



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ



ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLARDA SON GELİŞMELER

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
LİSANS ARAŞTIRMA PROJESİ

DANIŞMAN: PROF. DR. İLKAY YILDIZ
2018-ANKARA

ESRA YÜCEL KEPİR

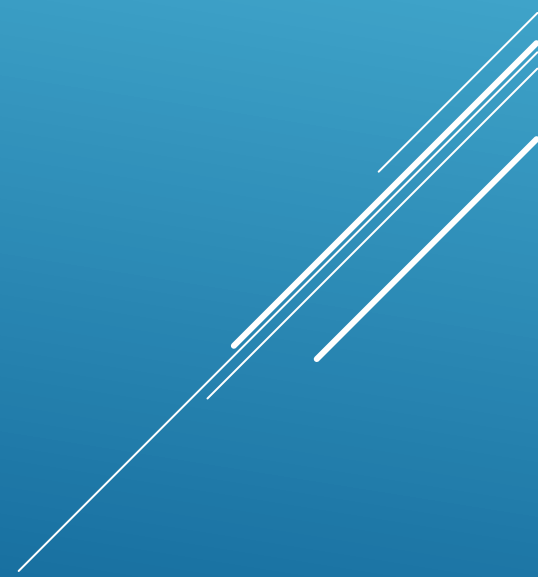
DIYABET NEDİR ?

Diyabetin tanımı ;

Diabetes Mellitus (DM), pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun mutlak veya kısmi eksikliği veya değişik derecelerdeki insülin direnci sonucunda ortaya çıkan kronik hiperglisemi ile seyreden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklarla karakterize kronik, metabolik hastalıktır. (1,2)

Günümüzde sık görülen endokrin ve metabolik bir hastalık olan DM'u Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation, WHO) yeni bin yılın en önemli halk sağlığı sorunları arasında kabul etmiştir(5).

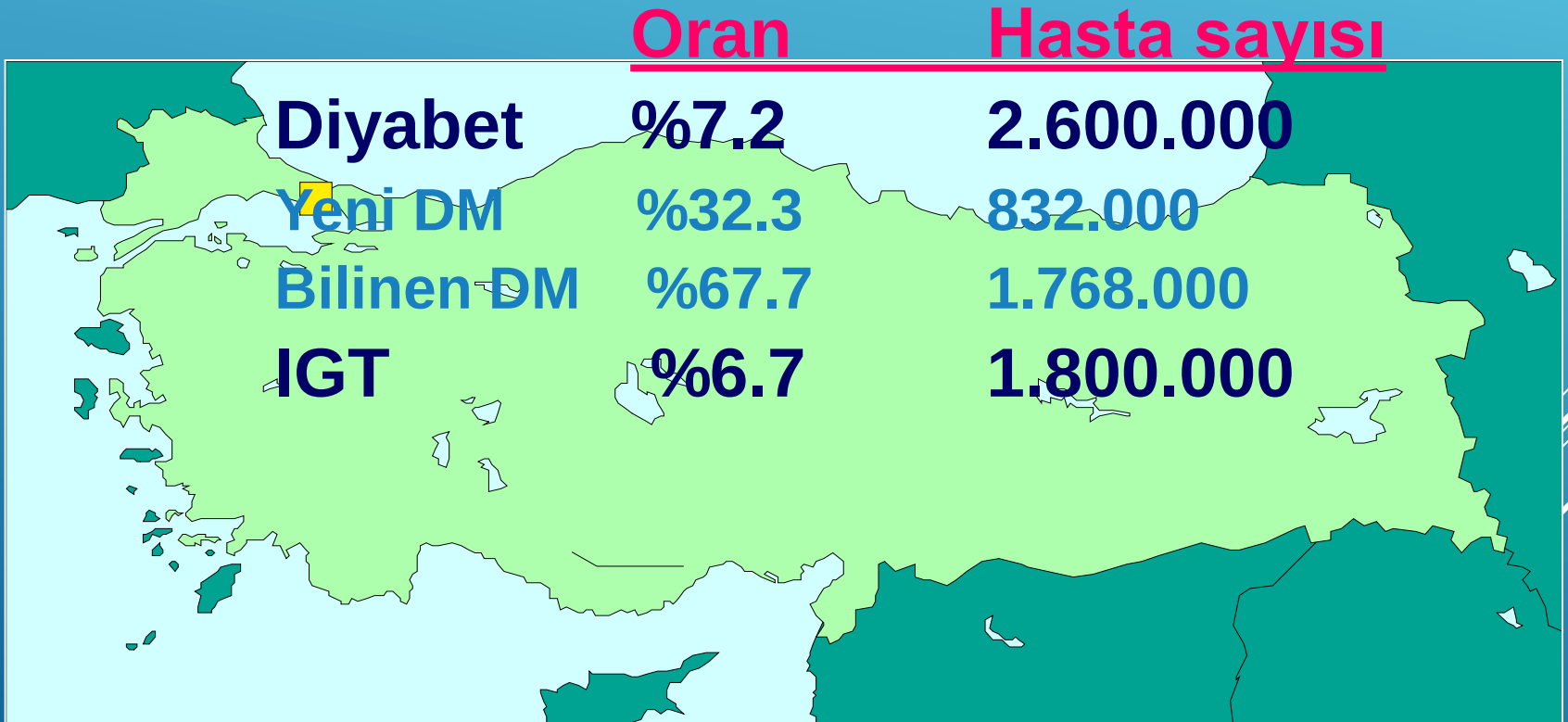
Mavi daire, diyabetin evrensel simgesidir. Diyabet simgesinin amacı diyabete bir ortak kimlik kazandırmaktır.



DİYABET EPİDEMİSİ

- ▶ **2000** yılı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre aşikar diyabetik hasta sayısı **171 milyon**
- ▶ Uluslararası Diabet Federeasyonu (IDF) **2014** yılı verilerine göre dünya genelinde aşikar diyabetik insan sayısı **387 milyon** ve **20-79 yaş grubunda prevalansı %8,3**
- ▶ Günümüzde Diyabetik sayısı **415 milyon**
- ▶ Bu hızla artmaya devam ederse **2035 'de 592 milyon, 2040'da 642 milyon** olacağı öngörülmektedir.
- ▶ Tanısından habersiz diyabet hastalarının sayısı ise **179 milyon** olarak tahmin edilmektedir.

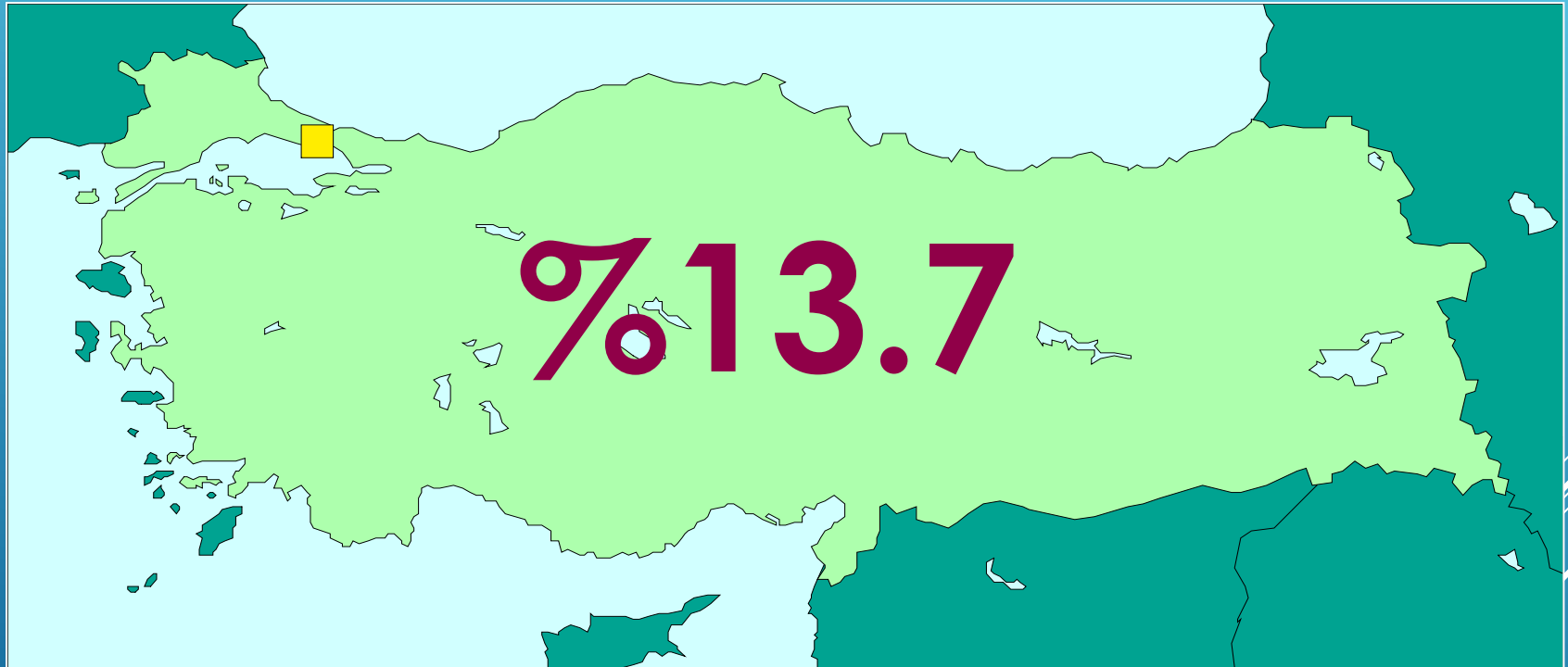
Türkiye'de Diabetes Mellitus
(2000 yılı 20+ yaş erişkin nüfus sayımına göre)
(İ.Ü. Tıp Fakültesi, Sağlık Bakanlığı, DSÖ)
TURDEP 1



(Satman İ, TURDEP Group: D Care 2002)

Türkiye'de Diabetes Mellitus

2010 (TURDEP 2)



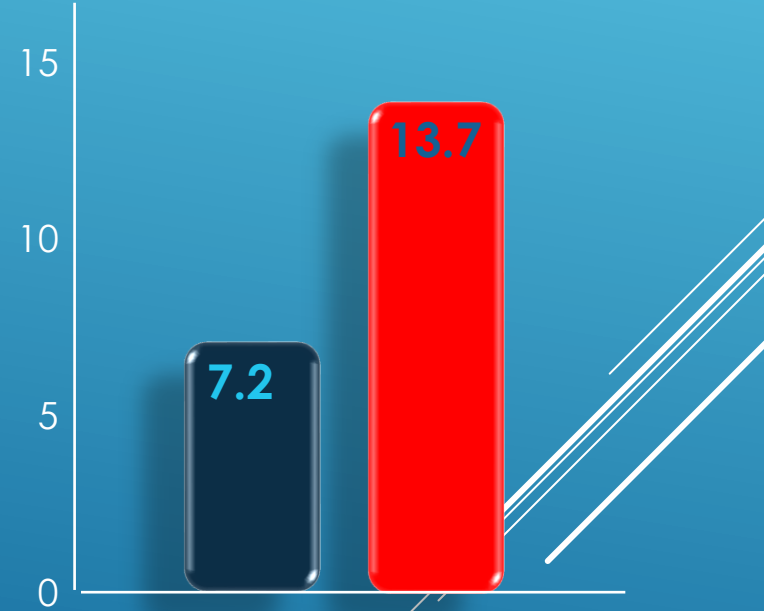
1997'den 2010'a Türkiye'de neler oluyor?

Ortalama Ağırlık (Kg)

1997
2010



Diyabet Prevalansı (%)



TURDEP-2 SONUÇLARI

- ▶ Ocak 2010-Haziran 2010
- ▶ 15 ilde 540 merkezde
- ▶ 20 yaş ve üzerinde 26 499 kişi
- ▶ TURDEP-II çalışması, 1997-98 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasının tekrarı
- ▶ TURDEP-I'den itibaren geçen 12 yıllık süreçte erişkin nüfusumuzun yaş ortalaması 4 yıl artmıştır.
- ▶ Ortalama kadın ve erkek boyu 1'er cm artmış;
- ▶ Kadınlarda kilo 6 kg, bel çevresi 6 cm, kalça çevresi 7 cm; erkeklerde ise kilo 8 kg, bel çevresi 7 cm, kalça çevresi 2 cm artmıştır.

DIABETES MELLITUS SINIFLANDIRILMASI

Amerikan Diyabet Birlięi (ADA) Ocak 2015'de tanı ve sınıflama kriterini yeniden yayınlamıştır. Diyabet aşağıdaki genel kategoride sınıflandırılabilir:

Several white lines of varying lengths and angles are drawn in the bottom right corner of the slide, creating a modern, abstract graphic element.

Diabetes Mellitus sınıflandırılması

- ▶ Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β - hücre yıkımı vardır.)
- ▶ Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)
- ▶ Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.)

4. Diğer spesifik diyabet tipleri

- a) β - hücre fonksiyonlarının genetik defekti
- b) İnsülinin etkisinde genetik bilgiler
- c) Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- d) Endokrinopatiler
- e) İlaç ve kimyasal ajanlar
- f) İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
- g) Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
- h) Enfeksiyonlar

1.TİP 1 DİYABET

- ▶ Mutlak insülin eksikliği (sebebi beta hücre yıkımı) vardır.
- ▶ Bağışıklık sisteminin bozulması sonucu, organizma kendi pankreas beta-hücrelerinin tümünü yok eder ve organizmada hiç insülin kalmaz.
- ▶ Her yasta başlayabilir, ama sıklıkla çocuk ve adolesan çağlarında ortaya çıkar.
- ▶ Sıklıkla akut başlangıçlıdır.
- ▶ Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır.
- ▶ Hastaların %10'unda birinci derece yakınlarında tip 1 diyabet bulunur.
- ▶ Diyabetik ketoasidoza yatkındırlar.
- ▶ Hastaların sağlıklı yaşamaları için insülin tedavisi kaçınılmazdır.

2.TİP 2 DİYABET

- ▶ Beta hücre fonksiyonunda bozukluk vardır(insülin salınımı azalmıştır) veya periferik dokularda insülin sensitivitesi azalmıştır (insülin direnci)
- ▶ Bu kişiler, sağlıklı olmamalarına rağmen, yıllarca herhangi bir özel bakım görmeden ve dışarıdan insülin almadan yaşayabilirler.
- ▶ Orta yaşlarda baslar(30 yaş sonrası).
- ▶ Başlangıcı yavaşdır.
- ▶ Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur [Beden kitle indeksi (BKİ) >25 kg/m²].
- ▶ Genetik faktörler ve çevresel faktörler beraber rol oynar.
- ▶ Hastaların yaklaşık %50'sinde ailede diyabet öyküsü pozitiftir.
- ▶ Tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz, OAD ve gerekirse insülin ile tedavi edilir.

3.GESTASYONEL DİYABET

Gebelik sırasında ortaya çıkan ya da gebelikte tanısı konan glukoz intoleransıdır. Doğum sonrasında genellikle kan şekeri düzeyleri normal seviyelere iner. Hayatın ileri yıllarında bu hastaların yüzde 10'unda tip1 diyabet, önemli bir kısmında tip2 diyabet gelişir.

Gestasyonel Diyabet Risk Faktörleri

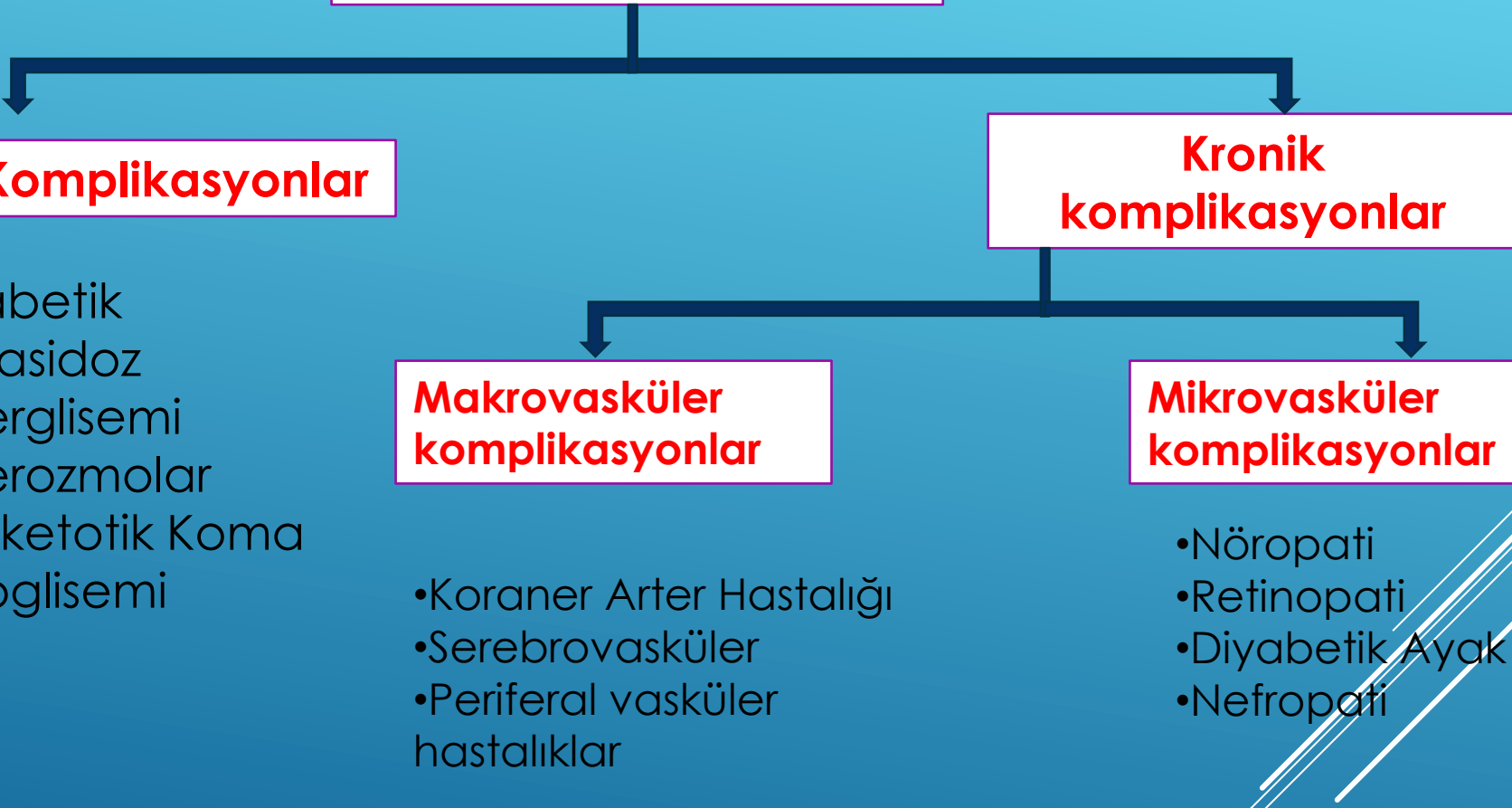
- ▶ Önceki gebelikte GDM varlığı
- ▶ Gebelik öncesi glukoz intoleransı tanısı
- ▶ Ailede DM öyküsü
- ▶ Önceki gebelikte makrozomi ve polihidroamnios öyküsü
- ▶ Önceki gebelikte annenin fazla kilo artışı(20kgdan fazla)
- ▶ Glukozüri
- ▶ Kilo fazlalığı(BKİ>25)

Tip 2 Diyabetin Oluşmasında Risk Faktörleri

40 yaş üzerinde olup aşağıdaki risk faktörlerinden bir ya da birkaçı bulunan kişiler diyabet açısından risklidir.

- a) Ailede diyabet hikâyesi
- b) Yüksek riskli etnik grup mensubu
- c) Hipertansiyon, Kardiyovasküler hastalık
- d) HDL kolesterol <35 mg/dL ve trigliserid >250 mg/dL
- e) Fazla kilolu veya obez
- f) Polikistik over sendromu (PCOS)
- g) Gestasyonel diyabet hikâyesi, 4 kilonun üzerinde bebek doğurma öyküsü
- h) İnsülin direnci ile ilişkili durumlar (akantozis nigrikans, non-alkolik steatohepatit)
- i) Şizofreni ve bazı atipik antipsikotik ve antidepresan ilaçların kullanımı
- j) Fiziksel inaktivite (19.,32.)

DIYABETİN KOMPLİKASYONLARI



```
graph TD; A[DIYABETİN KOMPLİKASYONLARI] --> B[Akut Komplikasyonlar]; A --> C[Kronik komplikasyonlar]; C --> D[Makrovasküler komplikasyonlar]; C --> E[Mikrovasküler komplikasyonlar];
```

Akut Komplikasyonlar

- Diyabetik Ketoasidoz
- Hiperglisemi
- Hiperozmolar
- Nonketotik Koma
- Hipoglisemi

Kronik komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar

- Koroner Arter Hastalığı
- Serebrovasküler
- Periferal vasküler hastalıklar

Mikrovasküler komplikasyonlar

- Nöropati
- Retinopati
- Diyabetik Ayak
- Nefropati

Diyabetik Nefropati; Diyabetik nefropati son dönem böbrek yetersizliği arasında 1.sıradadır. Tip 1 diyabetlilerin % 30-50'sinde, tip 2 diyabetin % 15'inde klinik olarak belirgin nefropati gelişir. Glisemik kontrolün sağlanması ile nefropati riski % 34-57 azalır (27.,28.,21.).

Diyabetik Retinopati; Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde halen 20-74 yaş arasında önde gelen körlük nedenlerindendir. Tipik mikroanjiopatik lezyonlar retinopatiyi oluşturur (29.,19.).

Diyabetik Nöropati; Nöropati, diyabette uzun dönem hipergliseminin etkisi ile sinir sistemi üzerinde oluşan bozukluklardır. Diyabetlilerde çoğunlukla periferik nöropati görülür. Periferik nöropati ekstremitelerde duyu kaybı, yanma hissi, batma, uyuşukluk ve kas kuvvetsizliği gibi belirtiler oluşturur (27.).

Diyabetik Ayak; Diyabetik ayak, yetersiz tedavi nedeniyle glukoz regülasyonu uzun süreli bozuk hastalarda daha fazla görülen, ayak arterlerinde bilateral progressif aterosklerotik değişikliğine bağlı damarların daralması ve ayak dokusunda beslenmenin bozulması ile karakterize bir hastalıktır. (30.).

Tüm nontravmatik alt ekstremitte amputasyonlarının %40-60'ı diyabete bağlıdır (19.). DM'de ülser prevalansı %4-10, insidansı %2,2-5,9 civarındadır (31.). Amputasyon insidansı 6-8/1000 DM'li/yıl civarındadır (31.).

Diyabet Tanı Kriterleri

- ▶ $\text{HbA1c} \geq 6.5 \%$.

VEYA

- ▶ $\text{APG} \geq 126 \text{ mg/dl}$ (7.0 mmol/L) En az 8 saat hiçbir kalori alımı yapılmamalıdır.

VEYA

- ▶ 2-saat plazmaglikozu $\geq 200 \text{ mg/dl}$ (11.1 mmol/L)

VEYA

- ▶ Hiperglisemi veya hiperglisemik krizin klasik semptomları olan bir hastada, rastgele plazma glikozu $\geq 200 \text{ mg/dl}$ (11.1 mmol/L)
- ▶ Hipergliseminin kesin yokluğunda, tekrar testleri ile sonuç doğrulanmalıdır.

ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

I. İnsülin Salgılatıcılar (Segretogoglar)

- Sülfonilüreler
- Non-Sülfonilüreler(Meglinitler)

II. İnsüline Duyarlılığı Arttıranlar

- Biguanidler
- Tiyazolidindion

III. Glikoz Emilimini Yavaşlatan İlaçlar

- Alfa Glikozidaz İnhibitörleri

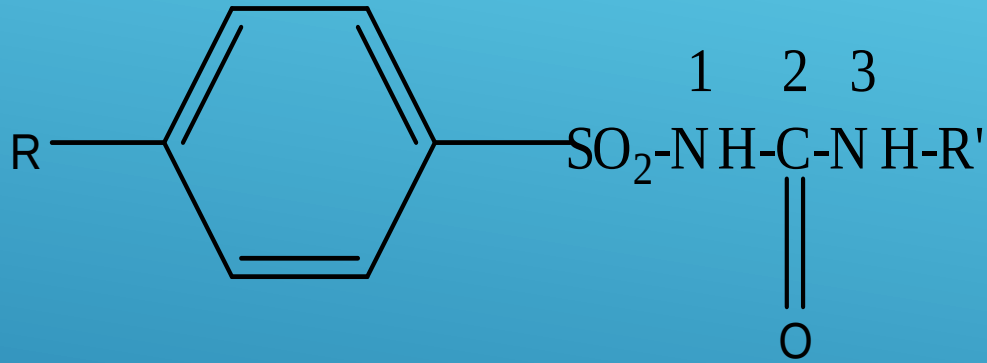
IV. İncretin Bazlı Tedavi

- GLP1 Analogları (İncretinomimetikler)
- DDP4 inhibitörleri

V. Glikozun Geri Emilimini Azaltanlar

- SGLT2 İnhibitörleri

KİMYASAL YAPISI



Sülfonilüre grubu bileşiklerde ana yapı fenil halkası para konumundan sübstitüe olmuş bir S-fenilsülfonilüre gövdesidir.

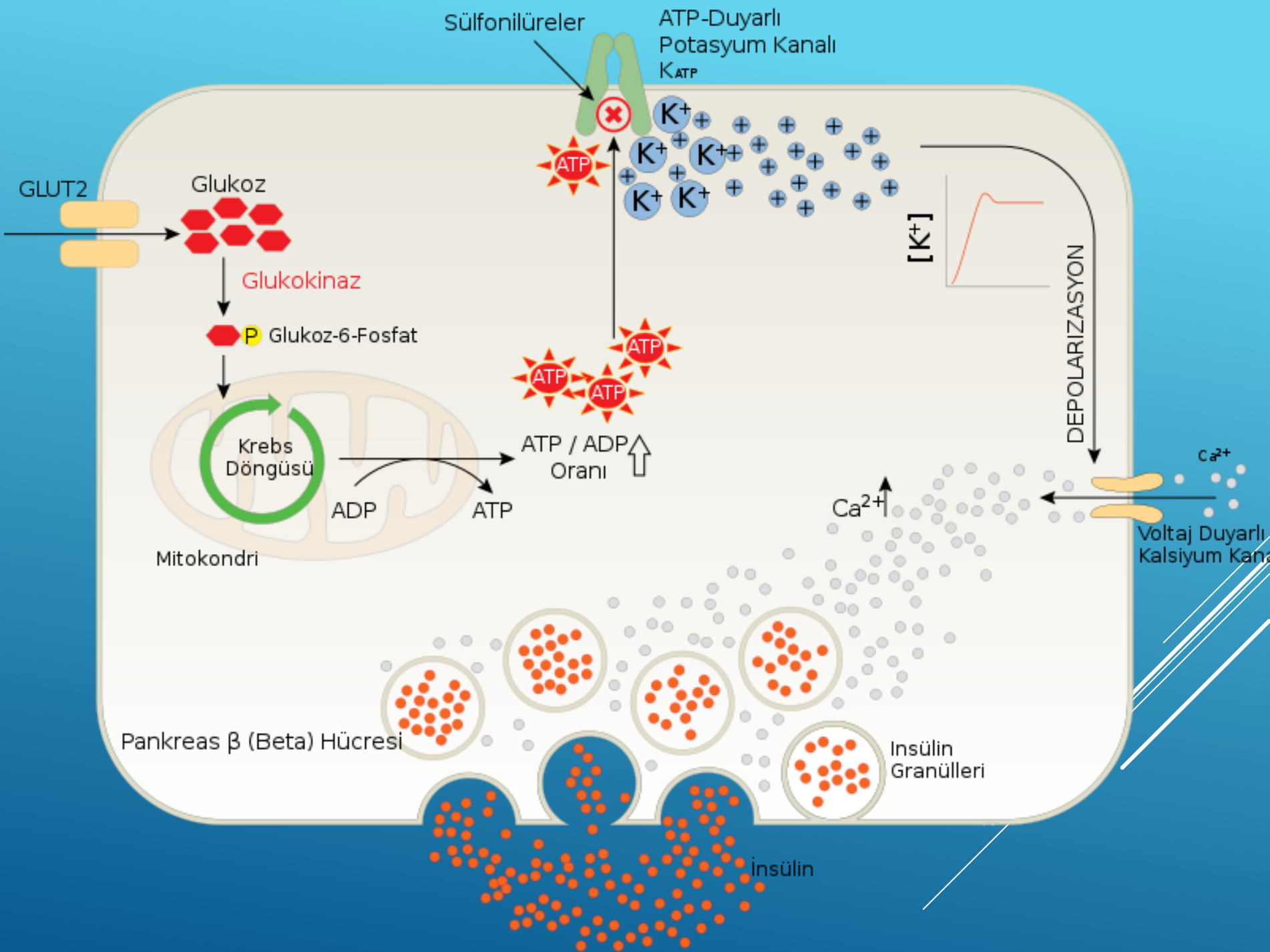
Halka üzerindeki sübstitüentler metil, amino, asetil, kloro, bromo, iyodo, metiltiyo ve trifluorometil olduğu takdirde aktive yükselir. Bu bileşiklerde sülfonilüre grubundaki N¹ ile sübstitüentteki azot arasındaki mesafenin önemli olduğu bildirilmektedir. Halka üzerindeki sübstitüentler, molekülün etki süresi bakımından da önemlidir: metil içeren bileşik, kolaylıkla metabolik inaktivasyona uğradığı için kısa, klor içeren bileşik ise kolay inaktive edilmediği için daha uzun etki sürelidir. Sülfonilüre grubundaki N³ üzerinde bulunan sübstitüentler, molekülün lipofilisitesinden sorumludur.

SÜLFONİLÜRE TÜREVİ İLAÇLAR ETKİ MEKANİZMALARI

Bu bileşikler artmış ekstraselüler glukozun pankreas beta hücreesindeki etkisini taklit ederler. Sülfonilüreler pankreasın beta hücrelerinin yüzeyinde yer alan ATP-bağımlı K^+ kanallarına bağlanırlar. Sülfonilürelerin bu kanala bağlanmaları hücre içinden hücre dışına doğru olan hiperpolarize edici potasyum (K^+)akımını engeller. Potasyum hücre dışına çıkamaması hücre içindeki elektriksel potansiyeli, hücre dışına göre daha pozitif hale getirir ve hücre depolarize olur. Bu depolarizasyon voltaj-duyarlı Ca^{+2} kanallarının açılmasına neden olur ve hücre içerisine giren kalsiyum (Ca^{+2})molekülleri, sentezlendikten sonra granüller halinde depolanmış insülinin ekzositoz yoluyla hücre dışına çıkmasına yol açar.

SÜLFONİLÜRE ETKİ MEKANİZMASI

- İnsülin benzeri etki gösterirler
- İnsülin sentezine etkileri yoktur
- Sentezlenen ve veziküller içinde depolanan insülinin salıverilmesini arttıırırlar
- Glukoz gibi beta hücrelerini depolarize ederler
- Ca^{++} un hücre içine girişini ve hücre içinde mobilizasyonunu arttıırırlar
- Siklik AMP düzeyini yükseltirler
- İnsülin salgılanmasını arttıırmaları Ca^{++} dengesi üzerindeki etki ile ilişkilidir



YAN ETKİLERİ

Geçici olarak insülin salgılanmasına yol açtıkları için **hipoglisemi** yapabilirler.

Sülfonilüre ile yapılan tedavide hastaların **kilo almalarına** neden olur. Bunun nedeni temel olarak vücudun su toplaması (ödem) ve hipergliseminin yarattığı ozmotik diürezin azalmasıdır.

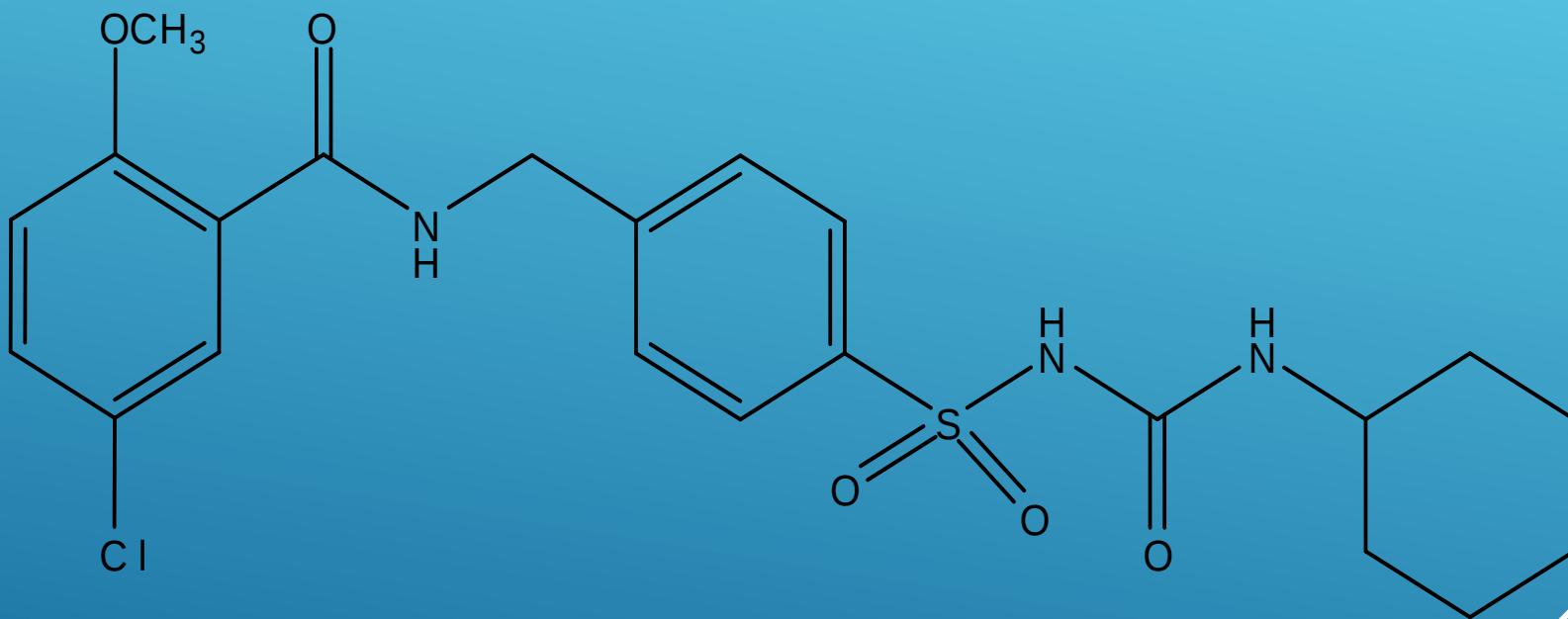
Yapılan bazı hayvan deneylerinde sülfonilürelerin **teratojenik** etkiye neden oldukları gösterilmiştir. Ancak Amerikan Gıda ve ilaç dairesi (FDA) gluburid dışında bütün sülfonilürelerin gebelik risk kategorisini "C" olarak belirlemiştir. Gliburidin risk kategorisi "B"dir.



1. Sülfonilüre Türevi İlaçlar

- Glibenklamit
 - Glibornurid
 - Gliklazid
 - Glikuidon
 - Glimepirit
 - Glipizit
- 
- A series of white diagonal lines of varying lengths and thicknesses, located in the bottom right corner of the slide.

Glibenklamit

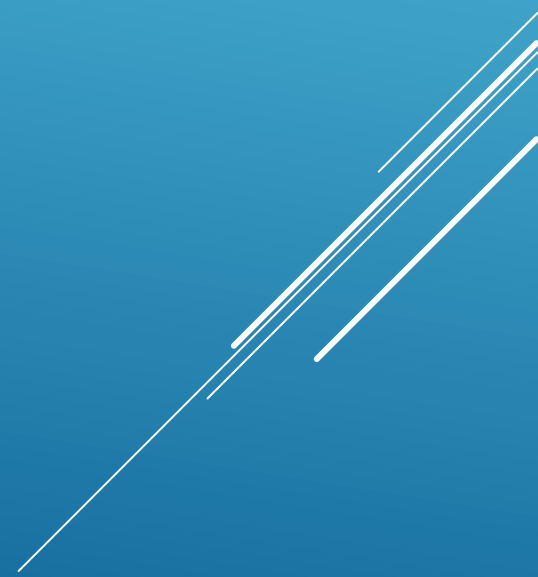


1-{4-[2-(5-Kloro-2-metoksibenzamido)etil] benzenesülfonil}-3-sikloheksilüre

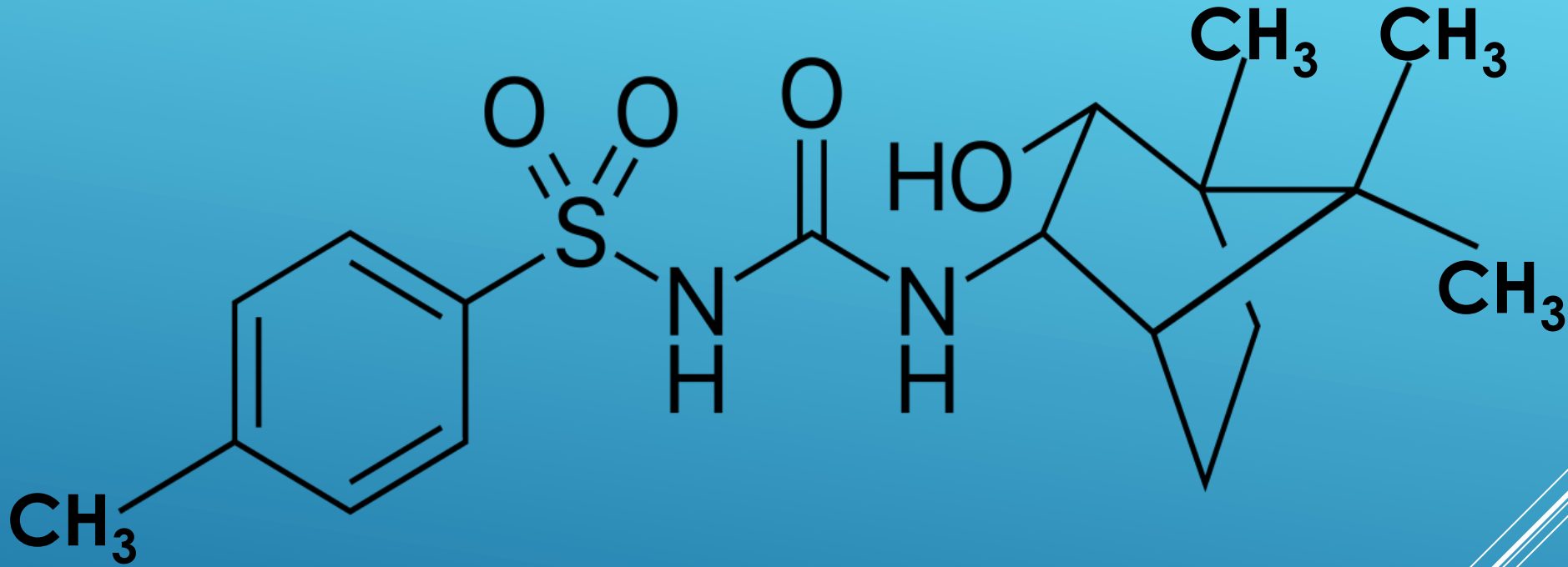
Glibenklamit

- Hipoglisemik etkinliđi en yüksek olan uzun etkili iki sülfonilüreden birisidir. (diđeri glimepid)
- Karaciğerde metabolize edilir
- metabolitleri çok düşük de olsa hipoglisemik etkinliđi gösterirler.

Piyasadaki müstahsarlari ;

- Gliben ® Tablet
 - Dianorm ® Tablet
- 

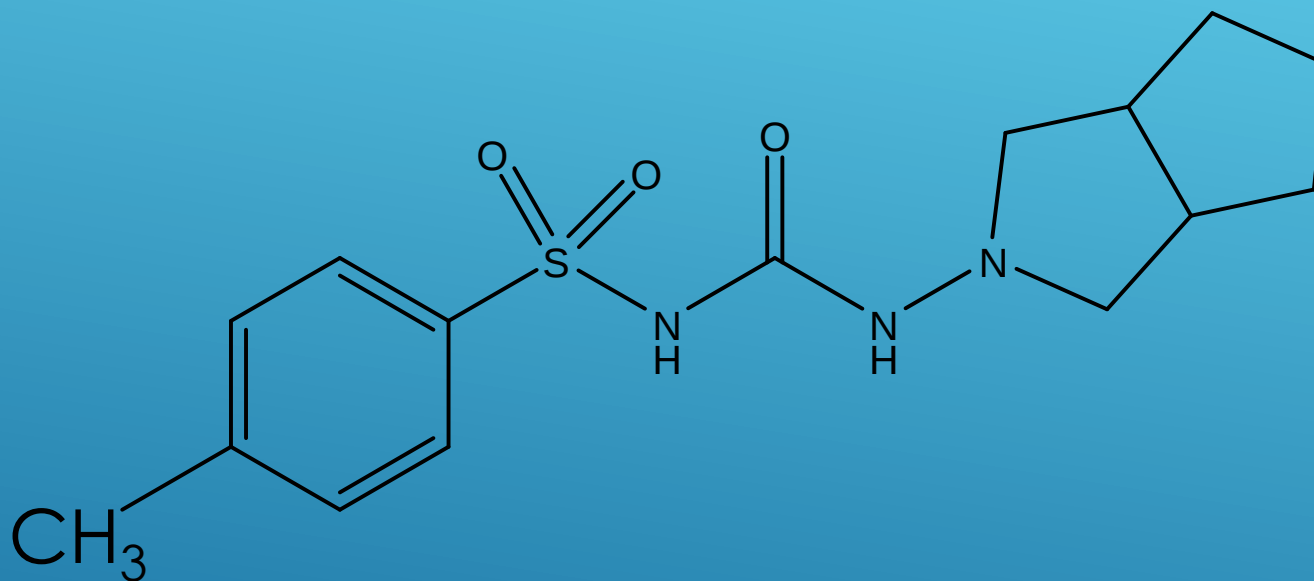
Glibornurid



1-((2S,3R)-2- Hidroksiborn-3-il)-3-p-tolilsülfonilüre

Glutril® Tablet isimli müstahsar artık üretilmediği için kullanılmamaktadır.

Gliklazid



N-(heksahidrosiklopenta[c]pirol-2(1H)-ilkarbamoil)-4-metilbenzen
sülfonamide

Gliklazid

FARMAKOKİNETİK

- Gliklazid gastrointestinal kanaldan hemen absorbe olur. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır.
- Eliminasyon yarı ömrü erkeklerde yaklaşık 8 saat, kadınlarda 11 saattir.
- Karaciğerde önemli hipoglisemik aktivite göstermeyen metabolitlerine metabolize edilir. Gerek metabolitleri gerekse küçük miktarda değişmemiş ilaç halinde idrarla atılır.

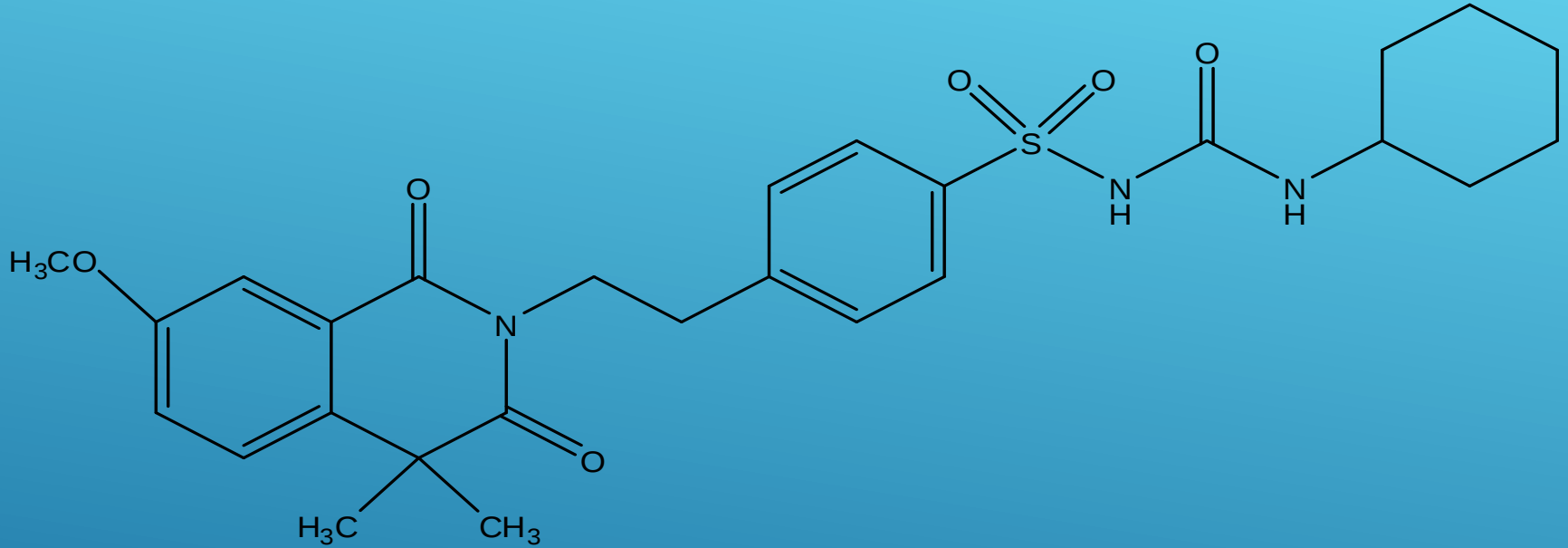
Gliklazid

Piyasadaki müstahsarları ;

- Betanorm®
- Diamicron®
- Efikas®
- Glumikron®
- Melliydys®



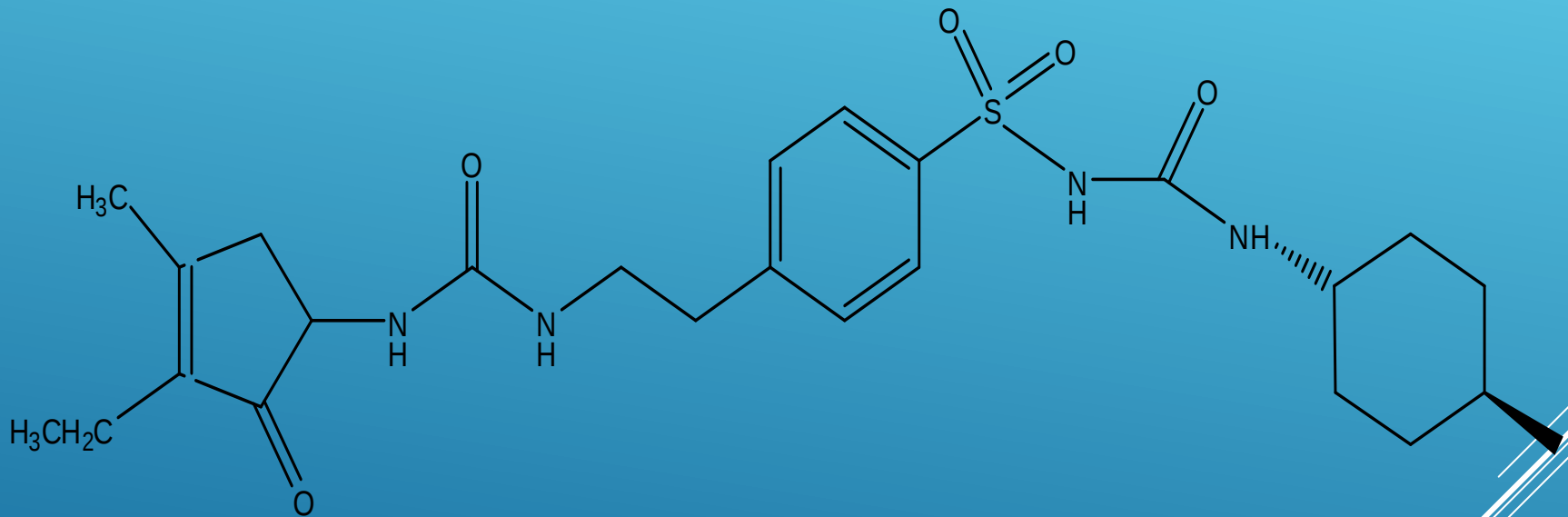
Glikuidon



1-Siklohegzil-3-{4-(2-(3,4-dihidro-7-metoksi-4,4- dimetil-1,3-diokso-2(1H)-izokinolil)etil)benzensülfonil } üre

Piyasada müstahsarı bulunmamaktadır.

Glimepirit



3-Etil-4-metil-N-{4-[3-(4-metilsikloheksil)ureidosulfonil]fenetil}-2-oksopirolin-3-karbamit (IUPAC)

Glimepirit

- Glimepirid oldukça potent ve uzun etki süresine sahip bir sülfonilüredir. Çok küçük dozlarda etkilidir.
- Etkisi hızlı başlar ve uzun sürelidir. Bu nedenle günde tek doz halinde verilebilir. Hipoglisemi riski en düşük ilaçlardan biridir. Hepatik ve hematolojik yan tesirler yapabilir.

Glimepirit

Yan etkileri ;

- Deride alerji (aşırı duyarlılık), kaşıntı, döküntü, kurdeşen ve güneşe karşı duyarlılık artışı şeklinde meydana gelebilir. Hafif alerjik reaksiyonların bazıları, nefes alma veya yutma güçlüğü, dudakların, dilin veya boğazın şişmesi gibi ciddi reaksiyonlara dönüşebilir.
- Sülfonilüreler, sülfonamidler veya ilişkili ilaçlarla alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir.
- Tedavinin başlangıcında görme ile ilgili problemler meydana gelebilir. Bunun nedeni kan şekeri düzeyinizdeki değişikliklerdir ve kısa zamanda düzelecektir.
- Karaciğer enzimlerinin artması.
- Şiddetli alışılmadık kanama veya deri altında morarma

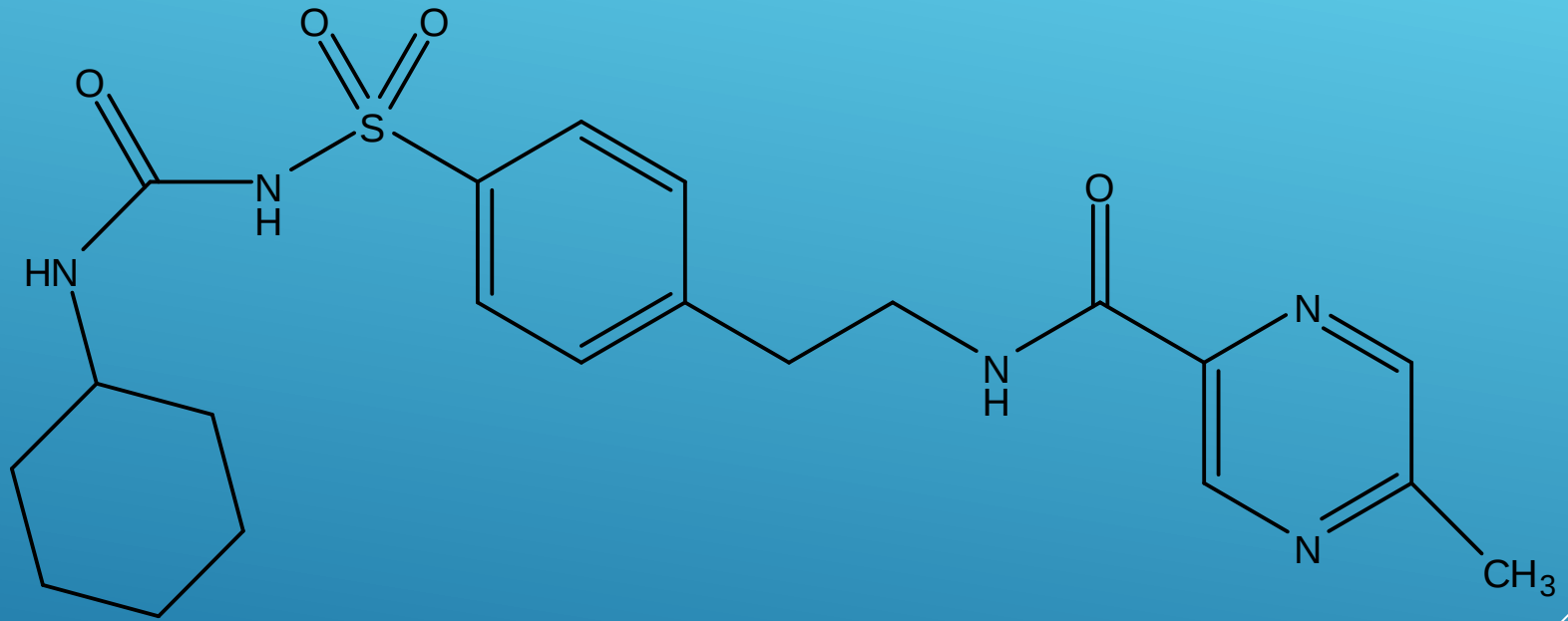
Glimepirit

Piyasadaki müstahsarları ;

- Amaryl®
- Glimax®
- Tideca®



Glipizit



1-Siklohegzil-3-{4-(2-(5-metilpirazin-2-karboksamido)etil)benzenesulfonil}üre

Glipizit

- Etkisi en çabuk başlayan sülfonilüredir.
- Besinler absorbsiyonun azalttığı için yemekten 30 dakika önce verilmelidir.
- Karaciğerde yaklaşık %90 oranında metabolize edilerek inaktive edilir; %10 kadarı böbreklerden değişmeksizin itrah edilir.
- Hipoglisemi riski arttığı için karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.

Glipizit

Maksimum doz sınırları

- Yetişkinler: 20 mg/gün PO uzatılmış- salım tabletleri için; 40 mg/gün PO hızlı-salım tabletleri
- Yaşlılar: 20 mg/gün PO uzatılmış- salım tabletleri için; 40 mg/gün PO hızlı-salım tabletleri için
- Adolesanlar: Güvenilir ve etkin kullanımı kanıtlanmamıştır.
- Çocuklar: Güvenilir ve etkin kullanımı kanıtlanmamıştır.

Piyasadaki müstahsarı ;

Glucotrol XL® kontrollü salım tableti

2.NONSÜLFONİLÜRELER (MEGLİTİNİDLER)

Pankreas beta hücrelerinin ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını sülfonilüre türevlerinden farklı bir mekanizmayla kapatan ve kanala bağlanma kinetiği onlarınkinden farklı olan yeni ilaçlar geliştirilmeye başlanılmıştır. Bu ilaçların farmakolojik etki profili, etkinin kısa sürmesi dışında sülfonilürelere benzer. Sülfonilüreler gibi beta hücrelerini SUR1reseptör aracılığıyla etkilerler.

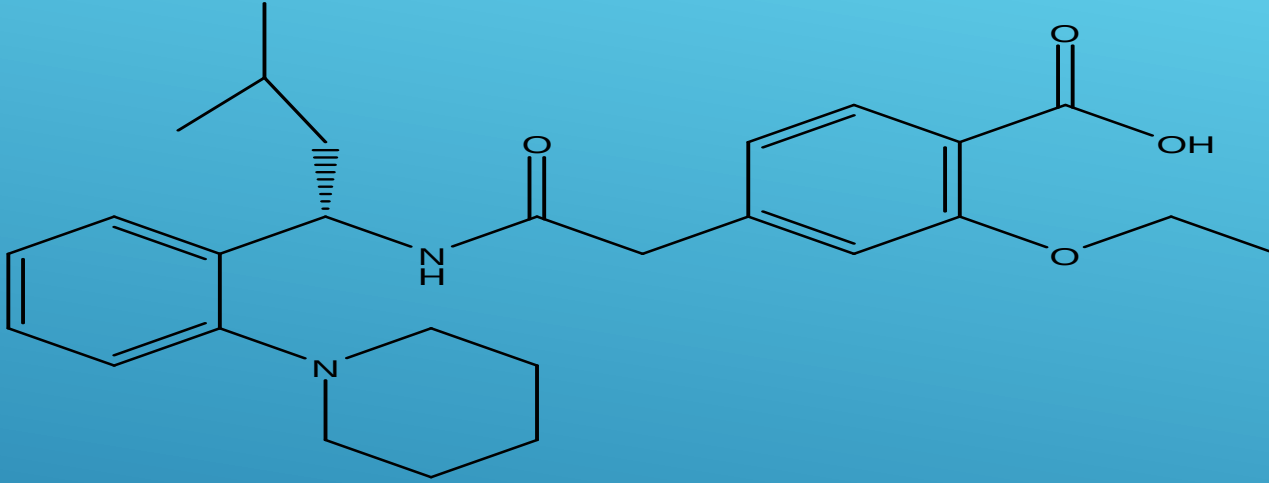
2.NONSÜLFONİLÜRELER (MEGLİTİNİDLER)

a) Repaglinid (Novonorm®, Diafree®)

b) Nateglinid (Starlix ®, Inglex®, Naglid®, Teglix®)



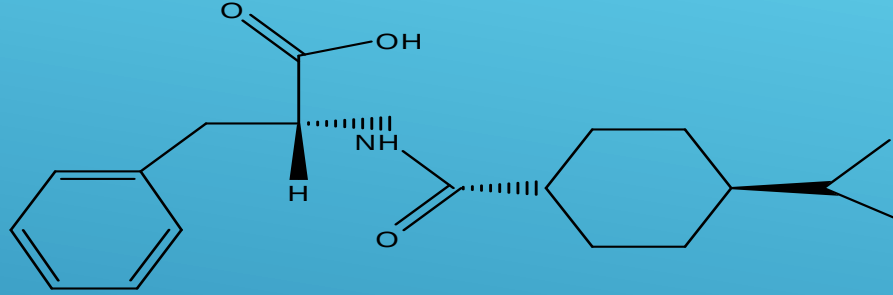
a. Repaglinid



(S)-(+)-2-etoksi-4-[2-(3-metil-1-[2-(piperidin-1-il) fenil] bütülamino)-2-oksoetil] benzoik asit.

- Kan şeker düzeyini düşürmek için tek başına veya metformin ile kombine kullanılır. Etkisi hızlı başlar kısa sürer .
- Yemeklerden hemen önce alındığında insülini taklit eder.
- Hemoglobin A1c düzeylerini %1,6 – 1,9 oranında azalttığı görülmüştür.

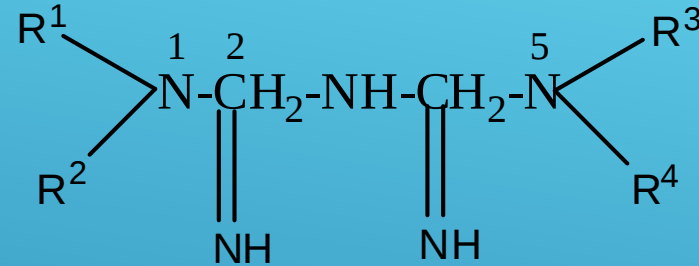
b. Nateglinid



(R)-2-(4-izopropilsikloheksankarboksamido)-3-fenilpropanoik asit

Postprandial insülin salgılatıcı etkisi ilk 15 dakika içerisinde görülür. İnsülin düzeyleri 3 -4 saatte bazal düzeye geri döner ve yemek sonrası hiper insülinemiği azaltır. Etkisi glikoza duyarlıdır. Glikoz düzeyi azaldıkça salgılanan insülin düzeyi azalır.

3.BİGUANİDLER



Bu ilaçlar moleküllerinde birbiriyle birleşmiş iki guanidin grubu içerirler. Biguanidin (R¹, R², R³, R⁴=H), antidiyabetik etkiye sahiptir. Azotlardan bir tanesi üzerinde bir ya da iki substitüent olması halinde aktivite artarken, her iki azot üzerinde de substitüent olması halinde aktivite azalır. N¹üzerindeki substitüentlerin cinsleri de aktivite üzerinde etkilidir. 10 karbonludan büyük substitüentler olması halinde aktivite kaybolur. Her iki azot üzerinde de substitüent içeren N¹-propil-N⁵, N⁵-dimetilbiguanidin parenteral kullanılıştta kuvvetli antidiyabetik etkinlik gösterir; fakat oral kullanılıştta etkisizdir.

3.BİGUANİDLER

- Etki mekanizmaları ile ilgili başlıca üç mekanizma öne sürülmüştür.
- Periferik dokularda insülin'in etkinliğini reseptör sonrası düzeyde artırır. Anaerobik glikolizi hızlandırmak suretiyle glukoz utilizasyonunu artırır. Bunun sonucu laktik asit oluşumunu hızlandırır.
- İnce bağırsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltırlarsa da bunun pratik önemi kuşkuludur.
- Glukoneogenezi azaltarak karaciğerden glukoz çıkışını azaltırlar; bu etkinin insülini potansiyalize etmeleri sonucu meydana gelmesi olasılığı vardır.

3. BİGUANİTLER

a. Fenformin :

Piyasadan çekildi.

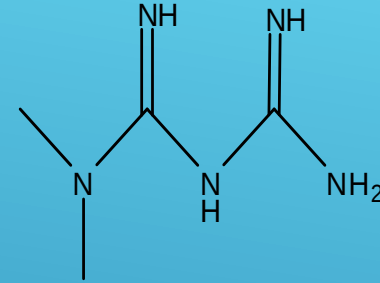
b. Metformin :

(Diaformin[®], Glifor[®], Glucophage[®], Gliforce[®], Matofin[®])

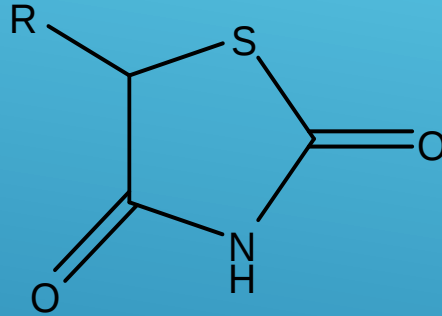


METFORMİN

- ▶ 1,1 dimetilbiguanidin
- ▶ Metformin pankreasın insülin salgısını arttırmaz.
- ▶ Biyoyararlanımı yüzde 50-60 civarındadır.
- ▶ Plazma proteinlerine bağlanmaz.
- ▶ Primer olarak antihiperglisemik etkisi hepatik glukoneogenezisi azaltmasıdır. Böylece bazal glukoz output'u azalır.
- ▶ Daha az oranda başta kaslar olmak üzere periferel dokularda glukoz tutulumunu artırır.
- ▶ Yağ asiti oksidasyonunun azalması, antihiperglisemik etkisine bağlanır
- ▶ laktatların oluşumunu ve oksidasyonlarını artırır. Laktasidemiye artırır; çünkü oluşumlarının fazlalaşması, oksidasyonlarındaki artışla dengelenmemektedir.
- ▶ Metformin kilo ile ilişkili olmamakla beraber LDL kolestereol ve trigliserid düzeylerini azaltmaya yardım eder ve kesin olarak diyabette kardiyovasküler komplikasyonları engellediği kanıtlanmış tek antidiyabetik ilaçtır. 2009 itibariyle metformin dünya sağlık örgütünün model listesinde yalnızca 2 oral antidiyabetik ilaçtan biridir.



4. İNSÜLİNE DUYARLAŞTIRICILAR (TIAZOLIDİNE DİYONLAR) (GLİTAZONLAR)



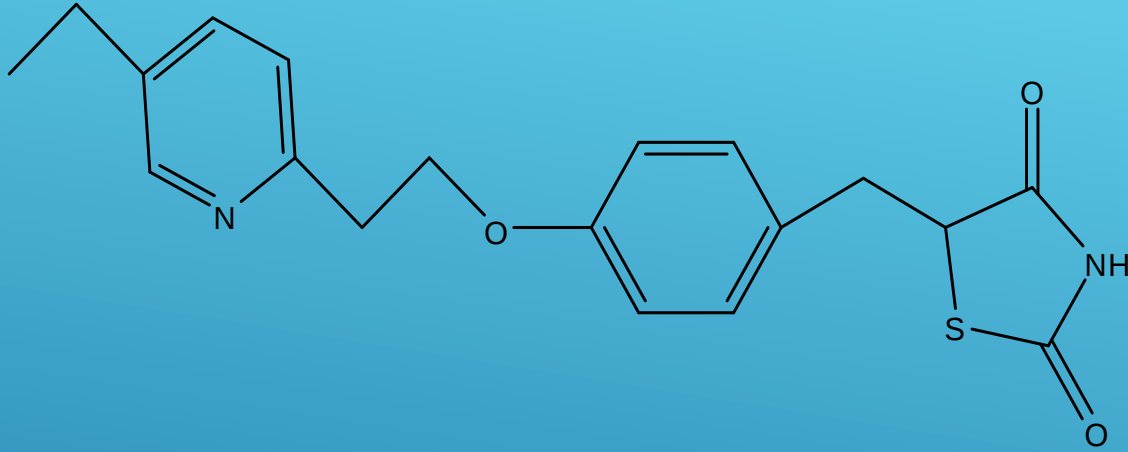
2,4-Tiyazolidinedion (2,4-TZD)'ların Genel Yapısı

Bu ilaçlarda etkiden sorumlu grubun 2,4-TZD halkası olduğu, bu halkanın 5. konumundan yapılan süstitüsyonların ise bileşiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini belirlediği belirtilmektedir.

Glitazonlar

- a. **Troglitazon** : Karaciğer enzimlerini normal değerden üç kat daha fazla arttırdığı bilinmesine rağmen pazara sunulmuştur. Mart 2000'de piyasadan çekilmiştir.
- b. **Rosiglitazon**: Ciddi kardiyak riskler nedeniyle eylül 2010 tarihinde piyasadan çekilmiştir.
- c. **Pioglitazon**:

PIOGLİTAZON



(RS)-5-(4-[2-(5-etilpiridin-2-il)etoksi]benzil)tiyazolidin-2,4-dion

Piyasa müstahsarları :

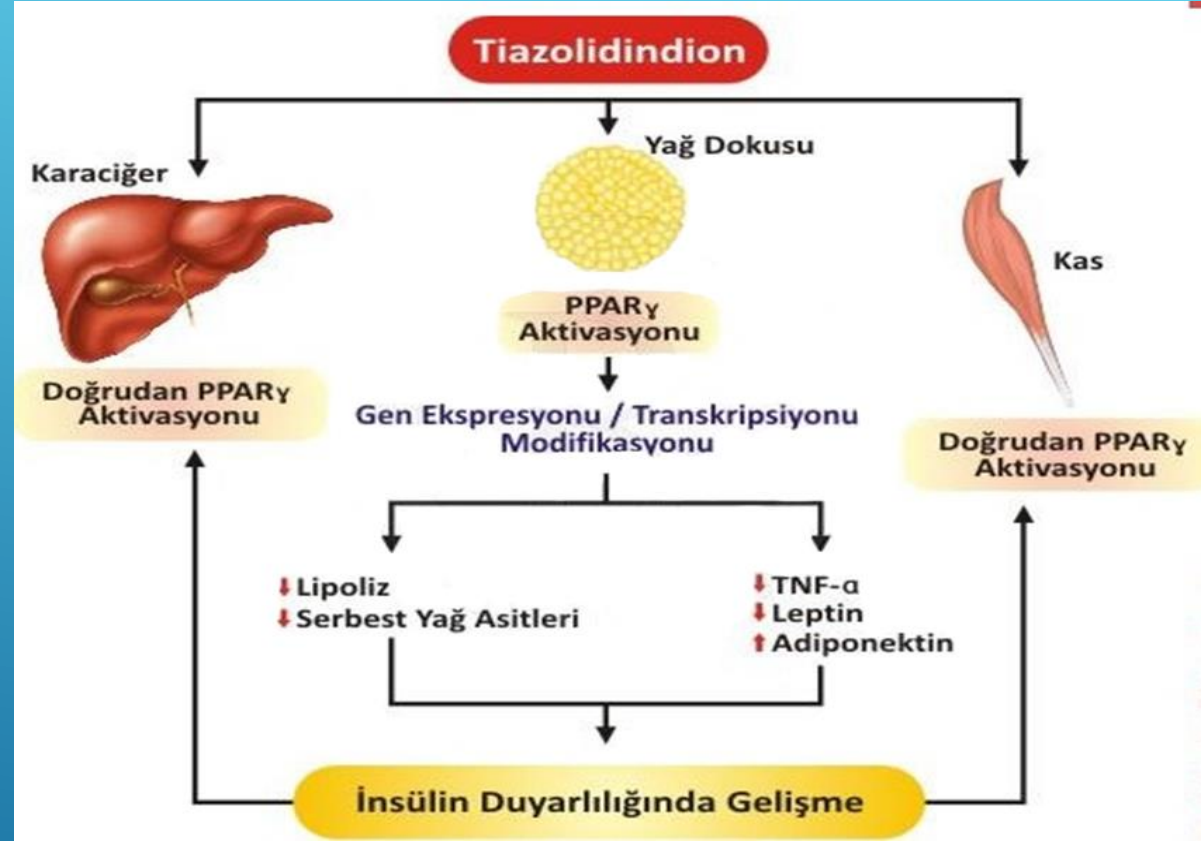
Actos[®], Glifix[®], Pioforce[®], Piofox[®], Pioktan[®]

PIOGLİTAZON

ETKİ MEKANİZMASI

Pioglitazon esas etkisini yağ dokusu, iskelet dokusu ve karaciğerde insüline karşı duyarlılığı arttırarak gösterir.

Bunu ;
İnsüline yanıt veren birçok genin transkripsiyonunu düzenleyen peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) gamanın yüksek düzeyde selektif ve potent agonistliğini yaparak gerçekleştirir.



Pioglitazon klinik olarak plazmadaki glikoz insülin ve glikozillenmiş insülin konsantrasyonunu düşürür. Diğer olumlu metabolik etkisi ise, serbest yağ asiti konsantrasyonunda ve lipit profilinde iyileşme sağlanmasıdır.

PIOGLİTAZON

Yan Etkiler

Hipoglisemi

Eklemler ağrısı

Sırt ağrısı

Baş ağrısı

Ödem

Anemi

Kilo Artışı

Kontrendikasyonlar

Kalp yetmezliği veya öyküsü

Karaciger yetmezliği

Diyabetik Ketoasidoz

Aktif mesane kanseri veya hikayesi

GLİKOZ EMİLİMİNİ YAVAŞLATAN İLAÇLAR

Alfa Glikozidaz İnhibitörleri

a.) Akarboz

b.) Miglitol

c.) Vogliboz

Aldoz Redüktaz İnhibitörleri

a.) Tolrestad

b.) Sorbinil

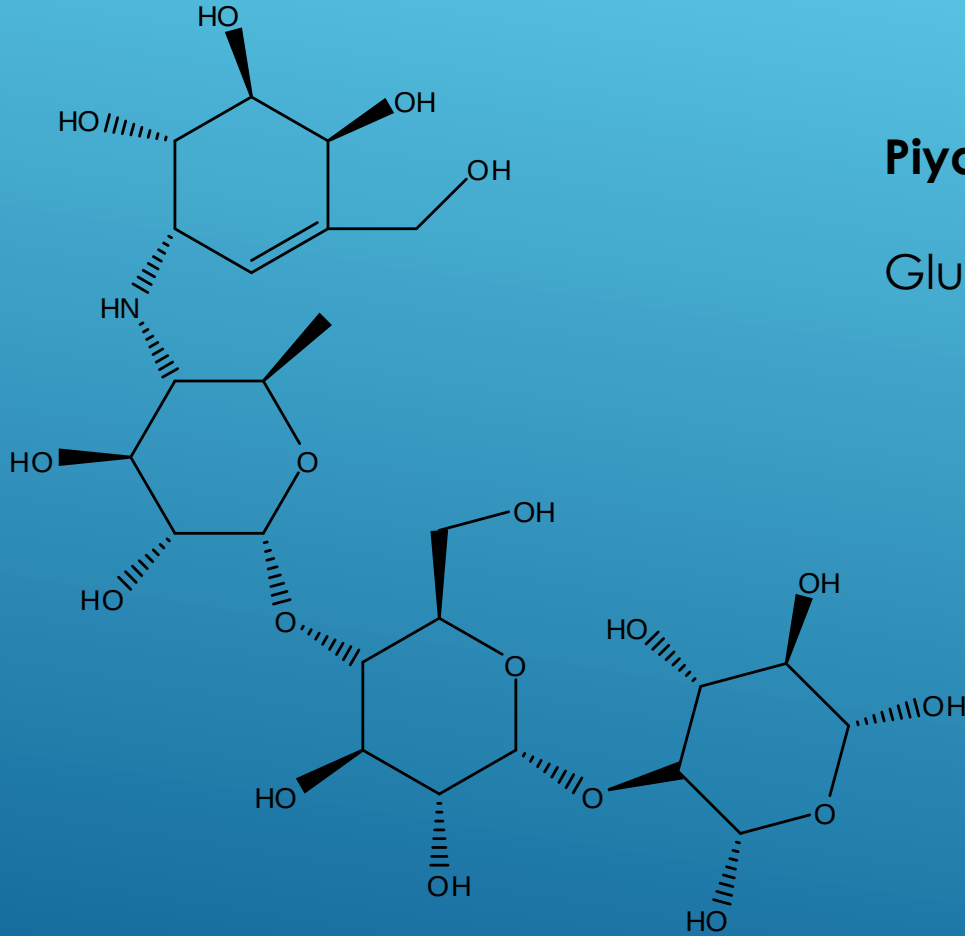
ALFA GLİKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ ETKİ MEKANİZMASI

İnce bağırsak entorositlerinde bulunan α -glikozidas enzimini inhibe ederler. α -glikozidaslar inhibe olunca karbonhidratların sindirim ve emilimi gecikir . Bu gecikmeye bağlı olarak plazma glikoz ve plazma insülin düzeylerindeki postprandial yükselmelerin şiddetini azaltır. Açlık kan düzeyi üzerinde çok az etki yapar. Hemoglobin glikozilasyonunda orta düzeyde düşme yapar.

AKARBOZ

Piyasadaki müstahsarı ;

Glucobay® , Glucar ®

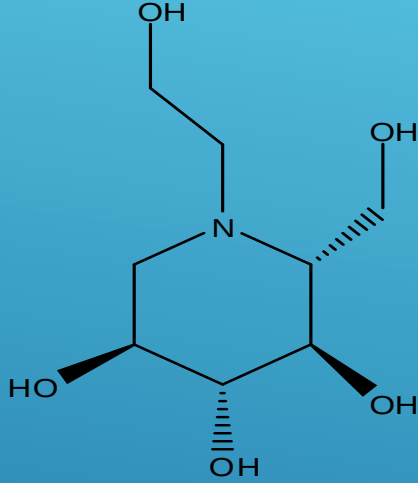


[12:56, 10.1.2018] Esra Abila: O-{4-Amino-4,6-dideoksi-N-((1S,4R,5S -,6S)-4,5,6-trihidroksi-3-hidroksimetilsikloheks-2-enil)-alfa-D-glucopiranozil}-(1 -> 4)- O-alfa-D-glukoopiranozil-(1 -> 4)-D-glukopiranoz

AKARBOZ

- Hem glikoamilaz hem de sukraz inhibitörüdür. Nişasta sükroz ve maltozun emilimini geciktirir. Pankreansın insülin salgısını, dokularda insülin kullanımını etkilemez . Bu nedenle tek başına hipoglisemiye neden olmaz.
- Kilo artışı yapmadığı için kilolu diyabetlilerde tercih sebebidir.
- Plazma yarı ömrü yaklaşık 2 saat kadardır.
- Yemeklerle birlikte alınmalıdır.Ciddi gastrointestinal yan etkileri nedeniyle düşük dozlarda başlanıp yavaş yavaş arttırılması gerekir.
- Maksimum etki için günde 3 defa 100mg dozda kullanması gerekir.

MİGLİTOL



-İntestinal izomaltazı inhibe eder.

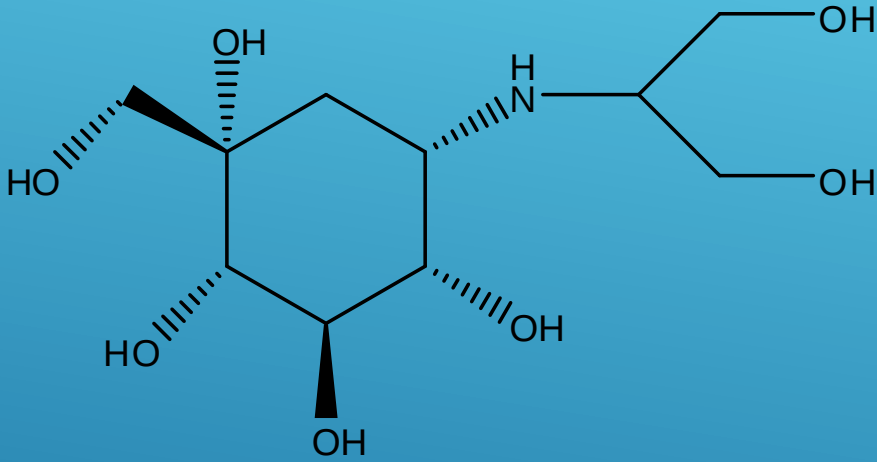
(2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroksietil)-2-(hidroksimetil)piperidin-3,4,5-triol

Piyasadaki müstahsaratları ;

Miglitec® , Migdia ®

Henüz Türkiye piyasasında kullanıma sunulmamıştır.

VOGLİBOZ



3-4-dideoksi-4-[[2-hidroksi-1-(hidroksimetil) etil] amino]-2-C-(hidroksimetil)-D-epiinositol.

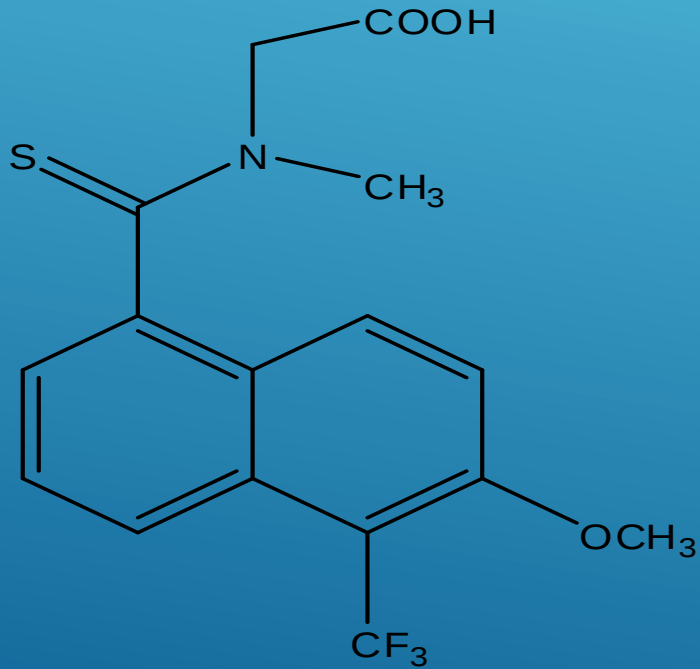
Piyasadaki müstahsarı ;

Diavog®

Türkiye piyasasında henüz kullanıma sunulmamıştır.

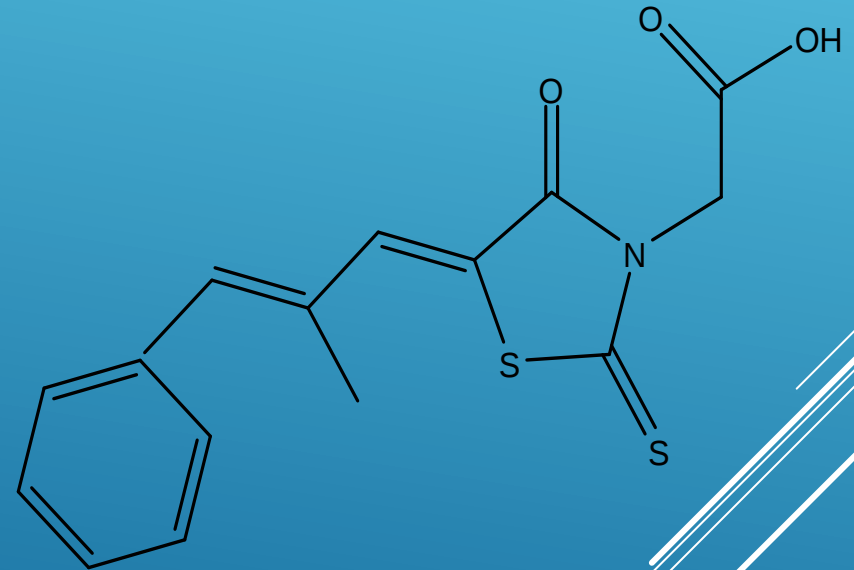
ALDOZ REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ

Tolrestad



N-((6-Metoksi-5-triflorometil-1-naftalenil) tiyoksometil)-N-metilglisin

Epalrestat



ALDOZ REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ

Hiperglisemide aldoz redüktazın mevcut olduğu dokularda (retina, böbrek papillası, schwann hücreleri, aort, lens) aldoz redüktaz aktivitesi artarken, sorbitol dehidrogenaz enzim aktivitesi azalır ve bu dokularda fazla miktarda sorbitol birikir.

Osmotik bir etki gösteren sorbitol; hücre içine fazla miktarda suyun çekilmesine, böylece hücre ödemine neden olur. Bu yolağın aktivitesi; lenste lens fibrillerinin şişmesine ve sonuçta parçalanmasına ve proteinlerin presipitasyonu ile katarakt oluşmasına neden olur. Aynı yolak; retinopati, nefropati ve aort hastalığının oluşmasında da önemli rol oynar.

ALDOZ REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ

Bu grup ilaçlar nefropati ve retinopatide kullanılır. Glukoz aldoz redüktaz enzim aracılığı ile sorbitol meydana getirir. Sorbitolün birikimi sonucu gözlerde retinopati meydana gelir.

Aldoz redüktaz enzim inhibitörleri (tolrestat , epalrestat) glomerulasklerozun tedavisinde etkili olabilir.

Kısa süreli proteinüri kontrolünde de etkili oldukları yönünde çalışmalar bulunmaktadır.

İNKRETİN BAZLI TEDAVİ

1.) GLP1 Analogları (İnkretinomimetikler)

- a.) Albiglutid
- b.) Dulaglutid
- c.) Liksisenatid
- d.) Liraglutid (Saxenda®, Victoza®,)
- e.) Eksenatid (Byetta®)

2.) DPP4 Enzim İnhibitörleri

- a.) Alagliptin (Vipidia®)
- b.) Gemigliptin
- c.) Linagliptin (Trajenta®)
- d.) Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)
- e.) Saksagliptin (Onglyza®)
- f.) Vildagliptin (Galvus®)

İNKRETİNLER

Gıda alımına cevap olarak gastro intestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlardır.

GLUKAGON BENZERİ PEPTİT-1 (GLP-1)

GLP-1 en güçlü inkretin tipidir ve pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırmaktan sorumludur.

GLP-1'in aminoasit dizilimi %50 oranında glukagona benzerlik göstermektedir.

GLUKOZ BAĞIMLI İNSÜLİNOTROPİK POLİPEPTİT (GIP)

GIP 42 aminoasitten oluşan bir peptit

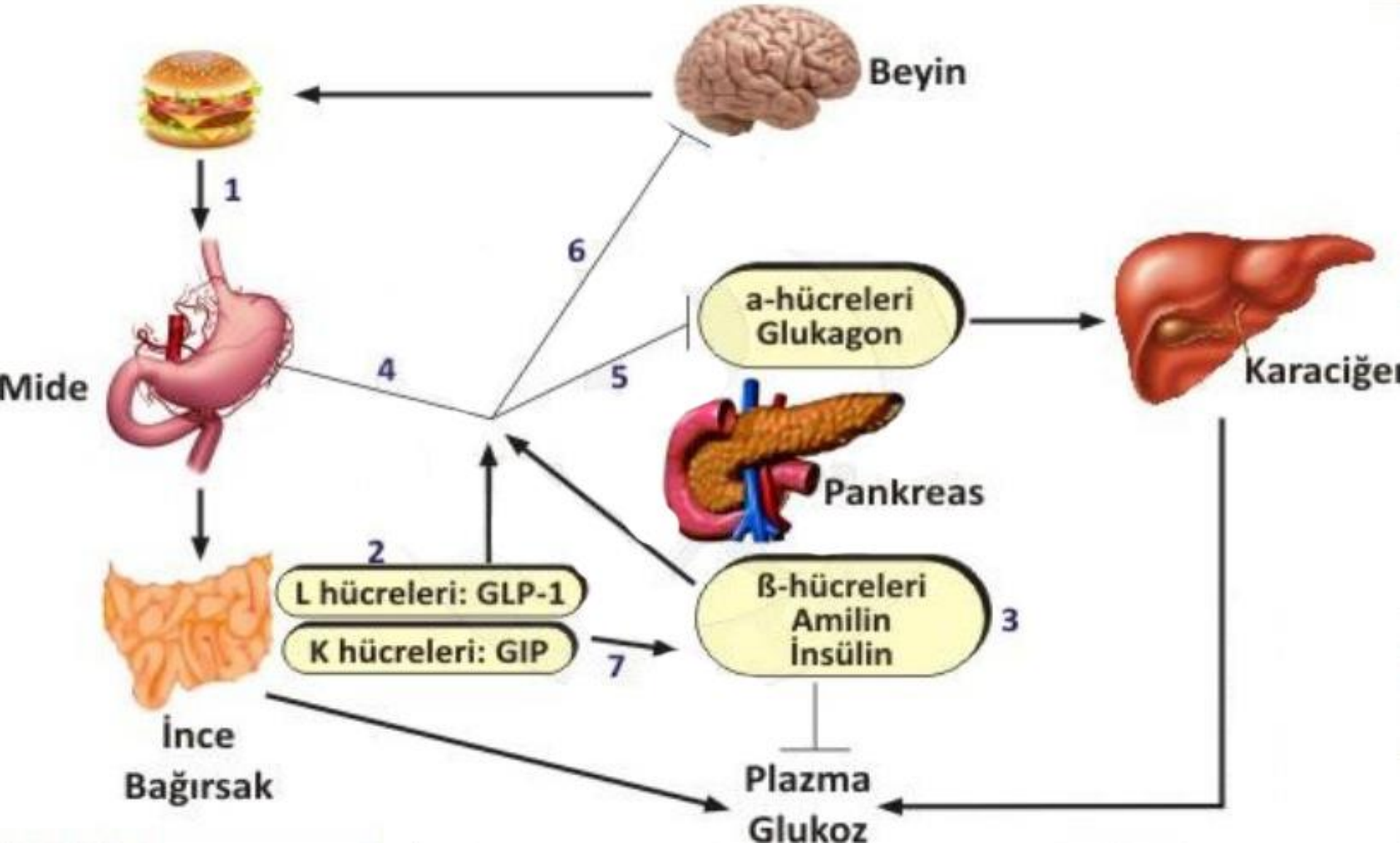
GIP salınımının en önemli uyarıcısı besin alımıdır

GLP-1'İN FİZYOLOJİK ETKİLERİ

- Pankreastan glukoz bağımlı insülin salgılanmasını artırır.
- Pankreastan glukagon salgılanmasını azaltır.
- Beta hücre kütleini ve insülin geni ekspresyonun artırır.
- Midede asit sekresyonunu ve gastrik boşalmayı inhibe eder.
- İştahı baskılayarak gıda alımını azaltır.
- Hücrelerin insüline duyarlılığını geliştirir.

GLP1 ANALOGLARI

ETKİ MEKANİZMASI



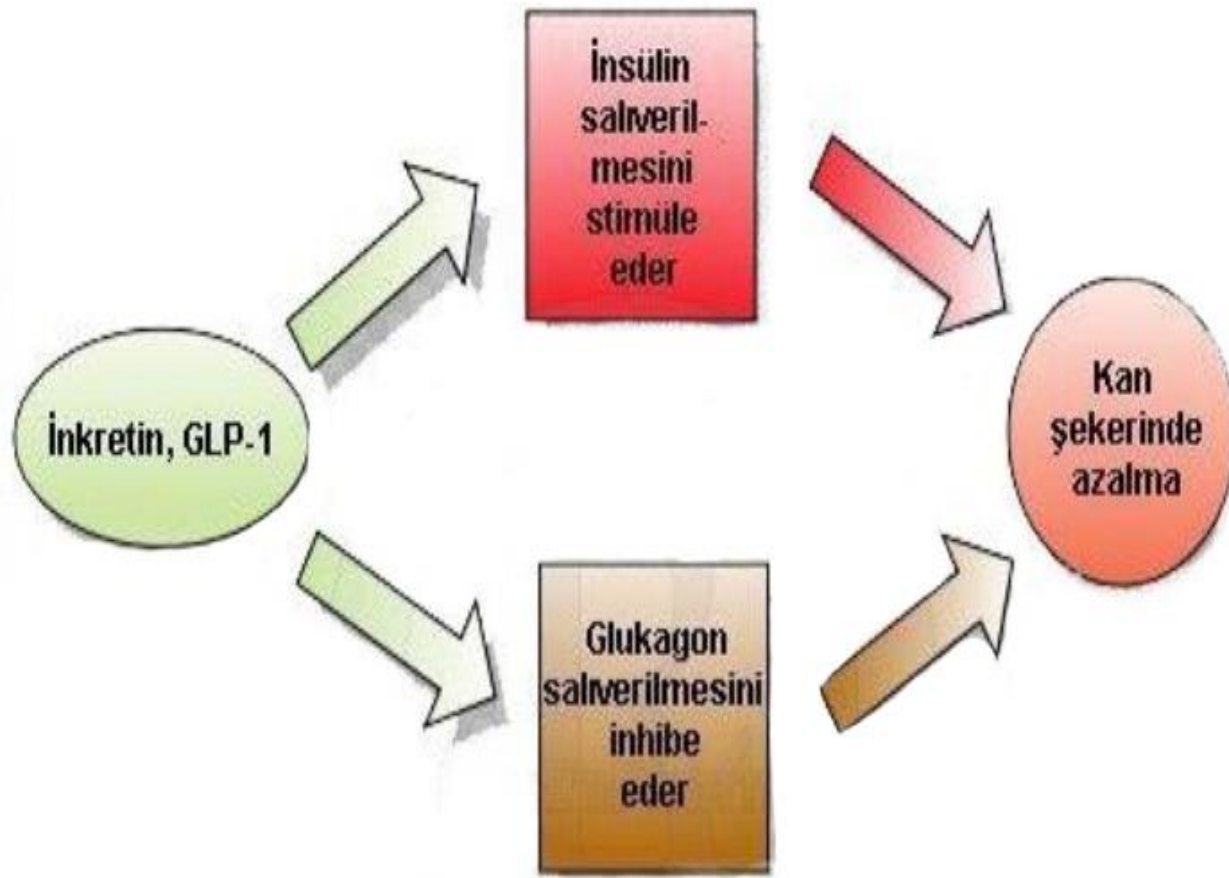
EKZENATİT (BYETTA®)CC

H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-
Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-
Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-
Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂

(R)-8-(3-aminopiperidin-1-il)-7-but-2-inil-3-metil-1-(4-metilkinazolin-2-ilmetil)-3,7-dihidropürin-2,6-dion (IUPAC)

EKZENATİT (BYETTA®)CC

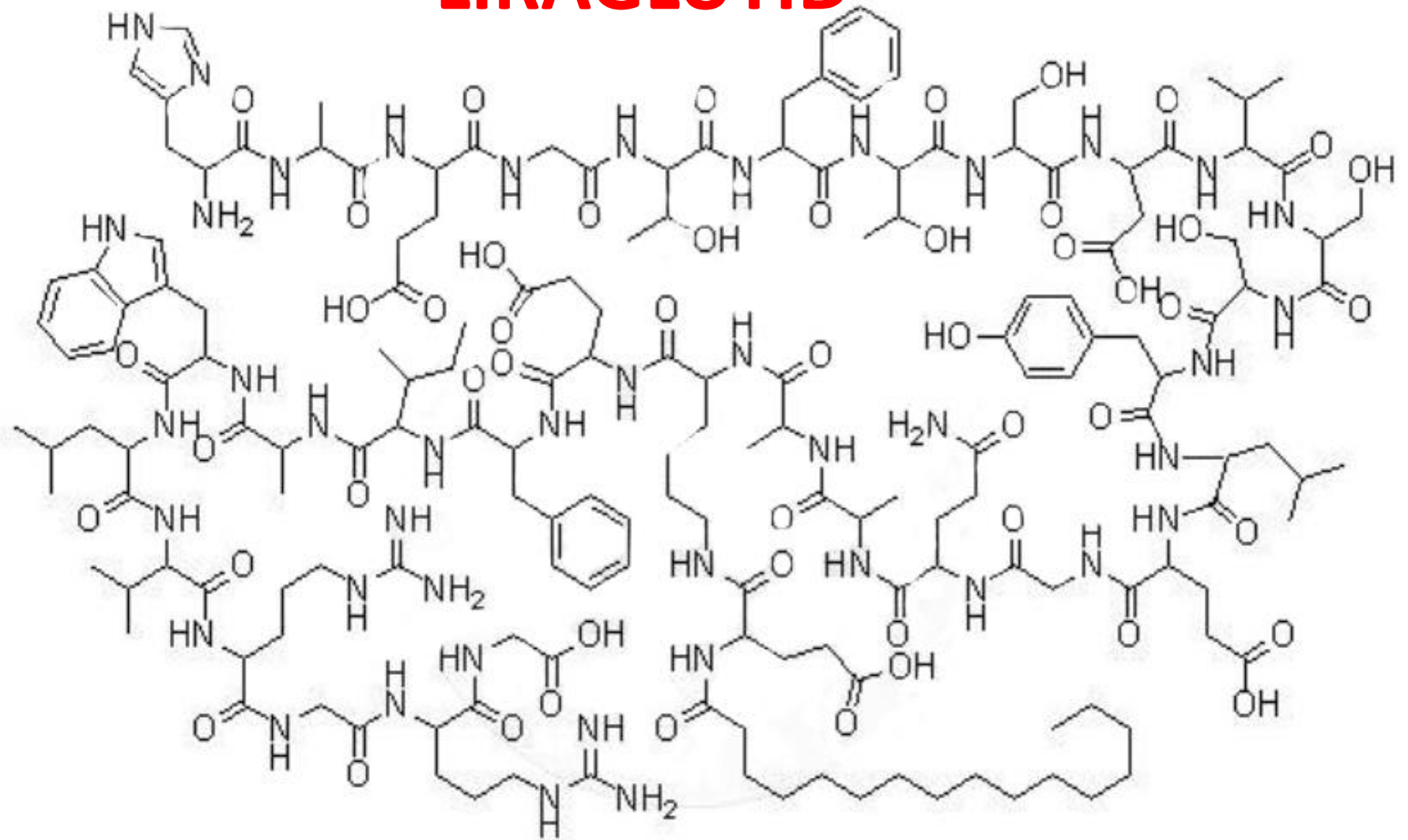
- İnsan GLP-1'e benzer özellikler gösterir.
- Ekzenatit, GLP-1 %50 oranında aynı aminoasitleri taşır ve in vivo olarak ondan daha uzun bir yarı ömre sahiptir .
- Eksenatid Heloderma suspectum (Gila canavarı)'nın tükürük bezi venomunda izole edilen 39 amnoasitli bir GLP-1 agonisttir. İnkratinlerin glukozu bağı insülin salgısı ve diğer antihyperglisemik etkilerini taklit eder.
- İnsülin salgılanmasını artırır, uygunsuz yükselmiş glukagonu baskılar, midenin boşalmasını yavaşlatır.
- Enjektabl formda, tip II diyabet tedavisinde kullanılıp oral yoldan uygulanmayan (insülin dışında) tek bileşiktir.



- Tip 2 diyabet hastalarındaki insülinin ilk faz yanıtını restore eder.
- Eksenatid tip 2 diyabet hastalarında hiperglisemi dönemlerinde, glukagon salgısını hafifletir ve serum glukagon konsantrasyonlarını düşürür.

- Glukagon konsantrasyonlarındaki azalma karaciğerden glukoz çıkışının azalmasını ve insülin gereksiniminin azalmasını sağlar.

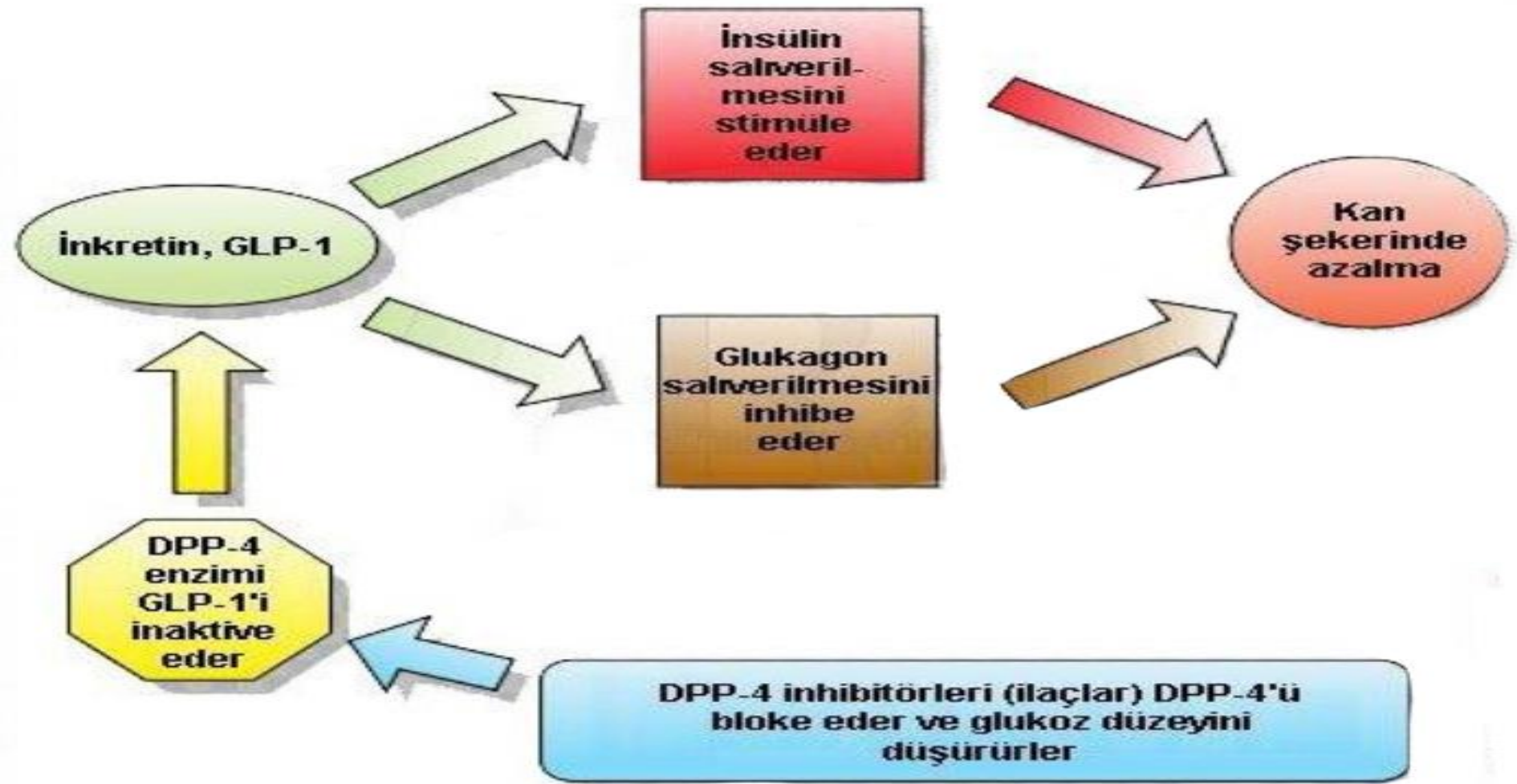
LIRAGLUTID



L-Histidil-L-alanil-L-glutamil-glisil-L-treonil-L-fenilalanil-L-treonil-L-seril-L-aspartil-L-valil-L-seril-L-seril-L-tirozil-L-lösil-L-glutamil-L-glisil-L-glutaminil-L-alanil-L-alanil-N^ε-(N^α-hegzadekanoil-gamma-L-glutamil)-L-lizil-L-gl

DPP4 ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

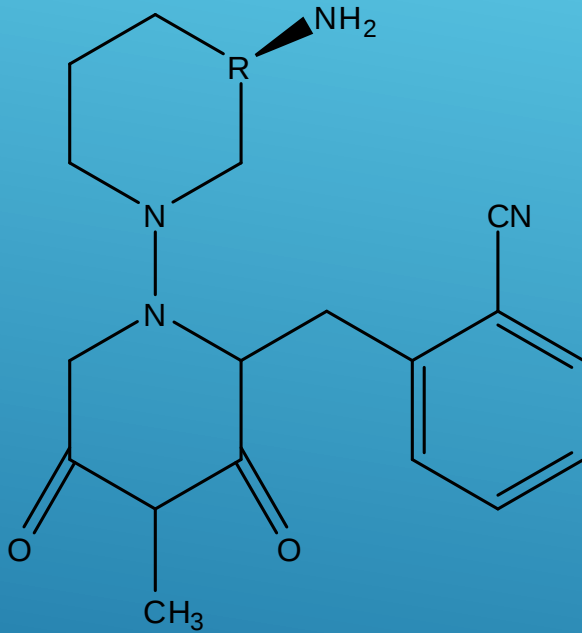
- a.) Alagliptin (Vipidia®)
 - b.) Gemigliptin
 - c.) Linagliptin (Trajenta®)
 - d.) Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)
 - e.) Saksagliptin (Onglyza®)
 - f.) Vildagliptin (Galvus®)
- 



DİPEPTİDİLPEPTİDAZ-IV (DPP-4)

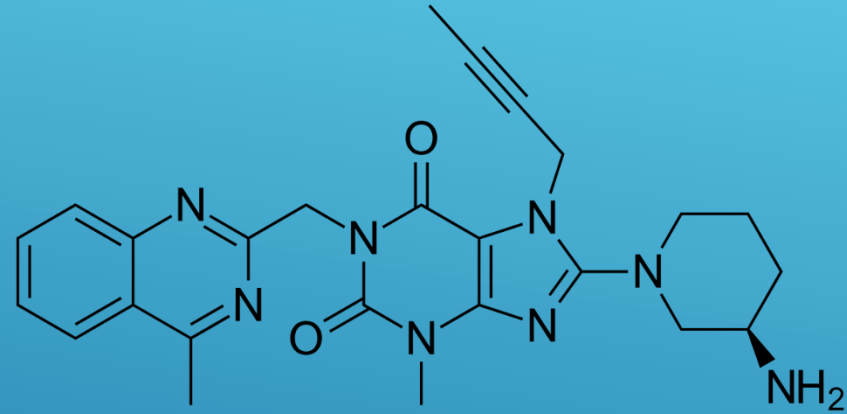
- DPP-4; GLP-1, GLP-2 ve GIP'i inhibe eden kompleks yapılı bir enzimdir.
- Bu enzim membran ilişkili bir peptitaz olup 766 aminoasitten oluşur.

ALAGLIPTİN



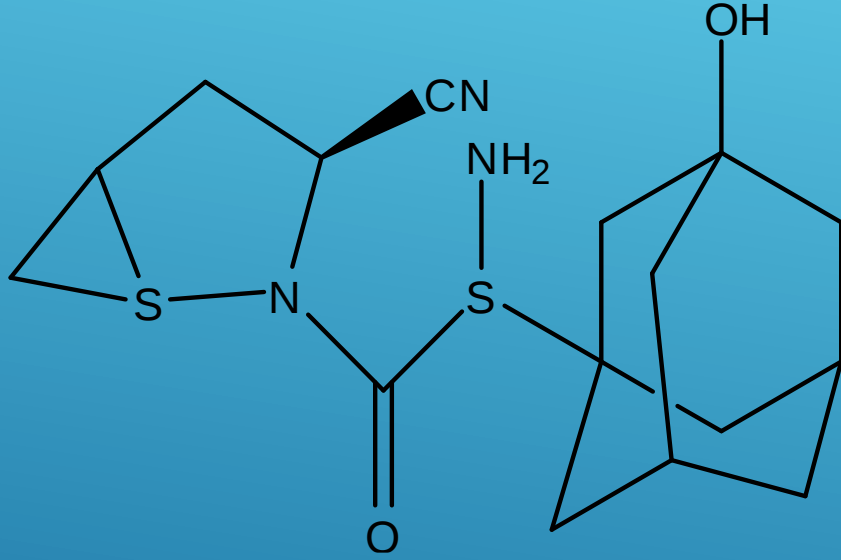
Benzonitril,2-[[6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-3,4-dihidro-3metil-2,4diokso-1(2H)-pirimidin]]metil]

LINAGLIPTİN



(R)-8-(3-aminopiperidin-1-il)-7-but-2-inil-3-metil-1-(4-metilkinazolin-2-ilmetil)-3,7-dihidropürin-2,6-dion (IUPAC)

SAKSAGLIPTİN



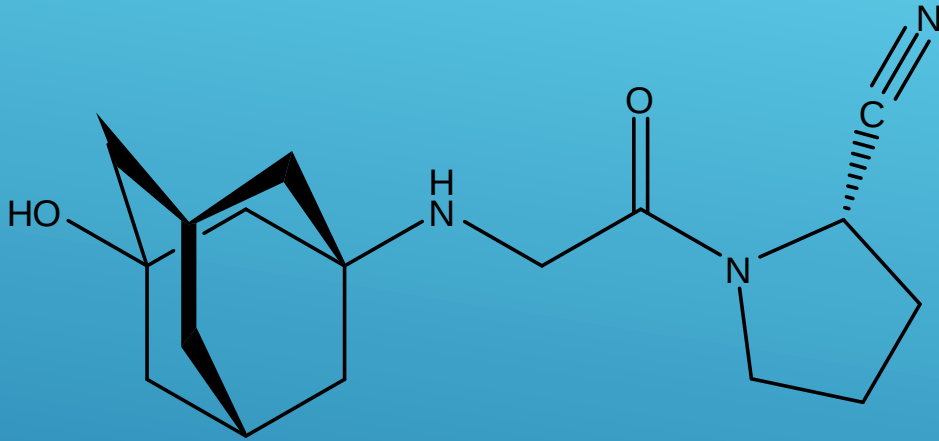
2-azabisiklo[3.1.0.]hekzan-3-karbonitril, 2-[(2S)-2-amino-2-(3-hidroksi trisiklo [3,3,1,13,7]il)asetil];(1S,3S,5S)

Saksagliptin (Onglyza1, BMS-477118) Tip 2 diyabet tedavisi için FDA tarafından yeni onaylanan bir bileşiktir.

NH₂ ve CN grupları arasındaki mekansal ilişki bu sınıf bileşiklerin inhibisyonu için gereklidir ama inhibitör aktivitesinden yoksun bileşik intramoleküler siklizasyondur.

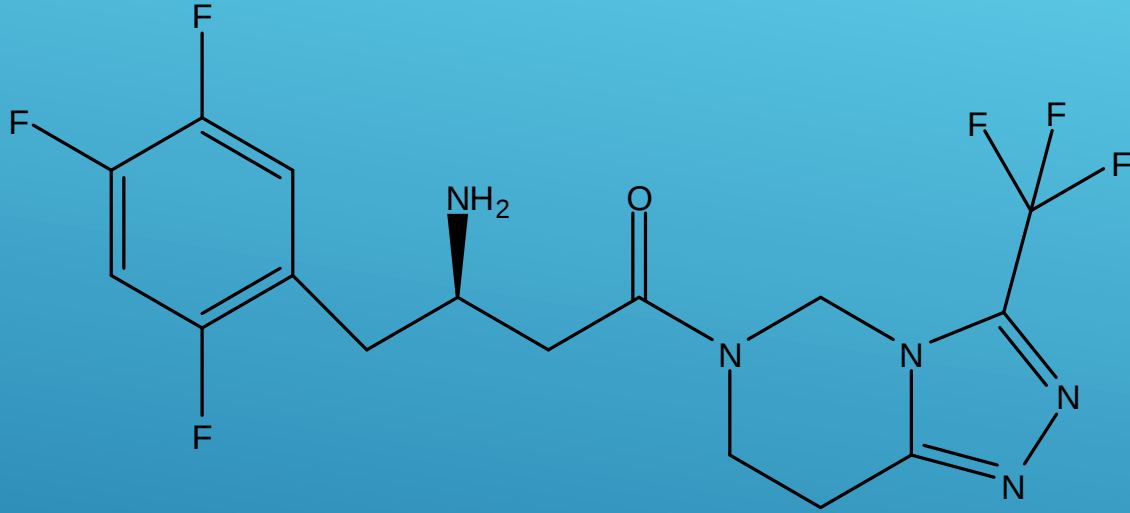
Pirolidin halkasındaki siklopropil grubunun varlığı sterik engel oluşturarak siklizasyon oluşumunu engellemek içindir. Böylece BMS-477118 'in yarı ömrü ve stabilitesi artar.

VILDAGLIPTİN



2piridinkarbonitril,1-[2-[(3-hidroksitrisiklo[3,3,1,13,7]-il)amino]asetil],(2S)

SİTAGLİPTİN



Formül 3. 23. (2R)-4-okso-4[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]1-(2,4,5-trifluorofenil]bütan-2-amid

Sitagliptin, inkretin hormonlarının etkisini artıran glukoz bağımlı insülinotropik peptid yani gastrik inhibitör polipeptidi ve GLP1 olarak bilinir. Bağırsaklardan salgılanan glukoz homeostasisinin düzenlenmesinde GIP ve GLP-1 rol oynar.Sitagliptin ile yapılan çalışmalarda önemli kilo ya da hipoglisemiye rastlanmamıştır.

Glikozun Geri Emilimini Azaltanlar

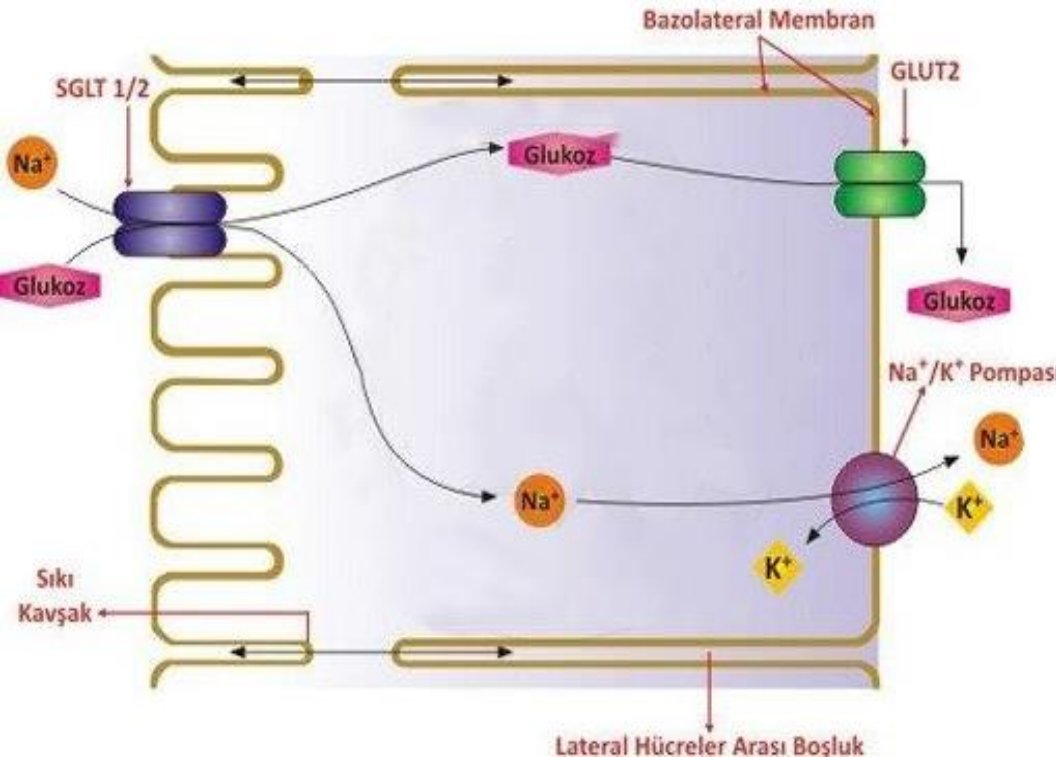
Sodyum Glukoz Co Taşıyıcı 2 İnhibitörleri (SGLT2 İnhibitörleri) :

a.) Dapagliflozin (Forziga®)

b.)Empagliflozin (Jardiance®)

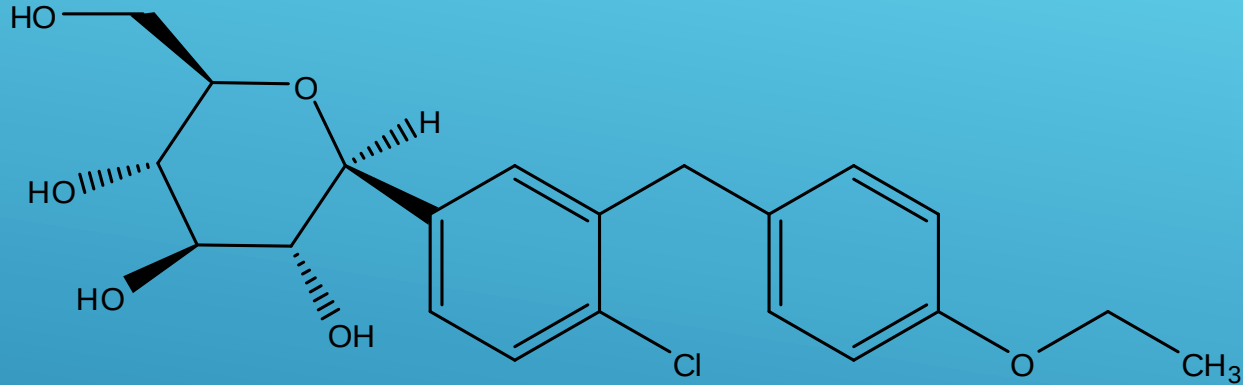


ETKİ MEKANİZMASI



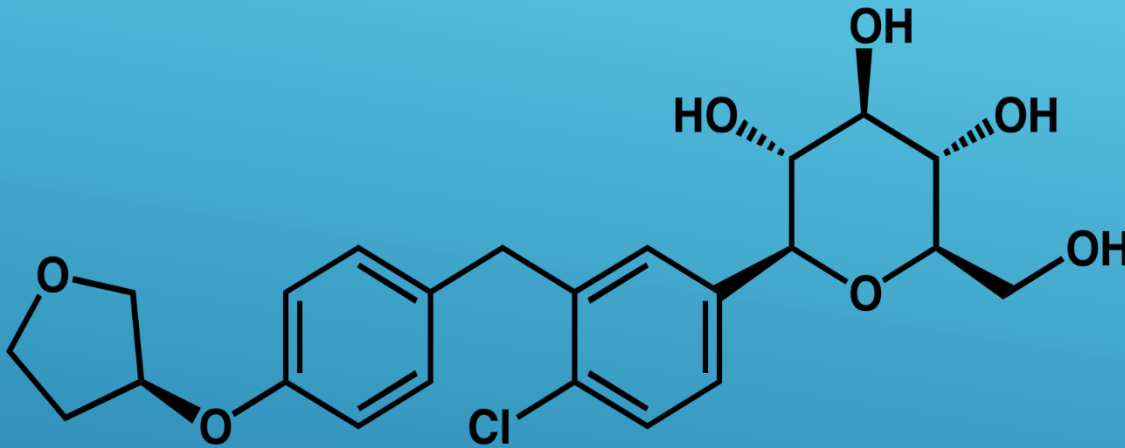
Sodyum glukoz co taşıyıcı 2 inhibitörleri proksimal tüpteki renal glukoz emiliminde önemli rol oynayan düşük affiniteli taşıma sistemidir. SGLT2 kompetitif inhibisyonu tip 1, tip 2 diyabetlilerde obezite ya da hiperglisemi tedavisi için idrar yoluyla glukoz ve enerji kaybını artırarak yenilikçi bir tedavi stratejisi temsil eder.

DAPAGLIFLOZİN

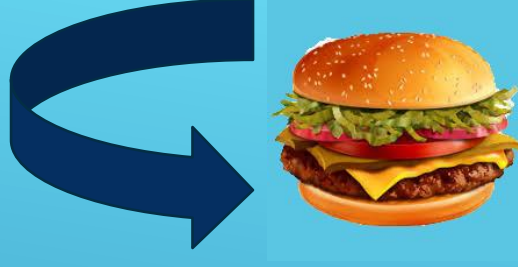


(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl]-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol

EMPAGLİFLOZİN



(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-klor-3-{4-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oksi]benzil}fenil)-6-hidroksimetiltetrahidropiran-3,4,5-triol (IUPAC)

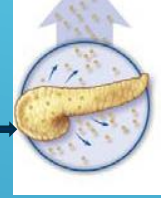


Sağlıklı insanlarda

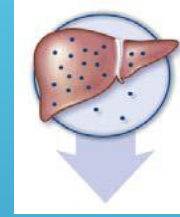
Vücudun kendi hormonlarını, inkretinlerini salgılaması

DPP-4 enzimleri vasıtasıyla bu inkretinlerin parçalanması

Parçalanmayan inkretin hormonları pankreasa gelip orada etkili olurlar



İnsülin
salgılanması
artar.



Glukoz
salgılanması
bastırılır.



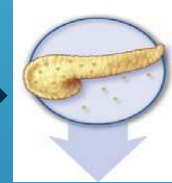
Kan şekeri
düzeyi azalır.

Tip 2 diyabet hastalarında

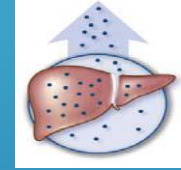
İnkretin hormonlarının azalmış olarak salgılanması

DPP-4 bu inkretinleri parçalar.

Pankreasa çok az miktarda inkretin ulaşır.



Azalmış olarak
insülin
salgılanması



Artmış olarak
glukoz
salgılanması



Kan şekeri
düzeyi
artar

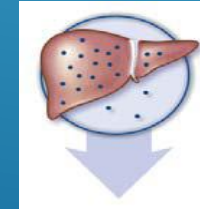
DPP-4 inhibitörlerinin Tip2 diyabet hastalarındaki etkisi

DPP-4 inhibitörü kan şekerinin düzenlenmesini sağlayan önemli 2 inkretinin hızlı parçalanmasını önler.

Pankreasta yüksek inkretin düzeyi etkili olur.



Yüksek kan şekeri
değerlerinde insülin
artmış biçimde serbest
bırakılır



Glukoz
salgılanması
bastırılır.



Kan şekeri
düzeyi azalır.

- ❑ Kan şekeri kontrolü sürekliliğinin sağlanması,
- ❑ Yan etkilerin en az olması,
- ❑ Kullanılan ilaçlar arasında olumsuz etkileşimin olmaması,
- ❑ İnsülin direncinin azaltılması,
- ❑ Diyabet komplikasyonlarının ortaya çıkışının veya ilerlemesinin önlenmesi,
- ❑ Pankreasın beta hücre fonksiyonlarının korunması hedeflenir.

**ORAL ANTİDİYABETİK (OAD)
İLAÇLARIN KULLANIMI SIRASINDA;**

SONUÇ

- ✓ Tip 2 diyabet tedavisinde istenilen durum insülin sekresyonunu artırmak, rezistansını azaltmak, pankreas β -hücreleri onarımı, kan glukoz düzeyinin regüle edilmesi, hormonların işleyişini baskılamak gibi yöntemlerle glisemik kontrolün istenilen düzeye gelmesi hedeflenmiştir.
- ✓ Diyabet tedavisindeki son gelişmeler ile tedavi sırasında ortaya çıkan hipoglisemi, kilo alımı, sekonder yanıtsızlık, karaciğer harabiyeti gibi olumsuz tabloların ortaya çıkmadığı; insülin duyarlılığını başka mekanizmalarla artıran ilaçların keşfi mümkün görünmektedir. Diabetes mellitus günümüzde ömür boyu süren bir hastalık olsa da yakın gelecekte radikal tedavinin bulunması için çalışmalar devam etmektedir.