

Oral antidiyabetik yeni ajanlar

Prof. Dr. İlhan Satman

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyabet Bilim Dalı

Çağımızın hızlı yaşam koşulları tip 2 diyabetli nüfusun giderek artmasına neden olmaktadır. Hastalığın sebep olduğu komplikasyonların yaşam kalitesini ve yaşam süresini kısıtlaması ve tedavi maliyetinin yüksekliliği araştırmacıları yeni ve etkin ilaçların geliştirilmesine yönlendirmiştir.

Yeni tanı konmuş tip 2 diyabetlilerde %20–30 oranında diyabetik retinopati, %10–20 mikroalbuminüri (~%40'ında hiperfiltrasyon), %30–4'unda hipertansiyon, %50–80 oranında dislipidemi ve %80–100'e varan oranlarda vasküler disfonksiyon görülmesi, hastalığı tanımakta ve tedaviye başlamakta geç kaldığımızı göstermektedir. Bu nedenle 1997 yılında beri hastalığın tanı kriterleri değişmiş ve buna paralel olarak metabolik kontrol hedefleri her yıl gözden geçirilmeye başlanmıştır. Yeni metabolik kontrol hedefleri aşağıda özetlenmiştir:

Glisemik kontrol

HbA _{1C} (A1C)	<%7
Preprandiyal plazma glukoz	90-130 mg/dl
Postprandiyal plazma glukoz	140-160 mg/dl
• Kan basıncı	<130/80mmHg
• Lipidler	
LDL-kolesterol	<100 mg/dl
Trigliserid	<150 mg/dl
HDL-kolesterol	E >40, K >50 mg/dl

(ADA Consensus Statement, Diabetes Care 2003 ve IDF Treatment Guidelines 1998)

HbA_{1C} ya da yeni kabul edilen kısaltılmış hali ile A1C düzeyinin %7'nin altında tutulması, önemli ise de 'A1C = APG + PPG' formülünden de anlaşılacağı gibi, bu hedefe ulaşmada açlık (APG) ve tokluk (PPG) glisemi düzeylerinin dikkate alınması önerilmektedir. Günümüzün global yaklaşımına göre diyabet tedavisinde yalnızca hiperglisemi değil, diyabete çoğu kez eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi-dislipidemi, obezite, ve trombosit agregasyonu gibi kardiyovasküler riski arttıran sorunlar da hedeflenmelidir. Prediyabet döneminde yapılmış, DECODE çalışması gibi kesitsel meta-analiz çalışmalarında APG düzeyine kıyasla, başlangıçtaki PPG düzeyinin kardiyovasküler mortalite riskini daha iyi belirlediği gösterilmekle beraber, prospektif çalışmalarda bu durum henüz doğrulanmamıştır. Bununla birlikte PPG kontrolü rutin tedavi hedefleri arasına girmiştir.

Diyabet tedavisinin amaçları aşağıda görülmektedir:

- Hiperglisemik semptomları ortadan kaldırmak.
- Akut metabolik komplikasyon riskini azaltmak.
- Kronik mikrovasküler komplikasyonları önlemek veya geciktirmek.
- Diyabete eşlik eden sorunları tedavi etmek.
- Hastanın yaşam kalitesini düşürmemek.

Tip 2 diyabet tedavisinde yararlandığımız başlıca araçlar; eğitim, egzersiz, medikal nutrisyon tedavisi ve farmakolojik

tedavi (sırası ile oral monoterapi, kombinasyon tedavisi ve insulin tedavisi) ile tedaviye genel yaklaşım biçimi Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil-3'te özetlenmiştir.

Aşağıdaki sonuçlardan anlaşılacağı üzere, mevcut tüm olanaklardan yararlanılmaya çalışılmasına rağmen tip 2 diyabetli hastanın sorunlarının tümü mükemmel bir şekilde tedavi edilememektedir:

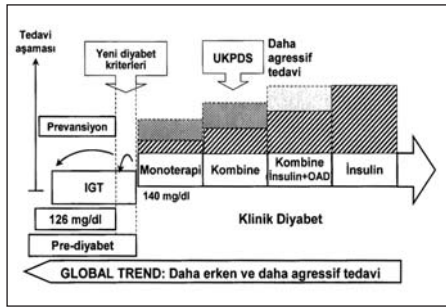
<u>Tip 2 diyabet tedavi yaklaşımı</u>	<u>Sonuç</u>
• Hiperglisemi kontrolü	Orta
• Diyet uyumu	Kötü
• Yaşam tarzı değişimi	Kötü
• İnsulin rezistansı	Kötü
• Trigliserid düzeyi	İyi
• Kolesterol düzeyi	Çok iyi
• Hipertansiyon kontrolü	Çok iyi
• Mikroalbuminüri	Orta

Özellikle hiperglisemi kontrolü göz önüne alındığında sonuç pek de iç açıcı değildir. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların etkinlik ve yan etkileri Şekil 4'te detaylı olarak ele alınmıştır. Sonuç olarak henüz mükemmel bir ilacın geliştirilmesinden epeyce uzakta olduğumuz görülmektedir. Bu yazıda tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmak üzere son yıllarda geliştirilen oral antidiyabetik (insulinotropik ve insulin sentezasyonunu arttıran) yeni ilaçlardan bahsedilecektir.

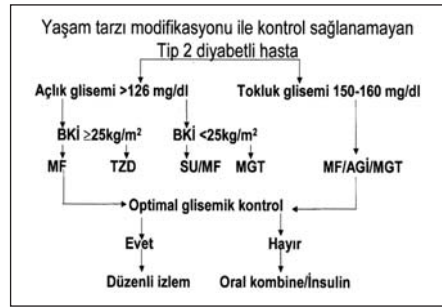
I. Yeni insulinotropik ajanlar

Sulfonilüreler (SU), pankreas Langerhans adacıklarındaki beta hücreleri üzerine insulinotropik etkileri nedeniyle uzun yıllardan beri tip 2 diyabet tedavisinin en önemli araçlarından biri olmuşlardır. İnsulinotropik ajanlar tip 2 diyabetteki en önemli defisitlerden biri olan insulin sekresyonundaki relatif yetersizliği hedef almaktadırlar. Bu ajanların terapötik etkinlikleri hem küçük çaplı hem de geniş, prospektif ve randomize edilmiş çalışmalarda ortaya konmuştur. UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) çalışması SU'in terapötik etkinliğinin insuline yakın olduğunu doğrulamıştır. A.B.D.'nde aile hekimleri tarafından yapılan bir çalışmada SU'in glukoz düşürücü etkileri insulin ile karşılaştırılmış ve her ikisinin de A1C düzeylerini güçlü bir şekilde azalttıkları bildirilmiştir (A1C azalma oranı: SU %1.1, insulin %0.8).

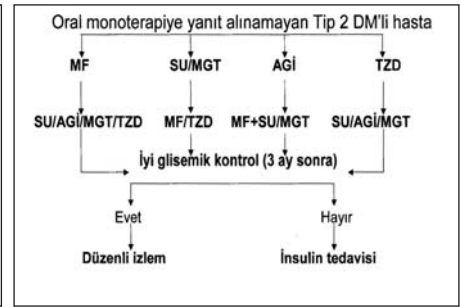
İnsulinotropik güçleri, etki süreleri, eliminasyon şekilleri, non-insulinotropik etkileri ve yan etkileri farklı olan birçok insulinotropik ajan geliştirilmiştir. Yakın zamanda geliştirilen ve glinidler ya da meglitinidler (MGT) adı verilen bu grup ilaçlar tıpkı SU gibi SU reseptörüne (bazı otlara göre reseptörün farklı bir bölgesine) bağlanarak etki göstermektedirler. MGT grubu ajanlardan halen klinik kullanıma sunulan iki ilaç; bir benzoik asit türevi olan 'repaglinid' ve bir triptofan (fenil alanin) türevi olan 'nateglinid'tir. Bu ilaçlar etkilerinin hemen başlaması ve kısa süreli olması nedeniyle erken faz in-



Şekil 1. Tip 2 Diyabette tedavi yaklaşımı



Şekil 2. Tip 2 Diyabette oral monoterapi



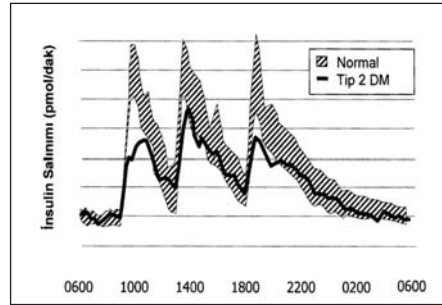
Şekil 3. Tip 2 Diyabette kombine tedavi

(SU: Sulfonilüre, MF: Metformin, TZD: Tiazolidinedion, MTG: Meglitinid, AGİ: glukozidaz inhibitörü)

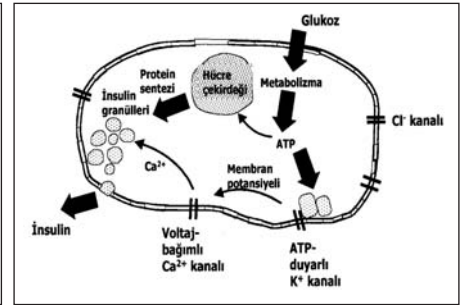
İLAÇ GRUBU	İnsülin Rezistansı	Hepatik Glukoz Üretimi	Hiper İnsülinemi	Hipo Glicemi	Lipid düzeyleri (Triglis.)	Kilo Artışı
İnsülin	↔	↓	↑↑	↑↑	↓	↑↑
SU	↔	↔	↑	↑	↓	↑↑
MF	↓	↓	↓	↔	↓	↔
AGİ	↓	↔	↓	↔	↓	↔
MGT	↔	↔	↑	↑	↓	↑
TZD	↓↓	↓	↓	↔	↓	↑

(SU: Sulfonilüre, MF: Metformin, TZD: Tiazolidinedion, MTG: Meglitinid, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü)

Şekil 4. Tip 2 Diyabette tedavisinde kullanılan ilaçların karşılaştırılması



Şekil 5. Tip 2 Diyabetli hastalarda ve sağlıklı kişilerde insülin salınımı (Polonsky et al. N Engl J Med 1996; 334)



Şekil 6. Pankreas Beta-hücresinde insülinotropik ajanların etki mekanizması (Fuhlendorff. Diabetes 1998; 47)

sulin salınımının azaldığı tip 2 diyabet vakalarında fizyolojik insülinemi taklid eden bir etki profiline sahiptirler (Şekil 5). Bu nedenle erken dönem tip 2 diyabette tercih edilmektedirler.

Etki mekanizması: SU ve MTG (repaglinid ve nateglinid) grubu ilaçlar beta hücresi üzerinde bulunan potasyum kanallarının (K_{ATP} -kanalları) bir subuniti olan SUR1'e bağlanırlar. SUR1 K_{ATP} -kanalının beta hücre membranının iç kısmında bulunan IR (inward rectifier) ile kanalı oluşturan Kir6.2 bölümlerini kapsar. Bu kanallar adenosin trifosfat (ATP) tarafından fizyolojik olarak regüle edilirler. ATP mitokondride oksidatif fosforilasyon ile oluşur. Normal şartlarda K_{ATP} -kanalları K^+ un beta hücresinden çıkışını sağlar, böylece membran hiperpolarize olur. ATP, K_{ATP} -kanallarını kapatır, kanalların kapanması membranı depolarize eder ve voltaj-bağımlı Ca^{2+} kanallarını aktive eder. Böylece hücre içine Ca^{2+} girer, insülin granüllerinin membrana fuzyonu kolaylaşır ve insülin serbestlenir (Şekil 6). SU ve MGT grubu ilaçlar SUR1-subunitine bağlanırlar. Böylece ATP'nin etkilerini artırır, ayrıca kanalların kapanmasını da sağlarlar. Bu sebeple hem bazal hem de besinlere bağlı insülin sekresyonunu artırır. Hangi insülin sekresyon komponentinin, ne kadar artacağı kullanılan preparata göre değişir.

Endikasyonlar: Diyabet tedavisinin en önemli amacı, glicemik düzeylerin normale olabildiğince yakın tutulmasıdır. Tip 2 diyabette bu amaca ulaşmak için öncelikle tıbbi beslenme tedavisi (TBT; diyet tedavisi) ve egzersiz önerilir. Non-diyabetik sağlıklı kişilere kıyasla, tip 2 diyabetin erken dönemlerinde bulunan kişilerde, insülin rezistansının kompansasyon etmek üzere, insülin sekresyonu artmıştır. Bununla birlikte, glukoz kronik biçimde yükselmeye başladığında bu kompansasyon mekanizmasının yetersiz kaldığı, insülin sekresyonunun relatif olarak azaldığı kabul edilmektedir.

İnsülinotropik ajanlar insülin noksanlığı gelişmiş, kilolu olmayan ($BKİ < 25 \text{ kg/m}^2$) tip 2 diyabetlilerde birinci basamak ilaçlar olarak kullanılmaktadırlar. Buna karşılık kilolu

veya obez kişilerde alfa-glukozidaz inhibitörleri (AGİ) ve metformin (MF) ilk basamak olarak seçilmeli, bunlar yetersiz kaldığında SU ya da MGT eklenmelidir. Obez tip 2 diyabetlilerde insülinotropik ajanlar ikinci basamak ilaçlar olarak tercih edilmektedir (Şekil 2-3).

Etkinlik: SU grubu ilaçlar kan glukoz düzeyini 30-60 mg/dl, A1C'yi %1-2.5 civarında düşürürler. Başlangıçtaki glukoz düzeyi ne kadar yüksek ise etkinlik de o denli yüksektir.

Karaciğerde metabolize edilip tamamen dışkı ile atılan glikidon hariç, klasik SU grubu ilaçların klinik böbrek yetersizliğinde (kreatinin klriensinin 60 ml/dakika'nın altına indiği vakalarda) kullanımları önerilmemektedir. MGT grubu ilaçlar ise hafif böbrek yetersizliği vakalarında dikkatle kullanılabilirler.

MGT grubu ilaçlar ancak öğünle birlikte alınmaları, etkilerinin kısa süreli olması nedeniyle hipoglisemi riski nispeten daha düşük ilaçlardır. Bu nedenle yaşlılarda tercih edilmelidirler.

Nateglinid A1C'yi %0.6-1.1 oranında düşürür, açlık glicemisine etkisi zayıftır. Öğün sonrası insülini hızlı arttırması nedeni ile ön planda postprandiyal dönemde gliceminin yükseldiği tip 2 diyabette kullanılmalıdır. Açlık glicemisinin de yükseldiği durumlarda MF veya tiazolidinedion (TZD) grubu insülin duyarlılığını arttırıcı diğer ilaçlar ile kombine edilmelidir.

Repaglinid ise orta derecede etkili bir sekretogogdur. A1C'yi %0.8-2 oranında düşürür.

Yan etkiler

Hipoglisemi: Klasik SU grubu ilaçların en önemli yan etkisi hipoglisemidir. MGT grubu ilaçlar ile ağır hipoglisemi ataklarının daha az olduğu bildirilmiştir. Yeni geliştirilen SU grubu ilaçlardan glimepirid için de benzer sonuçlar gözlenmiş de prospektif ve kontrollü çalışmalarda düşük hipoglisemik risk gösterilememiştir.

Kilo artışı: Birçok çalışmada bu grup ilaçların vücut ağır-

lığında 2-4 kg artışa yol açtıkları gösterilmiştir. Glimepirid ile glipizid XL ve gliklazid MR gibi uzun etkili SU formlarında ve MGT grubu ilaçlarda klasik SU ile bildirilen kadar kilo artışı olmadığı gösterilmiştir.

Kardiyak etkiler: 1976 yılında yayınlanan UGDP (University Group Diabetes Program) çalışmasında SU kullanan tip 2 diyabetlilerde miyokard infarktüsü prognozunun kötü ve ölüm riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın dizaynı ile ilgili ciddi kritikler bulunmasına rağmen, sonraları yapılan araştırmalarda SU grubu ilaçların miyokard hücreleri üzerinde bulunan SUR2a/b subunitine affinitesinin önemli olduğu anlaşılmış ve özellikle hipoksik durumlarda bu ilaçların kullanımının riskli olabileceği üzerinde durulmuştur. Yeni SU grubu ilaçlardan glimepirid ve MGT grubundan nateglinidin kardiyak miyositler üzerindeki SU reseptörünün SUR2a/b subunitine düşük affiniteli oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle kardiyak açıdan daha güvenli oldukları sanılmaktadır. Bazı otörler, miyokard infarktüsü veya kardiyak girişim gibi hipoksik olaylar sırasında klasik SU'lerin kesilmesini önermektedirler.

İnsulinotropik yeni ajanlar ile ilgili daha detaylı bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

1. Yeni sulfonilüreler

Gliklazid MR: Gliclazide MR: Diamicon MR adı altında 30 mg'lık tabletler halinde satılmaktadır. Hızlı bir şekilde enteral rezorpsiyona uğrar, biyoyarlığı %95'in üzerindedir. Serumda maksimum konsantrasyona 6 saatte ulaşır, yarılanma ömrü 12-20 saattir. %97 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Plasentadan geçebilir. Günlük doz 30-120 mg'dır. Etkisi 60-120 dakikada başlar. Maksimal etki 4-6 saatte görülür. Etkisi 24 saat devam eder. Günde tek doz kullanılır. %99 oranında hepatik metabolizması vardır. Metabolitleri inaktiftir. %60-70 oranında böbreklerden, %10-20 oranında ise dışkı ile atılır. Klasik SU'den farklı olarak gliklazidin antioksidan etkileri bildirilmiştir.

Glipizid XL: Glipizide XL: Glucotrol-XL adı ile 5 ve 10 mg'lık tabletleri vardır. Gliklazidin MR şekline benzer etkilidir. Trecihan tek doz halinde, günde 5-20 mg kullanılabilir.

Glimepirid: Glimepiride: Amaryl ve Glimax adı ile 1, 2 ve 3 mg'lık tabletler halinde satılmaktadır. Hızlı bir şekilde enteral rezorpsiyona uğrar, biyoyarlığı %95'in üzerindedir. Serumda maksimum konsantrasyona 2.5 saatte ulaşır, yarılanma ömrü 5-8 saattir. %99 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Plasentadan geçebilir. Günlük doz 1-8 mg'dır. Etkisi 30-60 dakikada başlar. Maksimal etki 2-6 saatte görülür. Etkisi 24 saat devam eder. %100 oranında hepatik metabolizması vardır. Bilinen 2 metaboliti de inaktiftir. %84 oranında böbreklerden, %10 oranında ise dışkı ile atılır. Glimepiridin bazı ekstrapankreatik etkileri olduğu invitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bu etkilerden en önemlisi, glukoz transporterlarını direkt etki ile hücre membranına doğru translokasyona uğratmasıdır. Ayrıca insanda insulün sensitivitesi üzerine orta derecede olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir.

2. Meglitinid (Glinid) grubu ilaçlar

Repaglinid: Repaglinide: NovoNorm adı ile 0.5, 1 ve 2 mg'lık tabletler halinde satılmaktadır. Hızlı bir şekilde enteral rezorpsiyona uğrar, biyoyarlığı %90'ın üzerindedir. Serumda maksimum konsantrasyona 1 saatte ulaşır, yarılanma ömrü 1.5 saattir. %90'dan yüksek bir oranda plazma proteinlerine bağlanır. Plasentadan geçebilir. Günlük doz 1.5-8 mg'dır.

Etkisi 15-30 dakikada başlar. Yemekten hemen önce 2-4 doz halinde verilir. Maksimal etki 30 dakikada görülür. Etkisi 3-4 saat devam eder. Hepatik metabolizması sonunda oluşan metabolitleri inaktiftir. %10'dan düşük bir oranda böbreklerden, %90 oranında ise dışkı ile atılır. KATP kanallarına orta derecede affinitelidir. KATP kanallarına bağlanması glibenklamid ve glimepirid ile nateglinid arasındadır. Tedaviye en düşük dozdan başlanır, 1-2 haftalık aralar ile doz artırımına gidilir.

Nateglinid: Nateglinide: Starlix adı ile Türkiye'de 120 mg'lık tabletler halinde satılmaktadır, yurtdışında ise 60 ve 180 mg'lık tabletleri de mevcuttur. Hızlı bir şekilde enteral rezorpsiyona uğrar, biyoyarlığı %75'in üzerindedir. Serumda maksimum konsantrasyona 1 saatte ulaşır, yarılanma ömrü 1.5 saattir. %97-99 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Plasentadan geçebilir. Günlük doz 180-360 mg'dır. Etkisi 15-30 dakikada başlar. Yemekten hemen önce 2-4 doz halinde verilir. Maksimal etki 30 dakikada görülür. Etkisi 3-4 saat devam eder. Hepatik metabolizması sonunda oluşan metabolitleri inaktiftir. %90 oranında böbreklerden, %10 oranında ise dışkı ile atılır. KATP kanallarına düşük affinitelidir. Kanallara bağlanması ve dissosiyasyonu hızlıdır.

Özet olarak nateglinid ve repaglinid diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliklerine yanıt alınamayan tip 2 diyabetli hastalarda endike ilaçlardır. Bu ilaçlar öğün öncesi kullanılmalıdır. Repaglinid için doz 3X0.5-2 mg, nateglinid için ise 3X60-120 mg'dır. Bu grubun en önemli yan etkisi SU'lerden düşük olmakla beraber hipoglisemi riskidir. Gebelik, laktasyon ve ilaca aşırı duyarlılık halinde kullanımları kontrendikedir. Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliğinde MTG kullanımından kaçınmak gerekir. Yaşlılarda kullanımları SU grubuna oranla daha güvenlidir. Her iki ilacın da çeşitli ilaçlarla etkileşimleri incelenmiş ve önemli bir etkileşim bildirilmemiştir. Sadece sağlıklı kontrollerde yapılmış bir çalışmada Bir sitokrom P450 CYP 2C9 ve kısmen CYP 3A4 inhibitörü olan Fluconazol ile birlikte kullanıldığında, tek doz Nateglinidin nateglinid konsantrasyonunun arttığı bildirilmiş ve bu nedenle iki ilacın birlikte kullanımında nateglinidin hipoglisemik etkisinin artabileceğine dikkat çekilmiştir.

II. İnsulün duyarlığını (sensitizasyonunu) arttıran ilaçlar

Tip 2 diyabet fizyopatolojisinde insulün rezistansının önemli bir yeri vardır. Biguanid grubu ilaçlardan en önemlisi olan MF bu amaçla uzun yıllardır kullanılmaktadır. Son yıllarda MF'nin SU veya tiazolidinedion gruplarından çeşitli ajanlarla kombine kullanıldığı (Glucovans: MF + Glibenklamid, Avandamet: Rosiglitazon + MF) preparatlar geliştirilmiştir. Kullanılan ilaç sayısını azaltan ve böylece tedaviye uyumu kolaylaştıran bu preparatların yakın zamanda ülkemizde de kullanıma girmesi beklenmektedir.

Tiazolidinedionlar (TZD: Thiazolidinediones, Glitazon türevleri)

Tiazolidinedionlar (TZD) tiazolidin-2-4-dion ortak yapısını kapsamaktadır. Bu grup ilaçlardan rosiglitazon ve pioglitazon halen piyasada bulunan iki preparattır. TZD grubunda ilk FDA onayı alan troglitazon (Rezulin) ise ağır karaciğer toksisitesine yol açması nedeniyle Mart 2000'de piyasadan çekilmiştir.

Farmakokinetik ve metabolizma: Rosiglitazon (Rosiglitazone)

4 ve 8 mg'lık tablet formunda Avandia adı ile ülkemiz piyasasında satılmaktadır. Yurtdışında 2 mg'lık tabletleri de mevcuttur. Oral biyoyararlılığı %99 oranına varmaktadır. Yemekle birlikte alındığında, ilacın pik etkiye ve maksimum konsantrasyona ulaşma süresi kısalmaktadır. Ancak bu durumun klinik önemi yoktur. Yarılma süresi 3-4 saattir, %99.8 oranında plazma proteinlerine, esas olarak albumine bağlanır. Rosiglitazon hidrosilasyon, N-demetilasyon ve konjugasyon yolları ile metabolize edilir. Metabolitleri inaktiftir. Hepatik sitokrom (CYP) P450'nin CYP2C8 ve daha az oranda CYP2C9 izoformları vasıtası ile metabolize olur. Metabolitleri ile birlikte %64 oranında üriner, %23 oranında ise fekal yol ile atılır.

Pioglitazon (Pioglitazone): Yurtdışında 15, 30 ve 45 mg'lık tablet formunda Actos adı ile mevcuttur. Yakında ülkemizde de piyasaya çıkması beklenmektedir. Sabah aç karna verildiğinde 30 dakika sonra serumda ölçülebilir düzeye, buna karşın 2 saatte pik konsantrasyona ulaşır. Yemekle birlikte verildiğinde pik konsantrasyonu 3-4 saat sonra olur, ama absorpsiyonunu azaltmaz. Yarı ömrü 3-7 saattir, ancak aktif metabolitleri ile birlikte yarı ömrü 16-24 saate ulaşır. Ortalama 7 gün içinde sabit bir konsantrasyona erişir. %99'u proteinlere, primer olarak albumine, bağlanır. Rosiglitazon hidrosilasyon, oksidasyon ve konjugasyon yolları ile aktif ve inaktif metabolitler halinde metabolize edilir. M-III (aktif keto türevi) ve M-IV (aktif hidroksi türevi) insanda en önemli metabolitleridir. Hepatik metabolizması belirgindir ve sitokrom P450 izoformları olan CYP2C8 ve CYP3A4 vasıtası ile metabolize olur. %15-30 oranında üriner ekskresyonu vardır ve metabolitler halinde atılır. Esas olarak safra ve dışkı ile atıldığı sanılmaktadır.

İlaç etkileşimleri

Rosiglitazon: Rosiglitazonun akarboz, digoksin, MF, nifedipin, ranitidin, warfarin ve oral kontraseptifler ile birlikte kullanımı, bu ilaçların farmakokinetiğinde klinik açıdan önemli bir değişime yol açmamıştır. Rosiglitazon ile birlikte gemfibrozil kullanımının, rosiglitazon sekresyonunu arttırdığı bildirilmiştir.

Pioglitazon: Sağlıklı deneklerde pioglitazonun digoksin, glipizid, MF, warfarin, oral kontraseptifler ve hormon replasman preparatları ile birlikte kullanımı, bu ilaçların farmakokinetiğinde herhangi bir değişime yol açmamıştır. Enzim indüklendiği veya inhibe edildiğinde, pioglitazonun CYP3A4 metabolitlerinin ilaç etkileşimlerine yol açtığı bildirilmiştir. Daha önce kullanımdan kaldırılan troglitazon ile yapılan çalışmalarda oral kontraseptifler ile birlikte kullanımının her iki ilacın konsantrasyonunda %30 azalmaya neden olması göz önüne alınarak pioglitazonun prospektüsünde oral kontraseptif alan kadınlarda dikkatle kullanılması gerektiği yazılmıştır.

Özel durumlar

Böbrek yetersizliği vakalarında ve yaşlılarda her iki ilacın dozunda da herhangi bir ayarlama yapılması önerilmemektedir. Karaciğer transaminaz düzeylerinin normal üst sınırın 2.5 katından daha fazla yükseldiği vakalarda her iki ilaç ta kullanılmamalıdır. Gebe kadınlarda kullanımından kaçınılmalıdır. Her iki ilacında süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Pediyatrik hasta gruplarında kullanımına dair yeterli bilgi yoktur.

Etki mekanizması

Tiazolidinedionlar nükleer reseptör ailesinden peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ)'ü bağlar ve aktive ederler. Bu reseptör esas olarak adipozitlerde eksprese olur, adipozit farklılaşmasını ve adipozit-spesifik genlerin ekspresyonunu düzenler. PPAR- γ daha az oranda kaslarda ve karaciğerde eksprese olur. TZD grubu içinde rosiglitazon en güçlü PPAR- γ ligandına sahiptir.

TZD grubunun etki mekanizması tam olarak anlaşılama- mıştır. Bu grup ilaçların PPAR- γ 'yı bağlaması insuline-yanıtlı birtakım transkripsiyon genlerini etkiler. Serbest yağ asitleri (FFA) periferik dokularda insulin etkisini inhibe ederek insulin rezistansına katkıda bulunurlar. TZD grubu ilaçlar FFA'in adipoz doku tarafından tutulmasını artırır ve insulin-aracılı FFA mobilizasyonunun inhibisyonunu artırır. Ayrıca kaslarda ve olgunlaşmamış adipozitlerde glukoz transporterlarının translokasyonunu arttırabilirler. Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α)'nın insulin rezistansında önemli bir mediator olduğu bilinmektedir. TZD grubu ajanlar TNF- α 'nın etkilerini antagone ederler.

TZD insanda kas ve diğer dokularda glukoz disposal (kullanımını) arttırarak insuline duyarlılığı düzeltir. Daha az oranda da hepatic glukoz üretimini inhibe ettikleri bildirilmiştir. TZD tedavisi ile serum insulin ve FFA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.

Glisemik kontrol üzerine etkileri

Gerek rosiglitazon gerekse pioglitazonun tip 2 diyabetin oral monoterapisinde ve SU, insulin veya MF ile kombine kullanımları onaylanmıştır.

Pioglitazon: Pioglitazonun (30-45 mg/gün) kullanıldığı bir çalışmada A1C %0.3-0.9 arasında azalmıştır. Daha önce hiç OAD kullanmamış hastalarda A1C'deki düşme başlangıca göre %1.9, daha önce OAD almış grupta ise %0.6 civarındadır. Pioglitazonun (günde 15-30 mg) olarak SU ile birlikte kullanıldığı bir başka çalışmada A1C bazale göre %0.9-1.5 azalmıştır. Bir diğer çalışmada pioglitazon (30 mg/gün) MF ile birlikte kullanılmış ve A1C'de %0.6 azalma sağlanmıştır. Pioglitazon (15-30 mg/gün) insulin ile birlikte kullanıldığında ise A1C %0.7-1 civarında düşmüştür.

Rosiglitazon: Rosiglitazonun (4 ve 8 mg/gün) kullanıldığı bir çalışmada doza bağlı olarak glisemik kontrolde düzelleme sağlanmış ve A1C'de günde tek doz 8mg ile %0.8, 2x4 mg ile %1.1 azalma olmuştur. APG'deki düzelleme 4. haftada görülmeye başlamış ve 8-12. haftada belirgin olmuştur. Bir başka çalışmada rosiglitazon 2x2mg veya 2x4 mg verilmiş ve A1C'nin %1.1-1.5 düştüğü görülmüştür. Daha önce OAD kullanmamış olanlarda yanıt daha iyidir. Rosiglitazonun SU kullanımına eklendiği bir çalışmada ise 26 hafta sonra A1C başlangıç düzeyinden %1 daha düşük bulunmuştur. Rosiglitazonun (4 mg/gün veya 8 mg/gün) MF ile birlikte kullanıldığı bir çalışmada A1C'de %0.6 ve %0.8 azalma sağlanmıştır. Rosiglitazonun (4 mg/gün veya 8 mg/gün) insulin tedavisine eklendiği yeni bir çalışmada ise 26. haftada A1C düzeyinin %0.6-1.2 azaldığı görülmüştür.

Pankreatik insulin sekresyonuna etkileri

Bu ajanlar plazma insulin düzeylerini düşürür. Bu etki insulin duyarlılığını arttırıcı etkiden kaynaklanmaktadır. Bu ajanlar beta-hücresi insulin sekresyonunu doğrudan uyarımlar. Pankreas adacıklarında trigliserid birikimi beta-hücre disfonksiyonuna yol açar. Diyabetik sıçanlarda yapılan bir

araştırmada TZD'nin adacıklardaki trigliseridi %52 oranında azalttığı, böylece glukoz uyarısına insulin yanıtının düzeldiği gösterilmiştir. Benzer bir etki IGT'li vakalarda da görülmüştür.

Lipid düzeylerine etkileri

TZD grubu ilaçların her üçü de HDL-kolesterolü yükseltir, LDL-kolesterol düzeylerinde ise orta derecede yükselmeye neden oldukları gösterilmiştir. Pioglitazon ve troglitazon ayrıca trigliserid düzeylerini de azaltmaktadır. Rosiglitazon ise trigliserid düzeylerine ya nötr etkilidir ya da trigliserid konsantrasyonunu bir miktar arttırmaktadır. Küçük ve dense (yoğun) LDL partikülleri aterojeniktir. Rosiglitazon ve pioglitazon daha az aterojenik oldukları sanılan büyük LDL partiküllerini arttırmaktadır.

Kardiyovasküler etkileri

PPAR- γ insanda vasküler düz kas hücrelerinde (VSMC), endotel ve makrofajlarda eksprese olur. TZD'nin PPAR- γ 'yı aktive etmesi ile anti-aterojenik etkilere neden olur. Bunlar arasında okside-LDL'nin tutulması, VSMC proliferasyonu ve migrasyonunun inhibisyonu ve insanda karotis arteri intima-media kalınlığının azalması sayılabilir.

Renal etkileri

PPAR- γ sıçan böbreğinde toplayıcı kanallarda ve mezangiyal hücrelerde eksprese olur. PPAR- γ böbrekte su ve sodyum retansiyonu ile ilişkilidir. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) glomerüler matriks degradasyonunu dolaylı olarak inhibe eder, böylece glomeruloskleroza yol açar. Troglitazon sıçan glomerüllerinde PAI-1'in ekspresyonunu inhibe eder, ayrıca mezangiyal hücre aktivasyonunun marker'ı olan aktin'in ekspresyonunu azaltır. TZD grubu her üç ilacın da hayvanlarda proteinüri gelişimini geciktirdiği, troglitazonun sıçanda üriner albumin ekskresyonunu azalttığı gösterilmiştir. TZD grubu ilaçların renal fonksiyonları iyileştirici etkileri insanlarda da gösterilmiştir. Pioglitazon ve rosiglitazon mikroalbuminüri veya üriner albumin/kreatinin oranlarında azalma sağlamıştır.

Diyabetik retinopatiye etkileri

PPAR- γ sıçır retinal endotelial hücrelerde eksprese olur. TZD farelerde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibe eder. Bu ajanların vitre içine injeksiyonu neovaskülarizasyon gelişimini inhibe eder.

Yan etkileri

TZD grubu ilaçlar ile en yaygın bildirilen yan etkiler üst solunum yolu infeksiyonları ve baş ağrısıdır.

Hepatotoksiite: Troglitazon ile yapısal benzerliklerinden dolayı FDA rosiglitazon ve pioglitazonun bilinen karaciğer hastalığı olan kişilerde ve ALT normal üst sınırın 2.5 katını aşmış vakalarda kullanılmamasını önermektedir. Her iki ilacın kullanımı sırasında ALT düzeylerinin ilk yıl 2 ayda bir sonra da periyodik olarak ölçülmesi ve ALT normal üst sınırın 3 katını aşmışsa ilacın kesilmesi gerekmektedir. Rosiglitazon ile iki şüpheli hepatotoksisite dışında herhangi bir hepatik yan etki bildirilmemiştir.

Hipoglisemi: SU veya insulin kullanan hastalarda rosiglitazon veya pioglitazon eklenmesi 4. haftada hipoglisemi riskini artırabilir. Bu durumda SU veya insulin dozu düşürülmelidir.

Ödem: Rosiglitazon veya pioglitazon kullanan hastaların %5'inde ayak bileği bölgesinde ödem görülür. TZD ile

insulinin birlikte kullanıldığı vakalarda ödem sıklığı %15'e varmaktadır. Sıvı retansiyonu ve endotel permeabilitesinin artması ödem gelişmesinden sorumlu tutulan mekanizmalardır. TZD'ye bağlı ödem vakalarında diüretikler ile yanıt alınmaz.

Anemi: Pioglitazon kullananların %1'inde ve rosiglitazon alanların %1.9'unda anemi gelişir. Pioglitazon ile tedavi edilen hastalarda Hb başlangıca göre %2-3 azalmıştır. Rosiglitazon ile de Hb düzeyinde 1 grama varan düşme bildirilmiştir. Aneminin plazma volümünün artmasına bağlı olarak gelişen hemodilüsyon nedeni ile geliştiği sanılmaktadır.

Kilo artışı: Pioglitazon ve rosiglitazon ile doza bağlı olarak kilo artışı olmaktadır. TZD monoterapisi uygulanan hastalardaki ortalama kilo artışı 0.5-3.5 kg'dır. Bu ilaçlar insulin veya SU ile kombine edildikleri zaman kilo artışı daha belirgin olmaktadır. Kilo artışının ardındaki mekanizma PPAR- γ aktivasyonundan kaynaklanan adipogenez artışı, sıvı retansiyonu ve iştah artışı ile açıklanmaktadır. BKİ yüksek ve diyabet süresi az olan vakalarda kilo artışı daha belirgindir.

Kardiyak etkiler: New York Kalp Birliği'nin değerlendirilmesine göre kardiyak durumu (efor kapasitesi) III. veya IV. Derece olan vakalarda TZD grubu ilaçlar kullanılmaz. Kardiyomyopati veya konjestif kalp yetersizliği olan vakalarda rosiglitazon ve troglitazon ile diüretiklere yanıt veremeyen pulmoner ödem bildirilmiştir. Rosiglitazon ve insulinin birlikte kullanıldığı vakalarda %3 oranında konjestif kalp yetersizliği geliştiği veya kalp yetersizliğinin arttığı gösterilmiştir.

Ovulasyon: Polikistik over sendromu bulunan kadınlarda TZD kullanımı ile anovulatuvar siklusların düzelebileceği, benzer şekilde TZD kullanan premenopozal kadınlarda gebelik riskinin artabileceği göz önüne alınmalıdır.

Sonuç olarak TZD grubu ilaçlar iyi seçilmiş tip 2 diyabetli hastalarda güvenli ve etkin ilaçlardır. Preliminer raporlar bu ilaçların hiperglisemiye düzeltmekten de öte yararlı etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur. TZD grubu ajanların mikrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonlar üzerine etkilerini belirleyecek daha uzun süreli ve geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. MB Davidson (Editor): Diabetes Mellitus. Diagnosis and Treatment. Fourth edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 1998, s.127-57
2. Pfeiffer AFH: Oral hypoglycemic agents: sulfonylureas and meglitinides. 'BJ Goldstein, D Müler-Wieland (Editors): Textbook of Type 2 Diabetes. Martin Dunitz Ltd, London 2003, s.77-85' kitabında
3. Hardy E, Jabbour SA: Thiazolidinediones 'BJ Goldstein, D Müler-Wieland (Editors): Textbook of Type 2 Diabetes. Martin Dunitz Ltd, London 2003, s.117-30' kitabında
4. Parkin CG, Brooks N: Is postprandial glucose control important? Is it practical in primary care settings? ADA: Annual Review of Diabetes 2003, ADA Publ, Alexandria, 2003, s.82-87' kitabında
5. Bloomgarden ZT: Pharmacologic treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care 26: 526-35, 2003
6. Murphy E, Nolan JJ: What is the role of the thiazolidinediones (glitazones) in clinical practice? AH Barnett (Editor): Diabetes Annual 2002, Martin Dunitz Ltd, London, 2002, s.119-40' kitabında
7. : Clin Pharmacol Ther 74: 25-31, 2003