



Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde Kullanılan Oral Antidiyabetikler ve Besin-İlaç, İlaç-İlaç Etkileşimleri

Oral Antidiabetics Used in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus and Food-Drug and Drug-Drug Interactions

Gökçen GARIPOĞLU¹, Doç. Dr. Gamze AKBULUT²

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Diyetisyen Hizmetleri, Ankara

² Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

ÖZET

Tip 2 diabetes mellitus doğru beslenme, egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleriyle kontrol altında tutulabilen bir hastalıktır. Tip 2 diabetes mellitus görülme oranının artmasıyla farmakolojik gelişmeler de artmakta ve tedavide çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bir enzim sistemi olan sitokrom P450, oksidatif tepkimelerle vücuda dışarıdan alınan maddeleri metabolize ederek vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. İlaçların metabolize edilmesi sırasında, kombine ilaç kullanımları ve bazı besinler bu enzimlerin aktivitelerini katalizleyebilir veya inhibe edebilir. Bunun sonucunda bazı ilaçların etkinliği azalırken, bazı ilaçların toksik potansiyelleri ortaya çıkabilir. Bu derleme yazıda diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar ve bu ilaçlarla en sık görülen besin-ilaç ve ilaç-ilaç etkileşimleri anlatılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus, besin ögesi, oral antidiyabetik, ilaç etkileşimi, sitokrom P450

SUMMARY

Type 2 diabetes mellitus is a disease which can be controlled by lifestyle modifications including proper nutrition and exercise. By the increasing incidence of type 2 diabetes mellitus, pharmacological advances increasingly emerge and several drugs are used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Sitokrom P450, an enzyme system, warrants the removal of substances taken from outside by metabolizing these substances. Multiple drug use or some foods may induce or inhibit the activity of these enzymes during drug metabolism. Thus, there is a reduction in the effectiveness of some drugs, while toxic potential of some drugs may arise. In this review, oral antidiabetics used in the treatment of diabetes mellitus and the most common drug-food and food-food interactions will be discussed.

Key Words: Type 2 diabetes mellitus, nutrient, oral antidiabetic, drug interaction, sitokrom P450

Yazışma Adresi: Diyetisyen Gökçen GARIPOĞLU

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Diyetisyen Hizmetleri, Etlik-ANKARA

E-posta: ggaripoglu@gmail.com

Tip 2 diabetes mellitus (DM) nüfusun artışına, toplumların yaşlanmasına, obezitenin ve sedanter yaşam tarzının artmasına paralel olarak prevalansı hızla artan, uygun şekilde tedavi edilmediğinde ise morbidite ve mortalite artışına neden olan bir hastalıktır. Erken tanı ve yeterli tedaviyle hastaların yaşam kalitesi yükseltilebilir, var olan komplikasyonların gelişmesi yavaşlatılabilir, hatta bazı hastalarda önlenmesi mümkün olabilir (1).

Tüm diyabetik hastaların %80-90'ı tip 2 DM'lidir. Tip 2 DM hem insülin direnci hem de insülin sekresyonunda azalmayla karakterizedir. Diyet ve egzersizle kontrol edilemeyen hastalarda farmakolojik tedavi gerekebilir (2).

Besin bileşenleri ilaçların emilimini artırabilir, geciktirebilir ya da azaltabilir. Örneğin; sitokrom P450 (SP450) indüksiyonun kısmen uyarıldığı yüksek proteinli diyetler ilaç metabolizma hızını artırabilir. Aynı zamanda enerji ve protein eksiklikleri de enzimlerin doku düzeylerini azaltabilir, emilimi azaltarak ya da karaciğerde işlev bozukluğuna neden olarak ilaçlara yanıtı bozabilir. Kalsiyum, magnezyum, çinko gibi besinsel etmenlerin eksikliği ilaç metabolizmasını bozabilir. İlaça yanıt, gastrointestinal sistem (GİS)'deki değişikliklere bağlı olarak emilimin bozulmasından da etkilenebilir, bakteri florasını değiştiren diyetler bazı ilaçların genel metabolizmasını belirgin olarak etkileyebilmektedir (3).

DIYABET TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

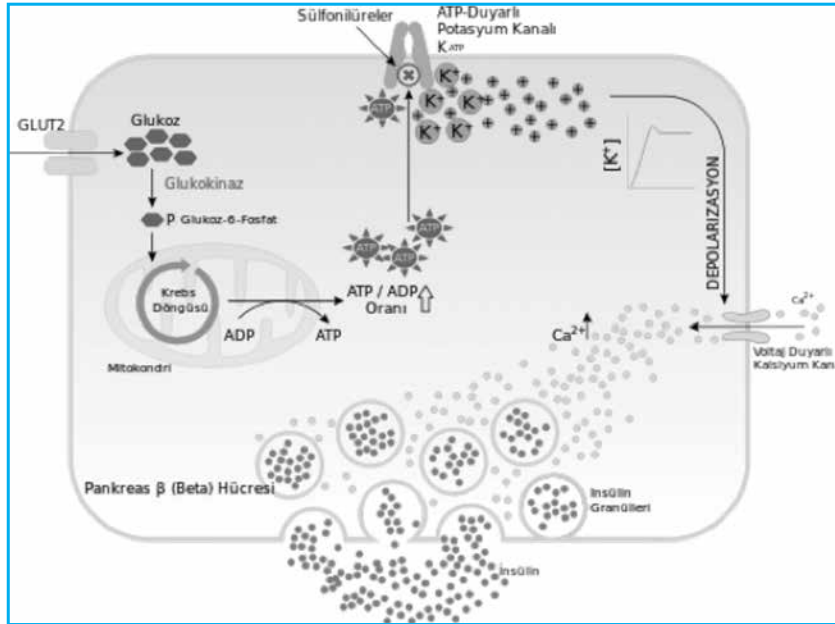
Öncelikle kan şekerini kontrol altında tutmaya yarayan oral antidiyabetik (OAD) ilaçları tanımak gerekir. Genel olarak OAD'ler insülin sekresyonunu artırma, insüline duyarlılığı artırma veya karbonhidrat absorpsiyonunu azaltma yoluyla etki gösterir (1,2).

1. İnsülin Sekresyonunu Uyarıcı İlaçlar

Bu grupta pankreas beta-hücrelerinden insülin salınımını artıran sülfonilüreler (SÜ) ile glinidler bulunmaktadır.

• **Sülfonilüreler (SÜ):** Beta-hücreleri üzerindeki özel reseptörlerine (ATP-bağımlı potasyum kanalları) bağlanarak pankreastan insülin salgılanmasını artırarak etki gösterir. (Şekil 1) (5). Tüm SÜ'ler etkilerini gösterebilmek için insülin salgılama kapasitesi olan bir pankreasa ihtiyaç duyduklarından tip 1 DM tedavisinde kullanılmaz.

• **Glinidler (meglitinidler/hızlı etkili insülin sekretegogları):** Pankreas beta-hücrelerinde SÜ'lerle benzer biçimde, ATP-bağımlı potasyum kanalları üzerinden fakat farklı reseptörler aracılığıyla insülin sekresyonunun birinci fazını artırarak etkiler. Bu nedenle etkileri hemen başlar ancak etki süreleri kısadır. Özellikle tokluk plazma glukozu üzerine etkileri belirgindir. Bu özelliklerinden dolayı öğünlerden hemen önce günde üç defa alınmalıdır.



Şekil 1. Sülfonilürelerin etki mekanizması.

Glinidlerden repaglinid, karaciğerdeki metabolizması ve eliminasyonu böbrek fonksiyonu üzerine olumsuz etki göstermeyen ilaçlardır (4).

2. İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar

Bu grupta insülin direncini azaltan biguanidler ve tiazolidindionlar bulunmaktadır. Biguanidler ağırlıklı olarak karaciğerde, tiazolidindionlar ise daha çok yağ dokusunda insülin duyarlılığını artırıcı etki gösterir.

- **Biguanidler (Metformin):** Metformin, hem karaciğerin hem de periferik dokuların insüline duyarlılığını artırır. Karaciğerde hem glukoneogenez hem de glukojenolizi baskılar. Kaslarda ise insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini, GLUT 4 sayısını ve glukojen sentezini artırarak etkili olmaktadır. Daha belirgin olarak açlık, kısmen de tokluk kan şekerini düşürür (2).

- **Tiazolidindionlar (Glitazonlar):** Peroksizom Proliferatör Reseptör (PPAR) agonistleridir. PPAR aktivasyonu ile insüline cevap veren genlerin transkripsiyonunu düzenler. Bu gruptaki ilaçlar özellikle iskelet kasında olmak üzere periferik dokuların insülin duyarlılığını artırarak etkili olur (5).

3. Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri

İnce barsakta alfa-glukozidaz enzimlerini inhibe ederek karbonhidrat (CHO) emilimlerini geciktirir. Ayrıca, glukagon benzeri peptidin (GLP-1) postprandiyal glukoz seviyesini artırarak glukagon sekresyonunu inhibe eder. Akarboz, miglitol ve vogliboz bu grupta yer alan ilaçlardır. Türkiye'de yalnızca akarboz bulunmaktadır. Her ana yemeğin başında içilerek veya çiğnenerek alınır. Ancak sadece tokluk kan şekerinin yüksek olduğu bilinen öğünlerde kullanılması da mümkündür.

4. İncretin Mimetik İlaçlar

İncretinler (GIP = gastrik inhibitör polipeptid veya glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid; GLP-1 = glukagon like polipeptid-1) besinlerle alınan karbonhidratlara cevap olarak ince barsak K ve L hücrelerinden salgılanır. Pankreastan insülin salgısını artırır, gastrik boşalmayı yavaşlatır, tip 2 DM'de artmış olan postprandiyal glukagon salgısını baskılar ve santral sinir sistemi üzerine olan etkileriyle besin alımını azaltır. Tip 2 DM'nin patofizyolojisindeki unsurlardan biri de incretin hormonlarının düzeyi ve/veya etkisinin azalmasıdır. İncretin mimetik ilaçlar, incretin hormonları taklit ederek ya da incretinlerin degradasyonunu inhibe ederek etki gösterir. Bu yeni grup ajanlar içinde GLP-1 analogları ve dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) inhibitörle-

ri yer almaktadır. Glukoz bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye sebep olmaz (2).

İLAÇ METABOLİZE EDEN ENZİM SİSTEMİ

SP450 enzim sistemi; dışarıdan alınan ilaçlar, kimyasal maddeler, insektisidler, petrol ürünleri vb. maddeleri metabolize eden sistemdir. Enzimler; hidrosilasyon, dealkilasyon, deaminasyon, N-oksidasyon ve sülfoksidasyon gibi oksidatif tepkimeleri katalize eder. Metabolize edilen lipofilik maddeler, daha polar hidrofilik bileşiklere dönüşür ve bu şekilde vücuttan atılmaları olanaklı hale gelir. Açlık ve diyabet gibi patofizyolojik durumlar da CYP olarak adlandırılan alt gruplardaki gen ifadelerini değiştirebilir. Bu şekilde ilaç metabolizmaları etkilenebilir, etkileşimler artabilir (6).

Besin-ilaç ve ilaç-ilaç etkileşimleri farmakokinetik ile açıklanabilir. Besinler ve ilaçların bedene alınma, dağılma, bağlanma, karaciğerde kimyasal değişikliğe uğrama ve böbreklerden atılma süreçlerinde uğradıkları işlemlere farmakokinetik denir ve bu süreçlerin her evresinde ilaçlarla besinlerin ve yine ilaçların etkileşmesi ve birbirinin rolünü değiştirmesi mümkündür. İlacın plazma düzeyinde oluşan değişiklikler farmakokinetik etkileşimin sonucu olarak, ilacın beklenen etkisinde görülen değişimler farmakodinamik etkileşimle açıklanır (7). Tablo 1'de SP450 enzim sistemiyle metabolize olan oral antidiyabetik ajanlar gösterilmiştir (8).

İlaçların biyotransformasyonu, metabolizmadan sorumlu enzimlerinin indüksiyonu ve inhibisyonuyla değişir. İndüksiyon sonucu ilacın metabolizması artarken kan düzeyi düşer. İnhibisyon sonucu ise bunun tersine metabolizma azalır ve kan düzeyi yükselir. Besinlerle de inhibisyon ve indüksiyon olabileceği unutulmamalıdır (6).

ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR VE BESİNLERLE ETKİLEŞİMLERİ

Besinlerle ilaçların etkileşimleri; diyetin ilacın doğası üzerine etkisi, besin eksikliklerinde ilacın farmakoki-

Tablo 1. Sitokrom P450 enzim sistemiyle metabolize olan oral antidiyabetikler

Sülfonilüreler	CYP2C9
Glinid	CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9
Tiazolidindion	CYP2C9, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4

netliğinin değişmesi, iştahla ilaca bağlı değişiklikler ve ilaca bağlı besin emiliminde değişiklikler olarak görülür (3).

Genel kural olarak ilaçların aç ya da tokken alınması emilim oranını etkilemez, fakat emilim hızını değiştirir. Bazı ilaçlar yemekle birlikte alındığında emilimleri önemli ölçüde azaldığından özellikle aç karnına alınmaları önerilirken, bazı ilaçların da başta GİS üzerine olan yan etkilerini azaltmak amacıyla yemekle birlikte alınmaları önerilmektedir (7).

Besinler ve ilaçların etkileşimleri iki yönlü olabilir. Yani besin ilacın etkisini ya da ilaç besinin fizyolojik etkinliğini değiştirebilir. Temel olarak şöyle gruplanabilir;

Besinin ilaçlar üzerine etkileri:

1. İlaç biyoyararlılığını değiştirme;

- Gastrik boşalım hızını yavaşlatma:
- İlacın çözünme miktarında azalma (yağlı öğünler),
- Şelat oluşumu (hem besinin hem ilacın emilimini azaltır),
- Plazma proteinlerine bağlanmada değişme (hipoalbuminemide proteine bağlanmamış serbest ilaç etken maddeleri varlığı),
- First-pass metabolizmasında değişme (azalmış biyotransformasyon),
- İdrarla atımda değişim (böbrek geri emiliminde değişim).

2. İlaç metabolizmasını değiştirme:

- İlaç antagonisti (vitamin K-warfarin),
- SP450 fonksiyonu üzerine etki.

İlaçların beslenme durumu üzerine etkileri:

1. Besin alımında değişme;

- Tat-koku almada disfonksiyon,
- Oral fonksiyonlarda değişim (ağız kuruluğu, yaralar),
- Gastrik irritasyon,
- Bulantı-kusma,
- İştahla azalma-artma.

2. Besin emiliminde değişme;

- Gastrik pH'da değişme,
- Safra asit düzeyinde değişme,

- GİS motilitesinde değişme,
- Barsak mukozasında değişme,
- Enzim inhibisyonu,
- Mukozal hücre duvarında hasar
- Çözünmeyen besin bileşenleriyle kompleks oluşturma.

3. Besinin metabolizmasında değişme;

- Vitamin antagonisti olma,
- Vitamin aktivitesinde azalma.

4. Besinlerin atılımında değişme;

- İdrarla kayıp,
- Feçesle kayıp (9).

OAD ilaçların kullanım önerileri genel olarak yemekten 15-30 dakika önce veya hemen yemek başlangıcındadır. İlaçların beta-hücresine etkileri veya CHO emilimine olan etkilerindeki farklılıklar nedeniyle kullanım şekilleri de değişmektedir (10).

Öğün alımı sırasında mide ve barsak salgıları artar ve bu durum genellikle ilaçların çözünmelerini artırarak emilimlerini de iyileştirir. Fazla yağlı yiyecekler safra tuzlarının salınımlarını artırır ve bu da emilimi için safra tuzlarına ihtiyaç duyan yüksek derecede lipofilik ilaçların veya diğer maddelerin barsaktan emilimini artırır. Ek olarak, yüksek yağ içerikli yemekler kole-sistokinin salınımını da artırır, bu da gastrik motiliteyi yavaşlatarak ilacın barsakta kalma süresinin artmasına ve muhtemelen emiliminin artmasına neden olur (11). Örneğin; DPP-4 inhibitörü vildagliptin öğün içeriğinden etkilenmezken, metforminin emilimi yüksek yağlı öğünlerde gecikmektedir. Ancak toplam emilen miktar değişmediğinden, GİS semptomlarını azaltmak için ilacın doz ayarlayarak öğünlerle birlikte kullanılması önerilmektedir (12).

Tip 2 DM tedavisinde sıklıkla kullanılan klorpropamidin öğünden 30 dakika önce alınmasına göre öğünle birlikte alımında plazma ilaç konsantrasyonu daha yüksektir. Plazma klorpropamid seviyesinin %3 protein ve %15 yağ içeren öğünle birlikte alındığında en yüksek düzeye çıktığını gösteren çalışmada öğünün protein içeriğinin %2 olması halinde bile glisemik yanıtın bozulduğu gösterilmiştir (13).

Bir biguanid olan metformin, plazma proteinlerine bağlanmaz ve karaciğerde metabolize olmaz. Emilen kısmın tamamı ise idrarla atılır. Ancak uzun süreli kul-

lanımda metformin, vitamin B₁₂ ve folat eksikliğine neden olabilir.

B₁₂ intrinsek faktör kompleksinin barsak hücre duvarından alınabilmesi için kalsiyuma ihtiyaç vardır. Bilindiği gibi metformin, kalsiyumun membran aktivitesini etkilemekte ve bu nedenle de B₁₂ eksikliği görülebilmektedir. Çalışmalar B₁₂ eksikliğini düzeltmek için kalsiyum verilmesini de önermektedir (14,15).

Ortak görüş olarak da metformin, ileumda B₁₂ malabsorpsiyonuna neden olmaktadır. İleumdaki glukoz düzeyinin artmasıyla bakteri çoğalmasının da artması, barsak motilitesini değiştirmektedir. Bu durum da kalsiyum bağımlı emilim oranını azaltmaktadır. Diyabetlilerin yaklaşık %30'unda görülen bu eksiklik diyabetiklerde santral/periferel nöropatinin ilerlemesi açısından riski artırır. Özellikle uzun dönemde bu eksikliğin görülmesi nedeniyle yaşlılar daha çok risk altındadır. Bu nedenle yılda bir kez mutlaka B₁₂ vitamini düzeyi kontrol edilmelidir (16).

C vitamini eksikliğinde ilacı metabolize eden enzimlerin aktivitesi azalır. Özellikle yaşlılarda istenmeyen ilaç reaksiyonlarının sıklığı C vitamininin düşük olmasıyla ilişkili olabilir (3). Ayrıca yaşlılarda azalmış barsak hareketleri, serum proteinleri, gastrik pH'da değişiklikler, artmış toplam vücut yağı, azalmış böbrek

fonksiyonları nedeniyle de ilaçların farmakokinetiği değişmektedir (11).

Tip 2 DM hastalarının neredeyse yarısı kan şekeri düşürmek için alternatif tıp denemektedir (17). Günümüzde 400'den fazla bitki ve 120'den fazla doğal kaynaklı ürünün yanı sıra birçok vitamin ve mineral diyabet hastaları tarafından tedaviye destek amacıyla kullanılmaktadır (Tablo 2) (18).

Bitkisel desteklerle ilgili kesinleşmiş öneriler bulunmakla birlikte özellikle çemen tohumu yüksek müsilaj içerdiğinden ilaç emilimlerini etkileyebilir (19). Ayrıca, çözünen liflerden glukomannon, antidiyabetik ilaçların barsaktan emilimini azaltır, dolayısıyla da plazma ilaç düzeyi azalır. Örneğin; yaban mersini ekstresinin metformin plazma düzeyini %80 azalttığı gösterilmiştir (17).

Yine guar gum, metformin emilim hızını azaltarak ilacın plazma düzeyini azaltır ve hipoglisemik etki yetersiz kalabilir (20).

Ginkgo biloba ekstresi kullanımının pankreas beta-hücrelerinin etkinliğini artırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (20,21). 500 mg metforminle alınan ginkgo biloba ekstresi (120 mg) ilacın yarı ömrünü kısaltmıştır ancak klinik parametreleri anlamlı olarak etkilememiştir (0.117 ± 0.085-0.141 ± 0.100, p<

Tablo 2. Diyabette tedaviye destek amacıyla kullanılan doğal ürünlerin etki şekillerine göre sınıflandırılması

Etki şekli	Türkçe adı	İngilizce adı	Latince adı
Hipoglisemik etkililer	Banaba	Banaba	Lagerstroemia speciosa
	Kudret narı	Bitter melon	Momordica charantia
	Çemen	Fenugreek	Trigonella foenum
	Gurmar	Gymnea	Gymnea sylvestre
İnsüline hassasiyeti artıranlar	Amerikan ginsengi	American ginseng	Panax quinquefolius
	Banaba	Banaba	Lagerstroemia speciosa
	Çin tarçını	Cassia cinnamon	Cinnamomum cassia
	Krom	Chromium	
	Vanadyum	Vanadium	
CHO absorpsiyonunu engelleyenler	Karniyank tohumu	Blond psyllium	Plantago ovata
	Çemen	Fenugreek	Trigonella foenum
	Glukomannon	Glucosmannon	Amorphophallus konjac
Diğer	Alfa-lipoik asit	Alpha-lipoic acid	
	Selenyum	Selenium	

0.05) (20). Başka bir çalışmada ise, diyabet olmayan, prediyabetik ve diyabetik bireylere günde 120 mg ginkgo biloba ekstresi üç hafta verilerek kan şekeri ve insülin cevabına bakılmıştır. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (22). Bununla beraber, ginkgo bilobanın, C peptid cevabını ve hepatic klerensi artırarak hipoglisemik etkiyi artırdığı, alfa glukozidaz ve alfa amilaz enzim aktivitesini baskılayarak postprandiyal hiperglisemiyi önlediği de gösterilmiştir (23). Ancak başka bir çalışmada da OAD kullanan diyabetiklerde hepatic klerensin artmasıyla kan şekerinde yükselme olduğu da gösterilmiştir. Ginkgo biloba ile yapılan çalışmaların sonuçlarının çeşitliliği nedeniyle de ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (24).

Greylfurt suyunda bulunan furanokumarinler ilaç metabolizmasından sorumlu CYP3A4 enzimini ve P-glikoprotein taşıyıcı moleküllerinin işlevini baskılar. Böylece birçok lipofilik ilacın normal dozlarında alınsalar bile, emilip kana geçişini artırarak toksik etkilere yol açabilir. Örneğin; antidiyabetik ilaçlardan repaglinid greylfurt suyuyla etkileşime giren ilaçlardandır (25).

Alfa-glukozidaz inhibitörleri ise feçesteki kısa zincirli yağ asit atımını %22 artırır. Ancak bakteriyel florada önemli bir değişiklik görülmez (15). Dikkat edilmesi gereken nokta; diyetteki CHO miktarının %50'nin altında olması bu ilaçların etkisini azaltmaktadır (2).

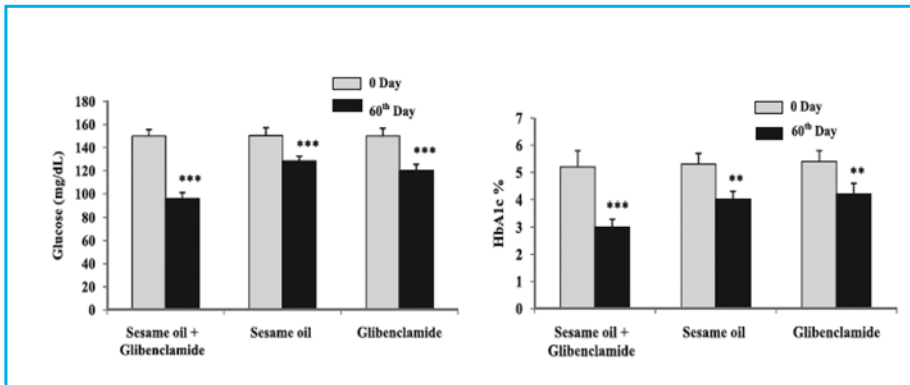
Karabuğday, flavanoidleri [quercetin (Que), isoquercetin (Iso), rutin (Rut)] ve kepekli yapısı sayesinde alfa-glukozidaz enzimini bir kompleks oluşturarak inhibe ettiğini gösteren bir çalışmada akarboz kullanan diyabetiklerde hipoglisemik etkiyi artıracığına da dikkat çekilmiştir (26).

Bir SÜ olan glibenklamid kullanan diyabetiklerde susam yağının etkisini araştıran bir çalışmada, sadece susam yağı (35 g), susam yağı (35 g) ile OAD ve sadece OAD kullanan bireylerin kan şekeri ve HbA1c değerleri ölçülmüştür. Çalışmada susam yağıyla birlikte OAD kullanan diyabetiklerde 60 günün sonunda plazma glukozu %36, HbA1c değeri ise %43 daha düşük ölçülmüştür (Şekil 2) (27). Susam yağının etkisi tam olarak açıklanamasa da antioksidan kapasitenin ve tekli doymamış yağ asitlerinin ilaç ile sinerjistik etki göstererek antihiperglisemik etki gösterdiği belirtilmiştir (27).

Alkol, diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların ve insülinin de etkinliğini değiştirir. Akut ve kronik alkol alımı ile ilaç metabolize eden enzimler zıt etkilenir. Kronik alkol alımı enzim indüksiyonuna, akut alkol alımı ise enzim inhibisyonuna neden olur. Dolayısıyla akut alkol alımında CHO metabolizması değişir, glukoneogenez baskılanarak hipoglisemik etki artar. Kronik kullanımda ise OAD'lerin detoksifikasyonu hızlanacağından hiperglisemi gelişir (28). Özellikle klorpropamid kullanan diyabetiklerde disülfiram benzeri etki (deride kızarıklık, çarpıntı ve bulantı) görülebilir. Metformin kullanımında da böbrek yetmezliği olan diyabetiklerde laktik asidoz görülebildiği bildirilmiştir (9-16).

ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR İLE DİĞER İLAÇLARIN ETKİLEŞİMİ

Tip 2 DM tedavisi çoğunlukla kombine ilaç kullanımını kapsar. Yandaş hastalıkların da, özellikle hiperlipidemi, hipertansiyon gibi, bu hasta grubunda sıklıkla görülmesiyle birlikte kullanılan ilaç sayısı da artmaktadır. Bu nedenle ilaç-ilaç etkileşimleri gözden kaçmamalıdır (29,30).



Şekil 2. Oral antidiyabetik kullanan hastalarda susam yağının plazma glukoz ve HbA1c düzeyine etkisi (27).

İlaç-ilaç etkileşimleri glisemik kontrolü bozabilir. Organik katyon ve anyon taşıma sistemi olarak da adlandırılan SP450'nin, ilaçların metabolize edilmesinden sorumlu enzimin aktivitesinde oluşan değişiklikler görülen yan etkilerin sorumlusudur (31). Hepatik metabolizma sırasında anyonik ve katyonik ilaçlar plazma proteinlerine bağlanmak için yarışa girerek portal dolaşıma geçer veya taşıyıcı proteinleri inhibe eder. Proteinlere yeterince bağlanamayan ilaçların etkinliği de değişir (32). Tip 2 DM tedavisinde önemli yeri olan metformin karaciğerde metabolize olmadığı ve plazma proteinlerine bağlanmadığı için ilaç etkileşimlerinden etkilenmez (2).

Bunun yanında, SÜ kullanan tip 2 diyabetlilerde CYP2C9 enziminin bazı ilaçlar tarafından inhibe edilmesiyle ilaç-ilaç etkileşimi görülme oranı %20 olarak bildirilmiştir. Bu etkileşimlerin de %75'ten fazlasının trimetoprim, metronidazol (antibiyotik) ve flukonazol (mantar ilacı) ile olduğu bilinmektedir (33).

Klofibrat, fenilbutazon, salisilat, sülfonamid ve komadin SÜ'lerin bağlı oldukları plazma proteinlerinden ayrılmasına neden olur. Allopürinol, probenesid, fenilbutazon, salisilat, sülfonamid, sülfonilüre ve metabolitlerinin böbrekten atılmalarını azaltarak, dikumarol, kloramfenikol, MAO inhibitörleri ve fenilbutazon sülfonilürelerin karaciğerde metabolize olmalarını azaltarak hipoglisemik etkinin artmasına neden olur (2).

Glinidler SP450 izoenzimleri CYP3A4 ve CYP2C8/9 ile metabolize edilir ve farmakokinetik etkileşimlere maruz kalır. Yemeklerden önce alınan glinidler, barsakta özel bir bağlanma ve taşıma sistemiyle etki gösterir. Özellikle antihiperlipidemik ilaçlar barsakta bu enzim aktivitesinde değişikliklere neden olarak glinidlerin plazma düzeyini azaltabilir ve bozulmuş glukoz seviyesine neden olabileceği gibi plazma glinid seviyesini artırarak hipoglisemiye de neden olabilir (34,35).

Örneğin; gemfibrozil, glinidlerin plazma konsantrasyonu zaman eğrisi alanını artırarak hipoglisemik etki gösterir. Glinidler ve antihiperlipidemik ilaçlar (gemfibrozil, pravastatin) %98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Birlikte kullanımlarında gemfibrozil plazma proteinlerine bağlanmak için glinidlerin proteinlerden ayrılmasına neden olur ve ilacın yarılanma ömrü kısılır (Şekil 3) (34,35).

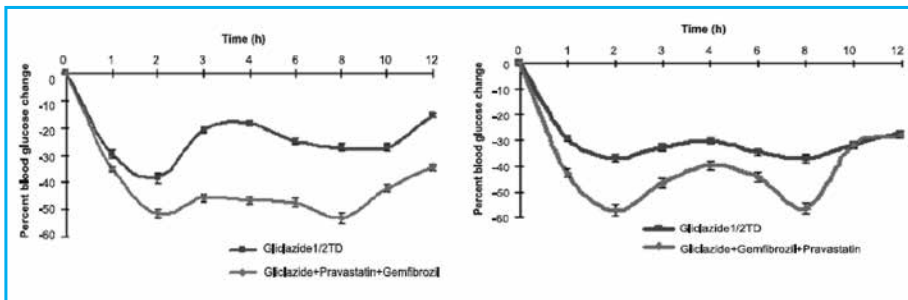
Repaglinid, siklosporin ile birlikte kullanıldığında, CYP3A4 izoenzimleri inhibe edilir ve hepatik uptake azalır. Plazma repaglinid düzeyinin artmasıyla yine hipoglisemik etki artar (36).

Böbrek fonksiyonunu etkileyen durumlar bu ilacın atılımını etkiler. Simetidin (peptik ülser tedavisi) renal klirensi artırır. Yarılanma ömrü kısalan ilacın etkinliği de artar, ancak hipoglisemi atağı görülmesine neden olur (15). Yine repaglinidlerin trimetoprim-sülfametoksazol ile birlikte kullanımında özellikle böbrek yetmezliği olan diyabetlilerde CYP2C8 enziminin inhibisyonuna ve hipoglisemik ataklar görülmesine neden olabilmektedir (37).

Telitromisin (antibiyotik) ve *Helicobacter pylori* tedavisinde kullanılan klaritromisin, repaglinid ile birlikte kullanıldığında CYP3A4 izoenziminin biyotransformasyonu inhibisyona uğrar ve plazma repaglinid düzeyindeki artış nedeniyle hipoglisemik etki de artar (38, 39).

Antibakteriyel tedavi için kullanılan rifampisin CYP3A4 enzimini indükleyerek plazma repaglinid düzeyinin azalmasına neden olur. Azalan ilaç konsantrasyonu sonucu hiperglisemi görülme riski de artar (37).

Yeni kuşak ilaçlardan DPP-4 inhibitörlerinin bildirilmiş ilaç etkileşimi oldukça azdır. Randomize kontrollü bir çalışmada, sağlıklı ve diyabetli bireylerde, DPP-4 inhibitörlerinden vildagliptin farmakokinetiğinin besinlerden etkilenmediği gösterilmiştir (41,42).



Şekil 3. Diyabetik olmayan ve diyabetik ratlarda oral antidiyabetik ve antihiperlipidemik ilaçların birlikte kullanılmasının kan glukozu üzerine etkisi.

Sadece saksagliptin CYP3A4/5 enzimi ile metabolize edildiğinden bu enzimi inhibe eden ditizem ve rifampisin ile etkileşim gösterebilmektedir. Genel olarak ise DPP-4'ler sülfonilüreler ile birlikte kullanılmaktadır ve bu ilaçlar arasında farmakodinamik bir etkileşimle hipoglisemi atakları görülebilmektedir (42).

SONUÇ

Beslenme tüm sağlıklı bireyler için olduğu kadar diyabetli bireyler için de genel sağlık durumunun iyileştirilmesi veya sürdürülmesi için önemlidir. Bununla beraber yanlış beslenme de hastalıkların seyrini değiştirebilmekte ve yan etkiler görülmesine neden olabilmektedir. Özellikle tedavi için kullanılan ilaçların besinlerle ve diğer ilaçlarla olan etkileşimleri tedavide başarısızlıklara neden olabilmektedir. Bu konuyla ilgili çalışmaların artırılmasıyla yapılacak önerilerin de topluma ulaştırılması tedavinin bütünlüğünü sağlayarak tedavinin etkinliğini artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. http://www.teb.org.tr/images/upld2/ecza_akademi/makale/20110325013320diabet_mellitus_tedavisi.pdf. Erişim tarihi: 15.11.2012
2. Bayraktar M. Oral hipoglisemikler. *Türkiye Tıp Dergisi* 2001; 8: 35-44.
3. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 2002: 2610-2
4. Natrass M, Lauritzen. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycaemia in the treatment of Type 2 diabetes? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(Suppl 3): 21-31.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. 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.
6. *Klinik Psikiyatri* 2001; Ek 1: 5-16.
7. Boullata JI, Armenti VT. *Handbook of Drug Nutrient Interactions*. Humana Press, 2010.
8. http://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2012/02/1282011131014-diyabetik_hastalarda_antibiyotik_kullanimi_yrd_doc_dr_selda_sayin_kutlu.pdf Erişim tarihi:09.12.2012
9. Zaneta MP. *Food Medication Interactions*. 8th ed. 1993: 7-11.
10. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. *Oman Med J* 2011; 26: 77-83.
11. Genser D. Food and drug interaction: consequences for the nutrition/health status. *Ann Nutr Metab* 2008; 52 (Suppl 1): 29-32.
12. He YL, Flannery B, Campestrini J, Leon S, Zinny MA, Ligueros-Saylan M, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of a vildagliptin/metformin (50/1000 mg) fixed-dose combination tablet in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1703-9.
13. Bakare-Odunola MT, Mustapha A, Abdu Aguye I. Effect of Nigerian meals on the pharmacokinetics of chlorpropamide in type II diabetic patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 33: 31-5.
14. Liu KW, Dai LK, Jean W. Metformin-related vitamin B12 deficiency. *Metformin-related vitamin B12 deficiency*. *Age Ageing* 2006; 35: 200-1.
15. 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.
16. Bell DS. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J* 2010; 103: 265-7.
17. Iwao K, Kawai RT, Oda M, Kobayashi M, Saitoh H. Physicochemical interactions of metformin hydrochloride and glibenclamide with several health foods. *Yakugaku Zasshi* 2008; 128: 1341-5.
18. Yuan CS, Bieber EJ. *Textbook of complementary and alternative medicine*. Publishing Group, New York, USA, 2013.
19. Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi; say 23-24. Mayıs 2010
20. Gin H, Orgerie MB, Aubertin J. The influence of Guar gum on absorption of metformin from the gut in healthy volunteers. *Horm Metab Res* 1989; 21: 81-3.
21. Kudolo GB, Wang W, Elrod R, Barrientos J, Haase A, Blodgett J. Short-term ingestion of Ginkgo biloba extract does not alter whole body insulin sensitivity in non-diabetic, pre-diabetic or type 2 diabetic subjects--a randomized double-blind placebo-controlled crossover study. *Clin Nutr* 2006; 25: 123-34. Epub 2005 Nov 15.
22. Kudolo GB, Wang W, Javors M, Blodgett J. The effect of the ingestion of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the pharmacokinetics of metformin in non-diabetic and type 2 diabetic subjects--a double blind placebo-controlled, crossover study. *Clin Nutr* 2006; 25: 606-16. Epub 2006 May 15.
23. Tanaka S, Han LK, Zheng YN, Okuda H. Effects of the flavonoid fraction from Ginkgo biloba extract on the postprandial blood glucose elevation in rats. [Article in Japanese]. *Yakugaku Zasshi* 2004; 124: 605-11.
24. Kudolo GB. The effect of 3-month ingestion of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on pancreatic beta-cell function in response to glucose loading in individuals with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 600-11.
25. *Herbal Products, Toxicology and Clinical Pharmacology*. Humana Press, 2007.
26. Li YQ, Zhou FC, Gao F, Bian JS, Shan F. Comparative evaluation of quercetin, isoquercetin and rutin as inhi-

- bitors of alpha-glucosidase. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 11463-8
27. Sankar D, Ali A, Sambandam G, Rao R. Sesame oil exhibits synergistic effect with anti-diabetic medication in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Nutr* 2011; 30: 351-8.
 28. <http://www.e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/mised/mayis03/14.pdf>. Erişim tarihi: 23.11.2012
 29. Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents: an update. *Drug Saf* 2005; 28: 601-31.
 30. Drzewoski J, Kopff B. Clinically important effects of oral antidiabetic drug interactions. [Article in Polish] *Pol Merkur Lekarski* 2000; 9: 605-7.
 31. Holstein A, Beil W. Oral antidiabetic drug metabolism: pharmacogenomics and drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5: 225-41.
 32. Philip E. Cryer. The barrier of hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3169-76.
 33. Tirkkonen T, Heikkilä P, Huupponen R, Laine K. Potential CYP2C9-mediated drug-drug interactions in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients treated with the sulphonylureas glibenclamide, glimepiride or glipizide. *J Intern Med* 2010; 268: 359-66.
 34. Sultanpur C, Satyanarayana S, Reddy N, Kumar K, Kumar S. Drug-drug interaction between pravastatin and gemfibrozil (antihyperlipidemic) with gliclazide (antidiabetic) in rats. *J Young Pharm* 2010; 2: 152-5.
 35. Scheen AJ. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. *Clin Pharmacokinetics* 2007; 46: 93-108.
 36. Backman JT, Kajosaari LI, Niemi M, Neuvonen PJ. Cyclosporine A increases plasma concentrations and effects of repaglinide. *Am J Transplant* 2006; 6: 2221-2. Epub 2006 Jul 25.
 37. Roustit M, Blondel E, Villier C, Fonrose X, Mallaret MP. Symptomatic hypoglycemia associated with trimethoprim/sulfamethoxazole and repaglinide in a diabetic patient. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 764-7.
 38. Kajosaari LI, Niemi M, Backman JT, Neuvonen PJ. Telithromycin, but not montelukast, increases the plasma concentrations and effects of the cytochrome P450 3A4 and 2C8 substrate repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 231-42.
 39. Khamaisi M, Leitersdorf E. Severe hypoglycemia from clarithromycin-repaglinide drug interaction. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 682-4.
 40. http://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2012/02/1282011131014-diyabetik_hastalarda_antibiyotik_kullanimi_yrd-_doc-_dr-_selda_sayin_kutlu.pdf. Erişim tarihi: 02.12.2012
 41. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinetics* 2010; 49: 573-88.
 42. Sunkara G, Sabo R, Wang Y, He YL, Campestrini J, Rosenberg M, Howard D, Dole WP. Dose proportionality and the effect of food on vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1152-8. Epub 2007 Jul 26.