasyonlarında artmış olması,
- (2) beyine, insülin transportunun azalması,
- (3) beyin insülin direnci yoluyla tau hiperfosforilasyonu,
- (4)  $\beta$ -Amiloid'in sekresyon artışı,
- (5) insülin ve  $\beta$ -Amiloid'in; insülin parçalayıcı enzim için yarışmaya girmesiyle,  $\beta$ -Amiloid klirensinde azalma,
- (6) insülin direnci ile beyinde lokalize hipoglisemik durumlar, olarak sayılabilir (60).

**KAYNAKLAR**

1. Kirkwood TBL, Tallis RC, Fillit HM. Evolution theory and the mechanisms of aging. eds. Geriatric Medicine and Gerontology. 6th edition. Spain: Churchill Livingstone. 2003: 31-35.
2. www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24644, Türkiye İstatistik Kurumu, İstatistiklerle Yaşlılar, 2016.
3. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol* 2012 11; 22 (17): R741-52.
4. Kirkwood, T.B. Understanding the odd science of aging. *Cell* 2005; 120: 437- 447.
5. Weinert, B.T. and Timiras, P.S. Invited review: theories of aging. *J. Appl. Physiol* (1985) 2003; 95: 1706– 1716.
6. Jansen-Durr P, Osiewacz H.D. Healthy ageing: a question of stress, damage and repair. *EMBO Rep.* 2002, 3: 1127–1132.
7. Medvedev ZA. An attempt at a rational classification of theories of aging. *Biol Rev* 1990; 65: 375–398.
8. Viña J, Borrás C, Miquel J. Theories of ageing. *IU-BMB Life* 2007; 59:249-254.
9. Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. A *C.elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 1993; 366: 461–464.
10. Guertin DA, Sabatini DM. Defining the Role of mTOR in Cancer. *Cancer Cell* 2007; 12: 9-22.
11. Laplante M, Sabatini D.M. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149: 274–293.
12. Bar-Peled L, Sabatini D.M. Regulation of mTORC1 by amino acids. *Trends Cell Biol.* 2014, 24: 400–406.
13. Albert V, Hall M.N. mTOR signaling in cellular and organismal energetics. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2015; 33: 55–66.
14. Ilagan E, Manning B.D. Emerging role of mTOR in the response to cancer therapeutics. *Trends Cancer* 2016; 2: 241–251.
15. Prentzell, M.T., Godel, M., Fischer, S. et al. A dynamic network model of mTOR signaling reveals TSC-independent mTORC2 regulation. *Sci. Signal* 2012; 5: 25.
16. Sonntag A.G, Dalle Pezze P, Shanley D.P, Thedieck K. A modelling-experimental approach reveals insulin receptor substrate (IRS)-dependent regulation of adenosine monophosphate-dependent kinase (AMPK) by insulin. *FEBS J.* 2012; 279: 3314–3328.
17. Tortolina L, Duffy D.J, Maffei M, Castagnino N, Carmody A.M, Kolch W. et al. Advances in dynamic modeling of colorectal cancer signaling-network regions, a path toward targeted therapies. *Oncotarget* 2015; 6: 5041–5058.
18. Zid BM, et al. 4E-BP extends lifespan upon dietary restriction by enhancing mitochondrial activity in *Drosophila*. *Cell.* 2009; 139: 149–160.
19. Willcox BJ, Donlon TA, He Q, et al., 2008, FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 13987-13992.
20. Takano A, et al. Mammalian target of rapamycin pathway regulates insulin signaling via subcellular redistribution of insulin receptor substrate 1 and integrates nutritional signals and metabolic signals of insulin. *Mol. Cell. Biol.* 2001; 21: 5050–5062.
21. Alberti KG, Zimmet P. The metabolic syndrome: time to reflect. *Curr Diab Rep* 2006; 6: 259- 61.
22. Finch CE, Crimmins EM. Inflammatory exposure and historical changes in human lifespans. *Science* 2004; 305: 1736- 9.
23. Paolisso G, Barbieri M, Rizzo MR, Carella C, Rotondi M, Bonafè M, et al. Low insulin resistance and preserved beta-cell function contribute to human longevity but are not associated with TH-INS genes. *Exp Gerontol* 2001; 37:149-56.
24. Atzmon G, Pollin TI, Crandall J, Tanner K, Schechter CB, Scherer PE, et al. Adiponectin levels and genotype: a potential regulator of life span in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63:447-53.
25. Kojima T, Kamei H, Aizu T, Arai Y, Takayama M, Nakazawa S, et al. Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways. *Exp Gerontol* 2004; 39: 1595- 8.
26. Barbieri M, Bonafè M, Rizzo MR, Ragno E, Olivieri F, Marchegiani F, et al. Gender specific association of genetic variation in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma-2 with longevity. *Exp Gerontol* 2004; 39:1095-100.
27. Aksamitiene E, Kholodenko B.N, Kolch W, Hoek J.B, Kiyatkin A. PI3K/Akt-sensitive MEK-independent compensatory circuit of ERK activation in ER-positive PI3K-mutant T47D breast cancer cells. *Cell. Signal.* 2010; 22, 1369–1378.
28. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351: 1393-1396.
29. Laron Z. The GH-IGF1 axis and longevity. The paradigm of IGF1 deficiency. *Hormones (Athens)* 2008; 7: 24-27.
30. Berryman DE, Christiansen JS, Johannsson G, Thomer MO, Kopchick JJ. Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: Lessons from animal models. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 455-471.
31. Bartke A. Can growth hormone (GH) accelerate aging? Evidence from GH-transgenic mice. *Neuroendocrinology* 2003; 78(4): 210-6.
32. Gan L, Mucke L. Paths of convergence: sirtuins in

- aging and neurodegeneration. *Neuron* 2008; 58: 10-14.
33. Rajawat YS, Bossis I. Autophagy in aging and in neurodegenerative disorders. *Hormones (Athens)* 2008; 7: 46-61.
  34. Hansen M, Chandra A, Mitic LL, Onken B, Driscoll M, Kenyon C. A role for autophagy in the extension of lifespan by dietary restriction in *C. elegans*. *PLoS Genet* 2008; 4: e24.
  35. Pfeifer U, Warmuth-Metz M. Inhibition by insulin of cellular autophagy in proximal tubular cells of rat kidney. *Am J Physiol* 1983; 244: 109-114.
  36. Florez-McClure ML, Hohsfield LA, Fonte G, Bealor MT, Link CD. Decreased insulin-receptor signaling promotes the autophagic degradation of beta-amyloid peptide in *C. elegans*. *Autophagy* 2007; 3: 569-580.
  37. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* 2005; 366: 662-664.
  38. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al, Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell* 2006; 5: 325-330.
  39. Adaikalakoteswari A, Balasubramanyam M, Ravikumar R, Deepa R, Mohan V. Association of telomere shortening with impaired glucose tolerance and diabetic macroangiopathy. *Atherosclerosis* 2007; 195: 83-89.
  40. Macias-Gonzalez M, Cardona F, Queipo-Ortuno M, Bernal R, Martin M, Tinahones FJ. PPARgamma mRNA expression is reduced in peripheral blood mononuclear cells after fat overload in patients with metabolic syndrome. *J Nutr* 2008; 138: 903-907.
  41. Ling PR, Smith RJ, Bistrian BR. Acute effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on hepatic oxidative stress and the systemic inflammatory response in rats. *Crit Care Med* 2007; 35: 555-560.
  42. Roberts CK, Barnard RJ, Sindhu RK, Jurczak M, Ehdaie A, Vaziri ND. Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome. *Metabolism* 2006; 55: 928-934.
  43. Masoro EJ. Caloric restriction and aging: an update. *Exp Gerontol.* 2000; 35(3): 299-305.
  44. Piper MD, Bartke A. Diet and aging. *Cell Metab* 2008; 8: 99-104.
  45. Redman LM, Martin CK, Williamson DA, Ravussin E. Effect of caloric restriction in non-obese humans on physiological, psychological and behavioral outcomes. *Physiol Behav* 2008; 94: 643-648.
  46. Gerozissis K. Brain insulin, energy and glucose homeostasis; genes, environment and metabolic pathologies. *European Journal of Pharmacology* 2008; 585: 38-49.
  47. Ferrannini E, Galvan A. Q, Gastaldelli A et al. Insulin: new roles for an ancient hormone. *European Journal of Clinical Investigation* 1999; 29: 842-852.
  48. Schulingkamp R. J, Pagano T. C, D. Hung, Raffa R. B. Insulin receptors and insulin action in the brain: review and clinical implications. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2000; 24: 855-872.
  49. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. R. Appetite control. *Journal of Endocrinology* 2005; 184: 291-318.
  50. Baura G. D., Foster D. M., Porte D et al. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *Journal of Clinical Investigation* 1993; 92: 1824-1830.
  51. Wallum B. J, Taborsky G. J, Porte D. Cerebrospinal fluid insulin levels increase during intravenous insulin infusions in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987; 64: 190-194.
  52. Kaiyala K. J, Prigeon R. L, Kahn S. E, Woods S. C, Schwartz M. W. Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs. *Diabetes* 2000; 49: 1525-1533.
  53. Wozniak M, Ryzdewski B, Baker S. P, Raizada M. K. The cellular and physiological actions of insulin in the central nervous system. *Neurochemistry International* 1993; 22: 1-10.
  54. Roriz-Filho S, S a-Roriz TM, Rosset I et al. (Pre) diabetes, brain aging, and cognition. *Biochimica et Biophysica Acta* 2009; 1792: 432-443.
  55. Viswanathan A., Rocca W. A., Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology* 2009; 72: 368-374.
  56. K. A. Jellinger. The pathology of "vascular dementia": a critical update. *Journal of Alzheimer's Disease* 2008; 14: 107-123.
  57. Hong M, Lee VM. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. *J Biol Chem* 1997; 272: 19547-53.
  58. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. *British Medical Journal* 1997; 315: 1045-1049.
  59. Stolk R. P, Breteler M. M. B, Ott A et al. Insulin and cognitive function in an elderly population the rotterdam study. *Diabetes Care* 1997; 20: 792-795.
  60. Watson G. S, Peskind E. R, Asthana S et al. Insulin increases CSF Aβ42 levels in normal older adults. *Neurology* 2003; 60: 1899-1903.





## DIYABETİK KARDİYOVASKÜLER OTONOM NÖROPATİ

Prof. Dr. Zeliha HEKİMSOY

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

### Diyabetik Kardiyovasküler Otonom Nöropati Tanımı

Diyabetik kardiyovasküler otonom nöropati (DKON), kardiyovasküler sistemin bozulmuş otonom kontrolü olarak tanımlanır. Diyabetik otonom nöropatinin en önemli formu olup, kalp hızı kontrolü ile santral ve periferik vasküler dinamikleri etkiler. Semptom varlığına göre subklinik ve klinik olabilir. Subklinik formları semptomsuz olup, sadece kardiyovasküler refleks testleri ile tanınır. Klinik formları ise kalıcı nöronal yapısal değişikliklere bağlı olarak semptomatiktir (1-10).

### Epidemiyoloji

Çalışmalarda KON sıklığı tip 1 diyabetlilerde %1-90, tip 2 diyabetlilerde %20-73 arasında değişir. KON sıklığının farklı bulunması tanıda kullanılan testlerin, tanı kriterlerinin ve çalışmanın yapıldığı popülasyonun farklı olmasına bağlıdır. Tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde tanı anında KON var olabilir. Yıllık insidansı tip 1 diyabetlilerde %2, tip 2 diyabetlilerde %6 olarak rapor edilmiştir (4,11,12). KON sıklığı hastanın yaşı ve diyabet süresi ile artış gösterir. Tip 1 diyabetlilerde yapılan Diyabetin Kontrolü ve Komplikasyonları (DCCT) çalışmasında KON sıklığı diyabet süresi 5 yıldan kısa olanlarda %1.6, 5-9 yıl arası olanlarda %6.2, 9 yıldan uzun olanlarda %12.2 oranında bulunmuştur (11). Tip 2 diyabetlilerde de KON sıklığının tanı anında %5 olduğu, tanıdan 10 yıl sonra ise %65'e çıktığı görülmüştür (13).

### Risk Faktörleri

Kesitsel ve longitudinal çalışmalarda yaş ve diyabet süresine ek olarak, hipergliseminin derecesi, diğer diyabet komplikasyonlarının

varlığı (polinöropati, retinopati, nefropati), konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, sigara kullanımı..) KON gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (2-9,14). KON gelişimi ile ilişkili risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir (14).

### Patogenezi

DKON'nin patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte kompleks ve çok faktörlüdür. Hiperglisemi, hücrenin metabolik ve/veya redoks durumu ile ilgili farklı biyokimyasal yolların aktivasyonunda anahtar rol oynar ve bozulmuş sinir perfüzyonu ile birlikte diyabetik nöropati gelişimi ve progresyonuna katkıda bulunur. Deneysel verilere göre ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu, artmış oksidatif /nitrosatif stres ile artmış serbest radikal üretimi, polyol ve protein kinaz C yollarının aktivasyonu, polyADP ribozilasyon aktivasyonu ve sinir hasarı ile ilişkili genlerin aktivasyonu gibi bir çok patogenetik yolak diyabette otonom sinir fonksiyonlarını etkiler (3).

### Klinik Bulguları

DKON'nin klinik bulguları istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, intraoperatif/periooperatif kardiyovasküler labilite, ortostatik hipotansiyon, ortostatik taşikardi ve bradikardi sendromu, sessiz miyokard iskemisi/kardiyak denervasyon sendromu ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir. DKON'nin doğal seyri Şekil 1'de (3), santral ve periferik belirtileri Tablo 2'de verilmiştir (9).

### Kalp hızı değişkenliğinde azalma

Kalp hızı değişkenliğinde azalma KON'nin en erken bulgusudur. Normal koşullarda

kalp atımları arasındaki mesafe değışkendir ve parasempatik/semptomatik sinirlerin kontrolü altındadır. Diyabetik KON'li hastalarda atımlar arası değışkenlik azalır.

### **İstirahat taşikardisi**

Diyabetlilerde otonom nöropati, periferik nöropatide olduğu gibi asendan, uzunluğa bağı tutulum gösterir. İlk önce en uzun sinir etkilenir. Vagus siniri otonom sinir sisteminin en uzun siniridir ve parasempatik aktivitenin %75'inden sorumludur. KON'nin seyrinde parasempatik (vagus siniri) hasar, semptomatik hasardan önce gelişir. Parasempatik hasarı olan diyabetli hastalarda kalp hızı değışkenliğinde azalma KON'nin en erken göstergesi iken, istirahat taşikardisi ve sabit kalp hızı karakteristik geç bulgularıdır. İstirahat taşikardisi, vagal kardiyak nöropatiye bağı kardiyak semptomatik sinir aktivitesinin dengelenememesi sonucu gelişir. Semptomatik aktivitede relatif artış söz konusudur. İstirahat taşikardisine neden olan anemi, tiroid fonksiyon bozukluğu gibi diğer durumlar mutlaka dışlanmalıdır. Semptomatik sinirlerde de hasarın gelişmesi (kombine vagal ve semptomatik tutulum) sonucu kalp hızında azalma olur. Tam kardiyak denervasyon geliştiğinde sabit kalp hızı yerleşir. Bu durumda, uyku da, egzersiz ve stres gibi uyarılarda kalp hızı değışmemektedir. Sabit kalp hızı ağır KON göstergesidir (1-5,9).

### **Egzersiz intoleransı**

DKON, yapısal veya KAH yokluğunda egzersize bozulmuş kalp hızı, kan basıncı ve kardiyak output cevabı ile karakterizedir. Bu nedenle diyabetli hastaların, egzersiz programına dahil edilmeden önce kardiyak stres testleri ile değerlendirilmesi önerilir. Bu hastalara egzersiz önerilerinde bulunurken, egzersiz derecesini belirlemede kalp hızının iyi bir gösterge olmadığı unutulmamalıdır ve kullanılmaması yönünde bilgi verilmelidir (1-5,9).

### **İntraoperatif ve perioperatif kardiyovasküler labilité**

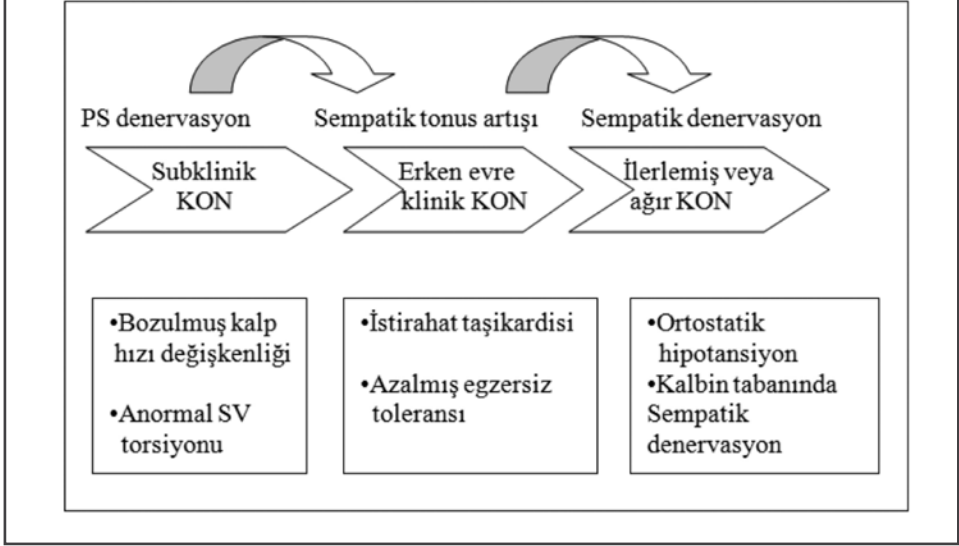
Diyabetli hastalarda intra ve perioperatif

kardiyovasküler morbidite ve mortalite 2-3 kat artmıştır (1-5). Çalışmalarda, genel anestezi uygulanan diyabetli hastalarda diyabeti olmayanlar ile karşılaştırıldığında, anestezinin etkisi ile kalp hızı ve kan basıncında önemli ölçüde azalma olduğu, daha fazla vazopressör desteğe ihtiyaç duyulduğu, anestezinin etkisi ile gelişen vazodilatasyona normal otonom cevabın (vazokonstriksiyon ve taşikardinin) oluşmadığı görülmüştür. İlaç metabolizmasını ve yara iyileşmesini yavaşlatabilen intraoperatif hipotermi KON ile ilişkili bulunmuştur (1-5,9).

### **Ortostatik hipotansiyon**

Ortostatik hipotansiyon (OH), postür değışikliğinde, yatar pozisyonundan ayağa kalkınca sistolik kan basıncında 30 mmHg veya daha fazla veya diyastolik kan basıncında 10 mmHg veya daha fazla düşme olması olarak tanımlanır (1,4). Bazı kaynaklarda (3,9) sistolik kan basıncındaki düşme 20 mmHg veya daha fazla olarak bildirilmiştir. Diyabetli hastalarda OH sıklığı tanı kriterlerine ve çalışılan diyabetli popülasyona göre %6 ile %32 arasında değışmektedir (14). Normalde yatar pozisyonundan dik pozisyona geçildiğinde, baroreseptörlerin başlattığı santral semptomatik refleksin aktivasyonu sonucu periferik vasküler rezistansta artış ve kardiyak akselerasyon olur. Diyabetli hastalarda OH, eferent semptomatik vazomotor liflerin, özellikle de splanknik vasküler yataktakilerin hasarına bağlanır. Ek olarak, total vasküler rezistansta azalma da OH'nun patogenezi katkıda bulunur. Yine, postür değışikliğinde normalde plazma norepinefrin düzeyinde artış olurken, OH'lu bireylerde bu cevabın azaldığı gösterilmiştir (1,5,8).

OH, kan basıncında anlamlı düşme olmasına rağmen asemptomatik olabileceği gibi, halsizlik, güçsüzlük, görme bozuklukları, göz kararması, baş dönmesi ve hatta senkop gibi semptomlara neden olabilir. Semptomatik OH, hastanın günlük aktivitesini etkiler ve yaşam kalitesini ciddi bir şekilde bozmaktadır. Hipertansiyonu da olanlarda antihipertansif tedaviyi güçleştirir. Düşmeye neden olabilir. OH semptomları, hipoglis-

**Şekil 1:** Diyabetik kardiyovasküler otonom nöropatinin doğal seyri (3).

mi ile karışabilir. Diüretikler, vazodilatatörler, fenotiazinler, trisiklik antidepresanlar, insulin gibi bazı ilaçlar OH'u kötüleştirir (1,2,5,14).

### Sessiz miyokard iskemik/kardiak denervasyon sendromu

Diyabetli hastalarda koroner arter hastalığı riski artmış olup, otonom nöropatiye bağlı asemptomatik olma olasılığı yüksektir. Kardiyak otonom nöropatili diyabetli hastalarda, otonom nöropati olmayanlara kıyasla sessiz iskemik oranı daha sıktır (%38'e karşılık %5). İskemik ağrının yeterince hissedilememesi, iskemik veya infarktüsün geç fark edilmesine, uygun tedavinin zamanında verilmemesine ve gecikmesine neden olur. Diyabetli olmayan hastalarda akut miyokard infarktüsünün anlamlı sabah piki gösteren bir sirkadiyen varyasyonu vardır. Diyabetli hastalarda bu karakteristik diüurnal varyasyon değişmiş olup, miyokard infarktüsü sabah daha düşük, akşam saatlerinde ise daha yüksek oranda görülür. Bunun nedeni olarak

KON'ye bağlı sempatovagal dengenin değişmiş olması gösterilir. Diyabetli hastalarda diyabetli olmayanlara kıyasla akut miyokard infarktüsü sonrası mortalite oranı daha yüksektir (5,8).

Diyabetli hastalarda göğüs ağrısı hangi lokalizasyonda olursa olsun aksi ispat edilene kadar miyokard kökenli olduğu düşünülmelidir. Açıklanamayan yorgunluk, durgunluk, konfüzyon, hemoptizi, bulantı, kusma, terleme, aritmi, öksürük veya nefes darlığı gibi bulguların da varlığı olası sessiz miyokard infarktüsü yönünden eşit öneme sahiptir (1,3,4,5,9).

KON'li diyabetli hastalarda ciddi asemptomatik iskemik ya da ölümcül aritmilere bağlı olabileceği düşünülen ani ölümler de daha sıktır.

### Artmış mortalite riski

DKON artmış mortalite ile ilişkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bir ile 16 yıl takip edilen toplam 2900 hasta içeren on beş longitudinal çalışmanın bir meta-ana-

**Tablo 1:** Kardiovasküler otonom nöropatinin risk faktörleri (14).

| Risk faktörleri  | Tip 1 DM    | Tip 2 DM |
|--|-------------|----------|
| Yaş  | +           | +        |
| Cinsiyet (kadın)   | +           | -        |
| Obezite  | -           | +        |
| Hiperinsulinemi  | Uygulanamaz | +        |
| DM süresi  | ++          | ++       |
| Sigara   | +           | +        |
| A1c  | ++          | ++       |
| Hipertansiyon  | ++          | +        |
| Retinopati   | ++          | +        |
| Hipertrigliseridemi  | +           | +        |
| Klasik polinöropati  | ++          | ++       |
| Mikroalbuminüri  | ++          | ++       |
| Dislipidemi (>LDL ve <HDL)   | +           | (+)      |
| Güçlü ilişkili: ++, orta derecede ilişkili: +, ilişkili değil: -, çelişkili: (+) |             |          |

lizinde, KON'li diyabetli hastalarda KON olmayanlara kıyasla rölatif mortalite riski artmış olarak saptanmıştır (1).

KON ile ilişkili artmış mortalitenin olası nedenleri sempatovagal aktivitenin bozulmuş sirkadiyen paternine bağlı gece artmış sempatik aktivite sonucu kan basıncının gece boyu yüksek seyretmesi ve sol ventrikül hipertrofisi gelişmesi, uzamış QT mesafesi sonucu artmış aritmi ve ani ölüm riski, KON'li diyabetli hastalarda hipoksiye bozulmuş solunum cevabı, hipoglisemiyi algılamama, nefropati varlığı, kardiovasküler risk faktörlerinin ve koroner kalp hastalığı varlığı şeklinde sıralanabilir. Yine, tip 2 diyabetli hastalarda serebrovasküler olayların

arttığı, bozulmuş sempatik ve parasempatik otonom fonksiyonları inmenin bağımsız belirleyicisi olduğu bildirilmiştir(1-5,8-10).

#### **Diyabetik Kardiyovasküler Otonom Nöropatinin Değerlendirilmesi ve Tanısı**

DKON'nin erken saptanması, zamanında müdahale edilmesi ve ilerlemesinin durdurulması yönünden önemlidir. Öykü ve fizik muayene tanı için yeterli olmayıp, kesin tanı için kardiovasküler otonom refleks testlerinin kullanılması gerekir. DKON tanı testleri Tablo 3'te özetlenmiştir (6). Kardiovasküler refleks testleri istirahat kalp hızı, derin solunma, ayağa kalkma ve Valsalva manevrası sırasında kalp hızı yanıtının değerlendirilmesi,

ayağa kalkma sırasında sistolik kan basıncı yanıtının (ortostatik hipotansiyon) ve egzersize diyastolik kan basıncı yanıtının (hand-grip testi) değerlendirilmesini içerir. Derin solumaya, ayağa kalkmaya ve Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı parasempatik sinir fonksiyonunu gösterirken, ayağa kalkmaya ve egzersize kan basıncı yanıtının değerlendirilmesi sempatik sinir fonksiyonunu gösterir. Bu testler non-invazif, güvenilir, duyarlı, basit, hasta başında kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir standart testlerdir. Parasempatik ve sempatik siniri değerlendiren kardiyovasküler otonom testleri Tablo 4'te verilmiştir (1,9). Kardiyovasküler otonom fonksiyonlarının

değerlendirilmesi için kalp hızı değişkenliğini (KHD) ölçen zaman bazlı ve frekans bazlı (spektral analiz) yöntemler geliştirilmiştir. Kalp hızı değişkenliğinin spektral analizi çok düşük frekanslı (VLF<0.04 Hz), düşük frekanslı (LF: 0.04-0.15 Hz) ve yüksek frekanslı (HF: 0.15-0.4 Hz) olmak üzere üç ana frekans bileşenini gösterir. Çok düşük frekanslı olanları sempatik sistem, düşük frekanslı olanları vagal modülasyon ile sempatik sistem ve yüksek frekanslı olanları ise parasempatik sistem kontrolü altındadır. LF/HF oranı sempatik-parasempatik dengeliyi gösterir. Parasempatik fonksiyon bozukluğu olan diyabetli hastalarda HF bileşeni azalırken, sempatik fonksiyon bozukluğu

**Tablo 2:** Kardiyovasküler otonom nöropatinin santral ve periferik bulguları (10).

| <b>Santral</b>   |
|--|
| 1. Taşikardi/Bradikardi                                    |
| 2. Sistolik ve diyastolik disfonksiyon                     |
| 3. Azalmış egzersiz toleransı                              |
| 4. Ortostaz  |
| 5. Ortostatik taşikardi ve bradikardi sendromu             |
| 6. Uyku apnesi   |
| 7. Anksiyete/Depresyon                                     |
| 8. Kardiyak denervasyon sendromu                           |
| 9. Paradoksal supin veya nokturnal hipertansiyon           |
| 10. İntraoperatif ve perioperatif kardiyovasküler labilite |
| <b>Periferik</b>   |
| 1. Azalmış termoregülasyon                                 |
| 2. Azalmış terleme   |
| 3. Değişmiş kan akımı                                      |
| 4. Bozulmuş vazomosyon                                     |
| 5. Ödem  |

**Tablo 3:** Kardiovasküler otonom nöropati tanı testleri (6).

| Testler   |   |
|---|---|
| İstirahat kalp hızı   | >100 atım/dakika anormaldir   |
| Kalp hızı değişkenliği  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hasta testten önce gece boyu kahve almamış ve hipoglisemik nöbet geçirmemiş olmalıdır</li> <li>Hasta istirahatte ve yatarken dakikada 6 kez nefes alıp verirken çekilen EKG'de kalp hızının &gt;15/dk değişmesi normal, &lt;10/dk değişmesi anormaldir</li> <li>R-R ekspirasyon /R-R inspirasyon aralığı &gt; 1.17 ise anormaldir (Yaş ile değerler azalır) *</li> </ul> |
| Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sürekli EKG izleminde R-R aralığı hasta ayağa kalkınca 15. ve 30. vuru da ölçülür</li> <li>Normalde taşikardiyi refleks bradikardi izler</li> <li>30/15 oranı &gt;1.03 olması normaldir</li> </ul>   |
| Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı   | <ul style="list-style-type: none"> <li>EKG izleminde hasta manometrenin ağız kısmına 15 sn zorlu, 40 mm Hg basınçla ekspirasyon uygular</li> <li>Sağlıklı kişide zorlanmada taşikardi ve periferik vazokonstriksiyon olur; gevşemede bradikardi ve kan basıncı yükselmesi gözlenir</li> <li>En uzun/en kısa R-R aralığı &gt;1.21 olması normaldir</li> </ul>  |
| Ayağa kalkmaya sistolik kan basıncı yanıtı  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hastanın sistolik kan basıncı yatarken ve ayağa kalktıktan 2 dk sonra ölçülür</li> <li>Normal yanıt &lt;10 mmHg düşüş</li> <li>Anormal yanıt &gt;30 mmHg düşüş</li> <li>Sınırdaki 10-30 mmHg düşüş</li> </ul>  |
| İzometrik egzersize diyastolik kan basıncı yanıtı   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hasta el dinamometresini sıkarak maksimuma kadar getirir</li> <li>Maksimum %30'unda 5 dk tutar</li> <li>Diyastolik kan basıncı için normal yanıt diğer kolda &gt;16 mm Hg yükselmesidir (&lt;16 mmHg düşme anormaldir)</li> </ul>  |
| EKG'de QT/QTc aralıkları  | <ul style="list-style-type: none"> <li>QTc &lt;440 ms olmalıdır (&gt;440 ms anormaldir)</li> </ul>  |
| Spektral analiz   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Çok düşük frekans piki azalmıştır (sempatik disfonksiyon)</li> <li>Düşük frekans piki azalmıştır (sempatik disfonksiyon)</li> <li>Yüksek frekans piki azalmıştır (parasempatik disfonksiyon)</li> <li>Düşük frekans/yüksek frekans oranı azalmıştır (sempatik imbalans)</li> </ul>   |
| Nörovasküler akım   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nosisepsiyona periferik sempatik cevapların noninvaziv lazer Doppler ile ölçülmesi</li> </ul>  |
| *Kalp hızı değişkenliği yaşa göre değişir (20-24 yaş: 1.17; 25-29 yaş: 1.15; 30-34 yaş: 1.13; 35-40 yaş:1.12; 40-44 yaş: 1.10; 45-49 yaş: 1.08; 50-54 yaş: 1.07; 55-59 yaş: 1.06; 60-64 yaş: 1.04; 65-69 yaş: 1.03; 70-75 yaş: 1.02). |   |

olanlarda VLF ve LF bileşenleri azalır. İleri evre KON olanlarda ise VLF, LF, HF bileşenlerde ve LF/HF oranında azalma görülür. Standart testlere kıyasla, KHD'ni değerlendiren spektral analiz yöntemi, otonom disfonksiyonu daha erken saptayabilen, daha duyarlı bir yöntemdir. Ayrıca, hasta ile aktif

kooperasyon gerektirmemesi de bir avantajdır (1-4).

Kalp hızı testlerinden herhangi birinin diğerlerine tanısal üstünlüğü olduğu dair kanıt bulunmamaktadır. Hangi testin yapılacağına hastaya göre karar verilmelidir. Derin soluma sırasında kalp hızı değişkenliğinin

değerlendirilmesi sık kullanılan testlerden bir tanesidir ve en yüksek (yaklaşık %80) özgüllüğe sahiptir (10). Valsalva manevrası intratorasik, intraoküler ve intrakraniyel basıncı artırarak intraoküler kanamaya ve lens dislokasyonuna neden olabilir. Bu nedenle proliferatif retinopatili hastalarda kullanılmamalıdır. Testler yapılırken dikkat edilmesi gereken bazı kurallar bulunmaktadır. Hastanın devam eden akut hastalığı olmamalıdır. Sigara, kafein ve insulin en az 2 saat almamış olmalıdır. Son 24 saatte yorucu egzersiz, antidepresan, antihistaminik, aspirin, diüretik gibi ilaçlar testin sonucunu etkileyebilir. Testleri değerlendirirken hastanın yaşı göz önünde bulundurulmalıdır (4,8).

Kalpте sempatik inervasyonu göstermek için radyonüklid görüntüleme yöntemleri de kullanılabilir. Radyonüklid görüntüleme için meta-iyodobenzilguanidin (MIBG), [11C] hydroxyephedrine (HED) gibi norepinefrin analogları kullanılır.

Amerika Diyabet Derneği ve Amerika Nöroloji Akademisi, DKON şüphesi olan her hastada aşağıdaki parametrelerin değerlendirilmesini önerir: çok düşük frekans bandı, düşük frekans bandı, yüksek frekans bandı, derin solumaya kalp hızı yanıtı, ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı (30:15 R-R), Valsalva manevrasında R-R oranı ve ortostatik

tansiyon değişikliği. Bu parametrelerden üç veya daha fazlası anormal ise, DKON tanısı kesin (özgüllük % 100), sadece iki test anormal ise sınırdaki DKON olarak kabul edilir (özgüllük% 98) (4). KHD'nin frekans bazlı analiz imkanı yoksa, diğer dört testin değerlendirilmesi önerilir ve iki veya daha fazla test anormal ise DKON tanısı konulur. Sadece bir test anormal ise erken otonom disfonksiyonun bir işareti olarak değerlendirilmelidir.

Toronto diyabetik nöropati konsensus panel raporuna göre KON tanı kriterleri ve evreleri aşağıda verilmiştir:

1. Olası veya erken KON için bir kardiyak otonom refleks testin anormal olması,
2. Kesin KON için 7 otonom kardiyovasküler göstergeden (5 kardiyak otonom refleks testi, zaman bazlı ve frekans bazlı KHD testleri) 2 veya 3'ü anormal olması,
3. Ağır ileri evre KON – yukarıdaki kriterlere ek olarak ortostatik hipotansiyon varlığı (3, 8).

### Tedavi

KON'nin tedavisi yaşam tarzı değişikliği, glisemik kontrolün sağlanması ve patogeneze yönelik tedaviden (alfa lipoik asit, aldoz

**Tablo 4:** Parasempatik ve sempatik kardiyovasküler otonom testleri (1,9).

| Parasempatik  | Sempatik   |
|---|--|
| 1. İstirahat kalp hızı  | 1. İstirahat kalp hızı   |
| 2. Derin soluma ile kalp hızı değişkenliği (E:I oranı)  | 2. Kalp hızı değişiminin spektral analizi, çok düşük frekanslı güç (VLFP: 0.003-0.04 Hz) |
| 3. Ayağa kalkma ile 30:15 kalp hızı oranı   | 3. Ortostaz KB   |
| 4. Valsalva oranı   | 4. Hand grip (izometrik kontraksiyon) KB   |
| 5. Kalp hızı değişiminin spektral analizi, yüksek frekanslı güç (HFP: 0.15-0.40 Hz)                         | 5. Soğuk presör yanıtı   |
|   | 6. Sempatik deri galvanik yanıtı (kolinerjik)  |
|   | 7. Sudorimetre (kolinerjik)  |
|   | 8. Deri kan akımı (peptiderjik)  |
| (E/I: Ekspiryum/inspiryum oranı, VLFP: çok düşük frekanslı güç, KB: Kan basıncı, HFP: yüksek frekanslı güç) |  |



redüktaz inhibitörleri) oluşur. Sıkı glisemik kontrolün diyabetik otonom nöropatinin gelişimini ve ilerlemesini önlediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerleri (losartan), intrinsig semptomimetik aktivitesi olmayan kardioselektif beta blokerler (metoprolol, nebivolol, bisoprolol), digoksin ve verapamil gibi ilaçların kalp hızı değişkenliğini iyileştirdiği ve sempatik/parasempatik denge üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Semptomatik ortostatik hipotansiyonun tedavisi, yeterli sıvı alımı, tuz alımının serbest bırakılması, ani postür değişikliğinden kaçınılması, ortostatik hipotansiyonu artıran ilaç kullanılmaması, bacaklara bası uygulayan ve periferik göllenmeyi azaltan belin üst kısmına kadar uzanan elastik destek çoraplarının kullanılması gibi non-farmakolojik ve gerekirse 9-alfa-fluorohidrokortizon, midodrin, eritropoetin, desmopresin, somatostatatin tedavisi gibi farmakolojik yaklaşımları içerir (1-4, 6, 8, 14).

#### KAYNAKLAR

1. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;115(3):387-397.
2. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* 2010;33(2):434-441.
3. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014;5(1):17-39.
4. Karayannis G, Giamouzis G, Cokkinos DV, Skoularigis J, Triposkiadis F. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical implications. *Expert*

*Rev Cardiovasc Ther* 2012;10(6):747-765.

5. Vinik AI, Erbas T. Cardiovascular autonomic neuropathy: diagnosis and management. *Curr Diab Rep* 2006;6(6):424-430.
6. Vinik AI, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 2001;68(11):928-930.
7. Vinik AI, Freeman R, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol* 2003;23(4):365-72.
8. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27(7):639-653.
9. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013;117:279-294.
10. Shefner JM. Diabetic autonomic neuropathy. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
11. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41(4):416-423.
12. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, Sommer C, Cleary PA, Lachin JM, Herman WH; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009;119(22):2886-2893.
13. Töyry JP, Niskanen LK, Mäntysaari MJ, Länsimies EA, Uusitupa MI. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes* 1996;45(3):308-315.
14. Rolim LC, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol* 2008;90(4):e24-31.

## ESKİ DOSTLAR İLE TECRÜBELERİMİZ VE SON DURUM GLİTAZONLAR

Dr. Cüneyd ANIL

Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) tedavisinde kapsamlı bir tedavi yönetimi planlanmalıdır. Tedavi, insülin direnci (İD) ve beta hücre fonksiyon bozukluğu başta olmak üzere, patofizyolojinin tün yönlerine hitap etmelidir. Etkili olmalıdır, güvenli olmalıdır. DM'de ana mortalite nedeninin kardiyovasküler nedenler olduğu dikkate alınır, tedavide kullanılan ajanların KV güvenliliği son derece önemlidir.

### Etki Mekanizması

Glitazonlar, Tip 2 DM'nin ana patogenetik mekanizması üzerinden etki gösterirler. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) olarak adlandırılan bir nükleer transkripsiyon faktörü ailesine bağlanarak, aktivitesini değiştirip/düzenleyerek, metabolik genlerin modifikasyonu üzerinden etki gösterirler. Glisemik kontrolde haftalar ya da aylara varan süreler içinde, yavaş düzelmeler sağlarlar. Beraberinde kas ve yağ dokuda insülin duyarlılığında artış ve serbest yağ asidi düzeylerinde azalma gözlenir. Beta hücrelerinin glukoz yanıtında düzelme sağlarlar. Tip 2 DM'nin progresyonunu yavaşlatırlar; gelişimini geciktirebilirler (1, 2, 3).

Glitazonlar, ilk çıktıklarından itibaren, kullanıldıkları süreler boyunca, hem heyecan, hem de çelişkiler yaşatan bir AD grubu olmuşlardır. İlk ajan olan troglitazon 1997 de onay almıştır. Nadir gözükten fatal hepatotoksitesite nedeniyle; ABD de 2000'de pazardan çekilmiştir. Pioglitazon ve roziglitazon bu yönden daha güvenli bulunmuştur (3).

Her bir ajan, etki gücü, farmakokinetik özellikleri, metabolizması, bağlanma karakteristikleri ve lipid profili etkileri açısından önemli farklılıklar göstermektedir.

Genel olarak iyi tolere edilirler. Erken ortaya

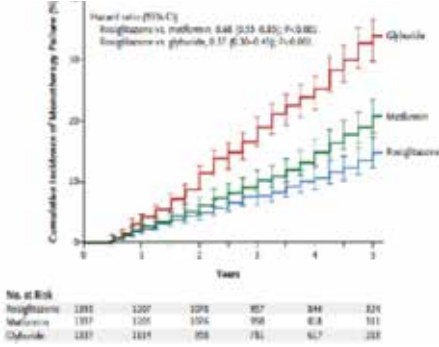
çıkabilen tek önemli olumsuz etkiler kilo artışı ve sıvı retansiyonudur. Ödem ve hemodilüsyona yol açabilir. Daha yeni ajanların hepatotoksitesiteye yol açtıklarına dair önemli derecede kanıt yoktur. Glitazon tedavisine başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Glitazon kullanımı, aktif hepatosellüler hastalığı olanlarda ve referans üst limitinin 2,5 katından daha yüksek ALT değeri olanlarda kontrendikedir (3).

Pioglitazon ve roziglitazonun glukoz düşürücü etkileri ve yan etki profilleri benzerdir. İD ve inflamasyon belirteçlerinde eşdeğer düzelmeler sağlarlar. Lipid parametreleri üzerine etkileri farklılık göstermektedir (3, 4). Dislipidemik hastalardaki bir prospektif karşılaştırma çalışmasında; sadece diyet veya monoterapi alan 802 hasta, pioglitazon (12 hafta 30 mg, 12 hafta 45 mg) veya roziglitazon (12 hafta 4 mg, 12 hafta 8 mg) tedavileri almak üzere randomize edilmişlerdir: Pioglitazon, triglisert düzeylerini %20 azaltırken, roziglitazon ortalama %5 arttırmıştır; fark anlamlıdır. Pioglitazon, HDL partikül sayısı ve boyutunda da daha iyi düzelme sağlamıştır. LDL deki artış, pioglitazon-da anlamlı olarak daha azdır. LDL partikül boyutları, pioglitazon grubunda daha fazla artmıştır. LDL partikül sayısı, pioglitazon grubunda azalırken, roziglitazon grubunda artmıştır. Tüm bu değişiklikler, evvelki çalışma metaanalizleri ve büyük çalışmalarda da benzerdir. Her iki grupta glisemik etkiler benzer bulunmuştur (4).

### Glitazonların DM progresyonuna etkisi

Glitazonlar, DM progresyonunu geciktirebilmektedirler. ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) çalışmasında, 4360 yeni tanı Tip 2 DM hastasında, roziglitazon,

8 mg'a kadar, metformin, 2000 mg'a kadar, gliburid, 15 mg'a kadar titre edilmiştir. Roziglitazon; tedavide yeni düzenlemeye gerek kalmadan, daha uzun bir süre, daha iyi glisemik kontrol sağlamıştır (Şekil 1). Ödem ve kalp yetmezliği, roziglitazon grubunda daha sık görülmüştür (5).



**Şekil 1.** ADOPT çalışması; roziglitazon, metformin ve gliburide göre daha uzun süreli glikoregülasyon sağlamıştır.

Pioglitazon ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir. 567 Tip 2 DM vakasının dahil edildiği bir çalışmada, bir grup vakada pioglitazon 45 mg'a kadar, başka bir grupta glüklazid 320 mg'a kadar titre edilmiştir. 2 yıl sonunda; pioglitazon ile daha iyi HbA1c düzeyi sağlanmıştır ( $p<0,0001$ ) (6). Retrospektif bir kohort popülasyon çalışmasında, 18867 Tip 2 DM vakası, 1998-2008 yılları arasında değerlendirilmiştir. Tamamı metformin alan vakaların bir kısmı sadece metformin ile devam ederken, bir kısmına sulfonilüre (N=15613), bir kısmına glitazon (pioglitazon N=1213, roziglitazon N=2041) eklenmiştir. Kontrolsüz kalanlara insülin eklenmiştir. Glitazon kullananlarda, sulfonilüre kullananlara göre ortalama 90 gün daha geç insülin başlanmıştır (7).

20 bin Tip 2 DM'li vakanın dahil olduğu başka bir retrospektif çalışmada; metformin monoterapisi ile kontrolsüz vakalara, sulfonilüre, DPP-4 inhibitörü, ya da glitazon eklenmiştir. Ana sonlanım, tedaviyi daha da yoğunlaştırmaya kadar geçen süredir. Gli-

tazonlar, sulfonilürelere göre daha uzun süre kan şekeri kontrolü sağlamışlardır. DPP-4 inhibitörleri, diğer iki gruptan çok daha kısa sürede, tedavi modifikasyonu gerektirmiştir (8).

### Kardiyovasküler etkiler

Glitazonların, karotis intima/medya kalınlığında azalma, vasküler endotel fonksiyonunun düzelmesi, dislipidemide düzelme, KB düşmesi, fibrinolitik ve koagülasyon parametrelerinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bunlar, İD'nin negatif kardiyovasküler ilişkilerini önlediklerinin ya da düzelttiklerinin, insülin duyarlılığını arttırdıklarının göstergesidir. Glitazonlar, LDL dağılımını, daha aterojenik küçük yoğun LDL partiküllerinden, daha az aterojenik büyük LDL partiküllerine dönüştürürler. Özellikle pioglitazon ile sağlanan bu anti-aterojenik etkiler, kardiyovasküler riskleri azaltmaktadır (1, 4). Pioglitazonun ateroskleroz progresyonunu azalttığı, diyabetiklerde ultrason çalışmaları ile gösterilmiştir (9, 10).

PROACTIVE çalışması, T2DM ve makrovasküler hastalıklı 5238 vakada, pioglitazonun sekonder kardiyovasküler olayları önlemesinin değerlendirildiği, prospektif randomize kontrollü bir çalışmadır. Gerekli tüm tedavilere ek olarak, ortalama 34,5 ay pioglitazon 15-45 mg vs plasebo kullanılmıştır. Birleşik olarak; tüm nedenlere bağlı ölüm, non-fatal MI, inme, akut koroner sendrom, amputasyon, vasküler cerrahi girişim; pioglitazon grubunda %10 daha az görülmüştür ( $p>0,05$ ). Sekonder son nokta olarak; tüm nedenlere bağlı ölüm, non-fatal MI, inme; pioglitazon grubunda daha az görülmüştür ( $p=0,027$ ; 301 vs 358 vaka). Buna karşın, kalp yetmezliği ( $p<0,0001$ ) ve buna bağlı hospitalizasyon ( $p=0,007$ ), pioglitazon grubunda, plaseboya göre daha fazla gözlenmiştir. Pioglitazon grubunda glisemik kontrol daha iyi ve insülin ihtiyacı daha az olmuştur ( $p<0,0001$ ) (11). Tedaviyi bıraktıktan sonra, 10. yılda; primer ve sekonder KV son noktalarda her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Alt ekstremitte amputasyonları; pioglitazon grubunda, plaseboya göre daha

az görülmüştür (%4,5 vs %5,6;  $p = 0,046$ ). Pioglitazonun kardiyovasküler yararları tedaviyi kestikten sonra uzun süre devam etmemiştir. Koruyucu etkinliğin devamı için ilaç kullanımını devam etmelidir (12).

Prospektif, randomize kontrollü 7 çalışmanın metaanalizinde, 20191 DM'li ya da Pre-DM'li vakadan, konjestif kalp yetmezliği gelişen 360 vakanın 214'ünün glitazon kullandığı (RR: 1,72; %95 CI: 1,21–2,42,  $p=0,002$ ), kardiyovasküler ölüm riskinde ise glitazon grubunda artış gözlenmediği bildirilmiştir (RR: 0,93; %95 CI: 0,67–1,29,  $p=0,68$ ) (13).

Kalp yetmezliği gelişimi için çoklu risk faktörleri bulunur. Gerçek kalp yetmezliği ile glitazona bağlı ödemi ayırmak zor olabilir. Glitazona bağlı ödemin kalp yetmezliği ilişkisi halen netlik kazanmamıştır. Glitazon kullanımına bağlı ödem ve/veya kalp yetmezliği riskini minimize etmek için birtakım stratejiler geliştirilmiştir. Glitazon tedavisine başlamadan önce; altta yatan risk faktörlerinin, kullanılan ilaçların, önceden varolan ödem ya da kalp yetmezliğinin gözden geçirilmesi gerekir. Kalp yetmezliği dışı nedene bağlı ödem tedaviye engel olmamalıdır. Tedavi sırasında ödem ya da kalp yetmezliği bulguları izlenmelidir. BNP ölçümleri, kalp yetmezliği komponentinin ayırımında yararlı olabilir. HbA1c hedefi için doz titrasyonu yavaş yapılmalıdır. Tedavi altında ödem gelişirse; diğer nedenler incelenmelidir (Nefrotik sendrom, venöz yetmezlik, ilaçlar,...). Glitazonlar, NYHA Evre I/II kalp yetmezliğinde verilebilir; sıvı retansiyonu açısından yakın izlem önemlidir. Mevcut kanıtlar, rozigitazon ve pioglitazonun ödeme ataklık yönünden farklarının olmadığını düşündürmektedir. Glitazonlara bağlı ödem tedavisinde diüretikler kullanılabilir; yanıtları değişkendir. Spironolakton gibi toplayıcı kanala özgü diüretiklerin daha etkili olabileceği bildirilmiştir. Tuz kısıtlamasının etkinliği net değildir (14).

Bir çalışmada, 6 ay içinde serebrovasküler olay ya da geçici iskemik atak geçirmiş olan 3876 İR vakasına, 15–45 mg dozlarda pioglitazon ya da plasebo, ortalama 4,8 yıl

boyunca verilmiştir. Primer son nokta olan ölümcül ya da ölümcül olmayan inme ya da Mİ gelişim oranı, pioglitazon kullananlarda %9 iken, plasebo grubunda %11,8 olarak bildirilmiştir ( $p=0,007$ ). Pioglitazon grubunda DM gelişimi riski daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Ancak, kilo artışı ( $p<0,001$ ), ödem ( $p<0,001$ ), ciddi kırık riski ( $p=0,003$ ), plasebo grubundan daha sık gözlenmiştir (15).

Pioglitazon ya da rozigitazonun plasebo ile karşılaştırıldığı 4 randomize kontrollü çalışmanın derlemesinde, inme ya da geçici iskemik atak öykülü 1163 vakada, 1,5-3,5 yıllık izlemde, tekrar inme, kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan Mİ riski, plaseboya göre daha düşük oranda bildirilmiştir (16).

Rozigitazon ile yapılan çalışmaların meta-analizlerinde, genel olarak Mİ gelişimi ve/veya kardiyovasküler nedenli ölüm riskini arttırdığı bildirilmiştir (17, 18). FDA analizi de, rozigitazonun tüm iskemik olaylarda risk artışına neden olduğunu ortaya koymuştur.

RECORD çalışmasında, 4447 Tip 2 DM'li metformin ya da sulfonilüre kullanan vaka, rozigitazona karşı metformin ya da sulfonilüre tedavisi için randomize edilmiştir. Çoklu kardiyovasküler son noktalar içinde yalnızca kalp yetmezliği gelişimi riski, rozigitazon grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine de, diğer antidiyabetiklere göre Mİ riskindeki küçük artışın ekarte edilemeyeceği bildirilmiştir (19). Rozigitazonun kontrol grubu ile ve pioglitazon ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, pioglitazona göre kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı ortaya konmuştur (20).

Öte yandan, Stone JC ve ark., konu ile ilişkili 4 büyük randomize kontrollü çalışmanın, daha önce Singh ve ark. tarafından yapılmış olan metaanalizi farklı istatistiksel yöntemle tekrarlamışlardır. Rozigitazonun kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin, pioglitazona benzer olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar, metaanalizlerle ilgili metodolojik sorunları tekrar tartışma konusu haline getirmiş, bu konu ile ilgili yapılan ilk metaanalizlerin sorgulanması gereğini ortaya

koymuştur (21).

Gözlemsel çalışmaların metaanalizlerinde karşılaşılan potansiyel sorunlar arasında, çalışmaların tasarımı (Diyabetik olmayan kontrol grubu, vb...), dahil etme kriterleri, hasta demografikleri, sonlanım tanımlamaları, çalışma süreleri, ve uygulamalarındaki kritik farklılıklar (kompleks tedavi opsiyonları, diyabetteki heterojen glisemik kontrolsüzlükler, kullanılan istatistiksel yöntemler ve uygulanan düzeltmeler, diğer metodolojik farklılıklar,...) bulunmakta ve önemli kısıtlılıklar oluşturmaktadır (2).

Yakın zamanda, 9 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, insülin kullanımı ile insüline ek roziglitazon kullanımı karşılaştırılmıştır. 24-26 haftalık, sürede, toplam 1916 vaka dahil olmuştur. Roziglitazon kullanan grupta, HbA1c'de %0,9, ortalama insülin dozunda 8,5 Ü/gün azalma olduğu ortaya konmuştur ( $P<0,00001$ ). Ancak, roziglitazon grubunda; hipoglisemi ( $P<0,0001$ ) ve ödem ( $p=0,03$ ) daha sık bildirilmiştir. Lipid profilinde, Mİ, kalp yetmezliği, KV ölüm, tüm nedenli ölüm riskinde anlamlı fark saptanmamıştır (22).

Glitazonların kardiyovasküler güvenlikle ilgili çalışma ve metaanaliz sonuçlarına paralel, uluslararası düzenleyici otoriteler de uyarı ve önerilerini güncellemişlerdir. FDA, 2007'de roziglitazonun kardiyovasküler hastalık üzerine olası olumsuz etkileri ile ilgili prospektüs uyarısı istemiştir. 2010'da ise roziglitazon kullanımına sınırlama getirmiştir. 2013'de, kardiyovasküler güvenlikle ilgili kullanım kısıtlamalarını kaldırmıştır. Yine 2013 ve 2014'te, roziglitazon ve pioglitazon için kalp yetmezliği riski ile ilgili prospektüs uyarısı istemiştir. EMA, roziglitazonun, iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığında kullanılmamasını önermiş; angina, Mİ öykülülerde, herhangi bir evredeki kalp yetmezliğinde kullanımı için kontrendikasyon getirmiştir. 2010'da ise, kardiyovasküler güvenlik kaygıları nedeni ile, roziglitazonun pazardan tamamen çekilmesini kararlaştırmıştır.

TEMD, 2010'da roziglitazon kullanımını kaldırmıştır.

### **Pleiotropik etkiler**

Glitazonların, bazı pleiotropik etkileri bildirilmiştir. Yağ redistribüsyonu, renoprotektif etkiler, karaciğer yağlanması üzerine etkiler, nöropsikiyatrik etkiler, kan basıncı ve sol ventrikül fonksiyonu üzerine etkiler, PKOS, menstrüel düzensizlik, hirsutismus üzerine etkiler, bunlardan bazılarıdır.

KV risk ve inflamasyon belirteçleri üzerine olumlu etkileri vardır. CRP, fibrinojen, ürik asit düzeylerinde azalma, adiponektin düzeylerinde artış, anti-platelet etkiler (agregasyon inhibisyonu), endotel fonksiyonu iyileştirici etkiler bildirilmiştir (2).

Pioglitazonun, 12-16 hafta gibi sürelerde, visceral yağ dokusunda azalmaya, cilt altı yağ dokusunda artışa yol açtığı gösterilmiştir. Adipositlerin hem hücre morfolojisini, hem de sayısını ve dağılımını değiştirmektedir. Ayrıca, bu değişiklikler, İD'de düzelmeye ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda, vücut ağırlığı ve total yağ miktarının değişmediği bildirilmiştir (23). Roziglitazon da yağ dağılımında benzer etkiler gözlenmiştir. DREAM çalışmasında; olumlu yağ dağılımı ile birlikte abdomen-dışı bölgelerde kilo artışı olduğu bildirilmiştir (24).

Glitazonlar temel olarak karaciğerden elimine edildikleri için, belirli düzeylere kadar renal fonksiyon bozukluklarında kullanılabilirler. Öte yandan, glitazonların renoprotektif etkilerine dair önemli ölçüde çalışma bulunmaktadır. Beşinde roziglitazon, 10'unda pioglitazonun kullanıldığı, normo- ve mikroalbuminüri 2860 vakanın dahil olduğu 15 çalışmanın bir metaanalizinde, glitazon gruplarında idrar albumin ekskresyonunda anlamlı azalma saptanmıştır. Bu etkinin, glisemi ve KB regülasyonundan bağımsız olduğu bildirilmiştir (25).

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, yeni tanı Tip 2 DM'de %60 sıklıkta görülmektedir. Roziglitazon ve pioglitazon, karaciğer fonksiyonları üzerine yararlı etkiler göstermektedir. Grubun eski üyesi troglitazonun, hepatotoksisite ve karaciğer yetmezliği etkilerinin sınıf etkisi olmadığı bilinmektedir (2). Roziglitazon, karaciğer

fonksiyon testleri ve alkolik olmayan steatohepatitisin (NASH) histolojik parametrelerinde düzelme sağlamıştır (26). Pioglitazon ile ilgili kanıt daha fazladır.

Diyabetik olmayan, NASH'lı 247 vakanın, pioglitazon, E vitamini, ya da plaseboya randomize edildiği 96 haftalık bir araştırmada, pioglitazonun, fibrozis skoru, aktivite skoru, yağlanma skorunda anlamlı yarar sağlamadığı bildirilmiştir. Kontrole göre; karaciğer fonksiyon testlerinde, yağlanmada, lobüler inflamasyonda anlamlı düzelme sağlamıştır (sekonder son nokta). Değişikliklerin kalıcı olmaması, uzun süreli kullanımdaki olası advers etkiler dikkate alındığında, NASH tedavisinde kullanımının, süre ile sınırlı olması gerektiği ifade edilmiştir (27).

Plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada, 101 NASH'lı ve Pre-DM ya da Tip 2 DM'li vakaya 45 mg pioglitazon, 36 ay boyunca verilmiştir. Karaciğer histolojik indekslerinde (fibrozis dahil) düzelme, trigliserid içeriğinde azalma saptanmıştır. Kilo artışı, önemli bir advers olay olarak ortaya çıkmıştır (28). Uluslararası kılavuzlar, pioglitazonun NASH tedavisinde kullanımı ile ilgili görüşbirliği içinde değildir. Uzun süredeki etkinlik ve güvenilirlik ile ilgili kaygılar devam etmektedir. Araştırmaların çoğundaki vakaların diyabetik olmaması da önemli bir faktördür (2).

Pioglitazonun, PKOS tedavisinde insülin direncini kırmada metforminden daha etkili olabileceği, ancak metabolik ve reproduktif etkilerinin metformine üstün olmadığı bildirilmiştir. Kilo artışı ve diğer potansiyel advers etkiler ise kullanımını sınırlayan diğer faktörlerdir. Araştırmalarda, plazma androjen düzeylerine etkisi tutarlı değildir. PKOS tedavisinde ilk tercih metformin olmalıdır. Metformine dirençli vakalarda pioglitazon eklenmesi, metabolik ve hormonal defektlerde etkili olabilir. Pioglitazon, PKOS-infertilite tedavisinde ise önerilmez (Gebelik kategori C). PKOS'ta kullanımı ile ilgili uzun süreli randomize kontrollü çalışmalarla ihtiyaç vardır (29).

### **Kemik kırıkları**

T2DM'de kırık riski artmıştır. Glitazona bağlı osteoporoz için risk faktörleri; kadın cinsiyet, yaş, tedavi süresidir. Genel olarak dozla ilişki gösterilmemiştir. ACT NOW çalışmasında, pioglitazon prediyabetiklerde kemik mineral yoğunluğunu azaltmıştır. ADOPT çalışmasında, roziglitazon kadınlarda kırık riskini arttırmıştır. RECORD çalışmasının datası üzerine yapılan gözlemsel çalışmada, roziglitazonun kırık riskini arttırdığı bildirilmiştir (2). Glitazonların kırık riskini arttıran olası mekanizmaları arasında; kemikte adipogenezi arttırmaları ve osteoblastogenezi baskılamaları, osteoklast farklılaşması ve etkisinin artması, osteoblast apoptozunun indüksiyonu, adipokinler ve inflamatuvar sitokinler üzerinden etkiler, aromataz inhibisyonu, östrojen sentezinin azalması sayılabilir (30).

### **Mesane kanseri**

PROACTIVE çalışmasında, pioglitazon kullanan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı sayıda daha fazla vakada mesane kanseri geliştiği bildirilmiştir (11'e karşı 2 vaka  $p<0,05$ ). Bu bulgu, birçok yönden eleştirilmiş ve pioglitazon-mesane kanseri ilişkisi tartışması başlatmıştır. Glitazonların mesane kanserini tetikleme riskleri ile ilgili sonraki çalışma sonuçları çelişkilidir. Konudaki araştırmaların çoğu prelinik, gözlemsel, retrospektif kohort çalışmalarıdır (31).

FDA'nın, 2010-2011 bildirimlerinde, pioglitazon kullanımının mesane kanseri gelişimi riskini arttırabileceği ifade edilmiştir. Aktif mesane kanseri olanlara pioglitazon kullanılmamasının önerilmesi, mesane kanseri öyküsü olanlarda yarar/risk değerlendirilmesi yapılması tavsiye edilmiştir. Ayrıca, pioglitazon kullanım sırasında alarım edici semptom yönünden uyarılarda bulunulmalıdır. 2016 Aralık ayındaki güncellemede, ilaç kutu etiketlerine yeni araştırma sonuçlarının eklenmesi gerektiği bildirilmiştir.

EMA, pioglitazon kullanımının mesane kanseri gelişimi riskini arttırması ile ilgili, 2011'de benzer uyarılarda bulunmuştur.

TEMD, aktif mesane kanseri bulunan ya da nedeni açıklanamayan hematürisi olan has-



talarda pioglitazon kullanımından kaçınılmasını tavsiye etmiştir.

### Diyabeti önleme

Glitazonlar, diyabeti önlemede etkilidirler. Genel olarak kullanım süreleri ile sınırlıdır. Bu amaçlı kullanımda, advers etkileri dikkate alınmalıdır (32, 33).

Glitazon tedavisi kimler için uygundur?

Erken Tip 2 DM tanılılar, kardiyovasküler hastalık ya da inme tanılılar, viseral obezite, yağlı karaciğer / steatohepatitis tanılılar, sık hipoglisemi yaşayanlar, hipertansiyon, dislipidemi varlığı, renal fonksiyon bozukluğu olanlar için glitazon tedavisi düşünülebilir. Sodyum-glukoz cotransporter-2 inhibitörleri grubundan olan empagliflozin ile pioglitazon kombinasyonunun, dual kardiyovasküler risk azalması, pioglitazonun sıvı retansiyonu, kalp yetmezliği, kilo aldırıcı özelliklerinin diğer molekül tarafından dengelenmesi ile, iyi bir kombinasyon olabileceği bildirilmiştir (34).

Glitazon tedavisi, kimlerde tercih edilmemelidir?

- Kalp Yetmezliği olanlar
- Osteoporoz tanısı ya da riski olanlar
- Mesane kanseri öyküsü olanlar
- Anemi, kilo artışı, makula ödemi durumları

### Uluslararası derneklerin glitazon kullanımı ile ilgili önerileri

AACE/ACE; ilk sıra tedavi olarak dikkatlice kullanılabilir.

ADA/EASD (joint position statement) (ortak bildirim); Metformin sonrası ikinci sıra tedavi olabilir.

IDF; ikinci sıra olarak kullanılabilir.

### SONUÇ

- Glitazonlar, Tip 2 Diabetes Mellitusun başarılı yönetiminde halen önemli rollerini korumaktadırlar.
- Kısıtlılıkları ve güvenlilik kaygıları dikkate alınmalıdır.
- Yarar/zarar değerlendirmesine göre uygun hasta seçimi önemlidir



(Şekil 2).

### KAYNAKLAR

1. Rizos CV(1), Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Pleiotropic effects of thiazolidinediones. Expert Opin Pharmacother. 2008 May;9(7):1087-108.
2. Rizos CV(1), Kei A(1), Elisaf MS(2). The current role of thiazolidinediones in diabetes management. Arch Toxicol. 2016 Aug;90(8):1861-81
3. Polonsky KS, Burant CF. Chapter 31 Type 2 Diabetes Mellitus. Williams Textbook of Endocrinology, 13th Edition. Ed. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Page 1427-28.
4. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al. GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. Diabetes Care. 2005;28:1547-1554.
5. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006;355:2427-2443.
6. Tan MH, Baksi A, Krahulec B, Kubalski P, Stankiewicz A, Urquhart R, Edwards G, Johns D; GLAL Study Group. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005 Mar;28(3):544-50.
7. Carney GA, Bassett K, Wright JM, Dormuth CR. Is thiazolidinediones use a factor in delaying the need for insulin therapy in type 2 patients with diabetes? A population-based cohort study. BMJ Open. 2012 Nov 12;2(6).
8. Mamza J, Mehta R, Donnelly R, Idris I. Important differences in the durability of glycaemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Ann Med. 2016;48(4):224-34.
9. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, Perez A, Provost JC, Haffner SM. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial.



- JAMA. 2006 Dec 6;296(21):2572-81.
10. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, Jure H, De Larochehière R, Staniloae CS, Mavromatis K, Saw J, Hu B, Lincoff AM, Tuzcu EM; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Apr 2;299(13):1561-73.
  11. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmssen L, Betteridge J, Birke-land K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schemthäner G, Schmitz O, Skřha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89.
  12. Erdmann E, Harding S, Lam H, Perez A. Ten-year observational follow-up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Mar;18(3):266-73.
  13. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2007 Sep 29;370(9593):1129-36.
  14. Erdmann E, Wilcox RG. Weighing up the cardiovascular benefits of thiazolidinedione therapy: the impact of increased risk of heart failure. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(1):12-20.
  15. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7;374(14):1321-31.
  16. Liu J, Wang LN. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in patients with stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 29;(10):CD010693.
  17. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2457-71.
  18. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA*. 2007 Sep 12;298(10):1189-95.
  19. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009 Jun 20;373(9681):2125-35.
  20. Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Number needed to harm in the post-marketing safety evaluation: results for rosiglitazone and pioglitazone. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Dec;24(12):1259-70.
  21. Stone JC, Furuya-Kanamori L, Barendregt JJ, Doi SA. Was there really any evidence that rosiglitazone increased the risk of myocardial infarction or death from cardiovascular causes? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Mar;24(3):223-7.
  22. Lu Y, Ma D, Xu W, Shao S, Yu X. Effect and cardiovascular safety of adding rosiglitazone to insulin therapy in type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2015 Jan;6(1):78-86.
  23. McLaughlin TM, Liu T, Yee G, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM, Tsao P, Cushman SW, Sherman A. Pioglitazone increases the proportion of small cells in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 May;18(5):926-31.
  24. Zanchi A, Tappy L, Lê KA, Bortolotti M, Theumann N, Halabi G, Gauthier T, Mathieu C, Tremblay S, Bertrand PC, Burnier M, Teta D. Pioglitazone improves fat distribution, the adipokine profile and hepatic insulin sensitivity in non-diabetic end-stage renal disease subjects on maintenance dialysis: a randomized cross-over pilot study. *PLoS One*. 2014 Oct 16;9(10):e109134.
  25. Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI, Saratzis AN, Lasaridis AN. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2010 May;55(5):835-47.
  26. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, Podevin P, Lacorte JM, Bernhardt C, Bruckert E, Grimaldi A, Poynard T; LIDO Study Group. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology*. 2008 Jul;135(1):100-10.
  27. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1675-85.
  28. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi

- N, Webb A, Portillo-Sanchez P. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016 Sep 6;165(5):305-15.
29. Valsamakis G, Lois K, Kumar S, Mastorakos G. Metabolic and other effects of pioglitazone as an add-on therapy to metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones (Athens).* 2013 Jul-Sep;12(3):363-78.
30. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone.* 2014 Nov;68:115-23.
31. Ryder RE. Pioglitazone has a dubious bladder cancer risk but an undoubted cardiovascular benefit. *Diabet Med.* 2015 Mar;32(3):305-13.
32. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2011 Mar 24;364(12):1104-15.
33. DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006 Sep 23;368(9541):1096-105.
34. DeFronzo RA, Chilton R, Norton L, Clarke G, Ryder RE, Abdul-Ghani M. Revitalization of pioglitazone: the optimum agent to be combined with a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab.* 2016 May;18(5):454-62.

