

Tip 2 Diyabet Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Elif Turan*, Mustafa Kulaksızoğlu**

*Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

**Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZ

Diabetes mellitus; insülin eksikliği ve rölatif yetersizliği ile hiperglisemiye sebep olan kronik bir hastalıktır. Günümüzde, sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyada ve ülkemizde prevalansı giderek artış göstermektedir. Diyabet prevalansının yüksek olması nedeniyle diyabetli kişilerin daha sağlıklı bir yaşam sürbilmelerini sağlamak için diyabet tedavisinde yenilikçi tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Diyabet tedavisinde hedef kan glukozunun normal düzeylere indirilmesi ile birlikte mikro ve makrovasküler komplikasyonların engellenmesidir. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan, farklı mekanizmalarla etkilerini gösteren farklı oral antidiyabetik ajanlar ve farklı etki süreli insülinler bulunmaktadır. Bu yazıda tip 2 diyabet mellitus tedavisinde uygulanan güncel tedavilere yer verilecektir.

Anahtar kelimeler: diabetes mellitus, güncel tedavi, oral antidiyabetik ajan, insülin

Diabetes mellitus tüm dünyada ve ülkemizde, alınan tüm önlemlere rağmen, hâlen büyüyen, toplum sağlığını tehdit eden ciddi bir salgındır. Son bildirilen TURDEP verilerine göre Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2030'lu yıllarda ulaşacağı tahmin edilen prevelansına daha şimdiden ulaşmıştır^(1,2). Aşikâr diyabetle birlikte bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu da hesaba katılırsa toplumun yaklaşık %25-30'unu etkilemektedir⁽²⁾.

Tip 2 diyabetik hastalarda hastalığın ortaya çıkmasına neden olan insülin direnci, insülin salgısındaki göreceli azalma hem açlık hem de tokluk dönemlerinde plazma glukoz değerlerinin yüksek kalmasına yol açmaktadır.

Tip 2 diyabetle ilgili olan en büyük çalışma UKPDS

ABSTRACT

Current Medical Treatment Modalities in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized with hyperglycemia, which is a result of insulin resistance and generally accompanying relative insulin insufficiency. Today, it has emerged as a health problem of growing importance because of the frequency and problems in all around the world. Prevalence of diabetes mellitus is growing in our country and in the world. Due to the high prevalence of diabetes, innovative therapies are needed to provide healthier life to patients with diabetes. The target of diabetes treatment is to normalize the levels of blood glucose and to prevent macro- and microvascular complications. There are different oral antidiabetic agents with different mechanisms of actions and different-acting insulins used in type 2 diabetes mellitus treatment. This article will be focusing on the current treatment of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: current treatment, diabetes mellitus, oral antidiabetic agents, insulin

(United Kingdom Prospective Diabetes Study) glisemik kontrolün çok önemli olduğu açıkça ortaya konulmuştur⁽³⁾. Tip 2 diyabette diyabetin mikrovasküler komplikasyonları iyi bir glisemik kontrol ile birlikte sıklıkla tip 2 diyabete eşlik eden hipertansiyon ve lipit bozukluklarının da tedavisi ile önlenebilir.

Tip 2 diyabet tanısı alanlarda ilk yapılması gereken tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ve egzersiz programı oluşturmak ve hastaya diyabet hastalığı hakkında bilgi ve eğitim vermektir. Ayrıca diyabet tedavisinde optimal glisemik kontrolü sağlayabilmek için farmakolojik tedavi zorunludur. Medikal tedavi ancak yaşam tarzı değişikliğiyle beraber uzun dönemde etkili olabilir.

Tip 2 diyabette glisemik kontrolü sağlamak üzere antidiyabetik ilaçlar:

Alındığı Tarih: 05.05.2015

Kabul Tarihi: 15.07.2015

Yazışma adresi: Dr. Mustafa Kulaksızoğlu, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Konya

e-posta: mkulaksizoglu@yahoo.com

- İnsülin sekresyonunu arttıranlar (sulfonilüreler, glinidler) (Tablo 1)
- İnsülin duyarlılığını arttıranlar (biguanidler, tiyazolidinedionlar)
- Glukoz emilimini inhibe edenler; alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri (akarboz)
- İnkretin bazlı tedaviler; dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, GLP-1 analogları
- SGLT(Sodyum Glukoz Transporter) inhibitörleri (dapagliflozin, kanagliflozin, ve empagliflozin)
- Amilin analogları (pramlintid)
- İnsulin tedavisi

Biguanidler

Metformin biguanid derivesi olup, uzun yıllardır tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılan ilk seçilecek ajandır. Hepatik glukoz üretimini baskılar, periferik dokulardaki insülin direncini azaltarak esas olarak iskelet kasında glukoz kullanımını artırır. Etkisini esas olarak AMP- aktive protein kinaz (AMPK) aktivasyonu ile sağlar. Bunu da karaciğer kinaz B1 (LKB1) üzerinden gerçekleştirir ⁽⁴⁾. AMPK adenosin monofosfat/trifosfat oranını algılayan hücresel düzeyde santral bir enerji düzenleyicisidir ⁽⁵⁾. Gıda yokluğunda AMPK aktive olur ve enerji harcayan mekanizmaları inhibe ederken enerji üreten mekanizmaları da aktive eder. AMPK ile kontrol edilen ana büyüme yollarından biri memeli rapamisin hedefidir (mTOR) ⁽⁶⁾. mTOR hücre büyüme faktörlerini regüle ederek hücre büyümesi ve anjiogenezi kontrol eder.

Etkin dozu günlük 2 g'dır, ancak günlük 3 g'a kadar çıkılabilir. Başlıca yan etkileri gastrointestinal irritasyon, gaz, şişkinlik, kramp, diyare, ağızda metalik tat, vitamin B12 eksikliği ve laktik asidozdur. Laktik asidozun insidansı %0.03 olup metforminin en ciddi ve

sıklıkla fatal seyreden komplikasyonudur.

Sulfonilüreler

Sulfonilüreler pankreasın β hücrelerindeki SUR reseptörlerine bağlanarak insülin sekresyonunu uyarırlar. Artan insülin sekresyonu hepatik glukoz çıkışını baskımlarken, periferik dokuda glukoz kullanımını artırır. Sulfonilüreler beta hücre rezervi yeterli olduğu düşünülen olgularda tercih edilmelidir. Günlük tek ya da bölünmüş dozlarda, kullanılan sulfonilüre grubuna göre değişmekle birlikte öğünden ortalama 30 dk. önce uygulanırlar.

Başlıca yan etkileri hipoglisemi, kilo artışı, allerji, deri döküntüsü, hepatotoksisite, ender olarak agranülositoz ve kemik iliği aplazisidir. Klorpropamid alkol ile birlikte kullanıldığında yüzde kızarıklığa (flushing) yol açar. Tip 1 diyabet, pankreatektomi veya pankreasın yıkımına bağlı diyabet, hipoglisemiye eğilim olanlarda sulfonilüreler kontrendikedir. Yine tüm oral antidiyabetiklerde olduğu gibi kronik karaciğer hastalığı ve/veya yetmezliği, renal yetmezliği olanlarda, gebelerde, laktasyon dönemindeki kadınlarda, büyük cerrahi girişim, travma, ciddi infeksiyon, sepsis ve ketoasidoz, hiperosmolar koma, laktik asidoz gibi akut metabolik dekompanasyon varlığında kullanımları kontrendikedir ^(7,8).

Glinidler

Glinidler, pankreasın β hücrelerindeki SUR reseptörlerinin sulfonilürelerden farklı bir noktasına bağlanarak ve ATP-sensitif potasyum kanalını kapatarak insülin sekresyonunu uyarırlar ⁽⁸⁾. Bağırsaktan hızla emilip, ardından karaciğerde metabolize olur ve bir saatten kısa süreli plazma yarılma ömrü vardır. Re-

Tablo 1. İnsülin salgılatıcı ilaçlar.

Sulfonilüreler (2. Kuşak)	Günlük doz	Alınma zamanı
Glipizid	2,5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınımlı formu	5-20 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Gliclazid	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliclazid modifiye salınımlı formu	30-90 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	12,5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glinid grubu (Meglitinidler)		
Repaglinid	0.5-16 mg	Günde 3 kez yemeklerden hemen önce
Nateglinid	60-360 mg	Günde 3 kez yemeklerden hemen önce

septörlere daha çabuk bağlanır ve daha hızlı ayrılırlar. Dolayısıyla ilaç kısa fakat hızlı bir insülin uyarısına neden olur. Daha çok postprandiyal hiperglisemiyi kontrol etmede etkilidirler. Günde üç öğün yemeklerden önce alınır. Sülfonilürelerde olduğu gibi artan insülin salınımı hepatik glukoz çıkışını baskımlarken, periferik dokuda glukoz kullanımını artırır. Repaglinid ve nateglinid etken maddeler hâlinde piyasada bulunurlar. Repaglinidin 0,5-1-2 mg'lık tabletleri vardır, maksimum dozu 16 mg/gündür. Aslen fenilalanin türevidir olan nateglinid'in 60-120 mg'lık tabletleri vardır. İlaç bağırsaktan hızla emilip, pik plazma seviyesine bir saat içinde ulaşır. Karaciğerde metabolize edilir ve yaklaşık 1,5 saatlik plazma yarı ömrü vardır. Hızlı ve kısa bir insülin salgılanmasına neden olup, yemekten önce verilir, dolayısıyla tokluk plazma glukoz düzeyini düşürür. Diğer insülin salgılatıcılar gibi yan etkileri hipoglisemi ve kilo artışıdır. Tablo 1'de ülkemizdeki insülin salgılatıcı ajanlar, dozları ve alım önerileri görülmektedir.

Tiyazolidinedionlar (Glitazonlar)

Tiyazolidinedionlar (glitazonlar), PPAR γ aktivasyonu ile etki gösterirler. Periferik kas ve yağ hücrelerinde insülin duyarlılığını artırır. Adipoz hücrelerinde preadipositlerin insülin duyarlılığı yüksek olan adipositlere dönüşümünü sağlarlar. Kas dokusunda glukoz transporter (GLUT)-1 ve GLUT-4 ekspresyonunu artırarak insülin duyarlılığını artırır⁽⁹⁾. Serbest yağ asidi düzeylerini düşürürler ve hepatik glukoz yapımını azaltırlar. Troglitazon, bu sınıfta geniş çaplı kullanıma giren ilk ilaç olup, ilaca bağlı ölümcül karaciğer yetmezliği olguları rapor edilmesi üzerine klinik kullanımdan kaldırılmıştır.

Rosiglitazon da bu sınıftan olup, artmış kardiyovasküler mortaliteyle ilişkisi olduğu düşünüldüğünden kullanımdan kaldırılmakla birlikte, son zamanlarda bu suçlamaların doğru olmayabileceği yönünde bilimler çıkmaktadır.

Şu anda kullanımda olan tek üyesi pioglitazondur. Monoterapi veya diğer oral antidiyabetiklerle kombine kullanımı vardır. İnsülin ile birlikte kullanılabilir fakat ödem ve kalp yetmezliği riskini artırır⁽¹⁰⁾.

Tiazolidinedionların glukoz düşürücü etkileri yanında lipidler ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri

üzerine de etkileri vardır. Pioglitazon trigliseridleri azaltır (%9), HDL kolesterolü yükseltir (%15), ancak bu durum total kolesterol ve LDL seviyelerinde kalıcı bir değişikliğe neden olmaz. Pioglitazonun günlük dozu 15-45 mg arasındadır.

Yan etkileri, ödem, anemi, osteoporoz ve son zamanlarda ortaya çıkan artmış mesane kanseri riskidir⁽¹⁰⁾.

Alfa-Glukozidaz Enzim İnhibitörleri

Alfa-glukozidaz enzimi ince bağırsakta fırçamsı kenar hücrelerinde bulunan oligosakkaridleri ve disakkaridleri monosakkaridlere parçalayan enzimdir. Bu grubun ülkemizde bulunan tek üyesi olan akarboz, alfa-glukozidaz enzimine reversibl bağlanır⁽¹²⁾. Akarboz tek başına kullanıldığında açlık kan şekerini 15-25 mg/dl, tokluk kan şekerini 50 mg/dl kadar azaltmaktadır. Tek başına kullanıldıklarında hipoglisemiye yol açmazlar ve kilo artışı yapmazlar.

Akarboz ülkemizde bulunan tek alfa-glukozidaz enzim inhibitörüdür. Elli ve 100 mg'lık tabletleri vardır. Yemeğin ilk lokmasıyla beraber alımı önerilir. Başlıca yan etkisi hastalarda görülen şişkinlik, gaz gibi gastrointestinal rahatsızlıklardır. Bu durum, bağırsağın alt segmentlerine ulaşan sindirilememiş karbonhidratların bakteriyel flora tarafından kullanılması ve sonucunda da gaz oluşturmalarıdır. Olguların %3'ünde ciddi ishal görülebilir. Bu gastrointestinal rahatsızlık, aşırı karbonhidrat tüketiminden vazgeçme eğilimi oluşturup diyetle uyuma oranını artırabilir.

İnkretin bazlı tedaviler

Dipeptidil Peptidaz-4 Enzim inhibitörleri: DPP-4, vücutta glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör peptid (GIP) gibi birçok biyoaktif peptidi yıkan enzimdir. DPP-4 inhibitörleri bu biyoaktif peptidlerin yıkımını engeller. Özellikle GLP-1 düzeyinin arttığı doz bağımlı olarak hipoglisemi olmaksızın insülin salgılanmasını artırır. Beta hücre proliferasyonu artar, apoptoz azalır ve beta hücre rezervinin restorasyonu sağlanır⁽¹³⁾.

Glukoz-bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye neden olmazlar. DPP-4 inhibitörleri sülfonilüre, metformin veya tiazolidinedion grubu ilaçlarla birlikte

kullanılabilir. Bu durumda hipoglisemi riski olabilir; ilaç dozu düşürülmelidir. Ülkemizde metformin ve sülfonilürelerle yeterli kontrol sağlanamamış diyabetlilerde ikinci veya üçüncü seçenek olarak kullanılması izin verilmektedir. Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, oral olarak verilme üzere geliştirilmiştir. Bu grup ilaçlar genellikle günde bir (gerekirse iki) kez kullanılır, kilo açısından (metformin ve akarboz gibi) nötr etkilidir. Sitagliptin, ülkemizde 2008 yılında, vildagliptin 2010 yılında, saksagliptin ise 2011 yılında kullanıma sunulmuştur. Klinik çalışmalarda bu grup ilaçların önemli bir yan etkisi bildirilmemiştir. Ancak, pazara sunulduktan sonra bazı hastalarda gribal enfeksiyona benzer bir klinik tabloya yol açtıkları görülmüştür. Ayrıca Eylül 2009 tarihinde akut pankreatit olgularının bildirilmesi nedeniyle FDA tarafından ilaç prospektüsüne uyarı konulması istenmiştir. Bununla beraber, konuyu destekleyen klinik kanıtlar bulunmamaktadır.

GLP-1 analogları: Eksenatid, GLP-1'e %53 benzerlik gösterir. GLP-1 reseptörüne bağlanarak GLP-1'e benzer etkinlik gösterir. Glukozla uyarılmış insülin sekresyonunu stimüle eder. Gastrik boşalmayı geciktirir. Kalori alımını azaltarak kilo kaybına yol açar. Subkutan dokudan hızla emilir ve DPP-IV'e dirençlidir. FDA tarafından onaylı olan ilaç, günde iki kez subkutan enjeksiyonla uygulanır. Tip 2 diyabette monoterapi veya kombinasyonla uygulanabilir. En önemli yan etkisi bulantıdır, zamanla yakınmalar azalmaktadır (14).

Liraglutid GLP-1'e %97 oranında benzerlik gösteren uzun etkili bir analogtur. DPP-IV'e dirençlidir. Tip 2 diyabet tedavisinde günde 1 kez subkutan uygulanmaktadır. Doza bağlı olarak belirgin kilo kaybı sağlamaktadır (15). İlaç henüz Türkiye'de kullanımda değildir. Son American Diyabet Derneğinin yayınladığı bildiriye göre GLP-1 analoglarının American Diyabet Derneğinin yayınladığı bildiriye uzun etkili insülinlerle birlikte kombine kullanılabileceği öneril-

miştir (16).

Yakın zamanda eksenatid ve sitagliptin kullanımında pankreas kanseri riskinin arttığı yönündeki kuşkuları da destekleyen bilgiler olsa da kesin veriler mevcut değildir. Tablo 2'de ülkemizde bulunan DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 analogu, kullanım dozları ve şekli verilmiştir.

Amilin analogları (pramlintid)

Amilin beta hücrelerinden insülin ve c-peptid ile birlikte öğünlere yanıt olarak sekrete edilen hormondur. Özellikle postprandiyal glukagon sekresyonunu suprese ederek ve gastrik boşalmayı geciktirerek öğünlardan sonra dolaşıma glukoz girişini azaltan önemli bir glukagon regülatör hormon olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (17). Pramlintid günümüzde subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Tip 2 diyabet hastalarında özellikle postprandial glisemide düzeltme, insülin dozunda ve kiloda azalma tespit edilmiştir (18,19). Bu ilaçlar Türkiye'de bulunmamaktadır.

İnsülin tedavisi

Tip 2 diyabette insülin tedavisi, diyet ve oral antidiyabetik (OAD) kombinasyonlarıyla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamadığı, çeşitli stresler nedeniyle glisemik kontrolün bozulduğu, akut ve kronik komplikasyonların geliştiği, gebelik, cerrahi ve şiddetli hiperglisemi gibi durumlarında kullanılır. Vücutta pulsatil tarzda insülin salınımı, bazal ve prandiyal olmaktadır. Yirmi dört saat boyunca salgılanan insülinin yaklaşık yarısını bazal insülin, geri kalanını da prandiyal insülin oluşturmaktadır. Bu fizyolojiyi taklit etmek üzere öğünlerle uygulanan kısa etkili insülinler ve bazal insülin gereksinimini karşılamak üzere kullanılan uzun etkili insülinler bulunmaktadır. Bazal insülin ihtiyacını karşılayan insülinlerin, tek başına veya prandiyal kısa etkili insülinlerle kombine edilerek kullanıldığı çok farklı insülin rejimleri bu-

Tablo 2. DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 aganisti.

İnkretin Mimetik İlaçlar

DPP-4 İnhibitörleri		
Sitagliptin	50-200 mg	Günde 1 kez yemeklerden bağımsız
Vildagliptin	50-100 mg	Günde 1-2 kez yemeklerden bağımsız
Saksagliptin	2.5-5 mg	Günde 1 kez yemeklerden bağımsız
Glp-1 analogu	5-10 µgr	Günde 2 kez yemeklerden 1 saat önce subkutan
Eksenetide		

Tablo 3. İnsülin tipleri ve etki profilleri.

Kısa etkili insülinler	Etki süresi	Etki başlangıcı	Pik etki
Regüler Actrapid HM Flakon/kartuş (NovoNordisk), Humulin R Flakon/kartuş (Lilly)	5-8 sa	30-60 dk	2-4 sa
Lispro Humalog Flakon/Kartuş (Lilly)	3-5 sa	15 dk	30-90 dk
Aspart Novorapid Flakon/FlexPen İnsülin Kalem (NovoNordisk)	3-5 sa	15 dk	30-90 dk
Glulisin Apidra Solastar İnsülin Kalem (Sanofi-Aventis)	3-5 sa	15 dk	30-90 dk
Uzun /orta etkili insülinler			
NPH İnsulotard HM Flakon/kartuş (NovoNordisk), Humulin N Flakon/kartuş (Lilly)	12-16 sa	1-3 sa	8 sa
Glargin Lantus Solastar İnsülin Kalem (Sanofi-Aventis)	20-26 sa	1 sa	Piksiz
Detemir Levemir Flakon/FlexPen İnsülin Kalem (NovoNordisk)	20-26 sa	1 sa	Piksiz (6-14 saatte hafif pik etki izlenebilir)
İnsülin kombinasyonları			
75/25 (%75 protamin lispro, % 25 lispro) Humalog mix 25 kwikpen/kartuş (Lilly)	10-16 sa	10-15 dk	Değişken
70/30 (%70 protamin aspart, % 30 aspart) Novomix 30 Flexpen İnsülin Kalem (NovoNordisk)	10-16 sa	10-15 dk	Değişken
50/50 (%50 protamin lispro, %50 lispro) Humalog mix 50 kwikpen/kartuş (Lilly)	10-16 sa	10-15 dk	Değişken
70/30 % (70 NPH, %30 regüler) Mixtard 30 HM kartuş/flakon (NovoNordisk) Humulin M 70/30 kartuş (Lilly)	10-16 sa	30-60 dk	Değişken

lunmaktadır. Günde çok kez insülin enjeksiyonunu gerektiren yöntemler daha çok T1DM hastalarında kullanılmaktaysa da sıkı glisemik kontrol gerektiren ve beta hücre rezervi tükenmiş T2DM hastalarında da kullanılabilirler. Çoklu insülin rejimleri aynı zamanda hastalara öğün alımı konusunda da esneklik sağlar. Günümüzde hayvanlardan (sığır, domuz) elde edilen insülinler kullanılmamaktadır, bunun yerine rekombinant yolla üretilen insan insülinleri kullanılmaktadır (Tablo 3). İnsülin preparatlarının standart olarak her 1 ml'sinde 100 IU insülin bulunmaktadır.

Kısa etkili insan insülini: Regüler insan insülini çinkoya bağlanmış kristal yapıdadır. Subkutan enjeksiyonu takiben 15-30 dk. içinde etki göstermeye başlar, 1-3 saatte pik yapar ve etkisi 5-7 saatte sonlanmaktadır. Subkutan uygulandıktan sonra heksamer yapıdan dimer monomer yapıya dönüşümü yavaş olduğu için periferik dolaşıma geçmekte ve öğünden yaklaşık 1 saat sonra oluşan glukoz yüksekliliğini karşılayabilecek insülin pikini oluşturmakta ve postprandial hiperglisemiyi kontrol etmekte yetersiz kalabilmektedir⁽²⁰⁾.

Hızlı etkili insülin analogları: İnsülin lispro, insülin aspart ve insülin glulisin etkisi 15 dk.'da başlayıp, pik düzeyini 1 saatte ulaşır, 3,5-4,5 saatte etkisi sona er-

mektedir. Rekombinant insan insülinine göre daha kısa sürede, daha yüksek pik yaptığı ve bazal düzeye daha hızlı indiği için hipoglisemi riski daha düşüktür⁽²¹⁾.

Orta etkili NPH: Subkutan enjeksiyonu takiben 1-4 saatte etkisi başlamakta, 4-10 saat içerisinde pik yapmakta ve 10-18 saatte etkisi sonlanmaktadır⁽²²⁾. Yoğun enjeksiyon tedavisinde gece uygulandığında NPH subkutan verildikten yaklaşık 4 saat sonra pik yapması nokturnal hipoglisemi riskini artırır⁽²³⁾.

Uzun etkili analoglar: İnsülin glargin ve insülin detemir, NPH insülinine göre daha uzun etkili ve pik oluşturmeyen insülinlerdir. Yirmi dört saat süren bazal insülin düzeyi sağlamaktadırlar. Nokturnal hipoglisemi riski düşüktür⁽²¹⁾.

Karışım insülinler: Ülkemizde kısa etkili regüler insülin ve NPH, çok kısa etkili insülin lispro ve bunun orta etkili formu NPL, insülin aspart ve bunun orta etkili formu olan NPA karışımı kullanıma sunulmuştur.

İnsülin tedavi rejimleri yoğun insülin (günde ≥ 3 insülin uygulama doz), konvansiyonel insülin (günde tek ya da 2 doz insülin uygulama) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Yoğun insülin tedavisinin dezavantajı

hipoglisemi görülme riskinin konvansiyonel insülin kullanımına göre daha fazla olması, hipoglisemi sıklığına bağlı duyarlılık gelişmesi ve buna bağlı olarak glukoz regülasyonunda bozulma ve yaşamsal risk olabilmektedir (24). Bu nedenle yakın glukoz monitörizasyonu gerekir. Konvansiyonel insülin diğer alternatif tedavi yöntemidir. Tip 2 diyabetiklerde hepatik glukoz çıkışını baskılayacak bazal insülin postprandial hiperglisemiyi kontrol edecek kısa ya da çok kısa etkili insülinler ya da oral antidiyabetikler ile kullanılmaktadır.

UFUKTAKİ TEDAVİLER

SGLT inhibitörleri: Tip 2 diyabetli hastalarda hiperglisemiyi düşürmek için kullanılan yeni hedeflerden biri de iki ana sodyum glukoz co-transporterıdır (SGLT). SGLT 1; ince bağırsakta glukoz emilimini daha çok artırır ve böbrekten filtre edilecek glukoz yükünü artırır. SGLT2 proksimal tübülde bulunan glukozun %90'ının geri emiliminden sorumlu kanaldır. Dapagliflozin, kanagliflozin ve empagliflozin gibi SGLT inhibitörleri ince bağırsakta glukoz emilimi azaltır ve renal glukoz eliminasyonunu artırır. Randomize klinik çalışmalara göre monoterapi veya kombine tedavilerde SGLT inhibitörleriyle glukozu etkili düşürdüğü rapor edilmiştir (25-27). Renal glukoz eliminasyon artışı nedeniyle kilo kaybı ve buna bağlı kan basıncında düşüşler de tespit edilmiştir. Etkili SGLT inhibisyonu yapılabilmesi için glomeruler filtrasyon hızının yeterli olması gerekmektedir. İlacın yan etkisi olarak idrar yolu enfeksiyonu ve genital yolların enfeksiyonu, SGLT 1 inhibisyonu ile gastrointestinal belirtilere neden olur. Hipoglisemi riski çok düşük olan ilaçlar insülin tedavisi ile birlikte, Tip 1 diyabetli hastalarda da kullanımı düşünülebilir (28). FDA onayı olan ve bazı ülkelerde kullanılan ilaçlar henüz Türkiye'de mevcut değildir.

PPAR- α/γ agonist: Aglelitazar, saroglitazar; PPAR reseptör üzerine etkisi olan ilaçlar hem diyabet tedavisinde hem de dislipidemi tedavisinde kullanılmaktadırlar. Daha önce bulunan, PPAR- α üzerine etkili oral antidiyabetikler rosiglitazon ve pioglitazondur. PPAR- γ üzerine etkili ilaç ise antihiperlipidemik ajan olan fenofibrattır. Hem α hem de γ üzerine dual etkili olarak geliştirilen bu yeni ilaçlar, diyabetik dislipidemisi olan hastalarda tercih edilebilir. Saroglitazonun yapılan çalışmasında, hem HbA1c üzerine düşürücü

etkisi hem de lipit üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (29). Aglelitazonun faz 2 çalışmasında kan şekeri düşürücü, HDL ve trigliserit üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Şu anda faz 3 çalışmaları devam eden ilacın etki süresi 3 saatte başlar, 5-16 saate kadar devam eder. Yan etkileri arasında kilo artışı ve ödem önde gelenlerindedir (30).

Yeni insülinler: İnsülin degludeg, beta zincirindeki son aminoasitin olmaması ve lysB29'dan heksadekanoik yağ asidine kadar glutamil bağlantısı dışında insan insülini ile aynı yapıdadır (31). Bu özellik enjeksiyon sahasında multihekzamer çözünebilir form olmasını sağlar böylece monomerler yavaşça ayrılıp emilirler. Bu yapı sayesinde >40 saat etkinlik gösterebilmekte, günde bir kez kullanımla ortaya çıkabilecek plazma konsantrasyonundaki çeşitliliği azaltabilmektedir. Ayrıca insülin glargin ve insülin detemiriden farklı olarak, degludeg veya hızlı etkili insülinin kinetik etkileri değişmeksizin degludeg ve hızlı etkili insülinler karıştırılabilmektedir. Şu anda Türkiye'de bulunmamaktadır.

U-500 regüler insülin, ciddi insülin direnci olan hastalarda glisemik kontrol amaçlı kullanılan regüler insülinin konsantre halidir. U-500 obezite, immün kaynaklı insülin direnci ve insülin reseptöründe genetik anormalliği olan hastalarda başarıyla kullanılmıştır (32). Günlük 300 Ü üzerinde insüline gereksinim duyan hastalarda başlangıç dozu günde 2 kez 100 Ü'dür (U-500'den 0.2 ml). Doz ayarlaması her 2 haftada bir sabah ve akşam açlık kan şekeri ölçümüne göre yapılır. Türkiye'de bulunmamaktadır.

U-300 insülin glargin; glargin insülinin konsantre edilmiş halidir. 100 U/mL Lantus yerine 300 U/mL içermektedir. Ciddi insülin direnci olan hastalarda glisemik kontrolünde kullanılmaktadır (günlük 200 Ü üzerinde insülin kullanan hastalarda). U-300, glarginle karşılaştırmalı çalışmasında, HbA1c üzerine benzer ölçüde düşürdüğü rapor edilmiştir (33). Hızlı etkili insülinlerle karıştırılamaz. Türkiye'de henüz satışı yoktur.

İnhale insülin, Ağustos 2006'da inhale hızlı etkili insülin (Exebera) piyasaya sürülmüş, ancak hastalar ve klinisyenler tarafından kullanım teknolojisi açısından kabul görmediği için Ekim 2007'de piyasadan çekilmişti. Bundan sonra çoğu firma inhale insülinle ilgili

araştırmaları askıya almıştı. 2014’de yeni formül olan inhale insülin (Afrezza) FDA tarafından onaylanıp kullanıma girdi. Çalışmalar inhale edildikten sonra serum insülin konsantrasyonunu insülin lispro ve aspart ile benzer insülin regülere göre ise daha hızlı olduğunu gösterdi⁽³⁴⁾. Afrezza’da kullanılan teknofer platform kuru toz içinde bulunan rekombinant insan insülini içermektedir. İnhalasyonla hızlıca akciğerde emilmektedir. Hem insülin hem de toz 12 saatte tamamına yakını temizlenmektedir. Absorpsiyonu sigara içenlerde kronik akciğer hastalığı (astım, KOAH) olanlarda azalmaktadır. Kullanımı daha çok Tip 2 diyabetik hastalarda önerilmektedir. Ciddi hipoglisemi açısından subkutan hızlı etkililere göre göre farklılık yoktur⁽³⁵⁾. Türkiye’de henüz bulunmamaktadır.

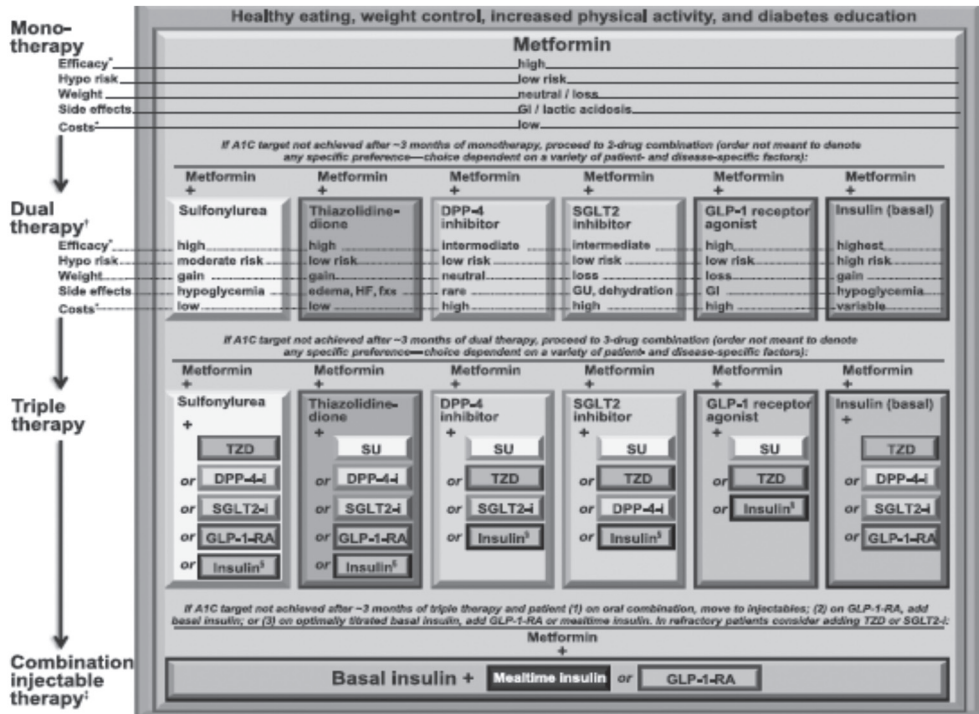
SONUÇ

Tip 2 diyabet tedavisinde 2009 ve 2012 yıllarında yayınlanan ADA-EASD ortak bildiregilerindeki değişim göze çarpmaktadır^(36,37). Bir önceki bildiregede her diyabet hastası için ortak hedefler koyulmuşken, 3 yıl sonra tedavinin bireyselleştirilmesi ve buna göre her hasta için farklı glisemik kontrol düzeylerinin seçilmesi önerilmektedir. Aslınsa bu yıllardır tıp fakültelerinde

öğretilen, “Hastalık yoktur, hasta vardır,” sözünün bilimsel olarak açıklanması olarak da algılanabilir.

Tip 2 diyabet tedavisinde, A1C tanından itibaren ilk 3-6 ay içinde % 6,5-7’nin altına indirilmelidir. Bunu başarmak için de yaşam değişikliklerinin yanı sıra çoğunlukla kombinasyon tedavisi de gereklidir. Diyabet tanısı yeni konulan hastalara ilk önerilecek şey yaşam tarzı değişikliği (diyet-kilo kaybı-egzersiz) olmalıdır. Yalnızca yaşam tarzı değişikliği ile glisemik hedeflere ulaşamayan hastalara kontrendikasyon yoksa ve tolere edebiliyorsa metformin monoterapi olarak eklenir⁽¹⁶⁾. Metformin uzun dönemde kullanımı güvenli ucuz ve kardiyovasküler riski düşürmek açısından avantajlı bir ilaçtır⁽³⁾. Metformin tolere edilmez ise veya kontrendikasyon varsa başlangıç tedavisi olarak diğer sınıf ilaçlardan verilebilir⁽¹⁶⁾. Metformin monoterapi ile 3 ay içinde glikolize hemoglobin A1C hedef değerlerine ulaşılmadıysa yanına ilaç eklenebilir. Daha önceki yıllarda metforminin yanına eklenecek ikinci tedavi ajanı tartışılmıyken, 2012 yılında yayınlanan ADA-EASD ortak bildireginde ikinci basamak sülfanilüreler, tiazolidindion, DPP-4 inhibitörleri, SGLT2 inhibitörleri, GLP-1 analogları, basal insülin gibi ilaçların başlanabileceği belirtilmiştir. Buna ka-

Tablo 4. Tip 2 diyabet tedavi algoritması (Alıntı: Cefalu WT, Bakris G, Blonde L et al. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2015;38(1):43.



rar verirken hastanın vücut ağırlığı, hipoglisemi riski, başlanacak olan ilaçların başlıca yan etkileri göz önüne alınmalı kişinin ve hastalığın özelliklerine göre akılcı ilaç seçimi yapılması önerilmektedir (Tablo 4) (37). HbA1C Tablo 5'te de görülebileceği gibi oral antidiyabetiklerin ortalama kan şekeri ve HbA1C düşürücü etkileri arasında çok fazla fark yoktur. Tüm hastalar için başlangıçta HbA1C \geq 9% ise kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Eğer hiperglisemi ciddiye ve katabolik belirtiler (kilo kaybı, ketosiz) mevcutsa insülin tedavisi tek başına veya diğer oral ajanlarla birlikte daha avantajlıdır. Kan şekeri \geq 300-350 mg/dL ve/veya \geq 10-12 olduğu durumlarda kombine insülin tedavisi planlanmalıdır (16). Glukoz toksisitesi düzelirse tedavi rejimi sonra yine gözden geçirilebilir.

Tablo 5. Yaşam tarzı, oral antidiyabetikler ve insülin tedavilerinin plazma glukoz düşürücü etkileri.

	APG'da azalma	A1C'de azalma
Yaşam tarzı değişikliği	40-60 mg/dl	%1.0-2.0
Metformin	50 mg/dl	%1.5
İnsülin	50-80 mg/dl	%1.5-2.5
Sulfonilüreler	40-60 mg/dl	%1.0-2.0
Glinidler	30 mg/dl	%1.0-1.5
Tiazolidinedionlar	25-55 mg/dl	%0.5-1.4
Alfa-glukozidaz inhibitörleri	20-30 mg/dl	%0.5-0.7
GLP-1 analogları	20-30 mg/dl	%0.5-1.0
DPP-4 inhibitörleri	20-30 mg/dl	%0.5-1.0

Tedavi planlarken; Tip 2 diabetes mellitusun farklı patogenetik ve klinik göstergeleri olan heterojen bir hastalık olduğu unutulmamalı ve tedavinin bireyselleştirilmesinin başarınının temel unsuru olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6 <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.25.9.1551>
2. Satman I, Tutuncu Y, Gedik S, et al. The TURDEP-II Study Group. Diabetes epidemic in Turkey: Results of the second population based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). Poster: A-11-2498. 47th EASD Annual Meeting, 12-16 Sept 2011, Lisbon, Portugal. *Diabetologia* 2011;54(Suppl 1):P2498.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-53. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
4. Sinha Roy R, Bergeron R, Zhu L, et al. Metformin is

GLP-1 secretagog, not a dipeptyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetologia* 2007;50(Suppl 1):S284.

5. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, ve ark. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005;310:1642-6. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1120781>
6. Hardie DG. AMP-activated protein kinase as a drug target. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:185-210. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105304>
7. Mizuno CS, Chittiboyina AG, Kurtz TW, Pershadsingh HA, Avery MA. Type 2 diabetes and oral antihyperglycemic drugs. *Curr Med Chem* 2008;15:61-74. <http://dx.doi.org/10.2174/092986708783330656>
8. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology'de. Ed. Gardner DG, Shoback D. 9. baskı. California, The McGraw Hill Companies, 2011; 612-617.
9. Gurnell M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and hyperglycemic agents in type 2 diabetes. In: Khan CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ(eds). Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed. Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins, 2005: 687-710.
10. Scherthaner G, Currie CJ, Scherthaner GH. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 2):155-61. <http://dx.doi.org/10.2337/dcS13-2031>
11. Bosetti C, Rosato V, Buniato D, et al. Cancer risk for patients using thiazolidinediones for type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist*. 2013;18(2):148-56. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0302>. Epub 2013 Jan 23.
12. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP_NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.4.486>
13. Miller SA, Onge EL. Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor or the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacotherapy* 2006;40:1336-43. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1G665>
14. Bailey CJ. New pharmacological approaches to glycemic control. *Diabet Rev* 1999;7:94-113.
15. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)
16. Cefalu WT, Bakris G, Blonde L et al. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):1-90.
17. Buse JR, Weyer C, Maggs DG. Amylin replacement with pramlintide in type 1 and type 2 diabetes: a physiological approach to overcome barriers with insulin therapy. *Clin Diabetes* 2002;20:134-144. <http://dx.doi.org/10.2337/diaclin.20.3.137>
18. Hollender PA, Levy P, Fineman M et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26:784-90. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.3.784>

19. Stephens EA, Ryan-Turek T, Frias JP. Giving pramlintide with insulin. *Pract Diabetol* 2004;23:7-13.
20. Kronenberg HM, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 11 ed: Saunders, 2007: 1329-1389.
21. Couper JJ, Prins JB. Practice Essentials 2: Recent advances in therapy of diabetes. *Med J* 2003;179:441-7.
22. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8 ed: McGraw-Hill Medical 2007: 661-747.
23. Bolli GB, Perriello G, Fanelli CG, De Feo P. Nocturnal blood glucose control in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16(3):71-83.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.16.3.71>
24. Cohen A, Horton ES. Progress in the treatment of type 2 diabetes: new pharmacologic approaches to improve glycemic control. *Curr Med Res Opin* 2007;23:905-17.
<http://dx.doi.org/10.1185/030079907X182068>
25. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33:2217-24.
<http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0612>
26. Bailey CJ, Iqbal N, T'joen C, List JF. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obesity Metab* 2012;14:951-59.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01659.x>
27. Zambrowicz B, Freiman J, Brown PM, et al. LX4211, a dual SGLT1/SGLT2 inhibitor, improved glycemic control in patients with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:158-69.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2012.58>
28. Tahrán A, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:140-51.
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70050-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70050-0)
29. Sosale A, Saboo B, Sosale B. Saroglitazar for the treatment of hypertriglyceridemia in patients with type 2 diabetes: current evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015;8:189-96.
<http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S49592>
30. Cavender MA, Lincoff AM. Therapeutic potential of aleglitazar, a new dual PPAR- α/γ agonist: implications for cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10(4):209-16.
<http://dx.doi.org/10.2165/11539500-000000000-00000>
31. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012;29:2104.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11095-012-0739-z>
32. Cochran E, Musso C, Gorden P. The use of U-500 in patients with extreme insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28:1240.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.5.1240>
33. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386.
<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12438>
34. Rave K, Heise T, Pfützner A, Boss AH. Coverage of postprandial blood glucose excursions with inhaled technosphere insulin in comparison to subcutaneously injected regular human insulin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2307.
<http://dx.doi.org/10.2337/dc07-0478>
35. Rosenstock J, Lorber DL, Gnudi L, et al. Prandial inhaled insulin plus basal insulin glargine versus twice daily biphasic insulin for type 2 diabetes: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;375:2244.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60632-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60632-0)
36. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. 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(1):193-203.
<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-9025>
doi: 10.2337/dc08-9025. Epub 2008 Oct 22.
37. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-79.
<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0413>