

# Tip 2 diyabette yeni tedavi yaklaşımları: olgu örnekleriyle bakış

## *New treatment approaches in type 2 diabetes: an aspect to case studies*

© Hakan Varol, © Aydın Çifci

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Varol H, Çifci A. Tip 2 diyabette yeni tedavi yaklaşımları: olgu örnekleriyle bakış. J Med Palliat Care 2020; 1(1): 12-15.

### ÖZ

Tip 2 diyabet birden fazla organı etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Obezite günümüzün en önemli sağlık problemlerinden biridir ve sıklığı giderek artmaktadır. Obezitedeki artış buna paralel diyabet, hipertansiyon, kalp hastalıkları gibi hastalıklarda artışa yol açması yanında kaseklem problemleri ve pek çok başka olumsuz duruma da yol açmaktadır. Tip 2 diyabetli hastaların büyük kısmı fazla kilolu veya obezdir. Obezite, insülin direnci, reaktif hipoglisemiler, yeme atakları gibi durumlar nedeniyle bu hastalar her geçen gün daha fazla kilo almakta ve bu durum da diyabette progresyona ve kan şekeri regülasyonunda zorluklara yol açmaktadır. Bu kısır döngü tersine döndürülürse hastalarda zaman içinde daha kalıcı bir tedavi ve daha iyi sonuçlar elde edilebilir. Bu bağlamda yüksek doz insülin kullanan ve yıllar içinde gittikçe daha kilolu hale gelen hastalarda yeni yaklaşımlarla kilo verdirip bu kısır döngüyü tersine döndürdüğümüz birkaç örnek ile sunmak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** Tip 2 diyabet, yeni tedaviler, obezite, kilo kontrolü

### ABSTRACT

Type 2 diabetes is a multisystemic disease that affects more than one organ. Obesity is one of the most important health problems of today and its frequency is gradually increasing. In addition to the increase in obesity, it causes an increase in diseases such as diabetes, hypertension, heart diseases, as well as muscle-joint problems and many other negative conditions. The majority of patients with type 2 diabetes are overweight or obese. Due to conditions such as obesity, insulin resistance, reactive hypoglycemia, eating attacks, these patients gain more weight every day and this leads to progression in diabetes and difficulties in blood sugar regulation. If this vicious cycle is reversed, patients may achieve a more permanent treatment and better results over time. In this context, we wanted to lose weight with new approaches and to reveal this vicious cycle in patients who use high doses of insulin and become more and moreover the years.

**Keywords:** Type 2 diabetes, new treatments, obesity, weight control

### GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM); insülin etkisi, insülin sekresyonu, veya her ikisinin bozukluğundan kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize, birçok etiyolojik sebebi olan, kronik bir metabolik hastalık olarak tanımlanmaktadır. Tip 2 DM birden fazla organı etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Obezite günümüzün en önemli sağlık problemlerinden biridir ve sıklığı giderek artmaktadır. Obezitedeki artış buna paralel diyabet, hipertansiyon, kalp hastalıkları gibi hastalıklarda artışa yol açması yanında kas-eklem problemleri ve pek çok başka olumsuz duruma da yol açmaktadır. Tip 2 DM'li hastaların büyük kısmı fazla kilolu veya obezdir. Obezite, insülin direnci,

reaktif hipoglisemiler, yeme atakları gibi durumlar nedeniyle bu hastalar her geçen gün daha fazla kilo almakta ve bu durum da diyabette progresyona ve kan şekeri regülasyonunda zorluklara yol açmaktadır. Bu kısır döngü tersine döndürülürse hastalarda zamanla yeme atakları azalır, kilo vermeye başlar, kilo verdikçe de hem kan şekeri hem de tansiyonları daha regüle olur (1,2).

Yeni çıkan sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2i) ve glukagon like-peptit-1 (GLP-1) (reseptör agonistleri) kilo verdirici özelliği olan ilaçlardır. SGLT2i idrarla glukoz atarak (tübüllerden günde yaklaşık 180 gram glukoz atar, normalde idrarla glukoz atılımı

**Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Hakan Varol, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye, 71450, Yahşihan, Türkiye

**E-mail / E-posta:** drhakanvarol@outlook.com

**Received / Geliş:** 21.02.2020 **Accepted / Kabul:** 23.03.2020



yoktur) enerji kaybına yol açmakta ve bu yolla kilo kaybı sağlamaktadır. GLP-1 reseptör agonistleri ise hepatik glukoz çıktısını azaltmakta, mide boşalmasını geciktirmekte, inkretin hormonlarının salınımını artırmakta ve doygunluk hissi sağlayarak iştahı baskılamaktadır (3-5).

Biz kilo kontrolünün önemine dikkat çekmek için yüksek doz çoklu insülin ve antihipertansif ilaçlar kullanan takiplerinde insülini kestiğimiz, antihipertansiflerini kestiğimiz veya sayısını azalttığımız üç olguyu sunmak istedik.

## OLGU 1

Elli iki yaşında kadın hasta, 15 yıldır tip 2 DM ve hipertansiyon (HT) mevcut, kan şekeri yüksekliği ile başvurdu. Ara ara olan hipo ve hiperglisemi atakları tarifleyen hastada evre 3 kronik böbrek hastalığı (KBH) mevcuttu. Serum kreatinin 1,4 mg/dl (GFR 45 ml/dk), HBA1C: 7,2%, total kolesterol: 239 mg/dl, trigliserit: 340 mg/dl, LDL kolesterol: 125 mg/dl, HDL kolesterol: 45 mg/dl, albümin: 3,7 g/dl, total bilirubin: 1,2 mg/dl, beyaz küre sayısı: 6400 /mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 12,3 g/dl, trombosit: 180.000/mm<sup>3</sup>, 340 mg/24 saat albuminürisi mevcut, karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid hormon testleri normal (TSH: 1,2 mIU/L), üst abdomen ultrasonografisi: hepatomegali ve orta derecede yağlanma dışında özellik yoktu. Ağırlık: 129 kg, boy: 165 cm, BKİ: 47,4 kg/m<sup>2</sup>, 2-3+ pretibial ödem mevcut, losartan-hidroklorotiyazid+furosemid tablet, 3x10 ünite kısa etkili, 1x20 ünite bazal insülin kullanıyor. Yeni tedavisi: Orlistat 2x1 tb/gün, metformin 1000 mg/g, empagliflozin 10 mg 1x1/g, exenatide 2x5 mcg/g s.c., losartanhidroklorotiyazid şeklinde idi (empagliflozinin de diüretik etkisi olduğu için furosemid kesildi).

**1. hafta:** Kan şekeri regülasyonunda belirgin bozulma yok, 7 kg kilo kaybı oldu, kan şekerleri regüle seyretti, hipo ve hiperglisemileri olmadı. Önceden 140-150 mg/dl civarına çıkan sistolik kan basıncı değerleri olan hastada en fazla 120-130 mmHg değerleri görüldü, 100-110 mmHg civarına düşen değerleri olduğu için ve losartan-hidroklorotiyazid yarı doza düşüldü. Hastada **1. ay:** 24 kg kilo kaybı sonrası 105 kg oldu; **3. ay:** hasta 97 kg olan hastada toplamda 33 kg kilo kaybı oldu. AKŞ 100-140 mg/dl, TKŞ 120-170 mg/dl civarı seyretti. Takip ettiğimiz süre içinde insülin tedavisi kesilen hastada hiç hiperglisemi (200 mg/dl üzeri kan şekeri) ve hipoglisemi (70mg/dl altında kan şekeri) saptanmadı. Sistolik kan basıncı değerleri 100-120 mmHg civarında seyreden hastada losartan-hidroklorotiyazid kesildi. Hastanın son tedavisi orlistat en çok yemek yediği öğünde günde 1 kez, metformin 1000 günde tek sefer, empagliflozin 10 mg 1x1/g, exenatide 2x5 mcg/g s.c. (GFR düşük

olduğu için ve bu dozda da yeterince kilo verdiği için doz artırılmadı) olarak devam edildi. Takipleri sırasında böbrek fonksiyonlarında ve lipit profilinde belirgin değişiklik izlenmedi.

## OLGU 2

Elli üç yaş erkek hasta, sağlık personeli, 28 yıldır tip 2 DM, HT, 10 yıldır insülin kullanıyor, son 5 yıldır bazal-bolus insülin (3x15 kısa etkili, 30 ünite uzun etkili ve ayrıca metformin 2x1000 mg kullanıyor. Ağırlık 87 kg, boy 172 cm, BKİ: 29,4 kg/m<sup>2</sup>, HT+ (perindopril-amlodipin kullanıyor), başka ek hastalık yoktu. Kan şekeri nispeten regüle, HBA1C: %8,2, TSH: 0,9 mIU/L, AKŞ: 231 mg/dl, serum kreatinin: 0,94 mg/dl, total kolesterol: 210 mg/dl, trigliserit: 240 mg/dl, LDL kolesterol: 106 mg/dl, HDL kolesterol: 55 mg/dl, albümin: 4,7 g/dl, total bilirubin: 1,1 mg/dl, beyaz küre sayısı: 8400/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 14,5 g/dl, trombosit: 360.000/mm<sup>3</sup> idi. Yeni tedavisi: Metformin+DPP4i 50/1000 mg tb 2x1/gün, empagliflozin 10 mg/gün, Ideg/Asp 2x20 Ü/gün olarak başlandı, 3 gün sonra kontrolde AKŞ: 110-150 mg/dl, TKŞ: 120-190 mg/dl olan hastada Ideg/Asp 1x30 Ü/güne inildi. Hastanın 10 gün sonra kontrolünde kan şekeri regüle: AKŞ 110-160, TKŞ: 120-190 mg/dl arası idi, Ideg/Asp 1x20 Ü/güne inildi, 3. hafta sonra kontrolde toplam kilo kaybı 8 kg, kan şekerleri regüle, 2. ayda toplam kilo kaybı 13 kg idi ve Ideg/Asp 10 Ü/gün olarak azaltıldı, 3. ayda toplamda 16 kg kilo kaybı olan ve kan şekerleri regüle olan hastanın insülini kesildi. Takiplerinde kan şekerleri regüle seyretti, kontrolde HBA1C %7,1 olarak ölçüldü. Tüm bu takipleri sırasında ölçülen hipoglisemik değer olmadı, hasta hipoglisemi semptomu tariflemedi, belirgin hiperglisemisi olmadı, lipit profili ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma olmadı.

## OLGU 3

Elli sekiz yaş, kadın hasta, 25 yıldır tip 2 DM, 4 yıldır bazal-bolus olmak üzere 15 yıldır insülin (3x30 kısa, 1x60 Ü uzun etkili, toplamda 150 Ü/gün) +metformin 2x1000 mg/gün kullanıyor. 20 yıldır HT mevcut, verapamil+diltiazem kullanıyor, tansiyonu regüle, hiperlipidemi için atorvastatin 20 mg/gün kullanıyor. HBA1C %9,6, TSH: 2,2 mIU/L, serum kreatinin: 0,72 mg/dl, total kolesterol: 180 mg/dl, trigliserit: 190 mg/dl, LDL kolesterol: 95 mg/dl, HDL kolesterol: 47 mg/dl, albümin: 4,7 g/dl, total bilirubin: 0,9 mg/dl, beyaz küre sayısı: 6200/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 12,5 g/dl, trombosit: 240.000/mm<sup>3</sup>, karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Ağırlık 98 kg, boy 160 cm, BKİ: 38,3 kg/m<sup>2</sup>, ara ara hipoglisemi ve ciddi hiperglisemileri oluyor, AKŞ 110-300 mg/dl, TKŞ 160-400 mg/dl civarlarında seyrediyor. Yeni tedavi: Metformin+DPP4i 50/1000 mg 2x1/gün,

dapagliflozin 10 mg 1x1/gün, IDeg/Asp 2x50 Ü/gün olarak planlandı. Takiplerinde, 1. Hafta AKŞ: 120-200, TKŞ 130-250 mg/dl arası, 3 kg ağırlık kaybı, hipoglisemi yoktu. Hastada IDeg/Asp 2x40 Ü/gün olarak azaltıldı, 1. Ayda toplam kilo kaybı 8 kg, AKŞ: 110-140 arası, TKŞ 110-170 arası idi, Ideg/Asp 2x30 Ü'ye düştü, 3. ay HBA1C %8,1, ağırlık 81 kg (toplamda 17 kg verdi), bu sürede IDeg/Asp önce 1x40, sonra 1x30 üniteye düştü. Kontrol HBA1C %8,4 geldi. Takiplerinde kilo vermeye devam eden hasta 74 kiloya kadar düştü, toplamda 24 kg verdi ve bu süre zarfında insülinleri azaltılarak tamamen kesildi. Hastanın 6. ay kontrolünde hipo/hiperglisemi yok, kan şekerleri regüle idi, HBA1C %7,3 olarak ölçüldü. Takipleri sırasında ölçülen hipoglisemik değer olmadı, hasta hipoglisemi semptomu tariflemedi, belirgin hiperglisemisi olmadı, lipit profili ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma olmadı.

## TARTIŞMA

Diyabet hastalarında insülin uzun süredir kullanılan, yan etkisi çok az olan, etkileri ve yan etkileri iyi bilinen, en etkin ve en sık kullanılan ilaçlardan birisidir. İnsülin tedavisinin en önemli handikapları hipoglisemi ve kilo alımıdır. Obezite günümüzün en önemli problemlerinden birisidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya genelinde obezite sıklığı (beden kitle indeksi  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) son kırk yıllık dönemde yaklaşık üç kat artmıştır. Kilo fazlalığı olan kişilerin 650 milyonu (dünya genelinde %13; erkeklerde %11 ve kadınlarda %15) obezdir. Her yıl yaklaşık 3 milyon kişi kilo fazlalığı veya obezite nedeni ile yaşamını yitirmektedir (6-10).

Obezite diyabet, hipertansiyon başta olmak üzere kas-eklem problemlerine de neden olur. Yaygın vücut ağrısı nedeniyle ağrı kesici kullanımı farklı pek çok probleme yol açabilir. Obezitenin getirdiği bu olumsuz durumların büyük kısmı, eğer çok ileri düzeylerde değilse kilo vermekle düzelmeye başlar (11-15).

Olgularımızın ortak özelliği hepsi obez, insülin kullanan kişiler olmaları ve her geçen yıl hem kullandığı insülin miktarının hem de kilolarının artmasıdır. Yeni çıkan ve son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşan SGLT2i ve GLP-1 reseptör agonistleri diyabet tedavisinde yaklaşımı değiştirmiştir. Her iki ilaç hastalarda kilo kaybı yapmakta, kilo veren hastalarda insülin ihtiyacı azalmaktadır (1,3-5,16,17).

Biz hastalarda insülin dozlarını SGLT2i ve GLP-1 reseptör agonistinden bağımsız olarak da ayrıca insülin dozlarını azalttık. Çünkü ara ara hipoglisemiye giren hem kontrinsülinler sistem aktivasyonu nedeniyle kan şekerleri yüksek geldiği için daha fazla insülin yapmakta hem de bu hastalar hipoglisemi korkusuyla gereğinden fazla kalori almakta ve bu da kilolarının giderek

artmasına yol açmaktaydı. Bu nedenle hastaların günlük insülin miktarlarında belirgin (%50'den fazla) azaltmalar yaparak hastaların hipoglisemiye girmelerini engelledik ve hastalar bu kısır döngüden kurtuldular. Hem insülin dozu azaldığı için kilo verdiler hem de SGLT2i ve GLP-1 reseptör agonistinin de etkisiyle ayrıca kilo verdiler. Kilo kaybı arttıkça önceden 3-4 antihipertansif ilaçla tansiyonu regüle olmayan hastaların antihipertansif ihtiyacı azaldı, bazılarında kesildi. Kilo kaybı ile günlük fiziksel aktiviteleri daha da arttı. Bu sayede 150 Ü/güne kadar insülin kullanan hastada dahi insülin ihtiyacı kalmadı.

## SONUÇ

Tip 2 diyabetli hastaların büyük kısmı kiloludur ve yıllar içinde daha da kilo almaktadırlar. Kilo artışı ile birlikte zamanla tedaviyi daha da yoğunlaştırma ihtiyacı olduğundan dolayı özellikle obez hastalarda kilo kontrolü önemlidir. Bu nedenle kilo verdirici tedavilere öncelik vererek kilo kontrolüne (hipo ve hiperglisemilerden koruyarak) odaklanmak ve kilo alımı-insülin artışı kısır döngüsünü kırmak bu hastaların yönetiminde önemlidir.

## ETİK BEYANLAR

**Aydınlatılmış Onam:** Bu çalışmaya katılan hastalardan yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2019.
2. Balkau B. The DECODE Study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Diabetes Metab. 2000 Sep; 26: 282-6.
3. Turan T, Karahan İ, Güngüneş A. Diyabetik ketoasidozda tanı ve tedavi yaklaşımı. J Health Sci Med 2019; 2: 92-8.
4. Karahan İ, Alp Çağlar, Güngüneş A. Tip 2 diyabet tedavisinde sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri. Ortadoğu Tıp Derg 2018; 10: 381-5.

5. Sayan Özaçmak H, Bayraktaroğlu T. Glukagon benzeri peptid-1'in sinir sistemi ve iştah kontrolü üzerine etkileri. *Türk Diyab Obez (Turk J Diab Obes)* 2017; 1: 1-6.
6. Williams G, Pickup JC. *Diyabet El Kitabı*, 3. Baskı. (Çeviri ve Türkçe Ed: Karşıdağ K, Toktaş T, Altunöz ME). Blackwell Publishing, 2004, ABD.
7. World Health Organization. WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus. *Tech Rep Ser* 1994; 844.
8. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2018; 41: 13-27.
9. Goldstein JB, Müller-Wieland D. *Tip 2 Diyabet* (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York 2004, 3-11.
10. Yenigün M. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. Nobel Tıp Kitabevi 2001; İstanbul.
11. Demirel M, Şatır E, Uçak S, Saler T, Altuntaş Y. İnsülin tedavisi başlanan diabet hastalarında kilo değişimi ve bunu etkileyen parametrelerin irdelenmesi. *Şişli Etfal Tıp Bült* 2009; 43: 14-9.
12. The world health report 2006: working together for health. Geneva: World Health Organisation, 2006 [http://www.who.int/whr/2006/whr06\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2006/whr06_en.pdf).
13. Kefeli A, Bambul N, Çiftçi H, Oğuz A. Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda farklı insülin tedavi protokollerinin kilo alımı ile ilişkisi. *Göztepe Tıp Derg* 2009; 24: 183-91.
14. Roden M, Stingl H, Chandramouli V, et al. Effects of free fatty acid elevation on postabsorptive endogenous glucose production and gluconeogenesis in humans. *Diabetes* 2000; 49: 701-7.
15. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-88.
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-60.
17. Öz B, Karataş A, Akar ZA, Koca SS. Obezite ve kas-iskelet sistemi. *Fırat Med J* 2018; 23: 42-7.