

Tip 2 Diyabette Güncel Farmakolojik Tedavi Algoritması

Current Pharmacological Treatment Algorithm in Type 2 Diabetes

Öz

Tip 2 DM tedavisinde güncel yaklaşım; glisemik kontrol hedeflerinin ve kullanılacak farmakolojik ajanların seçiminin hasta merkezli olması yönündedir. Bununla birlikte seçilecek ilacın etkinliği, hipoglisemi riski, kilo üzerine etkisi, muhtemel yan etkileri, maliyet ve hasta tercihleri de tedavi planında dikkate alınmalıdır. Yaşam tarzı değişiklikleri, uygulanacak farmakolojik tedavi ne olursa olsun tedaviye eklenmelidir. Glisemik hedeflere ulaşamayan tip 2 diyabet hastalarında insülin tedavisi geciktirilmemelidir.

Abstract

A patient-centered approach should be used to guide the choice of pharmacologic agents and for glycemic goal in Type 2 DM. Considerations include efficacy, hypoglycemia risk, impact on weight, potential side effects, cost and patient preferences. Lifestyle modifications that improve health care should be emphasized along with any pharmacologic therapy. For patients with type 2 diabetes who are not achieving glycemic goals, insulin therapy should not be delayed..

Glisemik Kontrol Hedefleri

Gebe olmayan Tip 2 DM tanılı hastaların tedavisinde hedef A1C düzeyi, American Diabetes Association ve European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) tarafından yayımlanan en son rapora göre $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) iken, American Association of Clinical Endocrinologists-American College of Endocrinology (AAACE/ACE) tarafından yayımlanan raporda $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol) dir(1). Ancak her iki kılavuzda da ortak olan, dikkat edilmesi gereken nokta A1C'nin düşük tutulması ile sağlanacak yararın yanında, özellikle KVH riski yüksek olan hastalarda hipoglisemi ve mortalite risklerinin artırılmamasıdır. Bu nedenle Tip 2 DM de hedefler hastanın özelliklerine ve kliniğine göre bireysel olarak belirlenmelidir (1,2). A1C, hedef değere ulaşıldıktan sonra ise 3 ayda bir, hedefe ulaşıldıktan sonra ise 6 ayda bir ölçülmelidir (3-7). Glisemik kontrolde öncelikli hedef öğün öncesi ve açlık plazma glukozu(APG) 80-130 mg/dl olmasıdır. Açlık ve öğün öncesi PG hedefleri sürdürülemezse veya hedeflere ulaşıldığı halde A1C $> 7\%$ (53 mmol/mol) ise tokluk PG kontrolü gereklidir. Tokluk PG hedefi < 160 mg/dl olmalıdır (3-7).

Başlangıç Tedavisi

Tip 2 DM tedavisinde güncel yaklaşım; glisemik kontrol hedeflerinde olduğu gibi ve kullanılacak farmakolojik ajanların seçiminin de hasta merkezli olması yönündedir (2).

Dr. Özge POLAT KORKMAZ
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi

Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi İstanbul

Tel/phone: +90 414 30 00
E-mail: ozge11807@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Tip 2 DM; tedavi

Keywords:

Type 2 DM; treatment

Geliş Tarihi - Received
28/02/2017
Kabul Tarihi - Accepted
26/03/2017

Tip 2 DM tanısı alan her hastanın, farmakolojik tedavisi ne olursa olsun yaşam tarzı değişikliği tedaviye eklenmeli ve her aşamasında uygulanmalıdır (2-7).

Tip 2 DM tanısı alan her hastaya, herhangi bir kontrendikasyon yoksa birinci basamak tedavi olarak metformin monoterapisi başlanmalıdır (8). Metformin etkili, güvenli ve ucuz bir ajandır, bununla birlikte kardiyovasküler olay ve ölüm riskini de azaltabilmektedir (9). Metformin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30 mL/dk/1,73 m² ye kadar düşük olan hastalarda güvenle kullanılabilir (10). Bulantı, kusma veya dehidratasyon geliştiğinde tedavi sonlandırılmalıdır. Uzun süre Metformin kullanımı vitamin B12 eksikliğiyle ilişkilidir. Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) çalışmasına ait olan yakın tarihli bir rapora göre, metformin ile tedavi edilen hastalarda ve özellikle anemi veya periferik nöropati varlığında vitamin B12 düzeyi düzenli olarak ölçülmelidir (11). Metformini tolere edemeyen veya metforminin kontrendike olduğu hastalarda Şekil 1'deki "İkili Tedavi" başlığı altında gösterilmiş olan diğer ilaç sınıflarına mensup bir ajan başlanmalıdır.(2,12). Tanı anında A1C düzeyi %9 ve üzerinde (75 mmol/mol) olan hastalarda A1C düzeyine daha hızlı bir biçimde ulaşılabilmesi için ikili kombinasyon tedavisine başlanması değerlendirilmelidir(2). Tanı anında kan glukoz düzeyi \geq 300 mg/dL (16,7 mmol/L), HbA1C \geq %10 (86 mmol/mol) de olup, ciddi hiperglisemi semptomları olan hastalara insülin ile birlikte kombinasyon tedavisine başlanması düşünülmelidir. Hastada mevcut glukoz toksisitesi ortadan kalktığında tedavi rejimi basitleştirilebilir (2).

Kombinasyon Tedavisi

Metforminin tek başına kullanımının ikili tedaviyle karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma mevcut olsa da, ilaçların tedaviye eklendiği durumların doğrudan karşılaştırıldığı çalışma sayısı azdır. Karşılaştırmalı bir etkililik meta analizinden elde edilen sonuçlara göre (10), insülin dışı ajanlara ait yeni ilaç sınıflarının her birinin başlangıç tedavisine eklenmesiyle A1C düzeyinde yaklaşık % 0,9-% 1,1 oranında genel bir azalma sağlanmaktadır.

Yaklaşık 3 aylık bir tedavinin neticesinde A1C hedefine ulaşamadığı durumlarda metformin ile diğer mevcut tedavi seçeneklerinden birinin kombinasyonu göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç seçiminde, kan glukoz düzeyinin düşürülmesi hedeflenen seviye, ilacın etkinliği-maliyeti, özellikle hipoglisemi, kilo alımı gibi muhtemel ilaç yan etkileri, hastanın diğer mevcut hastalıkları(örn; KBY), ve hasta tercihleri göz önünde bulundurulmalıdır(12). Bu tedavi seçenekleri şunlardır: sülfonilüre (SU), tiazolidinedion (TZD), DPP-4 inhibitörü (DPP4-İ), SGLT2 inhibitörü (SGLT2-İ), GLP-1 reseptör agonisti (GLP-1RA), veya

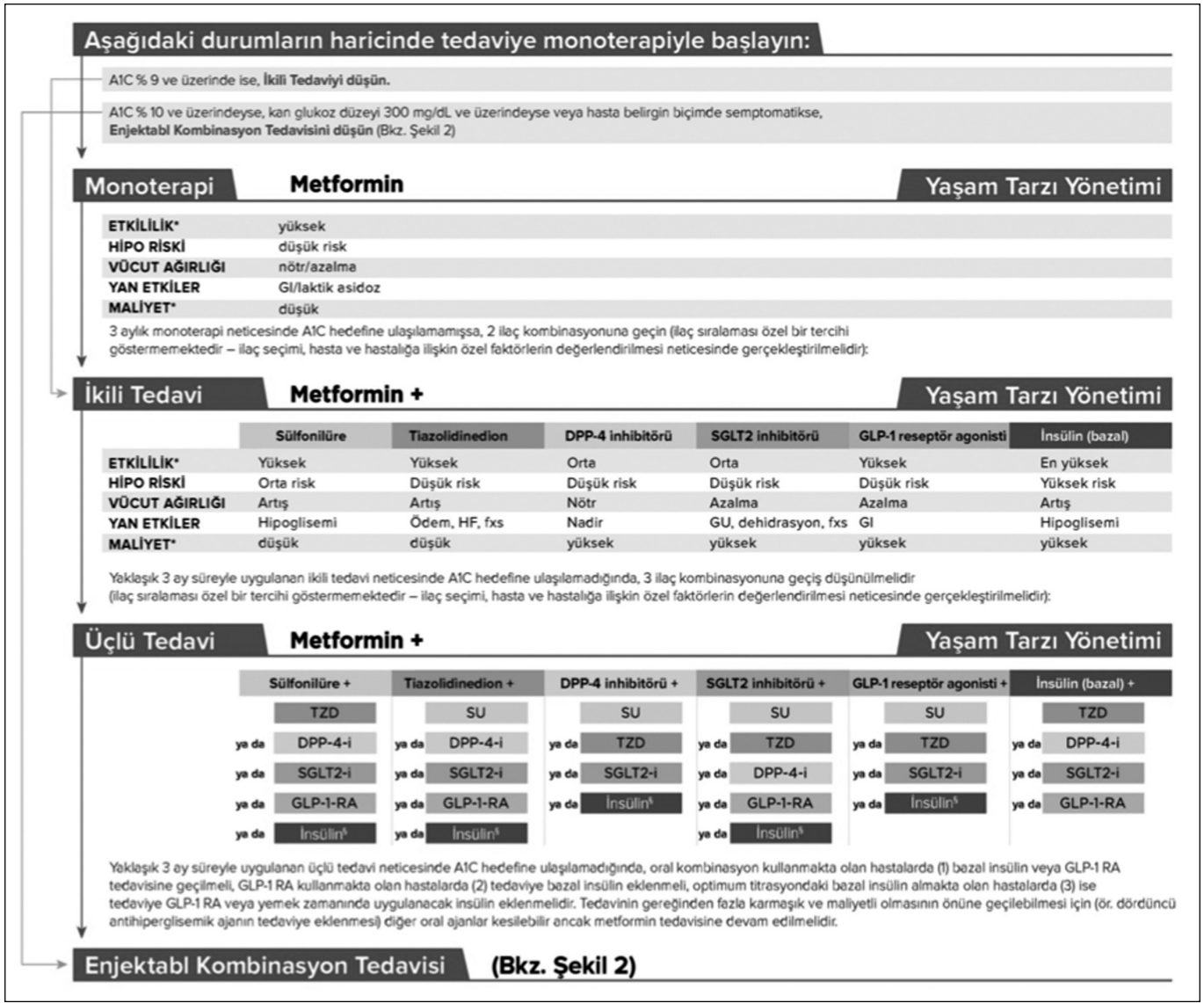
bazal insülin (Şekil 1). SU allerjisi bulunan, öğün şeması düzensiz olan veya SU kullanımıyla geç postprandiyal hipoglisemi gelişmiş olan hastalarda sülfonilürelerin yerine, Şekil 1'de yer almayan hızlı etkili Glinidler (GLD) kullanılabilir. Yine Şekil 1'de yer almayan ancak Ülkemizde sıkça kullanılan α -glukosidaz inhibitörleri (AGİ) de kombinasyon tedavisinde kullanılan tedavi seçeneklerinden biridir. AGİ tedavisinin tokluk kan glukozunu düşürmeleri, hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo açısından nötr olmaları ve sistemik etkilerinin bulunmaması başlıca avantajlardır. Ancak günde üç kez alınması, glisemiye düşürmede orta etkinlikte olmaları ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımları zordur (13).

Yaklaşık 3 ay süreyle uygulanan ikili tedavi neticesinde A1C hedefine halen ulaşılmadığında ise, üç ilaç kombinasyonuna geçilmelidir (Şekil 1). Yaklaşık 3 ay süreyle uygulanan üçlü tedaviyle A1C hedefine yine ulaşılmamışsa, enjektabl ajanlar ile kombinasyon tedavisine geçilmelidir (Şekil 2).

Kombinasyon tedavisinde özellikle A1C \geq %8.5 (\geq 69 mmol/mol) ise tercihen bazal insülin (uzun etkili analog veya NPH insülin) başlanmalıdır. Seçilecek insülin tedavisinde hipoglisemi riski, kilo artışı dikkate alınmalıdır. A1C %7.1-8.5 (54-69 mmol/mol) arasında ise hastanın durumuna göre tedaviye SU, GLN, DPP4-İ, AGİ, GLP-1RA, TZD veya SGLT2-İ eklenebilir(3-7). Özellikle tokluk glisemi kontrolü hedefleniyorsa GLN, DPP4-İ ilaçlar, AGİ veya GLP-1RA seçilebilir. Sülfonilüre en ucuz seçenektir ve etkinliği birçok antidiyabetik grubuna göre daha yüksektir. Ancak hipoglisemi riski ve kilo artışı dikkate alınmalıdır (14,15). AGİ ve GLP-1RA kullanımında gastrointestinal yan etkiler görülebilir(13,16). DPP4-İ ve AGİ grubunun kilo artırıcı etkisi yoktur(13,16). İnkretin bazlı ilaçların (GLP-1RA ve DPP4-İ) hipoglisemi riski insülin ve sülfonilüreye göre daha düşüktür, ancak etkinlikleri biraz daha düşüktür (16). Kilo lu hastalarda GLP-1RA tercih edilebilir (16). İnkretin bazlı rejimlerde pankreatit riski yönünden hastalar izlenmelidir (16). TZD grubu ilaçların ödem, konjestif kalp yetersizliği ve kırık riskini artırma gibi yan etkileri mevcuttur (17). SGLT2-İ grubu ilaçların bir miktar kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlamaları, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını, serum ürik asit düzeyini albuminüriyi düşürmeleri gibi yararları olmakla birlikte, bu grup ilaçlar klasik OAD'lere göre daha pahalıdır ve üriner sistem enfeksiyon sıklığını artırmaktadır (7).

İnsülin Tedavisi

Medikal tedaviye rağmen şeker regülasyonu sağlanamayan, diyabet komplikasyonları ilerleyen hastalarda hiç vakit kaybetmeden bazal-bolus insülin tedavisine başlanma-

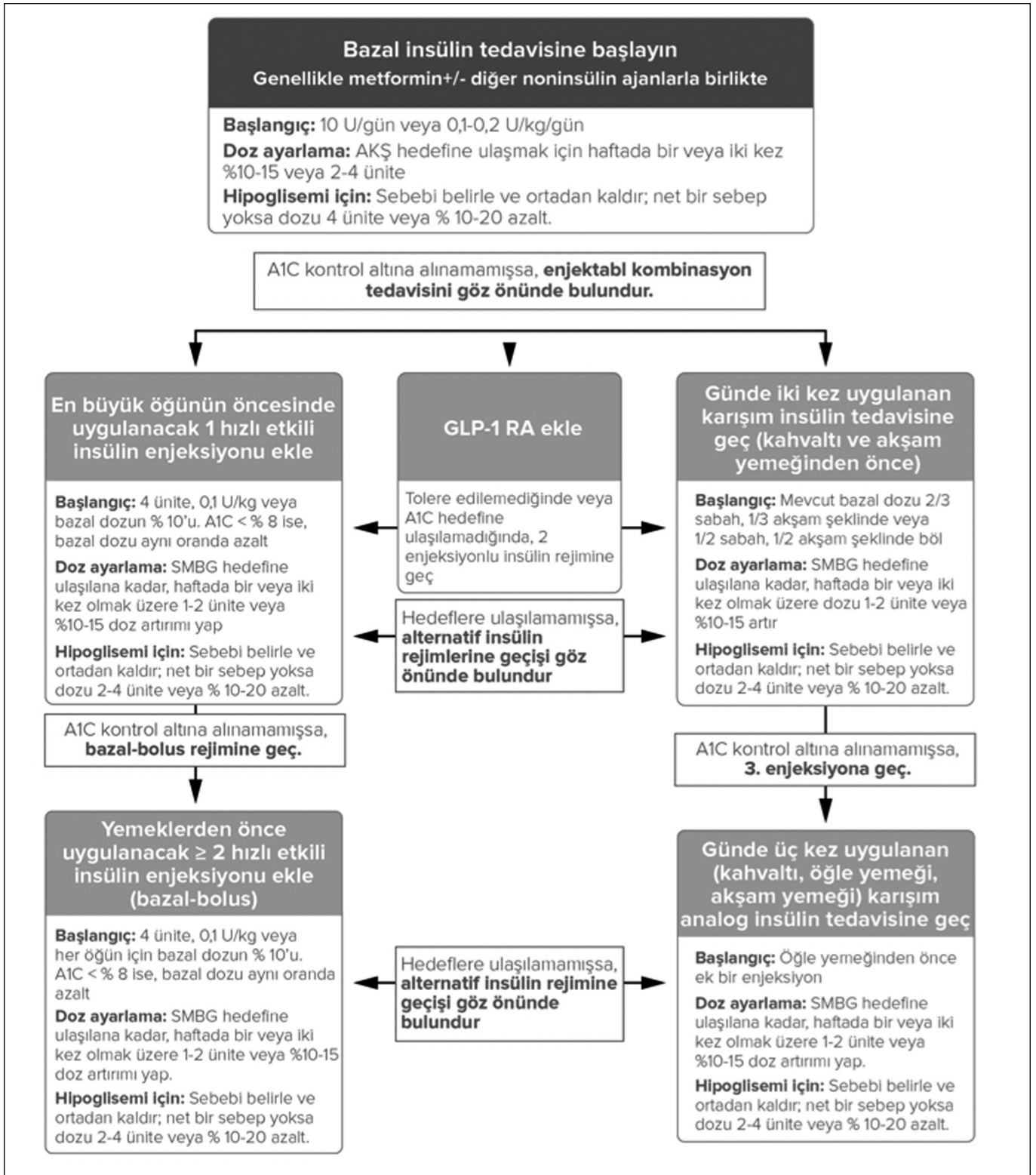


Şekil 1. Tip 2 diyabette antihiperlipidemik tedavi: Genel öneriler. Şekilde mevcut olan ürün sıralaması, ürünlerin kullanıma sunulma tarihlerine ve uygulama yollarına göre belirlenmiştir ve bu sıralama herhangi bir ürüne öncelik verileceği anlamını taşımamaktadır. Tip 2 diyabet hastalarında uygulanacak antihiperlipidemik tedavilere ilişkin muhtemel sekanslar gösterilmiştir ve tedavi seçenekleri arasındaki geçiş geleneksel olarak yukarıdan aşağıya doğru ilerlemektedir (çeşitli özel durumlarda yatay geçişler de söz konusu olabilmektedir). DPP-4-i, DPP-4 inhibitörü; fxs, fraktürler; GI, gastrointestinal; GLP-1 RA, GLP-1 reseptör agonisti; GU, genitoüriner; HF, kalp yetmezliği; Hipo, hipoglisemi; SGLT2-i, SGLT2 inhibitörü; SU, sülfonilüre; TZD, tiazolidinedion. *Etkinlik ve maliyet açıklamaları için ref.12'e bakınız. § Genellikle bir bazal insülin (NPH, glarjin, detemir, degludec). Inzucchi ve ark. izniyle uyarlanmıştır (21). *Marathe, P.H., et al, American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care 2017,40(Suppl. 1):66*

lıdır(2-7). Yine akut metabolik dekompanseasyon, insülin ihtiyacını artıran enfeksiyonlar, cerrahi veya gebelik gibi durumlarda da bazal-bolus insülin tedavisi planlanmalıdır (2-7). İnsülin tedavisi ile birlikte mümkünse insülin duyarlılaştırıcı metformin verilmelidir (8). Kan glikoz kontrolünün suboptimal düzeyde sağlandığı ve özellikle yüksek dozda insülin kullanımına ihtiyaç duyulan hastalarda, bir tiazolidinedion veya bir SGLT2 inhibitörünün eş zamanlı olarak kullanımı yeterli kontrolün sağlanmasına ve ihtiyaç duyulan insülin dozunun azaltılmasına yardımcı olabilir ancak oluşabilecek muhtemel yan etkiler de göz önünde bulundurulmalıdır (12).

Tek başına kullanılan bazal insülin, insülin tedavisine başlangıç için en uygun rejimdir ve hiperglisemi derecesine göre değişmekle birlikte günlük 0,1-0,2 ünite/kg/gün (obez hastalarda 0,3-0,4 ünite/kg/gün) şeklinde başlanmalıdır(7). Hipoglisemi öyküsü olmayan tip 2 diyabet hastalarında bazal insülin olarak NPH güvenli bir biçimde kullanılabilir. Ancak hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda glarjin veya detemir gibi uzun etkili insülin analogları tercih edilmelidir (2).

Bazal insülin gereksinimi yüksek (>0.5 IU/kg) olan, A1C düzeyi halen hedeflenen değerin üzerinde olan hastalarda enjektabl kombinasyon tedavisi göz önünde bulundurulmalıdır (2) (Şekil 2).



Şekil 2. Tip 2 diyabet için enjektabl kombinasyon tedavisi. AKŞ, açlık kan glukozu; SMBG, evde kan glukoz ölçümü; GLP-1 RA, GLP-1 reseptör agonisti. Inzucchi ve ark. izniyle uyarlanmıştır (12.) **Marathe, P.H., et al, American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care 2017,40(Suppl. 1):67**

Enjektabl kombinasyon tedavisine başlarken, tedavinin karmaşık ve maliyetli bir hale gelmesinin (ör., dördüncü antihiperglisemik ajanın tedaviye eklenmesi) önüne geçilebilmesi amacıyla, kullanılmakta olan oral ajanlar kesilebilirse de, metformin kullanımına devam edilmelidir. Bazal insülin tedavisine başlarken GLP-1 reseptör agonistleri kesilmemelidir (12).

Bazal insülin + en büyük öğünde tek bir enjeksiyon olarak uygulanan hızlı etkili insülin tedavisi, bazal insülin + bir GLP-1 reseptör agonisti tedavisi ve günde iki kez uygulanan karışım insülin tedavisinin etkilerinin benzer olduğu gerçekleştirilmiş çalışmalarla gösterilmiştir. Bazal insülin + GLP-1 reseptör agonisti tedavisinde hipoglisemi daha azdır ve kilo artışından ziyade kilo kaybı daha sık meydana gel-

mektedir ancak bu tedavi her zaman tolere edilemeyebilir ve maliyeti de daha yüksektir (18,19).

Tedavinin yoğunlaştırılmasına ilişkin diğer seçenekler arasında mevcut bazal insülin tedavisine en büyük öğünün öncesinde uygulanmak üzere tek bir hızlı etkili insülin analogu (lispro, aspart veya glulisine) nun tedaviye eklenmesi veya bazal insülin tedavisini sonlandırılıp genellikle kahvaltıda ve akşam yemeğinden önce olmak üzere günde iki kez karışım insülin (NPH/Regüler 70/30, 70/30 aspart mix, 75/25 veya 50/50 lispro mix) tedavisine başlanmasıdır. Bu iki yaklaşımda da çeşitli avantaj ve dezavantajlar söz konusudur.; hızlı etkili insülin öğün planlaması noktasında karışım insüline kıyasla hastaya daha fazla esneklik imkanı sağlamaktadır (20).

Uygulanan bir tedavi rejimi etkili olmadığında (ör., bazal insülin + GLP-1 reseptör agonisti), A1C hedefine ulaşılması için başka bir tedavi rejimine geçiş düşünülmelidir (ör., bazal insülin + tek doz hızlı etkili insülin enjeksiyonu veya günde iki kez karışım insülin) (20,21). Bu tedavi seçenekleri ve bununla birlikte, glisemik hedeflere ulaşmak amacıyla tedavinin daha da yoğunlaştırılmasına ilişkin öneriler Şekil 2’de yer almaktadır.

Günde iki kez karışım insülin kullanılan bir hastada A1C hedefine halen ulaşamadığında, karışım analog insülin günde üç kez uygulanabilir (22). Genel olarak, karışım analog insülinlerin günde üç kez uygulandığı tedavi rejimlerinin en az bazal bolus rejimler kadar etkili olduğu gösterilmiştir ve bu tedavilerin hipoglisemi oranları da benzerdir (22).

Bazal insülin + en büyük öğün öncesinde tek seferlik hızlı etkili insülin enjeksiyonu tedavisiyle A1C hedefine ulaşamayan hastalarda, günde en az 2 kez olmak üzere yemeklerden önce uygulanan hızlı etkili insülin tedavisini içeren bir bazal-bolus tedavi rejimine geçilmelidir (2,21).

A1C hedefine ulaşamadığı durumlarda ve/veya hastalara ilişkin diğer hususlara ilişkin yapılacak değerlendirmeler doğrultusunda tedavi rejiminin değiştirilmesi düşünülmelidir (ör., günde üç kez uygulanan karışım analog insülin tedavisinden bazal-bolus tedavi rejimine geçiş veya tam tersi) (20,21).

Kaynaklar

1. Cornell S. Comparison of the diabetes guidelines from the ADA/EASD and the AACE/ACE. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2017;57(2):261-265.
2. Marathe, P.H., et al. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):66
3. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, et al. Statement by American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-59.
4. Canadian Diabetes Association. 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian J Diabetes* 2008;32(Suppl. 1):1-215.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. 2008. (www.nice.org.uk).

6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes -a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
7. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2016*
8. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313-324
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359: 1577-1589
10. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-613
11. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101: 1754-1761
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-149
13. Chiasson J-L, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121:928-35.
14. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive and blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
16. Fakhoury WK, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology* 2010;86:44-57.
17. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-702
18. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al.; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37: 2763-2773
19. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384: 2228-2234
20. Mathieu C, Storms F, Tits J, Veneman TF, Colin IM. Switching from premixed insulin to basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: the ATLANTIC study. *Acta Clin Belg* 2013; 68:28-33
21. Dieuzeide G, Chuang L-M, Almaghami A, Zilov A, Chen J-W, Lavallo-Gonzalez FJ. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in people with type 2 diabetes switching from basal-bolus insulin regimens in the A1chieve study. *Prim Care Diabetes* 2014;8:111-117
22. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2016;51:417-428