

Tip 2 diabetes mellitusta oral tedavi ve insülin tedavisi oral antidiabetik ilaçlar (OAD)

Dr. Metin Arslan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

1- İnsülin salgılatıcılar

a) Birinci kuşak sülfonilüreler: tolbutamid, chlorpropamid

b) İkinci kuşak sülfonilüreler:

- Gliklazid: Diamicon 80 mg, Betanorm 80 mg, Diamicon MR 30 mg 2x2
- Glipizid : Minidiab 5 mg, 2x2
- Glipizid GİTS: Glukotrol XL 5mg-10 mg, 3x1
- Glibornurid: Glutril 25 mg, 3x1
- Glibenklamid: Gliben 5 mg, 4x1
- Glimepirid: Amaryl 1,2,3 mg, Glimax 1,2,3 mg, Diamepirid 1,2,3,4 mg (Günde 8 mg)

c) Sülfonilüre olmayan insülin salgılatıcılar (Süratli etkili, Kısa etki süreli)

- Repaglinid: Novonorm 0.5,1,2 mg. Bir seferde maksimum doz 4 mg, günlük maksimum doz :16 mg (Yemekten önce)
- Nateglinid: Starliks 120 mg tablet (3x1 yemekten önce) (Maksimum doz 3x1.5)

2-Biguanid: Metformin 850 mg, 3x1 Glucovance (Metformin + Glibenklamide)

3-Alfa Glukozidaz İnhibitörleri: Acarbose: Glucobay 50-100 mg, 3x1

4-Thiazolidinedionlar (PPAR g agonistleri):

- Rosiglitazon 4 mg 2x1
- Pioglitazon 15,30,45 mg

Hepatik glukoz imalini azaltırlar. Adaleye glukoz girişini arttırlar. Bunu insülin direncini düzelterek yaparlar. PPAR Gammayı aktive ederler., insüline cevap veren genlerin transkripsiyonunu düzenlerler.

SULFONİLÜRELER (SU)

Beta hücre membranını etkilerler. ATP bağımlı potasyum kanallarını aktive ederler. Böylece potasyum hücre içinde kalır. Hücre membranı depolarize olur. Voltaja bağımlı kalsiyum kanalları açılır. Kalsiyum hücre dışından hücre içine girer. Hücre içi kalsiyum artınca insülin granülleri hücre yüzeyine taşınır ve dolaşıma insülin geçmesi kolaylaşır.

Bütün SU'ler karaciğerde metabolize olurlar, metabolitleri böbrekten atılır.

2. Generasyon sülfonilüreler tek veya bölünmüş olarak veriliyor. Sadece 1. Generasyon Klorpropamid tek doz olarak veriliyor.

Sülfonilürelere primer yetmezlik %5.

Sekonder yetmezlik 3 senede başlar.

10 yıl içinde sekonder yetmezlik %75'tir.

Sekonder yetmezlik nedenleri kilo alma, inaktivite, stres, enfeksiyon, beta hücre fonksiyonu azalması, insülin direncinde artma, Glukokortikoid, Growth Hormon, Katekolamin kullanma, hiperglisemi nedeniyle emilim bozukluğudur.

SU yan etkileri

- Hipoglisemi oluşturma riski
- Diğer ilaçlarla etkileşim

Böbrek yetersizliği ve ketonüri olan Tip 2 DM'lularda SU'ler kontrendikedir.

Sekonder yetmezlikte tedavi

- Diyet + Egzersiz + Kilo verme
- Başka bir SU'ye geçme (%10'unda etkili)
- Metformin veya Alfa Glukozidaz inhibitörü veya Gli-tazon ekleme
- SU'ye insülin ekleme
- İnsüline geçme

SU'lerden etki gücü, etki başlama zamanı, etki süresi, yarı ömrü, ilacın metabolize olduğu organa göre hasta için uygun olan seçilir.

Sülfonilüreler ile ilaç etkileşimi

2. generasyon SU'lerde, çok düşük dozlarda bile karbonhidrat metabolizmasını kontrol edebildiklerinden, çok az görülür.

Hipoglisemik etkiyi artıranlar: a)Albüminebağlananlar: Aspirin, fibratlar, trimetoprim.

b) Böbrekten atılımı inhibe edenler: Probenecid, allo-pürinol.

c) Kontregülatuvar antagonistler: Beta bloker, sempatotolitikler.

Hiperglisemik etkiyi artıranlar: a)SU metabolizmasını artıranlar: Barbitürat, rifampin.

- b) SU etkisini antagonize edenler: Beta blokerler.
- c) İnsülin sekresyonunu veya etkisini engelleyenler:
- Diüretikler (Tiazid, loop)
 - Beta blokerler
 - Kortikosteroidler
 - Östrojenler
 - Fenitoin

BİGUANİDLER

Etkileri:

- Periferik glukoz uptake'ini artırır (Kas, yağ dokusu). Bu etkiler kan laktatını artırır. Kan glukozunu düşürmeyi insülin etkisini kuvvetlendirerek yapar. İnsülinin reseptöre bağlanmasını artırır, postreseptör etki yapar.
- Karaciğerde glukoneogenezi azaltır (İnsülinin etkisini kuvvetlendirerek veya doğrudan)
- GLUT-4, glukoz taşıyıcılarının transkripsiyonunu artırır.

Avantajları:

- Hafif kilo kaybı
- İnsülin seviyelerini düşürür.
- Lipid profilini hafifçe düşürür.
- Sekonder yetmezlik azdır.
- Ucuzdur.

Biguanid kullanılmaması gerekenler:

- Böbrek yetmezliği (kreatinin 1.4 üstü)
- Karaciğer yetmezliği (laktat birikimi)
- Alkol bağımlısı
- Hamilelik

Yan etki: Gastrointestinal yan etkiler en önemlisidir (% 20 görülür.). Diyare, ağızda metalik tat, bulantı, iştahsızlık, kramplar, B12 vitamininde düşüklük, folatta düşüklük yapar. Laktik asidoz çok nadirdir (%0,001).

ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

- 1) Acarbose (Glucobay 50 mg, 100 mg)
- 2) Miglitol (Daha uzun etkili, yan etki daha azdır.)

a) Acarbose emilemeyen alfa glukozidaz inhibitörüdür. Glukoz absorpsiyonunu geciktirirler.

Alfa glukozidaz enzimi: Sukroz, maltoz, maltotrioz ve diğer oligosakkaritleri, D-glukoz, D-galaktoz, ve D-fruktozun parçalanmasından sorumludurlar. İnce barsağın duodenum ve jejunumunda bunlar emilmeyince, kolona geçer ve kolonda kısa zincirli yağ asitlerine metabolize edilir. Tokluk kan şekeri düşer.

b) Alfa Glukozidaz inhibitörleri, gıdalarla artan GİP (gastrik inhibitör polipeptid)'i de inhibe eder. Tokluk kan şekeri düşer. Maksimum doz 3x200 mg dır.

Yan etki: Gaz diyare, abdominal ağrı, karaciğer enzimlerinde yükselme.

Kontrendikasyonları: Gİ hastalıklar, hamilelik ve laktasyon.

Acarbose hipoglisemi yaptığında

- 1-Acarbose tedavisinde glukoz absorpsiyonu etkilenmediğinden, glukozla tedavi edilmelidir.
- 2-Glukagon amp. 1 mg i.m.

Acarbose'un etkisini değiştirenler

- Antiasitler
- Safra asidi bağlayan reçineler
- İntestinal gaz adsorbanları acarbose'nin etkisini azaltırlar.

THIAZOLIDİNEİONLAR

İnsülin duyarlılığını artırır. Hiperinsülinemiyi azaltırlar. Plazma trigliserid ve SYA'ni azaltırlar.

Etkileri:

- Yağ hücrelerinde PPAR γ (Peroksizom Proliferatör Activated Reseptör) agonistidirler.
- Periferik kas ve yağ hücrelerinde insülin duyarlılığını ve ütilizasyonunu artırır.
- Hepatik glukoz üretimini azaltırlar.

Yan etkileri

- Karaciğer enzimlerinde yükselme
- Ödem
- Kardiak hipertrofi
- Sıvı tutma
- LDL_kolesterolü yükseltme
- Kilo alma (Viseral değil ciltaltı yağ birikimi)
- Anemi

İNSÜLİN SALGI ARTIRICILAR (İNSÜLİN ENHANCERS)

- Nateglinid
- Repaglinid

Yeni, süratli etkili, kısa etki süreli insülin salgı artırıcılarıdır. Direkt olarak pankreas beta hücrelerinden insülin salgılatır ve postprandial hiperglisemiyi azaltırlar. İnsülin sensitizer (Glitazonlar) ile, alfa glukozidaz inhibitörleri ile, NPH insülinle kombine kullanılabilir ama sülfonilürelerle kombine olarak kullanılmaz.

Oral antidiabetik ajanların emniyet ve tolerabilitesi

- Hipoglisemi
- Kilo alma
- Lipid profili üzerine yan etkileri
- Hepatotoksisite
- Gİ semptomlar ve
- Zayıf tolere edilmeleri, oral antidiabetiklerin kullanımını kısıtlayan ana faktörlerdir.

Repaglinidde hipoglisemi nateglinidten daha fazladır. İnsülin salgılatıcı SU, repaglinid, nateglinid kilo aldı

rırlar fakat metforminle kombine edilirse bu kilo alma çok azalır (6 ayda 1 kg dan az kilo aldırır.).

Kombinasyon Tedavileri

- 1) İnsülin salgılatıcılar + Metformin veya Thiazolidinedionlar
- 2) SU + Alfa-glukozidaz inhibitörleri
- 3) İnsülin + Metformin veya Thiazolidinedionlar
- 4) Metformin + Thiazolidinedionlar

Bu kombine tedavilerle glisemik hedeflere ulaşılamazsa, gece insülin eklenir veya üçlü oral tedaviye geçilir. Uzun çalışmalar üçlü oral tedavinin uygun olmayıp gece insülin eklenmesinin daha uygun olduğunu göstermiştir.

TİP 2 DİABETES MELLİTUSTA İNSÜLİN TEDAVİSİ

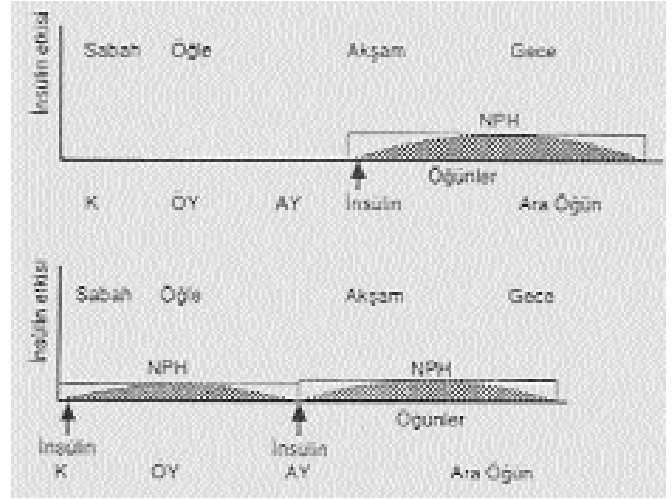
Yeni tanı konmuş tip 2 DM'da özellikle zayıfsa veya şiddetli kilo kaybı olmuşsa veya böbrek veya karaciğer hastalığı varsa veya herhangi başka bir hastalıktan dolayı hastaneye yatması gerekmişse, orta dozlarda insülin tedavisi oldukça etkilidir.

Tip 2 DM'da endojen insülin salgısı da bulunduğu için insülin ekseriya tek bir dozda orta etkili insülin (0.3-0.4 Ü/kg/günde dozda) başlanır. Ya kahvaltıdan önce veya gece yatmadan önce verilir. Tip 2 DM'da açlık hiperglisemisi ve karaciğerde hepatik glukoz imali artması belirgin özellik olduğu için, klinik çalışmalar sabaha göre, yatma zamanı insülinin daha etkili olduğunu göstermiştir. Gerek sabah, gerekse yatma zamanı insülin oral hipoglisemik ajanlarla (Biguanidler, alfa glukozidaz inhibitörleri, thiazolidinedionlar) birlikte kullanılabilir.

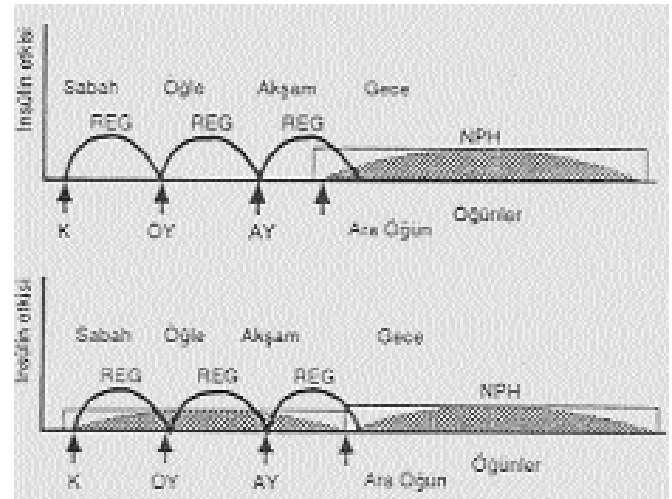
Tip 2 DM'da İnsülin Endikasyonları

- OAD'ler ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması
- Aşırı kilo kaybı
- Ağır hiperglisemik semptomlar
- Akut miyokard infarktüsü
- Hiperozmolar veya ketotik sendromlar
- Major cerrahi operasyon
- Gebelik ve laktasyon
- Böbrek ve karaciğer yetersizliği
- OAD'lere allerji veya ağır yan etkiler

İnsülin Preparatları			
Preparat	Başlangıç	Max etki	Süre
Kısa etkili			
Regüler	1/2 st	2-4 st	6-8 st
Lispro	15 dk	1 st	3-4 st
Aspart	15 dk	1 st	3-4 st
Orta etkili			
NPH	1-3 st	6-8 st	12-16 st
Lente	1-4 st	6-10 st	14-18 st
Uzun etkili			
Ultralente	2-4 st	8-10 st	16-24 st
Glargin	6 st	peak yapmaz	24 st



Şekil 1. Konvansiyonel insülin tedavisi



Şekil 2. Intensiv insülin tedavisi

Tip 2 DM'da başlangıç glukoz düşürücü ilaç seçimi

AKŞ 250 mg üzeri ise, glukoz toksisitesini yenmek için, endojen insülin salgısını düzeltmek için, daha süratli glukoz kontrolü sağlamak için insülin tedavisine başlanır. 1 ay insülin tedavisinden sonra oral tedaviye geçilir. Oral tedavi olarak,

- İnsülin salgılatıcılar
- Biguanidler
- Alfa-glukozidaz inhibitörleri
- Thiazolidinedionlar verilir.

Monoterapi ile Tip 2 DM'luların ancak 1/3'ünde istenilen glisemik hedeflere ulaşılır. Bundan dolayı günümüzde kombinasyon tedavisi uygulanmaktadır.

İnsülin tedavisi yöntemleri

- Günde tek doz insülin uygulaması
- Günümüzde tip 1 DM'da yeri yoktur.
- OAD'lerle kombinasyonda
- Sadece yeni tanı konmuşlarda

Diyaliz yapılan diabetikler (ESRD)
Fiziksel yetersizlik sorunu olanlarda
İletişimi sorunlu yaşlılarda önerilebilir.

- Bazal insülin uygulamasında temeldir.

Tip 2 DM'da insülin rejimleri

- Gece NPH + SU/pp insülin sekretagogları
- Sabah NPH + SU/pp insülin sekretagogları
- Sabah mix insülin
- Sabah mix ve gece NPH insülin
- Sabah ve akşam mix insülin
- Multipl insülin enjeksiyonları
- Devamlı subkutan insülin infüzyonu (CSII)
- NPH + Su/pp IS + metformin
- Analog + NPH karışımı günde iki doz
- Analog + NPH multipl enjeksiyon

İnsülin ile yapılan tedaviler yıllar içerisinde gelişerek sürmektedir. Geçmiş yıllarda uygulanan yöntemler konvansiyonel tedavi yöntemleri olarak tanımlanmaktadır. Bu yöntemlerde ya tek doz yada iki doz insülin tedavileri söz konusudur. İlerleyen yıllarda multipl doz (İntensif) insülin (günde 3 yada daha fazla) tedavi yöntemleri uygulanmıştır.

Tip 2 DM'da insülin tedavisinin yararları

- Bozulmuş insülin sekresyonunun düzeltilmesi
- Glukotoksisitenin ortadan kaldırılması
- Hepatik glukoz yapımının baskılanması (%40-44)
- Periferik ve hepatik insülin duyarlılığında artış (%17-80)
- Postprandial insülin gereksiniminin karşılanması
- Optimal glisemik kontrol

Olgu 1

55 yaş, erkek hasta, memur

Son zamanlarda işyerinde sık sık idrara gitmekten şikayet ediyor. 1 ayda 5.5 kg kaybettiğini, kilodan dolayı diyet yaptığını söylüyor. Susuzluk çekiyor. Günde 10 bardak su veya kola içiyor. Ayaklarında yanma tarif ediyor. Annede DM var. 20 senedir günde 1 paket sigara içiyor.

FM: VA: 90 kg. Boy: 171 cm KB: 145/90 mmHg Nb: 84/dk.

Obez. Karın bombe. Ayaklarda vibrasyon hissi azalmış. Damarlar: Açık.

AKŞ: 280 mg

T. Kolesterol: 220 mg

Trigliserid: 225 mg

HDL-kolesterol: 35 mg

LDL-kolesterol: 135 mg

HbA1c: 10

Klinik Özellikler:

- Obez (Abdominal obezite)
- Hiperglisemi
- Kilo kaybı
- Dislipidemi
- Hipertansiyon

Tedavi Seçenekleri

- Sadece diyet ve egzersiz
- Diyet ve egzersiz + Metformin 850 mg 3x1
- Diyet ve egzersiz + Sülfonilüre 2x1
- Diyet ve egzersiz + Metformin + Sülfonilüre
- Diyet ve egzersiz + Glitazon 2x1
- Orta etkili insülin günde 15 Ü

Olgu 2

58 yaşında, kadın hasta, evkadını, 3 çocuk

9 yıldır DM var. Kilolu doğum tarif ediyor. Önceleri diyet + egzersiz kullanmış. Sonra metformin eklenmiş. Şimdi metformin + sülfonilüre tablet maksimum dozda alıyor. Ona rağmen kan şekeri ayarlı değilmiş. Ayaklarında yanma tarif ediyor, gece artıyormuş. Diyete uymuyor. Günde 1/2 paket sigara içiyor.

FM: KB: 145/85 AKŞ: 300 mg

Nb: 88/dk T. kolesterol: 210 mg

VA: 83 kg Trigliserid: 220 mg

Boy: 160 cm (VKI: 32) HDL-kolesterol: 80 mg

D. nöropati: + LDL-kolesterol: 135 mg

Göz dibi: Hemoraji ve eksuda HbA1c: 11

Damarlar: Açık

Klinik özellikler

- Obezite
- Maksimum dozda Biguanid + SU kullanıyor.
- D. nöropati
- D. retinopati
- Hafif dislipidemi

Tedavi seçenekleri

- Yeniden diyet ve egzersiz
- OAD tedaviye glitazon ekle
- OAD tedaviye akşam insülini ekle
- Günde 1 defa 15 Ü orta etkili insülin
- Günde 2 defa (10 + 5) orta etkili insülin