



Tip 2 diabetes mellitusta kombinasyon tedavisi

Combination treatment of type 2 diabetes mellitus

Elif Kılıç Kan, Ramis Çolak*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

MAKALE BİLGİLERİ

Makale geçmişi

Geliş 13 / 01 / 2011

Kabul 15 / 02 / 2011

* Yazışma Adresi:

Ramis Çolak

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Kurupelit/ Samsun, Türkiye

e-posta: ramis.colak@omu.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

Diabetes mellitus

Oral antidiyabetik ilaçlar

Kombinasyon tedavisi

İnsülin

Keywords:

Diabetes mellitus

Oral Antidiabetic drugs

Combination treatment

Insulin

ÖZET

Antidiyabetik ilaçların sayısının artışı tip 2 diyabette hedeflenen HbA1C seviyesini düşürmüştür. Diyabetin uzun dönem komplikasyonlarını azaltmak için sıkı HbA1C kontrolü oldukça önemlidir. Oral antidiyabetiklerin çoğu glisemik kontrolü iyileştirmede etkilidirler ancak açlık hiperglisemisi ve HbA1C \geq %7 seviyeleri olan tip 2 diyabetli hastalarda glisemiyi normale yakın seviyelere indirmede ender olarak başarılı olurlar. Farklı etki mekanizmalı oral ilaçların kombine kullanımı HbA1C düzeylerini düşürmede ilave etki sağlar. Aynı zamanda daha fazla terapötik güç, daha fazla kolaylık, daha az doz ve yan etki sağlanabilir. Metformin ve yaşam stili değişikliği ile başarısız olunan hastalarda tedavi seçenekleri ya ikinci bir oral ya da enjektabl ajan eklemektir. Eğer HbA1C değeri metformin ve sülfonilüre veya bazal insülin ile başarılamazsa, intensif insülin tedavisi başlanması önerilmektedir. Geleneksel basamaklı yaklaşım basamaklar arasında önemli gecikmelerin yaşanabileceği ve glisemik kontrolün sağlanamadığı sürenin uzayabileceği bir yaklaşımdır. Kısa süreli hiperglisemi dönemleri bile komplikasyon riskini büyük oranda artırır. Basamaklı tedavi yaklaşımdan uzaklaşarak kombinasyon tedavisine erken başlamayı içeren yeni bir tedavi anlayışına geçmek gerekir.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S39-S43

ABSTRACT

The increasing number of antidiabetic drugs decreased HbA1C levels in type 2 diabetes. Strict HbA1C control is very important to decrease the long term complications of diabetes. Although most of the oral antidiabetic drugs are adequate for glycemic control, they are not successful to control patients whose HbA1C levels are more than 7% and who have fasting hyperglycemia. The combined use of the oral drugs that affect in different ways provides additional success to lower HbA1C levels. Moreover, not only are they useful and provide additional power but also they have less side effects with lower doses. In patients whose medical treatment is unsuccessful with metformin and altered life style, adding a second oral or an injectable drug are the other therapeutic alternatives. If the HbA1C levels could not be decreased with metformin, sulfonilurea and basal insulin, intensive insulin therapy must be started. Traditional "step by step" approach may cause worse glycemic control and delay the steps of the therapy. Although hyperglycemia periods last in short periods it may increase the complications. Traditional "step by step" approach should be avoided and new therapeutic approaches should be preferred including early combined therapy.

J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:S39-S43

İyi glisemik kontrol tip 2 diyabette ciddi, uzun dönem komplikasyon riskini önemli oranda azaltır. Tip 2 diyabetik hastalarda gün boyunca normoglisemiyi başarabilecek tek bir ilaç olmaması yüzünden plazma glukozunun normalleşmesini başarmak oldukça güçtür. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında tek ilaç ile kontrol

edilen %50 hastanın hedef HbA1C'ye ulaşmak için 3 yıl içinde ilave bir ilaca, %75 hastanın ise 9 yıl içinde çoklu ilaç tedavisine ihtiyaç duydukları gösterilmiştir (Turner ve ark., 1999). Zaman içerisinde glisemik kontrol kötüleşmektedir. Glisemik kontrolün kötüleşmesine katkıda bulunan faktörler: diyet, egzersiz ve ilaçlara hasta uyumunun azalması, araya

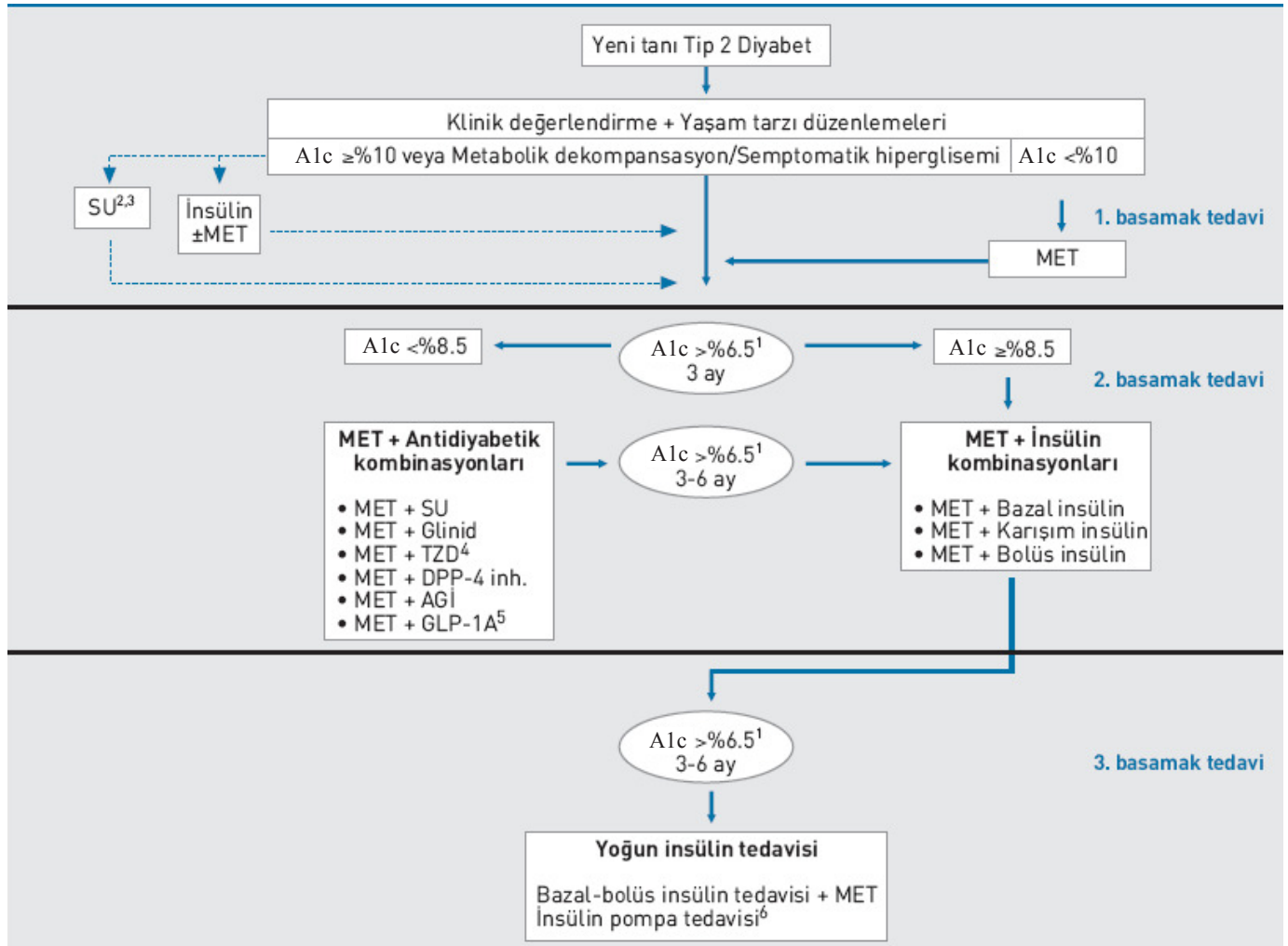
giren ilave hastalıklar, insülin direncini artıran ilaçlar, hekimin ilaç değişiminde ya da doz ayarlanmasında gecikmesi şeklinde özetlenebilir. Kombinasyon tedavisi ile daha büyük terapötik güç, daha büyük kolaylık ve daha az yan etki elde etmek amaçlanır. Sülfonilüre, metformin ve akarboz gibi ilaçlar tek başlarına kullanıldıklarında hedef glisemik değerlere ulaşamadığında kombinasyon tedavisi gereklidir. Farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlar kombine edilerek daha fazla terapötik güç, daha fazla kolaylık, daha az doz ve daha az yan etki sağlanabilir.

Neden kombinasyon tedavisi?

UKPDS çalışmasında intensif glukoz kontrolü ile HbA1C'nin ortalama %7 olduğu, konvansiyel tedaviler ile %7,9 civarında olduğu gözlenmiştir. Glukoz kontrolü ile tüm mikrovasküler komplikasyonlarda %25 azalma olduğu saptanmıştır. ADVANCE çalışmasında tip 2 diyabetiklerde yoğun ve standart glukoz kontrolü kıyaslandığında yoğun glukoz kontrolü yapılan grupta HbA1C %6,5 diğer grupta ise %7,3 civarında bulunmuştur. Yoğun glukoz kontrolü ile major makrovasküler ve mikrovasküler olayda göreceli olarak %10

azalma ve nefropatide %21 azalma gözlenmiştir (Patel ve ark., 2008). Diyabetin uzun dönem komplikasyonlarını azaltmak için sıkı HbA1C kontrolü oldukça önemlidir. Oral anti-diyabetiklerin çoğu glisemik kontrolü iyileştirmede etkilidirler ancak açlık hiperglisemisi ve HbA1C \geq %7 seviyeleri olan tip 2 diyabetli hastalarda glisemiyi normale yakın seviyelere indirmede ender olarak başarılı olurlar (Lebovitz, 2001). Bu durum hipergliseminin diyabete yol açan metabolik defektlerin kombinasyonu ile ortaya çıkması ve kişide semptomatik hiperglisemi geliştiğinde β hücre fonksiyonunda belirgin yetersizlik gelişmesi ile açıklanabilir (UKPDS, 1995). Tip 2 diyabetli hastalarda hiperglisemiye yol açan herhangi bir spesifik mekanizmayı düzelterek glisemik kontrolü iyileştirmenin sınırlı faydaları var gibi görünmektedir. Genel olarak bir etki mekanizmasına sahip bir oral ajanı farklı etki mekanizmasına sahip diğer bir ajanla değiştirmek daha iyi glisemik kontrol ile sonuçlanmaz (DeFronzo ve Goodman, 1995; Raskin ve ark., 2000). Tip 2 diyabet tedavisinde geleneksel basamaklı yaklaşım; sırasıyla diyet ve egzersiz, oral monoterapi, oral monoterapinin yukarı titrasyonu, kombinasyon tedavisi ve son olarak insülin eklenmesinden oluşmaktadır.

Algoritma 1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tip 2 diyabetli hastalarda tedavi algoritması (TEMD -2009)



A1C: Glikozillenmiş HbA1c, MET: Metformin, SU: Sülfonilüre, TZD: Tiazolidindion, DPP-4 inh.: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü, GLP-1A: Glukagon-benzeri peptid-1 analogu, AGI: Alfa glukozidaz inhibitörü

¹Bazı durumlarda bireysel A1C hedefleri dikkate alınmalıdır. ²Tanıda zayıf veya MET kontrendikasyonu olan hastalarda SU ile başlanabilir. ³Hastanın özelliklerine göre diğer OAD'ler de başlanabilir. ⁴TZD kullanan hastalarda ödem, KKY ve kırık riskine dikkat! ⁵Kilo kaybı istenen hastalarda kullanılmalı. ⁶Bazal-bolus insülin ile glisemik kontrol sağlanamayan, eğitilmiş ve istekli hastalarda düşünülebilir.

Bu tedavi şekli basamaklar arasında önemli gecikmelerin yaşanabileceği ve glisemik kontrolün sağlanamadığı sürenin uzayabileceği bir yaklaşımdır. Kısa süreli hiperglisemi dönemleri bile komplikasyon riskini büyük oranda artırır. Basamaklı tedavi yaklaşımından uzaklaşarak kombinasyon tedavisine erken başlamayı içeren yeni bir tedavi anlayışına geçmek gerekir. Farklı etki mekanizmalı oral ilaçların kombine kullanımını HbA1C düzeylerini düşürmede ilave etki sağlar. İkinci ilacın eklenmesi ile ilacın grubuna bağlı olarak HbA1C'de %0,5-2'lik bir düşme elde edilmektedir. Oral kombinasyon için önerilen ilaçlar ve HbA1C'deki düşme oranları Tablo 1'de görülmektedir. Kombinasyon tedavisinin altında yatan temel prensipler tedavinin başlangıcında spesifik patofizyolojik olayları değerlendirmekle başlar. Değerlendirme aşağıdaki özellikleri içermelidir: a) insülin direnci varlığı b) açlık ve tokluk hiperglisemi oranı c) β hücre disfonksiyonu evresi d) diyabetin subklinik veya klinik komplikasyonlarının varlığı e) komorbid hastalıkların varlığı f) hastanın olası yaşam beklentisi. Değerlendirme sonunda birbirleri ile yarışan ajanlardan çok birbirlerini tamamlayan ajanlar kullanılmalıdır. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (EASD) Tip 2 diyabetiklerde hipergliseminin kontrolünde farmakoterapi için konsensus kılavuzlarında her üç ayda bir HbA1C seviyelerinin bakılmasını, metformin ve yaşam stili değişikliğine rağmen HbA1C değerinde $< \%7$ değeri sağlanamazsa ikinci bir ilacın eklenmesini önermektedirler (Nathan ve ark., 2009). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nde hedef HbA1C değerine ulaşılan kadar 3 ayda bir hedefe ulaşıldıktan sonra 3-6 ayda bir HbA1C ölçümünü önermektedir (Şekil 1). Glisemik hedeflere ulaşılamazsa veya hedefler sürdürülemezse kısa sürede yeni ilaçlar eklenmeli ve yeni tedavi rejimlerine geçilmelidir.

Tablo 1. Tip 2 Diabetes mellitusta kombinasyon için uygun ilaçlar ve HbA1c ve açlık plazma glukozunda düşme miktarı

Kombinasyon	Ek düşme	
	HbA1c (%)	Açlık plazma glukozu (mg/dl)
SU + MET	1,5-2,0	60-80
Nateglinide + MET	1,0-1,5	60-80
Repaglinide + MET	1,0-1,5	40-80
MET+TZD	0,6-0,8	20-40
SU+TZD	0,5-1,5	30-50
SU+AGI	1,0-1,5	20-40
MET+AGI	0,5	15-20

SU; sülfonilüre, TZD; tiazolinedion, MET; metformin, AGI; alfa glikozidaz inhibitörü

Oral tedavi kombinasyonlarının etkileri

Metformin monoterapisi ile başarısız olduğunda bazı ilaçlar eklenebilir. Bir metaanalizde sülfonilüreler, tiazolinedionlar (TZD) ve alfa glikozidaz inhibitörleri metformine ilave edildiğinde HbA1C'de azalma yüzdesi sırasıyla 0,85, 0,43 ve 0,61 bulunmuştur (Monami ve ark., 2007). Bir çalışmada metformin+ glyburide kombinasyon tedavisi ile glyburide'nin tek başına kullanıldığından daha düşük HbA1c seviyeleri gözlenmiştir (%7,1 karşı %8,7). Bir ya da daha fazla insülin duyarlaştırıcı ajanın bir insülin sekretegocu ile kombinasyonu, düzelmiş insülin duyarlılığı ve yeterli β hücre mevcudiyetinde glisemik hedeflere ulaşmakla sonuçlanacaktır.

İkinci ilaç seçimi

İkinci ilaç seçimi hastanın bireysel özelliklerine göre yapılmalı, etkinlik ve emniyet yanında maliyet de göz önünde bulundurulmalıdır. İkinci basamakta seçilen ilaç ile birlikte kontrendikasyon yoksa metformin de sürdürülmelidir. HbA1C $\geq \%8,5$ ise bazal insülin öncelikli olmak üzere insülin tedavisi başlanmalı, bazal insülinin yetersiz kaldığı durumlarda insülin tedavisi yoğunlaştırılmalıdır. HbA1C $\%6,5-8,5$ olan hastalarda tedaviye sülfonilüre, glinid, TZD, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, alfa glukozidaz inhibitörü veya glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogu eklenebilir. En ucuz seçenek sülfonilüreler olmasına rağmen hipoglisemi riski ve kilo artışı dikkate alınmalıdır. Ancak TZD grubu ilaçların ödem, konjestif kalp yetersizliği ve kırık riskini artırdığı dikkate alınarak 2. basamakta metformine TZD eklenecekse hastaların dikkatle takip edilmeleri gereklidir. Tokluk glisemi kontrolü hedeflendiğinde glinidler, alfa glukozidaz inhibitörü veya DPP-4 inhibitörü ilaçlar tercih edilebilir. Ancak maliyet ve ikinci seçenekte gastrointestinal yan etkiler dikkate alınmalıdır. Kilo vermesi istenen hastalarda kilo üzerine nötr etkileri olan DPP-4 inhibitörleri veya kilo kaybı sağlayan GLP-1 analogları öncelikli olarak düşünülebilir. Ancak yüksek maliyet, uzun dönem etkinlik ve yan etkilerine dair kanıtların yeterli olmayışı dezavantajlarıdır.

Metformin+tiazolinedion kombinasyonu

Bu kombinasyon ile karaciğerde hepatik glukoz yapımı azaltılır ve insülin rezistansı iyileştirilir. TZD'ler pankreatik β hücresi fonksiyonunu stabilize ederek birbirlerinin etkisini tamamlayıcı görev üstlenir. Bu şekilde Tip 2 DM'nin farklı patofizyolojik mekanizmalarına etki edilmiş olunur. İki insülin direnci kırıcı ilacın kombinasyonu yan etki sıklığında azalma ile sonuçlanır. Yüksek doz metforminle görülen diyare ve TZD'lerin ödem ve kilo yapıcı etkileri daha az görülür. Metformin ve TZD günde bir kez vermekle hedef HbA1C düzeyleri sağlanamazsa günde iki kez verilir. Günde iki defa maksimal dozla arzu edilen hedefler başarılamazsa, o zaman bir sekratagoc (sülfonilüre; repaglinid ya da nateglinid) eklenmesi gerekir.

Metformin+meglitinidler

Randomize bir çalışmada nateglinid+metformin ve gliburid+metformin kombinasyonu karşılaştırıldığında HbA1c'deki düşüş her iki grupta da benzer bulunmuştur. Ancak gliburid+metformin grubunda hipoglisemiye daha sık rastlanmıştır (Gerich ve ark., 2005). Meglitinidler metforminle kombine edildiklerinde monoterapide kullanıldıklarından daha iyi glisemik kontrol sağlarlar. Özellikle karaciğerden metabolize edildiğinden repaglinid böbrek hastalarında güvenle kullanılmaktadır. Ancak bu grup hastalarda metformin kullanırken dikkatli olmak gerekmektedir.

Metformin+inkretinmimetikler

Metformin GLP-1 analogları (exenatid, liraglutid) ve DPP-IV inhibitörleri ile de kombine edilebilir. Sitagliptin ile metformin ve glitazonlarla aynı ilacın kombinasyonları HbA1C'de $\%0,7$ 'lik bir düşme sağlayarak alternatif kombinasyonlar olarak DPP-IV'lerin tedaviye girmesini sağlamıştır. Pahalı olması, relatif olarak HbA1C üzerine daha zayıf etki göstermesi, zayıf klinik verilerin varlığı nedeniyle DPP-IV inhibitörleri henüz rutin kullanımda önerilmemektedir.

Tam doz metformin ve sülfonilüre ile regülasyon sağlanamayan ve insülin kullanamayan hastalarda üçüncü ilaç olarak eklenebilmektedir. GLP-1 temelli tedavilerde glukoz kontrolü glukoz bağımlı insülin sekresyonunun artırılması, gastrik boşalmanın yavaşlaması, öğün sonrası glukagon regülasyonu ve besin alımının azalması gibi değişik mekanizmalar ile sağlanmaktadır. Pahalı ve uzun dönem etkileri net olmamasına rağmen GLP-1 analogları hipoglisemi riski yüksek olan ve kilo vermesi arzulanan hastalar için tercih edilebilecek ilaçlardır.

Sülfonilüreler ve tiazolidinedionlar

Sülfonilürelerle tedavi edilmesine rağmen HbA1C değeri >8 olan tip 2 diyabetik 560 hastada pioglitazon (15 veya 30 mg)+sülfonilüre kombinasyonu plasebo+sülfonilüre kombinasyonu ile karşılaştırıldığında HbA1C değerinde önemli düşme gözlenmiştir (%0,99 ve 1,33) (Kipnes ve ark., 2001). Pioglitazon ve glimepride kombine tabletlerin değişik sabit kombinasyonları vardır. Kombine preparatlar daha rahat kullanılmakla birlikte daha az doz esnekliğine sahiptir.

Alfa glukozidazlar ile kombinasyon

Akarboz veya miglitol herhangi bir tedavi formu ile kombine edildiğinde HbA1C değerlerini %0,5-1 oranında azaltmaktadır (Chiasson ve ark., 1994; Johnston ve ark., 1998). Temel olarak yemek sonrası glukoz üzerine etkilidirler. Ancak aşırı gaz ve diğer gastrointestinal yan etkiler nedeni ile zayıf tolere edilirler. ADA/EASD konsensus kılavuzlarında bu ilaçlar birinci seçenek olarak önerilmemektedir.

Üçlü oral kombinasyon

Farklı etki mekanizmalarına sahip 3 farklı ilaç kombine edilebilir. İnsülin duyarlılaştırıcı+insülin sekretegog+alfa glukozidaz inhibitörü kombinasyonları uygulanabilmektedir. Yapılan bir çalışmada hedef HbA1C değerlerinde önemsiz bir düşüş olmasına rağmen hastaların %24'ünde sekretegog dozu azaltılmış %7'sinde sekretegoglar tamamen kesilmiştir. Üç yıllık izlem sonunda hastaların %74'ünde çok iyi glisemik kontrol ve HbA1C'de %6,9'luk azalma sağlanmış. Hastaların %25,7'sinde ise endojen insülin üretimi sağlanamadığından insülin tedavisine geçilmiştir (Ovalle ve Bell, 1998). Sitagliptin ve vildagliptin tam doz metformin ve sülfonilüre ile yeterli metabolik kontrol sağlanamadığında üçüncü ajan olarak rol alabilir. Sitagliptinin, metformin ve glitazonlarla kombinasyonları HbA1C'de %0,7'lik bir düşme sağlar. Bununla beraber, pahalıdır ve sınırlı klinik deneyim vardır. İki ilaç ile HbA1C <8 olan hastalarda farklı etki mekanizmasına sahip üçüncü bir ilaç eklenmesi yaklaşık %0,5-1,3 HbA1C düşüşü sağlayarak hedef HbA1C değerini sağlayabilir. Ancak iki ilaçla HbA1C >8 olan hastalarda hedef HbA1C değerini yakalamak için bazal insülin ilavesi daha mantıklı bir yaklaşımdır.

İnsülin+oral antidiyabetik kombinasyonu

Oral hipoglisemik ajanlara rağmen devam eden hiperglisemi durumlarında tedaviye insülin eklenebilir ya da oral ajanlar tamamen kesilerek çoklu insülin tedavisine geçilebilir. Oral antidiyabetikler insülin ihtiyacını azaltarak hastaları hiperinsülinemiden korumaktadır. Birçok çalışmada oral+insülin kombinasyon tedavisi çoklu insülin kullanımına göre eşit glisemik kontrol sağlamada daha az kilo alımı ile

sonuçlanmıştır (Chow ve ark., 1995; Yki-Jarvinen ve ark., 1999). Tip 2 diyabetin ileri dönemlerinde insülinin yetersiz sekresyonu ile birlikte oral antidiyabetiklerin etkinliği azalır. İnsülin eklenmesi ile birlikte oral antidiyabetiklerin etkinliği artırılmış olur. Oral ilaçlara gece bazal insülin eklenmesi gece boyunca hepatik glukoz yapımını azaltarak glisemik kontrolü iyileştirir. Oral antidiyabetik ilaçlarla kombinasyonda 10 U veya 0,1-0,2 U/kg dozda günde bir defa bazal analog tedavisinin başlanması tavsiye edilir. Bazal analog dozu bireysel hasta ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır. Neutral protamine hagedorn (NPH) gece yatma zamanı uygulanırken uzun etkili analoglardan insülin glargine günde bir defa, insülin detemir ise günde iki defa kullanılabilir.

İnsülin+metformin

Birkaç çalışmada glisemik kontrolün metformin+insülin kombinasyonu grubunda insülin monoterapisi ya da insülin+sülfonilüre kombinasyon grubuna göre daha iyi olduğu gözlenmiştir (Aviles-Santa ve ark., 1999; Wulffele ve ark., 2002). Aynı zamanda insülinin metformin ile kombinasyonu günde iki kez kullanılan insülin rejimi ya da insülin+sülfonilüre kombinasyonuna göre daha az kilo alımı ile sonuçlanmaktadır (UKPDS Group., 1998). Bu nedenle eğer metformin kullanımına kontrendikasyon teşkil edecek bir durum yoksa insülin+metforminkombinasyonutercihedilecek bir seçenektir.

İnsülin+tiazolidenedionlar

TZD'ler kırık riski içermeleri ve pahalı olmaları nedeniyle ilk seçenek ilaçlar değildirler. TZD'lerin insüline eklenmesi ile insülin monoterapisine göre daha iyi glisemik kontrol sağlanmıştır (Raskin ve ark., 2001). İnsülin ile TZD'lerin kombinasyonunda hastaların %15 kadarında hafif-ılımlı bir ödem gelişir. Kalp yetmezliğini prespite edebilir. Bu yüzden evre III-IV kalp yetmezliği olan hastalarda TZD ile insülin kombine verilmemelidir.

İnsülin+sülfonilüre

İnsülin ve sülfonilüreler daha fazla insülin sağlayarak etki gösterirler. Benzer glukoz düşürücü etki insülin dozları ayarlanarak tek başına insülin kullanımı ile daha düşük maliyetle sağlanabilir. Ancak bazı hastalar için bazal insülin+öğün sonrası hiperglisemilere etki edecek meglitinid kullanımı uygun bir yaklaşım olabilir. Ancak sülfonilüre+insülin kombinasyonu, sülfonilüre+metformin kombinasyonuna göre daha fazla hipoglisemi ve kilo alımı ile sonuçlanmaktadır (Yki-Jarvinen ve ark., 1999).

Diğer tedavi ajanları

Exanatide

Exanatide oral ajanlarla yetersiz glisemik kontrolü sağlanan tip 2 diyabetik hastalarda kullanılabilir. Bu ilaç subkütan günde iki kez uygulanır. Pioglitazon ve metformin yanına üçüncü ilaç olarak eklenebilir. Exanatide diğer ajanlarla birlikte kullanılmadıkça hipoglisemiye neden olmaz. Kilo kaybına neden olur. Fakat bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal yan etkileri fazladır. İnsülin tedavisinden daha pahalıdır.

Pramlintide

İnsan amilinin sentetik analogudur. Amilin (islet amyloid polypeptide) pankreastan sentezlenen bir peptid hormon-

dur. Pramlintide; mide boşalmasını yavaşlatır, öğün sonrası glukoz artışını azaltır. Günde üç kez sübkütan enjeksiyonu yapıldığında tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde HbA1c konsantrasyonunda ılımlı düzelme sağlar. Pramlintide insülin kullanan

hastalarda da düzelme sağlayabilir. Bu nedenle yetersiz glisemik kontrolü olan fazla kilolu hastalarda ve yaşam tarzı değişikliğine dirençli hastalarda kombinasyonda düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- Aviles-Santa, L., Sinding, J., Raskip, P., 1999. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 131, 182-188.
- Chiasson, J.L., Josse, R.G., Hunt, J.A., Palmason, C., Rodger, N.W., Ross, S.A., Ryan, E.A., Tan, M.H., Wolever, T.M., 1994. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 12, 928-935.
- Chow, C.C., Tsang, L.W., Sorensen, J.P., Cockram, C.S., 1995. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care.* 18, 307-314.
- DeFronzo, R.A., Goodman, A.M., 1995. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 333, 541-549.
- Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2009.
- Gerich, J., Raskin, P., Jean-Louis, L., Purkayastha, D., Baron, M.A., 2005. PRESERVE-beta: Two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care.* 28, 2093-2099.
- Johnston, P.S., Feig, P.U., Coniff, R.F., Krol, A., Davidson, H.A., Haffner, S.M., 1998. Long-term titrated-dose alpha-glucosidase inhibition in non-insulin-requiring Hispanic NIDDM patients. *Diabetes Care.* 21, 409-415.
- Kipnes, M.S., Krosnick, A., Rendell, M.S., Egan, J.W., Mathisen, A.L., Schneider, R.L., 2001. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 111, 10-17.
- Lebovitz, H.E., 2001. Oral therapies for diabetic hyperglycemia. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 30, 909-933.
- Monami, M., Lamanna, C., Marchionni, N., Mannucci, E., 2008. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 79, 196-203.
- Nathan, D.M., Buse, J.B., Davidson, M.B., Ferrannini, E., Holman, R.R., Sherwin, R., Zinman, B., 2009. 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.* 32, 193-203
- Ovalle, F., Bell, D.S., 1998. Triple oral antidiabetic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocr. Pract.* 4, 146-147.
- Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., Neal, B., Billot, L., Woodward, M., Marre, M., Cooper, M., Glasziou, P., Grobbee, D., Hamet, P., Harrap, S., Liu, L., Mancia, G., Mogensen, C.E., Pan, C., Poulter, N., Rodgers, A., Williams, B., Bompoint, S., de Galan, B.E., Joshi, R., Travert, F., 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 358, 2560-2572.
- Raskin, P., Jovanovic, L., Berger, S., Schwartz, S., Woo, V., Ratner, R., 2000. Repaglinide/troglitazone combination therapy: Improved glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 23, 979-983.
- Raskin, P., Rendell, M., Riddle, M.C., Dole, J.F., Freed, M.I., Rosenstock, J., 2001. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 24, 1226-1232.
- Turner, R.C., Cull C.A., Frighi, V., Holman, R.R., 1999. 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. *JAMA.* 281, 2005-2012
- U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group., 1995. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes (UKPDS 16). *Diabetes.* 44, 1249-1258.
- U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group., 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 352, 854-865.
- Wulffele, M.G., Kooy, A., Lehert, P., Bets, D., Ogterop, J.C., Borger van der Burg, B., Donker, A.J., Stehouwer, C.D., 2002. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 25, 2133-2140.
- Yki-Jarvinen, H., Ryysy, L., Nikkila, K., Tulokas, T., Vanamo, R., Heikkila, M., 1999. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 130, 389-396.