

## 2017 YILINDA ENDOKRİNOLOJİDEKİ YENİLİKLER

Prof. Dr. Canan ERSOY

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

Endokrinolojide 2017 yılında pekçok farklı alanda yenilikler olmuştur. Burada ağırlıklı olarak tiroid hastalıkları, lipid metabolizması ve diyabet alanındaki klinik uygulamalar ve kılavuzlardaki değişikliklerden ve ülkemizde 2017 yılında kullanıma giren yeni ilaçlardan bahsedilecektir.

Hipertiroidizm gebelerde de görülebilen bir durumdur. Hipertiroidizmin gebelikte prevalansı % 0.2 civarındadır. Tanı düşük tiroid stimulan hormon (TSH) ve yükselmiş serbest tiroksin (sT4) düzeylerinin saptanması ile konur. Graves hastalığı gebelerde en sık rastlanan hipertiroidizm nedenidir. Diğer nadir nedenler; toksik multinodüler guatr, toksik adenom, trofoblastik hastalıklar, viral tiroditler, TSH salgılayan hipofiz adenomları olarak sıralanabilmektedir. Gebeliğin geçici tirotoksikozu tüm bu durumlardan farklı olarak artmış human koryonik gonadotropin (hCG) düzeyleri ile ilişkili, tedavi gerektirmeyen, hCG'nin azalması ile kendini 18-20. gebelik haftasında sınırlayan bir tablodur. Gebede tedavi ile en kısa sürede ötiroid durum sağlanmalıdır çünkü hipertiroidik gebelerin fetüslerinde ölü doğum, prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığı sıklığı artmakta, gebelerde ise preeklampsi ve konjestif kalp yetmezliği gelişebilmektedir.

Hipertiroidisi saptanmış bir gebede tedavide ilk trimester için seçilecek antitiroid ilaç tiyonyamidlerden propiltiyourasil'dir. Propiltiyourasilin transplental geçişi daha azdır ve proteinlere daha fazla bağlanır. Tedaviye 150 (50-300) mg/gün propiltiyourasil ile başlanır. En önemli fetal yan etki hipotiroidizmdir. İlk trimesterde propiltiyourasil kullanıldıktan sonra, 2. trimesterde eşdeğer metimazol dozuna geçilmelidir. Önceki yıllarda tedavi kılavuzlarında gebelik boyunca yalnızca propiltiyourasil kullanımı uygun görülürken, 2017 yılından itibaren gebelerde 2. trimesterden sonra metimazole geçiş uygun bulunmuş ve bu şekilde önerilmiştir. Metimazol kullanırken hamile kalanlarda yine ilk trimester için propiltiyourasile geçilmelidir.

Tiroid kanserlerine son yıllarda daha sık rastlanmaktadır. Bu kanserlerin sınıflandırılması tanı, tedavi ve takip yönünden önemlidir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2017 kılavuzunda tiroid tümörleri sınıflamasında 2004 yılı Dünya

Sağlık Örgütü (WHO) “Tiroid Tümörleri” sınıflamasının kullanılmasını önermekteydi. WHO 2017 yılı sonlarında güncel tiroid kanserleri sınıflamasını yayınladı (Tablo 1).

**Tablo 1:** 2017 yılı WHO tiroid kanserleri sınıflaması<sup>2</sup>

<p><b>Foliküler adenom</b> <b>Hyalinize trabeküler adenom</b> <b>Diğer kapsüllü foliküler patern tiroid tümörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Foliküler tümör (Malignite potansiyeli belirsiz)</li><li>• İyi diferansiye tümör (Malignite potansiyeli belirsiz)</li><li>• Non-invazif foliküler tiroid neoplazm (Papiller nükleer özellikler +) (NIFTP)</li></ul> <p><b>Papiller tiroid karsinomu (PTC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Papiller karsinoma</li><li>• Foliküler varyant PTC (FVPTC)</li><li>• Kapsüllü varyant PTC</li><li>• Papiller mikrokarsinoma</li><li>• Kolumnar hücreli varyant PTC</li><li>• Onkositik varyant PTC</li></ul> <p><b>Foliküler tiroid karsinomu (FTC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Minimal invazif FTC (MIFTC)</li><li>• Kapsüllü anjiyoinvazif FTC (AIFTC)</li><li>• Yaygın invazif FTC (WIFTC)</li></ul> <p><b>Hurtle (Onkositik) hücreli tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hurtle hücreli adenom</li><li>• Hurtle hücreli karsinom</li></ul> <p><b>Kötü diferansiye tiroid karsinomu</b> <b>Anaplastik tiroid karsinomu</b> <b>Skvamöz hücreli karsinom</b> <b>Medüller tiroid karsinomu (MTC)</b> <b>Miks medüller ve foliküler tiroid karsinomu</b> <b>Mucoepidermoid karsinom</b> <b>Sklerozan mukoepidermoid karsinom (eozinofili+)</b> <b>Müsinöz karsinom</b></p>	<p><b>Ektopik Timoma</b> <b>İğsi epitelyal tümör (Timus benzeri diferansiasyon+)</b> <b>İntratiroidal timik karsinom</b> <b>Paragangliom ve mezenkimal/stromal tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Paraganglioma</li><li>• Periferik sinir kılıfı tümörleri</li></ul> <p>Schwannoma Malign PNST</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Benign vasküler tümörler</li></ul> <p>Hemanjiom Kavernöz hemanjiom Lenfanjiom</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anjiyosarkom</li><li>• Düz kas tümörleri</li></ul> <p>Leyomiyom Leyomiyosarkom</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Soliter fibröz tümör</li></ul> <p><b>Hematolenfoid tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Langerhans hücreli histiyositoz</li><li>• Rosai-Dorfman hastalığı</li><li>• Foliküler dendritik hücreli sarkom</li><li>• Primer tiroid lenfoması</li></ul> <p><b>Germ hücreli tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Benign teratom</li><li>• İmmatür teratom</li><li>• Malign teratom</li></ul> <p><b>Sekonder tümörler</b></p>
--	--

Dislipidemi, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid, lipoprotein(a) veya apolipoprotein B düzeylerinin genel popülasyona göre 90. persentilin üzerinde ya da yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol veya apolipoprotein A-1 düzeylerinin 10. persentilin altında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Erişkinlerde plazma lipid konsantrasyonlarının normal ve normal dışı değerleri Adult Treatment Panel-III'de tanımlandığı gibi kabul görmektedir (Tablo 2).

**Tablo 2:** Erişkinlerde plazma lipid konsantrasyonlarının değerlendirilmesi<sup>3,4</sup>

Lipid fraksiyonu	İstenen	Hedefe yakın	Sınırdaki yüksek	Yüksek	Çok yüksek
LDL kolesterol (mg/dL)	< 100	100-129	130-159	160-189	≥ 190
Total kolesterol (mg/dL)	< 200		200-239	≥ 240	
Trigliserid (mg/dL)	< 150		150-199	200-499	≥ 500
HDL kolesterol (mg/dL)	>40 (erkek) >45 (kadın)				

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2017 lipid metabolizma bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzunda kardiyovasküler hastalık riskinin hesaplanmasında SCORE sistemini önermiştir. Bu skorlama sistemi ile 10 yıllık ölümcül aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) riskini hesaplamak mümkündür. Bu sistemde hastanın yaşı, cinsiyeti, sistolik kan basıncı, total kolesterol değeri ve sigara kullanımı varlığı başlıca kriterlerdir. Hesaplama sonucunda 10 yıllık ölümcül ASKVH riski  $\geq 10\%$  ise çok yüksek risk,  $\geq 5\%$ - $<10\%$  ise yüksek risk,  $\geq 1\%$ - $<5\%$  ise orta risk ve  $<1\%$  ise düşük risk olasılığı saptanır ve tedavi planlaması buna göre yapılır. Yaşam tarzı değişikliği ve beslenme düzenlemesi sonrası çok yüksek risk grubunda LDL değeri  $>70$  mg/dL, yüksek risk grubunda  $>100$  mg/dL, orta risk grubunda  $>115$  mg/dL ve düşük risk grubunda  $>190$  mg/dL ise ilaç tedavisi başlanır. Bilinen ASKVH, tip 2 diyabet, komplikasyonlu tip 1 diyabet ve kronik böbrek hastalığı olanlar, skorlama sistemi uygulanmadan doğrudan çok yüksek riskli kabul edilerek LDL değeri  $<70$  mg/dL altına indirilmek üzere ilaç tedavisi başlanır. Dislipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar tablo 3'te gösterilmiştir. Pitavastatin 2017 yılında ülkemizde kullanıma giren bir statindir.

**Tablo 3:** Dislipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar; etki mekanizmaları, günlük dozları, lipoprotein fraksiyonları üzerine etkileri, yan etkileri ve kontrendikasyonları<sup>4,6,7</sup>

İlaç Grubu	Etki mekanizması	Ajanlar ve Günlük dozları	Lipid/Lipoprotein Etkileri	Başlıca Yan Etkiler	Kontrendikasyon
<b>HMG CoA redüktaz inhibitörleri (Statinler)</b>	Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan hidroksimetil glutaril CoA redüktaz enziminin inhibisyonu ile etki gösterir	Lovastatin (20-80mg) Pravastatin (20-40mg) Simvastatin (20-80mg) Fluvastatin (20-80mg) Atorvastatin(10-80mg) Rosuvastatin (5-40mg) Pitavastatin (2-4 mg)	LDL %18-55 ↓ HDL %5-15 ↑ TG %7-30 ↓	Miyalji, miyopati, rabdomiyoliz Karaciğer enzimlerinde artış Diyabet gelişimi Periferik nöropati İmpotans	Mutlak: Aktif veya kronik karaciğer hastalığı Rölatif: Siklosporin, makrolidler, çeşitli antifungaller ve sitokrom P-450 inhibitörleri ile birlikte kullanımı
<b>Kolesterol absorpsiyon İnhibitörleri (Ezetimib)</b>	Jejunal fırçamsı kenarlardaki NPC1L1 taşıyıcı proteinini selektif olarak bloke ederek intestinal lümendeki miçellerin enterositlere alınımını engeller. Hepatik NPC1L1 proteini ile etkileşerek biliyer kolesterol absorpsiyonunu azaltır.	Ezetimib (10mg)	LDL %17 ↓ HDL Değiştirmez TG Değiştirmez	Karaciğer enzimlerinde artış?	Aktif veya kronik karaciğer hastalığı
<b>Fibratlar</b>	Nükleer transkripsiyon faktörü peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-δ (PPAR-δ) agonistleridir	Gemfibrozil (600mg BID) Fenofibrat (200-267 mg)	LDL %5-20 ↓ HDL %10-20 ↑ TG %20-50 ↓	Safra taşı, Deri döküntüleri, bulantı, abdominal şişkinlik, miyalji, miyopati	Mutlak: Ağır renal yetersizlik Ağır KC yetersizliği
<b>Safra asitini bağlayanlar (Resinler)</b>	Bağırsaklarda safra asitleri ile çözünür olmayan bileşikler oluşturur ve dışkı ile atılır. Hepatositlerde kolesterol içeriğinde azalmaya LDL-K reseptör ekspresyonu artışına ve serum LDL-K düzeylerinin azalmasına yol açar.	Kolestramin (4-6 g) Kolestipol (5-20 g) Kolesevelam (2.6-3.8 g)	LDL %15-30 ↓ HDL %3-5 ↑ TG Değiştirmez veya artırır	Gastrointestinal rahatsızlık Kabızlık Diğer ilaçların emiliminde azalma	Mutlak: Disbetalipoproteine mi TG > 400 mg/dL Rölatif: TG > 200 mg/dL
<b>Nikotinik asit</b>	Hepatik VLDL-K üretimini azaltarak LDL-K seviyelerini düşürmekte ve HDL-K'den VLDL-K'ye lipid transferini ve HDL-K klerensini azaltarak HDL-K seviyelerini artırmaktadır	Hemen salınlı (1.5-3g) Uzamış salınlı (Niascor) (1-2 g) Sürekli salınlı (1-2 g)	LDL %5-25 ↓ HDL %15-35↑ TG %20-50 ↓	Flushing Hiperglisemi Hiperürisemi, gut GİS intoleransı Hepatotoksitesi	Mutlak: Kr. karaciğer hastalığı Ağır gut Rölatif: Diyabet Hiperürisemi Peptik ülser
<b>Omega-3</b>	PPAR üzerinden olduğu düşünülmektedir	Eicosapentaenoic acid ve docosahexaenoic acid (2-4 g)	TG %30 ↓ VLDL ↓ HDL ↑	Antitrombotik etki, kanama eğilimi	?
<b>Sterol/ Stanol</b>	Kolesterolün intraluminal solubilizasyonu bozarak emilimini inhibe ederler	Sitosterol Campesterol Stigmasterol (2-3 g)	LDL %10 ↓ TG %6-20 ↓ HDL değiştirmez	?	Sitosterolemi

Tip 2 diyabetik hastalarda yapılan ve bir kısmı 2017 yılında sonuçlanan kardiyovasküler sonlanım çalışmaları tip 2 diyabet tedavi kılavuzlarında bazı değişikliklere yol açmıştır. Bu çalışmalardan ilki Empareg çalışmasıdır. Bu çalışmada amaç bir sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörü olan empagliflozinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkisini değerlendirmektir. Empagliflozin 2017 yılında ülkemizde kullanıma giren bir sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörüdür. Çalışmaya 42 ülke ve 590 merkezden

yüksek kardiyovasküler riske sahip 7020 tip 2 diyabetik hasta dahil edilmiş ve 3.1 yıl süreyle izlenmiştir. Hastalar standart diyabet tedavileri devam ederken 10 mg, 25 mg empagliflozin veya plaseboya randomize edilmişlerdir. Çalışmanın primer sonlanım noktaları; plaseboya kıyasla kardiyovasküler nedenlerden ölüm, nonfatal MI, nonfatal inme oranlarını belirlemek, sekonder sonlanım noktası ise anstabil angina için hospitalizasyon sıklığını belirlemektir. Çalışmada empagliflozin kolunda kardiyovasküler ve herhangi bir nedene bağlı ölüm ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranları plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

İkinci çalışma olan Canvas çalışması canagliflozinle yapılmıştır. Canagliflozin ülkemizde henüz kullanımda değildir. Çalışmada amaç bir sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörü olan canagliflozinin primer ve sekonder prevansiyonda kardiyovasküler ve renal morbidite ve mortalite üzerine etkisini değerlendirmektir. Çalışmaya 30 ülke ve 667 merkezden yüksek kardiyovasküler riske sahip olan 6656 tip 2 diyabetik hasta sekonder prevansiyon amaçlı, 3486 tip 2 diyabetik hasta primer prevansiyon amaçlı dahil edilmiş ve 3.4 yıl süreyle izlenmiştir. Hastalar standart diyabet tedavileri devam ederken canagliflozin veya plaseboya randomize edilmişlerdir. Çalışmanın primer sonlanım noktaları; plaseboya kıyasla kardiyovasküler nedenlerden ölüm, nonfatal MI, nonfatal inme oranlarını belirlemek, sekonder sonlanım noktası ise kalp yetmezliği ve renal faktörler için hospitalizasyon sıklığını belirlemektir. Çalışmada canagliflozinle sekonder prevansiyon kolunda kardiyovasküler nedenlere, nonfatal MI ve nonfatal inmeye bağlı ölümler plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkmıştır.

SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler riski hangi mekanizma ile azalttıkları net değildir. Olası mekanizmalar; renin anjiyotensin aldosteron sistemini etkileyerek vasküler tonusu azaltmaları, kan basıncını düşürmeleri, sol ventrikül kütle indeksini azaltarak diastolik fonksiyonu düzeltmeleri ve kardiyovasküler hastalık durumunda artan bazı biyobelirteçlerin (NT-pro BNP ve hsTn1) düzeyini kontrol etmeleri olarak bildirilmektedir.

Leader çalışması bir GLP-1 analogu olan liraglutid ile yapılmıştır. Çalışmanın amacı liraglutidin kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine etkisini değerlendirmektir. Çalışmaya 32 ülke ve 410 merkezden yüksek kardiyovasküler riske sahip 9340 tip 2 diyabetik hasta dahil edilmiş ve 3.8 yıl süreyle izlenmiştir. Hastalar standart diyabet tedavileri devam ederken 1.8 mg liraglutid SC veya plaseboya randomize edilmişlerdir. Çalışmanın primer sonlanım noktaları; plaseboya kıyasla kardiyovasküler nedenlerden ölüm, nonfatal MI, nonfatal inme oranlarını belirlemek, sekonder sonlanım noktası ise anstabil angina veya kalp

yetmezliği için hospitalizasyon sıklığını belirlemektir. Çalışmada liraglutid kolunda kardiyovasküler ve herhangi bir nedene bağlı ölüm plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkmıştır. Kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranları liraglutid kolunda plaseboya göre düşük bulunmuştur.

Liraglutidin kardiyovasküler riski hangi mekanizma ile azalttığı net değildir. Liraglutidin aterosklerotik vasküler hastalığın progresyonunu yavaşlattığı, atriyal kardiyomiyositlerde ve koroner vasküler düz kas hücrelerinde GLP-1 reseptörlerini uyararak koroner kan akımını ve miyokard hücrelere glukoz alımını arttırdığı düşünölmektedir.

Bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak Amerikan Diyabet Cemiyeti 2017 yılı sonunda tip 2 diyabette antihiperglisemik tedavi kılavuzunu güncelleyerek 2018 yılı kılavuzunu yayınlamıştır. Bu kılavuzda yaşam tarzı değişiklikleri ve metformin tedavisine 2. bir antihiperglisemik tedavi ilave edilecekse ve hastanın tanı konmuş ASKVH'ı varsa eklenecek bu ilacın major advers kardiyovasküler olayları ve/veya kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı kanıtlanmış ajan olması önerilmektedir.

Ölkemizde 2017 yılında bir dipeptidilpeptidaz 4 inhibitörü olan linagliptin oral antidiyabetik ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca ultra uzun etkili bazal analog insülin glarjin U-300 kullanıma girmiştir. Bu aynı zamanda ölkemizde kullanıma giren ilk konsantre insülinidir. Yine 2017 yılı sonlarında bir ultra uzun etkili bazal analog insülin olan degludek insülinin aspartla birlikte formüle edildiği şekli (%70 degludek insülin +%30 aspart insülin) ölkemizde kullanıma girmiştir.

Endokrinolojinin diğer alanlarında olduğu gibi diyabette yıllar içinde gelişmeler devam etmektedir. Geliştirilmiş insülin pompaları, multihormon yapay pankreaslar, adacık hücreleri ile ilgili çalışmalar sürmektedir.

### **Kaynaklar:**

- 1- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2017
- 2- WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10, (Eds. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J), 2017
- 3- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult

- Treatment Panel III) final report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002; 106(25): 3143-421
- 4- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Lipid metabolizma bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu, 2017
  - 5- ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidemia, *Atherosclerosis*; 217, Supplement 1, 2011, 1-44
  - 6- Jain AP, Aggarwal KK, Zhang PY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(3): 441-5
  - 7- Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, Jones PJ, Lütjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Borén J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgözoğlu L, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014; 232(2): 346-60
  - 8- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117-28
  - 9- Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondü N, Shaw W, Fabbrini E, Sun T, Li Q, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018; 137(4): 323-334
  - 10- Guthrie R. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2018; 1-5
  - 11- 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(4): 311-22
  - 12- Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res*. 2014; 114(11): 1788-803

13- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018; 41(Suppl 1):S73-S85