

# Tip 2 Diyabet Tedavisinde Son Gelişmeler

## RECENT ADVANCES IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Nurver Turfaner<sup>1</sup>

### Özet

Son yıllarda çıkan yeni oral antidiyabetikler ve insülinlerle tip 2 diyabet tedavisinde seçenekler çoğalmıştır. Amerikan Diyabet Derneği'nin yeni ölçütlerine göre hedefler açlık kan şekeri <100mg/dl, yemekten sonra 2.saatte <140mg/dl olarak belirlenmiştir. Tip 2 diyabetin oral tedavisinde kullanılan ilaçlar sülfonilüreler, sülfonilüre olmayan insülin sekretagoglar, biguanidler, alfa-glukozidaz inhibitörleri ve tiazolidinedionlardır. İnsülin tedavisi gerektiren durumlar ise ağır hipoglisemi, oral ilaçların maksimum dozlarını alırken bozuk glikoz kontrolü, araya giren hastalıklar (miyokard infarktüsü, enfeksiyon) veya operasyon, gebelik, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, oral antidiyabetiklere intolerans veya alerjidir. Karışık insülinler (NPH, human analog), çabuk etkili insülin analogları (lispro insülin, aspart insülin) ve bazal insülin analogları (insülin glargin) kullanılabilir.

**Anahtar sözcükler:** Birinci basamak, tip 2 diyabet tedavisi.

Son yıllarda çıkan yeni oral antidiyabetikler ve insülinlerle tip 2 diyabet tedavisinde seçenekler çoğalmıştır. Diyabet tedavisinde etkili patofizyolojik faktörler; insülin direnci, insülin salgılanmasında azalma ve artmış glikoz üretimidir.<sup>1</sup> Diyabet gelişimini belirleyen en önemli gösterge insülin direncinin varlığıdır.<sup>2</sup> Tip 2 diyabetli çoğu hastada önce insülin direnci gelişir, daha sonra yıllar içinde beta hücresi fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak önce postprandiyal kan şekeri, daha sonra da açlık kan şekeri yükselmeye başlar. Tip 2 diyabette gözlenen diğer bir patofizyolojik mekanizma da karaciğerde üretilen aşırı glikozdur.<sup>3</sup> Normalde glikojenoliz ve glikoneogenez yolları insülin tarafından baskılanır. Mutlak insülin yokluğunda veya insülinin etkisine karşı direnç varlığında bu yollar baskılanamaz ve açlık hiperglisemisi gelişir.

### Summary

Choices have increased in the treatment of type 2 diabetes with new antidiabetics and insulins. According to the new American Diabetes Association criteria, the goal in fasting glucose is <100mg/dl and 2 hours after meals it is <140mg/dl. The drugs which can be used for oral therapy in Type 2 diabetes are sulphonilureas, non-sulphonilurea secretagogos, biguanides, alpha-glucosidase inhibitors and thiazolidinedions. The situations where insulin therapy is required are severe hypoglycemia, impaired glucose control with maximum dose of oral therapy, intervening diseases (myocardial infarction, infection) or operation, pregnancy, kidney disease, liver disease, allergy or intolerance to oral antidiabetics. Mixed insulins (NPH, Human analog), rapid acting insulin analogues (Lispro, aspart) and basal insulin analogues (insulin glargine) can also be used.

**Key words:** Primary care, type 2 diabetes therapy

**Tablo 1**  
ADA'nın hedef değerleri<sup>4</sup>

	Normal	Karbonhidrat Tolerans Bozukluğu	Tip 2 Diyabet
Açlık plazma glikozu (mg/dl)	<100	100-125 (Bozulmuş açlık glikozu)	≥126
Yemeği izleyen 2 saat içindeki değer	<140	140-199	En az 1 kez 200'ün üzerinde
75 g glikoz ile OGTT'de 2.saatteki değer	<140	140-199 (Bozulmuş glikoz toleransı)	≥200

ADA: American Diabetes Association, OGTT: Oral glikoz tolerans testi. (birden çok kez açlık 126 mg'in üstünde ise yükleme gereksizdir. 126 mg'in altında diyabet tanısı için alttaki her iki değer de saptanması gerekir.)

Tablo 1'de ADA'nın hedef glukoz değerleri gösterilmektedir. Diabetes Control and Complications Trial

<sup>1)</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzm. Dr.

(DCCT),<sup>5</sup> Kumamoto<sup>6</sup> ve United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>7</sup> çalışmalarında tip 1 ve tip 2 diyabetiklerde sıkı kan şekeri kontrolünün önemi gösterilmiştir.

Uluslararası Diyabet Federasyonunun global rehberine göre tip 2 diyabette bakım düzeyleri 3'e ayrılır: 1. Standart bakım, 2. Minimal bakım, 3. Kapsamlı bakım

### Standart Bakım

Tarama ve tanı testleri, psikolojik destek, yaşam biçimi düzenlemesi, eğitim, glikoz kontrolü, klinik izlem ve kendi kendini kontrol, tansiyon kontrolü, kardiyovasküler riski önleme, göz taraması, ayak bakımı, böbrek hasarı ve sinir sistemi hasarlarının önlenmesidir. Haftada 3 gün, 1/2 saat süren yürüyüş şeklinde düzenli egzersiz, kilo kontrolü ve sağlıklı beslenme, sigaranın bırakılması ve pasif yaşam biçimini aktife çevirme standart bakımda yer alan en önemli unsurlardır.<sup>8</sup>

### Minimal Bakım

Hastanın fizik muayenesinin yapılması, gerekli ilaçlarının yazılması ve eğitim ile ilgili broşürlerin dağıtılmasından ibarettir.

### Kapsamlı Bakım

Standart bakıma ek olarak hastaya belli aralıklarla (yıl-da bir kez) evinden ulaşarak düzenli kontrole çağırılması, sosyal destek verilmesi ve davranış değişikliği konusunda yöreklendirilerek izlenmesidir. Diyabet komplikasyonları geliştikten sonra verilen bakım, diyabetik ayak tedavisi ve diyabet hemşireliği hizmetleri kapsamlı bakımda yer alır.<sup>9</sup>

Ülkemizde genelde verilen bakım hastanelerde standart ve sağlık ocaklarında minimal bakımdır.

## Tedavi Seçenekleri

- Sülfonilüreler
- Sülfonilüre olmayan insülin sekretagolar
- Biguanidler
- Alfa glikozidaz inhibitörleri
- Tiazolidinedionlar

### Sülfonilüreler

1950'lerde bulunan sülfonilüreler pankreas beta hücrelerindeki sülfonilüre reseptörlerine bağlanarak insülin salınımını artırır. Artan insülin portal vene dökülerek hepatik glikoz üretimini baskılar, sonra da periferik dokulardaki insülin direncini karşılar. Yeni yapılan "UKPDS" çalışması sülfonilürelerle kardiyak mortalitede bir artış saptamamıştır. Aksine mikrovasküler komplikasyonlar sıkı glisemik

**Tablo 2**  
Çeşitli sülfonilüre grupları ve etki doz ve süreleri<sup>12</sup>

İlaç	Doz	Etki Süresi
Klorpropamid	100-500 mg/gün	24-72 saat
Gliburid veya Glibenklamid	1.25-20 mg/gün	2-3 saat
Glipizid	2.5-20 mg/gün	6-12 saat
Glimeprid	1-4 mg/gün	24 saate kadar
Gliklazid	80-320 mg/gün	8-15 saat
Glibornurid	25-75 mg/gün	5-12 saat

kontrolle azalmıştır.<sup>10</sup> Bu gruptaki ilaçların aşağı yukarı hepsi maksimal dozlarda kan şekeriinde %60-70 mg'lık azalma sağlar (HbA1c de %1.5-2.0).<sup>10,11</sup> UKPDS'de gözlenildiği gibi zamanla ilaçların etkisinde bir düşüş meydana gelmektedir (sekonder yanıtızlık). Aynı olay metforminde de gözlenmektedir. Tablo 2'de çeşitli sülfonilüre grupları gösterilmektedir.

Bu grubu temsil eden repaglinid ve nateglinid etki olarak sülfonilürelere benzer ama çabuk etki gösterip etkinliklerini çabucak kaybederler.<sup>13</sup> Özellikle post-prandiyal hiperglisemiler için uygundur. Diyetleri düzensiz olanlar ve post-prandiyal kan şekeri dengesizliği olanlar için uygun bir seçenektirler. Etkinlikleri aşağı yukarı sülfonilüreler kadardır. Nateglinid meglitinid olmayan fenilalanin türevi bir non-sülfonilüre sekretagog ilaçtır.

### Biguanidler

Metformin özellikle karaciğerde glukoneogenezi ve daha az olarak da periferik insülin direncini azaltarak etki gösterir.<sup>14</sup> Hipoglisemi yaratmayan ve hafif kilo verdiren bir antidiyabetiktir. UKPDS'de sülfonilürelere olduğu gibi biguanidlerin de mikrovasküler komplikasyonları azalttığı, insülin ve sülfonilürelere göre inme ve mortaliteyi daha anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.<sup>15</sup> Aterosklerotik süreçteki katkısı plazma lipidlerine ve fibrinolyze etkisinden kaynaklanabilir. Tokluk hissi yaratan biguanidleri yemekten hemen önce vermek daha uygundur da, sindirimle ilgili yan etkisini azaltmak için ilk doz genellikle akşam tok karnına başlanır. Kan şekeriini 60-70 mg/dl ve HbA1c yi %1.5-2 oranında düşürür. Obez ve obez olmayan hastalarda eşit derecede etkilidir.<sup>3</sup> Metforminin en önemli yan etkisi laktik asidoz olmakla birlikte, ensidansı oldukça düşüktür (%0.03, 1000 hasta/yıl). Böbrek yetersizliği olanlarda, özellikle kreatinin değeri erkekte %1.5 mg/dl ve kadınlarda %1.4 mg/dl üzerinde ise kullanılmamalıdır. İyodlu kontrast maddeleri kullanılırken metformin birkaç gün önceden kesilmeli, böbrek fonksiyonlarının normal olduğu kanıtlandıktan 48 saat sonra başlanmalıdır. Yine 80 yaş üzerinde kreatinin kliren-

si ölçüldükten sonra başlanmalıdır. Karaciğer yetersizliği, dehidratasyon, konjestif kalp yetersizliği varlığında, akut veya kronik metabolik asidozda, metformine karşı hipersensitivitede dikkatli olunmalıdır.<sup>16</sup>

### Alfa Glikozidaz İnhibitörleri

Bu grubu temsil eden akarboz ve miglitol oligosakkaridlerin monosakkaridlere parçalanmasını engelleyerek bağırsaktan karbonhidrat emilimini yavaşlatırlar.<sup>17</sup> Yemek sonrası kan şekeri çok yüksek olanlarda özellikle uygun ilaçlardır. Hipoglisemi ve kilo artışı yapmazlar. Tokluk kan şekerini 40-60mg/dl ve açlık kan şekerini 20-30 mg /dl, HbA1c yi %0.5-1 oranında düşürürler. Sindirim intoleransı sıkır.<sup>18</sup>

### Tiazolidinedionlar

“Peroxisome Proliferator Activated Receptor” gamma (PPAR- $\gamma$ ) agonistidirler. Bu grup ilaçlar nükleer reseptörlere bağlanarak kaslarda insülin duyarlılığını ve periferik dokularda glikoz kullanımını artırırılar.<sup>14</sup> Metforminin aksine karaciğerden glikoz üretimine az etkileri vardır, daha çok periferik iskelet kaslarına etkilidir. Bu yüzden klinikte metforminle birlikte artı etki göstermek üzere kullanılabilirler. Rosiglitazon maleat ve pioglitazon hidroklorid, bu gruptan ilk çıkan ve piyasadan çekilen troglitazon’a göre idiyopatik karaciğer hasarı yapma riski çok azdır. Açlık kan şekeri düzeylerinde %30-60 mg, HbA1c de %1-1.5 azalma yaparlar.<sup>19,20</sup> Yan etkileri kilo artışı, kansızlık ve hücre dışı sıvı artışıdır. Bu yüzden, bu ilaçlar, konjestif kalp yetersizliğinde kullanılmamalıdır.<sup>21</sup>

Yeni PROactive çalışması, pioglitazonun tip 2 diyabette makrovasküler hasarı önlemedeki rolünü araştırmıştır. İleri derecede makrovasküler hastalığı olan, %85’i antiagregan tedavi, %70’i ACE inhibitörü, %43’ü ise statin alan 5238 hasta incelenmiştir. Primer end-pointler, ölüm, miyokard infarktüsü, felç ile koroner ve bacak revaskülarizasyonudur. Sekonder end-pointler ise hastalık end-pointleridir. Pioglitazon 15-45 mg ile 34.5 ay sonra hastalık sonlanımları (miyokard infarktüsü, ölüm, felç) azalmış, ödem ve çok ciddi olmayan kalp yetersizliğinde artış, pnömoni ve mesane kanserinde artış, meme kanserinde ise azalma görülmüştür. Revaskülarizasyon sıklığında azalma olmamıştır. HbA1c’de %0.5 azalma, HDL kolesterol’de %9 artış ve trigliseridlerde %13 azalma ile sistolik kan basıncında 3 mm Hg’lik azalma bulunmuştur. İnsülin gereksinimi %50 azalmıştır.<sup>22-25</sup>

## Kullanılacak Oral Antidiyabetik İlacın Seçimi

Tip 2 diyabetli hastalar çoğunlukla obez olduğu için diyet, kilo kaybı ve egzersiz ilk atılacak adımlardır.

Oral antidiyabetik seçiminde öncelikle hastanın obez olup olmadığı değerlendirilir. Zayıf insanlarda çoğu zaman insülin eksikliği önde gelir ve bu gruba genellikle sülfonilüreler ile tedaviye başlanır. Eğer başarı elde edilemezse metformin veya alfa glikozidaz inhibitörleri eklenebilir. Hafif hiperglisemide hipoglisemi yapmayan metformin de seçilebilir. Erişkin latent otoimmün diyabet (LADA) konusunda dikkatli olunmalı, başlangıç yaşı (>30), antikorlar (Anti-GAD, ICA, insülin otoantikorları), ailede otoimmün hastalık olup olmadığı araştırılarak ayırıcı tanıya gidilmelidir. LADA’da seçim insülin tedavisidir ve sülfonilüre kullanımı mesleki hatadır.<sup>26</sup> Tiazolidinedionlar obezlerde daha etkilidir.

Diyetleri düzensiz olan veya belirgin post-prandiyal hiperglisemisi olanlarda non-sülfonilüre sekretagoglar iyi bir seçenek olabilir. Alfa glikozidaz inhibitörleri hafif etkileri ve sindirim yan etkilerinin çokluğu nedeniyle çoğunlukla yardımcı ilaç olarak kullanılırlar. Obez hastalarda UKPDS’den elde edilen sonuçlara göre metformin kilo kaybına yol açması ve hipoglisemi yapmaması nedeniyle ilk tercih edilecek ilaçtır. Tiazolidinedionlar güvenli olmaları ve potansiyel makrovasküler ateroskleroz üzerine etkileri nedeniyle ileride ilk seçilecek ilaç olabilir. Eğer metforminle kan şekeri kontrolü suboptimal ise obez diyabetiklerde hipergliseminin ana nedeni olan kas ve karaciğer insülin direncine etkileri nedeniyle tiazolidinedionlar tedaviye eklenebilir. Kan şekeri sonuçlarına göre sülfonilüreler ve diğer antidiyabetikler de tedaviye eklenebilir.

## İnsülin Tedavisi

### Tip2 Diyabette İnsülin Tedavisi Endikasyonları

A. Ağır hiperglisemi B. Oral ilaç kombinasyonlarının maksimal dozlarını alırken bozuk glukoz kontrolü C. Araya giren hastalıklar (miyokard infarktüsü, enfeksiyon) veya operasyon D. Gebelik E. Böbrek hastalığı F. Karaciğer hastalığı G. Oral antidiyabetiklere intolerans veya alerji.

Sadece insülin tedavisine başlanılıyorsa günde 2 doz karışık insülinlerle başlamak en iyisidir. İnsülin dozunu seçmenin standart bir yolu yoktur. Kişinin insülin ihtiyacı aldığı ilaçlara, varolan insülin salgılama kapasitesine, insülin direnci derecesine ve tedaviye uyumuna bağlıdır. Genel olarak, hipoglisemiye yol açmayan herhangi bir insülin programı kabul edilebilir. Başlangıçta ortalama bir değer olarak 0.5 Ü/kg/24 saatte olacak şekilde karışım insülinleri günde iki kez uygulamak, dozu, kan şekeri sonuçlarına göre ayarlamak yeterli olabilir (Tablo 3). Daha belirgin insülin eksikliği olanlarda sabah kahvaltısı ve akşam yemeği öncesi hız-

**Tablo 3**  
2 günlük açlık kan şekeri doz ayarlaması

2 günlük açlık kan şekeri	İnsülin doz artışı
>180 mg	8
140-180 mg arası	6
120-140mg arası	4
100-120 mg arası	2

lı insülin, sabah şekerini kontrol için yatarken NPH insülin eklenebilir. Obezlerde insülin dozu günlük 100 üniteyi aşabilir. Diğer oral anti-diyabetik ilaçlara ek olarak insülin desteği yapılacaktır; ilaçlar tam doz kullanılırken yanında;

1. Akşam yatarken NPH insülin

2. Kahvaltı öncesi veya akşam yemeği öncesi veya her ikisinde de human analog insülinlerden (70/30 veya 75/25 gibi karışımlardan)

3. Sabah veya akşam, yemek öncesi veya yatarken insülin glargin (Lantus) tedaviye eklenebilir.

Hastalarda genellikle sabahları insülin yüksek olur bu yüzden yatarken bazal insülin eklemek iyi bir seçimdir böylece artan hepatik glukoz üretimi baskılanmış olur. NPH insülin kullanılacaksa 0.5 Ü/kg dozun %25-30'u veya ağırlık/4 olacak şekilde başlangıç dozunun ayarlanması uygun olur. Doz, sabah kan şekeri %100-120 mg arasında olacak şekilde yükseltilir. Eğer bazal olarak insülin glargin kullanılacaksa 10 Ü ile başlanmalı, doz, yavaş yavaş artırılmalıdır. İnsülin direnci belirgin olanlarda doz, 0.75-1 Ü/kg'aa kadar artırılabilir.<sup>27</sup> İnsülin alan hastalarda iştahın açılması sorun yaratıyorsa tedaviye metformin eklenebilir. Sülfonilürelerden glimepid ve uzun salımlı glipizid'in daha az kilo artışı yaptığı bildirilmiştir.<sup>28</sup> Yeni insülinlerden lispro insülinle sülfonilürelerin eklenmesine göre daha az hipoglisemi bildirilmiştir.<sup>29</sup>

## Çabuk Etkili İnsülin Analogları

### Lispro İnsülin

Lispro insülinde B28 ve B29 pozisyonundaki aminoasitler yer değiştirmiştir. Etkisi 15. dakikada başlar, 30-60. dk.da zirveye çıkar, 3 saat kadar sürer.<sup>30</sup> Konvansiyonel kristalize insüline göre daha fizyolojiktir. Yeni üretilen protamin lispro %75 ve lispro insülin %25 humalog mix 75/25'in post-prandial glisemik kontrolü human insülin 70/30'a göre daha iyi sağladığı gösterilmiştir.

### Aspart İnsülin

Bu insülinde B28 pozisyonunda prolin amino asidi yerine aspartik asit vardır. Aspartik insülinin özellikleri lispro insüline çok yakındır.<sup>31</sup>

Son çalışmalarda, kısa etkili insülin analoglarının tip 2 diyabet tedavisinde kristalize insüline göre hastalar için önem taşıyan sonuçlar (patient oriented end-points) açısından bir üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir.

## Bazal İnsülin Analogları

### İnsülin Glargin

İnsülinin B21. aminoasidi C terminaline nonpatojen *E.Coli*'de rekombinan DNA tekniğiyle; glisin eklenmesiyle elde edilir,<sup>31</sup> nötral pH'ta çok yavaş çözünür ve emilir. Çalışmalar, bu insülinin güvenilirliği kanıtlanmış; akşam yemeği ve açlık kan şekeri daha iyi seviyelerde kalmış, gece hipoglisemisi sıklığı azalmıştır. Hem tip 1 hem tip 2 diyabetiklerde rahatlıkla kullanılabilir. İnsülin glargine tip 2 diyabetiklerde aşağıdaki şekilde başlanabilir:

1. Hiç insülin almayan, insüline duyarlı hastalarda, hipoglisemi riskini azaltmak için 10Ü veya 0.15Ü/kg/gün'le başlanır.

2. Önceden NPH insülin alanlarda başlangıç olarak, günlük NPH dozunun %80'i glargin insülin olarak verilebilir. Glargin insülin hergün aynı saatte yapılmalıdır

3. 3 ardışık günde veya 1 haftada 3 den fazla günde açlık kan şekeri %80 mg'ın altında ise doz 2 Ü azaltılır.

4. Haftada 1 kez açlık kan şekere bakılır. Son 2 gün-deki kan şekeri sonuçlarına göre haftalık doz ayarlamaları yapılır.

İnsülin glarginin etkinliği 16-24 saat sürer. Bazı hastalarda günde 2 doz gerekebilir.<sup>32</sup>

### İnsülin Detemir

Çözünür bir bazal insülin analogudur ve konvansiyonel bazal insülinlere bağlı değişkenliği azaltan özgün bir etki mekanizması vardır.

Moleküle bir yağ asidi bağlanmış ve bu sayede ciltaltında ve kanda albümine bağlanması, yavaş ve sabit bir hızda salgılanması sağlanmıştır. Protraksiyon olarak adlandırılan bu mekanizma etki süresini uzatmış, kan şekeri düzeyinin kontrolünü kolaylaştırmış, hipoglisemi riskini azaltmıştır.

HbA1c'de düşme, sabah ve post-prandial kan şekeri düzeyinde düşme, açlık kan şekeri düzeyinde daha az dalgalanma ve vücut ağırlığında 1 kg azalma insülin detemirin avantajlarıdır. 12 saatte bir uygulanır.<sup>33</sup>

## Yeni Tedaviler

Adacık nakli, kök hücre çalışmaları ve gen tedavisi son dönemlerde geliştirilmeye çalışılan yeni tedavi yöntemleridir.

## Kaynaklar

1. Eriksson J, Fransilla-Kallunki A, Ekstrand A ve ark. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989; 321: 337-43.
2. Warram JH, Martin BC, Krowlewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic patients. *Ann Intern Med* 1990; 113: 909-15.
3. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38: 387-95.
4. Nesher R, Della Casa L, Litvin Y ve ark. Insulin deficiency and insulin resistance in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes: quantitative contributions of pancreatic and peripheral responses to glucose homeostasis. *Eur J Clin Invest* 1987; 17(3): 266-74.
5. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
6. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23(suppl 2): B21-9.
7. Stratton IM, Adler AI, Matthews DR ve ark. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
8. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2005.
9. Keyserling TC, Samuel-Hodge CD, Ammeznan AS ve ark. A randomized trial of an intervention to improve self-care behaviors of African-American women with type 2 diabetes: impact on physical activity. *Diabetes Care* 2002; 25: 1576-83.
10. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
11. Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Windfeld K. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea: a double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19: 1194-9.
12. Prof. Dr. Uğur Görpe. Oral Antidiyabetik tedavi- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Sempozyum Dizisi No: 4; 1997; 93-95.
13. Damsbo P, Clauson P, Marbury TC, Windfeld K. A double-blind randomized comparison of meal-related glycaemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22(5): 789-94.
14. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR ve ark. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338: 867-72.
15. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-65.
16. Caniff RF, Shapiro JA, Robbins D ve ark. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM: placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995; 8: 817-24.
17. Balfour JA, Mc Tavish D. Acarbose: an update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs* 1993; 46: 1025-54.
18. Mayerson AB, Inzucchi SE. Type 2 diabetes therapy. A pathophysiological approach. *Postgraduate Medicine* 2002; 111: 1-12.
19. Mathisen A, Geerloff J, House V. The effect of pioglitazone on glucose control and lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48(Suppl 1): A102-3.
20. Nolan JJ, Jones NP, Pathwardhan R, LF Deacon. Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2000; 17: 287-94.
21. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayola R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001; 134: 61-71.
22. Coppan R. The Changing model of insulin use in type 2 diabetes: techniques, tactics for getting to goal. *Postgrad Med* 2003; 113: 59-64.
23. Simonson DC, Kaurides IA, Feinglos M, Shamooh H, Fischette CT. Efficacy, safety and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycaemic control and insulin secretion in NIDDM. Results of the two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials. The glipizide gastrointestinal therapeutic system study group. *Diabetes Care* 1997; 20: 597-606.
24. YKI- Jarvinen H. The proactive study: some answers, many questions. *The Lancet* 2005; 366: 1241-2.
25. Choe HM, Mitrovich S, Dubay D, Hayward RA, Krein SL, Vijan S. Proactive case management of high-risk patients with Type 2 Diabetes Mellitus by a clinical Pharmacist: A randomized controlled trial. *The American Journal of Managed Care* 2005; 11: 253-60.
26. Fourlanos J, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrisou LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006; 29: 970-5.
27. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Proactive study: secondary cardiovascular prevention with pioglitazone in type 2 diabetic patients. *Rev Med Liege* 2005; 60: 896-901.
28. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ ve ark. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitazone Clinical trial in Macrovascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 25; 367(9515): 982.
29. White Jr JR, Campbell K, Hirsch IB. Novel insulins and strict glycaemic control. Analogues approximate normal insulin secretory response. *Postgrad Med* 2003; 113: 30-6.
30. Campbell RK, White JR. Insulin therapy in type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002; 42: 602-11.
31. Bohannon NJV. Optimizing insulin regimens in type 1 diabetes. How to help patients get control of their life. *Postgrad Med* 2003; 113: 39-42.
32. Levien TL, Baker DE, White JR, Campbell RK. Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1019-27.
33. Vague P, Selam JL, Skeie S ve ark. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26:590-6.

Geliş tarihi: 22.09.2005  
Kabul tarihi: 20.01.2007

### İletişim adresi:

Dr. Nurver Turfaner  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Aile Hekimliği Anabilim Dalı  
343403 İstanbul  
Tel: (0532) 496 17 73  
Faks: (0212) 414 32 04  
e-mail: nurver@doctor.com