

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ

Doç. Dr. Erdiñç ERTÜRK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Endokrinoloji Bilim Dalı

Uludağ Pratisyen Hekimlik Eğitim Günleri
Mart-2002-Uludağ

DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİNİN HEDEFLERİ

- Erken tanı
- Hiperglisemi semptomlarının giderilmesi
- Komplikasyonların önlenmesi
 - Kan glukoz düzeylerinin normale yakın değerlerde tutulması
 - Diğer risklerin giderilmesi
 - Obezite
 - Hipertansiyon
 - Dislipidemi

DİYABETİN SONUÇLARI

- Diyabetik olmayanlar ile karşılaştırıldığında % 30 daha kısa yaşam beklentisi
- Hastalığa bağlı olarak ölümün önde gelen altıncı nedeni
- Sonradan gelişen körlüğü önde gelen nedeni
- Diyalize ve böbrek transplantasyonuna gereksinim duyulan böbrek yetmezliği ve böbrek hastalığının önde gelen nedeni
- Ekstremitte amputasyonunun önde gelen nedeni
- Diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat yüksek oranda kalp hastalığı
- Diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat yüksek oranda inme
- Diyabetik annelerin çocuklarında %10'a varan oranda konjenital malformasyon ve %3-5 fetal mortalite

DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİNİNİN BASAMAKLARI

- Eğitim
- Diyet
- Egzersiz
- Oral ilaçlar
- İnsülin

DİYABETES MELLİTUS EĞİTİM

- Hastalık ve komplikasyonları
- Tedavi hedefleri
- Diyet
- Egzersiz
- Yaşam biçimi
- İlaçlar
- İnsülinler
- Hipoglisemi
- Self monitarizasyon
- Diyabetik ayak
- Periyodik kontroller

DİYET TEDAVİSİ

KH

Enerjinin % 50-60'ı

(Kompleks KH)

YAĞ

Enerjinin % 25-30'u

(Kol. <300 mg)

PROTEİN

Enerjinin % 15-20'si

(0.8 gr/kg)

EGZERSİZ SIKLIĞI VE SÜRESİ

- Aerobik egzersiz olmalı
- Hergün veya en az gün aşırı olmalı
- 30 – 60 dakika olmalı
- Maksimum kalp hızının % 60 kadar olmalı
- İnsülin kullananlar yemek sonrası yapmalı
- Hipoglisemi önlemi alınmalı
- Hiperglisemi oluşturabileceği bilinmeli

DİYABETES MELLİTUS GLİSEMİ HEDEFLERİ

- İdeal hedefler
 - AKŞ < 110 mg/dl
 - TKŞ < 140 mg/dl
 - HbA1c < % 7
 - Hipoglisemi olmaması
- Tedavi değişikliği
 - AKŞ > 140 mg/dl
 - TKŞ > 180 mg/dl
 - HbA1c > % 8

TİP 2 DM TEDAVİSİNDE ORAL KULLANILAN İLAÇLAR

- **Sulfonilüreler**
- **Biguanidler**
- **Alfa-glikozidaz enzim inhibitörleri**
- **Glitazonlar (Thiazolidinedionlar)**
- **Glinidler**

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS FİZYOPATOLOJİSİ



İNSÜLİN REZİSTANSI

İNSÜLİN SEKRESYON AZALMASI

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS GELİŞİMİ

**NORMAL
GLUKOZ
TOLERANSI**

BAG (IFG), BGT (IGT)

DİYABETES MELLİTUS

**Genel
Popölasyon**

**İnsülin
Rezistansı**

**Postprandial
Hiperglisemi**

**Açlık
Hiperglisemisi**

Normal

Artmış

**Oransal
Azalmış**

Azalmış

**Çok
Azalmış**

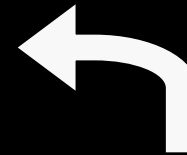
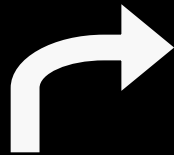
İNSÜLİN SEKRESYONU

TİP 2 DİYABETES MELLİTUSDA HİPERGLİSEMİ FİZYOPATOLOJİSİ

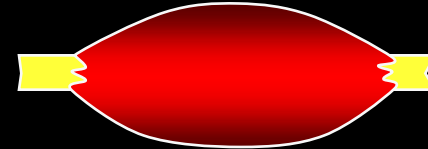
Bozulmuş insülin sekresyonu



HİPERGLİSEMİ



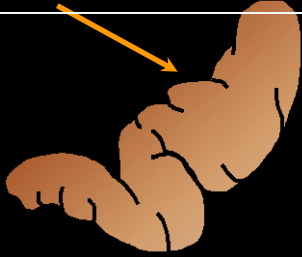
Artmış hepatic
glukoz üretimi



Azalmış glukoz uptake

ORAL AJANLARIN ETKİ YERLERİ

α -Glikozidaz inhibitörleri



Bozulmuş insülin sekresyonu



Barsak glukoz emilimi

⊕ Sulfonilüre
⊕ Glinid



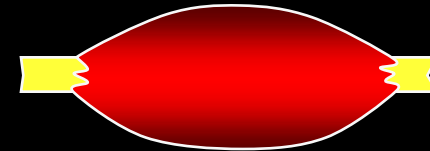
∅ Biguanid
∅ Glitazon

HİPERGLİSEMİ

⊕ Biguanid
⊕ Glitazon



Artmış hepatik
glukoz üretimi

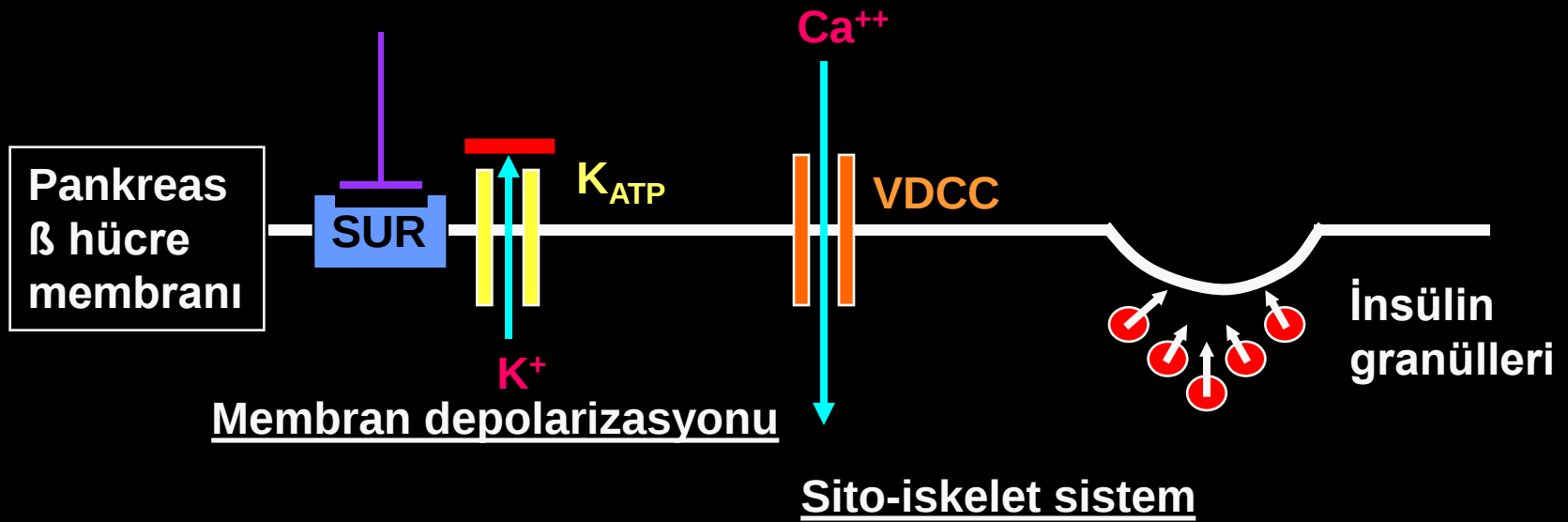


Azalmış glukoz uptake

ETKİNLİK

- **Sülfonilüreler**
 - AKŞ 60-70 mg/dl, HbA1c % 1.5-2.0
- **Biguanidler**
 - AKŞ 60-70 mg/dl, HbA1c % 1.5-2.0
- **Alfa glikozidaz enzim inhibitörleri**
 - AKŞ 25-35 mg/dl, HbA1c % 0.4-0.8
- **Glinidler**
 - AKŞ 50-70 mg/dl, HbA1c % 0.8-1.8
- **Glitazonlar**
 - AKŞ 20-40 mg/dl, HbA1c % 0.6-0.9

SÜLFONİLÜRELERİN ETKİ MEKANİZMASI



SÜLFONİLÜRELER

- **1. Kuşak**

- Tolbutamid
- Klorpropamid
- Tolazomid
- Asetohekzamid

- **2. Kuşak**

- Glibenklamid (Gliburid)
- Glipizid
- Gliklazid
- Glubornurid
- Glikidon
- Glimepirid

SULFONİLÜRELERİN YAN ETKİLERİ

- Hipoglisemi
 - Hafif % 2
 - Ciddi ‰ 0.3
- Kilo artışı
- Cilt reaksiyonları
- Gastrointestinal rahatsızlıklar
- Kan diskrazileri
- Hepatotoksisite
- Antabus benzeri etki
- ADH sekresyonunun artması- hiponatremi

SÜLFONİLÜRELERİN KONTRENDİKASYONLARI

- Tip 1 diyabetes mellitus
- Hamilelik
- Büyük cerrahi girişimler
- Şiddetli enfeksiyon, stress, travma
- SU karşı yan etki anamnezi olanlar
- İleri derecede KC yetmezliği olanlar
- İleri derecede böbrek yetmezliği olanlar

AVANTAJLARI - SULFONİLÜRELER

- KŞ düzeyine etkin
- Uzun süreli çalışmalarda
 - Mortaliteyi
 - Komplikasyonları azalttığı gösterilmiş
- > 50 yıldır kullanılıyor
- Tolerabilitesi yüksek
- Ucuz
- Diğer ajanlarla ve insülinle kombine edilebilir
- İleri yaşlarda kullanılabilir
- KC ve böbrek yetmezliklerinde kullanılabilir

DEZAVANTAJLARI - SULFONİLÜRELER

- Hipoglisemi riski var
- Kilo artışına sebep olur
- Diğer yan etkiler
 - Nadir
- İlaç etkileşimleri
 - 2. kuşakta minimal
- Kardiyak sülfonilüre reseptörlerine etkileri ?
- Lipid profiline olumlu etki ?

BİGUANİDLERİN ETKİ MEKANİZMALARI (Metformin)

- Hepatik glukoz prodüksiyonunu azaltırlar
 - (glukojenoliz ve glukoneojenez yolu ile)
- İskelet kasında insülinle uyarılmış glukoz transportunu artırır
- Barsaktan glikoz emilimini azaltırlar
- İştahı azaltırlar

BİGUANİDLERİN YAN ETKİLERİ

- Gastrointestinal yan etkiler (%20-30)
 - Bulantı-kusma, karın ağrısı, diyare, ağızda metalik tad
- Laktik asidoz (0.03/1000 yıl)
- Allerjik cilt reaksiyonları
- Megaloblastik anemi (Vit B12 abs azaltırlar)

BİGUANİDLERİN KONTRENDİKASYONLARI

- Renal fonksiyon bozukluğu ($Cr > 1.4$ mg/dl)
- Kronik alkolizm
- Konjestif kalp yetmezliği
- Kronik pulmoner hastalıklar
- Periferik damar hastalıkları
- Kronik karaciğer hastalıkları

AVANTAJLARI - BİGUANİDLER

- Uzun süreli çalışmalarda
 - Mortaliteyi
 - Komplikasyonları azalttığı gösterilmiş
- KŞ üzerine etkinliği yüksek
- > 30 yıldır kullanılıyor
- Hipoglisemi riski yok
- Kilo artışına neden olmaz
- Diğer ajanlarla ve insülinle kombine edilebilir

DEZAVANTAJLARI - BİGUANİDLER

- Yüksek oranda GIS yan etki
- Nadir ama ciddi yan etki riski- laktik asidoz
- Sık karşılaşılan kontrendikasyonlar
- İleri yaşlarda tercih edilmezler

ALFA GLİKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİ MEKANİZMALARI (Akarboz)

- İnce barsakta etki ile poli- ve disakkaritlerin monosakkarit haline dönüşümünü geciktirirler
- Karbohidratların emilimini geciktirerek postprandial KŞ kontrolü sağlarlar

ALFA GLİKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ

- **Gastrointestinal yan etki (% 30-40)**
 - Flatulans, diyare, karın ağrısı
- **Karaciğer enzimlerinde yükselme**

ALFA GLİKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİNİN KONTRENDİKASYONLARI

- Karaciğer yetmezliği
- İmflamatuvar barsak hastalıkları
- Serum Cr > 2.0 mg/dl
- Hamilelik
- Gastroparezi

AVANTAJLARI – ALFA GLİKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Hipoglisemi riski yok
- Kilo artışına sebep olmazlar
- Postprandial KŞ kontrolü sağlarlar
- Sistemik etkileri yok denecek kadar azdır
- Kontrendikasyonları azdır
- Diğer ajanlarla ve insülinle kombine edilebilir

DEZAVANTAJLARI - ALFA GLİKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

- Yüksek oranda GIS yan etki
- Etkinliği düşük
- Preprandial KŞ kontrolünde etki az

GLİTAZONLARIN ETKİ MEKANİZMALARI (roziglitazon-piaglitazon)

- İnsülin direncini azaltır (PPAR γ)
 - Hepatik glukoz prodüksiyonunu azaltır
 - Periferik glukoz utilizasyonunu artırır

GLİTAZONLARIN YAN ETKİLERİ

- Hepatotoksisite
- Karaciğer kanseri
- Ekstrasellüler volüm artışı
- Kardiyak hipertrofi

AVANTAJLARI – GLİTAZONLAR

- İdeale yakın etki profili
- Hipoglisemi riski yok
- Lipid profiline olumlu etki yaparlar
- Kontrendikasyonları azdır
- Tolerabilitesi yüksek
- Diğer ajanlarla ve insülinle kombine edilebilir

DEZAVANTAJLARI - GLİTAZONLAR

- Uzun süreli klinik deneyim yok
- Etkinliği düşük
- Etkinliği uzun sürede gelişir
- Pahalı
- Karaciğer toksisitesi
- İzlem gerektirir

GLİNİDLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

(Repaglinid - Nateglinid)

- Pankreas beta hücrelerine etki ile insülin salınımını sağlarlar
- Sülfonilürelerden farklı reseptörler aracılığı ile bağlanırlar
- Hızlı ve kısa etki süresi ile
 - Postprandial hiperglisemiye kontrol ederler
 - Postabsorbtif dönemde hiperinsülinemiye yol açmazlar
 - Öğün atlanması hipoglisemiye yol açmaz

GLİNİDLERİN YAN ETKİLERİ

- Hipoglisemi
- Kilo artışı
- Karaciğer enzimlerinde yükselme
- Anaflaksi
- Kan diskrazileri

AVANTAJLARI – GLİNİDLER

- Postprandial KŞ kontrolü sağlarlar
- Hipoglisemi riski azdır
- Öğün atlanması sorun yaratmaz
- Kilo artışına az sebep olurlar
- Kontrendikasyonları azdır
- Tolerabilitesi yüksek

DEZAVANTAJLARI - GLİNİDLER

- Uzun süreli klinik deneyim yok
- Etkinliği çalışmalarda değişken
- Pahalı
- Preprandial KŞ üzerine etkinliği düşük

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE İLAÇ SEÇİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- Etkinlik
- Yan etki profili
- Güvenirlik
- Hastanın yaşı
- Obezite varlığı
- Dislipidemi varlığı
- Beraber uygulanan diğer tedaviler
- Hastanın diğer rahatsızlıkları
- Kullanım kolaylığı, titrasyon, uyum
- Hastanın maddi alım gücü

TİP 2 DM İNSÜLİN TEDAVİSİ ENDİKASYONLARI

- Sekonder yanıtsızlık
- Diyabetik ketoasidoz, HNKK
- Hamilelik
- Peroperatuar
- Travma
- Ciddi enfeksiyonlar
- Miyokard infarktüsü
- İleri derecede karaciğer yetmezliği
- Son dönem böbrek yetmezliği

TİP 2 DM İNSÜLİN TEDAVİSİ REJİMLERİ

- Sabah M – Akşam M
- Sabah N – Akşam N
- Gece N
- Sabah N
- Gece N – Gün içinde biguanid
- Gece N – Gün içinde sulfonilüre
- Sabah M – Akşam R – Gece N
- Sabah R – Öğle R – Akşam M
- Sabah R – Öğle R – Akşam R – Gece N