



**İstanbul Üniversitesi**



**DIYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARINDA KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU-BESLENME**

# **Metabolik Kontrol Nasıl Sağlanmalı?**

**Dr. Nurdan Gül**

*İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi*

*Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

# Diyabetik Ayak Yarası

- Diyabetik ayak yaralarının yavaş iyileşmesi ve tekrarlayıcı özelliği, kontrol altına alınamayan enfeksiyon ve iskemi, birçok hastada minör ya da majör ampütasyonlara neden olmaktadır.
- Hiperglisemi yara oluşumunu kolaylaştıran ve iyileşmeyi güçleştiren bir faktördür.
- Avrupa'da 14 merkezde yürütülmüş, prospektif bir çalışma olan EURODIALE (*European Study Group on Diabetes and the Lower Extremity*) çalışmasına katılan ve diyabetik ayak yarası olan 1088 hastanın yaklaşık yarısında glisemi kontrolünün iyi olmadığı ve hastaların %49'unda HbA1c düzeyinin %8.4'ün üzerinde olduğu tespit edilmiştir.
- Yara iyileşmesinde glisemik kontrolün önemini araştıran gözlemsel bir çalışmada ise HbA1c'deki her %1'lik artışın yara iyileşme hızında 0.028 cm<sup>2</sup>/gün azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

# Diyabetik Ayak Yarası

- Diyabetik ayak yarası olan hastalarda ayrıntılı anamnez ve dikkatli bir fizik muayene sonrasında istenen tetkiklerin ışığında hiperglisemi, nöropati, hipertansiyon ve dislipidemiye yönelik tedaviler planlanmalıdır.
- Diyabet eğitimi, sigaranın bırakılması, vücut ağırlığının kontrolü ve tıbbi beslenme tedavisi gibi non-farmakolojik yaklaşımlar da tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır ve göz ardı edilmemelidir.

# Diyabetik Ayak Yarası ve İnfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi, Önlenmesi ve Rehabilitasyonu: Ulusal Uzlaşı Raporu, 2024

Diagnosis, Treatment, Prevention, and Rehabilitation of Diabetic Foot Ulcers and Infections: Turkish Consensus Report, 2024

Ayten Kadanalı<sup>1,2</sup> , Neşe Saltoğlu<sup>1,3</sup> , Öznur Ak<sup>1,4</sup> , Şamil Aktaş<sup>5,21</sup> , Fatma Aybala Altay<sup>1,33</sup> , Taner Bayraktaroğlu<sup>6,22</sup> , Nilgün Bek<sup>7,23</sup> , Uğur Anıl Bingöl<sup>6,24</sup> , Birce Buturak-Küçük<sup>9,25</sup> , Merve Çayırılı-Güner<sup>9,25</sup> , Selda Çelik<sup>10,26</sup> , Bülent Ertuğrul<sup>1</sup> , Gaye Filinte<sup>11,27</sup> , Nermin Olgun<sup>12,26</sup> , Moumperra Chral Oglou<sup>1,2</sup> , Raşit Tahir Öğüt<sup>28</sup> , Emre Özker<sup>13,29</sup> , Adil Polat<sup>14,29</sup> , Serpil Salman<sup>22</sup> , Gizem Sencer<sup>9,25</sup> , Serkan Sürme<sup>1,34</sup> , Alper Şener<sup>1,15</sup> , Zeynep Oşar Siva<sup>3,30</sup> , Hakan Uncu<sup>16,27</sup> , Derya Yapar<sup>1,17</sup> , Erdinç Yavuz<sup>18,31</sup> , Eylem Toğluk-Yiğitoğlu<sup>19,32</sup> , Necip Selçuk Yontar<sup>20,28</sup> 



**Tablo 7. Diyabetik Ayak Yarası Olan Hastalarda Glisemik Kontrol Hedefleri**

Parametreler	Derece 1 (Düşük Riskli)	Derece 2-3 (Orta Riskli)	Derece 4-5 (Yüksek Riskli)
HbA1c (%)	<7	<7-7.5	<8
Preprandiyal (Açlık) Glukoz (mg/dl)	80-130	110-140	140-180
Postprandiyal (İkinci Saat) Zirve Glukoz (mg/dl)	<160	<180	<180

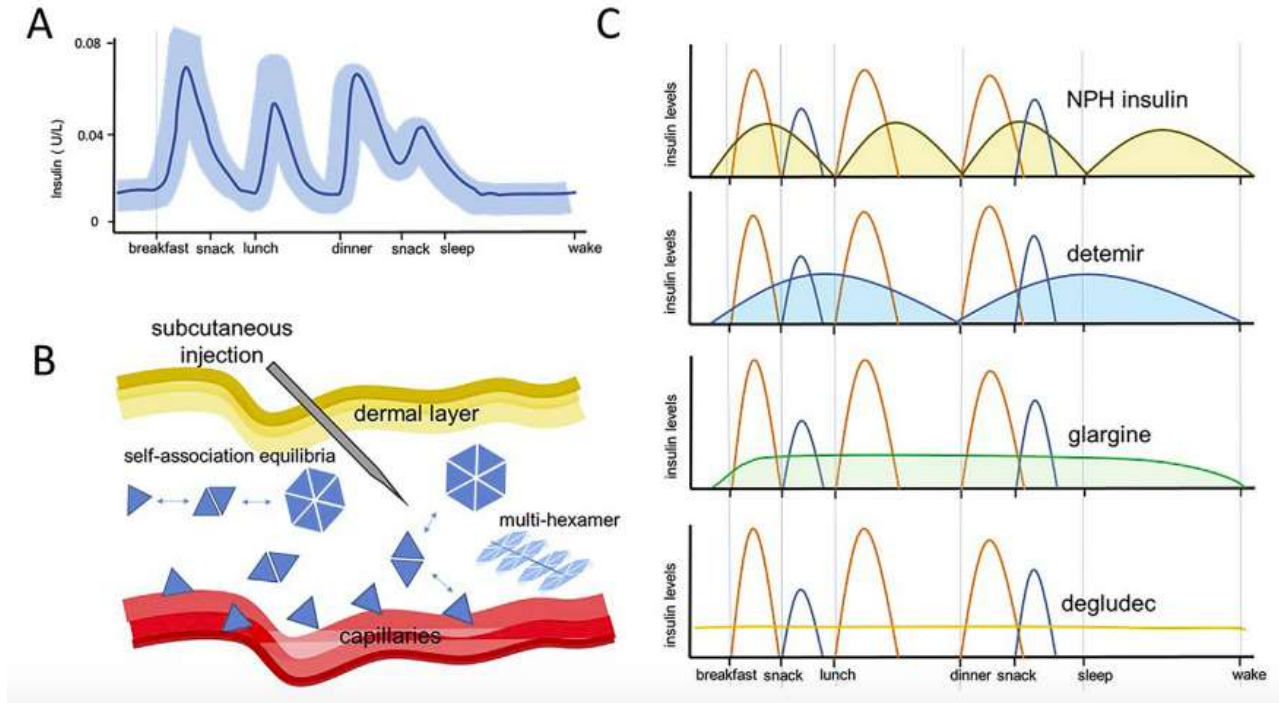
Sürekli cilt altı glukoz ölçüm yöntemleri kullanıldığında;

- Glisemi değişkenliği (% değişim katsayısı) hedefi  $\leq$ %36
- Okunan sürelerde normal sınırlar 70-180 mg/dl
- Birinci düzeyde hiperglisemi 181-250 mg/dl
- Birinci düzey hipoglisemi 54-69 mg/dl
- İkinci düzey hipoglisemi <54 mg/dl
- Hipoglisemi riski yüksek olanlarda hedeflenen sürenin >%50'nin üzerinde ve hipoglisemi oranının <%1'in altında olması önerilmektedir

# Hiperglisemi Tedavisi Nasıl Planlanmalıdır?

- Tip 1 diyabetlilerde mutlak insülin eksikliği olduğu için bazal-bolüs insülin rejimleri kullanılmaktadır.
- Tip 2 diyabetli bir hastada infekte olmayan bir ayak ülseri varsa, hastanın almakta olduğu oral antidiyabetik (OAD) tedavi altında iyi glisemik kontrol sağlanmışsa (HbA1c <7) ve ilaca ait yan etki ya da kontrendikasyon yoksa tedavi değişikliği gerekmez.

# Tip 1 Diyabette Tedavi



- Hem ilk faz hem de ikinci faz insülin salınımı olmadığı için bazal ve bolus (prandiyal) insülin enjeksiyonları ile normal fizyolojik insülin salınımı taklit edilmeye çalışılır.
- Bazal-bolus insülin enjeksiyonları veya sürekli cilt altı insülin infüzyonu (SCİİ; insülin pompası) ile yoğun insülin tedavisi uygulanması gerekir.

# Hastanede Yatan Hastada Glisemi Kontrolü

- Kritik durumda olmayan diyabetli hastalarda glukoz düzeylerinin 100-180 mg/dl aralığında tutulması hedeflenmelidir.
- Ardışık yapılan en az iki ölçümde kapiller glukoz  $\geq 180$  mg/dl ise insülin başlanmalıdır.
  - Önerilen tedavi protokolü bazal-bolüs insülin tedavisidir.
- Kritik durumda olan hastalarda 100-250 mg/dl glukoz düzeyleri hedef glisemi değerleri olarak belirlenmiştir.
  - İntravenöz insülin tedavisi en etkin tedavi şeklidir.



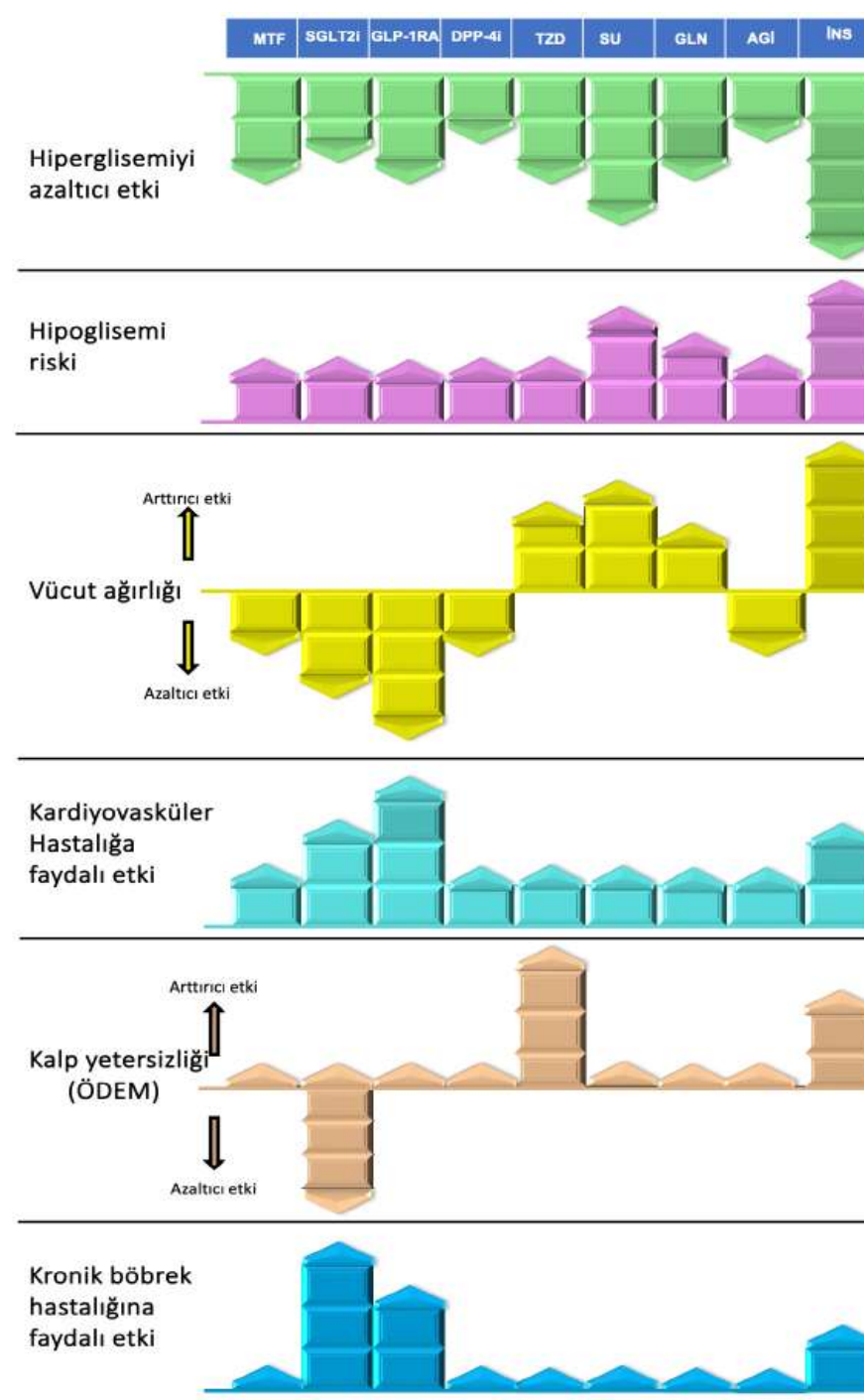
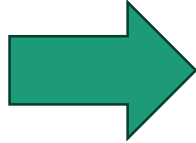
# Glukoz Monitorizasyonu

- Oral alımı olan diyabetlilerde her öğün öncesi ve öğünlerden iki saat sonra kapiller glukoz takibi şeklinde yapılmalıdır.
- Oral beslenemeyen hastalarda ise her 4-6 saatte bir kapiller glukoz ölçülmelidir.
- İntravenöz insülin infüzyonu alan olgularda saat başı veya iki saatte bir ölçüm yapılması gereklidir.
- Sürekli glukoz monitorizasyonu (*continuous glucose monitor* - CGM) cihazları interstisyel dokuda her dört dakikada bir glukoz ölçümü yaparak yakın glisemi takibine olanak veren cihazlardır.

# Hiperglisemi Tedavisi Nasıl Planlanmalıdır?

- Meggitt-Wagner sınıflaması derece 4 ve 5'te (PEDIS sınıflamasına göre derece 3-4) acil cerrahi girişim gerekebileceğinden bazal-bolüs insülin tedavisi yapılması daha uygundur.
- Bu hastalar çoğu kez hiperglisemiktir veya diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperozmolar durum ya da böbrek yetmezliği gibi ek metabolik sorunlar olabilir.
- Bu hastalarda hızla metabolik kontrol sağlanmalı ve operasyona hazır hale getirilmelidir.
- Glisemik kontrol için bazal-bolüs insülin tedavisi yeterli olmazsa insülin infüzyonu planlanmalıdır.
- Kaydırma ölçekli (*sliding scale*) insülin tedavisi başlangıçta kısa süre için işe yarayabilir ancak özellikle oral beslenen hastalarda uzun süreli uygulanmasından kaçınılmalı, çoklu doz insülin tedavisi başlanmalıdır.

## Tip 2 Diyabette Tedavi



# Metformin

- Laktik asidoz riski nedeniyle KBY'de kullanımını sınırlandırılmıştır.
- eGFR  $>45$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda kullanılabilir
- Daha önceden metformin kullanan bir hasta ise eGFR  $>30$  ve  $<45$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olduğunda dikkatli kullanımını önerilmiştir.
- Metformin kullanmayan bir hastada ise eGFR  $<45$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olduğunda kullanımını önerilmez.
- Daha ileri böbrek yetersizliği durumlarında (eGFR  $<30$  mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ise metformin kullanımını kontrendikedir.

# Metformin

- Hastanede diyabetik ayak yarası nedeniyle yatan hastalarda metformin kullanımı ile yara büyüklüğü anlamlı olarak artmış, bununla birlikte ampütasyon oranlarında azalma görülmüştür.
- Ampütasyondan koruyucu etkinin ise metforminin anti-inflamatuvar ve antimikrobiyal özellikleri ile ilgili olduğu düşünülmüştür.
- Bu hasta grubunda periferik anjiyografi gibi kontrast madde kullanılarak yapılacak radyolojik girişimlere gereksinim duyulabilir. Bu gibi işlemlerden 48 sa önce metformin kesilmesi önerilir.
- Ciddi enfeksiyonu ve septik tablosu olan hastalarda da kullanılmamalıdır.

# Tiazolidinedionlar

- Tiazolidinedion grubu ilaçlardan ülkemizde pioglitazon bulunmaktadır.
- Pioglitazonun diyabetik hastalarda yara iyileşmesine ve alt ekstremitte amputasyonuna yönelik etkileri ile ilgili çalışma pek bulunmamaktadır.
- Ödem riskinde artış yara bölgesi için sorun olabilir.
- Tiazolidinedionlar inflamasyonu azaltıcı etkileri olan ve özellikle de topikal olarak kullanıldığında istenmeyen yan etkilerini göstermeden kronik yara iyileşmesini olumlu etkileyebilecek bir ilaç grubudur.



# Sulfonilüreler

- Sulfonilürelerin diyabetik hastalarda yara iyileşmesine yönelik çalışmaları oldukça azdır.
- Ön planda sulfonilürelerin inflamasyon üzerine etkileri incelenmiştir.
- Gliburidin nod benzeri reseptör protein-3 (NLRP-3)'ü inhibe ederek inflamasyonu azalttığı ve yara iyileşmesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir.
- Bir hayvan çalışmasında db/db diyabetik farelerde eksizyonel yaraların topikal gliburid ile tedavisinin epitelizasyonu hızlandırdığı ve granülasyon dokusu oluşumunu arttırdığı gözlenmiştir.
- Sulfonilürelerin oral kullanımının yara iyileşmesine ve alt ekstremitte amputasyonlarına etkisini net değerlendirebilmek için bu konuda yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

# Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri

- Bu grup ilaçlar da anti-inflamatuar etki göstererek yara iyileşmesini hızlandırabilirler.
- Tip 2 diyabet nedeniyle tedavi edilen ve metformin ve/veya sulfonilüre ve +/- insülin alan hastaların tedavisine bir DPP4 inhibitörü olan vildagliptinin eklendiği 12 haftalık açık etiketli bir çalışmada vildagliptinin ayak yarası olan hastalarda almayanlarla kıyaslandığında yara iyileşmesine olumlu etki gösterdiği gözlenmiştir.

# GLP-1 Reseptör Agonistleri

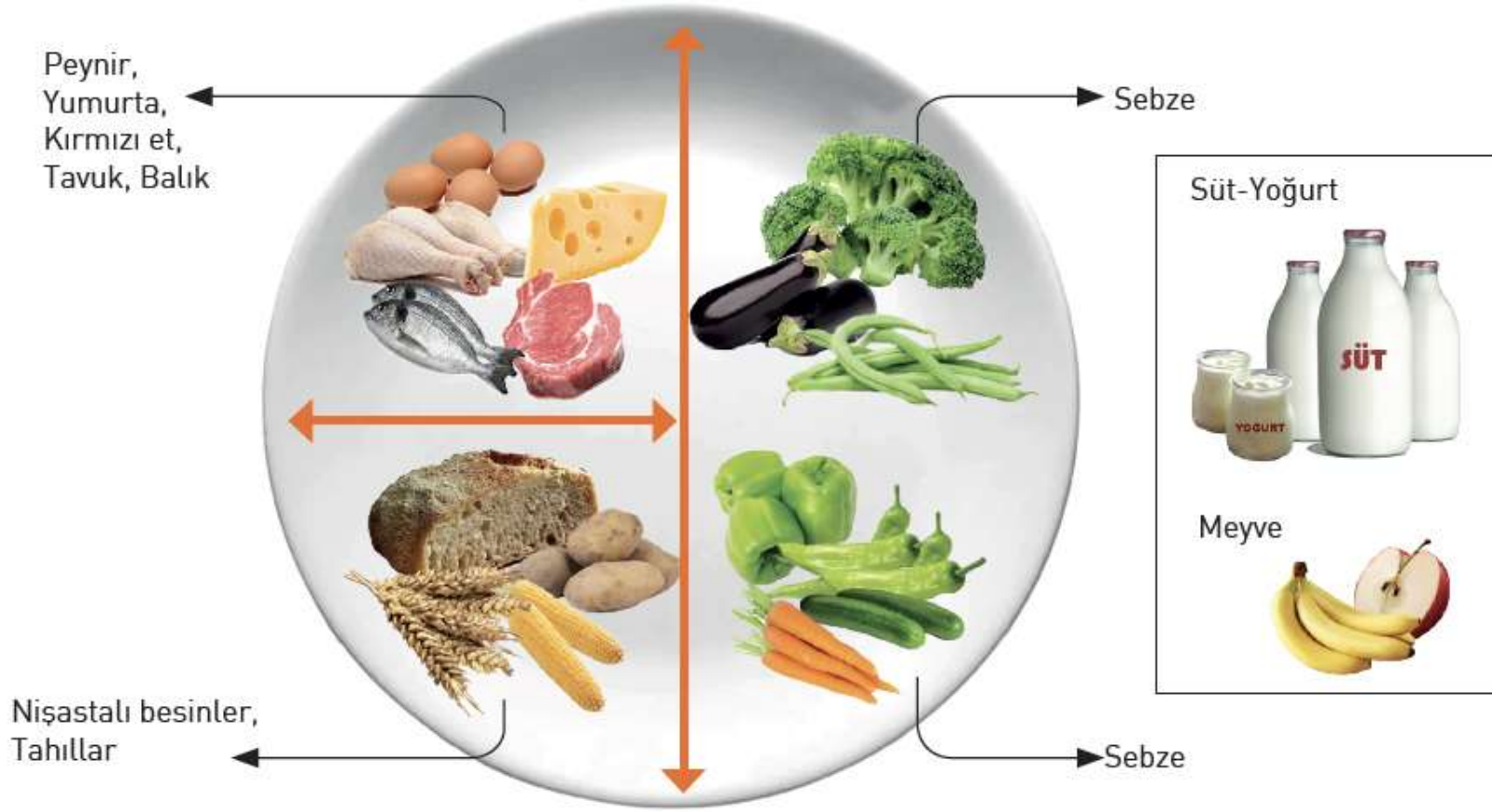
- İnkretin bazlı tedavilerden olan bu yeni grup ilaçların diyabetik ayak yarası olan Tip 2 DM'li hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar da giderek artmaktadır.
- Liraglutid ile yapılan LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) çalışmasında liraglutid kullanan Tip 2 DM'li bireylerde ayak yarasına bağlı olarak amputasyon riski plasebo kullanımına göre anlamlı olarak daha düşük olarak bulunmuştur (risk katsayısı 0.65, %95 güven aralığında, 0.45-0.95; P = 0.03).
- GLP-1, vasküler düz kas hücreleri ve endotelial hücreler üzerine anti proliferatif etki gösterir, oksidatif stresi azaltır, nitrik oksit üretimini azaltır, nitrik oksit dejenerasyonunu ve mikrovasküler kan akımını arttırır.

# SGLT2 İnhibitörleri

- SGLT2 inhibitörleri kardiyovasküler, renal olumlu etkileri nedeniyle Tip 2 DM tedavisinde giderek daha fazla tercih edilen oral antidiyabetik ilaçlardır.
  - Ülkemizde dapagliflozin ve empagliflozin bulunmaktadır.
- Bu gruptan kanagliflozin ile yapılan CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*) çalışmasında kardiyovasküler olaylarda %14'lük azalmaya rağmen çoğunluğu başparmak ve metatars seviyesinde olmak üzere amputasyon riskinde plaseboya göre 2 kat artış saptanması dikkatleri bu ilaç grubu üzerine çekmiştir.
- Bu grup ilaçların diyabetik ayak yaraları ve alt ekstremitte amputasyonları ile ilişkisine yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Çoğu retrospektif ve karıştırıcı faktörler sonuçları etkileyebilir.
- SGLT2 inhibitörü kullanımında ise öglisemik ketoasidoz riskinde artış olduğu için infeksiyon kontrol edilene dek bu ilaçlara ara verilmelidir.

# İnsülin

- İnsülin komorbiditeleri olan hastalarda bile oldukça güvenli bir şekilde kullanılan bir antidiyabetik ilaçtır.
- Topikal insülin inflamasyon fazını kısaltır, yaranın epitelizasyonunu kolaylaştırır, mikrodamar yoğunluğunu artırır ve granülasyon dokusunu büyütücü etki gösterir.
- Yara iyileşmesini serin-treonin kinaz ve ekstraselüler sinyallerle düzenlenen kinaz yolaklarını güçlendirerek ve endotelial nitrik oksit sentazın, vasküler endotelial büyüme faktörünün ve stromal hücre kaynaklı faktör 1 alfanın ekspresyonunu arttırarak hızlandırır.
- Yakın zamanda sistemik insülin tedavisinin yara iyileşmesini olumlu olarak etkilediğini bildiren bir çalışma yayınlanmıştır.
  - Hastaların %61.2'sinin insülin kullandığı bu çalışmada 85 hastada 107 diyabetik ayak ülseri incelenmiştir.
  - Diğer tedavilere ek olarak insülin kullanan hastalarda yara iyileşme oranı belirgin olarak fazla bulunmuştur (%30.3'e karşı %9.8 [20/66 ülsere karşı 4/41 ülser]) ( $p = 0.013$ ).



ŞEKİL 5.1: Diyabet beslenmesinde tabak modeli



**TABLO 17.1: Diyabet hastalarında risk gruplarına göre hedef lipid düzeyleri**

	<b>Çok yüksek riskli hastalar</b>	<b>Yüksek riskli hastalar</b>	<b>Orta düzeyde riskli hastalar</b>
LDL-kolesterol	<55 mg/dL ve LDL-kolesterol düzeyinde %50'den daha fazla azalma	<70 mg/dL ve LDL-kolesterol düzeyinde %50'den daha fazla azalma	<100 mg/dL
Non-HDL-kolesterol	<85 mg/dL	<100 mg/dL	<130 mg/dL

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

**TABLO 16.2: Diyabetli hastalarda hipertansiyon eşik değerleri ve önerilen kan basıncı hedefleri**

Kılavuz (Yazar, Yıl)	Hipertansiyon (mmHg)		Hedef kan basıncı (mmHg)
JNC8 (James ve ark., 2014) <60 yaş ≥60 yaş	140/90	<60 yaş ≥60 yaş	- <140/90 <150/90
ACC/AHA (Whelton ve ark., 2017)	140/90		<130/80
IDF (IDF, 2017)	140/90		<130-140/80
ESC/ESH (Williams ve ark., 2017)	140/90	<65 yaş ≥65 yaş	- <130/80 130-139/70-80
Hypertension Canada (Rabi ve ark., 2020)	130/80 (Yaşlı: 140/80)		<130/80
JSH (Umemura ve ark., 2019)	140/90		<130/80
NICE (NICE, 2019)	140/90 (>80 yaş 150/90)		<140/90
THUR (Aydoğdu ve ark., 2019) <65 yaş ≥65 yaş	140/90 (>80 yaş: ≥150)	<65 yaş ≥65 yaş	- 120-130/70-80 130-140/70-80
ISH (Unger ve ark., 2020) <65 yaş ≥65 yaş	140/90	<65 yaş ≥65 yaş	- <130/80 <140/80
ESC (ESC, 2023)	140/90	<65 yaş ≥65 yaş	<130/80 130-139/70-80
ADA (ADA, 2024)	130/80		<130/80

JNC: Joint National Committee, ACC: American College of Cardiology, AHA: American Heart Association, IDF: International Diabetes Federation, ESC: European Society of Cardiology, ECH: European College of Hypertension, JSH: Japanese Society of Hypertension, NICE: National Institute for Health and Care Excellence, THUR: Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu, ISH: International Society of Hypertension, ADA: American Diabetes Association, ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık.

**TABLO 13.4: Diyabetik nöropatide ağrı tedavisi**

Basamak	Sınıf	Örnek	Önerilen dozlar*
I. Basamak	Trisiklik antidepressan ilaçlar	Amitriptilin Nortriptilin İmipramin	Gece 10-100 mg Gece 25-75 mg Gece 25-75 mg
	5-hidroksitriptamin ve norepinefrin re-uptake inhibitörleri	Duloksetin Venlafaksin	1 x 30-120 mg 2 x 37.5-150 mg
	Antikonvülf ilaçlar	Gabapentin Pregabalin Karbamazepin Valproik asit	2-4 x 300-600 mg 2 x 75-300 mg 3 x 200-400 mg 2 x 250-500 mg
II. Basamak	Opioidler	Dekstrometorfan Morfin SR Oksikodon ER Tapendatol ER Tramadol	4 x 100-200 mg 2 x 15-60 mg 2 x 10-40 mg 2 x 100-250 mg 4 x 40 mg
Diğer Tedaviler	Substans-P inhibitörü**	Kapsaisin %0.075 krem	%0.025-0.075 Haricen günde 1-3 kez
	İsosorbid dinitrat**	İsosorbid topikal krem/30 mg sprey	Haricen günde 1-2 kez
	Transkütan elektrik stimülasyon (TENS)	-	-

\*Doz yanıtı değişkendir. En düşük dozdan başlanıp yavaş yavaş artırılmalıdır.

\*\*Ülkemizde mevcut değildir.

## Nöropati semptomları yılda bir kez sorgulanmalı

Nöropati semptomları varsa:

- Hastaya nöropatinin nedenleri ve prognozu, ağrının zamanla geçebileceği anlatılmalı
- Tedavi olanakları konusunda bilgilendirilmeli ve tedaviye başlamak için onamı alınmalı, iyi glisemik kontrolün önemi anlatılmalı
- Nöropatinin psikolojik sonuçları açısından dikkatli olunmalı, gerekirse hastaya psikolojik destek verilmelidir.

Ağrı kontrolü yetersiz ise

Tedaviye

- Trisiklik antidepresanlar ile başlanmalı
- Ağrı kontrolü için en uygun zamanda verilmeli
- Doz düşük tutulmalı
- Yavaş yavaş titre edilmelidir.

Ağrı kontrolü yetersiz ise

- Duloksetin, Gabapentin veya Pregabalinden maliyet açısından en uygun olanı tercih edilmeli
- Tolere edilebilen yüksek doza çıkılmalı
- Ağrı kontrolünde yetersiz ise kesilmeli
- Yan etkiler nedeniyle, doz titrasyonu mümkün değilse diğer bir ilaca geçilmelidir.

Ağrı kontrolü yetersiz ise

Opioid grubu analjezikler denenebilir

Ağrı kontrolü yetersiz ise

Hastanın onamı alındıktan sonra, kronik ağrı tedavisinde deneyimli uzmanlarla görüşülmeli

Ağrı kontrol altında ise

İlacın dozu azaltılmalı veya gerekirse (hastanın onamı alındıktan sonra) kesilmeli



# İstanbul Üniversitesi



**Çok teşekkür ederim...**