

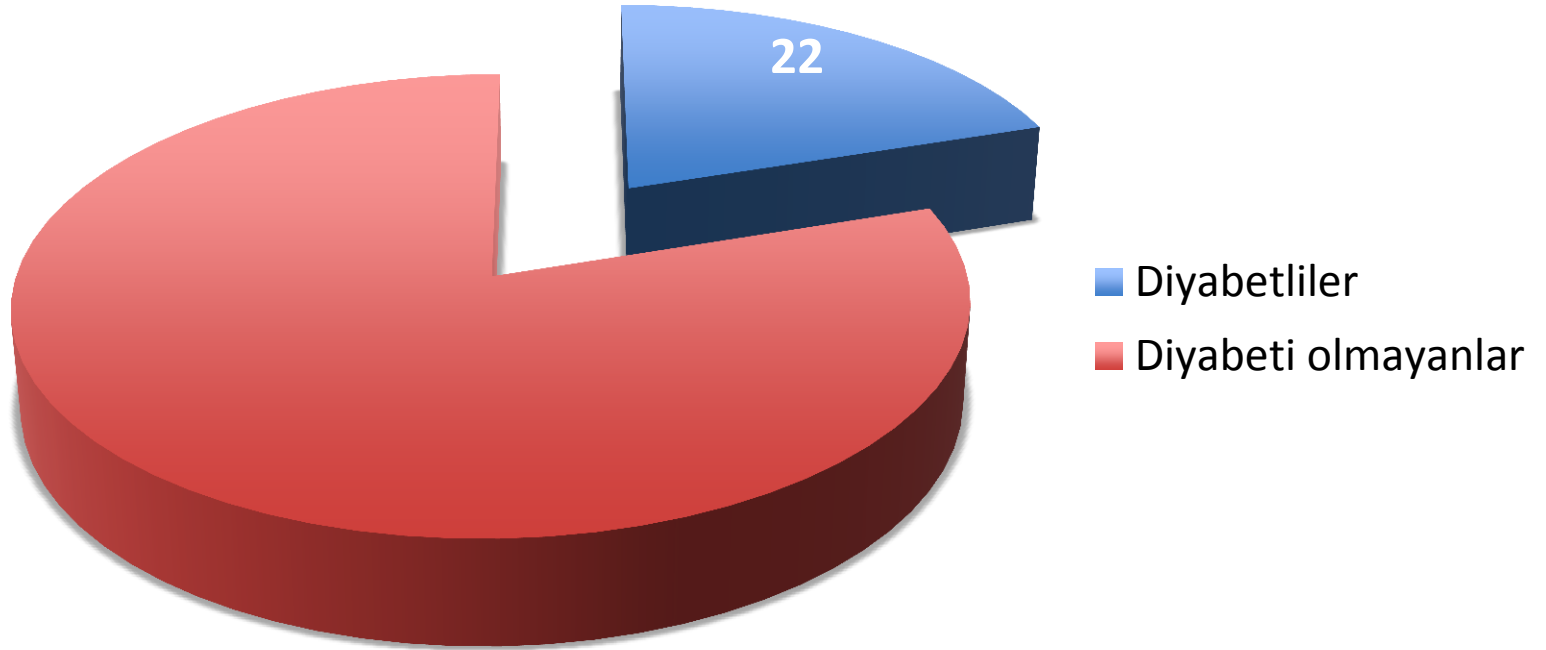
**Metabolik soruna acil yaklaşım:
Glisemik kontrolün hedefleri ne olmalı?
Hiperglisemi tedavisi nasıl planlanmalı?**

Prof. Dr. Zeynep Ořar Siva

İ.Ü.Cerrahpaőa Tıp Fakóltesi

Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet Bilim Dalı

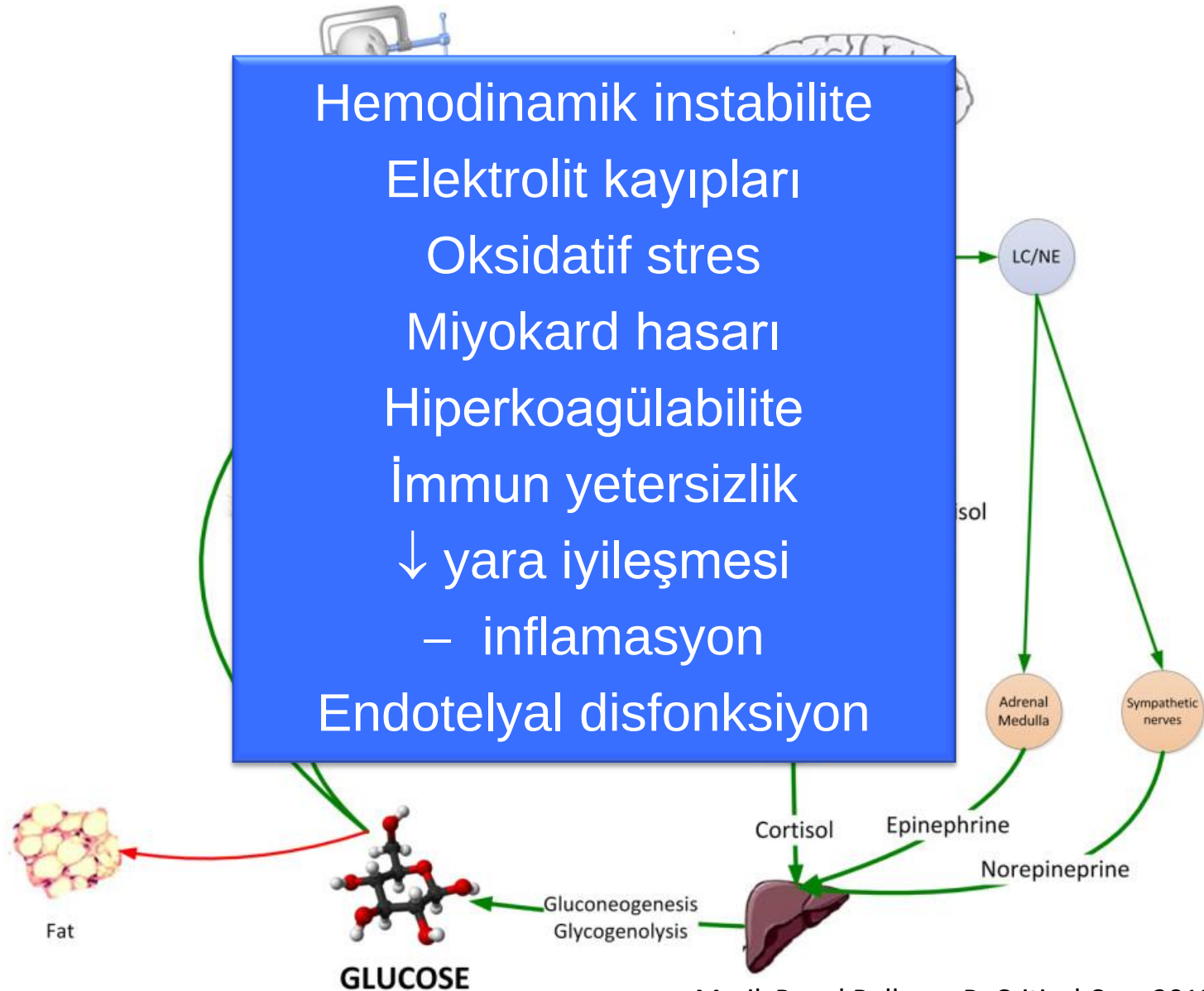
Toplam hastanede yatış süresinin diyabetlilere ayrılan oranı



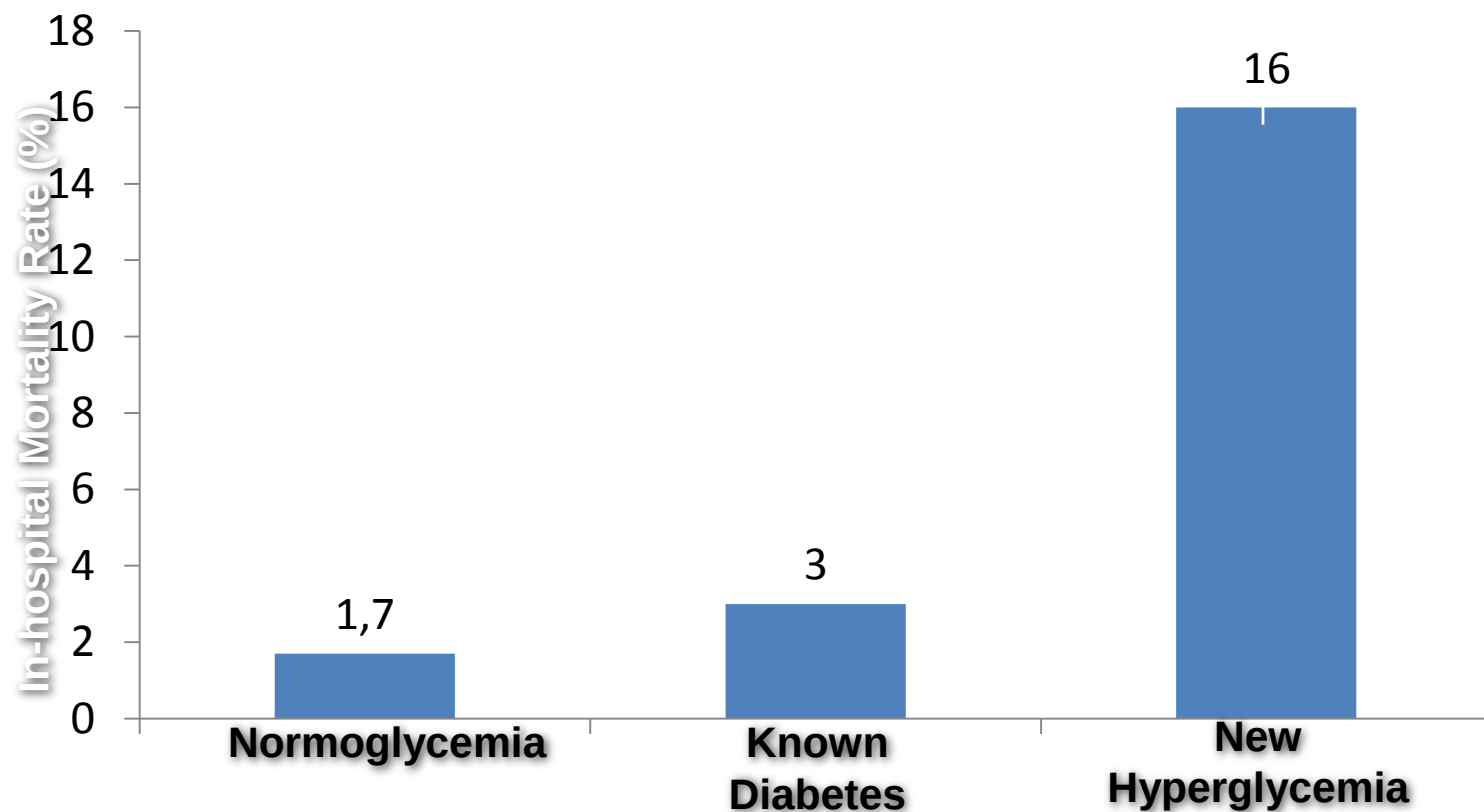
Diyabetik ayağın yükü

- Diyabetlilerin %25'i yaşamlarının bir döneminde diyabetik ayak nedeniyle hospitalize edilmektedir.
- ABD'nde sağlık harcamalarının %25' i diyabetik ayak enfeksiyonları ile ilişkilidir.

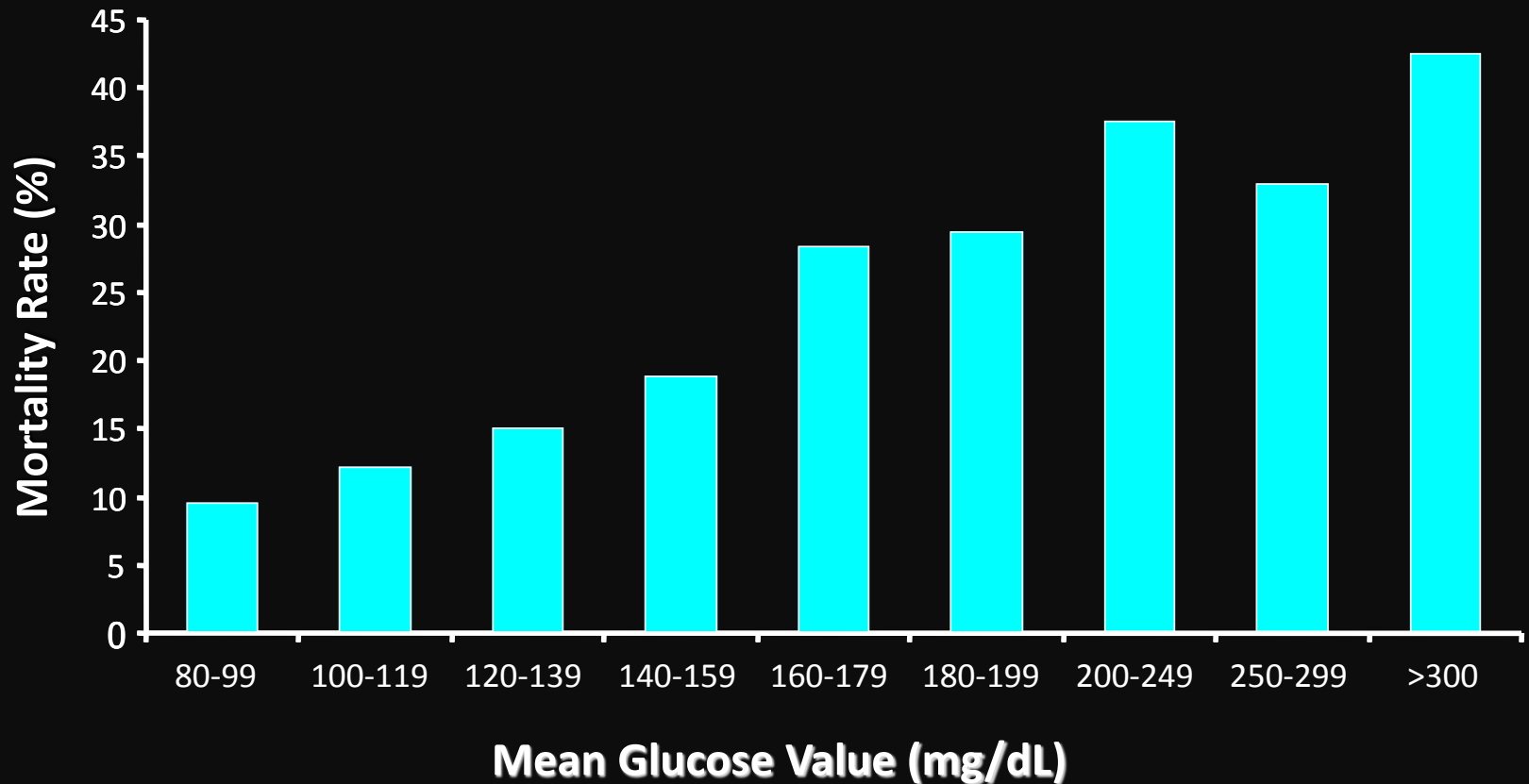
Hastalık hiperglisemiye tetikler!



Hiperglisemi ICU mortalitesi ile ilişkilidir.



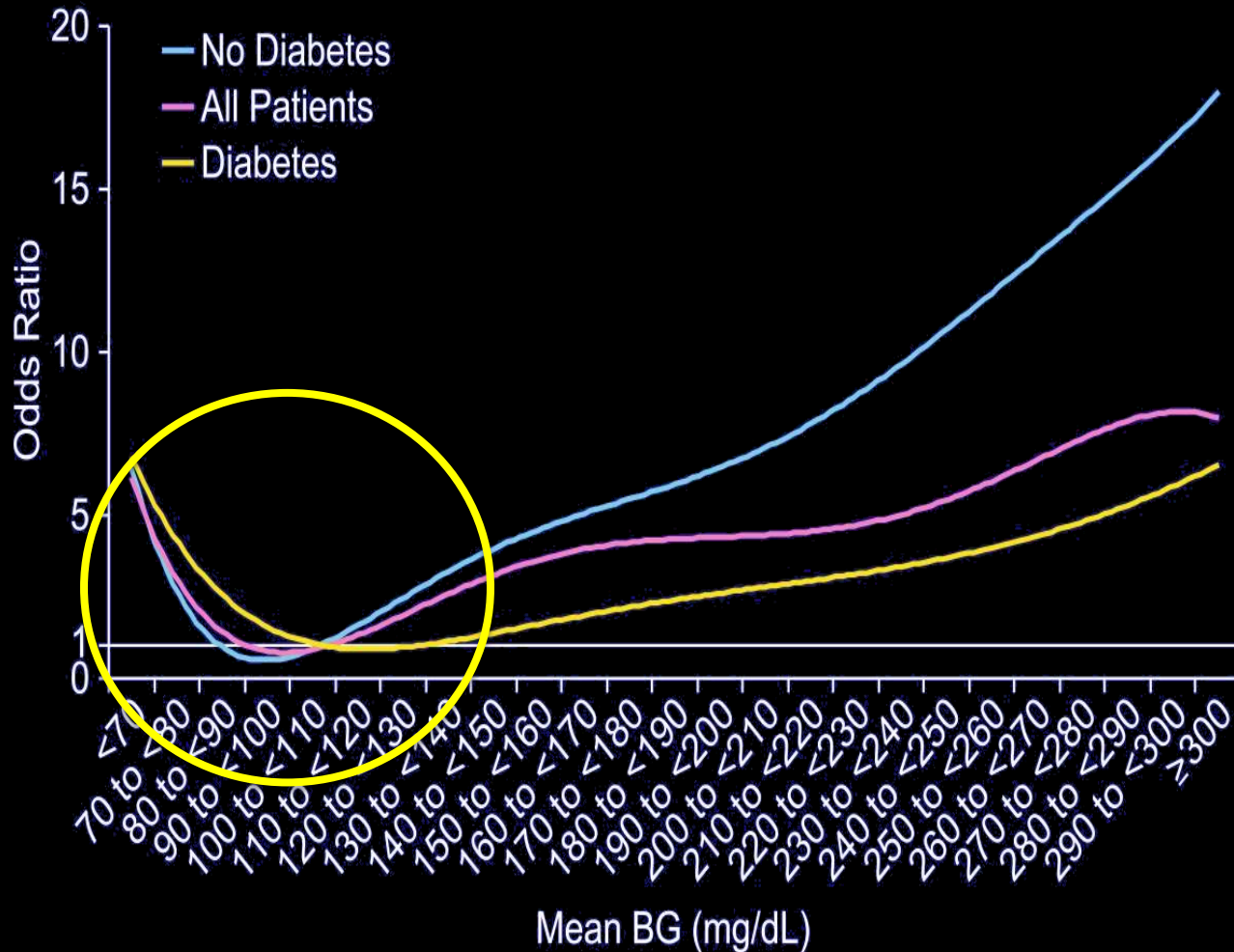
Medikal yoğun bakım ünitesinde hiperglisemi ve mortalite ilişkisi



N=1826 ICU patients.

Krinsley JS. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1471-1478.

Ortalama glukoz düzeyi ile hastane içi mortalite ilişkisi: 16,871 AMI olgusu



Intensive Insulin Therapy in Hospitalized Patients: A Systematic

Metaanaliz: 21 RKÇ, 14768 olgu.

İntensif insülin tedavisi ile sağlanan iyi glisemik kontrolün enfeksiyon, hastanede kalış süresi, renal replasman üzerine etkisi yok.

Glukoz <120 mg/dl hedefi ile ciddi hipoglisemi riski artar.

Hipoglisemi riski yüksek olgular:

- >70 yaş
- Böbrek yetmezliği
- KC yetmezliği
- Sepsis
- Beslenmenin kesilmesi

study reported >1 outcome. *Events* is the number of deaths among participants in the treatment and control groups. CABG = coronary artery bypass graft; CVA = cerebrovascular accident; ICU = intensive care unit; MI = myocardial infarction; MICU = medical intensive care unit; NICE-SUGAR = Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation study; SICU = surgical intensive care unit.

Yoğun bakım olgularında intensif hiperglisemi tedavisi ve hipoglisemi

Study	Hypoglycemia rate (≤ 40 mg/dL)	
	Intensive(%)	Control (%)
van den Berghe et al 2001	5	0.7
van den Berghe et al 2006	18.7	3.1
Glucontrol	8.7	2.7
WISEP	17.0	4.1
NICE-SUGAR	6.8	0.5

Klavuzlar:

Yoğun bakım ünitesinde hiperglisemi tedavisi

Year	Organization	Patient Population	Treatment Threshold	Target Glucose Level	Definition of hypoglycemia	Updated Since NICESUGAR Trial, 2009
2009	American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association	ICU patients	180	140-180	<70	Yes
2009	Surviving Sepsis Campaign	ICU patients	180	150	Not stated	Yes
2009	Institute for Healthcare Improvement	ICU patients	180	<180	<40	Yes
2008	American Heart Association	ICU patients with ACS	180	90-140	Not stated	No
2007	ESC and EASD	ICU patients with cardiac disorders	Not stated	"Strict"	Not stated	No

OLGU: A.A.

- 68 y. Erkek , 35 yıldır tip 2 DM.
- Sağ ayak tabanında sıcak su torbası ile uyuma sonucu 15 gün önce oluşan yanık yarası ve bir haftadır diz altına kadar uzanan ısı artışı, kızarıklık ve şişme, 2 gündür titremeyle yükselen bacaklı ateş
- SDBY, 1 yıldır haftada 3 gün hemodiyaliz tedavisinde
- Haftada 3-4 kez gece ve 15:00 civarında hafif, son 3 ayda 3 kez gece ağır hipoglisemi

Fizik muayene

- Sağ ayak tabanında 10X5 cm nekrotik doku-doku kaybı ile birlikte diz altına uzanan kızarıklık, şişlik ve ısı artışı
- **Boy:** 1.72 m, **ağırlık:** 71 kg, **BMI:** 24 kg/m², bel çevresi 95 cm
- **TA:** 150/90 mmHg, **Nb:** 108/R, **Ateş:** 38.5 °C aksiller
- **Diyabetik polinöropati:** Hipoglisemiye farkedememe
- **Retinopati:** Sağ gözde vitreus içi kanama sonrası %10 görme
- **Makrovasküler hastalık:** KAH+4 damar by pass

Laboratuvar

- Üre: 38mg/dl
- Kreatinin: 4.8 mg/dl
- Na: 138 mEq/l
- K: 5.2 mEq/l
- Ca: 8.8 mEq/l
- P: 4.5 mEq/l
- T. protein: 7 g/l
- Albumin: 2.6 g/l
- **AKŞ: 80-250 mg/dl**
- **TKŞ: 50-300 mg/dl**
- **A1c: % 8.2**
- **Hb: 9.7 g/dl**
- **CRP: 79 mg/dl**
- **ESH: 130 mm/st**

Mevcut tedavi

- **Aspart insülin:** 3 kez 24 Ü preprandiyal
- **Glargin :** Gece 42 Ü (son 2 yıldır aynı tedavi)
- Gabapentin: Haftada 3 gün 100 mg
- Atorvastatin: 20
- Atenolol: 50 mg
- Nifedipine: 60 mg
- İsosorbide mononitrat: 60 mg
- Omeprazol: 2x30 mg
- ASA: 100 mg
- Klopidoğrel: 75 mg

Glukoz takibi

	Sabah aç	Sabah tok	Öğle aç	Öğle tok	Akşam aç	Akşam tok	3:00
15.3.15	151	80	118	118		227	68
16.3.15	184	109		60	220	310	90
17.3.15		200	92	305	185		65

*mg/dl

Diyabetik ayak enfeksiyonunda glisemik kontrol neden önemli?

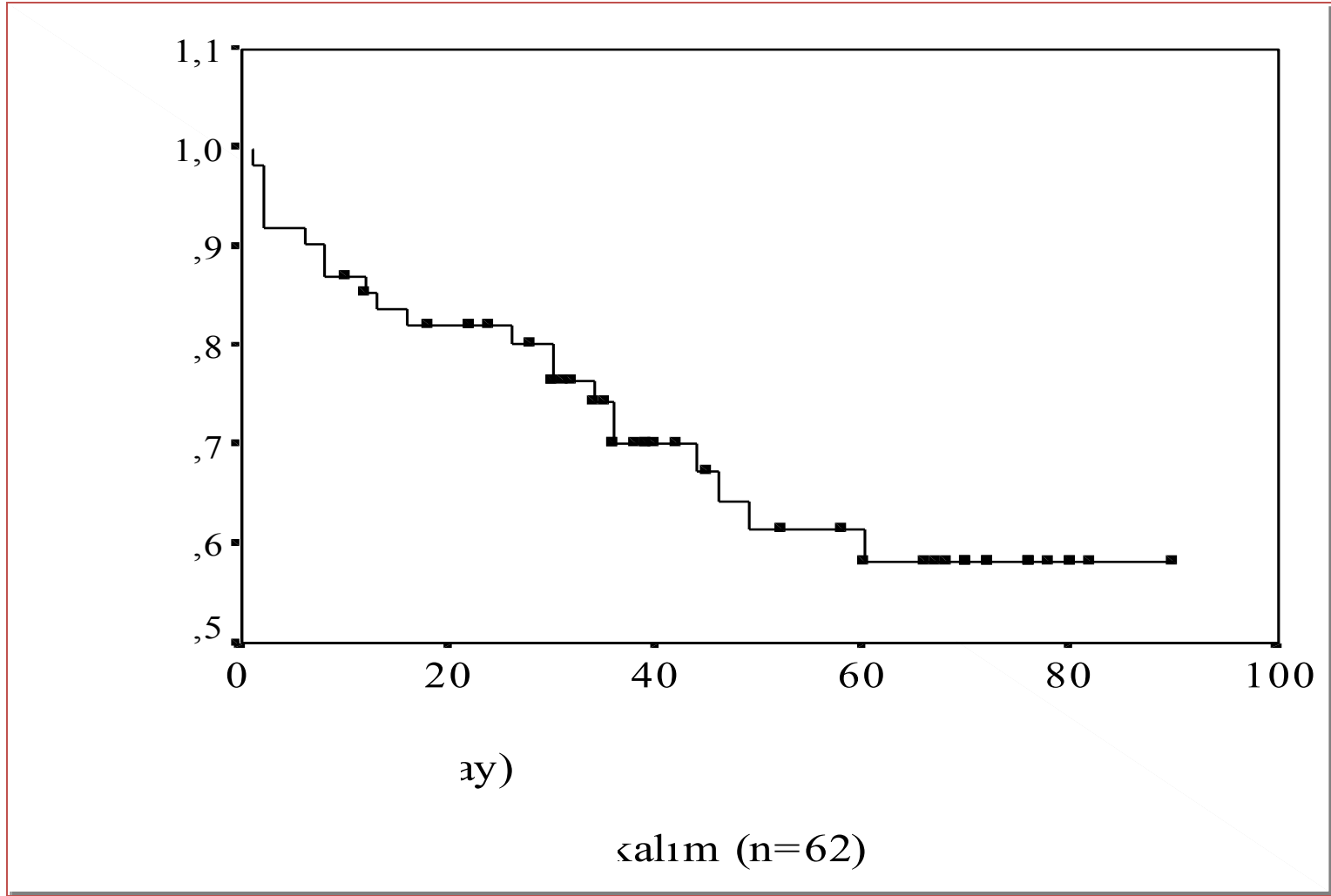
- Enfeksiyonun kontrolü
- Peri- ve postoperatif morbidite ve mortalitenin azaltılması
- Kardiyovasküler akut riskin önlenmesi

DIYABETTE YARA İYİLEŞMESİNDE GECİKME

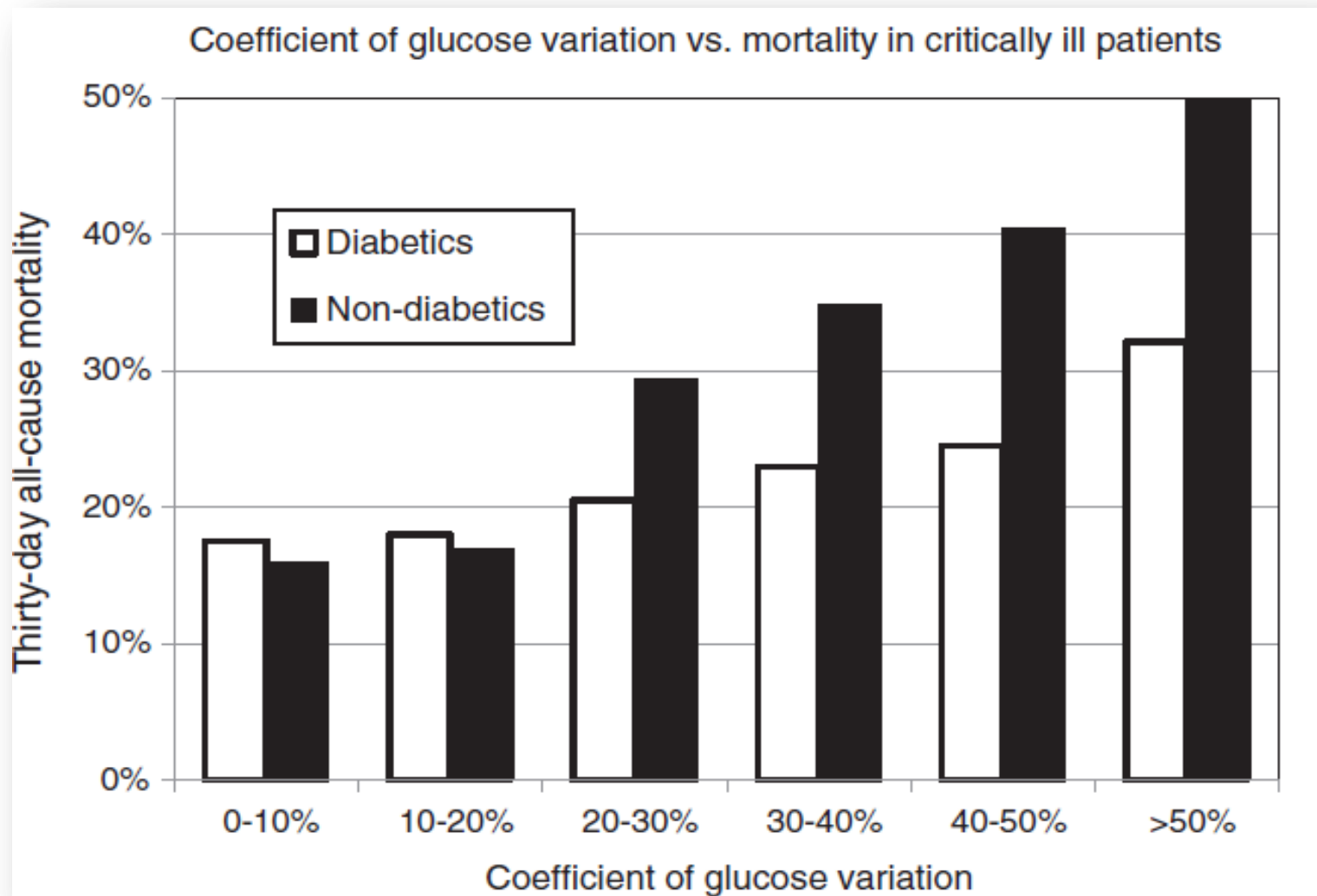
1. Konnektif doku yapımı
2. Sellüler aktivite
3. Growth faktör aktivasyonu

Yetersiz!

CTF'nde izlenen diyabetik ayak olgularında sağkalım (1997-2002)



Kritik hastada glisemik değişkenlik ve mortalite



Hangi hedef?

Cerrahi girişime metabolik cevabı etkileyen faktörler

- Diyabetin tipi
- Preoperatif glisemik kontrolün düzeyi
- Cerrahi girişimin niteliği
 - Majör?
 - Minör?
- Anestezinin niteliği
 - Lokal?
 - Genel?

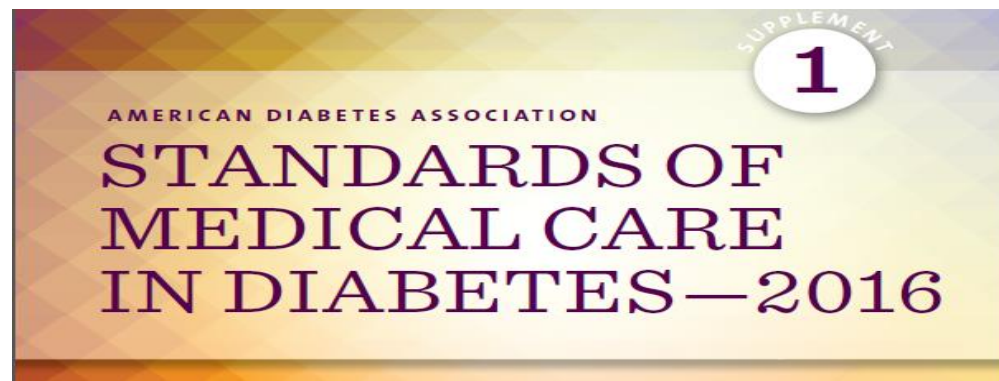
Yoğun glukoz kontrolünden anlamlı olarak etkilenen sonlanma noktaları

- Sepsis-multiorgan yetersizliği
- Ventilasyon desteği gereksinimi
- Renal replasyon tedavisi gereksinimi
- Hiperbilirubinemi
- Bakteriyemi
 - Uzun süreli antibiyotik kullanımı
 - Mortalite
- Kritik hastalık polinöropatisi
- Hastanede yatış süresi

PERI-OPERATIVE DIABETES MANAGEMENT GUIDELINES

-AUSTRALIAN DIABETES SOCIETY 2012

- Perioperatif dönemde ideal glukoz hedefi: 90-180 mg/dl (non-ICU)
- Hipoglisemiye DİKKAT!
- $HbA1c \geq \%9$ ise elektif cerrahi ertelenmeli.



13. Diabetes Care in the Hospital

American Diabetes Association

Diabetes Care 2016;39(Suppl. 1):S99–S104 | DOI: 10.2337/dc16-S016

Recommendations

- Consider performing an A1C on all patients with diabetes or hyperglycemia admitted to the hospital if not performed in the prior 3 months. **C**
- Insulin therapy should be initiated for treatment of persistent hyperglycemia starting at a threshold ≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L). Once insulin therapy is started, a target glucose range of 140–180 mg/dL (7.8–10.0 mmol/L) is recommended for the majority of critically ill patients **A** and noncritically ill patients. **C**
- More stringent goals, such as 110–140 mg/dL (6.1–7.8 mmol/L) may be appropriate for selected critically ill patients, as long as this can be achieved without significant hypoglycemia. **C**



For News and Updates



Click Here to Visit the
OUTPATIENT
Resource Center

INPATIENT

[In the News](#)

[Guidelines](#)

[Publications](#)

[Slide Library](#)

[DRC Team](#)

[Education](#)

[Patient Resources](#)

Search

Strategy

Critical Care

DOWNLOAD PDF

Rationale for A Glycemic Cont

Clinical Evid
Inpatient Gly
Control

Mechanisms
Effects of
Hyperglycem
Illness

Financial Imp
Inpatient Gly
Control

Strategies for Glycemic Cont

Critical Care

Noncritical Care Setting

Hyperglycemic
Emergencies: DKA and
HHS

Special Situations: IV
to SC Insulin, Enteral
Nutrition, and More

- Glukoz hedefi: 140-180 mg/dl; >100 mg/dl
- Tedavi şekli: i.v insülin
- Hipoglisemi takibi
 - Glukoz <100 mg/dL ise rejimi gözden geçir ve yakın izle.
 - Glukoz <70 mg/dL ise rejimi değiştir.

Moghissi ES, et al. *Endocr Pract.* 2009;15:353-369.

• Intravenous insulin, using a validated protocol to minimize hypoglycemia, is the preferred approach in critical care settings (for specific protocols, see [Protocols and Order Sets](#)).

Suggested Reading

Clinical Guidelines

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes*

17

TEMD YAKLAŞIMI VE ÖNERİLER

1. *Beslenme durumu ve glisemik kontrolü yeterli ise, medikal durumu el verdiği ölçüde hastanede yatan ve durumu ciddi olmayan diyabet hastalarının tedavisi değiştirilmemelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
2. *Hastanede kritik bakım gerektiren hastalar:*
 - *Persistan hiperglisemili hastalarda, PG 180 mg/dl'nin üzerinde ise insülin tedavisine başlanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
 - *Glisemik kontrolü sağlamak ve sürdürmek için i.v. insülin infüzyonu tercih edilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
 - *Insülin tedavisine başlanan kritik bakım hastalarında PG düzeyleri 140-180 mg/dl aralığında tutulmalıdır [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (1)].*
 - *Emniyet ve etkinliği açısından geçerliliği kanıtlanmış ve hipoglisemi olasılığı düşük protokoller önerilmelidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
 - *i.v. insülin protokollerinde hipoglisemi riskini azaltmak ve optimal glisemik kontrolü sağlamak için sık glisemi izlemi yapılması gereklidir (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
 - *KAH için bypass greft operasyonu sırasında PG düzeylerini 100-180 mg/dl civarında tutmak için sürekli i.v. insülin infüzyonu tek başına [Sınıf C, Düzey 3 kanıt (2-5)] veya glukoz ve potasyum infüzyonu ile birlikte [Sınıf B, Düzey 2 kanıt (6)] yapılmalıdır.*

Diyabetik hastada hedef glukoz

- Hastane tedavisi sırasında :
 - Açlık: <126 mg/dl
 - Pik postprandiyal: <180-200 mg/dl
- Yoğun bakımda:
 - 80-110 mg/dl

İnsülini nasıl verelim?

Diyabetik hastanın preop değerlendirmesi

- Kardiyovasküler
 - KVH öyküsü
 - Ayrıntılı fizik muayene: Öz. Kan basıncı, ortostatik hipotansiyon, periferik nabızlar
 - EKG, gerekirse kardiyak otonom testler
- Nörolojik
- Renal
 - Proteinüri
 - Serum kreatinini
 - Elektrolitler
- Metabolik
 - HbA1c
 - Glukoz takibi

İnsülin tipleri

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

GLK protokolü

- a. 32 Ü R + 20 mEqKCl + 1000ml %5 Dextroz 100ml/st hızda.
- b. 16 Ü R + 20 mEqKCl + 1000ml %5 Dextroz 100ml/st hızda

Glukoz iki saatte bir ölçülür. Gerekirse yeni bir infüzyon hazırlanarak doz değiştirilir.

Sürekli yeni infüzyon hazırlamayı gerektirir!

Sliding scale?

- “Sliding scale” = şeker yükselince regüler/hızlı etkili insulin uygulamak uygun bir yöntem değildir.
- Preop insulin uygulamasında bazal/bolus veya i.v. infüzyon yöntemi seçilmelidir.

IV insulin endikasyonları

Indication	Strength of Evidence
Diabetic ketoacidosis and nonketotic hyperosmolar state	A
General preoperative, intraoperative, and postoperative care	C
Postoperative period following heart surgery	B
Organ transplantation	E
MI or cardiogenic shock	A
Stroke	E
Exacerbated hyperglycemia during high-dose glucocorticoid therapy	E
NPO status in type 1 diabetes	E
Critically ill surgical patient requiring mechanical ventilation	A
Dose-finding strategy, anticipatory to initiation or reinitiating of subcutaneous insulin therapy in type 1 or type 2 diabetes	C

İ.v. insulin tedavisi endikasyonları

- Diyabetik ketasidoz
- Nonketotik hiperozmolar durum
- Kritik hastalık (cerrahi, medikal)
- Kardiak cerrahi sonrası
- MI
- Kardiyojenik şok
- Doğum/sectio
- Yüksek dozda steroid kullanımına bağlı hiperglisemi
- Perioperatif period
- Organ transplantasyonu sonrası
- Total parenteral nutrusyon tedavisi

Kritik hastada

- Hedef glukoz: 140-180 mg/dl
- Tedavi şekli
 - Tek seçenek i.v. insülin
 - Glukoz >180 mg/dl ise hemen insülin infüzyonu başlanır.
 - İnfüzyon uygun bir protokol dahilinde uygulanmalı
- **HIPOGLİSEMİYE DİKKAT:** Glukoz <110 mg/dl

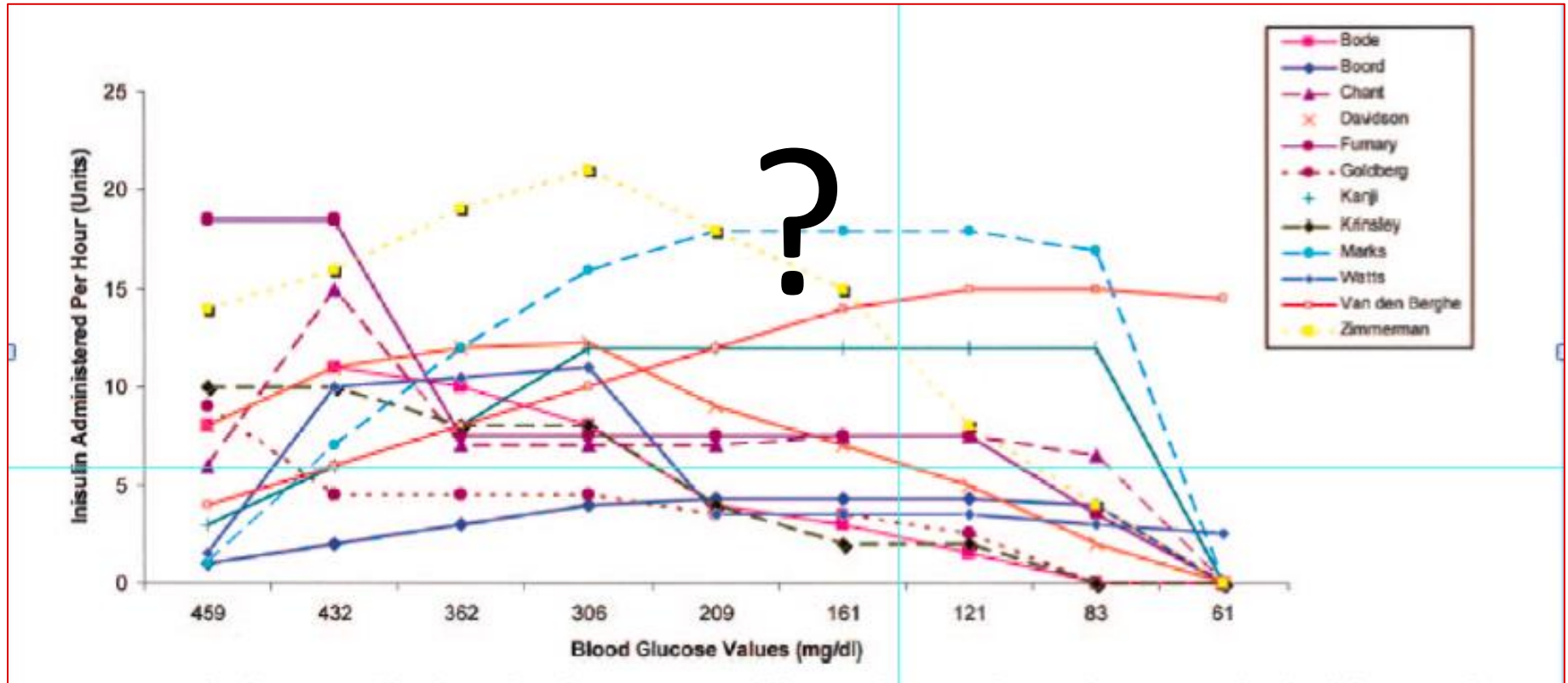
Kritik olmayan hastada

- **Hedef glukoz** (hastaya göre değişebilir)
 - Öğün öncesi <140 mg/dl
 - Random <180 mg/dl
 - <100 mg/dl: Doz değişikliği
- **Tedavi şekli**
 - OAD kesilmeli (genellikle)
 - İnsülin başlanmalı: Bazal/bolus s.c.
 - Bazı durumlarda i.v. insülin protokolleri gerekebilir
 - Parenteral nutrisyon
 - Enteral tüp ile beslenme
 - Yüksek doz glukokortikoid kullanımı vb.
 - Sliding scale uygulanmamalıdır!

Hastanede hipoglisemi riskini arttıran faktörler

- İleri yaş
- Oral alımın yetersizliği
- KBY
- Karaciğer hastalığı
- Beta bloker kullanımı

Kritik hastada hangi i.v. protokol uygun?



IV insulin tedavisi

Günlük total doz/24/st veya
İnsulin-naive olgularda 0.02U/kg/st
iv D 100ml/st

Saatlik glukoz takibi

<100
0.5/U/st
azalt,
IV Dextroz
başla,
Her 30 dak
takip

100-150
Dozu
0.5/U/st
azalt,

151-200
Doz aynı

201-250
Dozu
1/U/st
arttır

251-300
Dozu
2/U/st
arttır

301-400
Dozu
3/U/st
arttır

>400
Dozu
4/U/st
arttır

Saatlik takip, şemaya göre doz ayarı
Oral alım başlayınca sc. R ve infüzyona 1
saat daha devam

Örnek: Yale insulin infüzyon protokolü

İnsülin infüzyonu: 1 Ü reguler insan insulini / 1 mL %0.9 NaCl
infüzyon pompası yolu ile

Glukoz hedefi: 120-160 mg/dL

Bolus ve başlangıç infüzyonu:

İnisyal glukoz / 100 bolus dozu ve başlangıç infüzyon hızı ile başla, 0.5 U/st arttırarak veya azaltarak devam et.

Örnek: Inisyal glukoz = 325 mg/dL: $325/100 = 3.25$, 3.5'e yuvarla:

IV bolus = 3.5 U + başlangıç infüzyon hızı = 3.5 U/h

Kapiller glukoz ölçümünde hataya yol açan faktörler

- Düşük hematokrit
- Yüksek hematokrit
- Şok
- Dehidratasyon
- Hipoksi
- Hiperbilirubinemi
- Ağır hiperlipidemi
- İlaçlar: Dopamin, Askorbik asit, mannitol, salisilat

i.v. insülininden s.c. insüline geçiş

- **Hangi hastada i.v. insülin kesildikten sonra s.c. insülin gerekir:**
 - Tip 1 DM
 - Daha önce insülin kullanmakta olan tip 2 DM
 - Tip 2 DM veya yeni ortaya çıkan hiperglisemili olguda $>2\dot{U}/st$ insülin gereksinimi
- **Ne zaman s.c. insüline geçilir:**
 - Hasta oral alıma başlayınca
 - Glukoz düzeyleri stabilize olunca
- i.v. insülinin yarılanma ömrü kısa olduğu için s.c. bazal insülin başlandıktan sonra 2 saat süreyle infüzyon devam ettirilmelidir.

s.c. insülin dozunun hesaplanması

- Son 6-8 saattir devam etmekte olan insülin infüzyonu dozu 24 saate uyarlanır
- Total dozun %60-80'i günlük doz ,
 - %50 bazal
 - %50 preprandial

Örnek:

- Hastanın insülin infüzyon hızı son 6 saatte ortalama 2 U/st.
- Önerilen total s.c. insülin dozu 24 saatlik total infüzyon dozunun %80'i:
 - $0.8 \times (2 \text{ U/st} \times 24) = 38 \text{ U}$
 - Bazal dozu: 38 Ü'nin %50'si
 - Preprandial doz: %50'si

Olguya yaklaşım

Mevcut tedavi

- **Aspart insülin:** 3 kez 24 Ü preprandiyal
- **Glargin :** Gece 42 Ü (son 2 yıldır aynı tedavi)
- Gabapentin: Haftada 3 gün 100 mg
- Atorvastatin: 20 mg/gün
- Atenolol: 50 mg/gün
- Nifedipine: 60 mg
- İsosorbide mononitrat: 60 mg
- Warfarin
- Omeprazol: 2x30 mg

Glukoz takibi

	Sabah aç	Sabah tok	Öğle aç	Öğle tok	Akşam aç	Akşam tok	3:00
15.3.15	151	80	118	118		227	68
16.3.15	184	109		60	220	310	90
17.3.15		200	92	305	185		65

*mg/dl

Tedavi planı

- Glukoz: 300 mg/dl
- İ.v. infüzyon 2Ü/st hızda başlandı (**KBY!**).
- Hedef glukoz değeri 140-180 mg/dl olarak belirlendi.
- Saatlik glukoz takipleri ile infüzyon hızı ayarlandı.
- Öğün öncesi bolus regüler uygulandı.
- Hastanın glukoz düzeyleri 2. gün stabilize oldu, debridman amacıyla operasyona alındı.

Sonuç

- Diyabetik ayak infeksiyonu ile gelen hasta **'yoğun takip gerektiren'** hastadır.
- Glukoz düzeyinin **insulin ile** ve 140-180 mg/dl aralığında tutulması mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir.
- Daha sıkı hedefler seçilmiş hastalarda ve ancak hipoglisemi açısından yeterli önlem alınmışsa uygulanabilir.