

Tip 2 Diyabetin Oral Antidiyabetik İlaç larla Tedavisi

Type 2 Diabetes Treatment With Oral Antidiabetic Drugs

Öz

Tip 2 diabetes mellitus özellikle insülin direnci ile karakterize kronik bir hastalıktır. Tip 2 diyabetin prevalansındaki artış ve bundan dolayı oryata çıkan yüksek maliyet birlikte akut ya da kronik dönemde oluşturduğu komplikasyonları nedeniyle iyi tedavi edilmelidir. Tedavide amaç glisemik kontrolün sağlanması ve komplikasyonların önlenmesidir. Bu makalede tip 2 diyabetin tedavisinde oral antidiyabetik ajanların yeri ve tedavi ilkeleri ilgili yaklaşımlar güncel bilgiler ışığında özetlenecektir.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a chronic disease which is especially characterized by insulin resistance . Type 2 diabetes should be treated well because of the increasing in its prevalence with resulting high cost or constituting both acute and chronic complications. The goal of treatment is to achieve glycemic control and prevention of complications. In this article, we are going to summarize the place of oral antidiabetic agents in treatment of type 2 diabetes mellitus and the principles of treatment approaches in the light of current knowledge.

Giriş

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki bozukluklar nedeniyle organizmanın başlıca karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklar ile seyreden, sürekli tıbbi bakım gerektiren ve çoğunlukla kan şekeri düzeyinin yüksekliği ile karakterize kronik metabolizma hastalığıdır (1).

Yaşam tarzının değişmesi ve yaşam süresinin uzaması nedeniyle sıklığı giderek artan bir hastalıktır. Uluslararası diyabet federasyonu göre 2011 yılı sonu itibarıyla dünyada 20-79 yaş grubundaki diyabet nüfusunun 366 milyona ulaştığı ve bu sayının 2030 yılına kadar %51 artış ile 552 milyona varacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde de diyabet prevalansındaki artış hızı, dünya ülkelerinden geri kalmamaktadır. Türkiye’de 20 yaş ve üzerinde olan bireyleri kapsayan, 1998 yılında yapılmış TURDEP-I çalışmasında %7.2 olan diyabet prevalansı, 2010 yılında aynı merkezlerde tekrarlanan TURDEP-II çalışmasına göre %90 artış ile %13.7 düzeyine ulaşmıştır. Bu rakam, diyabet nüfusunun 6.5 milyonu aştığına işaret etmektedir (2,3).

Tip 2 diyabet, prevalansındaki artış ve bundan dolayı oryata çıkan yüksek maliyet birlikte akut ya da kronik dönemde oluşturduğu komplikasyonları nedeniyle iyi tedavi edilmelidir. Tedavide amaç; gün içerisinde glisemik kontrolün sağlanması, akut komplikasyon gelişim riskinin azaltılması, mikrovasküler ve makrovasküler kronik komplikasyon-

Yrd. Doç. Dr. Musa SALMANOĞLU
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
İç Hastalıkları Servisi

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
Selimiye, Tıbbiye Cd., 34668
Üsküdar/İstanbul

Tel/phone: +90 216) 542 2020
E-mail: drmusam@myynet.com

Anahtar Kelimeler:

diyabetes mellitus, güncel tedavi, oral antidiyabetik ilaçlar

Keywords:

current treatment, diabetes mellitus, oral antidiabetic agents

ların önlenmesi, eşlik eden diğer sorunların düzeltilmesi ve böylelikle diyabetlide yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Bu makalede tip 2 diyabetin tedavisinde oral antidiyabetik ajanların yeri ve tedavi ilkeleri ilgili yaklaşımlar güncel bilgiler ışığında özetlenecektir.

Diyabetin tanısı; açlık plazma glukoz konsantrasyonu, 75 gram standart oral glikoz tolerans testindeki 2.saat plazma glikoz konsantrasyonu ve glikolize hemoglobinin (HbA1c) oranına göre koyulur. Bu kriterlerden birinin pozitif olması durumunda başka bir zaman diliminde bu pozitifliğin doğrulanması gerekmektedir. Ayrıca herhangi bir zamanda ölçülen plazma glukoz konsantrasyonunun 200 mg/dl üzerinde olması ile birlikte poliüri, polifaj, polidipsi ve kilo kaybı gibi tipik semptomların varlığında ikinci bir doğrulama testine gerek olmadan tanı gerçekleştirilmiş olur. (Tablo-1) (4).

Tablo 1. Diyabet Tanı Kriterleri

	Normal	Prediyabet	Diyabet
Açlık Glukoz (mg/dl)	<100	100-125	≥126
75 gr. OGTT 2 Saat Glukoz (mg/dl)	<140	140-199	≥200
HbA1c (%)	<5.7	5.7-6.4	≥6.5
Rastgele ölçülen Plazma glukozu* mg/dl			>200

OGTT: Oral Glukoz tolerans testi

*polifaji, polidipsi, poliüri, kilo kaybı ile birlikte

Tip 2 Diyabetin Tedavisi

Tip 2 diyabetin etkili bir şekilde tedavisini yapabilmek için birçok faktörün birlikte yönetilmesi gerekmektedir. Bundan dolayı diyabet tedavisinin yönetimi hekim ve hasta için kolay değildir. Günümüzde, tüm dünyada daha erken ve daha agresif tedavi önerilmektedir. Tedavide ilk basamaktan itibaren her aşamada, egzersiz ve vücut ağırlığının normale gelmesini sağlayan tıbbi beslenme tedavisi ön planda ele alınmalıdır. Tıbbi beslenme tedavisiyle, hastanın tüm hayatı boyunca uygulayabileceği en ideal ve kişiye özel beslenme düzeninin sağlanması hedeflenmelidir. Yakın geçmişe kadar Tip 2 diyabet tedavisinde ilk basamak olarak tıbbi beslenme tedavisi uygulamaları önerilmekteydi. Ancak, uzun vadede bu önlemler metabolik kontrolü sağlamada yetersiz kaldığı için hastaların çoğu kısa sürede en azından bir oral antidiyabetik ilaç tedavisine ihtiyaç duymaktaydı. Günümüzde ise diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine ilave olarak monoterapi veya kombine ilaç tedavisi olarak oral antidiyabetik tedavisi başlanması önerilmektedir (5).

Oral Anti-Diyabetikler (OAD)

Tip 2 diyabetin tedavisinde yaşam tarzı önerileri olarak tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve yaşam tarzının modifi-

kasyonu tedavinin köşe taşı oluştururlar. Oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar tip 2 diyabetin tedavisinde yaşam tarzı önerilerine ilave olarak kullanılırlar. Tedavide amaç iyi bir glisemik kontrol sağlamak ve kronik komplikasyonları geciktirmek veya önlemektir. Hedeflenen glisemi ve HbA1c düzeyleri Tablo-2 de gösterildiği gibidir.

Tablo 2. Tip 2 Diyabette Glisemik Kontrol hedefleri.

Glukoz düzeyi	İdeal	Hedeflenen
Açlık ve öğün öncesi	70-110 mg/dl	70-120 mg/dl
Öğün sonrası 2.saat	<120 mg/dl	<140 mg/dl
HbA1c	<%6	<%6.5

Oral antidiyabetik ilaç lar başlı ca beş gruba ayrı lı r. Bunlar;

- 1- İnsülin salgılatıcı ilaçlar (Segretagoglar)
- 2- İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar (Sensitizer)
- 3- Alfa glukozidaz inhibitörleri
- 4- Amilin analogları
- 5- İnkretin bazlı ilaçlar
- 6- Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ)

İnsülin Salgılatıcılar

1. Glinidler: Kısa etkili insülin salgılatıcı ajanlardır. Nateglinid ve repaglinid olarak 2 farklı farmakolojik yapısı vardır. Tokluk kan şekeri üzerine etkilidirler. HbA1C düşürücü etkileri: %0.8-2 olarak bildirilmiştir. Hipoglisemi yapabilir. Repaglinidin 0.5,1 ve 2 mg'lık tabletleri, nateglinidin ise 120 mg'lık tableti vardır. Ana öğünlerde yemeklerden hemen önce günde 3 kez alınır. Öğün atlanırsa ilaç alınmaz.

2. Sü lfonilü reler: Pankreastan insülin sekresyonunu sağlayarak diyabet tedavisine yardımcı olurlar (insulin segretogları). En önemli yan etkileri, özellikle böbrek ve karaciğer bozukluklarında vücutta birikip uzun süren hipoglisemilere sebep olmalarıdır. Sü lfonilü reler genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkileri hipoglisemi ve kilo almıdır. Obez hastalarda ilk tercih edilecek ilaç değildirler. Günümüzde Gliklazid, Glimepid, Glibenklamid, Glipizid, Glibornurid etken madde olarak mevcut olup HbA1C düşürücü etkileri %1-2'dir. Hipoglisemi, kilo almı, nadir olarak alerjik reaksiyonlar başlıca yan etkilerdir. Tip 1 diyabette, karaciğer ve böbrek yetersizliği, gebelik, ağır enfeksiyon, travma, cerrahi girişimlerde kullanılmaz. Yemekten önce aç karna alınır. Genelde günde 1 ya da 2 kez verilir.

İnsülin Duyarlılığı Artıranlar İlaçlar (Sensitizer)

Bu grupta insülin direncini azaltan biguanidler (metformin) ve tiazolidindionlar bulunmaktadır. Biguanidler ağırlıklı olarak karaciğerde, tiazolidindionlar ise daha çok yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttırıcı etki gösterirler.

1. Metformin: Tip 2 diyabet tanısı alan kişilere yaşam biçimi değişimi ile birlikte ilk kullanılacak ilaç metformindir. Metforminin insülin duyarlaştırıcı özellikleri de ortaya konmuştur. Metformin United Kingdom Prospective Diabetes Study= İngiliz Prospektif Diyabet Çalışması'nda (UKPDS) makrovasküler komplikasyon riskini belirgin olarak azaltan tek oral ajan olmuş ve bunu kısmen insülin duyarlaştırıcı etki ile sağladığı düşünülmüştür (6). Metformin, hem karaciğerin hem de periferik dokuların insüline duyarlılığını artırır. Metformin tek başına kullanıldığında belirgin hipoglisemiye neden olmadığı için hipoglisemik değil antihiperglisemik ilaç olarak kabul edilmektedir. Glukoz regulasyonunun sağlanmasının yanında endotel fonksiyonları üzerinde iyileştirici etkisi tanımlanmıştır. İskemi ve reperfüzyon deney modelinde yapılan çalışmalarda metforminin kapiller düzeyde kanlanmayı arttırdığı gösterilmiştir (7).

Karaciğerde hem glukoneogenezi hem de glukojenolizi baskılar. Kaslarda ise insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini, GLUT 4 sayısını ve glukojen sentezini artırarak etkili olmaktadır. Daha belirgin olarak açlık, kısmen de tokluk kan şekerini düşürür. HbA1C düzeylerini yaklaşık %1-2 düşürür. Kilo aldırılmaz, hatta az da olsa kilo kaybettirir. Gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle geçicidir. Diyare, ağızda metalik tat başlıca yan etkilerdir. Böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinini erkeklerde ≥ 1.5 mg/dl, kadınlarda ≥ 1.4 mg/dl), kronik alkolizm, karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü, kronik akciğer hastalığı, major cerrahi girişim, sepsis ya da azalmış doku perfüzyonu, intravenöz radyografik kontrast incelemede (en az 3 gün önce kesilmelidir) kullanılmamalıdır. 850 mg ve 1000 mg'lık tabletleri vardır. Genellikle sabah-akşam tok karna günde 2 kez alınır.

2. Glitazonlar (Pioglitazon): PPAR- γ (Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör- γ) agonistleridir. PPAR aktivasyonu ile insüline cevap veren genlerin transkripsiyonunu düzenlerler. Bu gruptaki ilaçlar özellikle iskelet kasında olmak üzere periferik dokuların insülin duyarlılığını artırarak etkili olurlar. Açlık plazma glukozunu 25-55 mg/dl düzeyinde düşürürler. Glitazonlar sıvı retansiyonuna ve ödeme neden olabilirler, bu nedenle kalp yetmezliği hastalarında kullanılmaları, özellikle de insülinle birlikte kullanılmaları önerilmemektedir. HbA1C düşürücü etkisi %1-2'dir. Kilo artışı, sıvı birikimi (ödem), postmenopozal kadınlarda ve ayrıca erkeklerde osteoporotik kırık riskinde artış başlıca yan etkilerdir. Günlük doz 15 - 45 mg olacak şekilde yemekten bağımsız olarak günde 1 kez alınır.

Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Kompleks karbonhidratların bağırsaktan absorpsiyonu geciktiren ilaçlardır. Enterositlerde bulunan α -glukosidaz

enzimlerinin kompetitif inhibitörleridir. Alfa-glukozidaz enzimi ince bağırsakta fırçamsı kenar hücrelerinde bulunan oligosakkaridleri ve disakkaridleri monosakkaridlere parçalayan enzimdir. Kompleks karbonhidratların parçalanmasını sağlayan enzimleri inhibe ettiklerinden glukoz absorpsiyonunu etkilemezler. Genellikle hipoglisemi yapmazlar. Monoterapi olarak sulfonilüreler ve metforminden daha az etkilidirler. En önemli yan etkileri şişkinlik, gaz, diyare gibi gastrointestinal sisteme ait şikayetlerdir. Bu grubun ülkemizde bulunan tek üyesi olan akarboz, alfa-glukozidaz enzimine reversibl bağlanır. Akarboz özellikle tokluk kan şekeri üzerine etkilidir. HbA1C düşürücü etkisi %0.5-1'dir. Kilo artışına neden olmaz. Aşırı gaz en önemli yan etkidir. Diğer gastrointestinal yan etkiler ise şişkinlik, abdominal ağrı ve diyaredir. Gaz ve diyare yan etkilerini azaltmak için tedaviye düşük dozda başlayıp yavaş doz artırılması önerilir. Laktasyon, malabsorpsiyon, parsiyel barsak obstrüksiyonu, kronik ülser, inflamatuvar barsak hastalığı, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve gebelikte kullanılmaz. Her öğünde ilk lokma ile çiğnenerek alınır. Önce küçük dozla başlanır. İdame olarak günde 3 kez 100 mg verilebilir (8).

İnkretin Mimetik İlaçlar

Bazı çalışmalarda intravenöz verilen glukoz ile oral verilen glukozun insülin salınımını eşit oranda uyarmadığı, oral verilen glukozun pankreastan insülin sekresyonunu ve salınımını daha fazla uyardığı tespit edilmiştir. Bu farkı oluşturan ise oral glukoz alımından sonra gastrointestinal sistemden sentezlenip salınan ve pankreastan insülin sekresyonunu uyaran inkretin hormonlarıdır. Tip 2 DM'li hastalarda inkretinlerin etkisi bozulduğu ve bu etkinin düzeltilmesinin kan glukoz düzeyinin regülasyonunda önemli olduğu çalışmalarda tespit edilmiştir.(9) İnkretinler gıda ile alınan karbonhidratlara cevap olarak ince barsak hücrelerinden salgılanırlar. (GIP = gastrik inhibitör polipeptid veya glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid; GLP-1 = glukagon like polipeptid-1). Pankreastan insülin salgısını artırır. Artmış postprandial glukagon salgısını baskırlarlar. Liraglutid GLP-1'e %97 oranında benzerlik gösteren uzun etkili bir analogtur. DPP-IV'e dirençlidir. Doza bağlı olarak belirgin kilo kaybı sağlamaktadır. Tip 2 diyabet tedavisinde günde 1 kez subkutan uygulanmaktadır. Son American Diyabet Derneğinin yayınladığı bildiriye göre GLP-1 analoglarının American Diyabet Derneğinin yayınladığı bildiride uzun etkili insülinlerle birlikte kombine kullanılabileceği önerilmiştir. Ekse-natid de GLP-1 analogdur ve GLP-1 reseptörüne bağlanarak GLP-1'e benzer etkinlik göstererek insülin sekresyonunu stimule eder. Gastrik boşalmayı geciktirir. Subkutan dokudan emilimi hızlıdır ve DPP-IV'e dirençlidir. Kalori alımını azaltarak kilo kaybına yol açabilir. FDA tarafından onay-

lı olan ilaç, günde iki kez subkutan enjeksiyonla uygulanır. Tip 2 diyabette monoterapi veya kombinasyonla uygulanabilir. En önemli yan etkisi bulantıdır, zamanla yakınmalar azalmaktadır (9,10).

inkretin hormonlarını yıkan enzim ise dipeptidil peptidaz IV (DPP – IV) enzimidir. DPP – IV inhibitörleri, endojen inkretinlerin (GLP-1, GIP) yıkılmasını önler. Böylece inkretin hormonların etkisini artırır.

DPP-4 inhibitörleri oral ajanlardır. T2DM'nin tedavisinde ülkemizde özellikle metformin, sülfonilüre ve tiazolidindionlar ile tedaviye iyi yanıt vermeyen hastalarda 2. veya 3. kombinasyon ajanı olarak tedaviye eklenebilir. Bazı ülkelerde 1. basamakta monoterapi olarak da kullanılırlar. Bu grup ajanlardan sitagliptin 100mg/gün dozunda günde tek sefer, vildagliptin 50-100 mg günde 1-2 kez, saksagliptin 2.5-5 mg günde tek sefer olarak kullanılmaktadır. Genel olarak iyi tolere edilen ajanlardır. Hipoglisemi yaratıcı etkileri bulunmamaktadır. Kilo üzerine etkisizdirler. Böbrek yetmezliği olanlarda doz azaltılması gereklidir (10).

Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ)

Yeni geliştirilen ve oral olarak kullanılabilen sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ), tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde kullanım alanı bulmaya başlamıştır. 'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' diye de adlandırılan bu grup ilaçlar, renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu artırır. İnsülin bağımsız olarak etki gösterdiklerinden diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilirler. Başlıca avantajları, bir miktar kilo kaybı (ortalama 2 kg kadar) sağlamala-

rı, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını (2-4 mmHg), serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi düşürmeleridir. Klasik OAD'lere göre daha pahalı ilaçlardır. Yan etki olarak özellikle kadınlarda üriner infeksiyonlara yol açmaları, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi, LDL kolesterol ve (başlangıçta geçici olarak) serum kreatinin düzeyini bir miktar yükseltmeleri yönünden dikkatli olunmalıdır (11).

Kaynaklar

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu-2015.
2. Satman İ, TURDEP I Group: D Care 2002;25:1551-6
3. İ Satman ve TURDEP II Çalışma Grubu,2010
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care. 2015;38 (Suppl 1):S8-S16
5. Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisinde Güncel Durum, İç hastalıkları Dergisi 2011; 18: 181-223.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 352:837-853, 1998.
7. Goodarzi MO, Bryer-Ash M. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. Dabetes Obes Metab, 7: 654-665, 2005.
8. Wood MJ, Bailey CJ. Making a case for inclusion of new oral anti-diabetic agents in drug formularies. Pract Diab Ğnt, 17: 141-146, 2000.
9. Cefalu WT, Bakris G, Blonde L et al. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2015;38(1):1-90.
10. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368:1696-1705.
11. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu-2015.

Bu Makale Klinik Tıp Bilimleri Dergisi'nin Cilt: 4 Sayı: 4 Nisan 2016 sayısından alınarak tıpkısının aynısı olarak yayımlanmıştır.