

Metformin+Detemir Tedavisi ile Regüle Olan Tip 2 Diyabet Olgusu

The Case with Type 2 Diabetes Mellitus Regulated by Use of Metformin+Detemir

Doç.Dr. Mehmet KESKİN
Uzm.Dr. Yılmaz KÖR
Arş.Gör.Dr. İbrahim PEKMEZ
Arş.Gör.Dr. Orhan KILIÇ
Doç.Dr. Elif GÜLER
Doç.Dr. Özlem KESKİN
Prof.Dr. Ayşe BALAT

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

Gaziantep Tıp Dergisi 2010;16(2):46-49.

Özet

Son yıllarda beslenme alışkanlıklarının değişmesine paralel olarak obezite ve buna bağlı olarak da tip 2 diyabet prevalansı adolesanlarda artış göstermektedir. Tip 2 diyabet etiopatogenezinde erken ve geç dönemde salgılanan insülin miktarında azalma, periferik dokularda oluşan insülin direnci ve hepatik glukoz üretimindeki artışın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Obezite insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Metformin tedavide ilk kullanılacak oral antidiyabetik ilaçtır. Detemir insülin tip 1 ve tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılabilen uzun etkili bazal insülinidir. Bu çalışma metformin ve detemir insülinin birlikte kullanımının iyi glisemik kontrol sağlanmasında etkin olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Adolesan, Tip 2 diyabet, Metformin, Detemir insülin

Abstract

The prevalence of obesity and type 2 diabetes mellitus in adolescent is increased recently related with dietary factors. Early and late decreased insulin release, peripheral insulin resistance and increased hepatic glucose production are responsible for etiopathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Obesity is most important risk factor for developing insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Metformin is available oral antidiabetic drug. The long-acting basal analogue insulin detemir is usable for type 1 and type 2 diabetes. This presentation showed that metformin with insulin detemir was effective for good glycemik control.

Key Words: Adolescent, Type 2 diabetes, Metformin, Insulin detemir

Giriş

Yakın döneme kadar erişkinlere özgü bir hastalık olarak kabul edilen tip 2 diyabetin çocukluk çağındaki prevalansı özellikle batı toplumlarında belirgin bir artış göstermiştir. Amerika Birleşik Devletler'inde klasik olarak tip 2 diyabet ve nadir görülen diğer tipler, diyabetli çocukların ancak %1-2'sini oluştururken son zamanlarda yeni tanı alan diyabet olgularının %8-45'ini oluşturduğu bildirilmektedir (1,2).

Tip 2 diyabet riskinin obezite ve fiziksel hareketsizlik ile arttığı bilinmektedir. Batı toplumlarında epidemik oranlara ulaşan obezite bu nedenle son yıllardaki tip 2 diyabet prevalansı artışından sorumlu tutulmaktadır (3). Obezite Türk çocuklarında da son yıllarda dikkati çeken bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Ülkemizde adolesanlarda yapılan bir çalışmada obezite (vücut kitle indeksi [VKİ]>95p) ve fazla kilolu (VKİ=85-95p) prevalansı sırasıyla %3.6 ve %10.7 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır (4).

Günümüzde oral antidiyabetik ajanlar olarak biguanidler, sülfonilüre grubu ilaçlar, meglitinid, glikozidaz inhibitörleri ve tiazolidendionlar mevcuttur. Metformin biguanidler grubundan olup çocuklarda 10 yaş üzeri kullanımı Aralık 2000'de FDA tarafından onaylanmıştır. Metformin hepatik glukoz üretimini azaltır, β hücreleri işlevine doğrudan etki göstermeksizin primer olarak hepatik ve daha sonra da kaslarda insüline duyarlılığı artırır. Tedavide ilk seçilecek oral ajandır. Diğer oral antidiyabetik ajanlara üstünlüğü hipoglisemi riskine yol açmamasıdır. Avantajları ise kilo kaybını kolaylaştırmak, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinde düşme sağlamasıdır (5,6). Polikistik over sendromlu kızlarda ovulasyon anomalilerini düzeltebilir (7). En sık görülen yan etkileri; bulantı, kusma, B12 vitamini emilimi eksikliği gibi gastrointestinal semptomlar olup karaciğer hastalığı olanlarda, böbrek işlevleri bozulmuş hastalarda, hipoglisemi veya dehidratasyon ile seyreden akut hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır. Radyokontrast madde verileceği zamanlarda kesilmelidir (6).

Doç.Dr. Mehmet KESKİN, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Adres: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Şehitkamil/GAZİANTEP

Tif: 0342 360 60 60 / 76455 **Faks:** 0342 360 22 44 **E-mail:** mkeskin@gantep.edu.tr

Bu çalışma, 14-17 Eylül 2006 tarihlerinde Konya'da düzenlenen XI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 08.03.2010 **Kabul Tarihi:** 27.04.2010



Eğer 3-6 ay gibi bir sürecin sonunda metformin ile başarı sağlanamazsa diğer seçenekler düşünülmelidir. Diyet ve egzersiz programı yanında metformin verilen ya da verilmeyen tedavi rejimi yeni tanı tip 2 diyabet hastalarında ilk tercih olmakla birlikte bu hastaların çoğunda ilerleyici β hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak insülin tedavisi er geç gerekli olmaktadır (8). Son yıllardaki ortak görüş yeni tanı tip 2 diyabetlerde oral antidiyabetiklerle birlikte bazal insülin kombinasyonunun daha iyi glisemik kontrol sağladığı yönündedir (9). Bu olgu yeni tanı alan tip 2 diyabetli obez hastada diyet ve egzersiz yanında metformin ve detemir insülin tedavisi ile iyi glisemik kontrol sağlandığını vurgulamak amacıyla sunuldu.

Olgu Sunumu

Bir aydır mevcut olan halsizlik, çok su içme yakınmaları ile başvuran 14 yaşındaki kız hastanın özgeçmişinde bir özellik yoktu. Aile öyküsünde aralarında akrabalık olmayan diyabetik anne ve babanın çocuğu olan hastanın; teyze, hala ve dedelerinde de diyabet olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durumu orta ve dehidratasyon bulguları olan hastanın VA: 65 kg (>97p), Boy: 158 cm (50-75p), vücut kitle indeksi: 26 (>95p), ideal ağırlık %'si: 127 olup obezitesi mevcuttu. Akantozis nigrikans mevcut değildi. Laboratuvar bulgularında, kan şekeri 509 mg/dl, trigliserid 212 mg/dl, HbA_{1c} % 10.5, C-peptid: 1.5 pmol/ml (0.15-1.30) olup, ketozis ve asidozu yoktu. İnsülin infüzyonu ve rehidratasyon tedavisi verilen hastanın takipleri, günlük 4 kez regüler insülin (s.c.) ile yapıldı. İzlemde kan şekeri regülasyonunda yüksek doz insülin gereksinimi (1U/kg/gün) olduğu gözlenilerek tip 2 diyabet ön tanısı ile tedaviye 10. günde Metformin (2x500 mg/gün p.o.) eklendi. Hastanın günlük insülin gereksinimi, 0.25 U/kg kadar düştü. Bu aşamada; regüler insülin tedavisi kesilerek; günlük tek doz, uzun etkili insülin Detemir (0.15 U/kg/gün s.c.) tedavisine geçildi. Hastanın izleminde; diyet, egzersiz programları ve metformin+detemir tedavisi ile kan şekerleri iyi seyretti. On iki hafta sonraki kontrolünde vücut ağırlığı 60 kg total kolesterol, trigliserit düzeyleri normal sınırlarda, HbA_{1c} düzeyi %7.8 olarak saptandı.

Tartışma

Tip 2 diyabetin bütün dünyada adolesanlarda ciddi bir sağlık sorunu haline geldiği bildirilmektedir (10). Erken tanı ve tedavi uzun süreli komplikasyonların geciktirilmesini sağlar (11). Beslenme alışkanlıklarıyla ilgili olarak obezitenin yaygınlaşması beraberinde tip 2 diyabet gelişme riskini arttırmaktadır (3).

Amerikan Diyabet Cemiyeti tip 2 diyabet gelişimi için yüksek risk grubunu şu şekilde tanımlamıştır: Herhangi bir yaş ve cinsiyet için VKİ>85p, boya göre kilo 85p veya vücut ağırlığı boya göre ideal ağırlığın %120'sinden fazla olmasının yanında, birinci ya da ikinci derece akrabalarda tip 2 diyabet olması, yüksek riskli etnik gruptan olma, insülin direnci ile ilişkili durumlar (akantozis nigrikans, hipertansyon, dilipidemi, PCOS), annede diyabet ya da gestasyonel diyabet durumlarından ikisinin aynı anda bulunması durumudur (12).

Tip 2 diyabet etiyopatogenezinde erken ve geç dönemde salgılanan insülin miktarında azalma, periferik dokularda oluşan insülin direnci ve hepatik glukoz üretimindeki artışın sorumlu olduğu düşünülmektedir (13).

Obezite, insülin direnci ve Tip 2 diyabet gelişiminde en kritik ama düzeltilebilme potansiyeli de olan bir faktördür. İnsülin duyarlılığında görülen değişkenliğin %50'sinden sorumlu olup en iyi VKİ veya bel çevresi ölçümü ile değerlendirilir (14,15).

Gençlerde tip 2 diyabet gelişiminde çeşitli risk faktörlerine dair bir çok çalışma yapılmıştır. Aile öyküsü, erken ve/veya düşük doğum ağırlığı, obezite, ırk, etnik köken ve çevresel faktörler tip 2 diyabet gelişiminde önemli risk faktörleridir (16-19). Kızlarda erkeklere göre tip 2 diyabet gelişme riski 1.7 kat daha fazladır. Bunun da polikistik over sendromu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (20).

Amerikan Diyabet Cemiyeti tip 2 diyabet gelişimi için risk altında olan gençlerde tarama yapılmasını önermektedir (21). Tip 2 diyabetin tedavisinde hasta ve aile eğitimi, egzersiz, beslenme önerileri, glisemik hedeflerin belirlenmesi, glukoz düzeylerinin kontrol ve takibi ile ilaç tedavisinin tamamını kapsar. Glisemik hedef glikozile hemoglobinin (HbA_{1c}) %7'nin altında olmasıdır (22).

Olgumuz bu risk faktörleri çerçevesinde değerlendirildiğinde klasik prediyabetik semptomların yanında aile öyküsünün olması, fizik muayenede obezitenin olması, laboratuvar bulgularında hiperglisemi, HbA_{1c} yüksekliği, C peptid yüksekliği olması nedeniyle tip 2 diyabet olarak kabul edildi.

Tip 2 diyabetin tedavisinde her ne kadar diyet ve egzersiz ile birlikte ya da olmaksızın metformin ilk tercih olsa da ilerleyici β hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak insülin tedavisi er ya da geç gerekli olmaktadır (8,23).

Metformin kullanımının metabolik sendromlu obez adolesanlarda etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada metformin kullanan grupta ağırlık kaybının daha fazla olması yanında kan basıncı ve tip 2 diyabet gelişim riski de daha düşük bildirilmiştir (24).

Olgumuzda metforminin yanında insülin ihtiyacının tedavi başlangıcında yüksek olması nedeniyle detemir insülin kullanıldı. Üç aylık metformin ve detemir insülin tedavisi ile vücut ağırlığında azalma, lipid düzeylerinde düşme ve ideal değerlere yakın HbA_{1c} düzeyi elde edildi. Detemir insülin tip 1 ve tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılabilen uzun etkili bazal insülinlerdir (25). Etki süresi, 0.4 Ü/kg'dan fazla yapıldığında 20 saate ulaşabilmekle birlikte daha düşük dozlarda bu süre de azalmaktadır. Hipoglisemi gelişme riski detemir ile diğer insülinler karşılaştırıldığında detemir kullananlarda daha düşük bulunmuştur (26).

Sonuç olarak; tip 2 diyabet adolesanlarda da artan sıklıkta görülmektedir. Erken tanı uzun süreli komplikasyonların önlenmesinde önemlidir. Tedavide diyet ve egzersiz yanında oral antidiyabetik ilaç olarak birinci sırada metformin seçilmelidir. Biz olgumuzda metformin yanında detemir insülin kullanımının ideal glisemik kontrolün sağlanmasında uygun bir tedavi seçeneği olacağını düşündük. Kısa süreli izlemde de olumlu sonuçlar verdiğini gözlemledik.

Kaynaklar

1. Fagot-Campagna A. Type 2 diabetes among North-American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr*. 2000;136:664-672.
2. Crawford PB, Story M, Wang MC, Ritchie LD, Sabry ZI. Ethnic issues in the epidemiology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48:855-878.
3. Young TK. Childhood obesity in a population at high risk for type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2000;136:365-369.
4. Uçkun A, Teziç T, Fırat S, Sipahi T. Impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Turkish children: is obesity really a risk factor? *Pediatric Res*. 2002;51:124.
5. Kaufman FR. Obesity and type 2 diabetes in children and young people. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2006;13:332-337.
6. Uçkun A, Çalikoğlu AS. Çocukluk çağında tip 2 diyabet. *STED*. 2003;12:174-179.
7. Bridger T, MacDonald S, Baltzer F, Rodd C. Randomized, placebo controlled trial of metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;106:241-246.
8. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L. Relationship of residual beta-cell function, metabolic control and chronic complications in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2000;37:125-129.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-1972.
10. Sellers EA, Moore K, Dean HJ. Clinical management of type 2 diabetes in indigenous youth. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56:1441-59.
11. Quarry-Horn JL, Evans BJ, Kerrigan JR. Type 2 diabetes mellitus in youth. *J Sch Nurs*. 2003;19:195-203.
12. Phillips PJ. Children get type 2 diabetes too. *Australian Family Physician*. 2009;38:699-703.
13. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care*. 2005;28:902-909.
14. Cruz ML, Bergman RN, Goran MI. Unique effect of visceral fat on insulin sensitivity in obese Hispanic children with a positive family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1631-1636.
15. Arslanian S, Suprasongsin C. Differences in the in vivo insulin secretion and sensitivity in healthy black vs white adolescents. *J Pediatr*. 1996;129:440-443.
16. Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15:487-492.
17. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:198-205.
18. McCance D, Pettitt D, Hanson R. Birth weight and non insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *Br Med J*. 1994;308:942-945.
19. Tang W, Hong Y, Province MA. Familial clustering for features of the metabolic syndrome: the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study. *Diabetes Care*. 2006;29:631-636.
20. Legro RE, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:165-169.
21. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. Consensus Statement, *Diabetes Care*. 2000;23:381-389.
22. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K. Care of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28:186-212.
23. Otto-Buczowska E, Nowowiejska B, Jarosz-Chobot P, Stanczyk J. Could oral antidiabetic agents be useful in the management of different types of diabetes and syndromes of insulin resistance in children and adolescents? *Przeegl Lek*. 2009;66:388-93.
24. Harden KA, Cowan PA, Velasquez-Mieyer P, Patton SB. Effects of lifestyle intervention and metformin on weight management and markers of metabolic syndrome in obese adolescents. *J Am Acad Nurse Pract*. 2007;19:368-77.

25. Philips JC, Scheen A. Insulin detemir in the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2:277–283.

26. Demssie YN, Younis N, Soran H. The role of insulin detemir in overweight type 2 diabetes management. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:553–560.