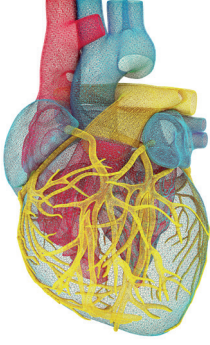


BÖLÜM 13



Diyabet Tedavileri 2: İnsülin Dışı Antidiyabetikler

Galip Can UYAR¹

| GİRİŞ

Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM ve Tip 2 DM) hastaları hastalık patogenezi neticesinde ve hastalığın kronik seyri boyunca uzun süreli hiperglisemiye veya hipo-hiperglisemi dalgalanmalarına maruz kalabilirler. Bu durum sonucu olarak organ disfonksiyonu, morbidite ve mortaliteye sebep olabilir. Bu yüzden diyabet tedavisi ve hiperglisemi kontrolü hastalık seyri boyunca önem arz etmektedir. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması ve bunun izlem çalışmasında; HbA1c 'de %1'lik düşüşün diyabet mikrovasküler komplikasyonlarını önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (1,2). Diyabet tedavisinde tedavinin temel hedefi kan şekerini normal düzeyde tutmak ve hipoglisemiden kaçınmaktır. Öncelikle yapılması gereken ise yaşam tarzı değişiklikleridir. Diyet ve fiziksel aktivite ile ortalama HbA1C 'de yaklaşık %1-3 oranında azalma gözlenebilir. Ancak yapılan bir çalışmada görüldüğü üzere 9 yıllık bir sürede yalnızca diyet ile tedavi gören hastaların %8'inin diyabet hastalığı ve glukoz düzeyi kontrolünü sağladığı gözlenmiştir (3). Bu çalışmalar ışığında; hastalığın patogenezi yavaşlata-

cak ve hastalığı kontrol altına almayı sağlayacak tedavilere ihtiyaç vardır. Tip 1-DM 'de tedavi sadece vücut tarafından üretilmeyen insülinin yerine konulmasından oluşmaktadır. Ancak Tip-2 DM hastaları için çeşitli mekanizmalar ile glukoz düzeyini regüle etmeyi hedefleyen birçok insülin dışı antidiyabetik ajan mevcuttur. Türkiye 'de kullanımında olan insülin dışı antidiyabetik ajanlara örnek olarak; tiazolidinedionlar, inkretin türevleri (Dipeptidilpeptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4 inh. ve glukagona benzer peptit-1 (GLP-1) reseptör agonistleri), biguanidler, alfa-glukozidaz inhibitörleri, insülin salgılatıcı antidiyabetikler ve sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörleri (SGLT-2 inh.) (Glukoretikler; gliflozinler)'dir (4,7). Bu bölümde bu ilaçların etkileri ve mekanizmaları incelenmiştir.

| İNSÜLİN SEKRETAGOGLARI 1: SÜLFONİLÜRELER

En önemli etki mekanizmaları adenosin-trifosfat (ATP) bağımlı potasyum kanallarını glukozdan bağımsız şekilde kapatarak hücreden potasyum çıkışını engellerler ve bu mekanizma neticesinde

¹ Uzm. Dr., Mamak Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, g.can_uyar@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*.1993;329(14):977-986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
2. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *The Journal of American Medical Association*. 2002;90(16):2159-2167. doi: 10.1001/jama.290.16.2159.
3. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *The Journal of American Medical Association*.1999;281(21):2005-2012. doi: 10.1001/jama.281.21.2005.
4. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Lipscombe L, Booth G, Butalia S, et al. 2018 Clinical Practice Guidelines: Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. *Canadian Journal of Diabetes*.2018;42(1):88-103. doi:10.1016/j.cjcd.2017.10.034
5. Costello, Ryan A.,Samar Nicolas, et al. "Sulfonylureas." *StatPearls [Internet]*. *StatPearls Publishing*, 2022.
6. Yu M, Feng XY, Yao S, et al. Certain sulfonylurea drugs increase serum free fatty acid in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases*.2022;10(26):9524-9535. doi:10.12998/wjcc.v10.i26.9524
7. *Türkiye Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Derneği (TEMĐ) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*,Ankara.TEMĐ Yayınları. 2022; 89-100.
8. Naushad SM, Hussain T, Alrokayan SA, et al.Development of pharmacogenomic algorithm to optimize nateglinide dose for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Pharmacological Reports*.2022;74(5):1083-1091. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00400-0>
9. Black C, Donnelly P, McIntyre L, et al.Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.2007; 2007(2):CD004654. doi:10.1002/14651858.CD004654.pub2
10. Andayani T.The effect of combination therapy of sulfonylurea, metformin, and acarbose in type 2 diabetes mellitus patients. *Indonesian Journal of Pharmacy*.2016;224-230. doi: <http://dx.doi.org/10.14499/indonesianjpharm0iss0pp224-230>
11. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *The Lancet*.2002;359(9323):2072-2077. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08905-5
12. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*.1999;48(5):643-648. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x
13. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*.2011;13(3):221-228. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01349.x
14. Viscoli CM, Inzucchi SE, Young LH, et al. Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data From a Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.2017;102(3):914-922. doi:10.1210/jc.2016-3237
15. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, et al. PROactive Study Group. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1647-1653. doi:10.2337/diacare.27.7.1647
16. Mizuno CS, Chittiboyina AG, Kurtz TW, et al.Type 2 diabetes and oral antihyperglycemic drugs. *Current Medicinal Chemistry*. 2008;15(1):61-74. doi:10.2174/092986708783330656
17. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
18. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Harper W, Clement M, Goldenberg R, et al. Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013;37(1):61-68. doi:10.1016/j.cjcd.2013.01.021
19. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2018 executive summary. *Endocrine Practice*. 2018;24(1):91-120. doi:10.4158/CS-2017-0153
20. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diabetes and Vascular Disease Research*.2012;9(2):109-116. doi:10.1177/1479164111436236
21. Ahren B. DPP-4 inhibitors. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*.2007;21(4):517-533. doi:10.1016/j.beem.2007.07.005
22. Tomovic K, Lazarevic J, Kocic G, et al. Mechanisms and pathways of anti-inflammatory activity of DPP-4 inhibitors in cardiovascular and renal protection. *Medicinal research reviews*.2019;39(1):404-422. doi:10.1002/med.21513

23. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
24. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
26. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT-2 inhibitors: are they safe?. *Postgraduate medicine*. 2018;130(1):72-82. doi:10.1080/00325481.2018.1394152
27. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(1):111-127. doi:10.2337/dc23-S007
28. Ryan GJ, Jobe LJ, Martin R. Pramlintide in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical therapeutics*. 2005;27(10):1500-1512. doi:10.1016/j.clinthera.2005.10.009
29. Hollander P, Maggs DG, Ruggles JA, et al. Effect of pramlintide on weight in overweight and obese insulin-treated type 2 diabetes patients. *Obesity research*. 2004;12(4): 661-668. doi:10.1038/oby.2004.76
30. Bays HE, Goldberg RB, Truitt KE, et al. Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: glucose and lipid effects. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168(18):1975-1983. doi:10.1001/archinte.168.18.1975
31. Luo S, Meier AH, Cincotta AH. Bromocriptine reduces obesity, glucose intolerance and extracellular monoamine metabolite levels in the ventromedial hypothalamus of Syrian hamsters. *Neuroendocrinology*. 1998;68(1):1-10. doi:10.1159/000054344