

# ERİŞKİNDE GÜNCEL DİYABET TEDAVİSİ

Prof. Dr. Canan ERSOY

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

Dünyadaki diyabetli hasta sayısı 2015 yılı itibari ile 415 milyon iken bu sayının 2040 yılında 642 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Tüm diyabetlilerin % 90'ı tip 2 diyabetiktir. Diyabet sıklığındaki artışın başlıca nedenleri; nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasıdır. Ülkemizde de diyabet sıklığı giderek artmaktadır. İlki 1997 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-I)2010 yılında tekrarlandığında (TURDEP-II) Türkiye'de diyabet sıklığınınTURDEP-I'e göre %90 arttığı görülmüştür. Bu hızlı artış diyabetin tedavisinde yeni arayışlara ve yeni tedavi seçeneklerinin kullanılmaya başlanmasına neden olmaktadır.

Tip 2 diyabette görülen başlıca bozukluklar karaciğerde glukoz yapımının artışı, kas ve yağ dokusunda insülin direnci ve pankreasta insülin sekresyonunda progresif azalmadır. Diğer hormonal bozukluklar ise  $\beta$  hücresinden amilin salınımının azalması,  $\alpha$  hücresinden glukagon salınımının artması ve inkretin hormon salınımının azalmasıdır. Tip 2 diyabette tedavi bu bozuklukların giderilebilmesi esasına dayanır ve her antidiyabetik tedavinin farklı etki mekanizması bulunmaktadır.

Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan insülin dışı antidiyabetik tedaviler farklı gruplarda yer almaktadır. Bunlar;

İnsülin sekresyonunu artıranlar

- Sülfonilüreler
- Glinidler

İnsülin duyarlılığını artıran veya direncini azaltanlar

- Biguanidler
- Tiyazolidinedionlar (Glitazonlar)

Alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri

Sodyum glukoz ko-transporter (SGLT)-2 inhibitörleri

İnkretin bazlı ilaçlar

- Dipeptidil peptidaz (DPP)-4 enzim inhibitörleri
- Glukagon benzeri peptid (GLP)-1 analogları

### **İnsülin sekresyonunu artıranlar:**

Sülfonilüreler, pankreas  $\beta$ -hücresindeki SUR reseptörüne bağlanarak etkilerini gösterirler. Glukoz gibi major fizyolojik stimulanlara insülin yanıtını uyarırlar.  $\beta$ -hücresinde sentezlenmiş hazır insülin sekresyonunu stimüle ederler, insülin sentezini uyarmazlar.

Glinidler,  $\beta$ - Hücresindeki SUR reseptörünün farklı bir yerine bağlanırlar ve insülin sekresyonunu uyarırlar. Hızlı ve kısa etkileri ile postprandial hiperglisemiye kontrol ederler.

İnsülin sekresyonunu artıran ilaçlar zayıf ya da normal kilolu, diyabet tanısı süresi 7 yıldan daha kısa, hipogliseminin risk oluşturmadığı tip 2 diyabetiklerde uygun tedavi seçeneğidir. Başlıca yan etkileri hipoglisemi, kilo artışı, allerji, deri döküntüleri, alkol kullanımı sırasında flushing, hepatotoksisite, agranülositoz ve kemik iliği aplazisi gibi hematolojik toksisitedir. Bu grupta yer alan ilaçlar tip 1 diabetes mellitus, sekonder diyabet, hiperglisemik acil durumlar, gebelik, travma, stres, cerrahi müdahale, ağır enfeksiyon, sülfonilüre allerjisi, hipoglisemiye yatkınlık, dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek yetersizliğinde kontrendikedir.

### **İnsülin duyarlılığını artıran veya direncini azaltanlar:**

Biguanidler karaciğer düzeyinde insülin duyarlılığını artırarak, tiyazolidinedionlar ise daha çok yağ dokusu düzeyinde insülin direncini azaltarak etkilerini gösterirler.

Biguanidlerden yalnızca metformin klinik kullanımdadır. Metformin etkisini başlıca karaciğerden glukoz üretimini ve barsaklardan glukoz emilimini azaltarak ve kas dokusuna glukoz girişini arttırarak gösterir. İştahı baskılar. Obez ya da kilolu tip 2 diyabetikler için uygun seçenektir. Hipoglisemi yapmaması ve kilo kaybı etkisinin olması kullanımında avantaj sağlar. Başlıca yan etkileri ağızda metalik tat, iştahta azalma, bulantı, kusma, şişkinlik, diyare, allerjik deri döküntüleridir. Daha nadiren vitamin B12 emilim bozukluğu yapabilir. Çok nadir ancak korkulan yan etkisi laktik asidozudur.

Metformin, renal fonksiyon bozukluğu (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği eGFR <45 ml/dk olan vakalardametformin başlanmamasını, eGFR 60-45 ml/dk ise

yarı dozda metformin verilmesini önermektedir), karaciğer yetersizliği, laktik asidoz öyküsü, ağır hipoksi, dehidratasyon, kronik alkolizm, kardiyovasküler kollaps, akut miyokard infarktüsü, ketonemi ve ketonüri, tedaviye dirençli konjestif kalp yetersizliği (sınıf 3-4), kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), periferik damar hastalığı, major cerrahi girişim, gebelik ve emzirme dönemi ve ileri yaş (>80 yaş) durumlarında kontrendikedir.

Tiyazolidinedionlar (Glitazonlar) grubundan yalnızca pioglitazone klinik kullanımdadır. Başlıca etkisini peroksizom proliferator aktive reseptör gamma üzerinden gen transkripsiyonu yaparak gösterir. Periferik dokularda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülin direncini azaltır, kısmen insüline duyarlılığı artırır. En önemli etkisini preadipositleri adipositlere dönüştürerek ve insülin duyarlı adipositlerin sayısını arttırarak gösterir. Obez ya da kilolu tip 2 diyabetiklerde uygun tedavi seçeneğidir. Başlıca yan etkileri sıvı retansiyonu, ödem, anemi, konjestif kalp yetersizliği, kilo artışı, LDL kolesterol artışı, transaminaz artışı, graves oftalmopatisinin alevlenmesi, postmenopozal kadınlarda kırık riskinde artış, ileri yaşta erkeklerde kemik kütlelerinde azalmadır. Kullanımı sırasında hipoglisemi yapabilir.

Pioglitazon alanin amino transferaz yüksekliği olanlarda, New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre konjestif kalp yetersizliği açısından sınıflı-IV'te olan vakalarda, kronik ağır böbrek yetersizliği olanlarda, gebelikte, maküla ödemi riski bulunan kişilerde kontrendikedir.

#### **Alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri:**

Bu gruptan akarboz intestinal alfa-glukozidazı kompetitif olarak inhibe eder, polisakkaridlerin enzimatik degradasyonunu azaltır, karbonhidatların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirir. Hipoglisemi yapmaması ve kilo aldırması önemli özellikleridir. Yan etki olarak şişkinlik, hazımsızlık, diyare, karaciğer enzimlerinde reversibl artış ve nadiren demir eksikliği anemisi yapabilir. Akarboz inflamatuvar barsak hastalığı, kronik ülserasyon, malabsorpsiyon, parsiyel barsak obstrüksiyonu, siroz, gebelik ve laktasyonda kontrendikedir.

#### **Sodyum glukoz ko-transporter (SGLT)-2 inhibitörleri:**

Bu grup ilaçların başlıca etki mekanizmaları renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltmak ve idrar yolu ile glukoz atılımını arttırmaktır. Klinik kullanımda hipoglisemi yapmaması avantajdır. Ayrıca

kiloyu ve kan basıncını azaltırlar. Başlıca yan etkileri genitoüriner enfeksiyon, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi, LDL kolesterol artışı ve geçici serum kreatinin yüksekliğidir. Dehidratasyon, ürosepsis ve piyelonefrit durumlarında kullanılmamalıdır.

### **İncretin bazlı ilaçlar:**

DPP-4 enzim inhibitörleri; DPP-4 enzimini inhibe ederek vücutta bir incretin hormon olan GLP-1 düzeyinin artışına ve insülin salgılanmasına yol açarlar. Glukozbağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye neden olmazlar. Vücut ağırlığı üzerine etkileri nötraldir. Başlıca yan etkileri baş ağrısı, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, gastrointestinal yan etki, akut pankreatit, allerjik reaksiyon, anjiödem, ekfoliyatif dermatit, lenfopeni, öksürük, periferik ödem, transaminaz yüksekliği, miyalji, kas güçsüzlüğü ve eklem ağrısıdır. Akut pankreatit gelişimine yol açabileceklerine dair vaka bildirimleri bulunmaktadır. Akut pankreatit kuşkusu bulunanlarda ve kalp yetersizliği olan hastalarda kullanılmamalıdır

GLP-1 analogları; DPP-4 enziminin yıkımına dirençli olduklarından vücutta GLP-1 düzeyini yükselterek etkilerini insülin salgısını artırarak gösterirler. Obez hastalarda tercih edilirler. Kilo kaybı sağlarlar. Kısa etkili eksenatid tokluk, daha uzun etkili liraglutid açlık glisemisini daha iyi kontrol eder. Subkutan kullanılırlar. Başlıca bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal yan etkilere neden olurlar. Akut pankreatit gelişimine yol açabileceklerine dair vaka bildirimleri bulunmaktadır. GLP-1 analogları, akut pankreatit kuşkusu bulunanlarda, mide boşalma zamanı aşırı derecede uzamış, gastroparezi, kolelityazis veya ailesinde medüller tiroid kanseri bulunanlarda kullanılmamalıdır.

İnsülin dışı antidiyabetik tedavilerin etkinlikleri tablo 1’de, ülkemizde kullanımda olan başlıca insülin dışı antidiyabetiklerin kullanım dozları ve uygulama şekilleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 1: İnsülin dışı antidiyabetik ilaçların etkinlikleri

İlaç grubu	Açlık plazma glukozunda azalma	Hemoglobin A1C’de azalma
Sulfonilüreler	40-60 mg/dl	% 1.0-2.0
Glinidler	30 mg/dl	% 1.0-1.5
Biguanidler	50 mg/dl	% 1.5
Tiyazolidinedionlar	25-55 mg/dl	% 0.5-1.4
Alfa glukozidaz inhibitörleri	20-30 mg/dl	% 0.5-0.7
SGLT-2 inhibitörleri	20-30 mg/dl	% 0.5-1.0
DPP-4 inhibitörleri	20-30 mg/dl	% 0.5-1.0
GLP-1 analogları	20-30 mg/dl	% 1.0-1.5

Tablo 2: Ülkemizde kullanımda olan başlıca insülin dışı antidiyabetiklerin kullanım dozları ve uygulama şekilleri

İlaç grubu	Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Sulfonilüreler	Glipizid	5 mg tb	2.5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
	Gliklazid modifiye salınımlı form	30, 60 mg tb	30-90 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
	Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glinidler	Repaglinid	0.5, 1, 2 mg tb	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
	Nateglinid	60, 120, 180 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Biguanidler	Metformin	500, 850, 1000 mg tb	500-3000 mg	Günde 1-3 kez, aç karnına, yemekte veya tok karnına (günde bir kez 500 mg'dan başlanıp doz tedricen artırılır)
Tiyazolidinedionlar	Pioglitazon	15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Alfa glukozidaz inhibitörleri	Akarboz	50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 3 kez, yemeklerde ilk lokma ile birlikte
SGLT-2 inhibitörleri	Dapagliflozin	10 mg tb	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
DPP-4 inhibitörleri	Sitagliptin	100 mg tb	50-200 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Vildagliptin	50 mg tb	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
	Saksagliptin	2.5, 5 mg tb	2.5-5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Linagliptin	5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
GLP-1 analogları	Eksenatid	5, 10 mg kartuş	5-10 mg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. injeksiyon
	Liraglutid	6 mg/ml kartuş	1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. injeksiyon

Sonuç olarak, diyabetiklerde antidiyabetik tedaviler seçilirken diyabetin tipi, süresi, beden kitle indeksi, insülin direncinin varlığı, hastanın yaşı, yandaş hastalıkları, açlık ve postprandiyal glisemi düzeyleri dikkate alınmalı, tedavi ve glisemik hedefler her hasta için bireyselleştirilmelidir.

#### Kaynaklar:

- 1- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 7th edition, 2015. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- 2- Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsıdag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based

- study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-6
- 3- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag 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;28(2):169-80
  - 4- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2017
  - 5- American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes- 2017. *Diabetes Care*. 2017; 40, Supplement 1