

Tip 2 Diyabette Fizyopatolojik Tedavi Yaklaşımı ve Pioglitazonun Yeri

Physiopathological Treatment Approach and the Place of Pioglitazone in Type 2 Diabetes

Öz

Modern diyabet tedavi yaklaşımlarına rağmen diyabetik hastaların %50'den fazlasında glisemik kontrol yetersizdir. Yetersiz glisemik kontrolde hasta, hekim ve sağlık sistemi ile ilgili faktörlerin payı olmakla beraber hastalığın progresif bir karakterde olmasının da önemli etkisi vardır. Bu derlemede tip 2 diyabet tedavisinin ana ilkeleri ve insülin duyarlılaştırıcı olarak pioglitazonun yeri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: tip 2 diyabet (T2DM); pioglitazon; insülin direnci

Abstract

Despite modern treatment approaches, glycemic control is inadequate in more than %50 of diabetic patients. In addition to the factors associated with the patient, physician and health system, the progressive character of the disease also plays an important role in inadequate glycemic control. This paper reviews the main principles in type 2 diabetes treatment and the place of pioglitazone as an insulin sensitizer.

Keywords: type 2 diabetes (T2DM); pioglitazone; insulin resistance

Abdulhalim Şenyiğit¹, Mustafa Kanat²

¹ İstanbul Biruni Üniversitesi, Medicine Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bağcılar, İstanbul Türkiye

² İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadıköy, İstanbul Türkiye

Geliş Tarihi /Received : 01.04.2017

Kabul Tarihi /Accepted: 15.06.2017

DOI: 10.21673/anadoluklin.284462

Sorumlu Yazar/Corresponding Author
Doç. Dr. Mustafa Kanat

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İstanbul Türkiye

E-mail: mustafa.kanat@medeniyet.edu.tr

Metabolik ve kardiyovasküler kompleks bir hastalık olan tip 2 diyabet (T2DM) birçok patofizyolojik olayın ortak etkileşimi sonucu gelişmektedir. Bu patofizyolojik süreçlerin temelini insülin direnci oluşturmaktadır. Özellikle yağ dokusu, kas dokusu, karaciğer ve santral sinir sistemindeki insülin direncini aşmak için pankreas insülin üretimini artırmak suretiyle kompensatuvar hiperinsülinemik yanıt geliştirir. İnsülin direncine karşı geliştirilen bu hiperinsülinemik yanıt yıllarca devam etmektedir. β hücreleri zaman içinde hiperinsülinemik yanıtı sürdürmede yetersiz kalmakta ve sonuçta aşikar diyabet ortaya çıkmaktadır. Aşikar diyabet geliştiğinde β hücre fonksiyonu neredeyse %80 azalmakta, yani %20'lere gerilemektedir. Zamanla bu β hücre rezervi de azalmaktadır. β hücre rezervinin azalması ile ilişkili olarak T2DM progresif bir özellik göstermektedir. β hücre rezervi azaldıkça glisemik kontrol bozulmakta ve ilave ilaç ihtiyacı artmaktadır. Tip 2 diyabette ana patofizyolojik süreç insülin direnci ve ona sekonder gelişen β hücre disfonksiyonu olmakla beraber eşlik eden diğer mekanizmalar da söz konusudur. İncretin defekti/direnci (GIP, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid; GLP-1, glukagon benzeri peptid-1), glukagon düzeylerindeki yükselme, böbreklerden glukoz reabsorbsiyonunda artış da tip 2 diyabet gelişiminde glukoz intoleransına katkıda bulunan başlıca unsurlardır. Tüm bu majör patofizyolojik süreçler (yağ dokusunda insülin direnci, kas dokusunda insülin direnci, karaciğerde insülin direnci, santral sinir sisteminde insülin direnci, inkretin defekti, glukagon yüksekliği, β hücre disfonksiyonu ve renal tübüler absorpsiyonda artış) uğursuz sekizli anlamına gelen "ominous octet" olarak isimlendirilmektedir (Şekil 1). Modern tip 2 diyabet tedavisi bozulan bu patofizyolojik süreçlerin kontrol altına alınması, durdurulması, mümkünse geriletilmesi esasına dayanmaktadır (1-3).

Tip 2 Diyabet Tedavisinde Ana İlkeler

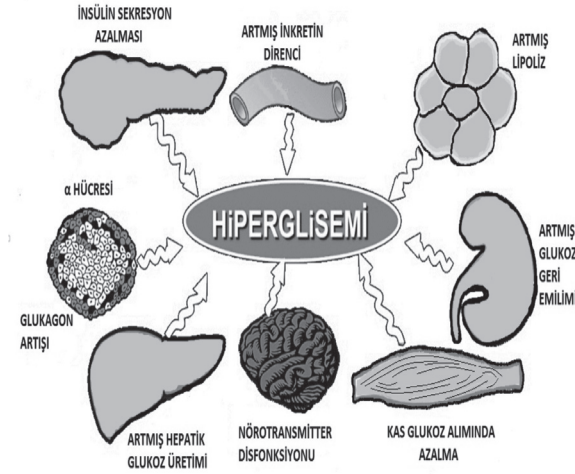
1. β hücre disfonksiyonuna yol açan ana unsur insülin direnci olup tedavi insülin direncinin kontrol altına alınması esasına dayanır. Bu nedenle diyabet tedavisinde insülin direncine etkili ilaçların (metformin/pioglitazon) kontrendikasyon olmadığı müddetçe kullanılması son derece önemlidir. Şu an diyabet marketinde insülin direncine etkili iki ilaç

söz konusudur: metformin ve pioglitazon. Metformin AMP kinaz üzerinden pioglitazon ise PPAR γ üzerinden etki gösterdiği için ikisinin birlikte kullanılması additif etki yaratmaktadır. Metforminin ekstrahepatik etkisi son derece sınırlı iken pioglitazon karaciğere ilave olarak, kas insülin direnci, yağ insülin direnci üzerine de etkilidir.

2. Diyabet tedavisinde temel amaç basitçe HbA1C'yi düşürmekten ibaret değildir. Bozulan tüm patofizyolojik süreçleri (ominous octet) kontrol eden ilaçların birlikte kombinasyon halinde kullanılması esastır.
3. Henüz tanı anında bile %80'lere ulaşan β hücre disfonksiyonu zaman içerisinde ilerler ve kritik eşik altına inildiğinde (Cpeptid < 1ng/ml) diyabet hastası insüline bağımlı hale gelir. Bundan dolayı diyabet tedavisinde kullanılacak ilaçların mutlaka β hücre fonksiyonu üzerine koruyucu etkisi olmalıdır. Bu durum hastalığın progresif doğasını durdurma/yavaşlatma potansiyeli taşıması bakımından son derece önemlidir.
4. Hipoglisemi diyabet tedavisinde ana kısıtlayıcı yan etkilerden biridir. Mümkün olduğunca hipoglisemi yapıcı ajanlardan kaçınılmalıdır.
5. Diyabet hastalarının %75'i kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlardan ölmektedir. Bundan dolayı tedavide kullanılacak ilaçların kardiyovasküler açıdan da olumlu etkilerinin olması arzu edilmektedir.
6. Diyabet hastalarının çoğu kilolu ya da obezdir. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların kilo üzerine etkisi olumlu ya da en azından nötral olmalıdır.
7. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar son derece güvenli ve ekonomik olmalıdır.

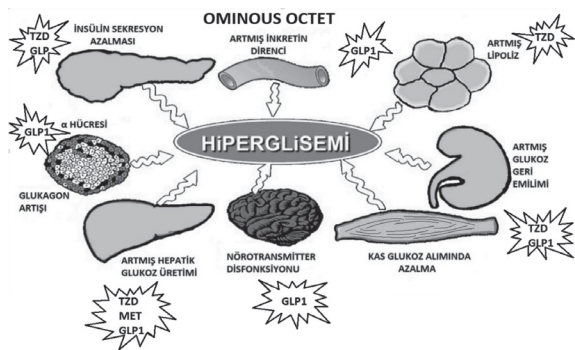
Geçmişten Günümüze Glitazonlar ve Pioglitazon

Bir nükleer reseptör olan PPAR (peroksizom proliferatör aktive edici reseptör) ailesi başlıca glukoz metabolizması, enerji homeostazi ve lipid metabolizmasında anahtar rol oynamaktadır. PPAR γ , preadipositten adiposit diferansiyasyonuna yol açıp yeni yağ dokusu oluşumunu regüle etmektedir. PPAR γ mutasyonu ya da polimorfizmi insülin direnci, dislipidemi ve T2DM gelişimiyle yakından ilişkilidir.



Şekil 1. Ominous octet (uğursuz sekizli): tip 2 diyabet gelişiminde yol açan 8 patofizyolojik defekt (Defronzo'dan alınmıştır, kaynak 2)

Glitazon grubu ilaçlar PPAR γ reseptör agonistleridir. Troglitazon glitazon grubunun Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (AGİD) tarafından 1997 yılında onaylanan ilk üyesidir. Troglitazon 2000 yılında fatal seyreden hepatotoksisite nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Grubun diğer iki üyesi olan pioglitazon ve rosiglitazon ise 1999 yılında AGİD onayı alarak klinik kullanıma girmiştir. Rosiglitazon, kardiyovasküler riski artırdığına dair metaanalizden sonra Türkiye dahil birçok ülkede piyasadan çekilmiştir. Bu grubun Avrupada ve Türkiye'de klinik kullanımında olan tek üyesi pioglitazondur.



Şekil 2. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar ve patofizyolojik süreç (ominous octet) üzerinde etkileri (Defronzo'dan alınmıştır, kaynak 2)

T2D: Glitazonlar

Met: Metformin

GLP-1: GLP-1 analogları

İnsülin Direnci ve Pioglitazon

Pioglitazon hem güçlü bir insülin duyarlılaştırıcı hem de beta hücre fonksiyonu üzerinde protektif etkiye sahip bir ilaçtır. Pioglitazon yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğer üzerinde çok etkili bir insülin duyarlılaştırıcıdır (4). Tip 2 diyabet gelişiminde primer rolü oynayan insülin direnci üzerine etkili sadece iki grup farmakoterapötik ajan mevcuttur: metformin ve pioglitazon. Pioglitazon karaciğerde insülin duyarlılığını artırarak glukoneogenezi inhibe eder. Pioglitazonun insülin duyarlılığını artırıcı etkisi birçok mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Bunlar; (i) PPAR gamma reseptör aktivasyonu, (ii) insülin sinyal iletiminde düzelme, (iii) glukoz transportunda artma, (iv) glikojen sentezinde artma, (v) mitokondriyal fonksiyonlarda düzelme, (vi) kas ve karaciğerdeki ektopik yağlanmanın gerilemesi, (vii) lipotoksisitenin azaltılması şeklinde özetlenebilir. Metforminin hepatik insülin duyarlılaştırıcı etkisi ise tamamen farklı bir yoldan işlemektedir (AMP kinaz aktivasyonu). Bundan dolayı T2DM tedavisinde metformin ve pioglitazonun birlikte kullanılması additif bir etki yaratarak hepatik glukoz üretimini daha güçlü baskılamaktadır. Kas ve yağ dokusu söz konusu olduğunda insülin direnci üzerine direkt etkili tek ajan pioglitazondur (Şekil 2).

Beta Hücre Fonksiyonu ve Pioglitazon

Tip 2 diyabet tedavisinde en önemli sorun mevcut β hücre rezervinin mümkün olduğunca korunmasıdır. Zira tanı anında bile %80'lere ulaşmış β hücre disfonksiyonu söz konusudur. β hücre rezervi ne kadar korunursa kişi o kadar iyi glisemik kontrol altında kalır ve o kadar geç insülin ihtiyacı duyar. Bu nedenle tedavide kullanılan ajanların β hücre fonksiyonu üzerinde protektif etkilerinin olması hayati öneme sahiptir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar sadece glitazonların ve GLP-1 analoglarının β hücresi üzerinde koruyucu etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Glitazonlarla (pioglitazon) yapılan çalışmalar hem T2DM'lerde hem de prediyabetiklerde glitazonların β hücre fonksiyonunu koruduğunu ve sürdürülebilir HbA1c düşüşü sağladığını göstermektedir (6). Sürdürülebilir HbA1c düşüşü diğer grup ilaç tedavilerinde (metformin, sülfonilüreler, glinidler, DPP-4 inhibitörleri ve insülin) gözlenen bir durum değildir. Zira sürdürülebilir HbA1c düşüşü ancak β hücre fonksiyonunun korunması ile müm-

kündür. Klinik çalışmalar dışında birçok *in vivo* ve *in vitro* çalışmada da pioglitazonun insan ve hayvan adacık hücrelerinde (β hücrelerinde) protektif etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Pioglitazon tüm bu önemli özelliklerine ilave bazı pleotropik etkiler de göstermektedir. Bunlar; HDL kolesterolde artma, plazma trigliserit düzeyinde azalma, kan basıncında azalma, endotel fonksiyonunda düzelme, non-alkolik karaciğer yağlanması gerileme olarak özetlenebilir. Tüm bunların sonucu olarak pioglitazon glisemik kontrol sağlamanın ötesinde kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda anlamlı derecede azalma sağlamaktadır. PROactive, CHICAGO, PERISCOPE ve IRIS çalışmaları pioglitazonun kardiyovasküler ve serebrovasküler koruma sağladığını açık bir şekilde göstermiştir (6–9).

Pioglitazon kullanacak hekimler bu ilacın yan etkileri konusunda bilinçli olmalıdırlar. Pioglitazonun etkililiği kullanılan dozu ile lineer olarak artmadığı halde yan etki profili kullanılan doz ile birlikte ciddi derecede artmaktadır. Bu nedenle pioglitazon tedavisine başlarken mümkün olan en düşük dozda (15 mg/gün) başlanmalıdır. Pioglitazonun optimum etkinliği 3–5 haftadan önce ortaya çıkmayacağı için ilaç dozu bu süreden önce yükseltmemelidir. İstenilen glisemik kontrol sağlanamamış hastalarda pioglitazon dozu 3–5 hafta sonra 30 mg'a yükseltilebilir. Maksimum doz olan 45 mg çok nadir olgular dışında tercih edilmemelidir. Pioglitazon düşük dozda kullanıldığında (15 mg) kilo üzerine etkisi yok denecek kadar azdır. Bazı hastalarda sıvı retansiyonu yaratıp ödeme yol açabilir. Bu durumda tercih edilecek ajan kollektör kanallara etkili (spironolakton, triamteren, amilorid) diüretik tedavidir. Sıvı retansiyonu altta yatan kalp yetmezliğini kötüleştirebileceğinden kalp yetmezliği durumunda pioglitazon tedavisinden kaçınılmalıdır. Pioglitazon özellikle postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda uzun kemiklerde fraktür riskini artıracığı için bu hasta grubunda kullanılmamalıdır. Proliferatif retinopati gelişen ve makula ödeme ile ilerleyen olgularda pioglitazon tedavisi makula ödemi kötüleştirebileceğinden bu olgularda pioglitazon kullanımı sonlandırılmalıdır. Daha önce iddia edilen pioglitazon ve mesane kanseri ilişkisi yapılan çalışmalarla kanıtlanamamıştır. Bundan dolayı mesane kanseri öyküsü olan hastalarda ve açıklanamayan hematürisi olan hastalar dışında bu konuda bir kısıtlama söz konusu değildir (10,11).

KAYNAKLAR

1. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the Triumvirate to the Ominous Octet: anew paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773–95.
2. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 2):S127–38.
3. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53:1270–87.
4. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351:1106–18.
5. Eldor R, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 2):S162–74.
6. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr ve ark. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA*. 2006;296(21):2572–81.
7. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A ve ark. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1561–73.
8. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK ve ark. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279–89.
9. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M ve ark. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321–31.
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):S155–61.
11. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S4–S5.