

İlaçların ve Diğer Endokrin Nedenlerin Yol Açtığı Diyabette Yaklaşım

Prof.Dr. Mustafa ARAZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji Bilim Dalı

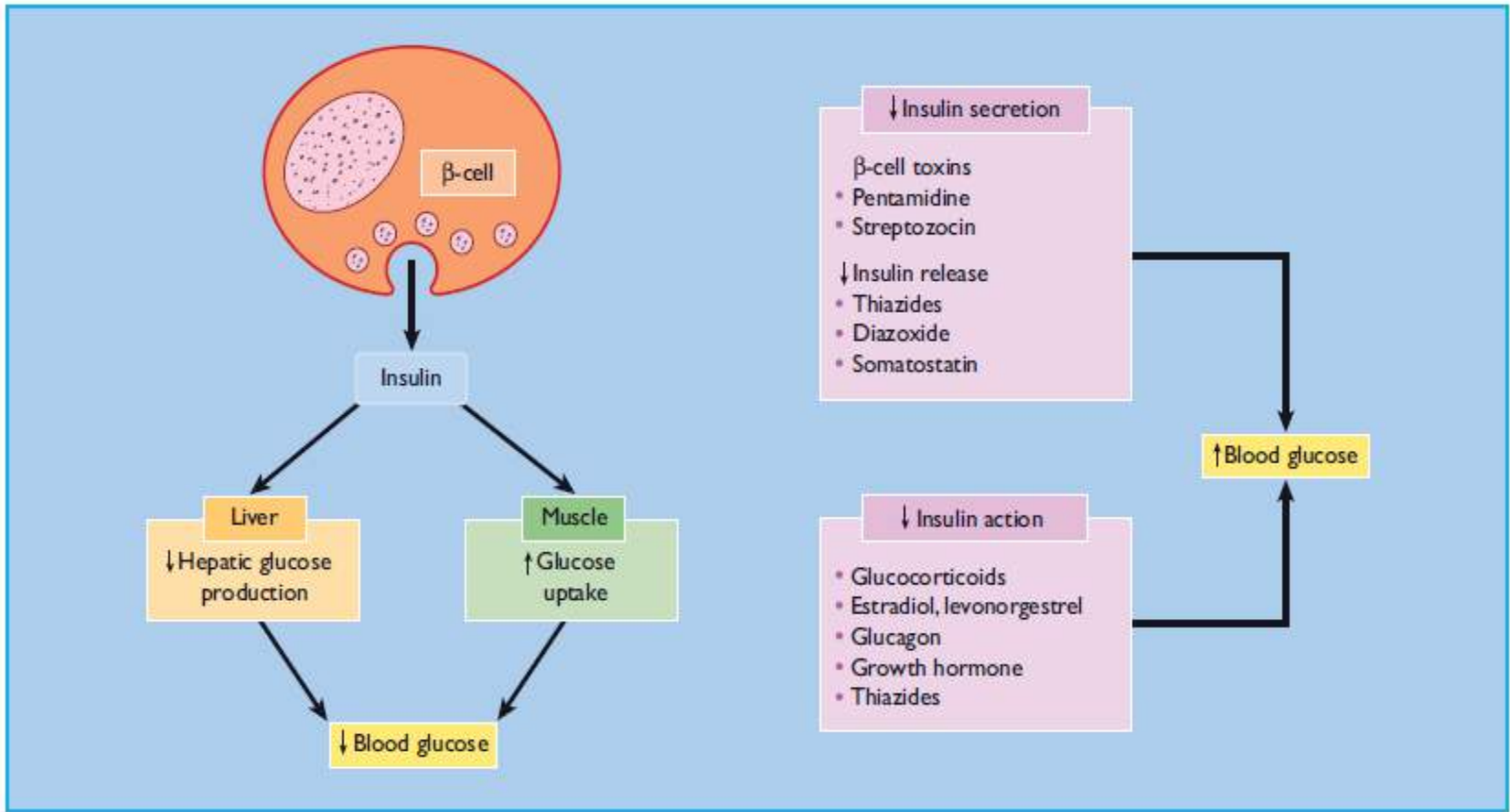
İlaçlar ve Hiperglisemi

- Birçok sık kullanılan ilaç glukoz homeostazisi ile etkileşebilir.
 - Daha önceden diyabeti olmayanlarda hiperglisemiye neden olabilir
 - Diyabetik hastalarda glisemik kontrolü kötüleştirebilir

Hiperglisemiye Neden Olan İlaçlar

Potentially potent effects	Minor or no effects
Glucocorticoids	Oral contraceptives
Oral contraceptives	Progestogen-only pills
High-dose estrogen	Levonorgestrel in combination pills
Thiazide diuretics (especially high dosages)*	Loop diuretics
Non-selective β -adrenoceptor antagonists	Calcium-channel blockers
β_2 -adrenoceptor agonists	α_1 -adrenoceptor antagonists
Salbutamol	Growth hormone (physiologic doses)
Ritodrine	Somatostatin analogs†
Antipsychotics	Androgen deprivation therapy for prostate cancer
HIV protease inhibitors	Selective serotonin reuptake inhibitors
Indinavir, nelfinavir, ritonavir and others	Nicotinic acid
	Lamivudine
	Isoniazid
Others	
Pentamidine	
Gatifloxacin	
Streptozocin (streptozotocin)	
Diazoxide	
Ciclosporin (cyclosporine)	
Tacrolimus	
Temsirolimus	
Interferon- α	
L-asparaginase	

İlaca Bağlı Hiperglisemi: Mekanizma



Glukokortikoidler

- Sık yazılan ilaçlardan glukoz kontrolünü en fazla bozan ilaçtır.
- 7.5 mg/gün \geq prednizolon veya eşdeğeri dozlarda insülin direncine yol açar.
- Özellikle yüksek dozda normoglisemik kişilerde kan glukozunu anlamlı şekilde yükseltir.
 - 30 mg/gün \geq prednizolon veya eşdeğeri
- Uzun süreli glukokortikoid kullananların %14-28'inde bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet gelişebilir.
 - Oral glukokortikoid kullanan hastaların %2'sinde yeni diyabet gelişimi
- Glukokortikoid kullanma süresine bağımlı değildir.
- Hiperglisemi genellikle ilacın kesilmesiyle düzelir.
- Diyabetik hastalarda hiperglisemiyi arttırır.

Glukokortikoid Kullanımı ve Hiperglisemi

- Oral ve parenteral
 - En çok
- Topikal
 - Yüksek doz, geniş yüzey ve üstü kapalı kullanımda
- İnhalasyon
 - Genel olarak güvenli, sadece birkaç olgu bildirimi

Glukokortikoid Kullanımı ve Hiperglisemi

- Glukokortikoidlerin hiperglisemik etkileri anti-inflamatuvar veya immunsupresif güçleriyle ilgili/orantılı değildir
 - Deflazacort prednizonla benzer imuunmodülatör etki ancak daha az hiperglisemi

Oral Kontraseptifler (OK)

- Hiperinsülinemi ve insülin duyarlılığında azalmaya neden olurlar.
 - Foliküler fazda
- Yüksek doz östrojen içerenlerde %35'e kadar IGT riski
- OK kesilmesi ile hiperglisemi normale döner.
- Günümüz OK ile karbonhidrat metabolizmasına düşük etki

Lopez. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD006133

Antihipertansifler-Diüretikler

- Mekanizma?
 - İnsülin salınımında azalma? İnsülin direnci?
 - Proinsülininden insüline dönüşüm inhibisyonu
- Glukoz intoleransının derecesi hipopotaseminin derecesi ile ilişkili
 - Normal potasyum düzeyleri ile düzelme
- Yüksek doz tiazid kullananlarda bozulmuş glukoz toleransı sıklığı 3-6 hasta /10000 hastayılı (≥ 5 mg/gün bendroflumethiazide)
- Glukoz toleransı genellikle 2 yıllık kullanım süresinden sonra geliyor.

Murphy M. Lancet 1982:1293-5

Beta Blokerler

- İnsülin direncini arttıırırlar.
- Beta bloker ile yeni tip 2 diyabet riskinde %22 artış
 - Atenolol ile %30
 - Metoprolol ile %34 daha fazla
- Karvedilol ile insülin direncinde azalma (GEMINI çalışması)
- Nebivolol ile insülin direncinde azalma

Bangalore S. Am J Cardiol 2007;100:1256-62

Kalsiyum Kanal Blokerleri

- İn vitro ve in vivo çalışmalarda kalsiyum kanal blokerlerinin glukoz metabolizmasını etkileyebileceği bildirilmiş, ancak anlamlı hiperglisemi çok az olguda ortaya konmuştur.

Beta Agonistler

- β 2 – Adrenoreseptörler insülin sekresyonunu stimüle ederler, ancak hepatik glukoz çıkışını arttırıcı etkileri ağır basar.
- Asthma ve tokolizde kullanılırlar.
- Status asthmaticusta devamlı nebulizasyonda kan şekeri yükselebilir.
 - NICE diyabetik kadınlarda erken doğumda tokoliz için alterantif ilaç öneriyor.
- Adrenalin, dopamine ve theophylline ile de benzer mekanizmalarla hiperglisemi gelişebilir.

Diazoksid (Proglycem)

- İnoperabl insülinomada veya sulfonilürelere bağlı hipoglisemide tedavi amaçlı kullanılabilir
 - 100-600 mg/gün

Somatostatin Analogları

- Normal bireylerde somatostatin hem insülin sekresyonunu hem de karşı düzenleyici hormonların sekresyonunu inhibe ettiğinden net etki öglisemidir.
- İnsülin kullanan tip 1 diyabetiklerde glukagon ve büyüme hormonu supresyonu yaptığı için hepatik glukoz üretimini azaltarak kan glukozunu ve/veya insülin ihtiyacını düşürür.
- Tip 2 diyabetiklerde ise endojen insülin sekresyonunun inhibisyonu öne çıkarak hiperglisemiye neden olabilir.

Somatostatin Analogları-2

- Uzun etkili SSA'larının akromegalik hastalardaki etkisi daha komplekstir.
 - İnsülin direncini azaltır
 - İnsülin sekresyonunu azaltır
 - Net etki?
- Bazen growth hormon düzeylerinde düşüğe rağmen hiperglisemi kötüleşebilir.

Somatostatin Analogları-3

- Oktreotid, sulfonilüre ve kinin intoksikasyonlarında görülen refrakter hipogliseminin tedavisinde kullanılır.

Antirejeksiyon İlaçları

- Siklosporin ve takrolimus ile Post - transplantation diabetes mellitus (PTDM)
 - Takrolimus ile %28'e kadar
 - Doza bağımlı, geri dönüşümlü beta hücre hasarı
- Mycophenolate mofetil ve sirolimus ile PTDM sıklığı belirsiz.
- Alfa interferon hem tip 1, hem tip 2 DM ile ilişkili
 - Otoimmün mekanizmalar

rekombinat human Growth Hormon

- Tip 2 diyabet sıklığında beklenenden 6 kat artış, tip 1 DM'de artış yok
 - 23.000 çocuk
- Erişkinlerde rhGH ile glukoz intoleransı yok

Cutfield WS. Lancet 2000;355:611-3

Anti-psikotik Ajanlar

- Konvansiyonel anti-psikotik ajanlarla ilişkili
 - Klozapin ve olanzapinle de bildirimler
- Kilo artışı ve insülin direnci ile ilişkili
- Diyabet için ithaf edilen risk oranı risperidon için %0.05'ten, klozapin için %2.03'e kadar değişebiliyor.

Leslie DC. Am J Psychiatry 2004;161:1709-11

Anti-depresanlar

- Trisiklik anti-depresanlar ve nortriptilin glisemik kontrolü kötüleştirir.
- SSRİlar genel olarak glisemik kontrolü iyileştirirler.
 - İştah azalması
 - Depresyonda iyileşme
 - Antidiyabetik tedaviye uyumda artış

Lustman PJ. Diabetes Care 2000;23:618-23

Diğer İlaçlar

- HIV proteaz inhibitörleri
- Asparaginaz (%10)
- Nikotinik asit
- Phenytoin (hiperosmolar hiperglisemik sendrom)
 - Gatifloksasin (%1 olguda hiperglisemi)
 - NSAİ
 - INH

İlaca Bağlı Hiperglisemi Tedavisi

- Glukokortikoid tedavide hiperglisemi açısından deflazacort tercih edilebilir.
- Glukokortikoid kullanırken hiperglisemi gelişen olgularda uygun durumlarda glukokortikoidler yerine immun supresif ajan olarak azathiopurin tercih edilebilir.
- Glukokortikoid kullanan hastalarda antihipertansif olarak tiyazidler kullanılmamalıdır.
- Hidroklorotiyazid diüretikler ≤ 25 mg/gün kullanılmalı
- Tiyazid kullananlarda hipopotasemi düzeltilmeli
- Düşük östrojen içeren OKler kullanılmalı
- Beta bloker olarak karvedilol/nebivolol tercih edilmeli
- Hiperglisemi açısından klasik anti-psikotikler tercih edilmemeli
- Tip 2 diyabet için riskli kişilerde antirejeksiyon ilaç olarak mycophenolate mofetil ve sirolimus tercih edilmeli

Glucocorticoid-induced hyperglycemia

Random blood glucose

< 12 mmol/L

- Diet alone

Fasting blood glucose < 8 mmol/L?

Yes

Continue to monitor

12–17 mmol/L

- Diet
- Sulfonylurea

Fasting blood glucose < 8 mmol/L?

Yes

Continue to monitor

> 17 mmol/L

- Diet
- Insulin (0.5 U/kg/day)

Adjust insulin to achieve fasting and preprandial glucose < 8 mmol/L

Continue to monitor

No

No

Tip 2 Diyabet ve Glukokortikoid Tedavi

- Sadece diyet±metformin kullanan hastalar
 - AKŞ: 126-180
 - Sulfonilüre veya insülin
 - AKŞ >180
 - İnsülin
- Oral kombinasyon tedavisi alan hastalar
 - Glisemik kontrol kötü olanlarda insülin tedavisi başlanır
 - Glisemik kontrolü kötü olmayıp insülin sekretagog kullanmayanlarda insülin sekretagogu eklenebilir
- İnsülin kullanan hastalar
 - Doz %50 arttırılır

Diğer Endokrin Nedenler

- Cushing sendromu (>%50/%20-50)
- Akromegali (%50'ye kadar/%19-56)
- Feokromositoma (%50/%35)
- Glukagonoama (%38),
- Tirotoksikoz (%30/%8)
- Somatostatinoma
- Primer aldosteronizm
- Primer hiperparatiroidizm

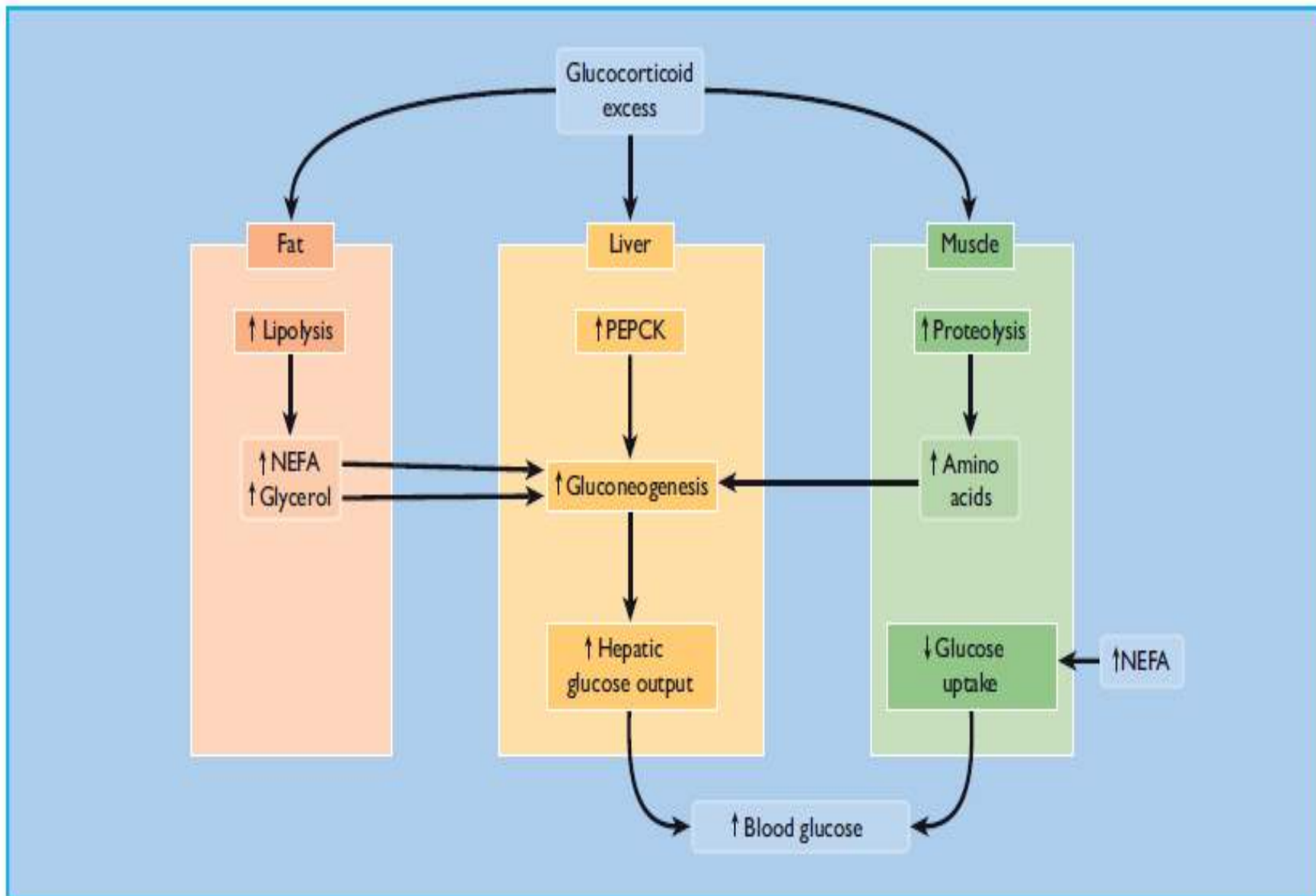


Figure 17.8 Mechanisms of hyperglycemia and diabetes in Cushing syndrome. NEFA, non-esterified fatty acids; PEPCK, phosphoenolpyruvate carboxykinase.

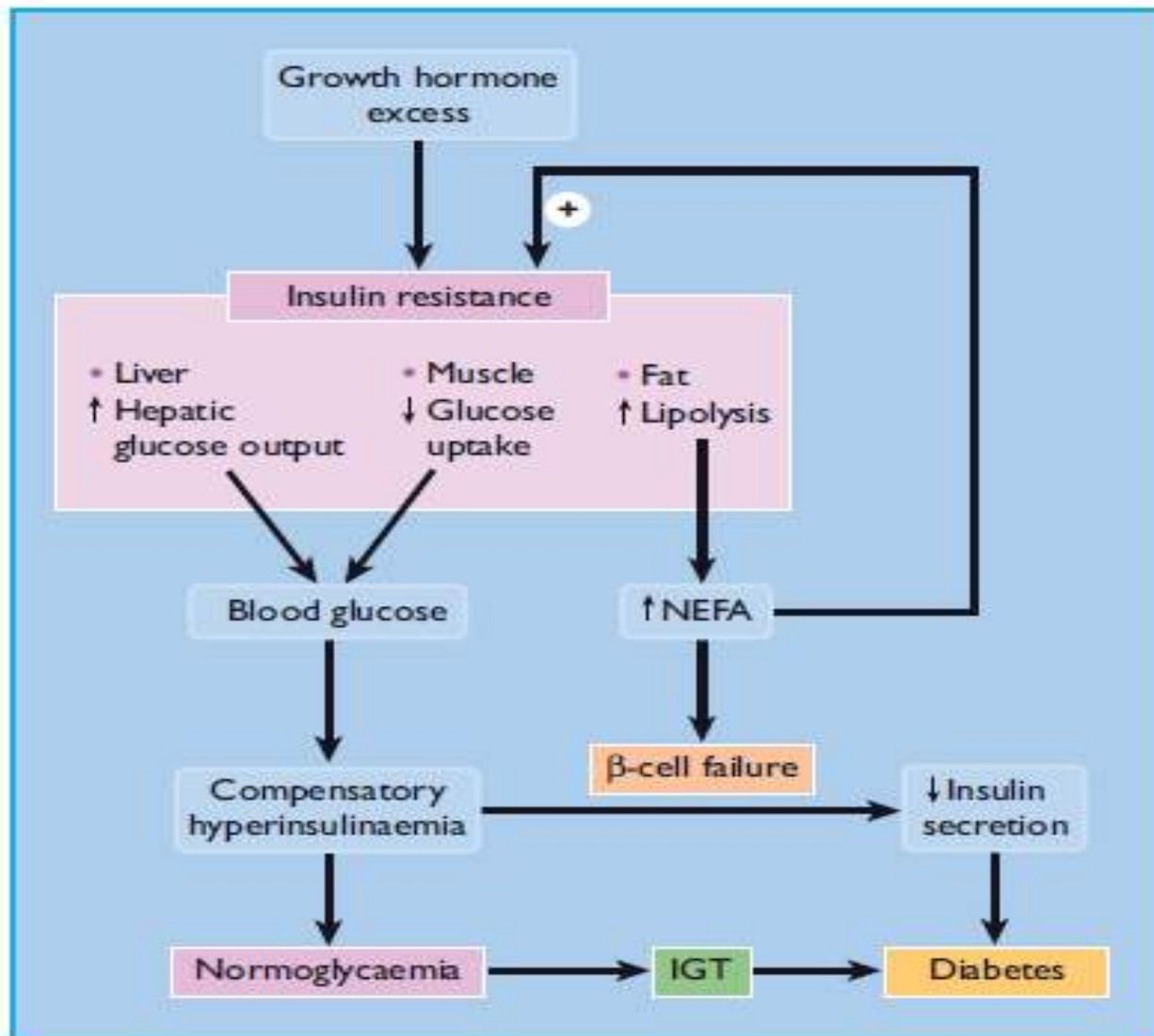


Figure 17.2 Mechanisms of hyperglycemia and diabetes in acromegaly. Diabetes develops if β -cells fail to compensate for the increased demand for insulin. IGT, impaired glucose tolerance; NEFA, non-esterified fatty acid.

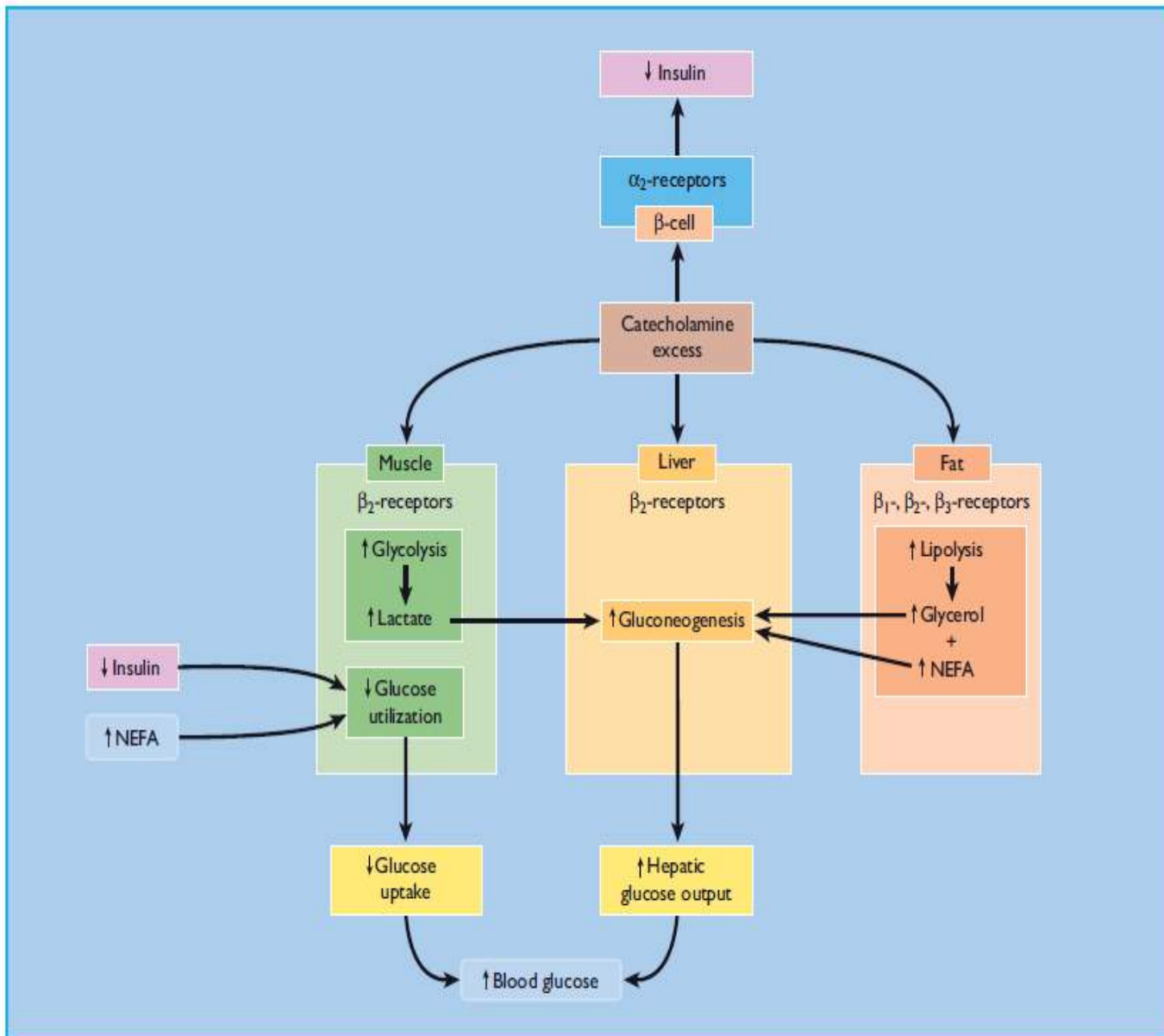


Figure 17.10 Mechanisms of hyperglycemia in pheochromocytoma. NEFA, non-esterified fatty acid.

Sekonder Nedenler-Sonuç

- Sekonder endokrin nedenin primer tedavisi esastır.
 - Tip 2 diyabeti olan bazı akromegalik hastalarda SSAları kısa dönemde hiperglisemiye arttırabilir, ancak uzun dönemde glukoz intoleransı iyileşir.
 - Akromegalide pegvisomant ile insülin duyarlılığı artar.
 - Cushing sendromunda pasireotid ile hiperglisemi gelişebilir.
- Cushing Sendromunda ve akromegalide hiperglisemi bazı hastalarda oral hipoglisemik ajanlar ile tedavi edilebilirken çoğunlukla insülin tedavisi gerekir.

Teşekkür Ederim
M.ARAZ



UDK 2018, Antalya

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

