

Tip 2 DM'de oral antidiyabetik tedavi

Prof. Dr. Ahmet Kaya

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Tip 2 diabet (T2DM)'de temel bozukluk karaciğer ve periferde insülin direnci ve pankreastan insülin salınım yetersizliğidir. İnsülin direnci olan hastaların büyük bir kısmı obezdir, hiperglisemi ile birlikte çoğu kez hipertansiyon, dislipidemi, tıkalı damar hastalıkları da vardır. Tedavi de bu temel bozukluğa bağlı olmalıdır. DCCT (Diabetes Control and Complications Study) A1C'de %0.5 azalmanın retinopati riskini %30 azalttığını, UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) ise A1C'de %1 düşmenin diyabete bağlı ölümlerin %21, mikrovasküler hastalıkların %37 oranında azaltabileceğini bildirmiştir. Oral antidiyabetikler (OAD); iyi ve sürekli glisemik kontrol sağlamalı, iyi güvenirlilik profiline sahip olmalı, insülin direncini azaltmalı, insülin duyarlılığını artırmalı, mikro ve makrovasküler komplikasyonların oluşumunu engellemeli ya da azaltmalı, β hücre kütlesini korumalı, hastalığın ilerlemesini geciktirmeli ya da geri döndürmelidir. Beklenen hedefler açlık kan şekeri (AKŞ) <90-130 mg/dl, postprandiyal <180 mg/dl, A1C<%7, ideal vücut ağırlığında olmalı, kan basıncı <130/80 mmHg, LDL-kolesterol <100 mg/dl, HDL-kolesterol >40 mg/dl, trigliserid <150 mg/dl olmalıdır. Öncelikle tüm hastalara yaşam biçimi değişikliklerinin neler olduğunun eğitimi verilmeli ve bu yeni yaşam tarzının ömür boyu sürmesi gerektiği vurgulanmalıdır. Diyabetik bir hasta dengeli beslenme ve yeterli fizik aktiviteye karşın yeterli iyileşmeyi sağlayamıyor ise bu tedavi ile birlikte ilaç tedavisine geçmelidir. T2DM'de çoğu kez OAD ile monoterapi başlanır. T2DM'de OAD'ler etki mekanizmalarına göre pankreastan insülin salgısını artıranlar (insülin sekretogogları), karaciğer ve periferde insülin duyarlılığını iyileştirenler ve barsaktan glukoz emilimini azaltanlar olarak sınıflandırılabilir. (tablo-1)

Tablo 1. Oral antidiyabetikler

Pankreastan İnsülin Salınımını Artıranlar (İnsülin Sekretogogları)	1-Sülfonilüreler 2-Glinidler
İnsülin Duyarlılığını artıranlar	1-Metformin 2-Glitazonlar
Glukoz Emilimini Azaltanlar	1-Akarboz 2 -Miglitol

İnsülin sekretogogları

Sülfonilüreler

Sülfonilüre(SÜ)'ler yapıcı antibakteriyel sülfonamidlere benzer. Ama antibakteriyel etkisi yoktur. 1950'li yılların başlarında klorpropamid, tolbutamid, karbutamid ve asetohekamid gibi 1. jenerasyon, daha sonraları ise 2. jenerasyon SÜ'ler sentez edildi. 1. kuşak polar, 2. kuşak ise apolardır. SÜ'ler etki mekanizmaları yönünden farklı değildir. Ancak 2. kuşak gastrointestinal sistemden daha iyi emilir, daha küçük dozlarda, kısa sürede etkilidir, yan etkileri daha az olup, daha potenttir.

Etki Mekanizmaları: Sülfonilüreler β hücre membranı üzerinde SÜ reseptörlerine (SUR) bağlanarak ATP'e duyarlı potasyum kanallarını kapatır ve membran depolarize olur. Bunun sonucu voltaja bağlı kalsiyum kanalları açılarak ekstraselüler kalsiyumun hücre içine girmesi artar, β hücresi içerisinde sentezlenmiş insülin granüllerinden insülin salınımını sağlar. ATP duyarlı potasyum kanal spesifik reseptörü, SUR ve internal potasyum kanal rektifiye (doğrultucu) protein (Kir6. 2)'den oluşmuştur. SÜ reseptör ailesinden SUR1/Kir6. 2 pankreas β hücresi ve beyinde bulunur. Diazoksit aktive eder. SUR2A/Kir6. 2 kalp ve iskelet kasında olup diazoksit duyarlı, potasyum kanal açıcılara duyarlı, gliburide ise 100 kat daha az duyarlıdır. SUR2B/Kir6. 2 damar düz kasta bulunmaktadır. SÜ'lerin reseptör affiniteleri farklıdır. Özetle SÜ'ler temel olarak sentezlenmiş insülin salınımını uyarır, faz 1 insülin salınımını düzeltirler, sentez üzerine katkıları yoktur. SÜ'lerin ekstrapankreatik etkilerinin de olduğu bilinmektedir. Ekstrapankreatik etki ile karaciğer, kas ve yağ dokuda insülin etkisini potansiyalize eder, hepatik glukoz yapımı azalır, glukoz verimi baskılanır. Perfüze rat karaciğerinde glukoneogenesis ve glukogenoliz inhibe olur. Glipizidin hepatositlerde insülin reseptörlerini artırdığı gösterilmiştir.

Sülfonilürelerin Farmakokinetiği: SÜ'ler zayıf asidik maddelerdir. 1. kuşak %60-100, 2. kuşak tama yakın emilir. Klorpropamid dışında karaciğerde metabolize edilir. Asetohekamid karaciğerde hidroksiheksimide dönerek etki eder

Tablo 2. Sülfonilürelerin farmakokinetiği

Jenerik Adı	Etki süresi(h)	Yarı ömrü(h)	Günlük doz (mg)	Doz aralığı	Metabolitleri	Atılım yolu
Acetohexamide	12-18	0. 8-2. 4*	250-1500	2	Aktif	Böbrek
Chlorpropamide	24-72	24-48	100-500	1	Aktif	Böbrek
Tolbutamide	6-10	3-28	500-3000	2-3	İnaktif	Böbrek
Tolazamide	16-24	4-7	100-1000	1-2	Aktif	Böbrek
Gliclazide	10-15	6-15	40-320	1-2	İnaktif	Böbrek %70, safra %30
Glipizide	12-14	1-5	2. 5-20	1-2	İnaktif	Böbrek %80, safra %20
Glibenclamide	20-24	2-4	2. 5-20	1-2	Zayıf aktif	Böbrek
Glubornuride	8-12	8	12. 5-100	1-2	İnaktif	Böbrek %10, safra %90
Glyburide	24	10	1. 25-20	1-2	Zayıf aktif	Böbrek %50, safra %50
Glimepiride	24	10	1-8	1	İnaktif	Böbrek

* ak*Aktif metabolit hidroksiheksamid yarı ömrü4-6 saat

ve 2. 5 kat daha aktiftir. SÜ'lerin %90'dan fazlası proteinlere bağlanır. İdrar ve safra ile atılır. 1. kuşak SUR reseptörlerine daha az bağlanır. Daha yüksek doz gerekebilir. Postprandiyal hiperglisemiye daha iyi azalttıkları için yemeklerden 20-30 dakika önce verilmelidir. Sülfonilürelerin etki süreleri ve diğer özellikleri tablo-2'de verilmiştir.

SÜ'lere başlangıçta yanıt alınamaz ise primer, yıllar sonra alınamaz ise sekonder yetersizlikten söz edilir. T2DM'li hastaların %5-10'unda primer yetmezlik görülür. Bunların bir kısmı tip 1 diyabetik (T1DM) hastalardır. Sekonder yetmezlik her yıl için %5-10 arasında olup, 10 yıl içerisinde %50-75'e ulaşabilir. Sekonder yetersizlik aşırı kilo alımı, hasta uyumsuzluğu, yetersiz fiziksel aktivite, stres ve enfeksiyonlar gibi hasta ile ilgili; pankreas β hücre fonksiyonunda azalma ve insülin direncinde azalma gibi hastalıkla ilgili; ya da uygun olmayan ilaç dozları, SÜ duyarlılığının kaybı, diyabetojenik ilaç kullanımı ve hiperglisemiye bağlı emilim azalması gibi tedavi ile ilgili olabilir. Bu durumda metformin ve/veya α -glukozidaz inhibitörleri ve insülin tedaviye eklenebilir. SÜ'ler T1DM, sekonder diyabet, gebelik, diyabetik komalar ve cerrahi girişimler gibi diyabetik aciller, ağır enfeksiyonlar, karaciğer, böbrek yetmezliği ve SÜ aslerjisinde kullanılamaz.

Sülfonilürelerin Yan Etkileri: Genelde %2-5 oranında karımıza çıkar ve çoğu kez hafiftir. Hipoglisemi öldürücü olan yan etkidir. Yaşlılarda uzayıcı ya da kalıcı nörolojik hasarlara yol açar. Özellikle uzun etkili SÜ'lerde karımıza çıkar. Ağır hipoglisemi SÜ'ler ile yılda 0. 2-0. 4/1000'dir. Böbrek yetersizliği, >70 yaş, alkolizm, kötü beslenme, , hipoglisemi yapan ilaçlar, hipoglisemi için risktir. Hipersensitivite reaksiyonu, deri döküntüleri, Steven-Johnson sendromu, anemi, trombositopeni, agranulositoz, bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık, klorpropamid alanlarda alkol alımından sonra flushing oluşabilir. Klorpropamid antidiüretik etki gösterek hiponatremiye neden olabilir. Tolbutamid ve glipizidde de bu etki olabilir. Asetozolamid, tolazamid ve gliburidin ise diüretik etkileri vardır. Hipoglisemi ataklarından sakınmak için, küçük dozla SÜ başlanmalı, doz 7-10 günde artırılmalı, kısa etkili SÜ'ler seçilmeli, öğün atlamamalı ve ilaç etkileşimi göz önünde bulundurulmalıdır. Birçok ilaç SÜ ile etkileşime girer. (tablo-3)

Tablo 3. Sülfonilüre-ilac etkileşimi

Hiperglisemiye yol açanlar	Hipoglisemiye yol açanlar
1- İnsülin etkisini antagonize edenler:	1- Sülfonilüre albümin bağlantı yerine bağlananlar:
- Diüretikler, β -blokerler, nikotik asit, steroidler	- Aspirin, fibratlar, trimetoprim
2- İnsülin salınımını baskılayanlar:	2- Renal atılımı baskılayanlar:
- Diüretikler, β -blokerler, hipopotasemi, fenitoin	- Probenesid, allopürinol
3- Sülfonilüre metabolizmasını artıranlar:	3- İnsülin sekretogogları:
- Barbütiratlar, rifampin	- Düşük doz aspirin, prostaglandin benzeri ajanlar
	4- Glukoneogenezi baskılayanlar:
	- Alkol
	5- Endogen kontregulör hormon baskılayıcılar:
	- β -blokerler
	6- Kompetitiv baskılayıcılar:
	- H_2 blokerler, alkol

Nonsülfonilüre insülin sekretogogları

Meglitinide analogları

Nonsülfonilüre insülin sekretogoglarıdır. Glinidler glukoz bağımlı insülin sekresyonunu uyarırlar. Ortamda glukoz yoksa etki etmezler. Pankreas B hücrelerinde ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını kapatarak insülinotropik etki gösterirler, erken faz insülin yanıtı düzelir. Barsaktan hızla emilir. Hızlı ve kısa süreli etki ederler. Halen repaglinid ve nateglinid klinikte kullanılmaktadır.

Repaglinide: Benzoik asit türevidir. Yarılanma ömrü 1 saatten azdır. Hızlı bir şekilde postprandiyal insülin yanıtına yol açar. Yarı ömrü kısadır. Yemekten 4 saat sonra dolaşımda bulunmaz ve öğün atlanırsa hipoglisemi gelişir. Kan şekerini SÜ'ler kadar düşürür. 0. 5, 1 ve 2 mg tabletleri vardır. Yemeklerden 15 dakika önce 0. 5 mg'la başlanır. Maksimum doz 16 mg/gündür. Metforminle kombine edilebilir. Karaciğerde inaktive olur, safra ile atılır. Hipoglisemi az da olsa yarar.

Nateglinide: d-Fenilalanin türevidir. 120 mg tabletleri vardır. Hızla emilir, 15-30 dakikada etkisi başlar. 1 saat içerisinde plazmada pik yapar. Etki mekanizması repaglinid gibidir. Yarılanma ömrü 1. 5 saat kadardır. Karaciğerde metabolize olur. Hipoglisemi ve kilo artışına yol açabilir. Yapılan bir çalışmada A1C'yi günde 3 kez öğün öncesi vermekle ortalama %0. 83, metforminle birlikte kullanılıncaya %1. 59 düşürmüştür. Metforminle birlikte kullanılması önerilmektedir.

İnsülin duyarlılığını artıranlar

Biguanidler

Guanidin içeren galega offisinalis ekstreleri ortaçağdan itibaren tıpta kullanılmaktadır. Sentetik formları ise 1950'lerin sonlarına doğru kullanılmaya başlanmış, buformin ve fenformin toksik oldukları için kullanımdan kaldırılmıştır.

Farmakokinetiği: Metformin bir biguanid derivativesi olup, N', N'-dimetilbiguaniddir. Metforminin ortalama %60'ı barsaktan emilir, plazma yarılanma süresi 1. 5-4 saat olup oral alımdan 1-3 saat sonra plazmada pik yapar. Metabolize olmaz, proteine bağlanmaz. 24-36 saat sonra idrarla atılır. Yarılanma süresi doğrudan kreatinin klirensi ile ilgilidir. Böbrek yetersizliğinde uzar.

Etki Mekanizması: Metformin hipoglisemik değil, antihiperglisemik bir ajandır. Nondiyabetiklerde kan şekeri düşmez. Plazma glukozu ortalama %25 oranında azaltır. İnsülin salınımını uyarmaz. Temel etki artmış bazal hepatik glukoz yapımını baskılar, postprandiyal plazma glukoz konsantrasyonu azalır; periferik glukoz uptake'ini artırır, . Barsaktan glukoz emilimini azalttığı belirtilmişse de bu mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı çalışmalarda insülin reseptör sayısının arttığı ve insülin duyarlılığının iyileştirdiği bildirilmiştir. Plazma LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerini %10-20 oranında azaltır. İştahı azaltır Yaklaşık 1 yıllık tedavi ile 1. 5 kg kaybı olur. SÜ'lerle birlikte kullanılırsa kilo değişmez. O nedenle obez diyabetik hastalarda ilk seçenektir. Tabletleri 500 ve 850 mg'dır. Gastrointestinal yakınmaları en aza indirmek için genellikle akşam yemeğinden sonra 500 ya da 850 mg'lık dozla başlanması ve dozun yavaş artırılması önerilir, yaygın kullanım sabah-akşam 850 mg'lık dozlar şeklindedir. Maksimum doz 2. 55 g/gündür. Hastaların %10-20'inde tedaviye başlangıçta yanıt alınamaz. Çok nadiren sekonder yetersizlik bildirilmiştir

Yan Etkisi: Yakınmaların tümü gastrointestinal sistemle ilgilidir. Ortalama hastaların %30'unda karşımıza çıkar. Metalik tad, anoreksia, bulantı, diare, karında rahatsızlık karşımıza çıkabilir. Çoğu kez hafiftir. Doz yavaş artırılırsa 1-2 hafta içerisinde kaybolur. Persistan diarede laktoz intoleransı akla gelmelidir. Rash ve ürtiker çok az da olsa bildirilmiştir. Yan etki nedeniyle nadiren ilaç kesimi gerekebilir. Laktik asidoz fenforminin ciddi yan etkisidir. Metforminde çok nadir gelişir. Fenformin yağda çözünür; mitokondri membranını hızla geçer, elektron transport zincirini inhibe ederek glukoz oksidasyon inhibisyonuna yol açar. Puvatat laktata dönüşür. Metformin ise lipide çözünmez. Elektron transport zincirini etkilemez. Teropatik dozlarda glukoz oksidasyonunu ve laktat turnoverini etkilemez. Laktik asidoz saptanırsa buna yol açan şok, hipotansiyon, septik şok, ciddi karaciğer hastalığı, hipoksemi araştırılmalıdır. Kronik böbrek yetmezliğinde metformin kanda teropatik dozun 10-20 kat üstüne çıkarak laktik asidoza yol açabilir. Metformin vitamin B₁₂ düzeylerini hafifce azaltır.

Kontrendikasyonları: Serum kreatinin düzeyleri >%1. 5 mg ise (kadınlarda %1. 4 mg) mutlak kontrendikedir. 60-65 yaştan sonra glomerüler filtrasyon hızı azalabilir. Dikkatli vermek gerekir Karaciğer, kardiyopulmoner hastalıklar, akut sistemik infeksiyonlar, kronik alkolizm ve travmada doku iskemisi ve laktik asidoz oluşma riski vardır. Metformin kullanan bir hastada;şok, hipotansiyon gibi herhangi bir nedenle doku hipoperfüzyonu gelişti ise ve radyokontraslı işlemlerden 48 saat önceden kesilmelidir.

Tiazolidinedionlar

Tiazolidinedionlar (TZD) nükleer reseptör PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated reseptor- γ) agonistidir. Özellikle adipoz dokuda eksprese olur. Adipokinlerin salınımını regüle eder. İnsülin duyarlılığını artıran adiponektin salınımını uyarır. İnsülin direncine neden olan resistin salınımını baskılar. Lipid metabolizmasında anahtar rol oynar. İndirek yolla serbest yağ asitlerini (SYA) azaltarak insülin direnci iyileşir;periferik dokularda kas ve yağ hücrelerinde insülin duyarlılığını ve glukoz utilizasyonunu artırır. Hepatik glukoz üretimini azaltır. TZD, GLUT- 1ve GLUT- 4 gibi glukoz transporterlerinin ekspresyonunu artırır. Barsaktan hızla emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 2-3 saatte ulaşır. Yarılanma ömrü 9 saattir. Albümine bağlı olarak taşınır. Safra ile atılır. Monoterapide açlık plazma glukoz düzeyleri azalır. Bazal hepatik glukoz verimi azalır. Periferde insülin duyarlılığı artar. Maksimal teropatik etki 6-12 haftada ortaya çıkar. Kasda glikojenezis ve glikoliz artar. Adipoz dokuda glukoz oksidaz ve lipogeneze uyarılır ve karaciğerde glukoneogeneze azalır. İnsülinin karaciğerde fosfoenolpiruvat karboksikinas ekspresyonunu baskılamaya yeteneği artar. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktiviteyi uyarır. TZD vasküler fonksiyonları iyileştirir, angiogeneze inhibe olur. Hipoglisemiye neden olmaz. Halen Rosiglitazon ve pioglitazon kullanılmaktadır. Her ikisi de monoterapide etkindir. SÜ, metformin ve insülinle kombine edilebilir. Rosiglitazon CYP2C8, pioglitazon ise CYP2C8 ve CYP3A4 izoenzimi ile metabolize edilir. TZD ile %3 olguda dilüsyonel anemi karşımıza çıkar. Özellikle insülin ve SÜ'lerle birlikte kullanılırsa kilo artışına yol açar. Ödem yapabilir. Rosiglitazon 4-8 mg/gün, pioglitazon 15-45 mg/gün kullanılır. Her iki ajan da hepatotoksik değildir. Ama ALT normalin 2. 5 kat üstü ise kullanılmamalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri 2 ayda bir periyodik olarak bakılmalıdır. Kongestif kalp yetmezliğinde kullanılmamalı.

Gastrointestinal sistemden insülin salınımını azaltanlar

Alfa-glikozidaz inhibitörleri

Antihiperglisemik bir ajandır. Postprandiya plazma glukozunu düşürürken açlık plazma glukozu da ılımlı bir şekilde azalır. Kompleks karbonhidratların parçalanmasını engeller. Glukozun barsaktan emilimi yavaşlar. enzimi disakkaridlerin parçalanmasından sorumludur, gluksamilaz, sukraz, maltaz, izomaltaz ve laktaz gibi birçok alfa glukozidaz enzimi vardır. α -glukozidaz enzim inhibitörü akarboz ve miglitoldür. Akarboz reversibl α -glukozidaz enzim inhibitörüdür. Akarboz gluksamilazı %90 oranında baskımlarken laktaz aktiviteyi %10 oranında baskılar. Bu nedenle laktoz intoleransında akarboz kullanımı sorun değildir. Akarboz sukroz, nişasta, maltaz ve kompleks karbonhidratların emilimini belirgin olarak azaltır. α -glukozidaz inhibitörleri malabsorbsiyona neden olmaz. α -Glikozidaz inhibitörleri postprandiya hiperglisemiyi %30-50 oranında azaltır. α -Glikozidaz inhibitörleri yalnızca karbonhidrat emilimini engellemez gastrointestinal hormonal aksı da etkiler. Gastrik inhibitör polipeptidin (GİP) postprandiya salınımını azaltır. Glukagon-like peptid (GLP-1)'in de postprandiya düzeylerini artırır. Sonuç olarak postprandiya glukoz ve insülin düzeyleri düşerken postprandiya trigliseridler de azalır. Kilo üzerine etkili değildir. Bakterilerle metabolize olur. Bazı sindirim enzimleri de akarbozu parçalar. Metabolitlerinin bir kısmı emilir ve idrarla atılır. Plazma yarı ömrü ortalama 2 saattir. Primer olarak kullanıldığında hipoglisemi gelişmez. Bu durum, kompleks karbonhidratlar ile değil, glukoz ya da laktozla tedavi edilmelidir Monoterapide hipoglisemi yaratmaz. Akarbozun 50 ve 100 mg'lık tabletleri vardır. Öğünlerle ilk lokma ile günde 3 kez alınmalıdır. Başlangıçta 25 mg gibi küçük dozlarla başlanmalıdır Transaminazlar, 60 kg altında ve maksimal dozun üzerinde kullanılırsa artar. Major yan etki gastrointestinal sistem üzerinedir. Karbonhidratlar ince barsakta emilemediğinden kalın barsakta bakterilerle fermente olur. Diare, flatulans ve şişkinliğe yol açar. Flatulans hastaların %20-30'unda görülür. %3'ünde diare vardır. Yan etki dozla ilgilidir ve ilaca devamlı azalır. Simetikon gibi antifatulanslar, antiasidler ve antidiareiklerin yan etkiyi azaltacağına ait bir çalışma yoktur. İltihabi barsak hastalıkları, parsiyel barsak obstrüksiyonu, kolon ülserasyonu gastroparezi, gebelik, laktasyon durumlarında, sirozda ve kreatinin klirensi >2 mg/dl kontrendikedir. Diğer α -glukozidaz inhibitörü miglitol halen klinik kullanım için incelenmektedir. Akarbozdan kısa etkilidir. İnce barsaktan tama yakın emilir. Monoterapide postprandiya hiperglisemiyi azaltır. Akarboz gibi gastrointestinal yan etki oluşabilir. Metabolize olmaz, böbrekle değişmeden atılır. Böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Tablo-4'te halen yaygın olarak kullanılan OAD'lerin farmakokinetik özellikleri verilmiştir.

Deneme aşamasında olan ilaçlar

Amilin agonist ve antagonistleri

Amilin (adacık amiloid polipeptid) pankreas β hücrelerinde yapılan 37 amino asit içeren polipeptiddir. İnsülinle birlikte sekrete edilir. Amilin otokrin ve parakrin etkiyle insülin salınımını baskılar. T2DM'de amiloid birikimi β -hücre disfonksiyonu ile paraleldir. Pramlintide (SymlinTM) amilin analogudur. Gastrik boşalmayı azaltarak T1DM'de yararlı olduğu gösterilmiştir. İnce barsakta emilimi yavaşlatarak ve

Tablo 4. Oral antidiyabetiklerin Özellikleri

İlaç sınıflaması	↓ Açlık kan şekeri		HbA _{1C} (%)	İnsülin	Lipidler	Vücut ağırlığı	Major yan etki
	(mg/dl)	(mmol/l)					
Sülfonilüreler	60-70	3. 3-3. 9	0. 8-2. 0	Yükselir	Etkisiz	Artar	Hipoglisemi
Meglitinitler	65-75	3. 6-4. 2	0. 5-2. 0	Yükselir	Etkisiz	Artar	Hipoglisemi
Biguanidler (Metformin)	50-70	2. 8-3. 9	1. 5-2. 0	Azalır	TG ↓ LDL ↓ HDL ↑	Azalır	Mide, bağırsak rahatsızlığı; LA*
Tiazolidinedionlar	60-80	3. 3-4. 3	1. 4 -2. 6	Azalır	TG ↓ LDL ↓ HDL ↑ TG ↑ LDL ↑ HDL ↑	Artar	Sıvı retansiyonu; Hb de azalma
Pioglitazon Rosiglitazon							
a-Glukosidaz inhibitörleri	25-30	1. 9-2. 2	0. 7-1. 0	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Mide, bağırsak rahatsızlığı

* Laktik asidoz; 3/100, 000/yıl

postprandiyal. glukagon salınımını baskılayarak etkilidir. Hayvanlarda besin alımını azaltır ve vücut ağırlığı üzerine etkilidir. Pramlintide asetat postprandiyal glukoz pikini önler. Kilo kaybına yol açar. İnsülin gereksinimini azaltır. T2DM'de 120 µg yemekten 15 dakika önce 2 kez subkutan verilmelidir. A1C %0. 3-0. 7 azalır. Hipoglisemi riski azdır. Bir amilin antagonisti olan amilin 8-37 fragmantın, insülin salınımını iyileştirdiği bildirilmiştir

İnsülin salınımı potansiyelize eden ilaçlar

İnsülin salınımı gastrointestinal birçok hormon tarafından uyarılır. Bunlar arasında en iyi bilineni gastrik inhibitör polipeptid (GIP) ve glukagon - like peptide-1 (GLP-1)'dir. GIP glukozla bağlı insülinotropik peptid olarak bilinir. GLP-1 yemekten sonra barsaktan salınır. β hücre membranı üzerinde spesifik reseptörleri vardır. Bu hormonlar gıdaya bağlı insülin salınımını potansiyelize ederler. β hücresinde G-protein ilişkili c-AMP yapımını artırır. GLP-1 normal ve T2DM'de potent insülin salgılatıcısıdır. , yemekten önce enjekte edilirse postprandiyal glukoz düzeyleri azalır. GLP-1 periferik dokularda insüline benzer etkisi vardır. İskelet kasında glikogenoliz artar. Yüksek dozda gastrik staza neden olur.

Exendin-4 Güneybatı Amerika ve Meksika da yaşayan Gila Monster cinsi kertenkelenin tükrüğünden elde edilen uzun etkili potent GLP-1 agonistidir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda AKŞ'i düşürdüğü, postprandiyal glukoz pikini önlediği ve gastrik boşalmayı geçiktirdiği, kalori alımını azalttığı gösterilmiş ve T2DM ve obezite tedavisinde yararlı olabileceği bildirilmiştir. Exenatide (sentetik exentin-4) faz 3 çalışmasında A1C'i %1. 1 oranında azaltmış, kiloda da 0. 5 kg kayba yol açmıştır. Geçici baş ağrısı, bulantı ve kusma bildirilmiştir.

Alfa-2 adrenoreseptör antagonisti imidazolle derivesi midaglizole ve MK-912 de potent insülin salgılatıcısıdır. İmidazol derivelere β hücresinde spesifik reseptörlere bağlanarak ATP-duyarlı potasyum kanallarının kapanmasını aktive eder. Teorik olarak β2 -adrenoreseptör intrasölüler fosfolipaz C ya da β hücresinde kalsiyum kanallarını etkileyerek insülin salınımını uyarırlar ama selektif değildir

İnsülinomimetik ajanlar

İnsülin etkisini taklit deoksifrenolisin, vitamin K₅, spermine, diamide ve peroksidad gibi pek çok ajan bildirilmiştir. Çoğu kullanım için uygun değildir. Oksadaik asid ve forbol esteri insülin etkisini taklit eder. Diklorasetat ve esterleri, piruvat dehidrogenazı uyararak glukoz oksidasyonunu artırır ve piruvat karboksilazı baskılayarak hepatik glukoz üretimini baskırlar. Ama metabolitleri potansiyel toksik maddelerdir.

İnsülinde bağımsız olarak çinko, mangan, magnezyum, selenyum, civa, kadmiyum ve vanadyum gibi birçok element bildirilmiştir. Bunlardan vanadyum tuzları hayvan deneylerinde glukoz düşürücü ajan olarak dikkati çekmiş ve T2DM'de klinik çalışmaları başlamıştır. İn vitro metavanadat, ortovanadat ve peroksovanadyum bileşikler kas, yağ ve karaciğerde insülin benzer etki gösterir, glukoz uptake ve glukoz oksidasyon artar. Glikogenez, lipogenez ve lipoliz baskılanır. İn vivo vanadyum tuzları insülin direncinde insülin duyarlılığını iyileştirir. Vanadyum peroksidad intrasölüler fosfotirozin fosfataz aktiviteyi inhibe ederek tirozin kinaz aktiviteyi artırır. Vanadyum tuzları iştahı baskılar. Glukoz emilimini azaltır. Ama toksiktir ve böbrekte birikir, . Na- K -ATPaz yüksek konsantrasyonlarda olumsuz etkilendiği gibi birçok enzimi de etkiler.

Kontrreguluar hormon inhibitörleri

Glukagon peptid analogu, glukagon reseptörüne bağlanarak glukagon salınımını bloke eder ama bu geçicidir. Somatostatin analogları da glukoz emilimini geciktirir, büyüme hormonunu baskılar. Oktreotid postpreandiyal hiperglisemiyi T1DM'de yemekten önce cilt altı yapıncı azaltır. Uzun süre kullanımda insülin gereksinimi azalır. Metabolik kontrol iyileşir. Büyüme hormonu ve IGF-1 baskılandığı için proliferatif retinopati ve nefropati de kullanılabilir ama klinik kullanımı sınırlıdır.

Lipid metabolizma düzenleyicileri

Lipid düşürücüler glukoz üzerine olumlu etki yapar. Antilipolitik ajanlardan nikotinik asit ve analogu asipimoks T2DM'de glukoz utilizasyonunu artırır. Özellikle nikotinik asitte rebound hiperglisemi gelişir. Asipimoks lipid düşürücü etkiden bağımsız olarak glukoz utilizasyonunu azaltır. Uzun etkili analogları da ratlarda denenmektedir. Bezafibrat ve gemfibrozil gibi fibrat asit

derivelere, bazı diyabetik hastalarda yapılan çalışmalarda, glukoz düzeyleri üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Trigliserid düşürücü benfluoreks T2DM'de hiperinsülinemi düzelttiği, kas ve karaciğerde insülin salınımını iyileştirdiği bildirilmiştir. Fenfluraminin insülin duyarlılığını artırıcı etkisi kilo kaybından önce başlar. Uzun zincirli dikarboksilik asit Medika 16 da obezlerde glukoz homeostazisini iyileştirir Karnitin palmitol transferaz 1(CPT-1) enzim inhibitörleri etomoksir ve metilpalmoksirat diyabetik hiperinsülinemik ve insülin yetersiz hayvanlarda insülin salınımı uyarılmadan, glukoneogenezi ve ketogenezi inhibe eder, kan glukozu düşer.

β-3 adrenoreseptör agonistleri

Obez hayvanlarda gıda alınımında azalma yapmadan enerji harcanmasını artırarak yağ kitlesini azaltır, kilo kaybına yol açar, insülin duyarlılığı iyileşir. Terleme ve çarpıntı yapar.

KAYNAKLAR

1. Edwards CM, Stanley SA, Davis R, et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose and decreases energy intake in healthy volunteers. Am J Physiol Endocrinol Metab 281(1):E155-61; 2001
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 27 (suppl. 1):S15- S35;2004
3. Groop LC, DeFronzo RA. Sulfonylureas. In:DeFronzo RA, ed. Current Management of Diabetes Mellitus St. Louis, Mosby, 1998, 98-101.
4. Consoli A. Metformin. In: De Fronzo RA, ed. Current Management of Diabetes Mellitus. St. Louis, Mosby, 1998, 102-105.
5. Groop LC. Drug treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. In:Pickup J, Gareth W, eds. Textbook of Diabetes. 1997, 38. 1-38. 18.
6. Bailey CJ, Williams G, Pickup JC. New drugs in the management of diabetes mellitus and its complications. In:Pickup J, Gareth W, eds. Textbook of Diabetes. London, Blackwell Science 1997, 84. 1-84. 30.