

# Prediyabette Tedavi Yönetimi

**Prof.Dr.Mustafa ARAZ**

**Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Endokrinoloji BD**

# Tedavi Hedefleri

- **Prediyabetten diyabete ilerleyiř sürecini yavařlatmak ve/veya m¼mk¼nse tamamen durdurmak,**
- **Olası mikro ve makrovask¼ler komplikasyonları önlemek veya geciktirmek,**
- **Elde edilecek faydaların etkin maliyet çerçevesinde sürekliliğini sağlayabilmek**

# Nonfarmakolojik Tedavi

- **Medikal beslenme tedavisi**
- **Egzersiz**
- **Diğer yaşam tarzı değişiklikleri (YTD)**

# Medikal Beslenme Tedavisi

- Amaç ideal kiloya ulaşmak ve/veya devam ettirmektir.
- Kilo kaybı amaçlanıyorsa günlük kalori alımında 500 kcal/gün kısıtlamaya gidilmelidir.

# Karbonhidrat Tüketimi

- **Günlük enerji ihtiyacının %50-60 kadarı, tercihen işlenmemiş kompleks KH'lardan karşılanmalıdır.**
  - Kepekli ve tam tahıllar, baklagiller, esmer pirinç, bulgur ve karabugday
- **Meyve tüketimi bir defada 100 gram/porsiyonu aşmayacak şekilde günde en fazla 200 gram olmalıdır.**
- **Meyve suyu tüketimi önerilmez.**
- **Çorba olarak sebze çorbaları tercih edilmeli, unlu, kremalı ve yağlı çorbalardan kaçınılmalıdır.**

# Yağ Tüketimi

- **Günlük kalorinin en fazla %30-35'ni içermelidir (Tercihen zeytinyağı).**
- **Doymuş yağ alımı total yağ alımının %7'sinden daha az olmalıdır.**
- **Oda sıcaklığında katı formda bulunan yağların tüketiminden kaçınılmalıdır.**

# Protein Tüketimi

- **Günlük kalori gereksiniminin %15-20'si protein kaynaklı olmalıdır.**
  - **%30-40'ı hayvansal, %60-70'i bitkisel kaynaklı**

# Lif-Sıvı-Tuz Tüketimi

- **Günlük 30 gram veya 1000 kcal başına 15 gram lif alınması önerilir.**
- **Sıvı ihtiyaç ölçüsünde alınmalı; alınan günlük sıvının 1-1.5 litresi direk su kaynaklı olmalıdır.**
- **Tuz tüketimi 6 gram/gün'den az olmalıdır.**



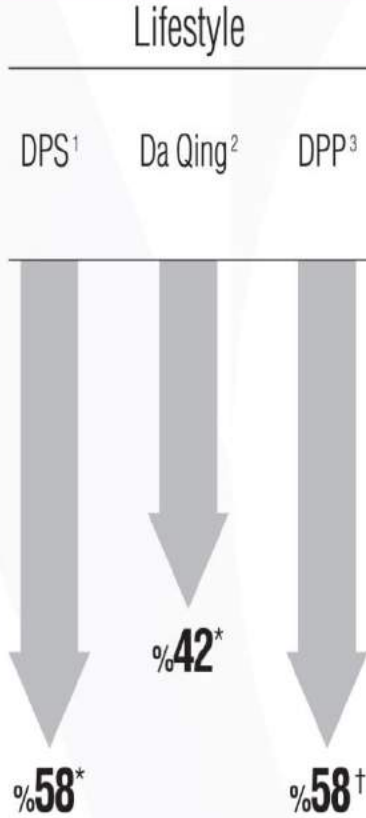
# Tatlandırıcılar

- Mümkünse kullanılmamaları önerilir.
- Günde 8-10 adetten fazla kullanılmamalıdır.
- Hamilelerde önerilmez.
- Kalori vermediği bildirilmekteyse de insülin salınımını ve insülin direncini arttırdığı gözlemlenmiştir.

# Egzersiz

- **Mümkünse her gün, düzenli ve sürdürülebilir olmalı**
- **Egzersiz türü için (aerobik veya direnç egzersizleri) özel bir öneri yok**
- **İdeal olarak ana öğünlerden 1 saat sonra**
- **Günde 8000-10000 adım**

# Diyabet Gelişme Riskinde Azalma



**FHSG:** Fasting Hyperglycemia Study Group; **IDPP:** Indian Diabetes Prevention Program; **STOP-NIDDM:** Study to Prevent NIDDM; **XENDOS:** XENICAL in the prevention of Diabetes in Obese Subjects; **TRIPOD:** Troglitazone In the Prevention Of Diabetes  
**REF: 1.** Lindström J, et al. J Am Soc Nephrol 2003; 14: S108-S113. **2.** Pan XR, et al. Diabetes Care 1997; 20: 537-544. **3.** Knowler WC, et al. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.  
**4.** Karunakaran S, et al. Metabolism 1997; 46 (Suppl 1): 56-60. **5.** Ramachandran A, et al. Diabetologia 2006; 49: 289-297. **6.** Chiasson JL, et al. **7.** Torgerson JS, et al. Diabetes Care 2004; 27: 155-161.  
**8.** Knowler WC, et al. Diabetes 2005; 54: 1150-1156. **9.** Buchanan TA, et al. Diabetes 2002; 51: 2796-2803. **10.** ACT NOW. N Engl J Med 2011; 364: 1104-1115

# Farmakolojik Tedavi

- **YTD uygulayamayan veya YTD ile 3-6 ay içinde sonuç alınamayan**
  - **Tedavi başarısızlığı prediyabet tanısı koyduran parametrelerin devam etmesi veya ilerlemesi**
    - (örneğin YTD'ne rağmen A1C'de yükselme)

**YTD: Yaşam Tarzı Değişikliği**

# Farmakolojik Tedavi

- Genel prensip olarak prediyabetli hastalarda başlangıçta sadece YTD önerilmekle birlikte diyabet gelişme riski yüksek olan hastalarda başlangıçtan itibaren YTD ile birlikte farmakolojik tedavi düşünülebilir.
- - BAG+BGT birlikteliği,
- - Gestasyonel diyabet mellitus (GDM) öyküsü,
- - BKI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>,
- - A1C  $\geq 6\%$

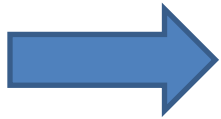
BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

# Farmakolojik Tedavi

- **Metformin,**
- **Akarboz,**
- **Tiyazolidindionlar,**
- **Orlistat,**
- **GLP-1 reseptör agonistleri**

# Metformin

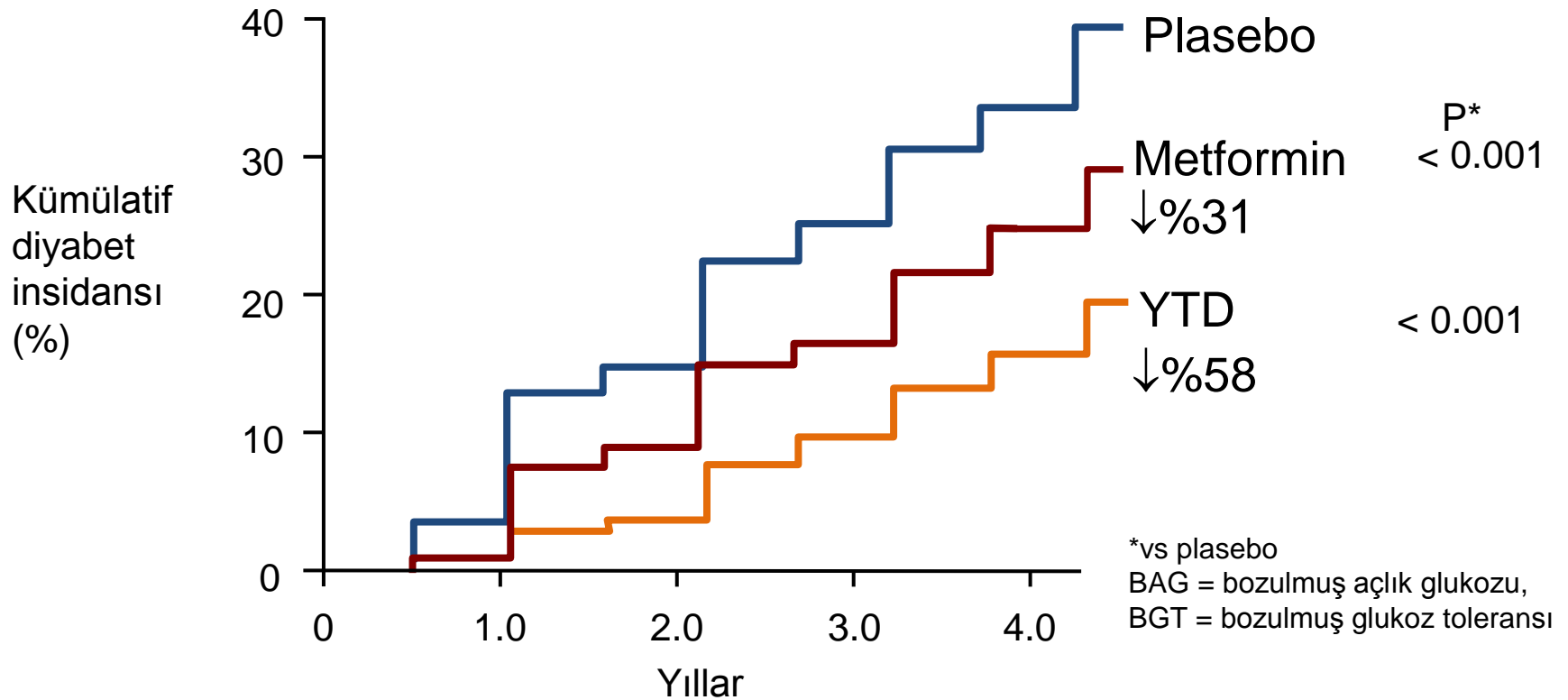
- Ucuz,
- Etkili,
- Uzun dönemde güvenli,
- Güçlü kanıtlara sahip



**ilk basamak tedavi metformin**

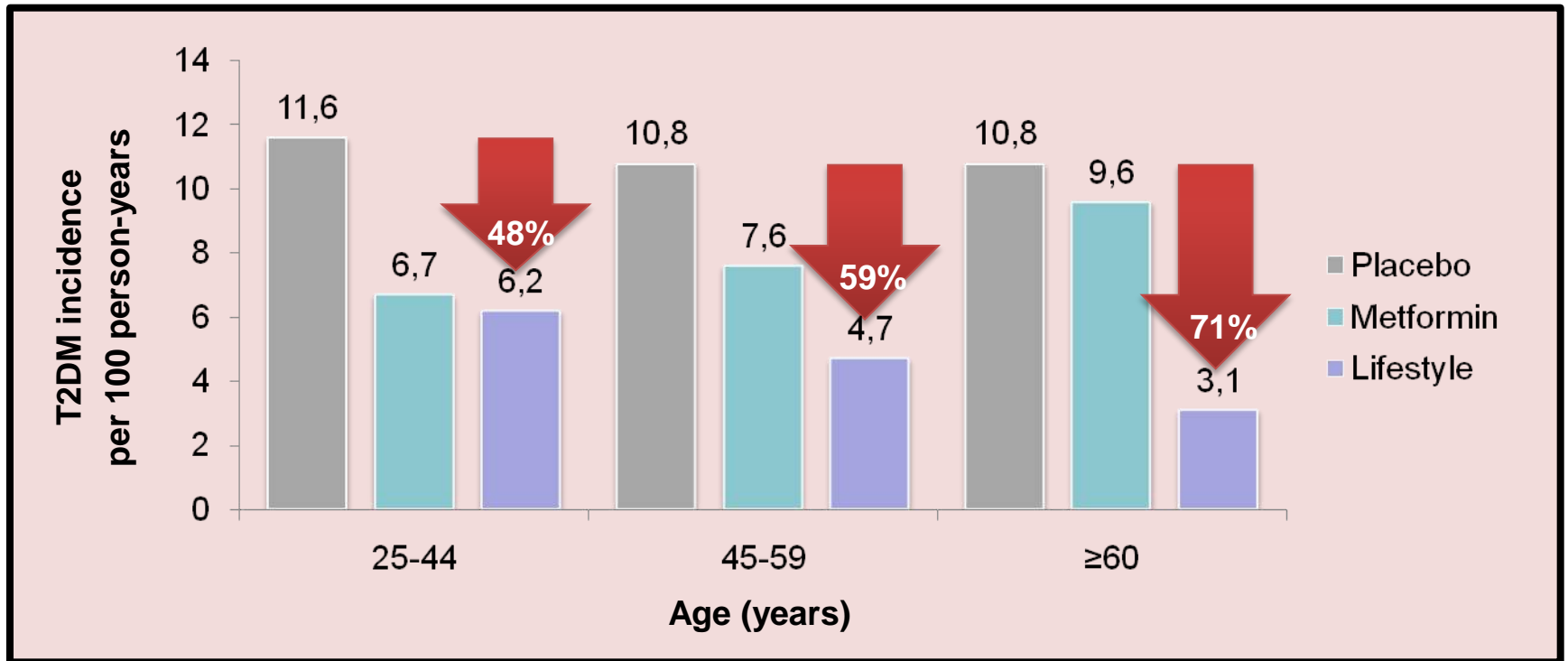
# Diabetes Prevention Program (DPP)

- N = 3234 BAG/BGT

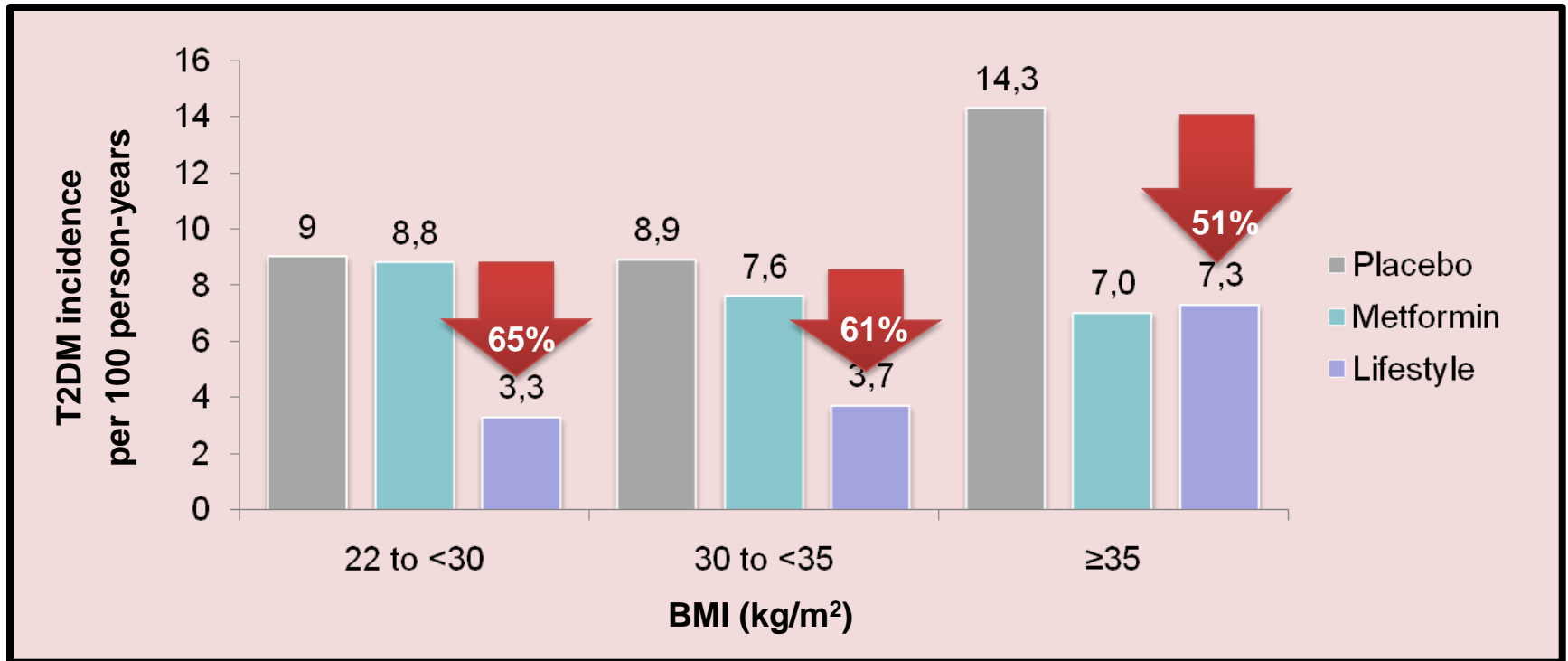




# DPP Çalışması: Yaş–Tip 2 Diyabet İnsidansı



# DPP Çalışması: Kilo–Tip 2 Diyabet İnsidansı



# Diyabet Önleme Programı (DPP) - GDM

**TABLE 2.** Effect of DPP treatment on incidence of diabetes

	Placebo		Metformin		ILS	
	GDM (n = 122)	No GDM (n = 487)	GDM (n = 111)	No GDM (n = 464)	GDM (n = 117)	No GDM (n = 465)
Incidence of diabetes (number of cases per 100 person-years) <sup>a</sup>	15.2 <sup>b</sup>	8.9	7.8	7.8	7.4	4.7
Reduction in incidence (compared with placebo) <sup>a</sup>			50.4 <sup>c</sup>	14.4	53.4 <sup>c</sup>	49.2 <sup>c</sup>
Number needed to treat (to prevent one case in 3 yr compared with placebo) <sup>a</sup>			6.1	24.0	5.3	9.0

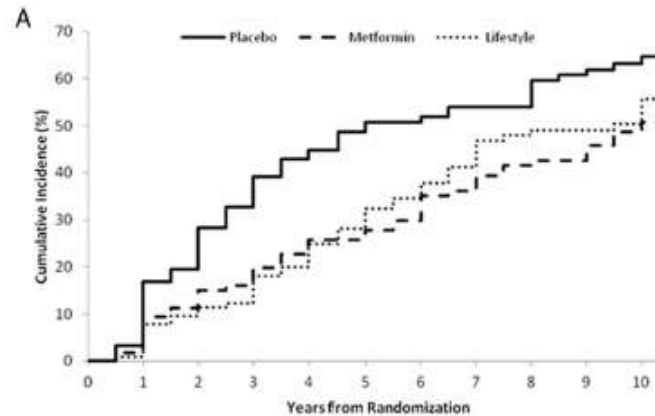
<sup>a</sup> Adjusted for age.

<sup>b</sup>  $P < 0.05$  compared with non-GDM group.

<sup>c</sup>  $P < 0.05$  compared with placebo.

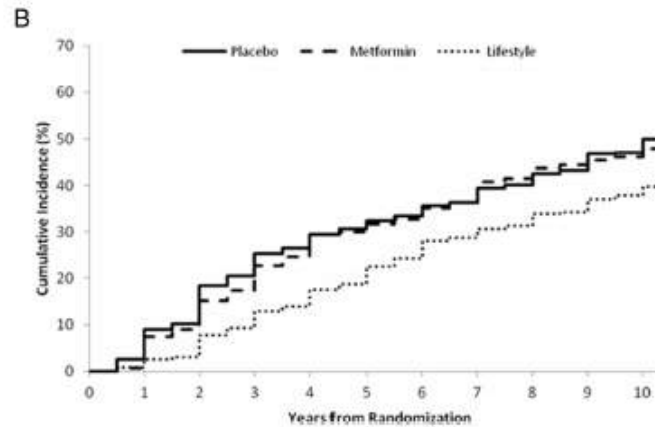
# Diyabet Önleme Programı (DPP) – GDM Takip

GDM (+)



RR: YTD vs pls %35  
MET vs pls %40

GDM (-)



RR: MET vs pls %3  
YTD vs pls %30

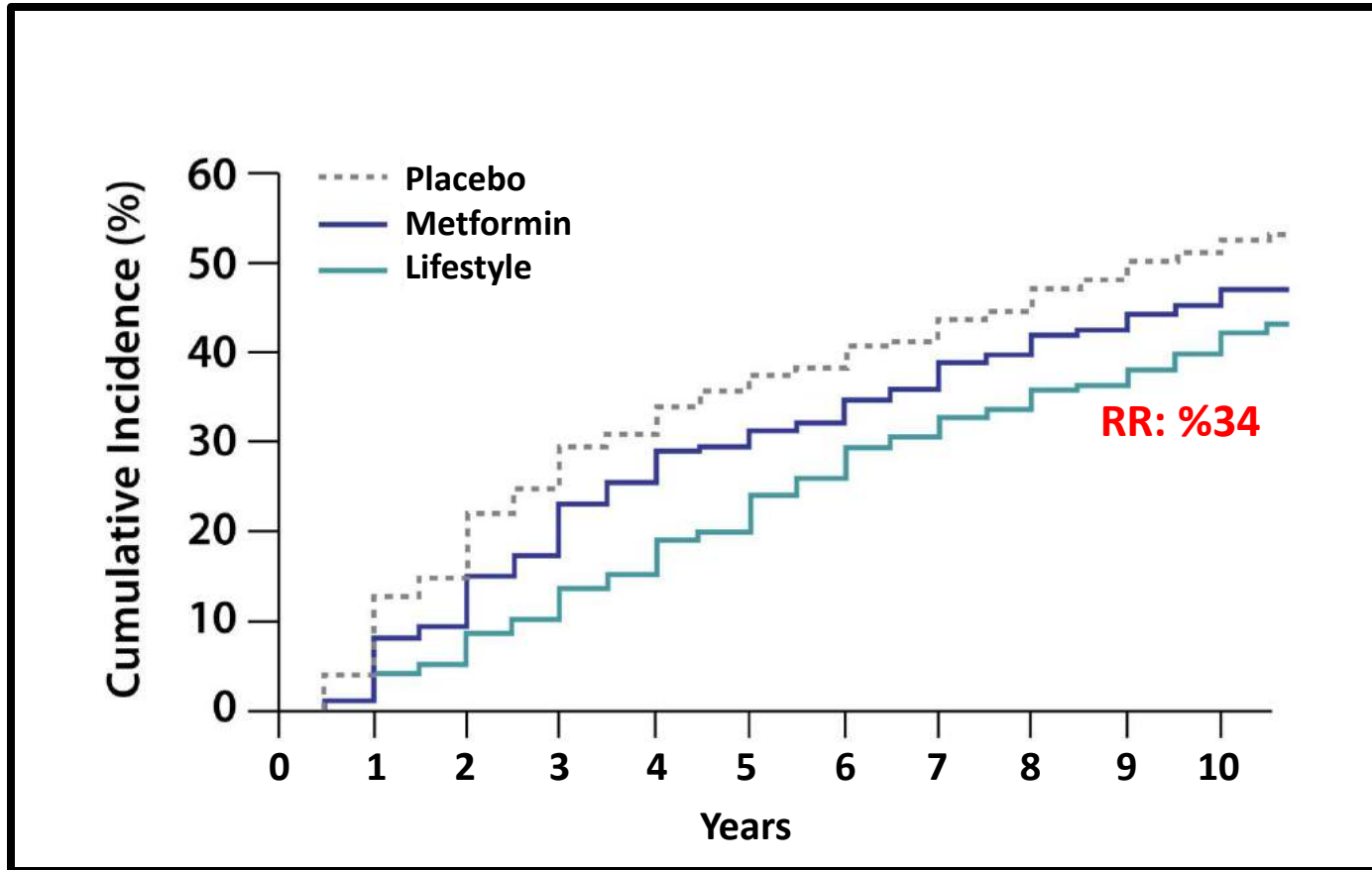
Figure 2. Cumulative incidence of diabetes in women with a history of GDM (n = 350) (A) and parous women without a history of GDM (B) (n = 1416) during the 10-year study period.

# Farmakolojik Tedavi

- - BAG+BGT birlikteliği,
- - **Gestasyonel diyabet mellitus (GDM) öyküsü,**
- -  $BKI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ,
- -  $A1C \geq \%6$

# Diyabet Önleme Programı Sonuçları Çalışması

## DPSOS: 10 Yılda Tip 2 Diyabet İnsidansı



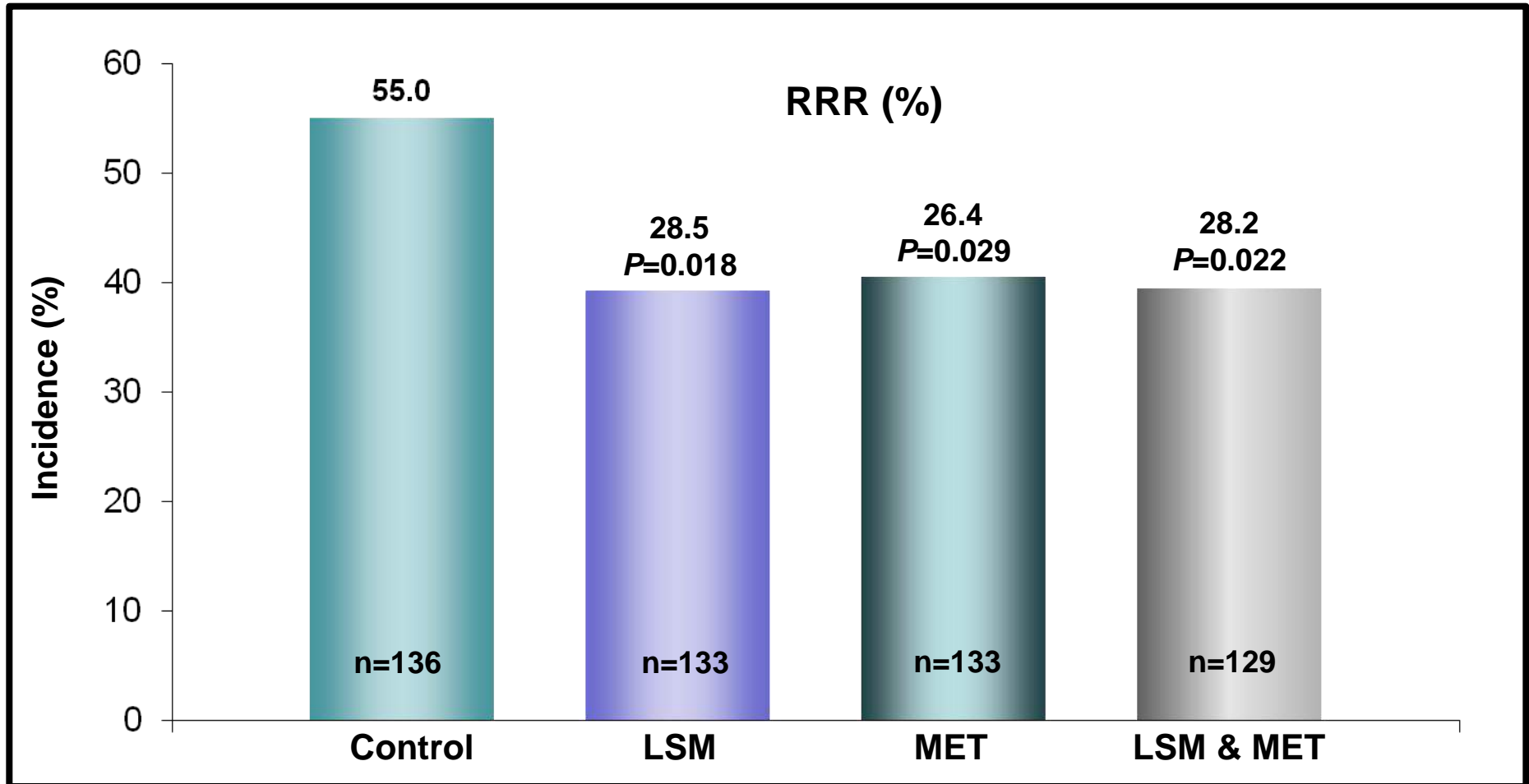
RR: %18

RR: %34

# DPP-DPPOS: Maliyet - Etkinlik

- Yaşam tarzı değişimi vs. Plasebo:
  - DPP 3 yıllık ve
  - DPPOS 7 yıllık analizlerde maliyet-etkin
  - Metformin maliyet düşürücü (kilo kaybı)
  - Uzun dönemde diyet uyumu az

# The Indian DPP (n=531): Yaşam Tarzı Değişimi ve Metformin ile Kumulatif Diyabet İnsidansı





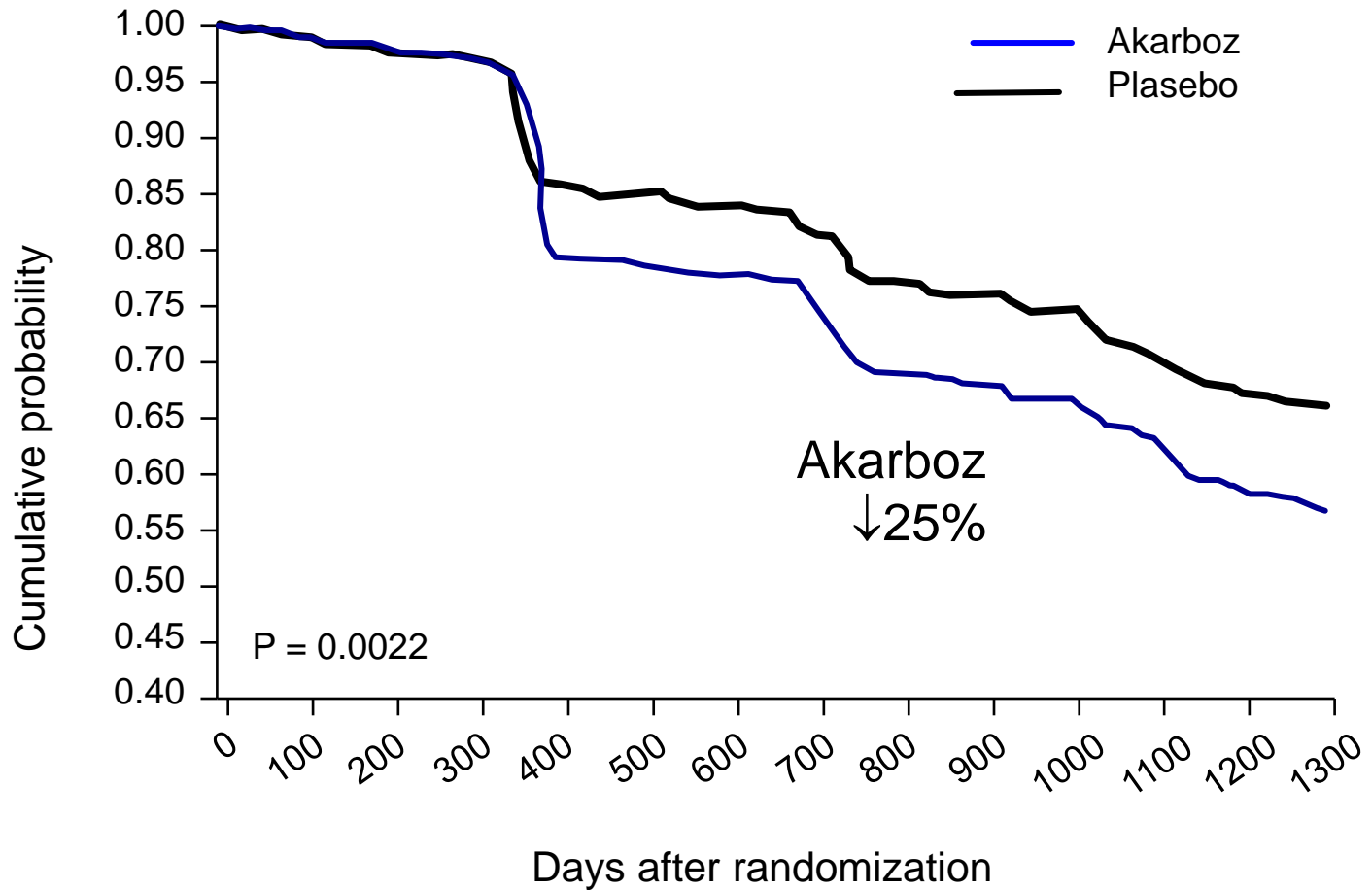
# Farmakolojik Tedavi

- **BKI 35 kg/m<sup>2</sup> olup yaşı <60 olanlarda ucuz, etkili ve uzun dönemde güvenli olması nedeniyle farmakolojik yaklaşımda ilk basamak tedavi olarak metformin tercih edilmelidir.**

# Farmakolojik Tedavi

- **BKI 35 kg/m<sup>2</sup> olup yaşı <60 olanlarda ucuz, etkili ve uzun dönemde güvenli olması nedeniyle farmakolojik yaklaşımda ilk basamak tedavi olarak metformin tercih edilmelidir.**
- **Doz: 1000-1700 mg/gün**
  - **Başlangıç: 2x500 mg → 2x850 mg**

# Akarboz: STOP-NIDDM Çalışması



# STOP-NIDDM: Alt Gruplar

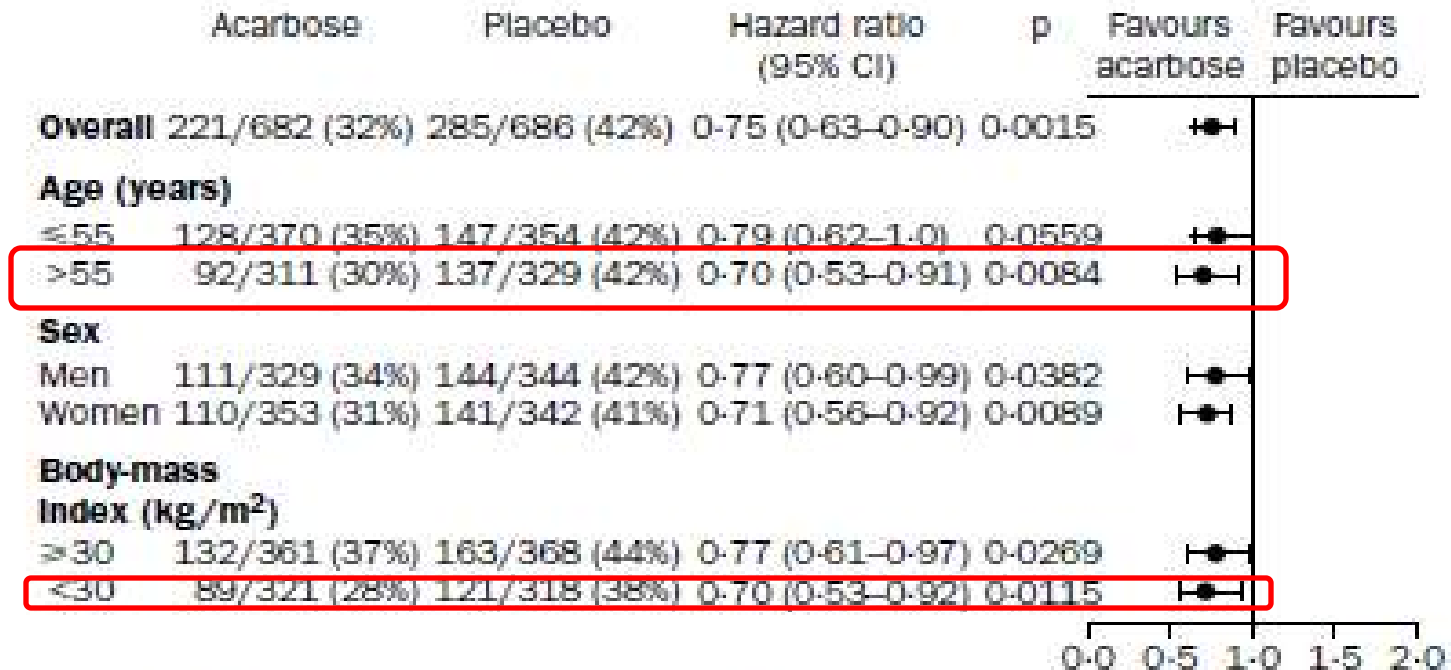


Figure 2: **Effect of acarbose on development of diabetes**

Data were calculated with Cox's proportional-hazard model adjusted for age, sex, and body-mass index.

# **Farmakolojik Tedavi**

## **Tiyazolidindionlar**

# Troglitazon: TRIPOD Çalışması

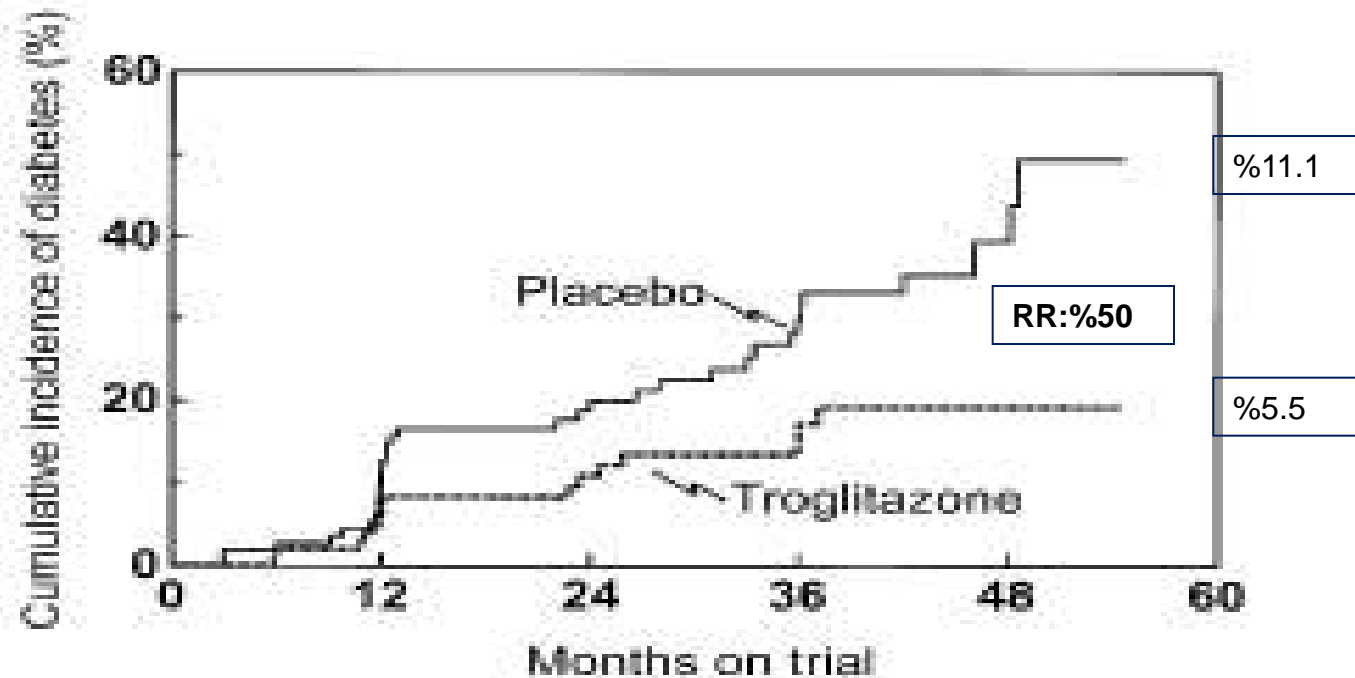
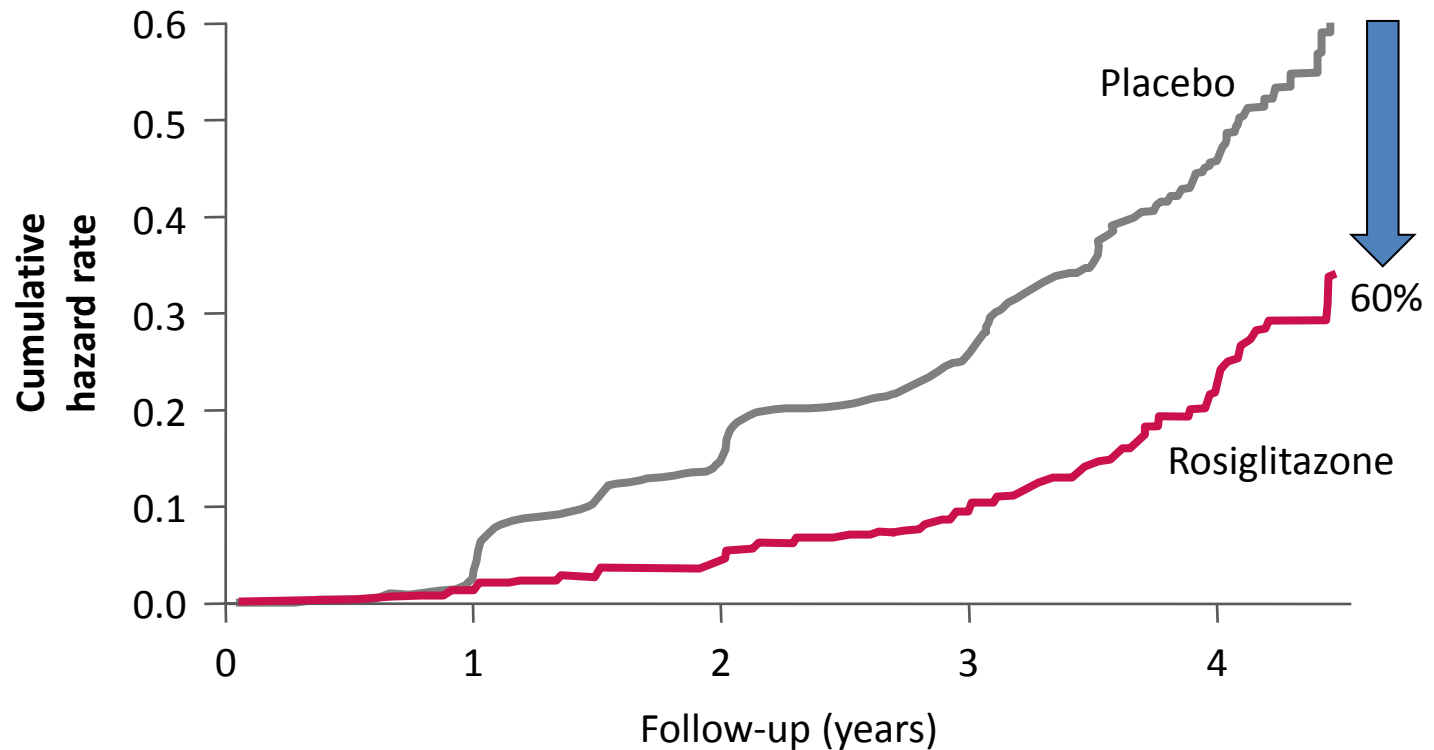


FIG. 1. Cumulative incidence rates of type 2 diabetes in women who returned for at least one follow-up visit after randomization to placebo or troglitazone. The rate in the troglitazone group was significantly lower than the rate in the placebo group ( $P = 0.009$ ).

# DREAM: Rosiglitazon ile Yeni Diyabet Riski



No. at risk

Placebo

2634

2470

2150

1148

177

Rosiglitazone

2635

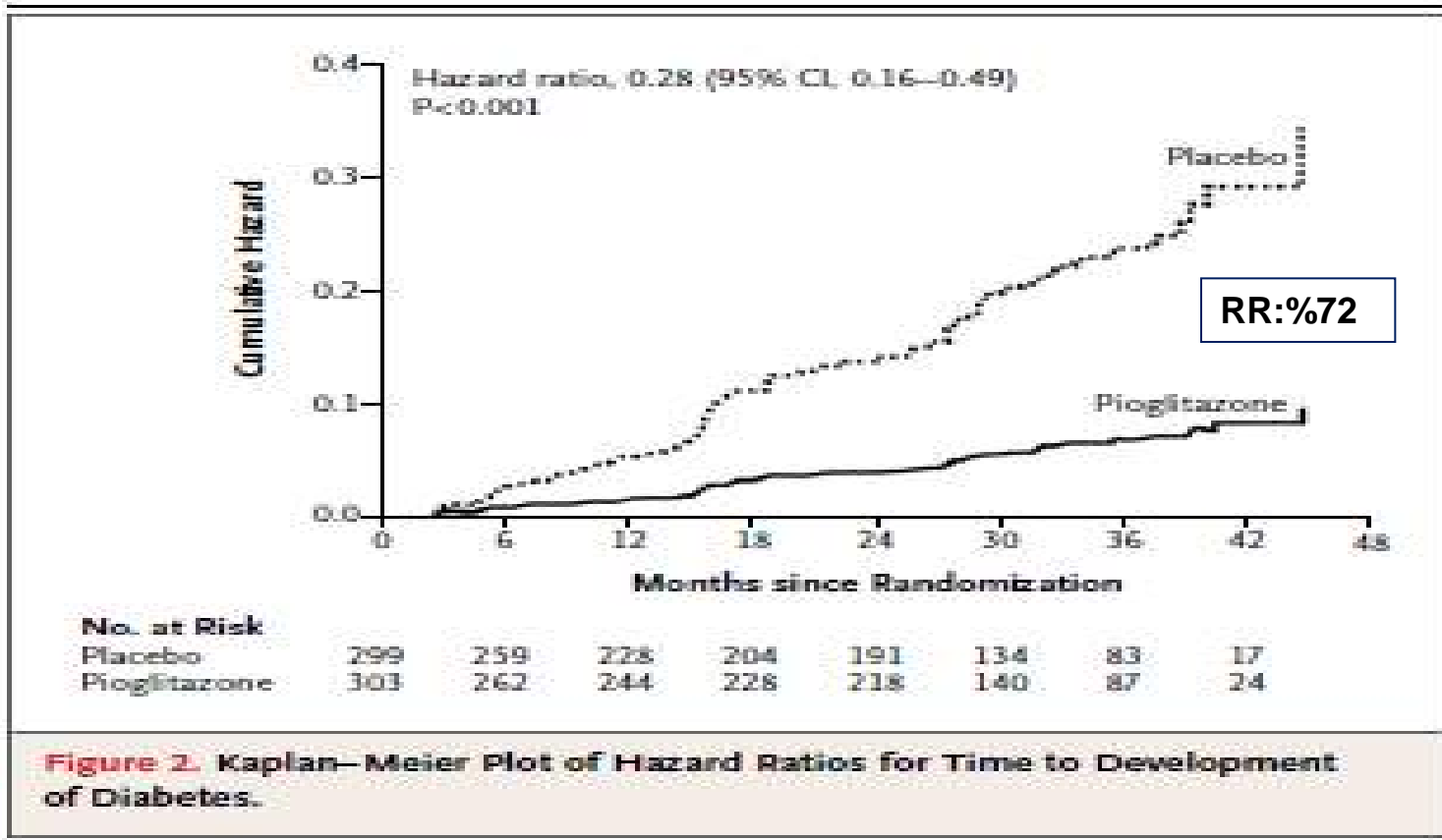
2538

2414

1310

217

# Pioglitazon: ACT-NOW Çalışması





## Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

- 3876 Hasta
- İskemik inme ya da GİA öyküsü
- Pio 45 Mg
- Diyabeti olmayan
- İnsülin Direnci olan (HOMA >3.0)
- Sonlanım noktası fatal ya da nonfatal inme veya MI

*Kernan WN. N Engl J Med 2016;374:1321-31*

### **METHODS**

In this multicenter, double-blind trial, we randomly assigned 3876 patients who had had a recent ischemic stroke or TIA to receive either pioglitazone (target dose, 45 mg daily) or placebo. Eligible patients did not have diabetes but were found to have insulin resistance on the basis of a score of more than 3.0 on the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index. The primary outcome was fatal or nonfatal stroke or myocardial infarction.

**Tablo 1. Primer ve sekonder sonuçlar**

Sonuç	Pioglitazon (N=1.939) Hasta Sayısı (%)	Plasebo (N=1.937) Hasta Sayısı (%)	Hazard ratio (%95 GA)*	p değeri**
<b>Primer sonuçlar</b>				
İnme veya miyokard infarktüsü*	175 (9,0)	228 (11,8)	0,76 (0,62-0,93)	0,007
İnme	123 (6,3)	150 (7,7)		
Ölümcül	9 (0,5)	13 (0,7)		
Ölümcül olmayan	114 (5,9)	137 (7,1)		
Miyokard infarktüsü	52 (2,7)	78 (4,0)		
Ölümcül	7 (0,4)	14 (0,7)		
Ölümcül olmayan	45 (2,3)	64 (3,3)		
<b>Sekonder sonuçlar†</b>				
İnme	127 (6,5)	154 (8,0)	0,82 (0,61-1,10)	0,19
Akut koroner sendrom:miyokard infarktüsü veya anstabil anjina	96 (5,0)	128 (6,6)	0,75 (0,52-1,07)	0,11
İnme, miyokard infarktüsü veya ciddi kalp yetersizliği†	206 (10,6)	249 (12,9)	0,82 (0,65-1,05)	0,11
Diabetes mellitus	73 (3,8)	149 (7,7)	0,48 (0,33-0,69)	<0,001
Herhangi bir nedene bağlı ölüm	136 (7,0)	146 (7,5)	0,93 (0,73-1,17)	0,52

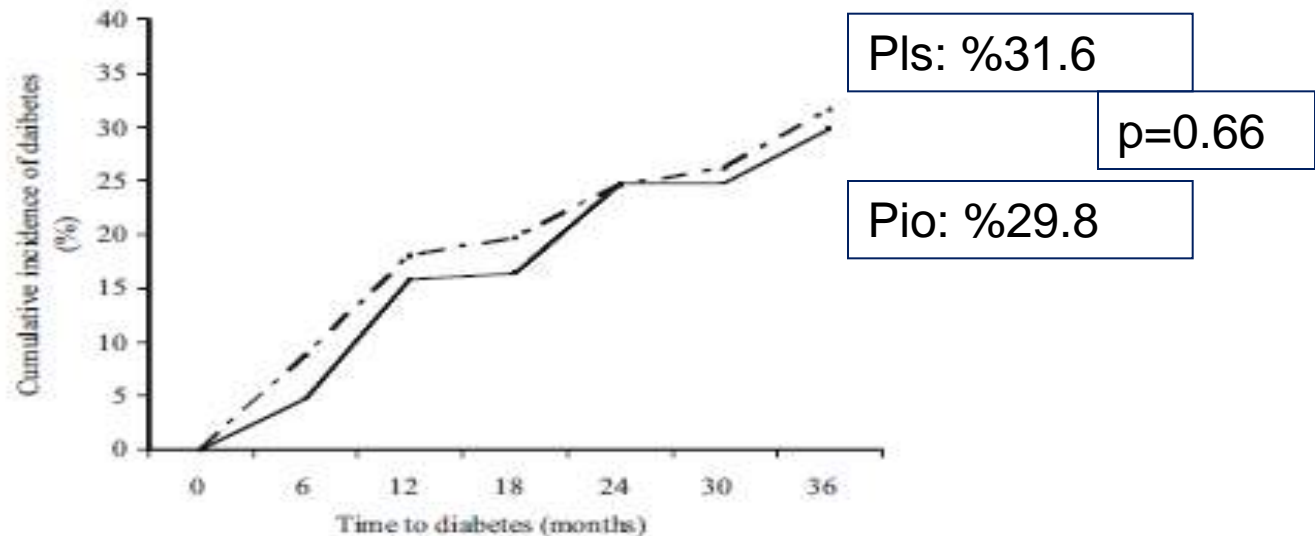
- 3876 Hastası
- İskemik ir
- Pio 45 Mg
- Diyabeti c
- İnsülin Di
- Sonlanım

**METHODS**

In this multi  
had had a rec  
45 mg daily)  
have insulin  
sis model ass  
was fatal or r

ents who  
rget dose,  
found to  
omeosta-  
outcome

# IDPP-2: Pioglitazon vs Plasebo



**Fig. 2** Cumulative incidence of diabetes in the study groups estimated using the Kaplan–Meier survival test. The incidences were not significantly different: unadjusted HR 1.084 (95% CI 0.753–1.560),  $p=0.665$ ; adjusted HR 0.984 (95% CI 0.672–1.443),  $p=0.936$ . The solid line represents the pioglitazone group and the broken line represents the placebo group

# Prediyabet Tedavisinde Tiyazolidindionlar

- **Kombine prediyabet (BAG+BGT)**

+

- Güçlü T2DM aile öyküsü
- Dislipidemi
- Hipertansiyon
- PKOS
- Akantozis nigrikans

- **NASH**

- **Başlangıç metformin tedavisi etkili olmayan**

# Prediyabet Tedavisinde Tiyazolidindionlar

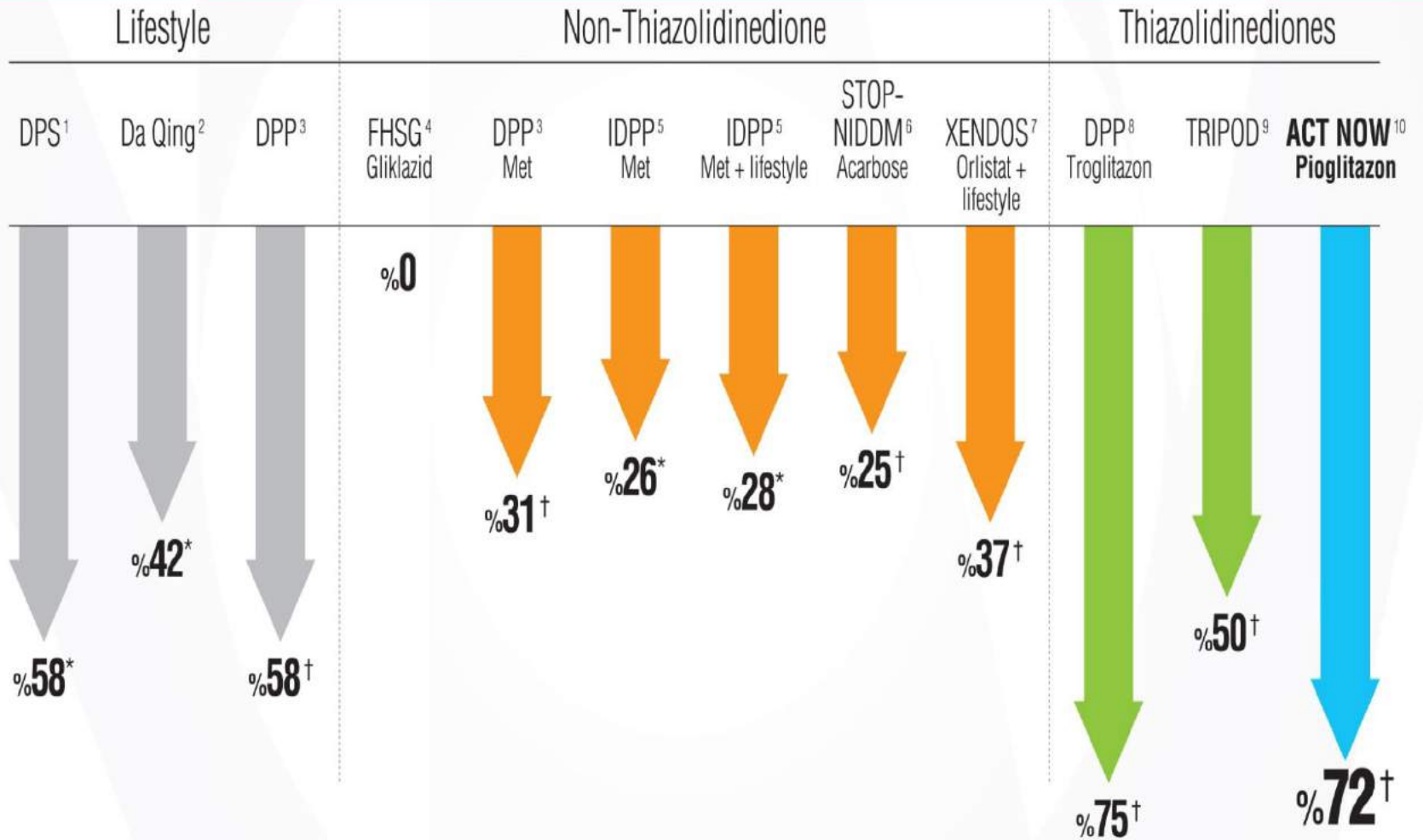
- Kombine prediyabet (BAG+BGT)
  - +
    - Güçlü T2DM aile öyküsü
    - Dislipidemi
    - Hipertansiyon
    - PKOS
    - Akantozis nigrikans
- NASH
- Başlangıç metformin tedavisi etkili olmayan

**Doz: Pioglitazon 15-30 mg/gün**

# **Prediyabet Tedavisinde Kombinasyon**

- **Metformin 500 mg/gün + Pioglitazon 15 mg/gün**
- **CANOE çalışmasında düşük doz metformin ve roziglitazon kombinasyonu ile diyabet insidansında %66 azalma**

# Diyabet Gelişme Riskinde Azalma



**FHSG:** Fasting Hyperglycemia Study Group; **IDPP:** Indian Diabetes Prevention Program; **STOP-NIDDM:** Study to Prevent NIDDM; **XENDOS:** XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects; **TRIPOD:** Troglitazone In the Prevention Of Diabetes  
**REF:** **1.** Lindström J, et al. J Am Soc Nephrol 2003; 14: S108-S113. **2.** Pan XR, et al. Diabetes Care 1997; 20: 537-544. **3.** Knowler WC, et al. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.  
**4.** Karunakaran S, et al. Metabolism 1997; 46 (Suppl 1): 56-60. **5.** Ramachandran A, et al. Diabetologia 2006; 49: 289-297 **6.** Chiasson JL, et al. **7.** Torgerson JS, et al. Diabetes Care 2004; 27: 155-161.  
**8.** Knowler WC, et al. Diabetes 2005; 54: 1150-1156 **9.** Buchanan TA, et al. Diabetes 2002; 51: 2796-2803. **10.** ACT NOW. N Engl J Med 2011; 364: 1104-1115

# Farmakolojik Tedavi: Diğer

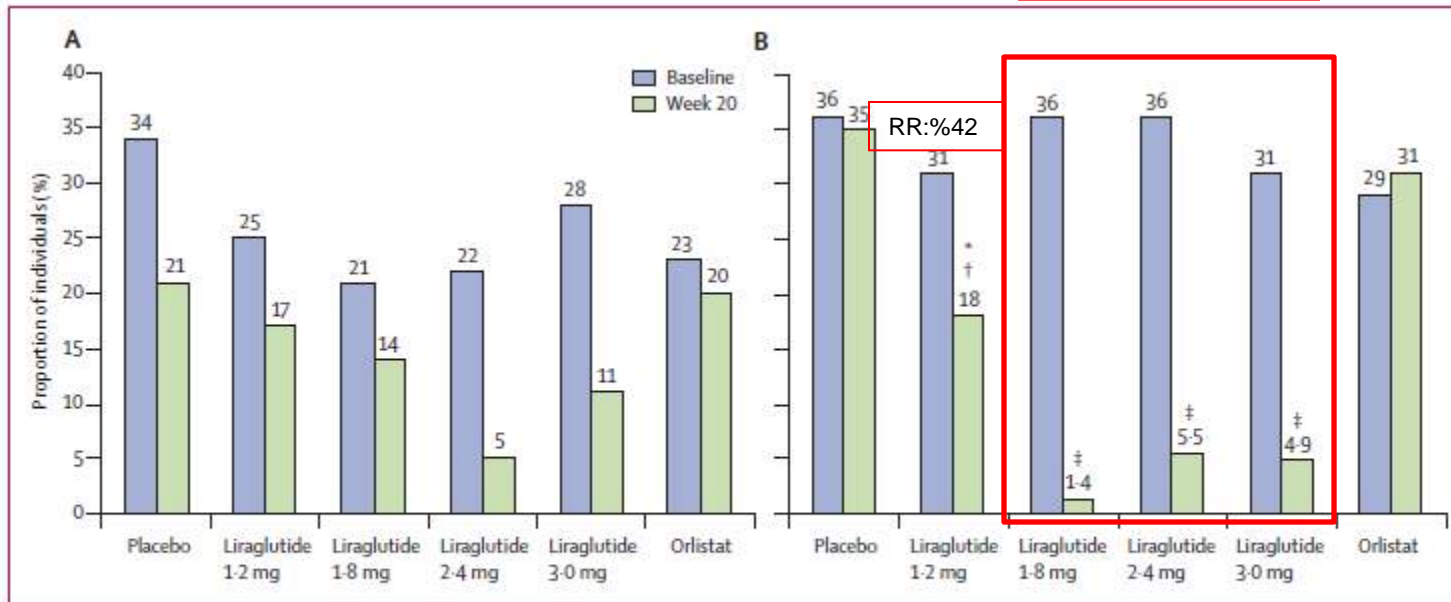
- **BKI 35 kg/m<sup>2</sup> olup metformin tedavisinden fayda görmeyen prediyabetli hastalarda GLP1 agonistleri veya orlistat düşünülebilir.**



# Liraglutid

564 non-diyabetik obez (%31 prediyabetik)  
Liraglutid (1.8-2.4-3.0 mg) / Pls / Orlistat

RR:%84-96



**Figure 4: Percentage of individuals with metabolic syndrome (A) and prediabetes (B) at randomisation and after 20 weeks of treatment**

Individuals included are those with valid assessment at the start and the end of the 20-week trial period. \*p=0.007 vs placebo. †p=0.008 vs orlistat. ‡p≤0.0001 vs placebo or orlistat.

# Orlistat: XENDOS Çalışması

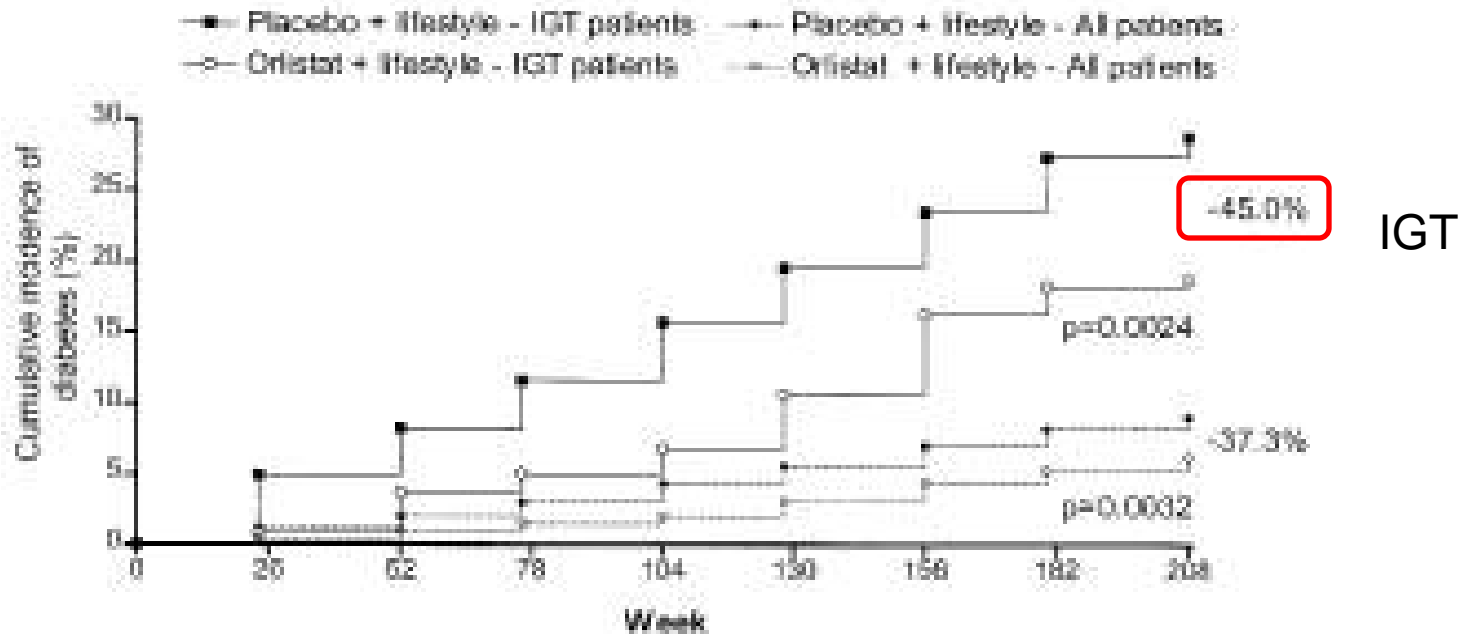


Figure 1—Cumulative incidence of diabetes by study group in all obese patients (IGT or NGT at baseline) and only in obese patients with IGT at baseline. The decrease in the risk of developing diabetes with orlistat plus lifestyle compared with placebo plus lifestyle is indicated. P values shown are for the log-rank test.

# Sonuç

- **Farmakolojik tedavide ilaçların önleyici etkinliği kullanıldığı süre ile sınırlıdır.**
- **Farmakolojik tedavi kullanıldığı süre içinde olası yan etkiler göz önünde tutulmalı, hastalar özellikle hipoglisemi gelişimi açısından yakın olarak takip edilmelidir.**

# Sonuç

- Metformin, akarboz, tiyazolidindion gibi ilaçların kullanıldığı çalışmalarda diyabetin önlenmesi ile ilgili ciddi olumlu sonuçlar elde edilmiştir.
- Ancak bu çalışmaların nerede ise tümünde farmakolojik ajanın kesilmesi ile elde edilen faydalar kaybolmakta veya azalmaktadır.
- Nonfarmakolojik tedavinin sürekliliği farmakolojik tedaviye göre daha fazla görülmektedir.

# Sonuç

**Farmakolojik tedavi ile**

- **Maliyet etkinlik sorunu,**
- **Etkinin sürekliliğinin sağlanamaması,**
- **Tedavinin süresi**

**gibi konular nedeniyle prediyabet aşamasında nonfarmakolojik tedavi ön plana çıkmaktadır.**

**Teşekkür ederim**



**M.ARAZ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı**

