

**Özel durumlarda
Diyabet Tedavi Yaklaşımı
Steroid / Kanser / Enfeksiyon**

Dr. Aslı Nar

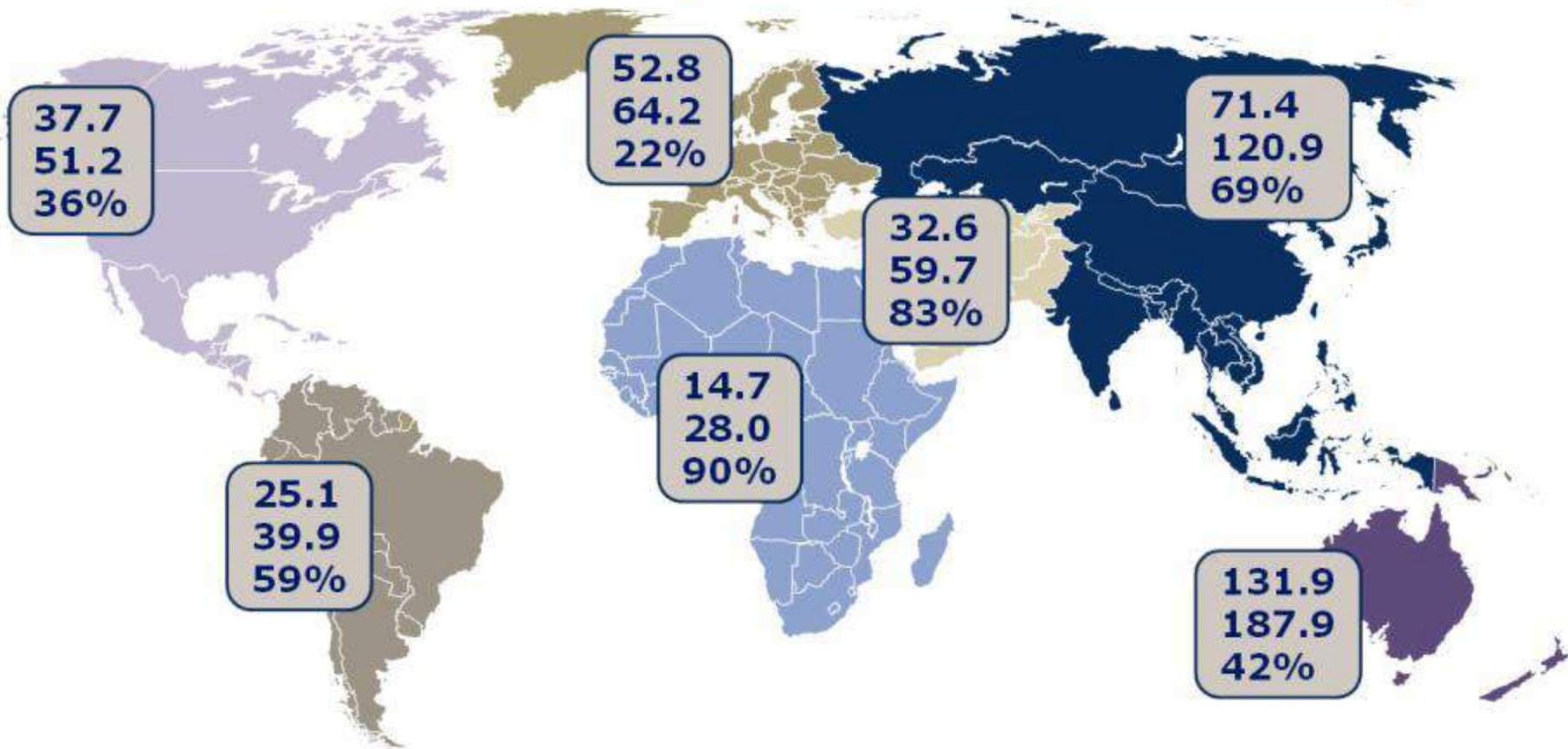


Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

51. Ulusal Diyabet Kongresi, 24/04/2015, Antalya

The Diabetes Epidemic: Global Projections, 2010–2030

World 2011 = 366 million
2030 = 552 million
Increase = 51%



Olgu 1

52 yaşında kadın

Dispne nedeni ile başvuruyor
IGT- 2008
Diyetine uymuyor
Egzersiz yapmıyor
Kan şekeri takibi yapmıyor

Özgeçmiş

Hipertansiyon- 2005
Hiperlipidemi
Astım - 2010

İlaçlar

Metformin 2x500 mg
Telmisartan 1x80 mg
Fluticasone inhaler 2x100
Salmeterol inhaler 2x1

Olgu 1

Fizik Muayene

- TA: 140/90 mmHg
- N: 88/dk
- VKİ: 36.5 kg/m², 80 kg
- AC'de yaygın kaba ral ve sibilan ronkuslar+
- Diğer sistem bulguları doğal

Laboratuvar Anormal sonuçlar

- Açlık glukoz: 120 mg/dl
- Tokluk glukoz: 158 mg/dl
- A1C: % 6.2
- LDL kolesterol: 127 mg/dl
- Trigliserid: 179 mg/dl
- BFT, KCFT, TİT: Normal

Olgu 1

Değerlendirme

- Astım atağı
 - Hiperglisemi
 - Dislipidemi
 - Obezite
- Göğüs Hastalıkları bölümü tarafından PO 48 mg/gün metil-prednizolon başlanıyor

Olgu 1

Kan şekeri takibi

- 52 yaşında
- Kadın
- IGT öyküsü
- Steroide bağlı DM

Saat	8	10	13	15	19	21	24
Öğün	Kahvaltı		Öğlen yemeği		Akşam yemeği		
Glukoz (mg/dl)	120	165	174	248	259	300	298

PO 48 mg/gün metil-prednizolon

Tedavi planınız nedir



- 52 yaşında
- Kadın
- IGT öyküsü
- Steroide bağlı DM

- GLP-1 R agonisti**
- Metformin 2x1000 mg**
- Gliklazid mr 1x60 mg**
- Premix insülin aspart 70/30—S: 32Ü A:16 Ü**
- Bazal: 24 Bolus: 3x8ü**

Steroide bağlı diabetes mellitus

TANIM

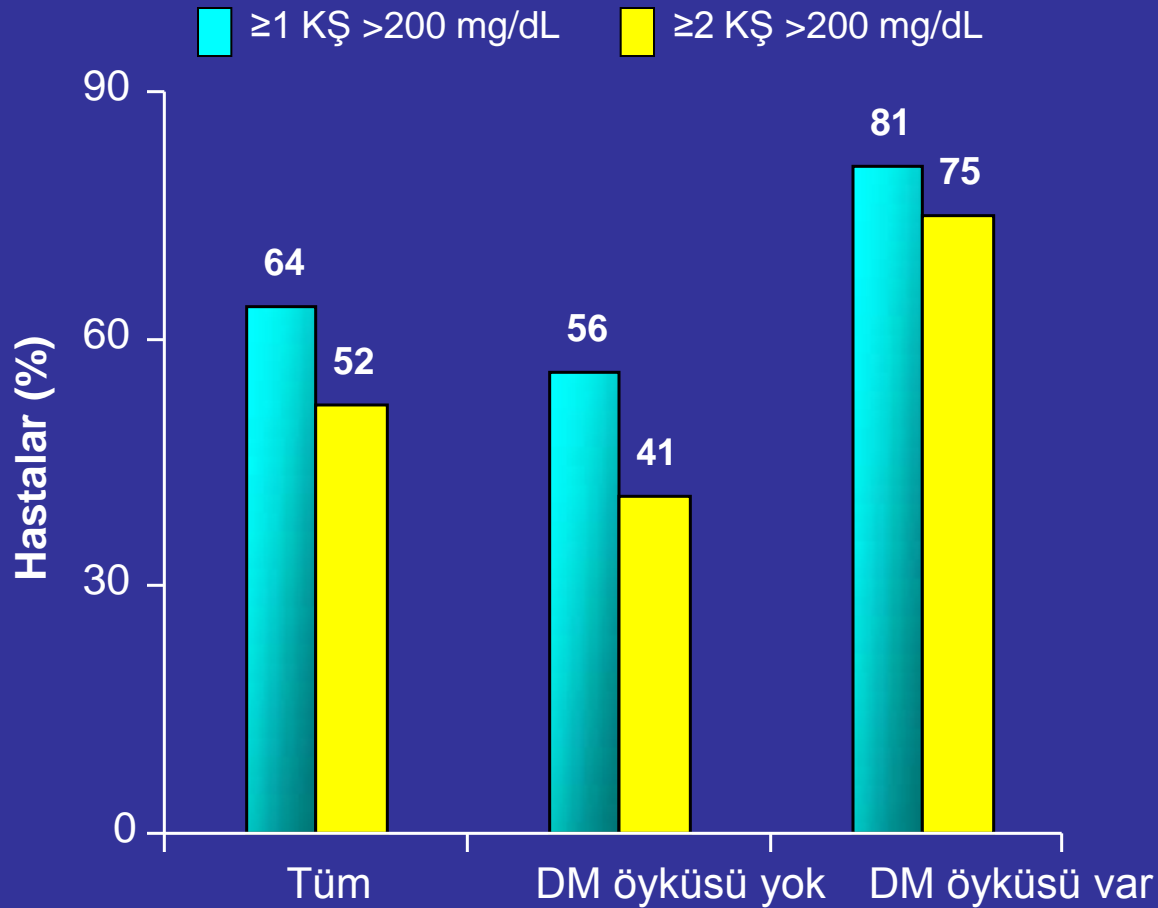
- ◆ **Önceki DM öyküsünden bağımsız glukokortikoid kullanımına bağlı anormal kan glukozu yükselmesi**

Steroide bağlı diabetes mellitus

DM tanı kriterleri geçerli

- 1. 8 saatlik açlık glukoza ≥ 126 mg/dl**
- 2. OGTT (75 gram): 2. saat glukoza ≥ 200 mg/dl**
- 3. HbA1c \geq % 6.5**
- 4. Hiperglisemi semptomları + Rastgele glukoz \geq 200 mg/dl**

Yüksek doz steroid alan hastalarda hiperglisemi oranı



Steroide bağlı diabetes mellitus

- **Steroidler kounter-regülatuvar hormonlardır**
- **>2 gün ≥ 40 mg/gün prednisone eşdeğeri glukokortikoid tedavisi alan çoğu hastada hiperglisemi gelişmektedir**
- **Yüksek doz glukokortikoid alan hastaların %24'ünde glukoz takibi yapılmamış**

Steroide bağılı diabetes mellitus

Prevelans:

➔ Yatan hastalarda %40-56 steroide bağılı DM veya T2DM'de kan şekeri kontrolünün bozulması

➔ Etkileyen faktörler:

- steroid verilme süresi,
- glukokortikoidin relatif etkinliği,
- mutlak doz

➔ **Steroidler özellikle post-prandial hiperglisemiye yol açar**

Steroide bağlı diabetes mellitus

Etkilenen hasta grubu

- **Post-transplant hastalar: % değişken**
- **SLE: %12.7**
- **Solunum hastalıkları: %14.7**
- **Cüzzam: %23.5**

SBDM geliştirmiştir

Solid organ transplantasyonu ve Steroide bağlı DM

Organ	SBDM %	Referans
Karaciğer	%24	Anderson et al, 2006
Akciğer	%60	Belle-Van Meerkerk et al, 2012
Kalp	%29	Depczynski et al, 2000
Böbrek	%17	Yates et al, 2012

Steroide bağlı diabetes mellitus Risk Faktörleri

- ➔ **Kumulatif doz**
- ➔ **Uzun süreli kullanım**
- ➔ **T2DM risk faktörleri: Yaş, aile öyküsü, yüksek VKİ, IFG, IGT**
- ➔ **Hipomagnezemi**
- ➔ **Hepatit C**

Steroide bağlı diabetes mellitus

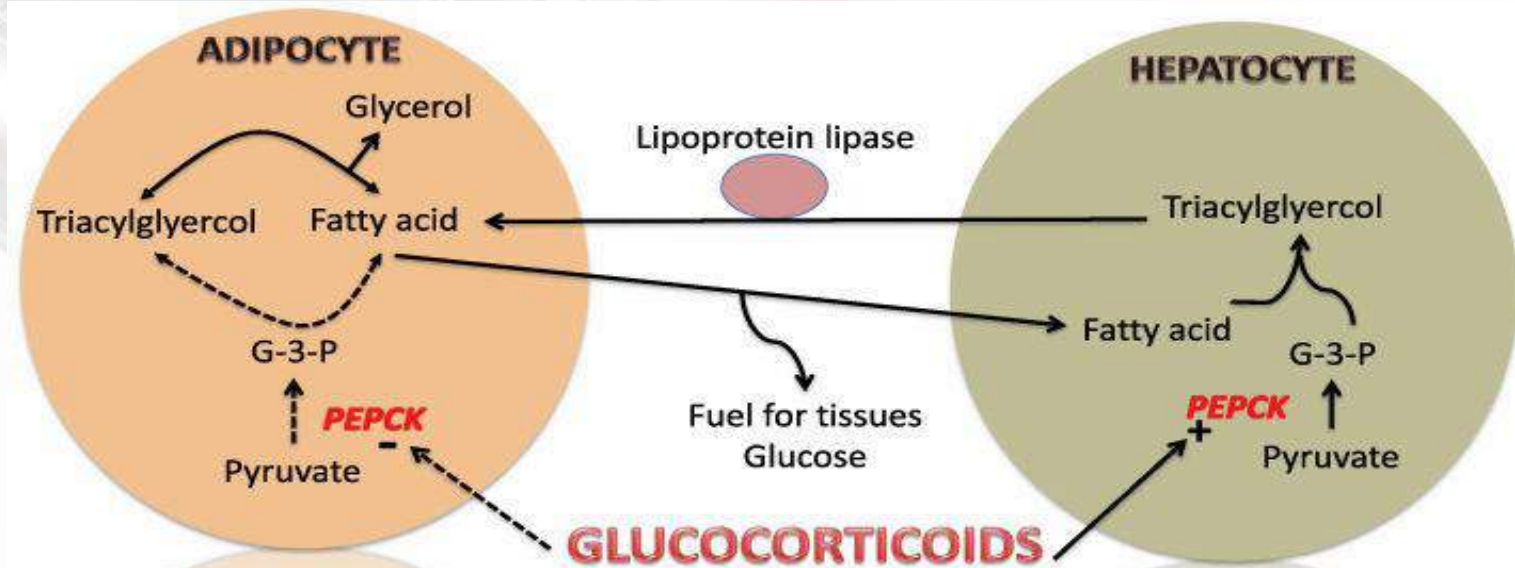
- Beta hücre disfonksiyonu: Akut yüksek doz ile daha fazla
- İnsülin sekresyonu hiperglisemi gelişmeden inhibe olur
- Hiperglisemi düzeyi glukokortikoidin etkinliği ile ilişkili
 - Hidrokortizon, deksametazon, prednizon değişik derecelerde insülin rezistansına yol açmakta
- **İnsülinin bağlanma kapasitesi ↓↓**
- Reseptör sayısında azalma minimal
- **İnsülin rezistansı kortizolün artışından 4-6 saat sonra gelişir ve >16 saatten uzun sürer**

✎ Plat et al, Am J Physiol, 1996

✎ Yasuda K et al, JCEM, 1982

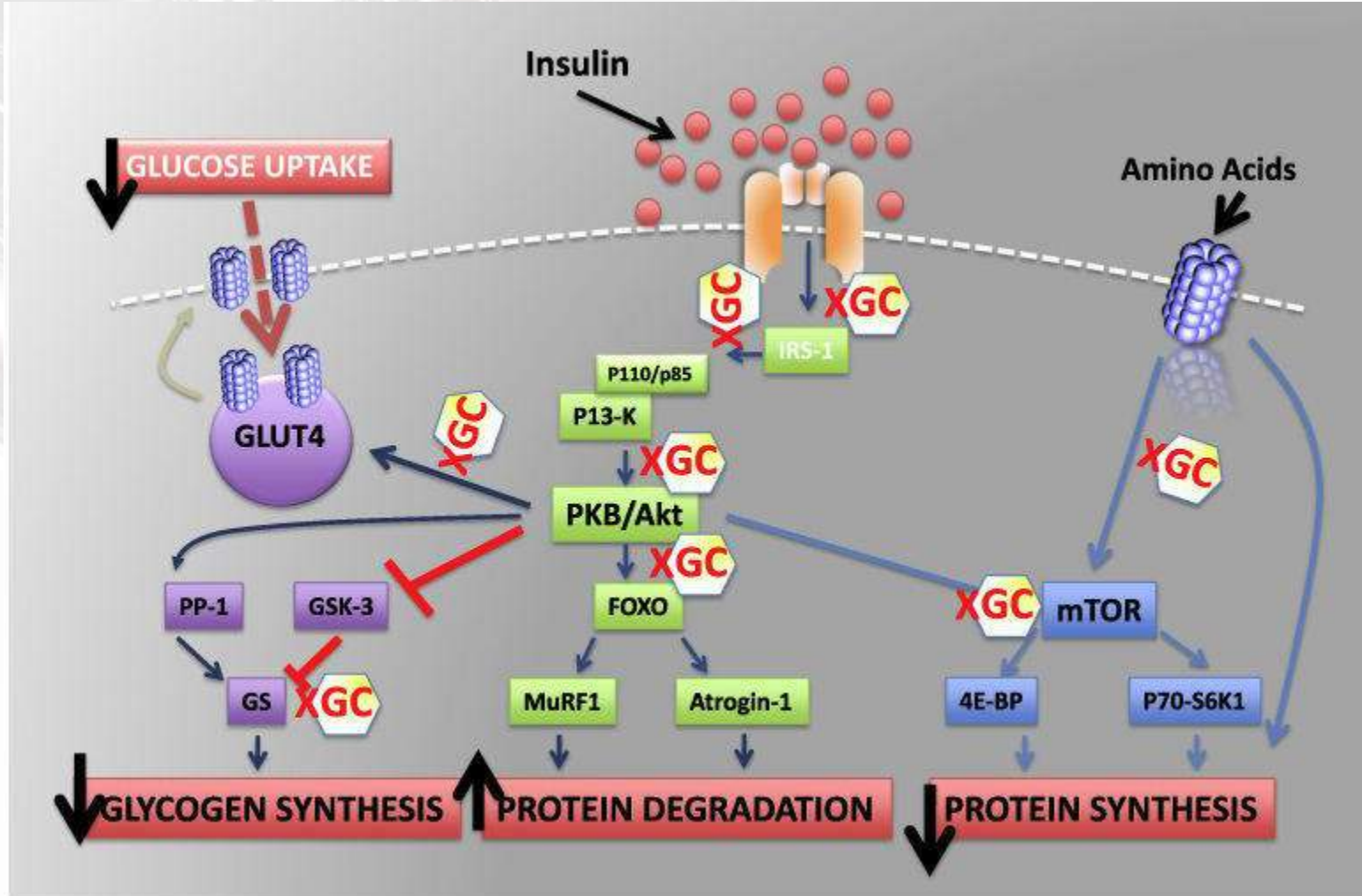
✎ Van Raalte DH et al, Eur J Endokrinol, 2010

Glukokortikoidlerin Adipoz doku ve Karaciğer üzerine etkileri



- Phosphoenylpyruvate carboxykinase (PEPCK) karaciğerde stimüle, adipoz dokuda inhibe edilir
- Kanda serbest yağ asidleri ↑
- → İnsülin rezistansı ve glukoneogenez ↑

Glukokortikoid etki mekanizması



- GC, IRS pr ekspresyonunu kas, yağ ve KC dokusunda azaltır →
- İnsüline bağlı aktive olan PI3K ve MAPK sinyal yollarını engellenir
- Endojen insülin duyarlılaştırıcı ADIPONECTIN üretimini engeller

Glukokortikoid tedavisi ve glukoz kontrolü

➔ Önerilen yaklaşım

- Yüksek doz glukokortikoid verilen tüm hastalara en az 48 saat boyunca glukoz takibi yapılmalı
- Gerektiğinde insülin başlanmalı
- Kesin tedavi protokolü henüz oluşturulmamış
- Hiperglisemisi önceden bilinen hastalarda insülin dozu ayarlaması erken dönemde yapılmalı
- Kortikosteroid dozu azaltılmaya başlandığında insülin de azaltılmalı

Steroide bağlı diabetes mellitus Tedavi

- Egzersiz ve diyet
- Metformin önerilmez: relatif/mutlak kontreindikasyonlar nedeni ile
 - Bulantı/kusma, hipoksi, karaciğer veya böbrek hastalığı
- **İnsülin**
- **Sekretagoglar:**
 - SU önerilmez
 - Hafif hiperglisemide **nateglinid** veya **repaglinid**
- **GLP-1 reseptör agonistleri (exenatide)**

Steroide bağlı diabetes mellitus Tedavi

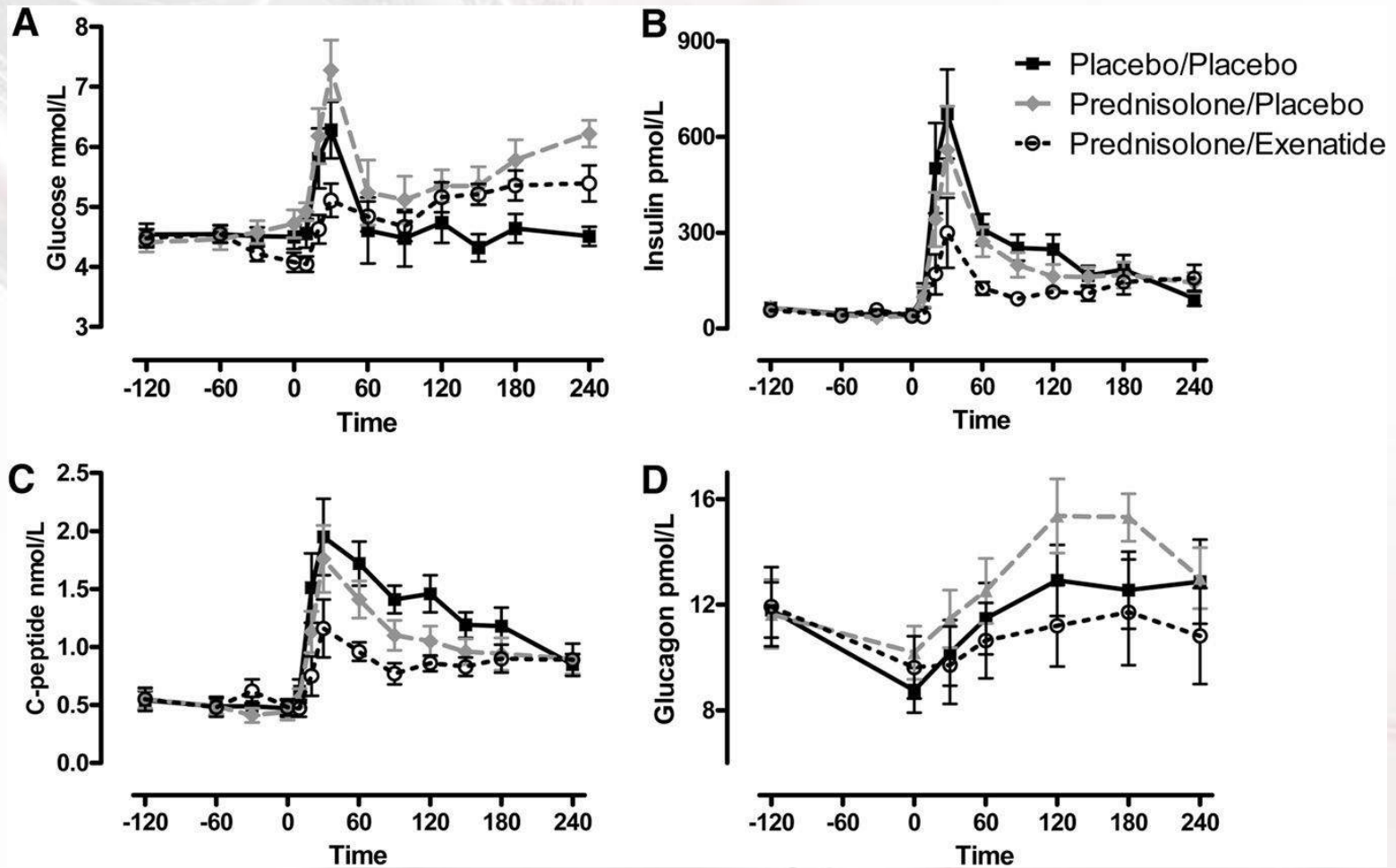
→ İnsülin

- Bazal-bolus insülin tedavisi:
 - bazal,
 - prandial ve
 - düzeltme faktörü insülin
- Bazal dozu kiloya göre hesaplanan dozdan düşük tutulmalı (noktürnal hipoglisemi riski)
- Glukokortikoid dozunu gün ortası veya akşam vermek + NPH insülin

Steroide bağlı diabetes mellitus Tedavi

- ➔ Önceden insülin kullanan hasta
- ➔ Yüksek doz steroid tedavisinin başlaması ile birlikte total günlük doz %20-40 arttırılır
- ➔ Düzeltme insülin dozu yükseltilir

Prednisolon ± exenatide infüzyonunun etkileri



“Mixed meal” sonrası Prednisolon ± exenatide infüzyonunun etkileri

<u>Molekül</u>	<u>Prednisolon</u>	<u>Prednisolon+exenatide</u>
Glukoz	↑↑	↓↓
İnsülin	--	↓↓
C-peptid	↓↓	↓↓
Glukagon	↑↑	↓↓

Olgu 1

Kan şekeri takibi

- 52 yaşında
- Kadın
- IGT öyküsü
- Steroide bağlı DM

Saat	8	10	13	15	19	21	24
Öğün	Kahvaltı		Öğlen yemeği		Akşam yemeği		
Glukoz (mg/dl)	120	165	174	248	259	300	298

Olgu 1

Kan şekeri takibi

Saat	8	10	13	15	19	21	24
Öğün	Kahvaltı		Öğlen yemeği		Akşam yemeği		
Önceki gün	120	165	174	248	259	300	298
Glukoz	135	170	172	171	190	250	210
Lispro Yemek öncesi	--		8 Ü		8 Ü		
Lispro Düzeltilme						4 Ü	
Glargine						14 Ü	
Total insülin dozu							34 Ü



Olgu 2

67 yaşında
erkek

- Tip 2 DM – 6 yıl
- OAD ile KŞ 2 ay öncesine kadar regüle
- 3 yıl önce renal hücreli ca saptanmış. KT'ye iyi cevap vermiş
- 2 ay önce akciğer metastazı saptanmış
- po Everolimus 1x10 mg almakta
- Everolimus tedavisi ile KŞ yükselmiş

Özgeçmiş

HT – 8 yıl
Dislipidemi – 8 yıl
Metastatik renal hücreli ca – 3 yıl

Olgu 2

Tedavi

Farmakolojik

- Repaglinid 3x1 mg
- Valsartan 1x160 mg
- Metoprolol 1x50 mg
- ASA 1x100 mg
- Rosuvastatin 1x10 mg

Farmakolojik olmayan

- Diyetisyenle görüşmemiş
- Kendi diyet uyguluyor?
- Egzersiz yapamıyor

Olgu 2

Fizik Muayene

- TA: 120/80 mmHg
- N: 80/dk
- VKİ: 31 kg/m²
- Sistem bulguları doğal

Laboratuvar Anormal sonuçlar

- Açlık glukoz: 210 mg/dl
- Tokluk glukoz: 220 mg/dl
- A1C: % 8.1
- LDL kolesterol: 102 mg/dl
- Trigliserid: 309 mg/dl
- BFT, KCFT, TİT: Normal

Olgu 2

Kan şekeri takibi

- 67 yaşında
- Erkek
- T2DM- repaglinid
- Renal hücreli ca
- KT sonrası hiperglisemi

Saat	8	10	13	15	19	21	24
Öğün	Kahvaltı		Öğlen yemeği		Akşam yemeği		
Glukoz (mg/dl)	195	208	186	234	220	199	210

Tedavi planınız nedir



- 67 yaşında
- Erkek
- T2DM- repaglinid
- Renal hücreli ca
- KT sonrası hiperglisemi

- Premix insülin lispro**
- Metformin 2x1000 mg**
- Gliklazid mr 1x90 mg**
- Bazal- bolus insülin tedavisi**
- DPP-4 inhibitörü**

DM ve Kanser

- ➔ T2DM VKİ'nden bağımsız olarak kanser riskini arttırır
- ➔ DM olmayanlara göre DM olan kanserli hastalarda mortalite riski artmıştır
- ➔ Kanser indükleyen mutasyonlar oksidatif fosforilasyondan aerobik glikolize dönüşe yol açar (Warburg etkisi)→ hücreler enerji ve besin sağlar
- ➔ Hiperinsülinemi ve hiperglisemi kanser hücrelerinin sürvi, proliferasyon ve migrasyonunu arttırmaktadır

DM ve Kanser

- **Sistemik anti-kanser tedaviler hiperinsülinemi ve hiperglisemiye yol açarak tedavi sonucunu olumsuz etkileyebilir**
- **Remisyonundaki kanser hastalarında daha fazla metabolik sendrom gözlenmektedir**

✎ *Zanders MMJ et al, Diabetologia, 2015*

✎ *Renahan AG et al, Diabetologia, 2012*

✎ *Brunello A et al, Am J Clin Oncol 2011*

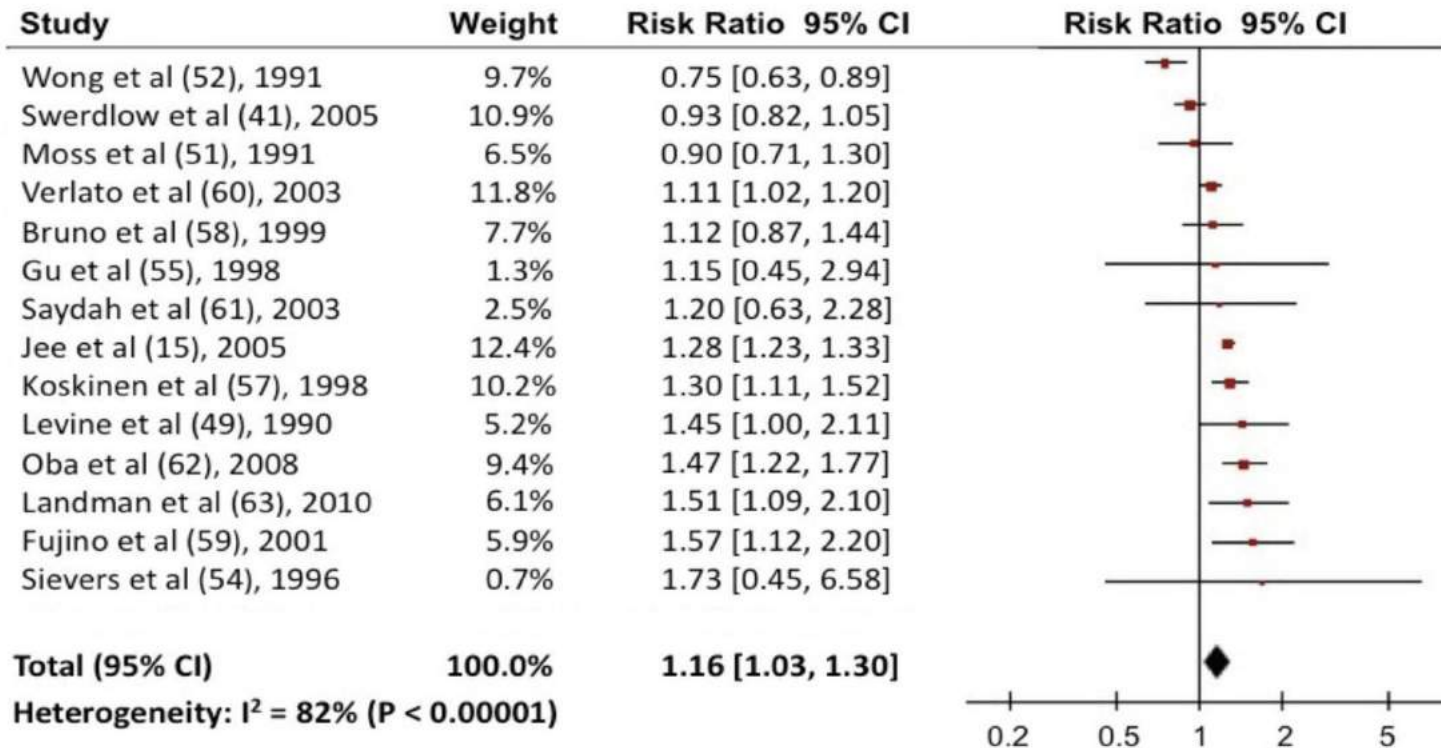
✎ *Boyle P et al, Br J Cancer, 2012*

TABLE 8. Ten Leading Causes of Death by Age and Sex, United States, 2011

	ALL AGES		AGES 1 TO 19		AGES 20 TO 39		AGES 40 TO 59		AGES 60 TO 79		AGES ≥80	
	MALE All Causes 1,254,978	FEMALE All Causes 1,260,480	MALE All Causes 13,202	FEMALE All Causes 7,039	MALE All Causes 61,744	FEMALE All Causes 28,555	MALE All Causes 226,700	FEMALE All Causes 143,234	MALE All Causes 484,159	FEMALE All Causes 382,212	MALE All Causes 455,747	FEMALE All Causes 688,747
1	Heart diseases 308,398	Heart diseases 288,179	Accidents (unintentional injuries) 4,916	Accidents (unintentional injuries) 2,394	Accidents (unintentional injuries) 22,459	Accidents (unintentional injuries) 8,122	Cancer 54,172	Cancer 50,445	Cancer 158,118	Cancer 129,632	Heart diseases 132,189	Heart diseases 191,463
2	Cancer 302,231	Cancer 274,460	Assault (homicide) 1,862	Cancer 797	Intentional self-harm (suicide) 9,708	Cancer 4,407	Heart diseases 52,247	Heart diseases 21,470	Heart diseases 118,232	Heart diseases 72,365	Cancer 84,860	Cancer 89,145
3	Accidents (unintentional injuries) 79,257	Cerebrovascular disease 76,597	Intentional self-harm (suicide) 1,633	Assault (homicide) 513	Assault (homicide) 7,051	Heart diseases 2,446	Accidents (unintentional injuries) 25,372	Accidents (unintentional injuries) 12,132	Chronic lower respiratory diseases 32,493	Chronic lower respiratory diseases 31,990	Chronic lower respiratory diseases 29,122	Alzheimer disease 51,567
4	Chronic lower respiratory diseases 67,521	Chronic lower respiratory diseases 75,422	Cancer 1,055	Congenital anomalies 464	Heart diseases 5,143	Intentional self-harm (suicide) 2,409	Intentional self-harm (suicide) 12,287	Chronic lower respiratory diseases 5,428	Cerebrovascular disease 19,925	Cerebrovascular disease 19,350	Cerebrovascular disease 25,029	Cerebrovascular disease 51,528
5	Cerebrovascular disease 52,335	Alzheimer disease 59,297	Congenital anomalies 594	Intentional self-harm (suicide) 456	Cancer 3,984	Assault (homicide) 1,359	Chronic liver disease & cirrhosis 11,123	Chronic liver disease & cirrhosis 5,298	Diabetes mellitus 18,200	Diabetes mellitus 14,392	Alzheimer disease 20,171	Chronic lower respiratory diseases 37,645
6	Diabetes mellitus 38,324	Accidents (unintentional injuries) 47,181	Heart diseases 403	Heart diseases 283	HIV disease 879	Pregnancy, childbirth & puerperium 684	Diabetes mellitus 7,795	Cerebrovascular disease 4,994	Accidents (unintentional injuries) 14,138	Accidents (unintentional injuries) 8,345	Influenza & pneumonia 14,189	Influenza & pneumonia 19,413
7	Intentional self-harm (suicide) 31,003	Diabetes mellitus 35,507	Chronic lower respiratory diseases 172	Influenza & pneumonia 138	Diabetes mellitus 842	Diabetes mellitus 593	Cerebrovascular disease 6,557	Diabetes mellitus 4,867	Nephritis, nephrotic syndrome & nephrosis 8,596	Nephritis, nephrotic syndrome & nephrosis 7,589	Accidents (unintentional injuries) 11,706	Accidents (unintentional injuries) 15,671
8	Alzheimer disease 25,677	Influenza & pneumonia 28,425	Influenza & pneumonia 158	Chronic lower respiratory diseases	Chronic liver disease & cirrhosis 821	Cerebrovascular disease 581	Chronic lower respiratory diseases	Intentional self-harm (suicide) 3,981	Chronic liver disease & cirrhosis	Alzheimer disease 7,530	Diabetes mellitus 11,443	Diabetes mellitus 15,616

Diyabet ve Kanser mortalitesi

Overall



Kanser mortalitesi insidansı %3.

RR, 1.16; erkekte RR: 1.10; kadında RR: 1.24

Diyabet ve kanser arasındaki ilişkide olası biyolojik mekanizmalar nelerdir?

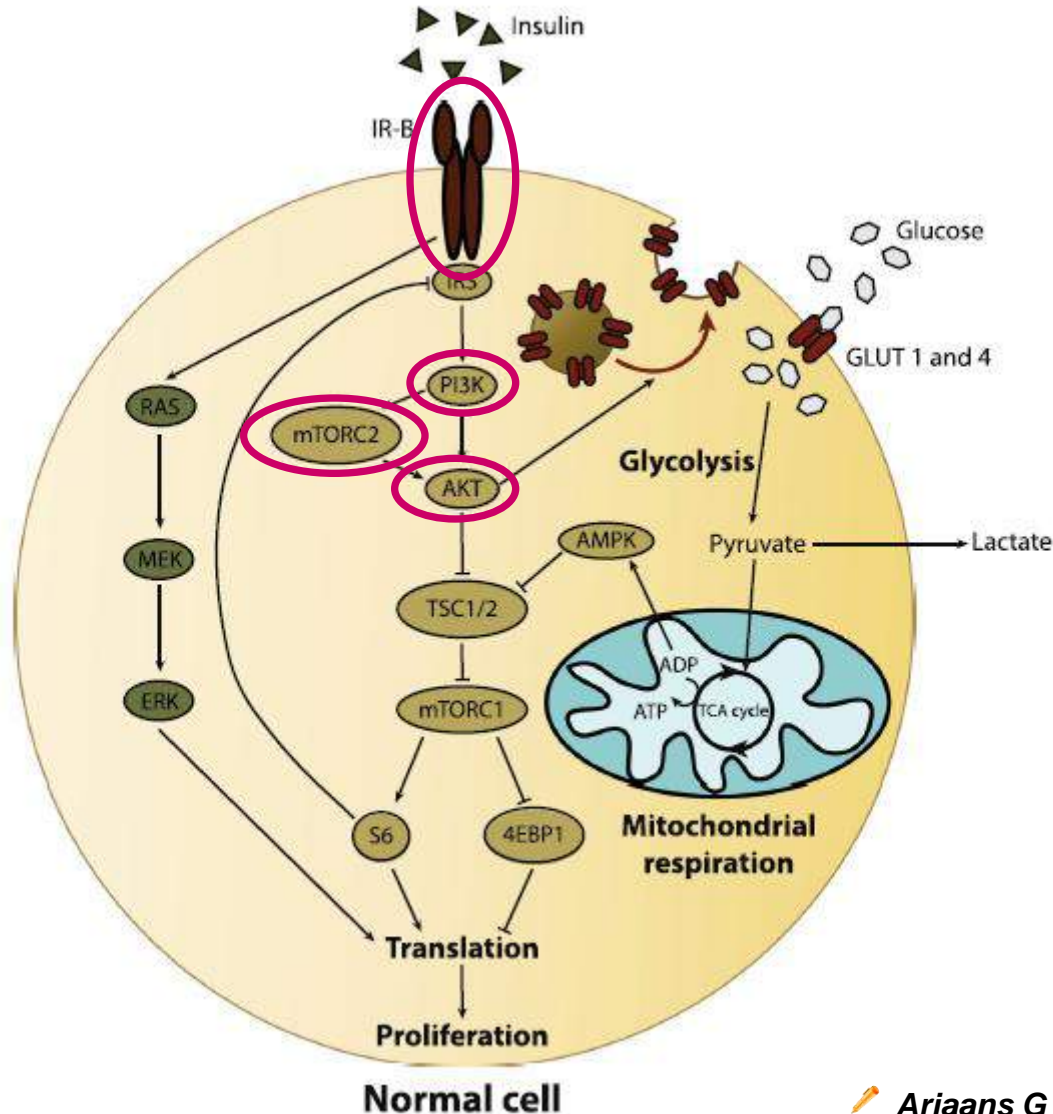
Genel mekanizmalar

- İnsülin direnci-hiperinsülinemi
- Hiperglisemi
- Obezite
- İR ekspresyonunun artması
- Fetal insülin reseptörlerinin varlığı
- IGFBP azalması, IGF-1 yüksekliği
- SHBG azalması, sex hormonlarının artışı

Organ spesifik mekanizmalar

- KC ve pankreas: Aşırı insülin maruziyeti
- KC: steatoz, siroz, viral hepatit: inflamasyon, hepatosit hasarı
- Böbrek: Hipertansiyon ve sık böbrek hastalığı
- Mesane: idrar yolu enfeksiyonu
- Kadın üreme sistemi: SHBG ve seks hormon anormallikleri, gecikmiş menarş, doğum yapmamış, fertilité sorunları, menstrual siklus bozuklukları
- Kolorektal kanser: barsak hareketlerinin azalması, fekal safra asiti konsantrasyonunun yüksekliği
- Lenfoma: nötrofil fonksiyon bozukluğu, selüler ve humoral immünite bozukluğu

Kanser hücresi büyümesinde insülin sinyal yolağı aktivasyonunun rolü vardır



Kanser hastasında DM kontrolü neden zorlaşır?

- **Antidiyabetik kullanımının azalması**
 - Doktorun ilacı kesmesi
 - Hipoglisemi nedeni ile
 - İlacın tolere edilememesi
- **Steroid kullanılması**
- **Kemoterapi (kompleks tedavi şeması)**
- **Tümörün kendisi (karaciğer, pankreas kanseri)**

Kanserde Antidiyabetik kullanımı

Prostat, meme kanseri



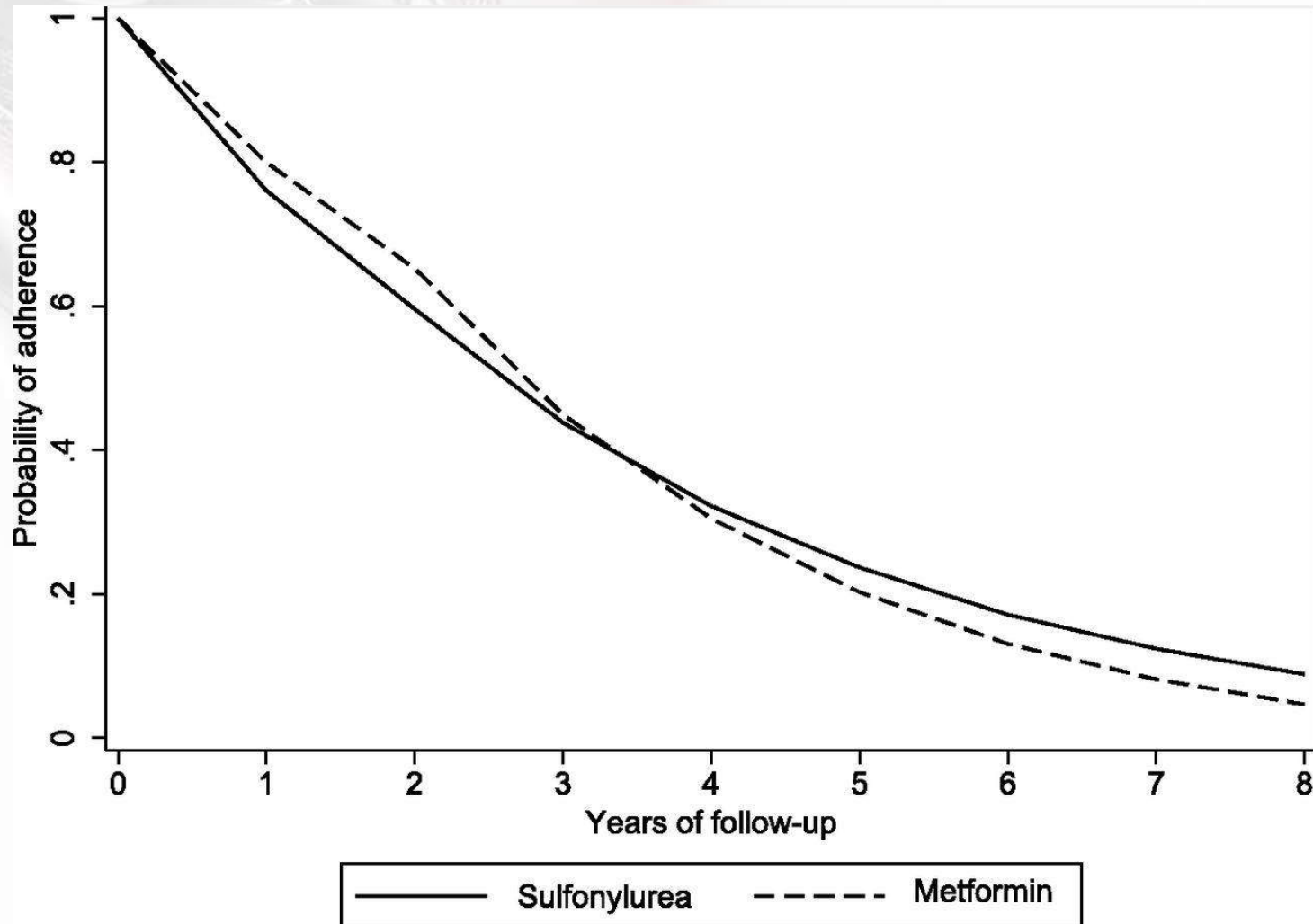
Değişmemiş

*Ösefagus, mide, pankreas,
karaciğer, akciğer kanseri
*İleri kanser evresi



Belirgin azalmış

Antidiyabetik tedaviye uyum



Kanser tedavisine bağlı insülin rezistansı

➔ Glukokortikoidler

- Hematolojik malignite ve prostat kanserinde direk anti-tümör etkili
- GC → kanser hastalarında %30 insülin rezistansı
- Hücre-seri çalışmalarında GCe bağlı IR anti-tümör etkiyi azaltmakta

Kanser tedavisine bağlı insülin rezistansı

- Hiperglisemi bazı ajanların hücre öldürücü etkisini azaltmakta
- KT sonrası kilo alımı sık → IR
- Çoğu KT GC ile birlikte verilmekte → IR
- 5-FU → %23 hiperglisemi

Kanser tedavisinde insülin sinyal yolağı da hedeflenmiştir

- İnsülin reseptör ve IGF1R inhibisyonu → ins direnci → hiperglisemi
- PI3K/AKT inhibisyonu → insülin sekresyonu ↓ → %37 hiperglisemi
- mTOR inhibisyonu: mTORC2'ye etki → ins direnci → hiperglisemi

İnsülin rezistansına yol açan kanser tedavileri ve tedavi sonuçları

	Plasma glucose	Plasma insulin	Working mechanism of cancer treatment	Possible mechanism of insulin resistance development	Effect of insulin resistance on cancer therapy
<i>Glucocorticoids</i>					
Dexamethasone [7,32-35,95]	↑	Not measured	Anti-inflammatory, immunosuppressant	Down-regulation of IRS protein Down-regulation of GLUT1 Reduced pancreatic β -cell mass	Reduced efficacy
Prednisone [7,32,96]	↑	(↓)	Anti-inflammatory, immunosuppressant	Down-regulation of IRS protein	
<i>Chemotherapy</i>					
5-Fluorouracil [38]	↑	Not measured	Pyrimidine analogue		
Doxorubicin [10]	No studies	No studies	DNA intercalating agent		Reduced efficacy in combination with hyperglycaemia
Platinum-based [10,97]	↑	Not measured	DNA cross-linking agent		Reduced efficacy in combination with hyperglycaemia
Paclitaxel [10]	No studies	No studies	Mitotic inhibitor		Reduced efficacy in combination with hyperglycaemia
Androgen deprivation [98]	↑	↑	Reduction of androgen hormones	Interrelation between testosterone and insulin	No specific studies
<i>IR and IGF1R inhibition</i>					
MK-0646 [99]	↑	Not measured	IGF1R inhibiting antibody		
BMS-536924 [47]	-	↑	ATP-competitive IGF1R/IR inhibitor	Higher accumulation in tumour than in muscle tissue	
<i>PI3K/AKT inhibition</i>					
NVP-BEZ235 [48-51]	↑	Not measured	Dual PI3K-mTOR inhibitor	Decreased levels of IRS Decreased secretion of insulin	
NVP-BKM120 [48,49,51]	↑↑	Not measured	Specific PI3K inhibitor	Decreased levels of IRS Decreased secretion of insulin	
PI-103 [48-50]	↑	Not measured	PI3K/AKT/mTOR inhibitor	Decreased levels of IRS Decreased secretion of insulin	
IC87114 [48-50]	-	-	p110 δ -selective inhibitor		
<i>mTOR inhibition</i>					
Everolimus [8,54,55,100]	↑	↓	mTORC1 inhibitor	Altered activation of AKT and IRS Differential inhibition of mTORC1 and mTORC2 Reduced pancreatic β -cell mass	No specific studies

İnsülin sinyal yolağı inhibitörlerinin hiperglisemi dereceleri

Phase I, II and III studies using inhibitors of the insulin signalling pathway reporting hyperglycaemia as an adverse event, Grade 1/2: mild to moderate hyperglycaemia, grade 3/4: severe to life threatening hyperglycaemia.

Study ^a	Phase	Dose	Patients treated	Incidence of hyperglycaemia (%)			
				Grade 1/2 (%)	Grade 3/4 (%)	All grades (%)	
<i>IR and IGF1R inhibition</i>							
AVE1642	Moreau	I	3–18 mg/kg (triweekly)	26	0	4	4
Cixutumumab	Rajan	II	20 mg/kg (triweekly)	49	43	10	53
Dalotuzumab	Atzori	I	20 mg/kg (weekly)	80	18	1	19
Dalotuzumab	Reidy-Lagunes	II	10 mg/kg (weekly)	25	96	0	96
Figitumumab	Haluska	I	20 mg/kg (triweekly)	15	80	20	100
Figitumumab	Juergens	I/II	30 mg/kg (every 4 weeks)	31	32.3	9.7	42
Figitumumab	Olmos	I	20 mg/kg (once)	29	17	0	17
Figitumumab	Schmitz	II	20 mg/kg (triweekly)	17	?	41%	?
Figitumumab	Chi	II	20 mg/kg (triweekly)	16	0	6	6
Figitumumab	Haluska	I	3–20 mg/kg (triweekly)	24	37.5	0	37.5
Ganitumab	Strosberg	II	18 mg/kg (triweekly)	60	30	15	45
Ganitumab	Tap	II	12 mg/kg (biweekly)	38	8	5	13
Ganitumab	Murakami	I	6–20 mg/kg (biweekly)	?	?	?	?
Ganitumab	Tolcher	I	1–20 mg/kg (triweekly)	50	?	?	10
IMC-A12	Reidy	II	10 mg/kg (biweekly)	23	0	4	4
R1507	Kurzrock	I	1–9 mg/kg (weekly)	35	?	?	2
R1507	Pappo	II	9 or 27 mg/kg (weekly)	115	17	3	20
<i>PI3K/Akt inhibition</i>							
BGT226	Markman	I	2.5–125 mg (intermittent)	57	0	0	0
BKM120	Bendell	I	12.5–150 mg (daily)	35	28	9	37
BKM120	Ando	I	25–100 mg (daily)	15	7	7	14
MK-2206	Yap	I	30–90 mg (intermittent)	33	27	3	30
PX-866	Hong	I	0.5–16 mg (intermittent)	84	0	0	0
Perifosine	Cho	II	100 mg (daily)	24	17	0	17
				50	2	4	6
XL147	Shapiro	I	30 or 100 mg (daily)	69	7	0	7
<i>mTOR inhibition</i>							
CCI-779	Atkins	II	25–250 mg (weekly)	110	?	?	20
Everolimus	Mita	I	3–28 mg/day (intermittent)	32	22	6	28
Everolimus	Avile	II	30 mg weekly	16	0	6	6
Everolimus	Wolpin	II	10 mg daily	33	49	18	67
Everolimus	Yoon	II	10 mg daily	54	67	20	87
Everolimus	Slomovitz	II	10 mg daily	35	14	9	23
Everolimus	Tarhini	II	10 mg daily	40	10	5	15
Everolimus	Amato	II	10 mg daily	39	51	8	59
Everolimus	Doi	II	10 mg daily	53	?	4	?
Everolimus	Yao	II	5/10 mg daily	64	61	9	70
Everolimus	Yao	II	10 mg daily	160	13	4	17
Everolimus	Baselga ^b	II	10 mg daily	137	8	5	13
Everolimus	Ellard	II	10 mg daily	33	52	0	52
Everolimus	Yao	III	10 mg daily	207	13	4	17
Everolimus	Pavel	III	10 mg daily	216	7	5	12
Everolimus	Baselga ^c	III	10 mg daily	485	8	5	13
Everolimus	Motzer	III	10 mg daily	269	38	12	50
Everolimus	Grunwald	IV	10 mg daily	1367	?	6	?
Ridaforolisumab	Meulenbeld	II	30 mg daily	11	0	18	18
Temsirolimus	Hudes	III	25 mg weekly	208	7	5	12

Kanser tedavisine bağlı insülin rezistansında tedavi

- İnsülin rezistansı kanser tedavisi etkinliğini azalttığı ve hiperglisemik morbiditeyi arttırdığından tedavi edilmeli
- İnsülin ↑ → Hücre büyümesini stimüle eder
- Egzersiz ve diyabetik diyet → glukoz ↓, insülin ↓
- Sulfonilüre, glinid ve insülin tedavide tercih edilmemeli

Kanser tedavisine bağlı insülin rezistansında tedavi

➤ METFORMİN tercih edilmeli

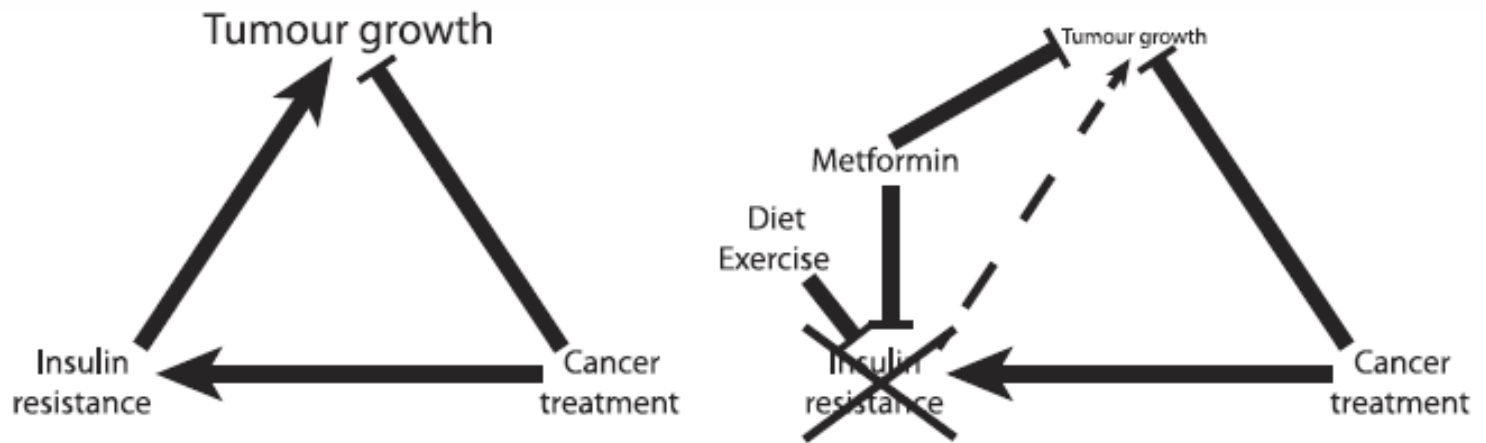
- İnrinsik anti-kanser özellikleri +
- Mitokondrial respirasyon inhibisyonu
- AMPK (AMP-activated protein kinase) aktivasyonu
- Hepatik glukoneogenez ↓
- İns rezistansı ↓
- *in vivo* tümör glukoz alımı ↓
- Diyabetik meme ca hastalarında metformin kullanımı → daha fazla patolojik tam cevap oranı
- Larinx, kolorektal, endometrial,HCC ve prostat kanserinde sürvide olumlu değişiklikler

✎ Ariaans G et al, Cancer Treat Rev, 2015

✎ Jiralerspong S et al, J Clin Oncol, 2009

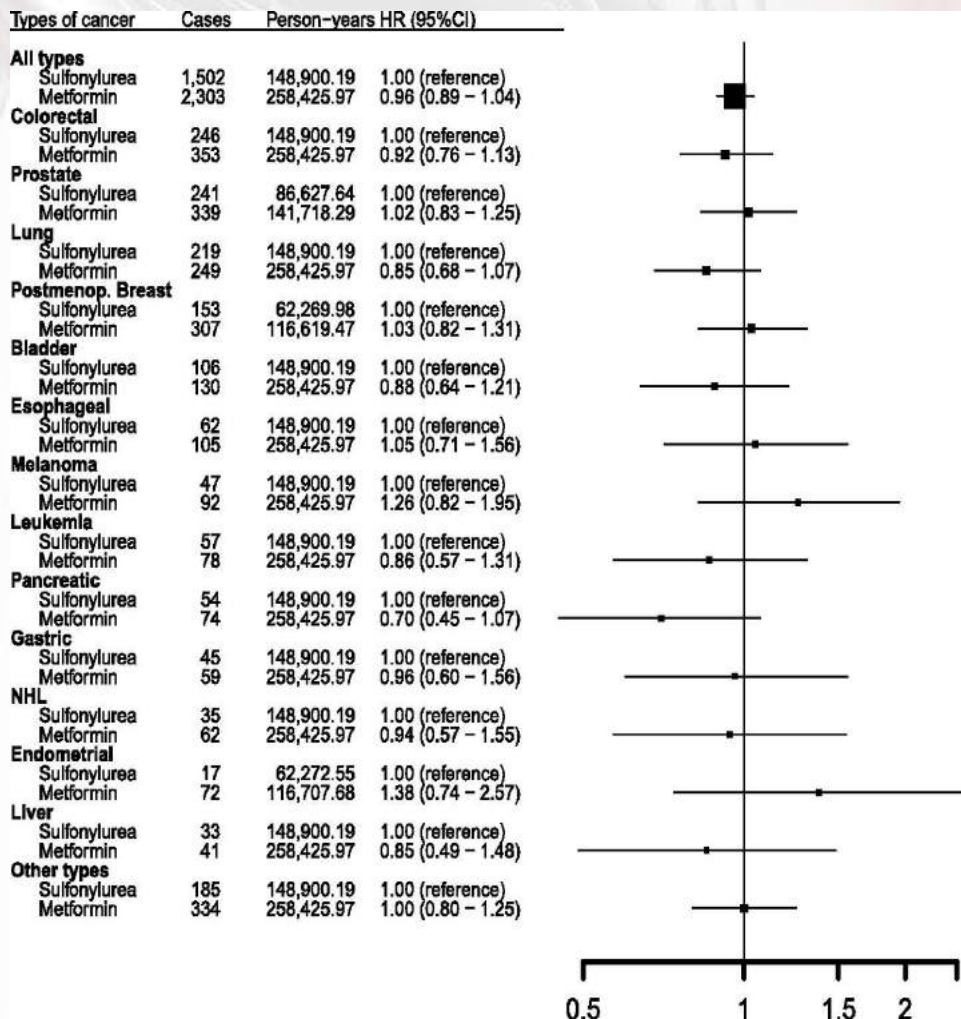
✎ Emami-Riedmaier A et al, Journal of Internal Medicine,2015

Kanser tedavisi - insülin rezistansı - tümör büyümesi ilişkisi



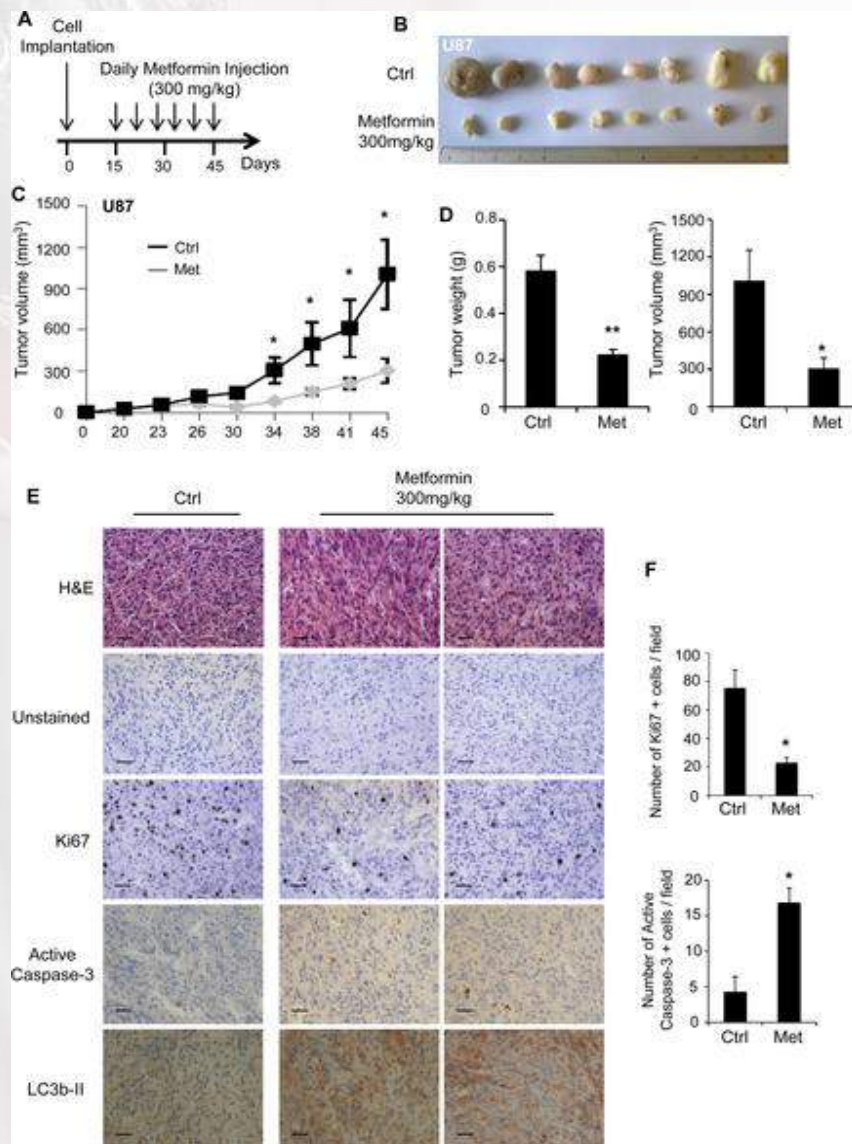
Metformin veya sülfonilüre kullanımı kanser riskini değiştirmemekte

- 51,484 metformin users
- 18,264 SU users
- Median follow-up: 5.1 years
- Maximum follow-up: 24 years



- 3,805 first incident cancers identified**
- 599 colorectal (353 metformin, 246 SU)
 - 580 prostate (339 metformin, 241 SU)
 - 468 lung (249 metformin, 219 SU)
 - 460 post-menopausal breast (307 metformin, 153 SU)

Metformin insan glioblastoma hücrelerinin büyümesini inhibe etmektedir



Olgu 2

Kan şekeri takibi

- 67 yaşında
- Erkek
- T2DM- Repaglinid
- Renal hücreli ca
- KT sonrası hiperglisemi

Saat	8	10	13	15	19	21	24
Öğün	Kahvaltı		Öğlen yemeği		Akşam yemeği		
Glukoz (mg/dl)	195	208	186	234	220	199	210

Olgu 2

Tedavi

Farmakolojik

- ~~Repaglinid 3x1 mg~~
- **Metformin 2x1000 mg**
- Valsartan 1x160 mg
- Metoprolol 1x50 mg
- ASA 1x100 mg
- Rosuvastatin 1x10 mg

Farmakolojik olmayan

- Diyetisyen → Medikal nutrisyon tedavisi eğitimi
- Diyabet eğitim hemşiresi ile görüştürüldü
- Egzersiz yapamıyor

Olgu 2

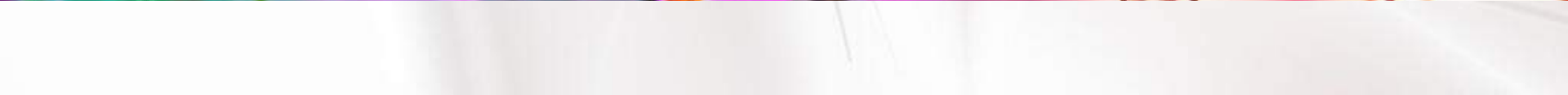
6 hafta sonra kan şekeri takibi

- 67 yaşında
- Erkek
- T2DM- Metformin
- Renal hücreli ca
- KT sonrası hiperglisemi

Saat	8	10	13	15	19	21	24
Öğün	Kahvaltı		Öğlen yemeği		Akşam yemeği		
Glukoz (mg/dl)	135	180	167	189	140	135	120



Manchenko Christina
"Syaqba"



Olgu 3

71 yaşında
kadın

- Tip 2 DM – 22 yıl
- 10 yıl önce bifazik insülin tedavisine geçilmiş
- Kan şekeri ölçümü yapmıyor
- 1 yıl önce A1C: % 8.9
- 3 gündür ateş, bulantı, iştahsızlık ve dizürisi var
- Ağız kuruluğu, polidipsi, pollaküri artmış
- 3 ay önce İYE için tedavi görmüş

Özgeçmiş

HT – 25 yıl
Hipotiroidi- 5 yıl
Osteopeni
Mikroalbuminüri

Olgu 3

Tedavi

Farmakolojik

- Metformin 2x1000 mg
- Premix insülin aspart
S:30 A: 24 Ü
- Levotiroksin 1x100 mcg
- İrbesartan 1x300 mg
- ASA 1x100 mg
- Atorvastatin 1x20 mg
- Kalsiyum+D3 1x1

Farmakolojik olmayan

- Diyetisyenle görüşmüş, diyetine uymuyor
- Günde 15 dakika yürüyor
- 3 gündür oral alımı azalmış, bulantı nedeni ile

Olgu 3

Fizik Muayene

- Vücut ısısı: 38.8°C
- TA: 100/60 mmHg
- N: 104/dk
- VKİ: 38 kg/m²
- Bilateral kostovertebral açığı hassasiyeti +
- Diğer sistem bulguları doğal

Olgu 3 Laboratuvar

Parametre	Sonuç
Açlık plazma glukozu	290 mg/dl
HbA1c	% 8.5
Lipid profili	LDL-kol: 110 mg/dl, HDL-kol: 35 mg/dl TG: 355 mg/dl
KCFT, BFT	Kreatinin: 1.5 BUN: 55 ALT 102 IU/L (5-35 IU/L),GGT 94 IU/L (11-51 IU/L)
TFT	Normal
TİT	80 BK 10 KK nitrit+ glc: 1000 keton: 30 mg/dl
Arteriyel KG	pH: 7.38 HcO3: 24
İdrar Kültürü	Proteus mirabilis Colony count $\geq 10^5$ cfu/ml x 2
Kan Kültürü	Gr (-) sinyal
Abdominal USG	Yağlı karaciğer, grade 2
EKG	NSR, sol ventrikül hipertrofisi

Olgu 3

Değerlendirme

- Hasta **ürosepsis** olarak değerlendirilerek Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) takibe alındı
- Piperacillin-tazobactam 3x4.5 gr iv tedavi başlandı
- İştahsızlık, bulantı nedeni ile oral alımı belirgin azaldı

Olgu 3

Kan şekeri takibi

- 71 yaşında
- Kadın
- T2DM - 22 yıl
- Bifazik insülin + metformin
- İYE- oral alım ↓

Saat	8	10	13	15	19	21	24
Öğün	Kahvaltı		Öğlen yemeği		Akşam yemeği		
Glukoz (mg/dl)	320	430					

Tedavi planınız nedir



- 71 yaşında
- Kadın
- T2DM - 22 yıl
- Bifazik insülin + metformin
- İYE-oral alım ↓
- YBÜ'nde takip

- Bazal+Exenatide 2x5 mcg**
- Gliklazid mr 1x120 mg**
- Bazal- bolus insülin tedavisi**
- iv insülin tedavisi**
- Aldığı insülin dozlarının arttırılması**

Hiperглиsemi, artmış enfeksiyon riski ve mortalite

Gözlemsel çalışma	Popülasyon	Glukoz cutoff (mg/dl)	Risks
Pomposelli et al 1998	Post-op	spot >220 post-op 1.gün	↑2.7x nozokomial enfeksiyon
Latham et al 2001	Kardiyotorasik op post-op	İlk 48 saatte hiperглиsemi	↑2x cerrahi yara enfeksiyonu
Capes et al 2001	İskemik inme DM öyküsü yok	Başvuru glukozu >110	↑3x hastane veya 30- gün mortalitesi, kötü fonksiyonel sonuçlar
Umpierrez GE et al 2002	Yeni tanı DM vs bilinen DM vs normal	AKŞ>126 veya random>200	↑mortality 16% vs 3% vs 1.7%

Diabetes Mellitusun İmmün sistem üzerindeki etkileri

<i>İmmün Fonksiyon</i>	<i>Diabetes Mellitus</i>
Lökosit cevabı	PMNL, monosit ve lenfositlerde adherans, kemotaksis, intrasellüler öldürme fonksiyonu azalmış
Hücre sel immünite	Azalmış, Phytohemagglutinin ve Staf aureusa cevapta azalma
Gecikmiş hipersensitivite cevapları	Anormal
Humoral immünite	Sorun yok
Immunoglobulin düzeyleri	Sorun yok

T2DM'da İYE riski

- ➔ **İnsidans:**
 - T2DM: **46.9/1000** kişi-yıl
 - DM olmayan: **29.9**
- ➔ **İYE spektrumu:**
 - Asemptomatik bakteriüri
 - Alt İYE (Sistit)
 - Pyelonefrit
 - Ürosepsis
- ➔ **Asemptomatik bakteriüri kadında daha sık**



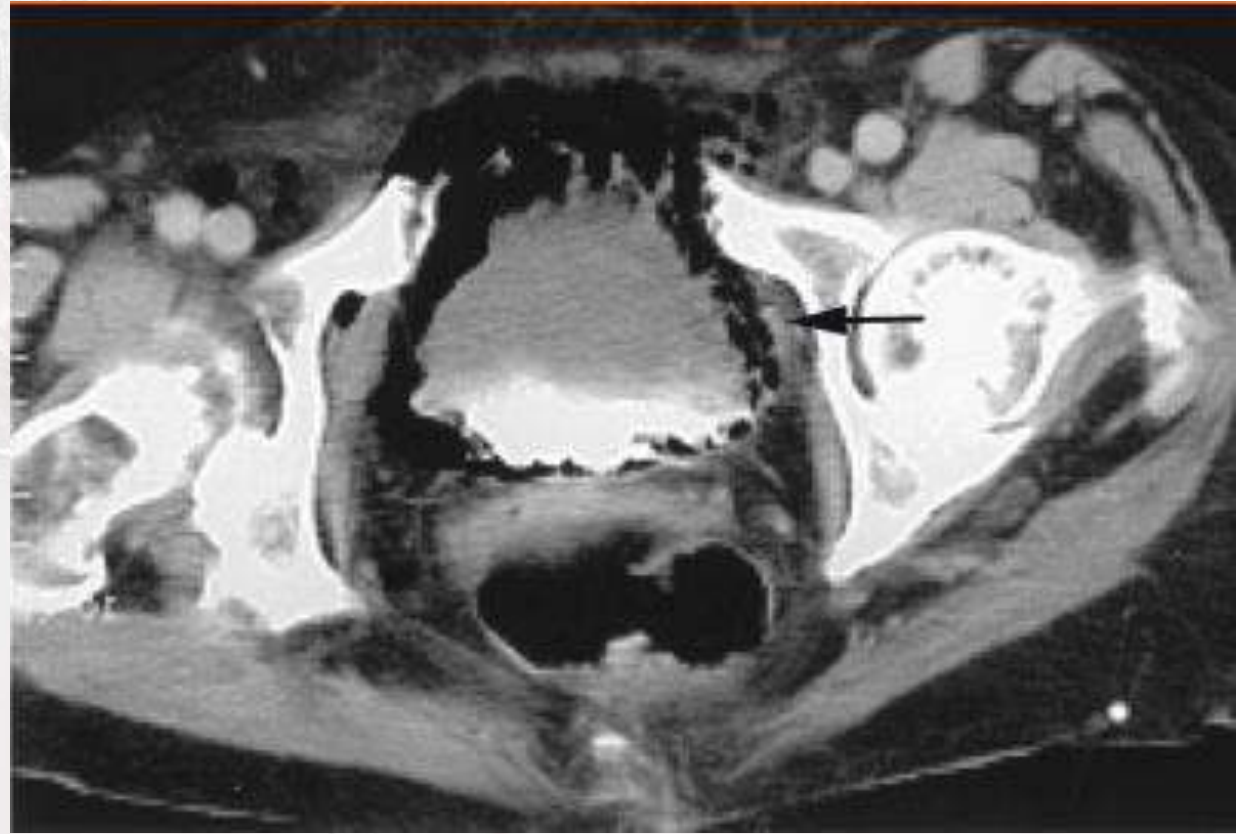
DM ve İYE

Patogenez

- İdrarda yüksek glukoz → patojenik bakteri üremesi
- DM'de üriner IL-6 ve 8 daha düşük
- Otonomik nöropati → üriner retansiyon
 - Mesane disfonksiyonu kadınların %26-85'inde var
- DM'de daha fazla gözlenen komplikasyonlar
 - Amfizematöz pyelonefrit ve sistit
 - Renal ve perinefrik abseler
 - Ürosepsis, bakteriyemi
 - >65 y DM'ta İYE'na bağlı mortalite 5 kat fazla

Amfizematöz pyelonefrit ve sistit

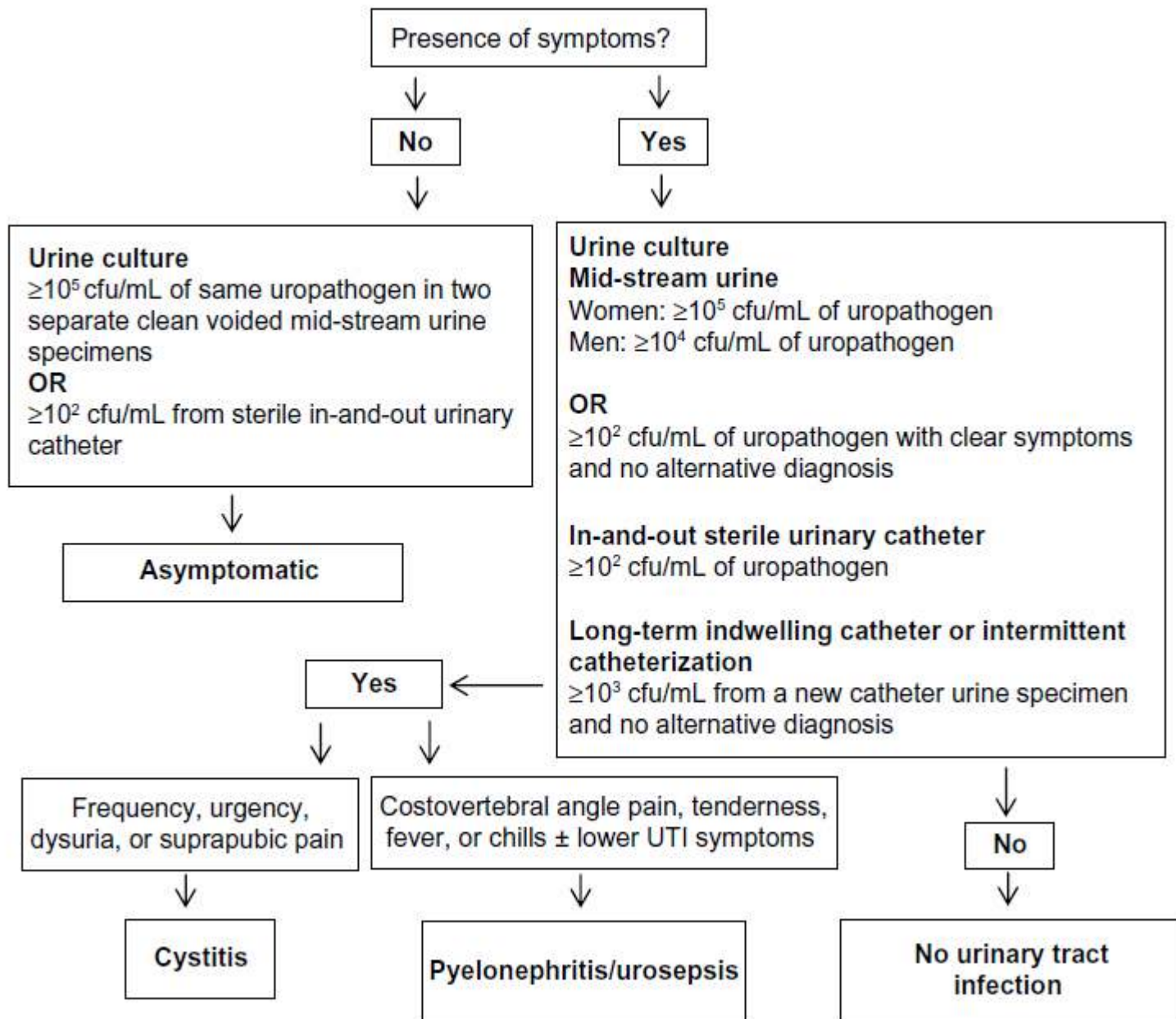
- **>%90'ı diyabetik hastalarda gözlenir**
- **Mortalite oranı: %18.8**



DM ve İYE Patojenler

- ➔ **E coli, Klebsiella, Proteus, Enterobakter, Enterokok spp**
- ➔ **DM'ta dirençli patojenler daha fazla gözlenmekte**
 - **Multiple antibiyotik tedavisi**
 - **Hastane veya kateter kaynaklı İYE**
- ➔ **Fungal İYE daha fazla gözlenmekte**

T2DM'de İYE Tanısı



T2DM'de İYE Tedavisi

Type of urinary tract infection (UTI)	Sex	Antibiotic treatment ^a	Route	Dosage	Duration of treatment
Asymptomatic bacteriuria	Men and women	None			
Acute cystitis	Women	Nitrofurantoin	PO	100 mg × 2–3/d	5 days
		Fosfomicin	PO	3 g	Single dose
		TMP-SMX	PO	960 mg × 2/d	3 days ^b
Complicated lower UTI (including catheter-associated UTI)	Men and women	Ciprofloxacin	PO	250–500 mg × 2/d	7–14 days ^c
		Ofloxacin	PO	200 mg × 2/d	7–14 days ^c
		TMP-SMX	PO	960 mg × 2/d ^b	7–14 days ^c
		Cefuroxime	PO	500 mg × 2/d	7–14 days ^c
Uncomplicated pyelonephritis	Women	Ciprofloxacin	IV ^e	400 mg × 2/d	7 days
		Ciprofloxacin	PO ^d	500 mg × 2/d	7 days
		Ofloxacin	IV ^e	400 mg × 2/d	7 days
		Ofloxacin	PO ^d	400 mg × 2/d	7 days
		Gentamicin	IV ^e	5 mg/kg × 1/d	7 days
		Cefuroxime	IV ^e	750 mg × 3/d	10–14 days
		Cefuroxime	PO ^d	500 mg × 2/d	10–14 days
Complicated pyelonephritis/urosepsis	Men and women	Ciprofloxacin	IV ^e	400 mg × 2/d	10–14 days ^c
		Ofloxacin	IV ^e	400 mg × 2/d	10–14 days ^c
		Gentamicin	IV ^e	5 mg/kg × 1/d	10–14 days ^c
		Amikacin	IV ^e	15 mg/kg × 1/d	10–14 days ^c
		Piperacillin-tazobactam	IV ^e	4.5 g × 3/d	10–14 days ^c
		Ertapenem	IV ^e	1 g × 1/d	10–14 days ^c

Hospitalize Hastalarda Hiperglisemi

- **Glisemik kontrolde insülin tercih edilir**
- **Sliding scale insülin yöntemi önerilmez**
- **Yoğun Bakım Ünitesinde iv insülin tercih edilir**
- **Normal servis takibinde;**
 - Oral alımı iyi olan hasta → bazal-bolus rejim
 - Oral alımı olmayan veya kötü olan hastada → bazal ve düzeltme doz insülin

Olgu 3

Kan şekeri takibi

Metformin kesildi

Saat	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Öğün	Başvuru							Akşam yemeği			
Glukoz	430	230	145	130	121	99	112	107	191	222	153
İnsülin infüzyonu	8ü	4ü	3ü	2ü	2ü	1ü	2ü	1ü	3ü	4ü	3ü

Saat	21	22	23	00	1	2	3	4	5	6	7
Öğün											
Glukoz	111	X	108	97	X	108	119	101	95	110	120
İnsülin infüzyonu	2ü	2ü	1ü	1ü	1ü	1ü	2ü	1ü	1ü	1ü	2ü

Kritik Hospitalize Hastalarda Kan şekeri hedefleriniz nedir



- 71 yaşında
- Kadın
- T2DM - 22 yıl
- Premix insülin + metformin
- İYE-oral alım ↓
- YBÜ'nde takip

- 80-110 mg/dl**
- 110-140 mg/dl**
- 140-180 mg/dl**
- 180-220 mg/dl**

Ayaktan Tedavide Yeni Glisemik Hedefler

A1C

<7.0%*

**Preprandial kapiller
plazma glukozu**

80–130 mg/dL*
(3.9–7.2 mmol/L)

**Tepe postprandial kapiller
plazma glukozu†**

**<180 mg/dL* (<10.0
mmol/L)**

*Hedefler bu değerler gözönüne alınarak kişiselleştirilmelidir

†Postprandial glukoz ölçümleri yemeğin başlangıcından 1–2 saat sonra ölçülmelidir

Hospitalize Hastalarda Hiperglisemi

▶ TANI

– Rastgele kan glukozu >140 mg/dl

Hospitalize Hastalarda Hiperglisemi

➔ Nedenler:

- ❖ Stres
- ❖ Tip 1 veya tip 2 diyabetin dekompanzasyonu
- ❖ Enfeksiyon
- ❖ İyatrojenik
 - Antidiyabetiklerin kesilmesi
 - Glukokortikoid, vazopresör verilmesi
 - Enteral veya parenteral beslenme

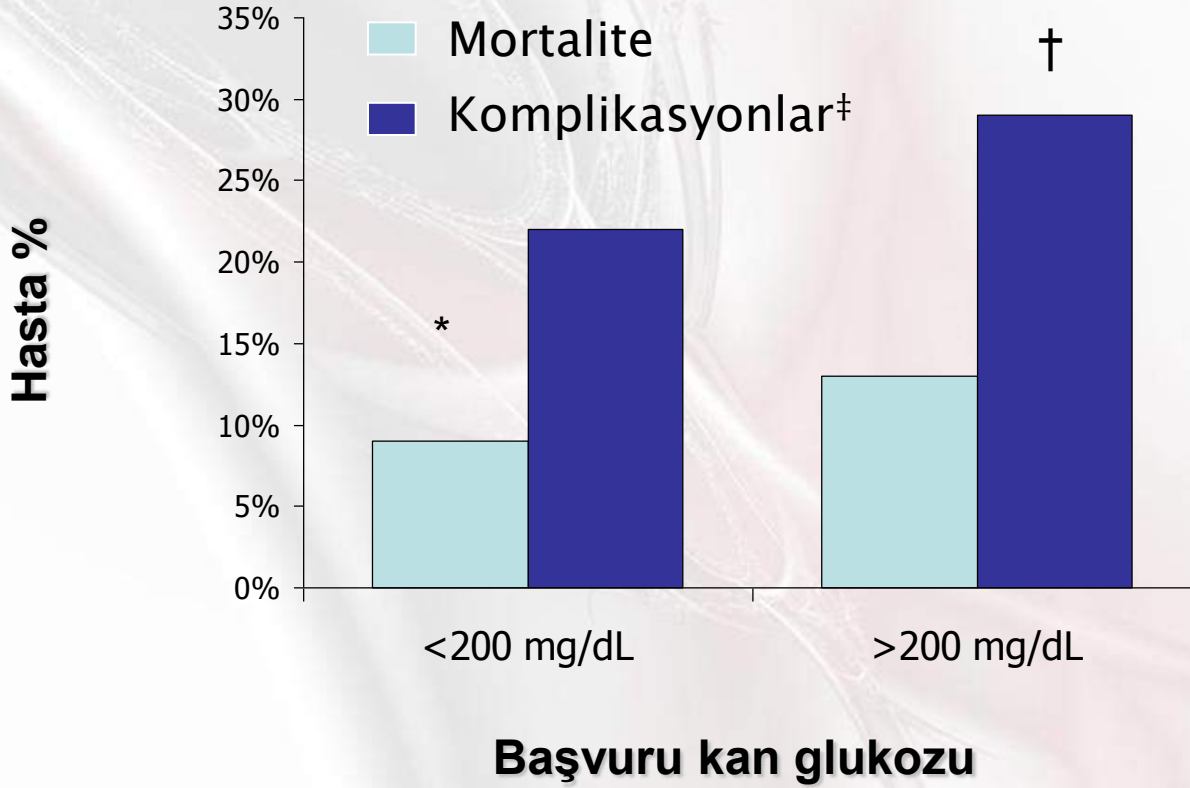
Hospitalize Hastalarda Hiperglisemi

- ➔ **Kritik hastalık**
- ➔ **Perzistan hiperglisemi:**
 - Rastgele glukoz ≤ 180 mg/dl \rightarrow YBÜ'nde iv insülin infüzyonu
 - **Önerilen aralık: 140-180 mg/dl**
 - Bazı hastalarda hipoglisemi riskini arttırmadan daha düşük hedefler uygun olabilir:
 - \rightarrow **110-140 mg/dl**

Hospitalize Hastalarda Hiperglisemi

- ➔ **Kritik olmayan hastalık**
- ➔ **Yemek öncesi hedef < 140 mg/dl**
- ➔ **Rastgele bakılan kan glukozu <180 mg/dl**
- ➔ **Sıkı kontrol: önceden sıkı kontrol yapılan stabil hastalarda**
- ➔ **Gevşek kontrol: ağır komorbiditesi olan hasta**
- ➔ **Oral alımı iyi olan hasta → bazal-bolus rejim**
- ➔ **Oral alımı olmayan veya kötü olan hastada → bazal ve düzeltme doz insülin**

Başvuruda hipergliseminin olumsuz sonuçları



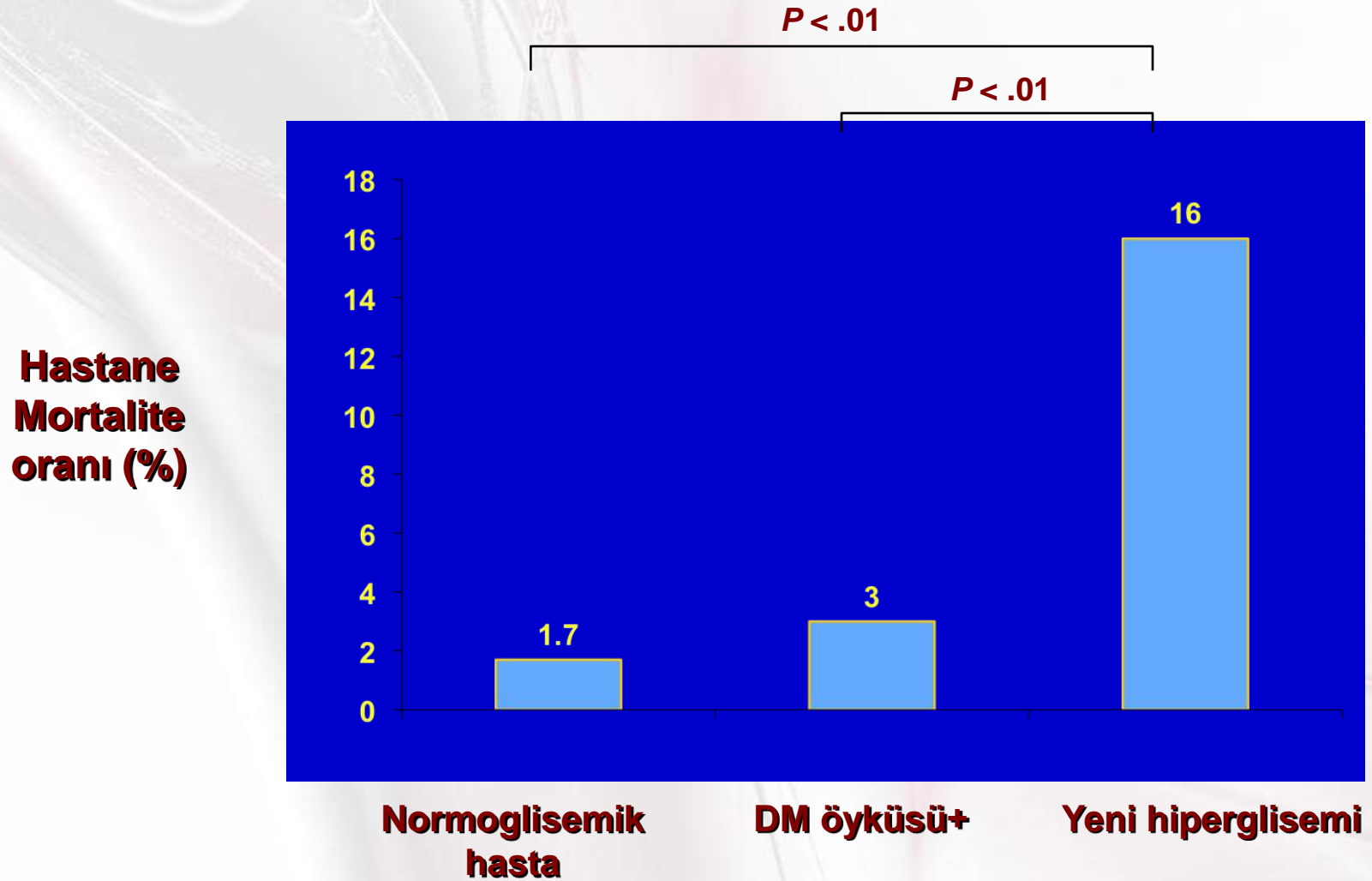
N = 2471

Pnömoni nedeni ile tedavi gören kritik olmayan hasta

* $P = .03$; † $P = .01$.

‡ Hastane komplikasyonları- hiperglisemiden bağımsız

Hastanede yeni hiperglisemi geliştiren hastalarda mortalite



Hastanede hiperglisemi ve Olumsuz sonuçlar

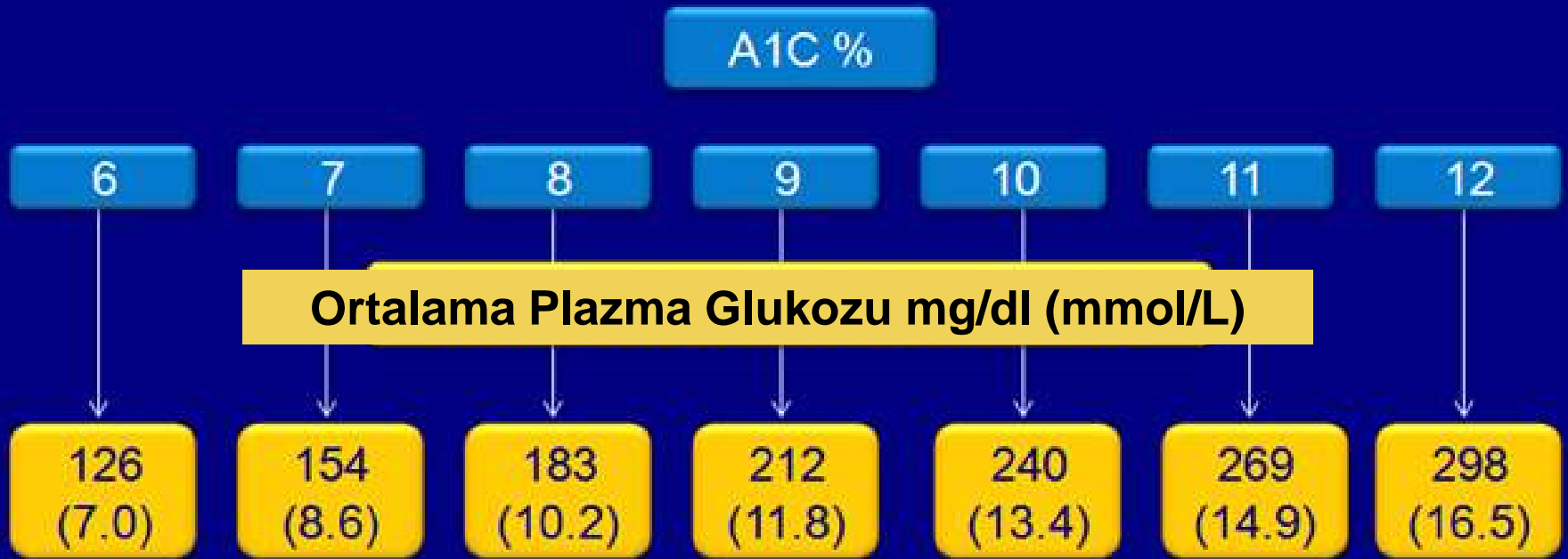
Çalışma	Hasta Grubu	Belirgin hiperglisemiye bağlı sonuçlar
Pasquel et al, 2010	Total parenteral nutrisyon	↑ Mortalite riski, pneumonia risk, ARF
Frisch et al, 2009	Nonkardiak cerrahi	↑ Mortalite riski, surgery-specific risk
Schlenk et al, 2009	Anevrizmal SAH	↑ Mortalite riski; impaired prognosis
Palacio et al, 2008	Tüm hastalar, children's hospital	↑ ICU length of stay (LOS), ICU admissions
Bochicchio et al, 2007	Kritik travma	↑ LOS, mortality risk, ventilator time, infection
Baker et al, 2006	KOAH	↑ LOS, mortality risk, adverse outcomes
McAlister et al, 2005	Community-acquired pnömoni	↑ LOS, mortality risk, complications
Umpierrez et al, 2002	Tüm yatan hastalar (%87 non-ICU)	↑ LOS, mortality risk, ICU admissions ↓ Home discharges

Pasquel FJ, et al. *Diabetes Care*. 2010;33:739-741; Frisch A, et al. *Diabetes*. 2009;58(suppl 1):101-OR; Schlenk F, et al. *Neurocrit Care*. 2009;11:56-63; Palacio A, et al. *J Hosp Med*. 2008;3:212-217; Bochicchio GV, et al. *J Trauma*. 2007;63:1353-1358; Baker EH, et al. *Thorax*. 2006;61:284-289; McAlister FA, et al. *Diabetes Care*. 2005;28:810-815; Umpierrez GE, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:978-982.

Hospitalize Hastalarda Hiperglisemi

- **Hospitalize diyabetik hastada son 3 ayda bakılmadıysa →A1C istenmeli**
- **Hospitalize diyabet tanısı olmayan hiperglisemik hastada →A1C istenmeli**

A1C'nin Ortalama Plazma Glukoz ile korelasyonu



Hospitalize Hastalarda OAD, diğer tedavi kullanımı

- **Sitagliptin vs bazal-bolus rejim**
 - **A1C < %7.5 hastalarda benzer sonuç**
- **iv exenatide infüzyonu**
 - **Koroner yoğun bakımda yeterli glisemik kontrol+**

Hospitalize Hastalarda Hipoglisemi

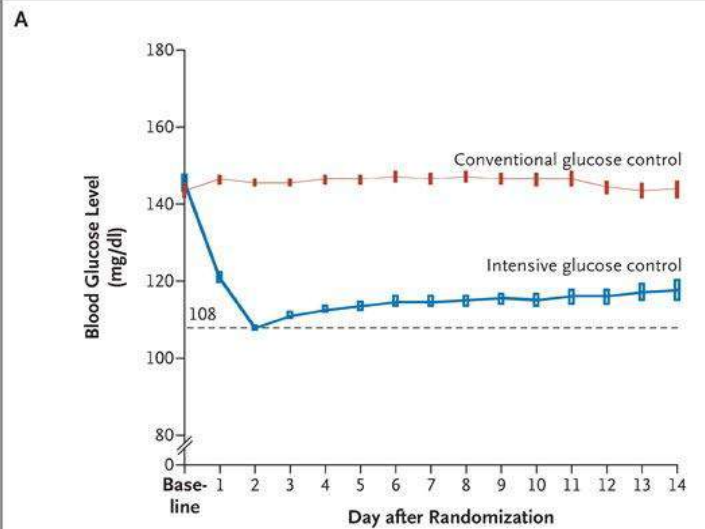
Nedenler:

- Beslenme sorunları, kusma
- Kalp yetmezliği
- Renal, karaciğer hastalığı
- Malignite
- Enfeksiyon, sepsis
- Glukokortikoid dozunun birden azaltılması
- Semptomları farkedemeyen hasta
- İnsülinin yanlış kullanılması

Hospitalize Hastalarda Hipoglisemi

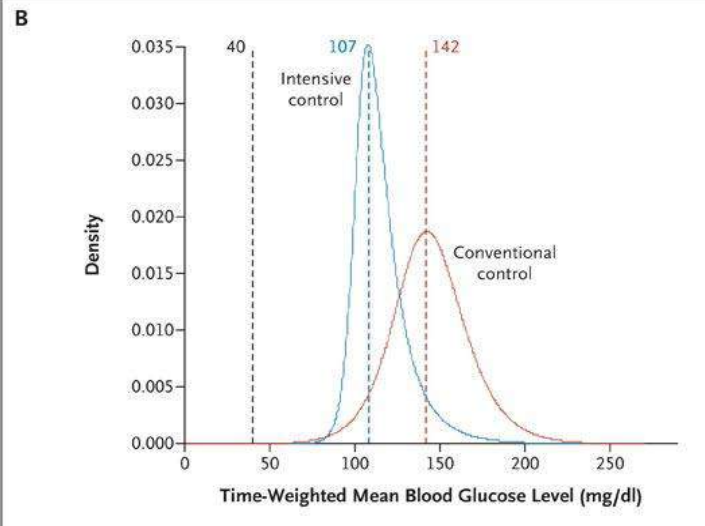
- ➔ **Hipoglisemi tanısı:**
 - Kan glukozu < 70 mg/dl
 - Ağır hipoglisemi <40 mg/dl
- ➔ **Hipoglisemi önleme ve tedavi protokolü oluşturulmalı**
- ➔ **Kan glukozu <100 mg/dl → insülin dozu ayarlanması**
- ➔ **Kan glukozu < 70 mg/dl → tedavi rejiminin değiştirilmesi**

NICE-SUGAR, Kan şekeri düzeyleri

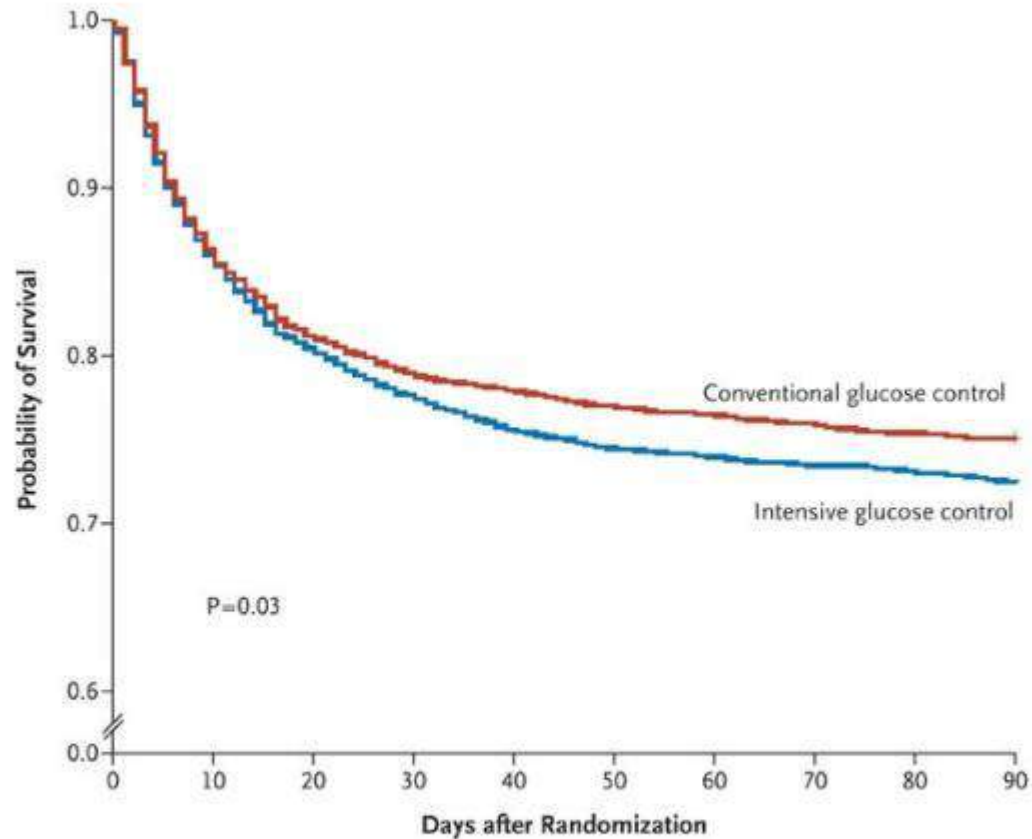


No. of Patients

Conventional control	2995	2233	1380	909	583
Intensive control	2989	2260	1428	908	562



NICE-SUGAR, Sürvi



No. at Risk

Conventional control	3014	2379	2304	2261
Intensive control	3016	2337	2227	2182

Hospitalize Hastalarda Medikal Beslenme Tedavisi

- ➔ **Glisemik kontrolü kolaylaştırmalı, yeterli kaloriyi sağlamalıdır**
- ➔ **ADA artık tek bir beslenme planı önermemektedir**
- ➔ **Tedavinin kişiselleştirilmesi önerilir**
- ➔ **Çoğu hastanede sabit karbohidrat beslenme planı uygulanmaktadır**
- ➔ **Diyetisyen takip etmelidir**

Hospitalize Hastalarda Kan glukoz takibi

- Oral alan hastada premeal
- Oral alamayan hastada / 4-6 saat
- iv insülin infüzyonu → /30 dk-2 saat

- FDA glukometrelerde \pm %20 sapmaya izin vermektedir
- Çoğu kapiller kan glukoz ölçen glukometreler “plazma- ayarlanmış” düzey raporlamaktadır (Düzeltilme faktörü=1.12)

Olgu 3

Değerlendirme

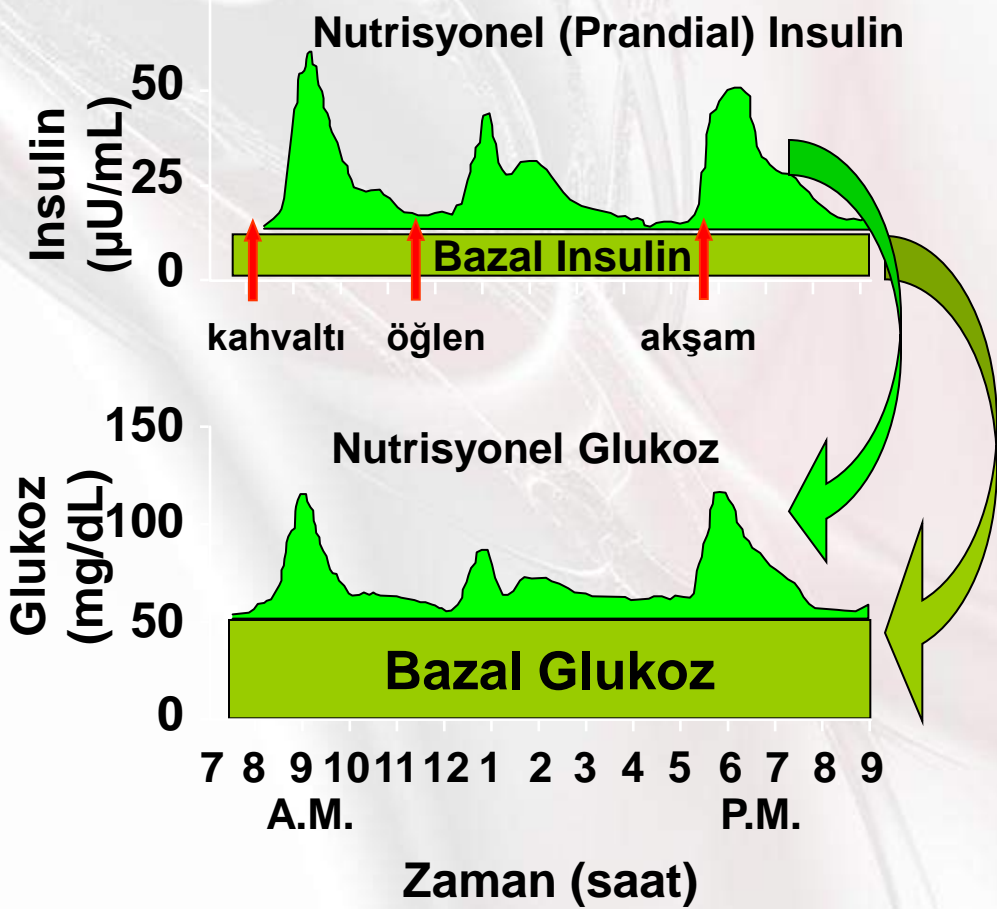
- Hasta 3 gün sonra YBÜ'nden çıkarılarak normal serviste takibe alındı.

Olgu 3

Normal serviste Kan şekeri takibi

Saat	8	10	13	15	19	21	24
Öğün	Kahvaltı		Öğlen yemeği		Akşam yemeği		
Glukoz	160	210	165	180	175	210	178
Aspart Yemek öncesi	8ü		12ü		12ü		
Aspart Düzeltilme						4 Ü	
Detemir						32	
Total insülin dozu							68 Ü

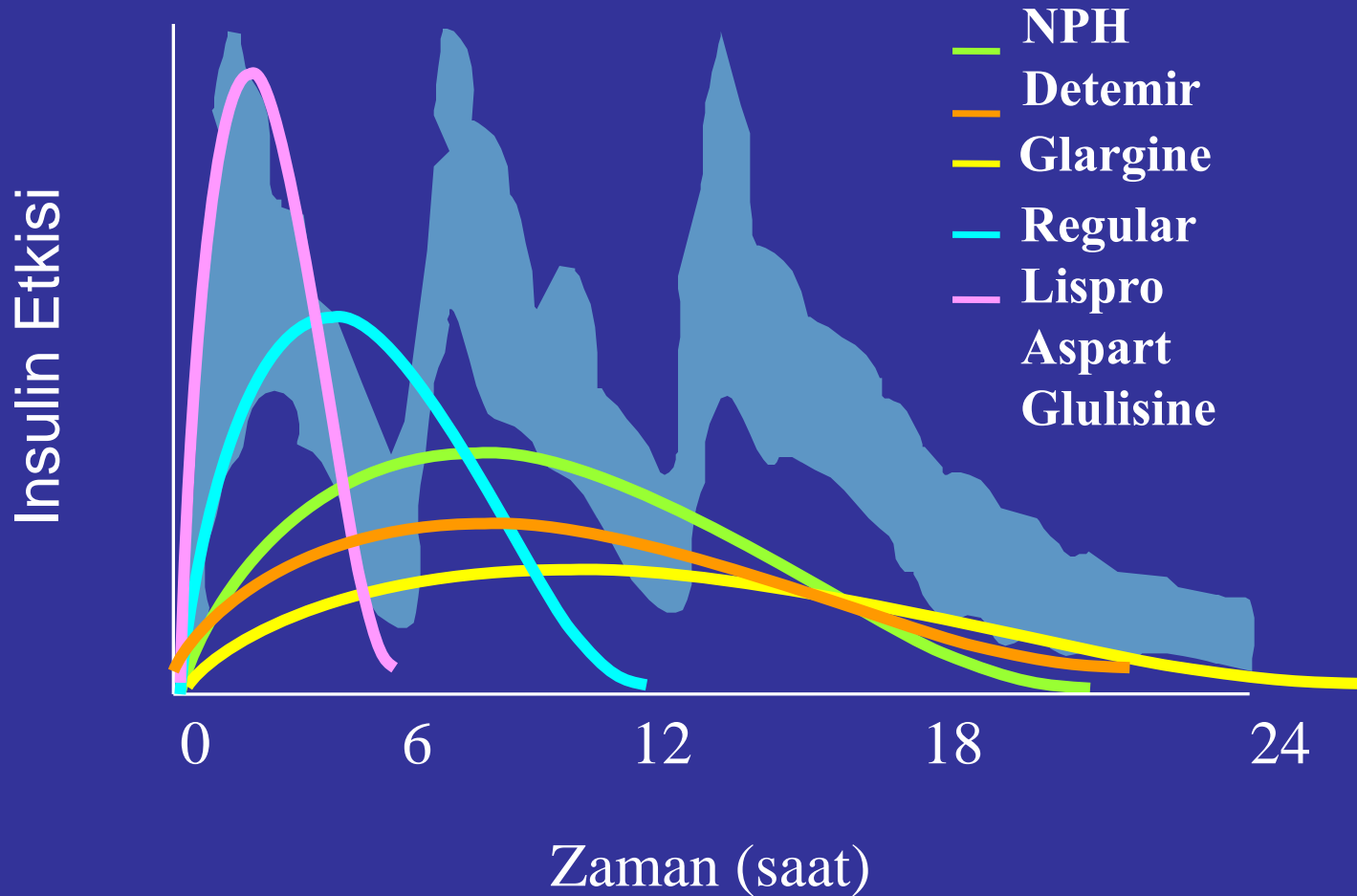
Fizyolojik İnsülin Salınımı: Basal/Bolus Konsepti



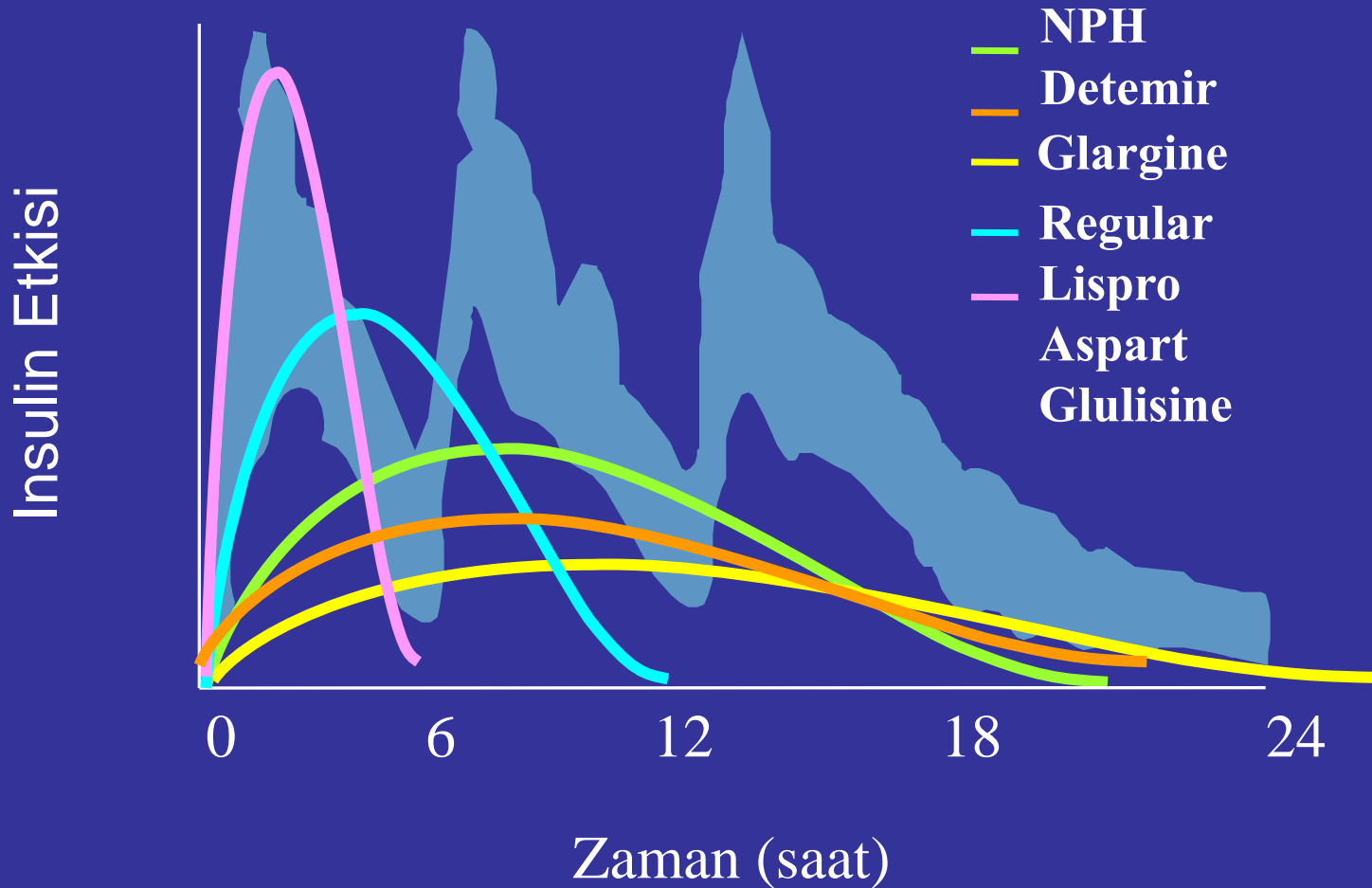
Glukoz üretimini öğün arasında ve gece suprese eder

50/50 Kuralı

Bazal kapsam için hangi insülinler?



Nutrisyonel kapsam için hangi insülinler?



İnsülin dozu hesaplanması

- **0.2-0.3 Unite/kg (Yaş>70, GFR<60ml/min)**
- **0.4 Unite/kg Glukoz: Başvuruda KŞ: 140-200 mg/dl**
- **0.5 Unite/kg Glukoz: 201-400 mg/dl**
- **%50 bazal and %50 nutrisyonel**
- **Bazal – glargine / detemir veya NPH BID**
- **Prandial insulin- 3 eşit dozda (Oral alamayan hastada verilmez)**

T2DM'de İNSÜLİN Tedavisi

Injections

1

2

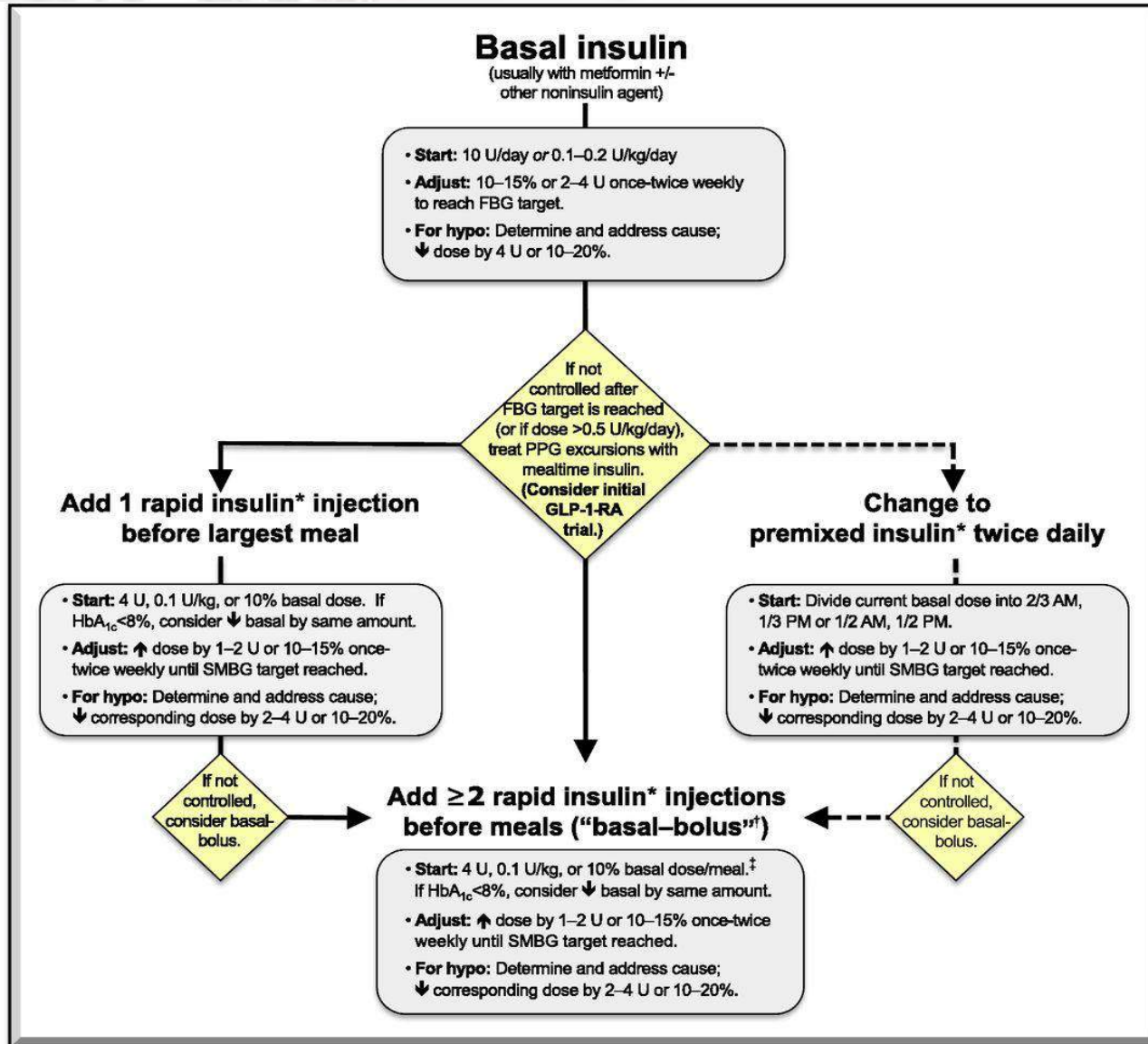
3+

Complexity

low

mod.

high

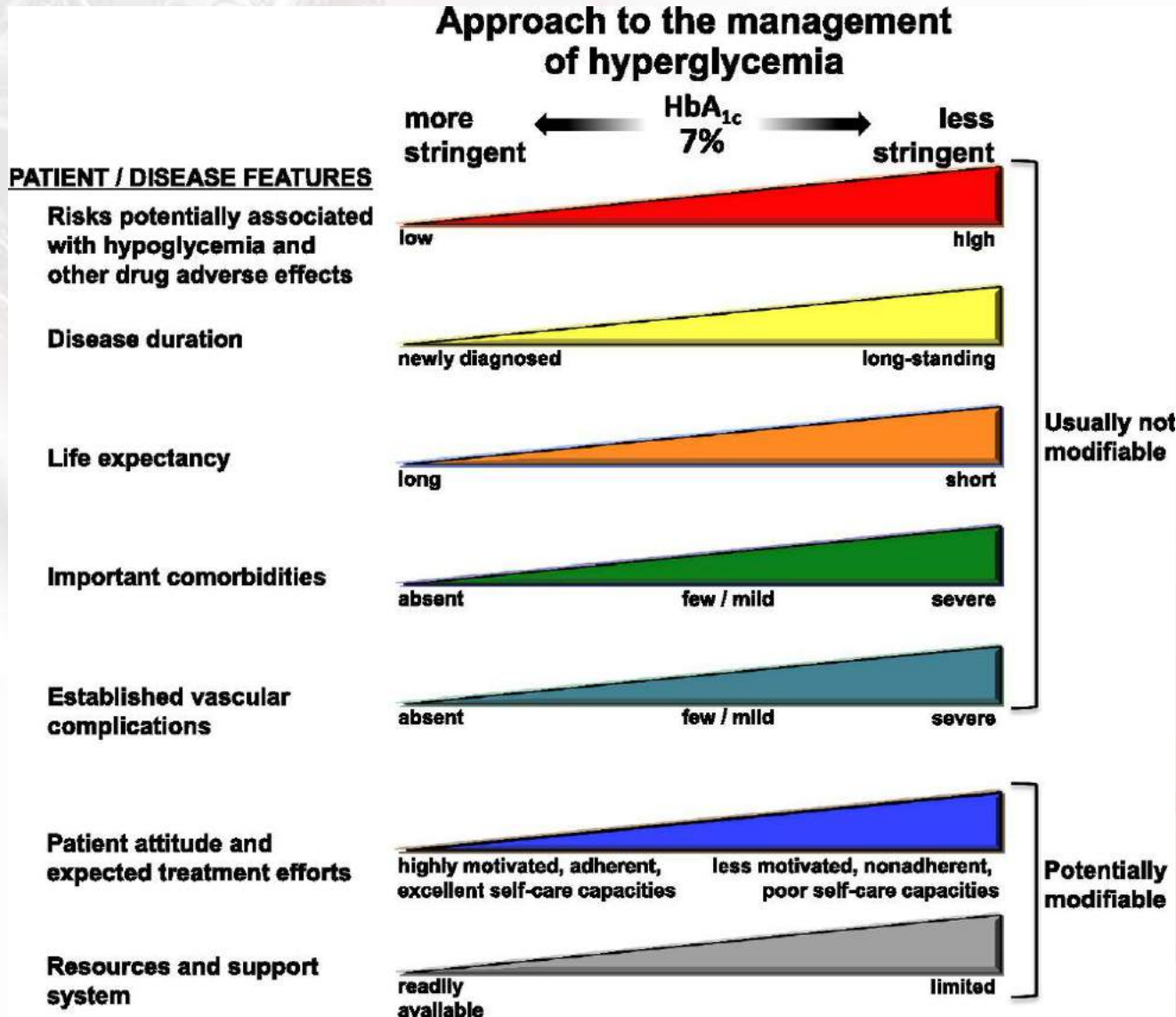


Flexibility

more flexible

less flexible

T2DM'de Tedavi Yoğunluğunun Modülasyonu



Olgu 3 Taburculuk planı

Tedavi

Farmakolojik

- Metformin 2x1000 mg
- Premix insülin aspart
S:28 A: 22 Ü
- Levotiroksin 1x100 mcg
- İrbesartan 1x300 mg
- ASA 1x100 mg
- Atorvastatin 1x20 mg
- Kalsiyum+D3 1x1

Farmakolojik olmayan

- Diyetisyen → Medikal nutrisyon tedavisi eğitimi
- Diyabet eğitim hemşiresi ile görüştürüldü
- Yürüyüşe başladı



Teşekkürler
Teşekkürler
