



Prof. Dr. Göksun AYVAZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD

ayvaz@gazi.edu.tr



Uzm. Dr. Erdal KAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD

drerdalkan@yahoo.com

1960 yılında Erzincan'da doğdu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1983 yılında mezun oldu. 1985 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD'da başladığı ihtisasını 1990 yılında tamamladı. 1994 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji ve Metabolizma BD'da başladığı Yan Dal ihtisasını 1996 yılında tamamladı. 1996-1997 yıllarında aynı fakültede Yardımcı Doçent olarak görev yaptı. 1997 yılında doçentlik ünvanı, 2003 yılında profesörlük ünvanını aldı. Halen, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD'da profesör olarak görev yapmaktadır.

1972 yılında Konya'nın Kulu ilçesinde doğdu. 1989-1996 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde İngilizce Tıp eğitimini tamamladı. 1996-2002 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimini tamamladı. 2002-2006 yılları arasında İç Hastalıkları Uzmanı olarak özel ve resmi kurumlarda çalıştı. 2006 yılından beri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde Endokrinoloji ve Metabolizma BD Yan Dal uzmanlık eğitimine devam etmektedir.

Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde Oral Antidiyabetik İlaçlar

Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) nüfusun artışına, toplumların yaşlanmasına, obezitenin ve sedanter hayat tarzının artmasına paralel olarak prevalansı hızla artan, uygun şekilde tedavi edilmediğinde ise morbidite ve mortalite artışına neden olan bir hastalıktır. Erken tanı ve yeterli tedavi ile hastaların hayat kalitesi yükseltilebilir, var olan komplikasyonların gelişmesi yavaşlatılabilir, hatta bazı hastalarda önlenmesi mümkün olabilir.

Diyabet tedavisinin temelini eğitim, plazma glukozunun normale çekilmesi, mikro ve makrovasküler komplikasyonların ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması oluşturmaktadır.

Diyabetin tipi yada ön planda etkili olan mekanizma her ne olursa olsun, hastanın eğitimi, diyet ve egzersiz tedavinin değişmez öğeleridir. Bu tedavilere her hastada tanı anından itibaren başlanmalıdır. Medikal tedaviler ise önerilen tedavi hedeflerine ulaşmak üzere hastaların hiperglisemi dereceleri, ek hastalıkları, alışkanlıkları göz önünde bulundurulularak düzenlenir.

Tablo 1: Oral Antidiyabetik İlaçlar

Jenerik adı	Günlük Doz	Alınma zamanı
İnsülin Salgılatıcı İlaçlar		
Sulfonilüreler (2. Kuşak)		
Glipizid	2.5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde, öğünden 15-30 dakika önce
Glipizid (kontrollü salınımlı form)	5-20 mg	Günde 1kez, kahvaltıda, öğünden 15-30 dakika önce
Gliklazid	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (gerekirse akşam yemeğinde), öğünden 15-30 dakika önce
Gliklazid (kontrollü salınımlı form)	30-90 mg	Günde 1kez, kahvaltıda, öğünden 15-30 dakika önce
Glibenklamid	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (gerekirse akşam yemeğinde), öğünden 15-30 dakika önce
Glibornurid	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (gerekirse akşam yemeğinde), öğünden 15-30 dakika önce
Glimeprid	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (gerekirse akşam yemeğinde), öğünden 15-30 dakika önce
Glinid grubu (Meglitinidler; Kısa etkili insülin sekretogogları)		
Repaglinid	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar		
Biguanidler		
Metformin	500-2550 mg	Günde 1-3 kez, yemekte veya tok karına
Tiazolidinedionlar		
Rosiglitazon	2.8 mg	Günde 1-2 kez, yemekle birlikte veya yemekten bağımsız
Pioglitazon	15-45 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri		
Akarboz	25-300 mg	Günde 3 kez, yemeğin ilk lokmasıyla birlikte
İnkretin Mimetik İlaçlar		
DPP-4 İnhibitörleri		
Sitagliptin	50-200 mg	Günde 1 kez yemeklerden bağımsız
Vildagliptin	50-100 mg	Günde 1-2 kez yemeklerden bağımsız
Saksagliptin	2.5-5 mg	Günde 1 kez yemeklerden bağımsız

Oral Antidiyabetik Tedavi

T2DM'de tıbbi beslenme tedavisi ve yaşam tarzı değişikliği ile plazma glukozu ayarlanamazsa tedaviye oral antidiyabetikler eklenir. Kan şekerini kontrol altında tutmaya yarayan oral antidiyabetik (OAD) ajanlar genel olarak insülin sekresyonunu artırma, insüline duyarlılığı artırma veya karbonhidrat absorpsiyonunu azaltma yoluyla

etki gösterirler. İnkretin bazlı ajanların glukagonu baskılayıcı etkisi de bulunmaktadır. **İdeal bir antidiyabetik ajan plazma glukozu değerlerini normal aralığa çekerken, yan etkileri en az olmalı ve mikro-makrovasküler komplikasyon gelişimini de engellemelidir.** Bu kriterleri sağlayan ideal bir ajan ne yazık ki bulunmamaktadır; fakat kan şekerini kontrol etmeye yarayan çok

sayıda ve farklı gruplarda ajanlar mevcuttur. Bu ilaçların avantaj ve dezavantajları gözetilerek, tek başına yada kombinasyonlar halinde kullanılmasıyla, hastalarda hedeflenen glisemi değerlerine ulaşılması mümkün olabilir (**Tablo 1**). Kombinasyon tedavilerinde yan etkiler ve ilaç uyumları gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

İnsülin Salgılatıcı İlaçlar

Bu grupta pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını arttıran sulfonilüreler ile glinidler bulunmaktadır.

(i) Sülfonilüreler: Uzun yıllar boyunca T2DM tedavisinde kullanılmış en eski grup OAD ajanlardır. β hücreleri üzerindeki özel reseptörlerine (ATP-bağımlı potasyum kanalları) bağlanarak pankreastan insülin salgılanmasını arttırarak etki gösterirler. Tüm sülfonilüreler (SÜ) etkilerini gösterebilmek için insülin salgılama kapasitesi olan bir pankreasa ihtiyaç duydıklarından T1DM tedavisinde kullanılmazlar. Açlık plazma glukozunda 40-60 mg/dl, A1c'de ise %1-2 düşme sağlarlar. Özellikle birinci kuşak SÜ'lerle uzamış hipoglisemi riski vardır ve bu nedenle artık kullanılmamaktadırlar (ör. klorpropamid). Yeni jenerasyon SÜ'ler ise daha güçlüdürler ve yan etkileri daha azdır. En belirgin yan etkileri hipoglisemidir. Diğer sık görülen yan etki ise ortalama 2-5 kg civarında kilo alımıdır. SÜ'ler proteinlere bağlandıklarından diğer ilaçlar ile etkileşim gösterebilirler. Nadiren cilt döküntüsü, lökopeni ve trombositopeniye neden olurlar. SÜ'ler genellikle karaciğerde metabolize olup, idrar ile atılmaktadır bu nedenle SÜ tedavisi ağır karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir. Ayrıca aşırı koroner olayı olanlarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır (**Tablo 2**). Zamanla SÜ grubu ilaçların antihiperlipidemik etkileri azalmaktadır.

Tip 2 DM tedavisinde SÜ'ler monoterapi veya diğer tüm oral antidiyabetikler (kısa etkili insülin sekretegoları – Glinidler-dışında) ve insülin ile kombinasyon olarak kullanılabilir.

Tablo 2: Sülfonilürelerin kontrendike olduğu durumlar

• Tip 1 Diabetes Mellitus
• Sekonder diyabet (pankreas hastalıkları vb. nedenler)
• Hiperlipidemik acil durumlar (Diyabetik ketoasidoz, Nonketotik hiperozmolar koma)
• Gebelik
• Travma, stres, cerrahi müdahale
• Ağır enfeksiyon
• Sülfonilüre allerjisi
• Ağır hipoglisemiye yatkınlık
• Karaciğer ve böbrek yetmezliği

(ii) Glinidler (meglitinidler/hızlı etkili insülin sekretegoları): Pankreas β hücrelerinde SÜ'ler ile benzer biçimde, ATP-bağımlı potasyum kanalları üzerinden fakat farklı reseptörler aracılığıyla insülin sekresyonunun 1. fazını arttırarak etkilerler. Bu nedenle etkileri hemen başlar ancak etki süreleri kısadır. Özellikle tokluk plazma glukozu üzerine etkileri belirgindir. Bu özelliklerinden dolayı öğünlerden hemen önce günde 3 defa alınmalıdır. HbA_{1c}'de ortalama %1-1.5 arasında düşüş sağlarlar. En önemli yan etkileri hipoglisemidir, fakat bu etki SÜ'lerde olduğu kadar belirgin değildir. Kilo aldırıcı etkileri ise SÜ'ler ile benzerdir. Özellikle hipoglisemiden korkulan yaşlı hastalarda tercih edilmektedirler.

İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar

Bu grupta insülin direncini azaltan biguanidler ve tiazolidindionlar bulunmaktadır. Biguanidler ağırlıklı olarak karaciğerde, tiazolidindionlar ise daha çok yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttırıcı etki gösterirler.

(i) Biguanidler (Metformin): Metformin, hem karaciğerin hem de periferik dokuların insüline

duyarlılığını artırır. Karaciğerde hem glukoneogenezini hem de glukojenolizi baskılar. Kaslarda ise insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini, GLUT 4 sayısını ve glukojen sentezini arttırarak etkili olmaktadır. **Daha belirgin olarak açlık, kısmen de tokluk kan şekerini düşürür.** Metformin açlık plazma glukozunda yaklaşık 50 mg/dl, A_{1c}'de ise %1.5 azalma sağlar. En uygun doz günde 2 gramdır. İnsülin salınımını etkilemediğinden hipoglisemi nadiren görülmektedir. Diğer antidiyabetik ajanların aksine kilo alımına neden olmaz, hatta hafif düzeyde kilo kaybına neden olur veya kilonun sabit kalmasını sağlar.

En önemli yan etkileri bulantı, kusma, gaz, karın ağrısı, diyare gibi gastrointestinal şikâyetlerdir. Bu etkiler düşük dozda başlanıp yavaş doz artışlarıyla genellikle 15 gün sonra kaybolmaktadır. Metformin ayrıca ağızda metalik tat hissine ve uzun süreli kullanımda vitamin B12 eksikliğine neden olabilir. Biguanidlerin laktik asidoza neden olabileceği bilinmektedir fakat metformine bağlı laktik asidoz insidansı 100.000 hastada 1'den azdır. Yine de laktik asidozu kolaylaştırabilecek durumlar varlığında kullanılması önerilmez. Metformin ile tedaviye başlanmadan önce kontrendike olduğu diğer durumlar da göz önüne bulundurulmalıdır (**Tablo 3**).

Tablo 3: Metforminin kontrendike olduğu durumlar

• Renal fonksiyon bozukluğu (kadınlarda serum kreatinin >1.4 mg/dl, erkeklerde >1.5)
• Hepatik fonksiyon bozukluğu
• Laktik asidoz öyküsü
• Kronik alkolizm
• Kardiyovasküler kollaps, akut miyokard enfarktüsü
• Ketonemi ve ketonüri
• Konjestif kalp yetersizliği
• Kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı)
• Periferik damar hastalığı
• Major cerrahi girişim
• Gebelik ve emzirme dönemi
• İleri yaş (bazı araştırmacılara göre >80 yaş)

(ii) Tiazolidindionlar (Glitazonlar): PPAR- γ (Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör- γ) agonistleridir. PPAR aktivasyonu ile insüline cevap veren genlerin transkripsiyonunu düzenlerler. Bu gruptaki ilaçlar özellikle iskelet kasında olmak üzere periferik dokuların insülin duyarlılığını arttırarak etkili olurlar. Açlık plazma glukozunu 25-55 mg/dl, A_{1c}'yi %0.5-1.4 düzeyinde düşürürler. **Glitazonlar sıvı retansiyonuna ve ödeme neden olabilirler, bu nedenle kalp yetmezliği hastalarında kullanılmaları, özellikle de insülinle birlikte kullanılmaları önerilmemektedir.** Diğer yan etkiler arasında anemi, kilo alımı, hepatotoksitedir, rosiglitazonla daha belirgin olmak üzere LDL kolesterolde artış sayılabilir. Glitazonlar, ALT'nin normalin üst sınırının 2.5 katından yüksek olduğu vakalarda, New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre evre I-IV konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda, kronik ağır böbrek yetersizliğinde, gebelikte, T1DM'de, makula ödemi riski bulunan kişilerde kullanılmamalıdır. Yapılan bir meta analizde rosiglitazonun miyokard enfarktüsü riskini 1.43 kat, kardiyovasküler ölüm riskini ise 1.64 kat arttırdığı görülmüştür. Bu meta analizi takip eden prospektif bir çalışmada ise (Record) rosiglitazonun istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, kardiyovasküler olay riskini



arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle koroner arter hastalığı olan diyabetiklerde rosiglitazon kullanılmamalıdır. Ayrıca bu ilaçların postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde özellikle el ve ayakta kırık riskini arttırdığı da bildirilmiştir. Güncel kılavuzların bazılarında T2DM hastalarında rosiglitazonun kardiyovasküler dezavantajı ve LDL kolesterol yükseltici etkileri nedeniyle, güvenliği göz önünde bulundurularak, kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir.

Alfa-glukozidaz inhibitörleri: İnce barsakta α -glukozidaz enzimlerini inhibe ederek karbonhidrat emilimlerini geciktirirler. Akarboz, miglitol ve vogliboz bu grupta yer alan ilaçlardır. Türkiye’de yalnızca akarboz bulunmaktadır. Her ana yemeğin başında içilerek veya çiğnenerek alınırlar. Ancak sadece tokluk kan şekerinin yüksek olduğu bilinen öğünlerde kullanılması da mümkündür. Açlık plazma glukozunda 20-30 mg/dl, A_{1c} ’de %0,5-0,7 azalma yaparlar. Tokluk hiperglisemi tedavisinde etkilidirler. Yüzde 20 oranında gaz, şişkinlik, abdominal ağrı ve diyare gibi gastrointestinal yan etkilere neden olurlar. Gaz ve diyare yan etkilerini azaltmak için tedaviye düşük dozda başlayıp ya-

vaş doz artırılması önerilir. İnflamatuvar barsak hastalığı, kronik ülser, malabsorbsiyon, parsiyel barsak obstrüksiyonu, siroz, gebelik ve laktasyon durumlarında kullanılmamalıdır.

İncretin Mimetik İlaçlar

İncretinler (GIP = gastrik inhibitör polipeptid veya glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid; GLP-1 = glukagon like polipeptid-1) gıda ile alınan karbonhidratlara cevap olarak ince barsak K ve L hücrelerinden salgılanırlar. Pankreastan insülin salgısını arttırlar, gastrik boşalmayı yavaşlatırlar, T2DM’de artmış olan postprandial glukagon salgısını baskırlar ve merkezi sinir sistemi üzerine olan etkileriyle gıda alımını azaltırlar. T2DM’nin patofizyolojisindeki unsurlardan biri de incretin hormonlarının düzeyi ve/veya etkisinin azalmasıdır. İncretin mimetik ilaçlar, incretin hormonları taklid ederek yada incretinlerin degradasyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Bu yeni grup ajanlar içinde GLP-1 analogları **ve dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) inhibitörleri** yer almaktadır. Endojen GLP-1’in yarılanma ömrü DPP-IV enziminin neden olduğu yıkım nedeniyle oldukça kısadır (1-2 dk). Eksenatid ve Liraglutid, DPP-IV etkisine

dirençli, uzun etkili GLP-1 analoglarıdır. GLP-1 analogları **enjeksiyon yoluyla** uygulanan ajanlardır. GLP-1 analoglarının başlıca yan etkileri bulantı, kusma ve diyaredir. Glukoz-bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye sebep olmazlar. Kilo kaybettirici etkileri de bulunmaktadır (ör. ekstenatid ile ortalama 2-4 kg kilo kaybı). Hayvan çalışmalarında ekstenatid'in β hücre rejenerasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu diyabet seyrinde gelişen β hücre kaybının önlenmesi açısından umut vericidir.

DPP-4 inhibitörleri **oral** ajanlardır. T2DM'nin tedavisinde ülkemizde özellikle metformin, SÜ ve tiazolidindionlar ile tedaviye iyi yanıt vermeyen hastalarda 2. veya 3. kombinasyon ajanı olarak tedavide yer alırlar. Bazı ülkelerde 1. basamakta monoterapi olarak da kullanılırlar. Bu grup ajanlardan sitagliptin 100mg/gün dozunda günde tek sefer, vildagliptin 50-100 mg günde 1-2 kez, saksagliptin 2.5-5 mg günde tek sefer olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde bu grup ilaçlardan yalnızca sitagliptin bulunmaktadır. Genel olarak iyi tolere edilen ajanlardır. Hipoglisemi yaratıcı etkileri bulunmamaktadır. Kilo üzerine etkisizdirler. Böbrek yetmezliği olanlarda doz azaltılması gereklidir.

Kaynaklar

1. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Chapter 30 Type 2 Diabetes Mellitus, Buse BJ, Polonsky KS, Burant CF, *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed: Saunders, Philadelphia, 1329-1389, 2007.
2. Gardner DG, Shoback D. Chapter 18, Pancreatic hormones and diabetes mellitus, 8 th ed, Mc Graw Hill Medical, New York, 661-747, 2007.
3. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14 th ed: Lippincott Williams & Wilkins, 585-792, 2004.
4. TEMD-Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu 2009
5. ADA Clinical Practice Recommendations 2010: "Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2010". *Diabetes Care*; 33 Suppl 1:S4-10.
6. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA*, 287 (3): 360-372, 2002.
7. Longo R. Understanding oral antidiabetic agents. *American Journal of Nursing*, 110 (2): 49-52. 2010.
8. Philippe J, Raccach D. Treating type 2 diabetes: how safe are current therapeutic agents. *Int J Clin Pract*, 63 (2): 321-332, 2009.
9. Levetan C. Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*, 23 (4): 945-952, 2007.