

Oral Antidiyabetik İlaçlar[#]

Gülce ÇUBUK¹, Sinan İNCE^{*2}

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Afyonkarabisar.

#Bu Derleme, Gülce ÇUBUK'un Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tezsiz Yüksek Lisans Bitirme Ödevinden Özetlenmiştir

ÖZET

Diabetes mellitus insülin hormon sekresyonunun veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır. Diyabet akut ve kronik komplikasyonlar nedeniyle sakatlık ve ölümlere yol açabilen ve yaşam kalitesini düşüren ve sosyo-ekonomik yük getiren bir hastalık olarak dikkat çekmektedir. Diyabetli hasta yaşam boyunca planlanmış bir bakımı sürdürmek ve zaman zaman yardım almak zorundadır. Diyabet tedavisinde, 20. yüzyılın başları insülinin keşfedilmesi ile bir dönüm noktası olurken, hastalığın patogenezi ile ilgili bilgilerin artması ve teknolojiadaki gelişmeler ile iyi metabolik kontrolün sağlanmasına ve komplikasyonların önlenmesine yönelik hedeflere ulaşmaya çalışılmıştır. Kullanılan antidiyabetik ilaçların glukoz kontrolünü sağladığı, fakat hastalığın ilerlemesini durdurma konusunda etkilerinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Son yıllarda birçok yeni ilaç geliştirilmiştir ve birçok ilacın birlikte kullanılması ile kombinasyon tedavilerine geçilerek önemli hedeflere ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, İlaç, Tedavi.



Oral Antidiabetic Drugs

S U M M A R Y

Diabetes mellitus is a chronic hyperglycemia metabolism disorder that leads to carbohydrate, protein, and fat metabolism disorders as a result of the effect of absolute or relative lack of insulin hormone secretion or insulin. Social point of view, due to the acute and chronic complications that can lead to disability and death, which reduces the quality of life and social-economic burden of a disease, is noteworthy. Patients with diabetes are forced to sustain a scheduled care throughout their life and get help from time to time. The treatment of diabetes, in 20 beginning of the century while the discovery of insulin was a turning point, the increase of information on the pathogenesis of the disease and advances in technology and the provision of control and tried to reach the targets for the prevention of complications. Antidiabetic drugs used to provide glucose control, but it is known to be limited in effect to stop the progression of the disease. In recent years, many new drugs developed for the treatment of diabetes, passing combination therapy achieved important goals.

Key Words: Diabetes mellitus, Drug, Therapy.

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisinde defekt sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır (Guyton ve Hall 1996). Ülkemizdeki epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre tip 2 DM prevalansı %7.2 bulunmuştur. Ülkemizde çocukluk çağı tip 1 DM insidansının nispeten düşük olduğu saptanmıştır. Tip 1 diyabet, olguların çoğunda 18 yaşından önce ortaya çıkmakta ve yaşamın devam ettirilebilmesi için mutlaka insüline bağımlılık olmaktadır (Erdoğan 2005). Tip 1 diyabetikler hiperglisemi, kabul edilebilir glikolize hemoglamin (HbA1c) düzeylerini kontrol altına almak ve ketoasidozu önleyebilmek için dışarıdan insülin kullanmak zorundadırlar. Tip 1 diyabetiklerin insülinle tedavi edilmelerinin amacı kan glukoz seviyesinin mümkün olduğunca normale yakın tutulması ve uzun vadede komplikasyonlara neden olabilecek kan glukoz konsantrasyonundaki büyük değişikliklerin önlenmesidir (Mycek ve ark 1998).

Tip 2 DM günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Hızlı nüfus artışı, nüfusun yaşlanması, şehirleşme, obezite ve fiziksel inaktivite prevalansının artması nedeniyle diyabetik kişilerin sayısı giderek artmaktadır. Tüm yaş grupları için dünyada 2000 yılında %2.8 olan DM prevalansının, 2030 yılında %4.4 olacağı, diyabetli kişi sayısının ise 2000-2030 yılları arasında 171 milyondan 366 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (Wild ve ark 2004).

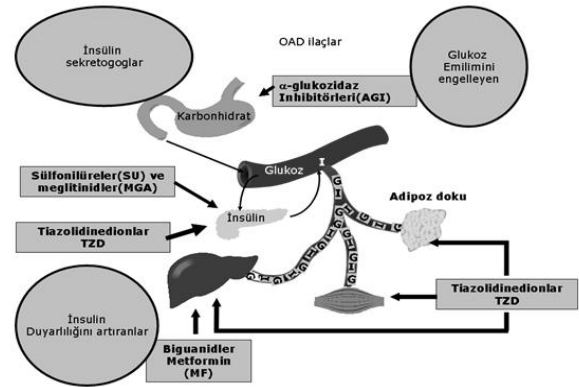
1. Oral Antidiyabetik İlaçlar

İnsülinin diyabet tedavisindeki güçlü etkinliğine karşın ağız yolundan alınamaması önemli bir sakınca oluşturur. Bu nedenle oral yoldan etkili olan antidiyabetik ilaçların bulunması için uzun süre araştırmalar yapılmıştır. İlk olarak 1920'lerde bitkisel kaynaklı bir alkaloid olan dekametilendiguamid maddesi bulunmuştur. Bu madde, kan glukoz düzeyini düşürmesi yanında, belirgin hepatotoksik etki gösterdiğinden terk edilmiştir. Daha sonra bulunan bir alkaloid olan hipoglisin A maddesi de hipoglisemi oluşturmaya karşın, toksik etkilerinin fazlalığı nedeniyle tercih edilmemiştir. 1955 yılında karbutamid adlı sülfonilüre türevi ilaç tedaviye girmiş ve bunu daha az toksik olan diğer türevler izlemiştir (Gilmer ve ark 1997, Kayaalp ve Gürlek 2012).

Oral antidiyabetik ilaçlar, insüline bağımlı olmayan diyabetlilerde ve sadece diyet ile kan şekerleri kontrol edilemiyorsa kullanılırlar. Oral antidiyabetik ilaçlarla en iyi tedavi edilen hastalar diyabetin 40 yaşından sonra geliştiği ve 5 yıldan kısa süreli diyabetik hastalardır. Daha uzun süredir diyabetik olanların kan şekeri kontrolünü sağlayabilmek için insülin ve oral antidiyabetik ilaçların birlikte kullanılmaları

gerekebilir. Oral antidiyabetik ilaçlar tip 1 diyabetin tedavisinde kullanılmamaktadır (Mycek ve ark 1998).

Kan şekerini kontrol altında tutmaya yarayan oral antidiyabetik ajanlar genel olarak insülin sekresyonunu arttırma, insüline duyarlılığı arttırma veya karbonhidrat absorpsiyonunu azaltma yoluyla etki gösterirler. İdeal bir antidiyabetik ajan; plazma glukozu değerlerini normal aralığa çekmeli, yan etkileri en az olmalı, mikro ve 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 ya da kombinasyonlar halinde kullanılmasıyla, hastalarda hedeflenen glisemi değerlerine ulaşılması mümkün olabilmektedir (Longo 2010). Diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçların etki yerleri Şekil 1'de gösterilmiştir (Gilmer ve ark 1997).



Şekil 1. Diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçların etki yerleri

Figure 1. The locations of the antidiabetic drugs used to diabetes therapy

Oral antidiyabetik ilaçlar etki mekanizmalarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler (Murphy ve Holder 2000).

- İnsülin salgılatıcı ilaçlar (sekretogolar); Sülfonilüreler ve benzoik asit türevleri (glinidler)
- İnsüline duyarlılaştırıcı ilaçlar (insülin direncini azaltmaya yönelik) ilaçlar (sensitizerler); Biguanidler ve tiazolidindion türevleri
- Glukozun emilimini yavaşlatan ilaçlar; Alfa glukozidaz inhibitörleri
- İnkretin mimetik ilaçlar; Peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A), Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ)

1.1. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar

Bu grupta pankreasın β hücrelerinden insülin salınımını arttıran sülfonilüreler ile glinidler

bulunmaktadır. İnsülin salgılatıcı oral antidiyabetik ilaç tipleri Tablo 1'de belirtilmiştir (Aktunç ve ark 2002).

Tablo 1. İnsülin salgılatıcı oral antidiyabetik ilaçların jenerik ve ticari adları, günlük alınma miktar ve zamanları
Table 1. Generic or trade names, quantity and time taken daily of insulin secretagogues oral antidiabetic drugs

Jenerik Adı	Ticari Adı	Günlük Doz	Alınma Zamanı
A. Sülfonil Üreler (II. Kuşak sülfonilüreler)			
Glipizid	Minidiab 5 mg tb	2.5-40 mg	Günde 2 kez kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid Kontrollü Salımlı Formu	Glucotrol XL 2.5; 5; 10 mg tb	5-20 mg	Günde 1 kez kahvaltıda veya kahvaltıdan önce
Gliklazid	Diamicon, Betanorm, Oramikron, Glumikron, Glikron 80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid Modifiye Salımlı Formu	Dismicron MR 30, 60 mg, Betanorm MR, Efikas MR, Hipoglis 30 mg tb	30-90 mg	Günde 1 kez kahvaltıda veya kahvaltıdan önce
Glibenklamid	Gliben, Dianorm 5 mg, Diyaben 3, 5 mg tb	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	Amory, Diaglin, Diamepid, Glimax, Glirid, Sanprid 1, 2, 3, 4 mg, Mepiriks 1, 2, 3 mg, Tideca 6, 8 mg tb	1-9 mg	Günde 1-2 kez kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	Glutril 25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	Glurenorm 30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
B. Glinid Grubu (Meglitinidler, Kısa Etkili Segretoglar)			
Repaglinid	Diafree, Navanorm, Navada 0.5, 1, 2 mg tb	0.5-16 mg	Günde 3 kez yemeklerden hemen önce
Nateglinid	Dialix, teglix 120 mg, İncuria, Starlix 120, 180 mg Naglid 60, 120 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez yemeklerden hemen önce

1.1.1. Sülfonilüreler

Sülfonilüreler insülin salınımını arttırarak etkilerini gösterirler. Ayrıca hepatik glikoz üretimini azaltırlar ve periferik glikoz kullanımını da arttırlar (Lewis ve ark 2011).

- Birinci kuşak sülfonilüreler; tolbutamid, klorpropamid, tolazamid ve asetoheksamid
- İkinci kuşak sülfonilüreler; glibenklamit, glipizid, glyburid, gliklazit, glikidon ve glimepirid.

Son yıllarda, sülfonilürelerin günde bir kez alınan yavaş salımlı formları çıkmıştır. Glipizid (GlukotrolXL; 5 ve 10 mg), gliklazid (Diamicon MR; 30 ve 60 mg), glimepirid (Amaryl; 1- 4 mg) örnek olarak verilebilir (Brien ve ark 2000).

Pankreasın β hücre plazma membranında sülfonilüre reseptörleri vardır. Bu reseptörlerin uyarılması ile ATP'ye duyarlı potasyum çıkışı azalır ve membran depolarize olur. Bu depolarizasyonun sonucu voltaja duyarlı kalsiyum kanalları açılır ve bir β hücresi içine kalsiyum girer. Sitozolda kalsiyum artışı sonucu da insülin granülleri yüzeye doğru hareket eder ve insülin salgılanması oluşur. İnsülin salgılatmak için glikoz ve aminoasitlerde, sülfonilürelerle aynı ATP duyarlı potasyum kanallarını kullanmaktadırlar. Bütün insülin salgılatıcılar, insülin salınımını sitozolik kalsiyumu arttırarak yapmaktadırlar. Sülfonilüreler yalnızca birinci faz (erken) insülin salgısına etkilidirler. Glikoz gibi insülin sentezini uyararak ikinci faz yavaş ve uzun süreli insülin salınımı sağlamak gibi bir etkileri yoktur. İkinci kuşak olanlarda intrinsik aktivite (o ilacın 1 mg'nın in vitro

olarak gösterdiği aktivite) daha fazladır. Bu ikinci kuşak sülfonilürelerden glyburid ve glipizid de en fazladır (Aktunç ve ark 2002; Derosa, 2003).

Bütün sülfonilüreler karaciğerde metabolize edilir. Monoaminooksidaz inhibitörleri sülfonilürelerin eliminasyonunu inhibe ederek etkinliklerini artırır. Birinci kuşak sülfonilürelerin metabolitleri böbrekle, ikinci kuşak sülfonilürelerin metabolitleri böbrek ve dışkı ile atılır. Sülfonilüreler plazma albüminine yüksek oranda bağlanırlar. Aspirin, alkol, anabolik steroidler, kloramfenikol, dikumarol propranolol gibi ilaçlarla da etkileşme söz konusudur ve hipoglisemik etkileri artabilir (Brien ve ark 2000).

Tip 2 DM tedavisinde sülfonilüreler monoterapi veya diğer tüm oral antidiyabetikler (kısa etkili insülin sekretegöçları-Glinidler dışında-) ve insülin ile kombine olarak kullanılabilir (Ayvaz ve Kan 2010, Lewis ve ark 2011).

1.1.2. Glinidler (Meglitinidler)

Sülfonilüre benzeri insülin salıverilmesini arttırıcı, repaglinid ve nateglinid gibi ilaçlardır. Bu ilaçlar 2000'li yılların başında tedaviye girmiş ilaçlardır. Kısa etki süreli dirler ve çabuk emilirler. Sülfonilüreler gibi potasyum kanalları üzerine etkilidirler, ama mekanizmaları ve kinetikleri farklıdır. Aynı sülfonilüre reseptörlerini etkilerler. Yarılanma ömürleri çok kısadır. Bu ilaçların bir özelliği de yemekten önce enjekte edilen kısa etki süreli insülinin etkisini taklit etmesidir. Diyet ve egzersizle yeterince kontrol altına alınamayan tip 2 diyabetlilerde kullanılmaktadır. Metformin ile birlikte de kullanılabilirler (Inzucchi 2002).

1.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar

Bu grupta biguanid ve tiazolidindion (TZD, glitazon) olmak üzere iki alt grup ilaç yer alır. Biguanidler karaciğer düzeyinde, TZD'ler ise daha ziyade yağ dokusu düzeyinde insülin duyarlılığını arttırıcı etki gösterirler. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar Tablo 2'de belirtilmiştir (Lilly ve Godwin 2009).

Tablo 2. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçların jenerik ve ticari adları, günlük alınma miktarı ve zamanları
Table 2. Generic or trade names and the day amount taken and time of insulin-sensitizing drugs

Jenerik Adı	Ticari Adı	Günlük Doz	Alınma Zamanı
A. Biguanidler			
Metformin	Glucophage, Metfull eff 500, 850, 1000 mg; Glifor, Diaformin, Glange, Gluforce, Matofin 850, 1000 mg; Gluformin retard, Glukofen retard 850 mg; Glukofen 1000 mg	500-2550 mg	Günde 1-3 kez yemekte veya tok
Metformin Uzun Salınımlı	Diaformin XR, Glifor SR, Matofin XR 500 mg; Glucophage XR*, Glumetza* 500, 1000 mg tb	500-2000 mg	Günde 1 kez yemekte veya tok tercihen akşam
B. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar)			
Pioglitazon	Actos 15, 30 mg; Dialic 15, 30, 45 mg Dropia, Glifix, Pioforce, Piogtan, Piondia 15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız

*Ülkemizde yok.

1.2.1. Biguanidler

Oral antidiyabetiklerin ikinci büyük grubu biguanidlerdir. 1950'li yıllarda piyasaya çıkmışlardır. Bu gruptan metformin günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sülfonilürelerden farkı; normal glisemiye düşürücü, yani hipoglisemi yapıcı etkileri hemen hemen yoktur (Akçay 2001). Biguanidlerin etkilerini anaerobik glikolizi doğrudan uyarak glukoz kullanımını artırıp, glukozun kan dolaşımından uzaklaştırılmasını sağlayarak, hepatik glukoneogenezi azaltarak, ince bağırsaktan glukoz emilimini azaltarak ve plazma glukagon düzeylerini düşürerek etkilerini gösterirler. Bu şekillerde insülin reseptörlerine, insülinin bağlanmasındaki artış yönüyle de, indirekt yoldan etkinlik gösterirler.

Metformin ve fenformin bu grup ilaçlara örnek gösterilebilir (Satmaz 1996).

1.2.2. Tiazolidindionlar

Tiazolidindionlar, insülin direncini azaltarak glisemik kontrolü sağlarlar. Bu bileşikler ortak olarak bir tiazolidin-2-4-dion yapısına sahiptir ve her birinin farklı bir yan zinciri vardır (Bailey ve Day, 2001, Braunwald ve ark 2004). Bu grup ilaçlar insülin sekresyonuna etkili değildir ve periferik dokularda insülinin etkisini arttırırlar (Mudaliar ve Henry, 2001). TZD'ler peroksizom proliferatör uyarıcı reseptör- γ (PPAR- γ)'ı bağlar ve aktive ederler. Bu reseptör esas olarak adipozitlerde eksprese olur, adipozit farklılaşmasını ve adipozit spesifik genlerin ekspresyonunu düzenler. PPAR- γ daha az oranda

kaslarda ve karaciğerde eksprese olur. TZD grubu içinde rosiglitazon en güçlü PPAR- γ ligandına sahiptir (Lebovitz 2001, Goldstein, 2002).

TZD grubu ilaçlar serbest yağ asitlerinin adipoz doku tarafından tutulmasını ve mobilizasyonunun inhibisyonunu arttırmaları. Ayrıca kaslarda ve olgunlaşmamış adipozitlerde glukoz taşıyıcılarının translokasyonunu arttırabilirler. Tümör nekroz faktörü- α 'nın etkilerini antagonize ederler. TZD'ler insanda kas ve diğer dokularda glukoz kullanımını arttırarak insüline duyarlılığı düzeltirler. Daha az oranda da hepatik glukoz üretimini inhibe ettikleri bildirilmiştir (Day 1999). TZD tedavisi ile serum insülin ve serbest yağ asidi düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Pioglitazon ve rosiglitazon bu grup

ilaçların örneklerindedir. (Fürnsinn ve Waldhusl 2002, Bruenmer ve Suddarth 2004).

1.3. Alfa Glikozidaz İnhibitörleri

Bu ilaçlar barsaktan glukoz absorpsiyonunu geciktirerek etkilerini gösterirler. Bunlar tokluk hiperglisemi tedavisinde etkilidir, ancak gastrointestinal yan etkiler nedeniyle uzun süreli kullanımları zordur. Alfa glukozidaz inhibitörleri grubunda yer alan ilaçlardan, yalnızca akarboz ülkemiz piyasasında bulunmaktadır. Alfa glukozidaz inhibitör ilaçlar, Tablo 3'de belirtilmiştir (Chiasson ve ark 1994).

Tablo 3. Alfa glikozidaz inhibitör ilaçların jenerik ve ticari adları, günlük alınma miktar ve zamanları
Table 3. Generic or trade names and the day amount taken and time of alpha-glucosidase inhibitor drugs

Jenerik Adı	Ticari Adı	Günlük Doz	Alınma Zamanı
Akarboz	Acanis, Acnor, Arokan, Glucar, Glucobay, Glynose 50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 3 kez yemeklerde ilk lokma ile birlikte
Miglitol	Glyset 50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 1-3 kez yemeğin başlangıcında

Alfa glukozidaz inhibitörleri, ince bağırsaktaki alfa glukozidaz enzimini geri dönüşümlü inhibe ederek, karbonhidrat kompleksinin sindirimini geciktirir ve postprandiyal glukoz ve insülin düzeylerini düşürürler. Yapılan çalışmalar akarbozun, gerek tek başına, gerekse sülfonilüre, biguanid veya insülin ile kombine edildiğinde HbA1c düzeylerinde %1 civarında bir azalma sağlayabileceğini ortaya koymuştur. İlacın önerilen günlük dozu 3 x 50-100 mg'dır. Etkisinin artması için yemeğin ilk lokması ile birlikte alınması önerilir. Bu ilacın kullanımındaki en büyük sorun, hastaların üçte birinde şişkinlik, ishal, dispepsi gibi gastrointestinal yan etkilerin görülmesidir. Ayrıca karaciğer enzimlerinde orta derecede yükselme ve nadir olarak demir eksikliği anemisi, B₁₂ vitamini veya folik asit eksikliğine bağlı anemi vakaları bildirilmiştir (Satmaz 1996).

1.4. İnsülinomimetik İlaçlar

Bu yeni grup içinde amilin agonistleri ve inkretin mimetik ilaçlar ve yeni geliştirilmekte olan ajanlar yer alır. Genel olarak endojen insülin sekresyonunu arttırarak etkili olmaktadır. İnsülinomimetik ilaçlar Tablo 4'de belirtilmiştir (Zinman ve ark 2009).

1.4.1. Amilin Analogları

Bir β hücre hormonu olan amilinin sentetik analogu olan pramlintid, insülin tedavisine destek amacıyla ABD'de kullanılmaktadır. Tokluk glukoz düzeylerine

etkilidir, günde 3 kez derialtı enjeksiyon gerektirir (Anonim 2012).

1.4.2. İncretin Benzeri (GLP-1A)

Tip 2 diyabette önemli defektlerden birisi de inkretin hormonların (glukagon benzeri peptid; GLP-1 ve gastrik inhibitor polipeptidin; GIP) düzeyi ve/veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. Bu grupta yer alan inkretin mimetik ya da glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A) ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ) ilaçlar inkretin hormonları taklid etmek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe etmek üzere geliştirilmiştir. Glukoza bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye sebep olmazlar. Bununla beraber, sekretogoglar (sülfonilüre, glinid) ve insüline ilave olarak kullanıldıklarında hipoglisemi görülebilir. Bu sebeple ilk ilacın dozu azaltılmalıdır (Crandall ve Knowler., 2008).

Bu grupta yer alan eksenatid ve liraglutid endojen inkretin olan GLP-1'i taklid eder. Bu ilaçlar diğer antidiyabetik ilaçların aksine, hipoglisemi riskinin düşük olması ve aynı zamanda bir miktar kilo kaybı da sağlamaları nedeniyle kullanım alanı bulmaktadır (Egan ve ark 2002).

1.4.3. İnkretin mimetik (Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri; DPP4-İ)

Bu ilaçlar; GLP-1 ve GIP'in yıkımını inhibe ederler. Tip 2 diyabetli hastalarda, karbonhidrat alımından sonra normalde artması gereken insülin yanıtı azalmakta veya gecikmekte, glukagon salınımı artmakta ve sonuçta postprandiyal hiperglisemi oluşmaktadır. Oral glukoz alımından sonra oluşan hiperglisemiye karşı, normalde insülin yanıtının artması inkretin etki olarak adlandırılmaktadır. Barsak hormonları olan inkretinler yemek yenmesini takiben salınarak, pankreastan insülin salınmasını uyarıp glukagon salınmasını inhibe etmekte ve glukoz homeostazında önemli rol oynamaktadırlar. İnkretin hormonlarının bu etkisi tip 2 diyabet hastalarında azalmakta ve kan glukoz seviyelerindeki denge bozulmaktadır. Tip 2'lerin çoğunda inkretinlere direnç vardır. Pek çok tip 1 ve 2'lerde gastrik boşalma hızının artmış olması da postprandiyal hiperglisemiye neden olmaktadır (Mu ve ark 2009, Halimi 2008).

DPP4-İ, glukoz seviyelerini dengede tutmak için, ince barsaklardan salınan inkretin hormonlarını parçalayarak inaktif hale getiren DPP4 enzimini inhibe ederek (Şekil 2; Bergman ve ark 2007) GLP-1 ve GIP seviyelerinin yükselmesine neden olmakta ve hastalarda glukoz seviyelerini ve sonuçta HbA1c seviyelerini ortalama % 0.5-1.1 oranlarında düşürmektedir (Zerilli ve Pyon 2007). Ayrıca, hastalarda GLP-1 seviyelerinin yükselmesi pankreas β hücrelerinde kütle ve fonksiyon artışına, somastatin sekresyonunda artışa, midenin yavaş boşalmasına ve tokluk hissinin oluşmasına neden olmaktadır (Gren 2007). Bu etkilere bağlı olarak DPP4-İ ile uygulanan tedavilerde, hastalarda kilo artışı olmayışı (Amori ve ark 2007) ve bazen azda olsa kilo azalmaları gözlenmesi, bu inhibitörlere olan ilgiyi daha da artırmaktadır. Çünkü metformin haricindeki tüm güncel mevcut ilaçlar glisemik kontrolü sağlarken az veya çok kilo artışına neden olmaktadır (Gren 2007, Zerilli ve Pyon 2007).

Tablo 4. İnsülinomimetik ilaçların jenerik ve ticari adları, günlük doz miktarları ve alınma şekilleri
Table 4. Generic or trade names and the day amount taken and time of insulinomimetic drugs

İlaç grubu	Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma şekli
Amilin mimetik	Pramlintid*	Symlin flakon veya kartuş	Tip 1 diyabette günde 3 kez 15-60 μ g (2.5-10 u)** Tip 2 diyabette günde 3 kez 60-120 μ g (5-20 u)**	Günde 2-3 kez, ana yemeklerden önce, s.c. enjeksiyon
		Eksenatid	Byetta 5, 10 μ g kartuş	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. enjeksiyon
İnkretin benzeri (GLP-1A)	Liraglutid*	Victoza 0.6, 1.2, 1.8 mg kartuş	Günde 1 kez 1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. enjeksiyon
		Sitagliptin	Januvia 100 mg tb	50-200 mg
İnkretin mimetik (DPP 4-İ)	Vildagliptin	Galvus 50 mg tb	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemeklerden bağımsız
	Saksagliptin	Onglyza 2.5, 5 mg tb	2.5-5 mg	Günde 1 kez, yemeklerden bağımsız
	Linagliptin*	Tradjenta 5 mg tb	5 mg	Günde 1 kez, yemeklerden bağımsız

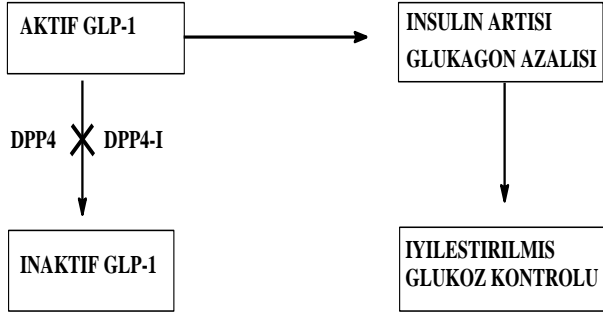
(*)Ülkemizde mevcut değildir. (**)İnsülin dozları %50 azaltılmalı, karbonhidrat miktarı artırılmalıdır

DPP4-İ ile uygulanan tedavilerde hipoglisemi riski çok az olmaktadır. Diğer antidiyabetik ilaçlarda görülme olasılığı daha yüksek olan hipogliseminin inkretine dayalı tedavilerde görülme olasılığının diğer bir nedeni de yemek sonrası insülin sekresyonunun %70'inden sorumlu olan GLP-1'in glukozu bağımlı olarak sentez ediliyor olmasıdır (Gren 2007).

Bu grupta yer alan DPP4-İ ilaçları (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin) oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir. Ülkemizde DPP4-İ'ler metformin ve/veya sülfonilüre ile yeterli glisemik

yanıt sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda ikinci veya üçüncü ilaç olarak kullanılabilir. Yurtdışında ise TZD grubu ilaçlarla, hatta bazı ülkelerde insülin ile birlikte kullanımlarına onay verilmiştir. DPP4-İ grubunun ilk ilacı olan sitagliptin Avrupa ve Amerika'da 2006 yılında, ülkemizde ise 2008 yılı sonunda kullanıma sunulmuştur. Ülkemizde sitagliptin, vildagliptin ve saksagliptin mevcuttur ve bunlar (saksagliptin hariç) Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından desteklenmektedir. Klinik çalışmalarda bu grup ilaçların önemli bir yan etkisi bildirilmemiştir

(Anonim 2012). Ancak sitagliptinin, satışa sunulduktan sonra, nadiren gribal enfeksiyona benzer bir klinik tabloya yol açtığı ileri sürülmüştür. Ayrıca Eylül 2009'da akut pankreatit vakalarının bildirilmesi nedeniyle Amerika İlaç Birliği (FDA) tarafından ilaç prospektüsüne uyarı konulması istenmiştir. Ayrıca, eksenatid ve sitagliptin kullanımı ile pankreas kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. Genel olarak inkretin bazlı tedaviler için ileri sürülen bu konu henüz aydınlığa kavuşmamıştır (Xu ve ark 2008).



Şekil 2. DPP4-İ ilaçların etki mekanizmaları
Figure 2. Mechanism of DPP4-I drugs

SONUÇ

Diyabet tüm dünyada 290 milyondan fazla insanı etkilemektedir ve bu sayının 2025 yılında 380 milyona ulaşması beklenmektedir. Ülkemizde ise 6 milyondan fazla diyabet hastası bulunduğu tahmin edilmektedir. 21. yüzyılın yaşamımıza getirdiği olumsuz çevre şartları, hareketsiz yaşam, otomobil, televizyon ve bilgisayar karşısında geçirilen saatler, egzersizin azalması, stres ve hazır yiyecekler şişmanlığın, dolayısıyla tip 2 diyabetin artmasına yol açmıştır. Tip 2 diyabet artık çok daha erken yaşlarda, hatta çocuklarda ve gençlerde de görülmektedir. Bu nedenle son yıllarda diyabet istatistiksel tahminlerin ötesinde tüm dünyada hızla yayılmaktadır (Yılmaz 2010)

Uygun kan şekeri kontrolü ile diyabet komplikasyonları azaltılabilmektedir. Uygun kan şekeri kontrolü ise, hastanın tedaviye uyumuna, yaşam tarzı değişikliklerine ve kan şekeri izleminin sıklığına ve hastanın eğitimine ve uygun bir şekilde bilgilendirilmesine bağlıdır. Bu amaçla diyabetli hastalara;

- Hastalık bilgisi verilerek, diyabetin hayat boyu devam eden, ilerleyebilen ve yaşam tarzı değişikliklerini gerektiren bir hastalık olduğu ve tedaviye uyumun önemi anlatılmalıdır. Ayrıca, diyabetin uygun şekilde kontrol edilememesi durumunda hastanın yaşam kalitesini etkileyebileceği bildirilmelidir. Diyabetin akut ve kronik komplikasyonlar hakkında da ayrıntılı bilgiler verilmelidir.

- Yaşam tarzı değişikliğinin özellikle beslenme, egzersiz, sigara ve alkol tüketimi konusunda, dengeli karbonhidrat içeren beslenme alışkanlığının yanı sıra, şeker, tuz ve yağ bakımından fakir beslenme tercih edilmesi ve lifli besinler tüketilmesi ile ilgili olarak hastalar bilgilendirilmelidir. Öğün atlamamaya ve uzun süreli aç kalmaktan kaçınmaya da özellikle dikkat çekilmelidir.

- İlaç bilgisi verilerek, ilaçların uygun kullanımı (aç/tok, dozlama zamanı, doz unutulursa ne yapılması gerektiği, tedaviye uyumun önemi ve ilaçlarını doktor kontrolünde devam etmesi veya sonlandırması gibi), ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etkileri ile ilgili hastalara bilgi verilmelidir. Ayrıca, insülin tedavisi alan hastalar, insülin kaleminin kullanımı, enjeksiyon bölgeleri, enjeksiyon tekniği, uygulama zamanı ve insülinin saklanması gibi konularda da bilgilendirilmelidir.

Sonuç olarak, birçok nedeni olan ve yaygın olarak gözlenen DM'nin sadece ilaçla tedavisi söz konusu değildir. Tedaviye ilave olarak doğru beslenme, düzenli spor, bilinçli yaşam tarzı ile hastalığın önlenmesi ya da hastaların yaşam kalitesinin artırılması ile hastalığın kontrolü sağlanabilir.

KAYNAKLAR

- Akçay G.** Diabetes mellitus'un tanı ve tedavisindeki gelişmeler. İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum, 2001.
- Aktunç E, Ünalacak M, Demircan N.** Tip II Diyabet'te Patofizyoloji ve Akılcı Tedavi Yaklaşımı *STED*, 2002; 11 (9): 334-336.
- Amori RE, Lau J, Pittas AG.** Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007; 298: 194-206.
- Anonim.** <http://www.eczanet.com/>; Erişim tarihi: 24.12.2012.
- Ayvaz G, Kan E.** Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde Oral Antidiyabetik Ajanlar. *Mised*, 2010; 23-24: 8-13.
- Bailey CJ, Day C.** Thiazolidinediones today. *Brit J Diab Vasc Dis*. 2001; 1: 7-13.
- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL.** 13. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Cilt 2, Nobel Kitabevleri, 2004; s: 2109-2138.
- Brien RC, Luo M, Balazs N, Mercuri J.** In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide. *J Diabetes Complications*. 2000; 14: 201-6.
- Brunner LS, Suddarth DS.** Textbook of Medical Surgical Nursing, 10th edition, Tahrn, 2004; pp: 261-267.

- Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA.** The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 928-35.
- Crandall JP, Knowler WC.** Diabetes Prevention Program Research Group. The prevention of type 2 diabetes. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4: 382-393.
- Day C.** Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med.* 1999; 16: 179-192.
- Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L.** Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin. Ther.* 2003; 25: 472-84.
- Egan JM, Cloquet AR, Elahi D.** The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1282-90.
- Erdogan G.** Kologlu-Endokrinoloji Temel ve Klinik MN Medikal ve Nobel Yayınevi 2. Baskı, 2005; s: 245-97.
- Fürnsinn C, Waldhusl W.** Thiazolidindiones: Metabolic Actions in Vitro, *Diabetologia.* 2002; 45: 1211-23.
- Gilmer TP, Oconnor PJ, Manning WG, Rush WA.** The cost to health plans of poor glycemic control. *Diabetes Care.* 1997; 20: 1847-53.
- Goldstein, B.J.** Differentiating members of the thiazolidindione class: a focus on efficacy. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2002; 18: 16-22.
- Gren B.** Gliptins: DPP-4 inhibitors to treat type 2 diabetes, *Future Prescriber.* 2007; 8: 6-12.
- Guyton AC, Hall JE.** İnsülin, Glukagon ve Diabetes Mellitus. Tıbbi Fizyoloji. Dokuzuncu Baskı. Ed; Çavuşoğlu H, YüceY. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1996; s: 971-83,
- Halimi S.** DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: for whom? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patients. *Diabet. Metabol.* 2008; 34: 91-95.
- Inzucchi SE.** Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA.* 2002; 287: 360-372.
- Kayaalp O, Gürlek A.** Türkiye İlaçla Tedavi Kılavuzu 2011-2012 Formülleri- Pelikan Kitabevi Tıbbi Farmakoloji, s: 1039-1075, 2012.
- Lebovitz HE.** İnsülin resistance: definition and consequences. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* 2001; 109: 135-148.
- Lewis, J.D., Ferrara, A., Peng, H.M., Bilker, W.B., Quesenberry, J.R.** Risk of Bladder Cancer Among Diabetic Patients Treated With Pioglitazone Interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care.* 2011; 34: 916-22.
- Lilly, M., Godwin, M.** Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can. Fam. Physician.* 2009; 55: 363-9.
- Longo R.** Understanding oral antidiabetic agents. *Am. J. Nursing.* 2010; 110: 49-52.
- Mu J, Petrov A, Eiermann GJ, Woods J, Zhou YP, Li Z, Zychband E, Feng Y, Zhu L, Roy RS, Howard AD, Li C, Thornberry NA, Zhang BB.** Inhibition of DPP-4 with sitagliptin improves glycemic control and restores islet cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 623: 148-154
- Mudaliar S, Henry RR.** New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: the glitazones or insulin sensitizers. *Ann. Rev. Med.* 2001; 52: 239-57.
- Murphy GJ, Holder JC.** PPAR- γ agonists: therapeutic role in diabetes, inflammation and cancer. *Trends Pharmacol. Sci.* 2000; 21: 469-74.
- Mycek JM, Harvey AR, Champe CP.** Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Farmakoloji, Çeviri-Ed; Oktay Ş, Nobel Tıp Kitabevi, 2. Baskı, İstanbul, 1998; s: 255-262,
- Satmaz İ.** Biguanidler ve yeni geliştirilen hipoglisemik ajanlar. *Aktuel Tıp Dergisi.* 1996; 8: 573-576
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H.** Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1047-53.
- Xu L, Man CD, Charbonnel B, Meninger G, Davies MJ, Williams-Herman D, Cobelli C, Stein PP.** Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on beta-cell function in patients with type 2 diabetes: a model-based approach. *Diabet. Obes. Metabol.* 2008; 10: 1212-20.
- Yılmaz T.** Diyabet'te Yeni Vizyon, Yeni Hedefler ve Çözüm Yolları: Diyabet 2020 Platformu. *Mised.* 2010; (23-24): 1-5.
- Zerilli T, Pyon EY.** Sitagliptin phosphate: A DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus, *Clin. Ther.* 2007; 29: 2614-34.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L.** LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care.* 2009; 32: 1224-30.