

Tip 2 diabetes mellitusta oral antidiyabetik tedavi yaklaşımları

Oral antidiabetic treatment approaches in type 2 diabetes mellitus

Canan Özyardımcı Ersoy¹

Özet

Tip 2 diabetes mellitus insülin direnci ve genellikle eşlik eden rölatif insülin yetmezliği sonucu hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalık olup, tüm diyabetlilerin yaklaşık % 80-90'ını oluşturmaktadır. Diyabetli hastaların glisemi düzeylerinin normale yakın aralıkta tutulmasının diyabetle ilişkili komplikasyonların gelişiminin engellenmesinde ya da geciktirilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan, farklı mekanizmalarla etkilerini gösteren farklı oral antidiyabetik ajanlar bulunmaktadır. Daha iyi glisemik kontrolü sağlamaya, yaşam kalite ve süresini arttırmaya yönelik olarak tip 2 diyabet tedavisindeki yaklaşımların güncellenmesi önemlidir.

Anahtar sözcükler: Tip 2 diyabet, oral antidiyabetik ilaçlar, tedavi yaklaşımları.

Summary

Type 2 diabetes mellitus is a chronic illness characterized with hyperglycemia which is a result of insulin resistance and generally accompanying relative insulin insufficiency, which constitutes 80- 90% of all diabetics. It is shown that lowering the glycemic levels of diabetic patients to near normal ranges is effective in preventing or delaying diabetes related complications. There are different oral antidiabetic agents with different mechanisms of actions used in type 2 diabetes mellitus treatment. Updating treatment approaches in type 2 diabetes mellitus is important for having better glycemic control, better quality of life and longevity.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, oral antidiabetic agents, treatment approaches.

Tip 2 diyabet, karaciğer ve periferik dokularda insülin direnci ve genellikle eşlik eden rölatif insülin yetmezliği sonucu hiperglisemi ile karakterize olan kronik, multifaktöriyel metabolik bir bozukluktur. Tip 2 diyabet tüm diyabetlilerin yaklaşık %80-90'ını oluşturmaktadır. Genellikle 40 yaş üzerinde ve obezitenin eşlik ettiği kişilerde görülmektedir. Hiperglisemi yaşla geliştiği için hastalık başlangıçta asemptomatik ve sessiz seyirli olabilmektedir, ancak bu dönemde bile hastalarda mikro ve makrovasküler hastalık gelişim riski artmıştır.^{1,2} Diyabetli hastaların glisemi düzeylerinin normale yakın tutulmasının diyabetle ilişkili komplikasyonların gelişiminin engellenmesinde ya da geciktirilmesin-

de etkili olduğu gösterilmiştir.³ Tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde yapılan çalışmalar, özellikle mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskinin glisemik kontrol derecesi ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Hemogloblin A1c (A1C) glikozillenmiş hemoglobin olup son 3 aylık glisemik kontrolü yansıtan önemli bir diyabet takip parametresidir. A1C değeri arttıkça açlık glisemisinin ortalamaya katkısı artar, A1C normale yakınsa tokluk glisemisinin katkısı daha ön plandadır. Tip 1 diyabetlilerde yapılan Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ve tip 2 diyabetlilerde yapılan United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) gibi geniş kapsamlı çalışmalar A1C'deki her %1'lik düşüşün mikro ve

¹⁾ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Doç. Dr., Bursa

makrovasküler komplikasyon riskini ve mortaliteyi belirgin olarak azalttığını göstermektedir (Tablo 1).³⁻⁵

Tablo 1. A1C'yi %1 düşürmenin komplikasyon gelişme riskine etkisi^{4,5}

Tip 1 diyabet DCCT çalışması	Retinopati riski %35 ↓ Nefropati riski %24-44 ↓ Nöropati riski %30 ↓
Tip 2 diyabet UKPDS çalışması	Mikrovasküler komplikasyon riski %35 ↓ Miyokard infarktüsü riski %18 ↓ Diyabete bağlı ölüm %25 ↓ Tüm nedenlere bağlı mortalite %7 ↓

Glisemi düzeyinde normale yakın değerler ideal glisemik hedefler olarak adlandırılmaktadır. İdeal glisemik hedeflere yaklaşmanın olası riski, hipoglisemi görülme olasılığının artmasıdır. Bu nedenle, hipogliseminin sorun olabileceği düşünülen, özellikle ileri yaşta, yandaş kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkları bulunan hastalarda daha gevşek kontrolü ifade eden kabul edilebilir glisemik değerler hedeflenebilir (Tablo 2).^{2,6}

Tip 2 diyabet tanısı alanlarda ilk yapılması gereken tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ve egzersiz programı oluşturmak ve hastaya diyabet hastalığı hakkında bilgi ve eğitim vermektir. Bazı olgularda yalnızca TBT ve egzersiz glisemik kontrolü sağlamaya yeterli olurken, özellikle obez diyabetiklerde ilk tanı sırasında insülin duyarlılığını arttırmaya yönelik ilaç tedavilerinin eklenmesini önerenler de bulunmaktadır. Tip 2 diyabette yıllar içinde beta hücre fonksiyonlarının progresif kaybı görülmektedir. Bu nedenle diyabet yaşı ilerledikçe hastalar insülin kullanımına ihtiyaç duyabilirler.^{2,3}

Tip 2 diyabette glisemik kontrolü sağlamak üzere ülkemizde kullanımda olan oral antidiyabetik ilaçlar 4 ana grupta incelenebilir:

- İnsülin sekresyonunu artıranlar
 - Sülfonilüreler
 - Glinidler
- İnsülin duyarlılığını artıranlar
 - Biguanidler
 - Tiyazolidinedionlar (Glitazonlar)
- Alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri
- Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzim inhibitörleri

Sülfonilüreler

Pankreasın β hücrelerindeki SUR reseptörlerine bağlanarak insülin sekresyonunu uyarırlar. Artan insülin sekresyonu hepatik glukoz çıkışını baskılayarak, periferik dokuda glukoz kullanımını artırır.

Sülfonilüreler 2 grupta incelenebilir:

- 1. kuşak:** Klorpropamid
Tolbutamid
Tolazomid
Asetoheksamid
- 2. kuşak:** Gliburid (Glibenklamid)
Glipizid
Gliklazid
Glimepirid

1. kuşak sülfonilüreler etki sürelerinin uzun olması ve hipoglisemi risklerinin yüksek olması nedeniyle günümüzde klinik kullanımda bulunmamaktadırlar. 2. kuşak sülfonilüreler halen klinik kullanımda olan ilaçlardır.¹⁻³

Sülfonilüreler beta hücre rezervi yeterli olduğu düşünülen olgularda tercih edilmelidir. Bu nedenle 7 se-neden daha az süredir diyabeti olanlar sülfonilüreler için uygun adaylardır. Normal kilolu veya zayıf olanlar, hipogliseminin risk oluşturmayacağı kişiler için sülfonilüreler uygun alternatiflerdir. Günlük tek ya da bölünmüş dozlarda, kullanılan sülfonilüre grubuna göre değişmekle birlikte öğünden ortalama 30 dakika önce uygulanırlar.

Başlıca yan etkileri hipoglisemi, kilo artışı, allerji, deri döküntüsü, hepatotoksisite, nadiren agranülositoz ve kemik iliği aplazisidir. Klorpropamid alkol ile birlikte kullanıldığında yüzde kızarıklığa (flushing) yol açar. Tip 1 diyabet, pankreatektomi veya pankreasın yıkımına bağlı diyabet, hipoglisemiye eğilim olanlarda sülfonilüreler kontrendikedir. Yine tüm oral antidiyabetiklerde olduğu gibi kronik karaciğer hastalığı ve/veya yetmezliği, renal yetmezliği olanlarda, gebelerde, laktasyon dönemindeki kadınlarda, büyük cerrahi girişim, travma, ciddi enfeksiyon, sepsis ve ketoasidoz, hiperosmolar koma, laktik asidoz gibi akut metabolik dekompanseasyon varlığında kullanımları kontrendikedir.¹⁻³

Tablo 2. Diyabetik bireylerde ideal ve kabul edilebilir glisemik değerler^{2,6}

	Diyabetik olmayan bireylerde normal glisemik değerler	Diyabetiklerde ideal glisemik değerler			Diyabetiklerde kabul edilebilir glisemik değerler
		ADA*	ACE**	IDF***	
Açlık kan şekeri (mg/dl)	≤100	90-130	<110	<110	<140
Postprandiyal (2.st) kan şekeri (mg/dl)	≤120	<180	<140	<145	<180
A1C (%)	≤6	≤7	≤6.5	<6.5	<8

*ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti kılavuzuna göre

**ACE: Amerikan Endokrinoloji Koleji kılavuzuna göre

***IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu kılavuzuna göre

Glinidler

Pankreasın β hücrelerindeki SUR reseptörlerinin sülfonilürelerden farklı bir noktasına bağlanarak insülin sekresyonunu uyarırlar. Reseptörlere daha çabuk bağlanır ve daha hızlı ayrılırlar. Bu nedenle etkileri daha hızlı başlayıp, daha hızlı biter. Daha çok postprandiyal hipoglisemi-yi kontrol etmede etkilidirler. Sülfonilürelerde olduğu gibi artan insülin salınımı hepatik glukoz çıkışı baskı-larken, periferik dokuda glukoz kullanımını artırır. Ülkemizde kullanımda olan 2 farklı glinid bulunmaktadır. Bunlar; nateglinid ve repagliniddir. Nateglinid karaciğerde metabolize edilir ve aktif metabolitleri böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliğinde aktif metabolitler birikerek ciddi hipoglisemilere neden olur, bu nedenle böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Repaglinid karaciğerde metabolize edilir ve %10'undan daha azı böbreklerden atılır. Bu nedenle doz ayarlamasına gerek duyulmadan renal yetmezlikte kullanılabilir. Yan etkileri sülfonilürelerle benzerdir. Ancak hipoglisemi riski sülfonilürele-re göre daha düşük olduğu için yaşlı ve/veya hipoglisemi-nin risk oluşturabileceği hastalarda daha güvenlidir. Her öğün öncesi, öğünden ortalama 1-10 dakika önce olacak şekilde bölünmüş dozlarda uygulanmalıdır.

Tip 1 diyabet, pankreatektomi veya pankreasın yıkıl-masına bağlı diyabet, hipoglisemiye eğilim, kronik karaci-ğer hastalığı ve/veya yetmezliği (özellikle repaglinid), renal yetmezliği (özellikle nateglinid) olanlarda, gebelerde, laktasyon dönemindeki kadınlarda, büyük cerrahi giri-şim, travma, ciddi enfeksiyon, sepsis ve ketoasidoz, hipe-rosmolar koma, laktik asidoz gibi akut metabolik dekom-pansasyon varlığında kullanımları kontrendikedir.¹⁻³

Biguanidler

Biguanidler grubundan yalnızca metformin dünyada ve Türkiye'de kullanımdadır. Bu gruptan diğer iki mole-kül olan fenformin ve buformin laktik asidoz risklerinin yüksek olması nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Metforminin temel etki mekanizması hepatik glukoz çı-kışında azalma sağlamasıdır. Diğer önemli etkileri peri-ferik dokulara glukoz girişinde ve kullanılmasında artış ve barsaklardan glukoz emiliminin geciktirilmesidir. Pe-riferik dokularda insülin direncini azalttığı için metfor-min özellikle kilolu ve obez tip 2 diyabetikler için iyi bir tedavi alternatifidir. Kilo artışını engellemesi ve insülin sekresyonunu uymadığı için hipoglisemi oluşturma-ması açısından avantajlıdır. Etkin dozu günlük 2 gramdır ancak günlük 3 grama kadar çıkılabilir. Başlıca yan etki-leri gastrointestinal irritasyon, gaz, şişkinlik, kramp, di-yare, ağızda metalik tat, vitamin B12 eksikliği ve laktik asidozdur. Laktik asidozun insidensi %0.03 olup metfor-minin en ciddi ve sıklıkla fatal seyreden yan etkisidir. Gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle öğünlerle beraber günde 2-3 doz şeklinde alınmalı, düşük dozla başlanıp 1-2 haftalık aralarla arttırılmalıdır. Ağır solu-num ve kardiyak yetmezliği olanlarda ve 70 yaş üzerin-dekilerde laktik asidoz riski artabileceğinden kullanımı kontrendikedir. Yine kronik karaciğer hastalığı ve/veya yetmezliği, renal yetmezliği olanlarda, büyük cerrahi gi-rişim, travma, ciddi enfeksiyon, sepsis ve ketoasidoz, hi-perosmolar koma, laktik asidoz gibi akut metabolik de-kompansasyon varlığında kullanımları kontrendikedir.¹⁻³ Gebelikte kullanılabilirlikle ilgili çeşitli yayınlar bulun-makta ise de metforminin gebelik ve laktasyonda kulla-

nımının riskli olduğu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, mevcut veriler doğrultusunda, gebelik ve laktasyon döneminde metformin kullanımı önerilmemektedir.⁷

Tiyazolidinedionlar (Glitazonlar)

Periferik kas ve yağ hücrelerinde insülin duyarlılığını arttırmaları. Adipoz hücrelerinde preadipositlerin insülin duyarlılığı yüksek olan adipositlere dönüşümünü sağlarlar. Kas dokusunda glukoz transporter (GLUT)-1 ve GLUT-4 ekspresyonunu artırarak insülin duyarlılığını arttırmaları. Serbest yağ asidi düzeylerini düşürürler ve hepatic glukoz yapımını azaltırlar. Ülkemizde 2 farklı tiyazolidinedion bulunmaktadır. Bunlar pioglitazon ve roziglitazonur. İnsülin duyarlılığını arttırdıklarından kilolu ve obez tip 2 diyabetiklerde kullanımı önerilmektedir. Öğün öncesi veya yemekle birlikte günde 1-2 doz olarak alınır. Oral alımı takiben biyoyararlılığı %99'dur. Tiyazolidinedionların en önemli yan etkileri su tutucu özelliklerine bağlı gelişen ödem ve kilo artışıdır. Bu özellikleri nedeniyle konjestif kalp yetmezliğinde kontrendikedirler. Diğer yan etkileri dilüsyonel anemi, transaminazlarda artış ve roziglitazon için belirgin olan LDL artışıdır. Kronik karaciğer hastalığı ve/veya yetmezliği olanlarda, gebelerde, laktasyon dönemindeki kadınlarda, büyük cerrahi girişim, travma, ciddi enfeksiyon, sepsis ve ketoasidoz, hiperosmolar koma, laktik asidoz gibi akut metabolik dekompanseasyon varlığında kullanımları kontrendikedir.¹⁻³

Alfa-glukozidaz Enzim İnhibitörleri

Alfa-glukozidaz enzimi ince barsakta fırçası kenar hücrelerinde bulunan oligosakkaridleri ve disakkaridleri monosakkaridlere parçalayan enzimdir. Bu grubun ülkemizde bulunan tek üyesi olan akarboz tetrasakkarid benzeri yapıdadır ve alfa-glukozidaz enzimine reversibl bağlanır. Akarboz tek başına kullanıldığında açlık kan şekeri 15-25 mg/dl, tokluk kan şekeri 50 mg/dl kadar azaltmaktadır. Tek başına kullanıldıklarında hipoglisemiye yol açmazlar ve kilo artışı yapmazlar. Günlük önerilen dozu 3x100 mg, maksimum 3x200 mg olup, önerilen başlangıç şekli düşük dozlarda başlayıp dozu giderek

arttırmaktır. Hemen öğün öncesinde ya da yemeğin ilk lokması ile birlikte alınmalıdır. Bu şekilde en sık gözlenen yan etkiler olan barsaklarda gaz, karın ağrısı ve diyare azaltılabilir. Yapılan klinik çalışmalarda gastrointestinal sistem yan etkilerine bağlı ilaç bırakma oranları %25-45 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir. Karaciğer enzimlerinde artış ve demir, B12, folik asit emilim bozukluğuna bağlı anemi diğer yan etkileridir. Postprandiyal hiperglisemisi saptanan diyabetiklerde ve sıkı metabolik kontrol gerekmeyen yaşlı tip 2 diyabetiklerde uygun bir tedavi alternatifidir. İnflamatuvar barsak hastalığı ve barsak obstrüksiyonu öyküsü ya da riski olanlarda kullanılmamalıdır. Yine kronik karaciğer hastalığı ve/veya yetmezliği, renal yetmezliği olanlarda, gebelerde, laktasyon dönemindeki kadınlarda, büyük cerrahi girişim, travma, ciddi enfeksiyon, sepsis ve ketoasidoz, hiperosmolar koma, laktik asidoz gibi akut metabolik dekompanseasyon varlığında kullanımları kontrendikedir.¹⁻³

Dipeptidil Peptidaz-4 Enzim İnhibitörleri

DPP-4, vücutta glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör peptid (GIP) gibi birçok biyoaktif peptidi yıkan enzimdir. DPP-4 inhibitörleri bu biyoaktif peptidlerin yıkımını engeller. Özellikle GLP-1 düzeyinin artışı doz bağımlı olarak hipoglisemi olmaksızın insülin salgılanmasını artırır. Beta hücre proliferasyonu artar, apopitoz azalır ve beta hücre rezervinin restorasyonu sağlanır. Bu grubun ülkemizde bulunan tek üyesi sitagliptindir. Sitagliptinin günlük önerilen dozu tek seferde 100 mg'dır. Monoterapi, metformin ve pioglitazonla kombinasyonu ile ilgili etkinlik çalışmaları bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda görülen en önemli yan etkileri başağrısı, nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığının artışıdır. Nötrofil sayısını hafifçe artırabilir. Kilo artışına neden olmaması önemli bir avantajdır. Atılımı böbrekten gerçekleştiği için renal yetmezlikte doz azaltılmalıdır. Uzun dönem etkinliği ve yan etki profillerine ait veriler çok yeterli değildir.^{1-3,6,8-10}

Oral antidiyabetik ajanların monoterapide HbA1C'yi düşürme konusundaki etkinlikleri farklılıklar göstermektedir (Tablo 3).^{1-3,6,9,10}

Tip 2 Diyabet Tedavisinde Yaklaşımımız Nasıl Olmalıdır?

Diyabet tedavisinde temel yaklaşım tedavinin kişinin ve hastalığın özelliklerine göre bireyselleştirilmesidir. Ancak tip 2 diyabet tedavisinde genel kurallar şöyle sıralanabilir:

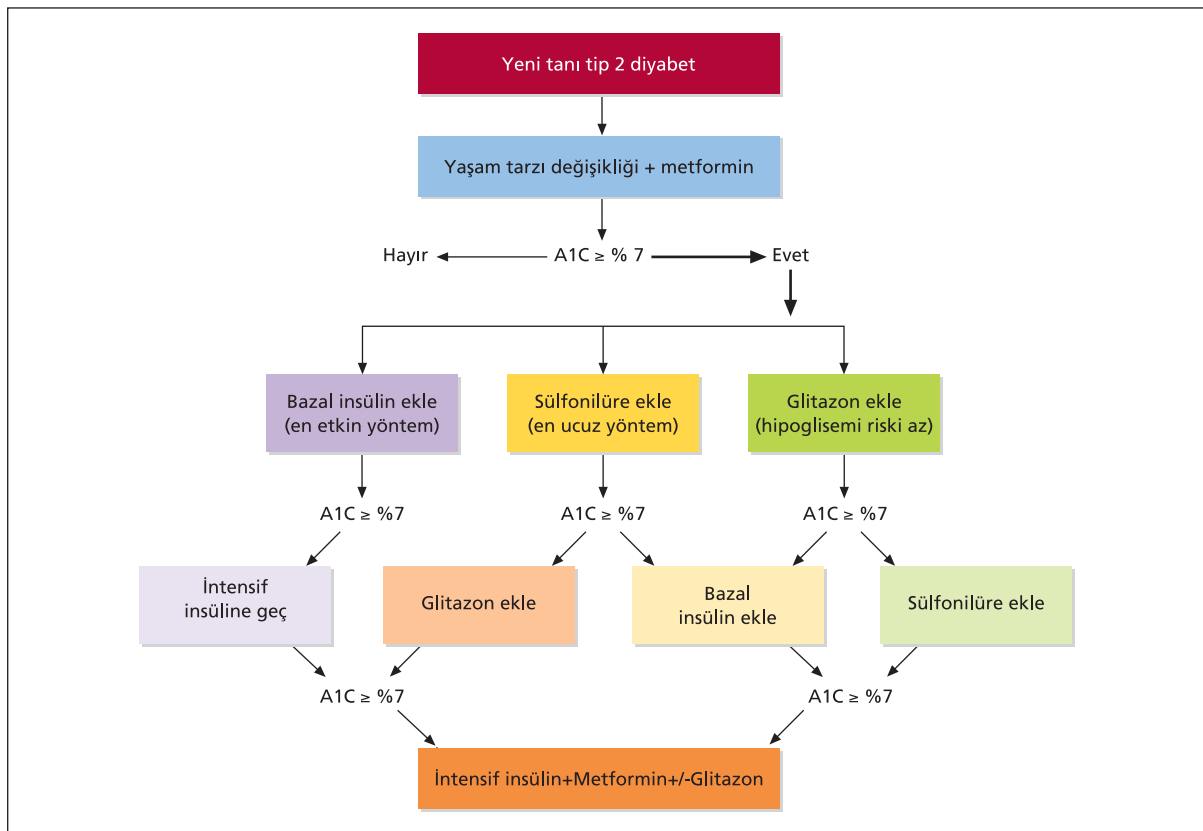
Tanıdan itibaren 6 ay içinde A1C'yi %6.5-7 veya altına indirecek tedaviler uygulanmalıdır. Ancak hipogliseminin risk oluşturacağı kişilerde kabul edilebilir değerlerin hedeflenebileceği unutulmamalıdır. Tedavi başladıktan 3 ay sonra A1C %6.5-7'nin altına inmedi ise kombinasyon tedavisine geçilmelidir. Tanı anında A1C \geq %9 olanlarda hemen kombinasyon tedavisine ya da ihtiyaç duyuluyorsa insülin tedavisine geçilmelidir. Tanı anında açlık kan şekeri \geq 250 mg/dl, rastgele kan şekeri \geq 300 mg/dl, A1C \geq %10 ise, idrarda keton pozitifliği saptanmışsa ve hastada poliüri, polidipsi, ciddi kilo kaybı tanımlanıyorsa tedaviye doğrudan insülinle başlanmalıdır. Etki mekanizması olarak birbirini tamamlayan ve hastaya uy-

Tablo 3. Oral antidiyabetik ajanların monoterapide A1C üzerindeki etkinlikleri^{1-3,6,9,10}

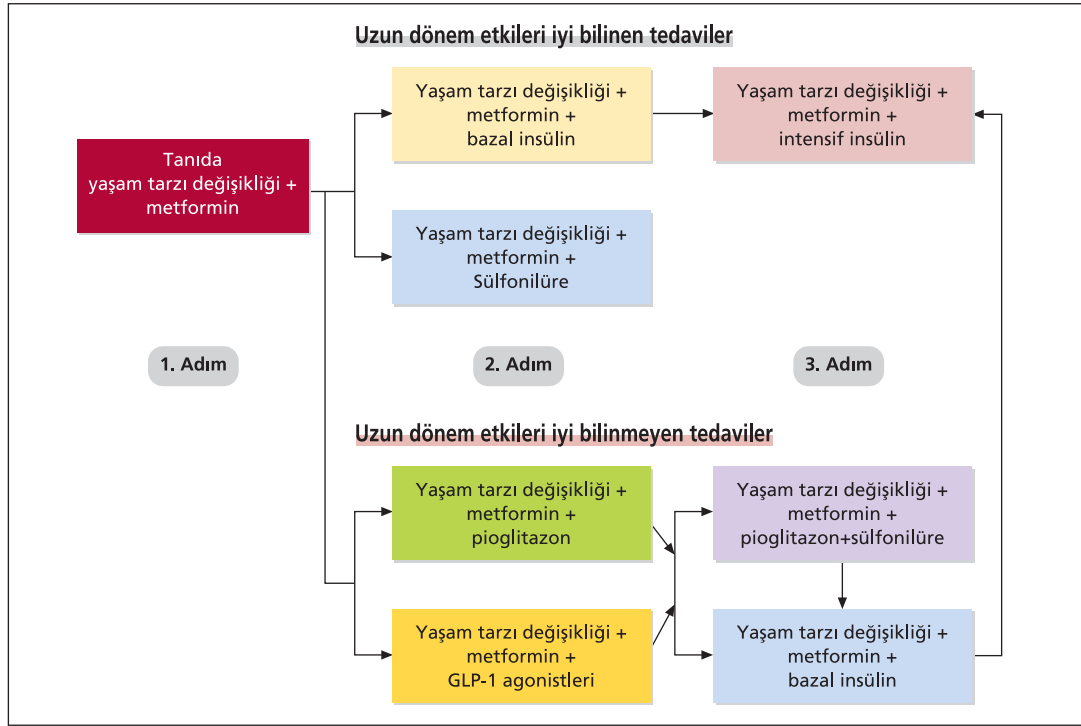
	A1C azalma oranı (%)
Sülfonilüre	1-2
Glinid	1-1.5
Biguanid	1-2
Tiyazolidinedion	0.5-1.5
Alfa glukozidaz inhibitörü	0.5-1
Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü	0.6-0.8

gun oral antidiyabetiklerle kombinasyon tedavisi yapılmalıdır. Hasta eğitimi önem verilmelidir. Glukoz hedeflerine ulaşmada hastaya da sorumluluk verilmelidir.^{3,6}

Tip 2 diyabet tedavisine Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association: ADA) ve Diyabet Çalışması için Avrupa Cemiyeti (the European Association for the Study of Diabetes: EASD)'nin 2006 yılı kılavuzlarında önerilen yaklaşım Şekil 1'de görülmektedir. Yayınlanan bu ortak kılavuzda yeni tanı alan tip 2 diyabetli kişide TBT ve egzersiz programlarından oluşan yaşam tarzı



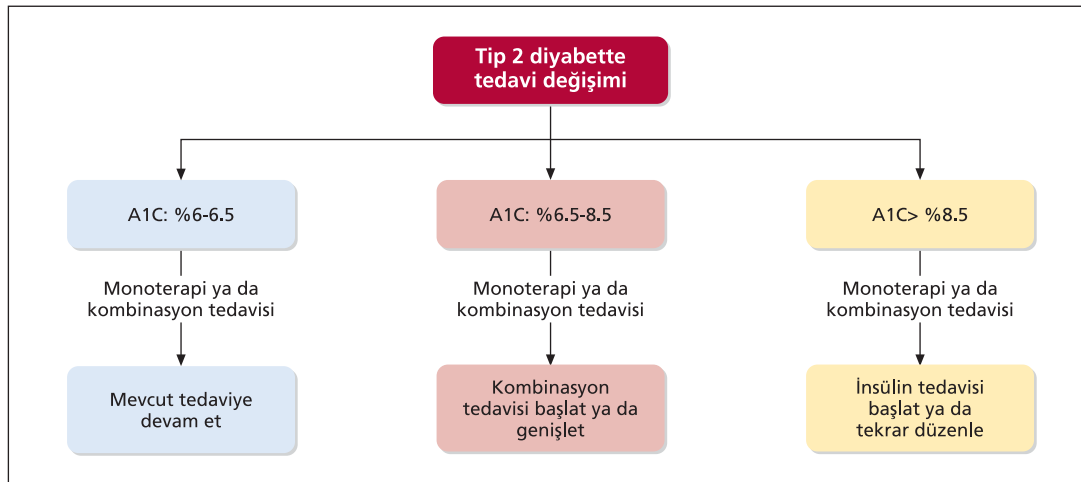
Şekil 1. 2006 yılı ADA ve EASD kılavuzlarına göre tip 2 diyabet tedavisinde algoritma.¹¹



Şekil 2. 2009 yılı ADA ve EASD kılavuzlarına göre tip 2 diyabet tedavisinde algoritma.³

değişikliklerine hasta obezse ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa metformin eklenmesi de önerilmektedir. Metformin dozu 1-2 ay içinde etkin tedavi dozuna yükseltilmelidir. Etkin metformin dozuna rağmen 2-3 ay içinde A1C değeri istenen düzeylere indirilememişse ikinci bir oral antidiyabetik ajan ya da A1C değeri >8.5 ise insülin eklenmesi önerilmektedir. Benzer şekilde kombinasyon tedavisine rağmen A1C kontrolü sağlana-

mamışsa bir başka oral antidiyabetik ya da insülin tedaviye eklenebilir, insülin almaktaysa günlük doz sayısı artırılarak yoğun insülin tedavisine geçilebilir. Bu kılavuzda glinidler, alfa glukozidaz inhibitörleri ve DPP-4 inhibitörlerinin yer almadığı, bunun bazılarının A1C düşürme etkinliklerinin daha zayıf olması, bazılarının klinik deneyimlerinin yetersiz olması, bazılarının ise daha yüksek maliyet oluşturmaları ile ilişkili olduğu ancak uygun va-



Şekil 3. Daha önceden tip 2 diyabet tanısı bulunan kişilerde tedavi izlemi.¹³

kalarda kullanılabilecekleri vurgulanmıştır.¹¹ 2008'de gözden geçirilen kılavuzda ise glitazonların sıvı retansiyonu, kalp yetmezliği, kemik mineral dansitesinde azalma yapabileceği ve rozigitazonun miyokard infarktüs riskini artırabileceği noktalarına vurgu yapılmış ancak algoritmda herhangi bir değişiklik önerilmemiştir.¹²

ADA ve EASD'nin kılavuzu yetersiz klinik deneyim bulunan bazı ilaç gruplarında klinik veri ve deneyimin artması ile 2009 yılında tekrar gözden geçirilerek yayınlanmıştır.³ 2009 yılı algoritması **Şekil 2'**de görülmektedir.

Daha önceden tip 2 diyabet tanısı bulunan kişilerde tedavi izleminde önerilen algoritım **Şekil 3'**de görülmektedir. Bu kişilerde A1C %6.5-8.5 arasında ise kombinasyon tedavisine geçilmesi ya da kombinasyon tedavisi altında ise genişletilmesi, A1C >% 8.5 ise insülin başlanması önerilmektedir.¹³

Sonuç olarak, tip 2 diyabette insülin direnci ve yetmezliğine sekonder gelişen metabolik bozuklukların ve beta hücre fonksiyonlarının progresif kaybının engellenmesi önemlidir. Tedavi modaliteleri seçilirken hasta özellikleri ve yandaş hastalıkların varlığı göz önünde bulundurulmalı, ilaçların insülin direnci ve β hücre fonksiyonu üzerine etkileri değerlendirilmelidir. Etki mekanizması olarak birbirini tamamlayan oral antidiyabetiklerle kombinasyon tedavisi yapılmalıdır. Kombinasyon tedavilerine geçişlerde gecikilmemelidir. İyi glisemik kontrolün sağlanmasının yaşam kalitesi ve süresini olumlu etkileyeceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Mizuno CS, Chittiboyina AG, Kurtz TW, Pershad Singh HA, Avery MA. Type 2 diabetes and oral antihyperglycemic drugs. *Curr Med Chem* 2008; 15: 61-74.

2. Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology'de. Ed. Gardner DG, Shoback D. 8. baskı. California, The McGraw Hill Companies, 2007; 661-747.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, ve ark. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
6. Cohen A, Horton ES. Progress in the treatment of type 2 diabetes: new pharmacologic approaches to improve glycemic control. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 905-17.
7. Davidson JA, Chan JCN. The role of metformin in polycystic ovary syndrome and infertility. Metformin, The Gold Standard A Scientific Handbook'da. Ed. Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Howlett HCS, Ritz P. Chichester, Wiley, 2007; 223-31.
8. Chyan YJ, Chuang LM. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: An evolving treatment for type 2 diabetes from the incretin concept. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic and Immune Drug Discovery* 2007; 1: 15-24.
9. Pratley RE. Expanding treatment options for type 2 diabetes: the old and the new. *Diabetes Educ* 2009; 35 Suppl 1: 4-11.
10. Çorakçı A, Azal Ö, Beyhan Z. Diabetes mellitus'ta oral ajan tedavisi. Diabetes Mellitus 2009'da. Ed. İmamoğlu Ş, Özyardımcı Ersoy C. 2. baskı. İstanbul, Deomed Medikal Yayıncılık, 2009; 137-75.
11. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB ve ark. Management of hyperglycemia 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: 1963-72.
12. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB ve ark. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 173-5.
13. Tibaldi J, Rakel RE. Why, when and how to initiate insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 633-44.

Geliş tarihi: 22.07.2009

Kabul tarihi: 23.09.2009

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Doç. Dr. Canan Özyardımcı Ersoy
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı
Görükle 16059 Bursa
Tel: (0224) 295 11 40 - 41
e-posta: ecanan@uludag.edu.tr