

Yeni antidiyabetik ilaçlar

Kubilay Ükinç¹, Alper Gürlek², Aydan Usman²

¹Uzman Dr.,
Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Ünitesi,
Ankara

²Prof. Dr.,
Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Ünitesi,
Ankara

Diyabet çok hızlı olarak global epidemik problem haline gelmiş bir hastalıktır. Yapılan projeksiyonlara göre 2030 yılında dünya üzerinde bu hastalıktan etkilenmiş yaklaşık 366 milyon kişi olacaktır [1]. Diyabet ve komplikasyonları hastaların morbidite ve mortalitesini belirgin olarak artırdığı gibi, komplikasyonlarının tedavisi de çok pahalı olmaktadır. Birçok çalışma, intensif yapılan diyabet tedavisinin tüm bu sonuçları azalttığını göstermiştir. Günümüzde diyabet tedavisinde tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve kullanılan birçok antidiyabetik ilaç grubuna rağmen tedavi sonuçları zaman içerisinde diyabetin doğası gereği kötüye gidebilmektedir. Diyabetin karakteristik özellikleri olan bifazik insülin cevabının bozulması, yemeklere yavaş insülin cevabı, hiperglukagonemi, pankreas β -hücrelerinin insülin içeriklerinin azalması ve anormal apoptozu gibi faktörleri hedef alan daha fizyolojik ve daha değişik mekanizmalar ile etki gösteren ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyaç ve hedeften dolayı son günlerde diyabet tedavisinde yeni ilaç grupları bulunmuştur. Bunlar inkretin hormonlarının analogları (GLP-1 agonistleri), inkretinleri yıkıma uğratan enzimin inhibisyonu (DPP-4 inhibitörleri) ve endojen amylin molekülünün agonisti (pramlintide) gibi değişik mekanizmalar ile diyabette glisemik regülasyonu düzelteren ilaçlardır.

İNKRETİNLER

Enteral beslenmenin intravenöz (IV) beslenmeye göre daha fazla insülin sekresyonuna yol açtığı gözlenmesinden sonra inkretin konsepti ortaya çıkmıştır [2]. İlk izole edilen inkretin mide asidini inhibe ettiği için gastrik-inhibitör polipeptid (GIP) olarak adlandırılmıştır [3]. Daha sonra ise aslında GIP molekülünün insülotropik ve kan şekeri regülasyonu etkisinin daha potent ve gastrik inhibitör etkisinin daha zayıf olduğu anlaşılmıştır [4-8]. Bu keşif sonrası molekülün ismi glukoz-bağımlı insülotropik polipeptid olarak değiştirilmiştir [4-6]. İlerleyen çalışmalar ile gastrointestinal sistem (GIS)'den birden fazla inkretin salgılandığı saptanmıştır [9,10]. İntestinal bölgeden salgılanan en önemli inkretin ise glukagon benzeri peptid-1 (glukagon-like peptide GLP-1)'dir. Bu peptid GIS'in jejunum ve distal ileumunda bulunan L-hücreleri tarafından sentez edilmektedir. Kendisini sentezleyen gen ile pankreasın a-hücrelerindeki glukagon geni aynıdır. Hatta transkripsiyon ve translasyon sonrası oluşan proglukagona kadar sentez yolları aynıdır [11]. Fakat posttranslasyonel modifikasyonda pankreasın a-hücrelerinden glukagon, glisentini ilişkili pankreatik polipeptid ve majör prokoagülan fragment sentez

edilirken, GİS'in L-hücrelerinden GLP-1, GLP-2 ve gli-sentin sentez edilmektedir. En potent inkretin olan GLP-1 %50 homoloji ile glukagona benzer [12-14]. Gen paylaşımı ve moleküler homolojilerinden dolayı GLP ismi verilmiştir.

GIP, duodenum ve proksimal jejunumdaki K-hücrelerinden sentez edilen 42 aminoasitli (aa) polipeptididir. Karbonhidrat, yağ ve protein alınımı ile sentez ve sekresyonu stimüle olmaktadır [15,16]. GLP-1, 30 aa içeren, karbonhidrat, yağ ve daha az oranda da protein alınımı ile sekresyonu artıran bir maddedir. GIP ve GLP-1'in plazma yarı ömürleri sırası ile 7 ve 4 dakikadır. Her iki inkretin dipeptidil peptidaz-4 enzimi ile dakikalar içerisinde yıkılmaktadır. GIP ve GLP-1 glikoza bağımlı akut insülotropik etkilerini pankreasın β -hücrelerinin yüzey reseptörlerine bağlanıp cAMP artışı ile göstermektedir. Uzun dönemde ise β -hücrelerinin gen ekspresyonlarını artırıp insülin sentezinde artış, hücre kitlesinde artışla birlikte daha uzun ömürlü olmalarını sağlamaktadır. İnkretin hormonlarının fizyolojik özellikleri ve farkları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Diyabetik hastalarda postprandial dönemde inkretinlerle amplifiye edilmesi gereken total insülin cevabında belirgin bir azalma mevcuttur [17]. Bu azalmanın sebebi, yemek ile stimüle edilen GLP-1 düzeylerinde diyabetik hastalarda gözlenen hafif fakat anlamlı düşüş ve GIP'in geç dönemde amplifiye edilememesidir [18,19]. Tip 2 diyabetiklere IV devamlı infüzyon şeklinde GIP veya GLP-1 infüzyonu ile yapılan çalış-

malarda glisemik kontrolün düzeldiği, HbA1c'nin düşüğünün tespit edilmesi ile bu moleküllerin daha kolay ve uzun süreli uygulama ile tedavi araştırmaları başlamıştır [20].

Antidiyabetik tedavide GIP'e nazaran özellikle GLP-1 agonistleri üzerinde çalışılmıştır. Çünkü Tablo 1'de de özetlendiği gibi, GLP-1'in gastrik motilitiyi yavaşlatıp postprandial ani glikoz piklerini engellemesi, glukagonu baskılaması nedeniyle GIP'e göre glikoz metabolizması üzerine üstün fizyolojik etkilere sahiptir. Bunun yanında GIP'in IV tedavide başarılı, fakat s.c tedavide aynı etkiyi gösterememesi, GIP defektinin Tip 2 diyabeti hazırlayıcı değil de diyabette sonradan kazanılmış olması ve kan şekeri düzeldiğinde GIP'in fonksiyonlarının normale dönmesi de GIP'e özgü eksikliklerdir [21-23].

Geliştirilen ve geliştirilmekte olan diğer GLP-1 analogları Tablo 2'de verilmiştir. En çok çalışılmış olan exenatide ve kısaca liraglutide ile ilgili bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

EXENATIDE

Doğada bulunan en iyi GLP-1 agonisti exendin-4 molekülüdür. Bu molekül bir tür sürüngeçen olan Glia monster'ın tükürüğünden elde edilmiştir. GLP-1 ile aminoasit (aa) dizilimi %52 oranında homoloji gösterir. Exendin-4 molekülünün aa dizilimi değiştirilerek sentetik analogu elde edilmiştir ki, buna exenatide® ismi verilmiştir. Exenatide, GLP-1'in analogu değil, reseptör agonistidir. Doğal GLP-1'de 2.aa pozisyonunda Ala mevcut iken, exenatide molekülünde bu pozisyon-da Gly aa bulunmaktadır. Bu fark exenatide'ı DPP-4 enziminin degrades edici etkisine karşı dirençli kılmakta ve plazma yarı ömrünü dört-altı saate çıkarmaktadır. Exenatide, GLP-1 reseptörlerine yüksek afinitede bağlanmakta ve endojen GLP-1 etkisi olan glikoz bağımlı insülin sekresyonu, gastrik boşalmanın geciktirilmesi, glukagon süpresyonu, iştah baskılanması ve β -hücre kitlesini artırıcı etkilerini göstermektedir [25-27].

Tablo 1. İnkretin hormonlarının antidiyabetik etkilerinin karşılaştırılması [24].

Fizyolojik etki	GLP-1	GIP
Plazma glikozunun azaltılması	+	+
Glikoza bağımlı insülin sekresyonu	+	+
β -hücresinin glikoza cevabını artırma	+	+
β -hücresinin gen ekspresyonunu ve diferansiasyonunu artırma	+	+
Glukagon süpresyonu	+	-
Somatostatin süpresyonu	+	-
β -hücresinin artışı	+	+
β -hücresinin yaşam süresinin uzatılması	+	+
Pankreas dışı glikoz azaltıcı etki	+	+
Gastrik boşalmayı yavaşlatması	+	-
Doygunluğu artırıcı etkisi	+	-
Vücut ağırlığında azalma	+	-

GLP-1: "Glukagon like peptide-1"

GIP: "Glikoz-dependent insulotropic polypeptide".

Tablo 2. Geliştirilen ve geliştirilmekte olan GLP-1 analog ve mimetikleri [34].

İsim/rumuz	Durum
Exenatide	Onaylandı ve kullanılmakta
Exenatide-LAR	Faz II çalışma
Liraglutide	Faz III, FDA'da değerlendiriliyor
CJC-1131	Faz II
CJC-1134-PC	Faz II
BIM51077	Faz I

İlk olarak AMIGO çalışma dizileri ile exenatide'in etkinliği değerlendirilmiştir [25,28,29]. AMIGO çalışmasında aktif ilaç kullanan kontrolsüz Tip 2 diyabetik hastalara exenatide ve plasebo eklenerek exenatide'in getireceği ek yararlar değerlendirilmiştir. Üç ana alt çalışma kolu mevcuttur. İlk kolda metformin kullanan ve yeterli glisemik kontrol sağlanamamış hastalara exenatide 10 µg/gün eklenmesi ile 30 haftalık tedavi sonunda HbA1c'de eklenmeyen gruba göre %0.8 ve vücut ağırlığında 2.8 kg'lık azalmalar elde edilmiştir [28]. İkinci olarak sadece sülfonilüre kullanan glisemik kontrolü yetersiz olan diyabetik bireylere eklendiğinde 30 hafta sonunda exenatide kullanan grupta HbA1c %0.86 azalırken, vücut ağırlığındaki azalma 1.6 kg olmuştur [25]. Son olarak da metformin + sülfonilüre kullanan ve kontrolsüz olan hastalara exenatide eklenmiştir. Otuz haftalık izlem sonucunda, exenatide grubunda HbA1c %0.77 ve vücut ağırlığı 1.6 kg azalmıştır [29]. Bu çalışmalarda en sık görülen yan etkiler bulantı ve kusma olmuştur. Tüm exenatide eklenmiş olan çalışma gruplarında hipoglisemi görülme oranı %5-36 oranındadır. Hipoglisemi özellikle exenatide + sülfonilüre kullanan hastalarda metformin + exenatide kullananlara göre daha sık görülmüştür [25,28,29].

Exenatide insülin ile karşılaştırıldığında, aynı tip oral antidiyabetik ilaçları kullanan ve kontrolsüz olan hastaların bir grubuna exenatide ve diğer grubuna insülin glarjin eklenmiş ve hastalar 26 hafta izlenmiştir. Çalışma sonucunda her iki grupta benzer oranlarda (ortalama %1.1) HbA1c düşüşü görülmüş ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır [30]. Bu çalışmada exenatide grubunda kilo azalması ve postprandial kan şekeri kontrolü, gün içi glikoz dalgalanmaları ve hipoglisemi sıklığı parametrelerinde insülin glarjin grubuna göre daha iyi ve anlamlı sonuçlar elde edilmiş iken, insülin glarjin grubunda da daha iyi açlık kan şekeri kontrolü sağlanmıştır.

Exenatide insülin tedavisi kullanması gereken hastalarda insülinin yerine kullanılmamalıdır. Ayrıca, Tip 1 diyabet ve diyabetik ketoz/ketoasidoz durumlarında kontrendikedir. Gebelerde ve emziren kadınlarda kullanımı hakkında bilgi yoktur. Gebelikte C kategorisindedir.

Exenatide günde iki kez s.c enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır. Haftada bir enjeksiyon gerektirecek yavaş salınımlı formunun sıçan çalışmaları devam etmektedir. Faz II çalışmaları bu molekül için başarılı olmuş ve umut verici gibi görülmektedir [31].

Exenatide 2 x 5 µg/gün sabah ve akşam yemeklerinden bir saat önce s.c yapılması önerilmektedir. Bir

ay sonra yeterli glisemik kontrol sağlanamadı ise yan etkiler gelişmesine ve hastanın tolere etmesine göre 2 x 10 µg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Exenatide her enjeksiyonda 5 veya 10 µg doz verebilen kalem enjektör şeklinde sunulmuştur. İlaç açık-berraktır. Renk değişimi, bulanıklık gibi durumlarda kullanılmamalı, buzdolabında iki-beş derecede muhafaza edilmeli ve asla dondurulmamalıdır.

Exenatide, "Food and Drug Administration (FDA)" ve "European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)" tarafından metformin ve/veya sülfonilüreler ile hedef değerlere ulaşamamış Tip 2 diyabetik hastalarda ek tedavi olarak onaylanmıştır.

LIRAGLUTIDE

Exenatide GLP-1'nin agonisti olmasına karşın, liraglutide GLP-1 ile %97 homoloji gösteren, uzun etkili GLP-1 analogu ve agonistidir. GLP-1 polipeptid yapısına serbest yağ asiti bağlanarak molekülün albumine bağlanması artırılmış ve DPP-4 etkisinden kaçması sağlanmıştır. Bu özelliğinden dolayı günde tek enjeksiyon yetmektedir. Liraglutide'in yarı ömrü 10-14 saattir.

Liraglutide, kontrol sağlanamamış sadece metformin kullanan hastalara eklendiğinde, plasebo kullanan gruba göre beş haftada HbA1c'de %1.2 düşüş sağlamıştır [32]. Başka bir çalışmada ise yalnız metformin kullanan hastalara liraglutide ve glimepirid başlanmış, liraglutide grubunda daha iyi kan şekeri kontrolü ve kilo kaybı sağlanmıştır.

Genel olarak uygulama yolunun parenteral olması, yan etkisinin çok büyük oranda bulantı ve kusma olması bu grup ilaçların dezavantajlarıdır. Ayrıca, bu ilaçlara karşı vücutta %50 oranında düşük titrede anti-kor gelişmektedir [33,34]. Fakat titreleri yüksek olmadığı için farmakolojik etkileri bozulmamaktadır.

DİPEPTİDİLPEPTİDAZ-4 (DPP-4) İNHİBİTÖRLERİ

GLP-1 molekülünün postprandial dönemde hızlı yıkılmasını sağlayan DPP-4 enziminin inhibe edilmesi endojen ve doğal inkretinler olan GLP-1 ve GIP düzeylerinin artırılması diğer yeni bir antidiyabetik ilaç grubu olarak karşımıza çıkmaktadır. DPP-4 enzimini kodlayan gen delesyona uğratıldığında glikoz toleransında artış saptanmıştır [35]. DPP-4 enzimi vücutta karaciğer, akciğer, böbrek, bağırsak, lenf dokularında, ayrıca çözünmüş olarak kanda bulunmaktadır [36]. DPP-4 birçok GİS hormonunun, nöropeptid, kemokin ve sitokinlerin yıkımından sorumlu geniş bir enzim ailesinin üyesidir. Vildagliptin ve sitagliptin DPP-4 enzimi üzerine özgül olmasa da seçici etkiye sahiptir [15]. Özgüllük açısından sitagliptin daha potenttir [15]. DPP4-in-

hibisyonu sonrası antidiyabetik etkiler GLP-1 üzerinden görülmektedir. GLP-1'deki yükselme sadece postprandial değil, tüm gün devamlı olarak izlenmekte ve aynı zamanda açlık glisemisinde de düzelmeler görülmektedir [37,38]. Fakat gastrik motilitenin yavaşlatılması ve kilo kaybı etkileri ortaya çıkmamaktadır. DPP-4 enzimi inhibisyonu ile inkretin hormonları yaklaşık iki kat artmaktadır, fakat GLP-1 mimetiği verildiğinde ise kanda farmakolojik dozda GLP-1 bulunmaktadır. Bu etki eksikliği bu hipotez ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Birçok DPP-4 inhibitörü geliştirilmiş ve geliştirilmektedir (Tablo 3). DPP-4 inhibitörleri kompetitif ve geri dönüşümlü inhibitördür [39].

Geliştirilen ve araştırma aşamasında olan DPP-4 enzim inhibitörleri Tablo 3'te verilmiştir. En çok araştırılan moleküller sitagliptin ve vildagliptindir. Her iki molekül de oral olarak aktif ve hızlı absorbe edilir. Oral alımdan sonra bir-iki saat içinde %80 biyoyararlanımı mevcuttur [40]. İlaç uygulandıktan 30 dakika sonra enzim inhibisyon düzeyi %100 ve takip eden 14-16 saat boyunca %80 oranında enzim inhibe kalmaktadır [41,42]. Her iki ilacın da hepatik disfonksiyonda metabolizması değişmez, fakat renal klerens azaldığı zaman vücutta birikimi hızla artar [43]. Kreatinin klerensi < 50 mL/dakika ise doz azaltılmalı ve klerens düştükçe doz azaltımına devam edilmelidir.

Vildagliptin ile yapılan çalışmalarda açlık ve postprandial glikoz ve 24 saatlik genel profil düzeltilmiştir [44]. GLP-1 düzeyi üç kat artmış ve glukagon düzeylerinde belirgin baskılanma gösterilmiştir [42].

Tip 2 diyabetik hastalarda 50 ve 100 mg vildagliptin, monoterapi de plasebo ile kıyaslandığında 50 ve 100 mg vildagliptin kullanan hastalarda HbA1c'de sırası ile %0.46 ve %0.40 oranında düşme gözlenirken, plasebo grubunda bu oran %0.13 olmuştur [45]. Diğer bir

çalışmada, vildagliptinin plasebo ile karşılaştırıldığında 100 mg/gün dozunda HbA1c'yi %0.6, başka bir çalışmada ise %0.8 oranında azalttığı görülmüştür [46,47]. Vildagliptinin bölünmüş veya tek doz kullanımında etki farkı bulunamamıştır [48].

Vildagliptin, roziglitazon ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında HbA1c düşürme yüzdesi açısından fark bulunamamıştır [49]. Vildagliptin ile metformin karşılaştırıldığında vildagliptin kullanan grupta %1'lik, metformin kullanan grupta ise %1.4'lük HbA1c düşüşü sağlanmıştır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır [50].

Kombinasyon çalışmaları değerlendirildiğinde, metformin tedavisi altındaki ve hedefe ulaşmayan hastalarda plasebo ve vildagliptinin eklenmesinden 12 hafta sonra vildagliptin grubunda HbA1c'de %0.7'lik anlamlı düşme sağlanmıştır [51]. Her iki grupta da HbA1c'de 40 hafta sonunda artış saptanmış, fakat vildagliptin eklenen grupta aylık %0.013 artış var iken, bu artış plasebo grubunda %0.066 oranında olmuştur.

Sitagliptinin ilk kullanıldığı klinik çalışmada daha önce hiç antidiyabetik ilaç kullanmamış 743 Tip 2 diyabetik hasta alınmıştır. Bu hastalarda günde iki kez 5, 12.5, 25 ve 50 mg dozları kullanılmıştır. Sonuçta tüm dozlarda plaseboya göre anlamlı HbA1c düşmeleri saptanmıştır, fakat en anlamlı azalma %0.77 ile günde iki kez sitagliptin kolunda gözlenmiştir. Sitagliptinin 50, 100 ve 200 mg ile yapılan monoterapi çalışmalarında plaseboya göre sırası ile HbA1c'de bir çalışmada, ortalama %0.74 azalma saptanmıştır [52]. Bir diğer çalışmada, metformin ile kontrol altında olmayan hastalara sitagliptin ve glipizid eklenmesinden sonra her iki grupta da HbA1c düşüşü eşit olarak saptanmış [53]. Piagli-tazon ile kombinasyonunda plaseboya göre %1.1'lik HbA1c düşüşü sağlanmıştır [54]. İnsülin kullanan hastalara vildagliptin ve plasebo eklenmesi sonucunda vildagliptin grubunda %0.5 ve plasebo grubunda %0.2'lik düşme görülmüştür [55]. Piagli-tazon kullanıpta kontrol altına alınamayan hastalara sitagliptin eklenmesi ile altı ay sonunda sitagliptin grubunda HbA1c'de %0.7 düşme sağlanmıştır [56].

Yapılan çalışmalar sonucunda vildagliptin ve sitagliptin monoterapi ve kombinasyon tedavilerinde güvenli, iyi tolere edilen ve ciddi yan etki bildirilmemiş ilaçlardır [57]. HbA1c düzeyi ne kadar yüksek ise bu ilaçlardan elde edilen HbA1c düşmeleri de o oranda yüksek bulunmuştur. Tek başına kullanımda hipoglisemi yan etkisi son derecede az oranda bildirilmiştir ve bu oranlar plasebo ile eşittir. İnsülin ve sülfonilüre ile yapılan kombinasyonlarında hipoglisemi sıklığında artış mevcuttur [57].

Tablo 3. DPP-4 inhibitörleri ve araştırma durumları [42].

İsim/rumuz	Durum
Sitagliptin	Onaylandı, kullanımda
Vildagliptin	FDA dosyalandı, onay aşamasında
Alogliptin	Faz III
Saxagliptin	Faz III
PSN-9301	Faz II
RI438	Faz II
TA-6666	Faz II
PHXII49	Faz II
GRC8200	Faz II
SYR-619	Faz I

DPP-4 inhibitörlerinin tek başına ve kombinasyon tedavilerinde lipidler üzerine etkileri gözlenmemiştir. Kan basıncı ve EKG üzerine etkileri saptanmamıştır [58].

GLP-1 agonistleri ile DPP-4 inhibitörleri aynı yolağı paylaşmalarına rağmen aralarında klinik farklar bulunmaktadır. Bu farklar Tablo 4'de özetlenmiştir.

PRAMLINTIDE

Amylin, β -hücreleri tarafından insülin ile beraber sekrete edilen bir hormondur. Amylin postprandial glikoz seviyesini baskılar ve gastrik boşalmayı yavaşlatır. Pramlintide ise amylinin analogudur. Pramlintide aynı zamanda amylinin potent agonistidir. Pramlintide Tip 1 diyabette insülin tedavisine ek olarak kullanılmasına onay verilmiştir. Aynı zamanda optimal tedaviye rağmen kan şekeri regülasyonu bozuk olan Tip 2 diyabetik hastalarda da ek tedavi olarak kullanılmasına onay verilmiştir. Pramlintide'in enjeksiyon sonrası biyoyararlanımı %30-40 civarındadır [59]. En hızlı absorpsiyonu vücutta kola yapıldığı zaman olmaktadır, daha sonra azalan sıra ile abdomen ve uyluk kesimi bunu izlemektedir. Pramlintide'in yarı ömrü 48 dakikadır ve primer olarak böbrekler tarafından metabolize edilir. Pramlintide enjeksiyon sırasında insülinlerle karıştırılmamalı ve aynı bölgelere vurulmamalıdır. Pramlintide enjeksiyonu sonrası glukagon sekresyonu, enerji alımı ve gastrik motilite azalmakta, bu etkilerin net sonucu olarak postprandial kan şekerlerinde belirgin bir düşme olmaktadır.

Pramlintide'in en uygun enjeksiyon zamanı ise hemen yemek öncesidir [60]. Bu şekilde yapıldığında postprandial dönemde en yüksek plazma değerine çıkmakta ve bu dönemde kan şekerini daha iyi kontrol edebilmektedir. Pramlintide başlanan hastalarda prandial ve/veya miks olarak hangi tip insülin rejimi kulla-

nılırsa kullanılsın, insülin dozları yaklaşık %30 oranında azaltılmalıdır.

Pramlintide 5 mL'lik flakonlar şeklinde sunulmuştur. Flakonlar 0.6 mg/mL pramlintide içerir. Flakonlar dolapta 2-5°C'de saklanmalı ve asla dondurulmamalıdır. Tip 1 diyabette başlangıç dozu 15 μ g s.c olarak önerilmektedir. Dozlar hasta tolere ettiği ve yan etki görülmediği sürece 60 μ g'a kadar çıkılabilir. Doz ayarlama şeması Tablo 5'te özetlenmiştir. Doz artırma araları yaklaşık 72 saat olmalıdır ve bulantı veya kusma olmaması gereklidir. Tip 1 diyabette pramlintide başlanması ile beraber hastaların kullandığı total insülin dozlarında yaklaşık %25-50 oranında azalma gözlenmiştir. Tip 2 diyabette başlangıç dozu 60 μ g olarak belirtilmiştir [61].

Kollarda absorpsiyon hızının yüksek olmasından dolayı, abdominal ve uyluk bölgesine enjeksiyon yapılması önerilmektedir [62]. Pramlintide tedavisinde önemli olan bir durum ise, öğün alınmayacaksa pramlintide de yapılmaması gereklidir. En sık yan etkisi, gastrik motiliteyi yavaşlattığı için bulantı ve kusmadır.

Tablo 5. Pramlintide için doz ayarlanması [65].

Pramlintide dozu (μ g)	100 U insülin enjektör kullanılacak ise	
	ünite olarak çekilmesi gereken miktar	Çekilmesi gereken mL
15	2.5	0.025
30	5	0.050
45	7.5	0.075
60	10	0.100
120	20	0.200

Tablo 4. GLP-1 mimetikler ve DPP-4 inhibitörleri arasındaki klinik farklar [16].

Uygulama	GLP-1 mimetikler Subkütan yolla günde 1-2 kez	DPP-4 inhibitörleri Günde 1 kez oral
İnsülin sekresyonunda artış	+++	+
Glukagon inhibisyonu	++	++
Gastrik boşalma	Azaltır	Azaltmaz
Etki mekanizması	GLP-1	GLP-1 + GIP
HbA1c düşürücü etki	++	++
Kilo verdirici etkisi	Var	Kilo verilmesi üzerine nötr
İştah azaltımı	+	İştah üzerine etkisi yok
En sık yan etkileri	Bulantı, kusma	Önemli yan etki yok
GLP-1 düzeyleri	Etkileri doza bağlı	L-hücrelerinin kapasitesine bağlı
Potansiyel immünite	++	-

Özellikle gastroparezisi olan hastalara verilmemelidir. Gebelerde ise C kategorisindedir.

Pramlintide tedavisi şu anda insülin kullanan, HbA1c < %8 olan ve fazladan daha iyi kan şekeri kontrolü isteyen ve ek s.c enjeksiyon yapmak ve postprandial kan şekerlerini takip etmek isteyen hastalarda uygundur. Tip 2 diyabette ise bu kriterlere ek olarak beden kitle indeksi > 35 kg/m² olan hastalara uygun görülmektedir [63].

Tip 1 diyabetli hastaların tedavilerine pramlintide eklenip 52 haftalık takip edilen bir çalışmada, HbA1c'de %0.39 ve kiloda 0.6 kg azalma sağlanmıştır. Aynı protokol ile Tip 2 diyabetik hastalarda 52 hafta sonunda HbA1c'de %0.5 ve vücut ağırlığında 0.9 kg azalmalar tespit edilmiştir [64]. En sık yan etki bulantı, kusma, anoreksi ve hipoglisemi olarak bildirilmiştir. Bu yan etkiler özellikle tedavinin ilk bir ayında sıklıkla gelişmekte ve sonra hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir.

Kaynaklar

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
2. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Rai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24:1076-82.
3. Brown JC, Mutt V, Pederson RA. Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrome activity. *J Physiol* 1970; 209:57-64.
4. Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37:826-8.
5. Elahi D, Andersen DK, Brown JC, et al. Pancreatic alpha and beta-cell responses to GIP infusion in normal man. *Am J Physiol* 1979; 237:185-91.
6. Andersen DK, Elahi D, Brown JC, Tobin JD, Andres R. Oral glucose augmentation of insulin secretion. Interactions of gastric inhibitory polypeptide with ambient glucose and insulin levels. *J Clin Invest* 1978; 62:152-61.
7. Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide. *Monogr Endocrinol* 1982; 24:III-88.
8. Maxwell V, Shulkes A, Brown JC, Solomon TE, Walsh JH, Grossman MI. Effect of gastric inhibitory polypeptide on pentagastrin-stimulated acid secretion in man. *Dig Dis Sci* 1980; 25:113-6.
9. Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia* 1979; 16:75-85.
10. Lauritsen KB, Moody AJ, Christensen KC, Lindkaer JS. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin release after small-bowel resection in man. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15:833-40.
11. Novak U, Wilks A, Buell G, McEwen S. Identical mRNA for proglucagon in pancreas and gut. *Eur J Biochem* 1987; 164:553-8.
12. Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orci L, Habener JF. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. *J Biol Chem* 1986; 261:11880-9.
13. Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, Baldissera FG, Poulsen SS, Nielsen OV. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology* 1986; 119:1467-75.
14. Orskov C, Holst JJ, Poulsen SS, Kirkegaard P. Pancreatic and intestinal processing of proglucagon in man. *Diabetologia* 1987; 30:874-81.
15. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2006; 60:1454-70.
16. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696-705.
17. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29:46-52.
18. Elahi D, oon-Dyke M, Fukagawa NK, et al. The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects. *Regul Pept* 1994; 51:63-74.
19. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91:301-7.
20. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. Near-normalization of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40:205-11.
21. Meier JJ, Gallwitz B, Kask B, et al. Stimulation of insulin secretion by intravenous bolus injection and continuous infusion of gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes and healthy control subjects. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 3):220-4.
22. Meier JJ, Nauck MA, Siepmann N, et al. Similar insulin secretory response to a gastric inhibitory polypeptide bolus injection at euglycemia in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes and control subjects. *Metabolism* 2003; 52:1579-85.
23. Lynn FC, Pamir N, Ng EH, McIntosh CH, Kieffer TJ, Pederson RA. Defective glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor expression in diabetic fatty Zucker rats. *Diabetes* 2001; 50:1004-11.
24. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132:2131-57.
25. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2628-35.
26. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2929-40.
27. Gallwitz B. Glucagon-like peptide-1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2005; 4:361-70.

28. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1092-100.
29. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28:1083-91.
30. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widell MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143:559-69.
31. Kim D, MacConell L, Zhuang D, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1487-93.
32. Nauck MA, Hompesch M, Filipczak R, Le TD, Zdravkovic M, Gumprecht J. Five weeks of treatment with the GLP-1 analogue liraglutide improves glycaemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114:417-23.
33. Grouzmann E, Comoy E, Walker P, et al. Production and characterization of four anti-neuropeptide Y monoclonal antibodies. *Hybridoma* 1992; 11:409-24.
34. Green BD, Flatt PR. Incretin hormone mimetics and analogues in diabetes therapeutics. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:497-516.
35. Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, et al. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:6874-9.
36. Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S, De M, I. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40:209-94.
37. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2078-84.
38. Ahren B, Simonsson E, Larsson H, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:869-75.
39. Kim D, Wang L, Beconi M, et al. (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2005; 48:141-51.
40. Ahren B. DPP-4 inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:517-33.
41. Herman GA, Bergman A, Stevens C, et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4612-9.
42. Ahren B, Landin-Olsson M, Jansson PA, Svensson M, Holmes D, Schweizer A. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2078-84.
43. Ahren B. DPP-4 inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:517-33.
44. Ahren B, Simonsson E, Larsson H, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:869-75.
45. Ristic S, Byiers S, Foley J, Holmes D. Improved glycaemic control with dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes: vildagliptin (LAF237) dose response. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:692-8.
46. Hanefeld M, Herman GA, Wu M, Mickel C, Sanchez M. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007 (Baskıda).
47. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007; 61:171-80.
48. Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, Dejager S. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76:132-8.
49. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007; 30:217-23.
50. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naive patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24:955-61.
51. Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2874-80.
52. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2632-7.
53. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:194-205.
54. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:166-74.
55. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50:1148-55.
56. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006; 28:1556-68.
57. Ahren B. DPP-4 inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:517-33.
58. Matikainen N, Manttari S, Schweizer A, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:2049-57.

59. Singh-Franco D, Robles G, Gazze D. Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29:535-62.
60. Maggs DG, Fineman M, Kornstein J, et al. Pramlintide reduces postprandial glucose excursions when added to insulin lispro in subjects with type 2 diabetes: a dose-timing study. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20:55-60.
61. Singh-Franco D, Robles G, Gazze D. Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29:535-62.
62. Singh-Franco D, Robles G, Gazze D. Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29:535-62.
63. Singh-Franco D, Robles G, Gazze D. Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29:535-62.
64. Hollander PA, Levy P, Fineman MS, et al. Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26:784-90.
65. Singh-Franco D, Robles G, Gazze D. Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29:535-62.