

ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

Prof. Dr. Esin AKI-YALÇIN

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

2017



- Glikoz canlılarda en önemli besin kaynaklarındanndır.
- Kandaki glikoz düzeyi insülin hormonu tarafından düzenlenir.
- Diyabet (Şeker Hastalığı) glikoz derişiminin kanda normalden yüksek olmasıdır.
- Bu durum pankreasta insülin salgılayan beta hücrelerinin fonksiyonlarını yerine getirememesinden veya hücrelerin salınan insüline karşı direnç geliştirmesinden kaynaklanır.

Zamanla oluşturduğu komplikasyonlar nedeni ile önemli bir hastalıktır.

- Bir insülin molekülü bir kez reseptörü üzerine yerleşip etkisini gösterdiğinde, geri ekstraselüler ortam içine bırakılabilir ya da hücre tarafından parçalanabilir.
- Çoğu insülin molekülü karaciğer hücrelerince parçalanır.



DIABETES MELLITUS

DİYABET

İnsan vücudunda insülin yokluğu, eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden, kronik bir metabolizma hastalığıdır.

Zamanla oluşturduğu komplikasyonlar nedeni ile önemli bir hastalıktır.

Diabetes mellitus'un sınıflandırılması

❖ **Tip 1 Diabetes Mellitus**

(%10-15, β hücre hasarı, insülin salınımı yok)

❖ **Tip 2 Diabetes Mellitus**

(%85-90 genellikle obez)

❖ **Diğer Spesifik Tipler**

(Cerrahi, ilaç, infeksiyon, pankreas hastalıkları)

❖ **Gestasyonel Diabetes Mellitus**

(Gebelikte meydana gelen Diabet)

Tip 1 Diyabet

(İnsüline bağımlı diyabet)

(Genç diyabet)

- **Tüm diyabetlilerin % 5-10 unu oluşturur**
- **Özellikle 30 yaşından daha gençlerde görülür**
- **Kronik bir otoimmün hastalıktır**
- **İmmun sistem vücudun kendisine yönelerek pankreastaki insülin üreten beta hücrelerini yok etmeye başlar.**

Tip 1 Diyabet

- **Bağışıklık sisteminin bozulması sonucu, organizma kendi pankreas beta-hücrelerinin tümünü yok eder ve organizmada hiç insülin kalmaz.**
- **Bu durumda, eğer dışarıdan insülin verilmezse, hasta birkaç hafta veya aydan fazla yaşayamaz; yani, hastanın yaşayabilmesi dışarıdan verilecek insüline bağlıdır.**

Tip 2 Diyabet

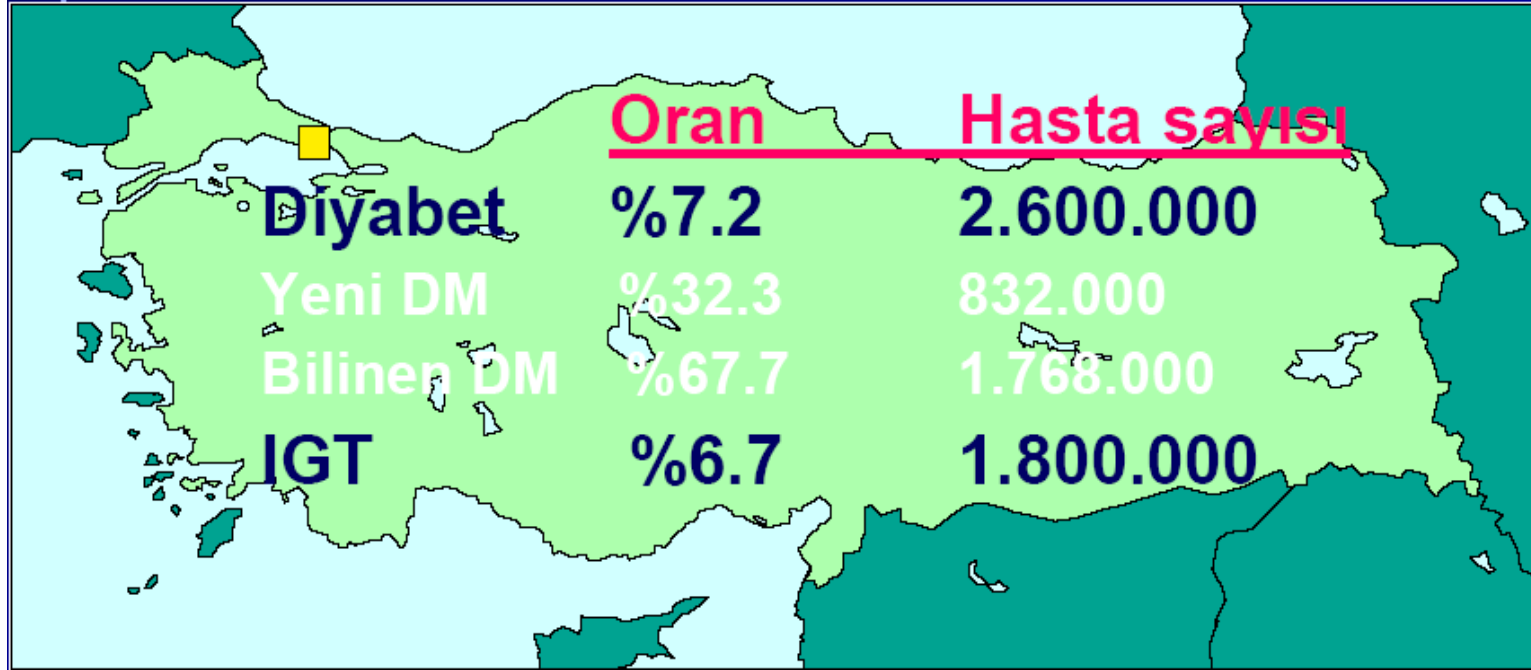
(insüline bağımlı olmayan diyabet)
(Yetişkin diyabeti)

- Tüm diyabetlilerin %90-95'ini oluşturur
- Bu kişiler genellikle 40 yaşın üstünde ve şişman yapıdadırlar.
- Periferik dokularda insülin duyarlılığının azalması ya da insülin direncinin gelişmesi
- Tip 2 diyabette pankreas bir miktar insülin üretir, ancak glikozun hücre içine alınması için yetersizdir.
- Pankreas beta-hücreleri sayıca azalmamıştır; fakat, hücrelerin insülin yapma ve salgılama yeteneği azalmıştır.
- Hepatik glukoz üretiminin artması
- Hastaların çoğunun dokularında bir düzensizlik görülür ve dokuların insülininden etkilenebilmeleri azalır.

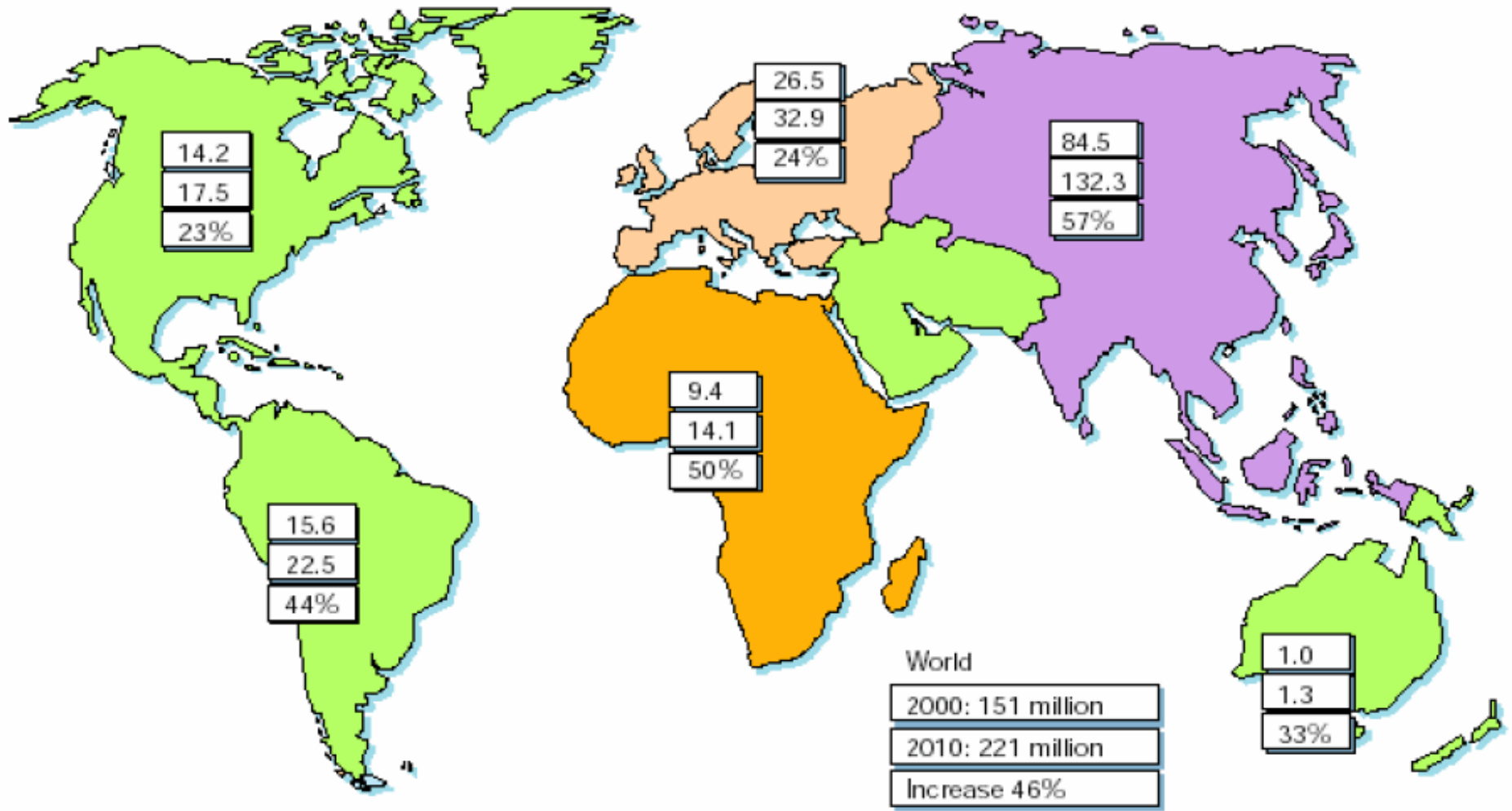
Tip 2 Diyabet

- Bu kişiler, sağlıklı olmamalarına rağmen, yıllarca herhangi bir özel bakım görmeden ve dışarıdan insülin almadan yaşayabilirler.
- Öncelikle yoğun diyet ve egzersizle diyabet kontrol altına alınabilir.
- Medikal tedavi ve insülin enjeksiyonu da gerekebilir.

Türkiye'de Diabetes Mellitus

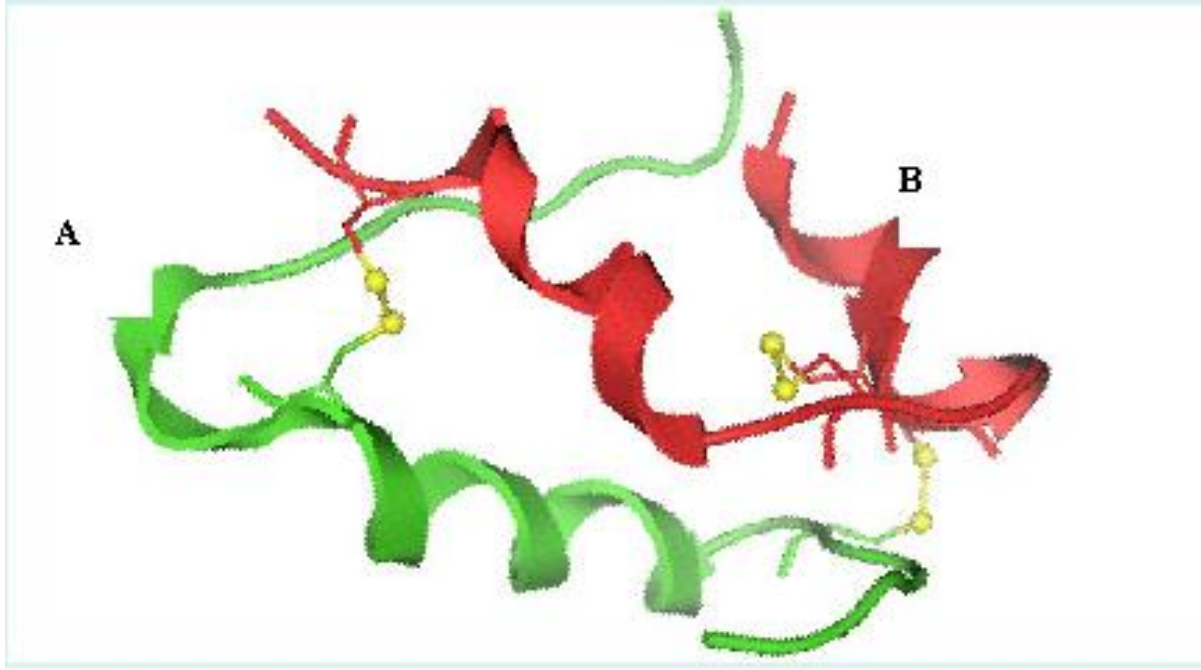


Ülkemizde **2.6 milyon** civarında diyabetli nüfus vardır. Önümüzdeki 15-20 yıl içinde, bu sayının daha da artacağı ve halen bozulmuş glukoz toleransı (IGT) aşamasında olan **1.8 milyon** kişinin **en az üçte birinin** de bu diyabetlilere katılacağı tahmin edilmektedir.



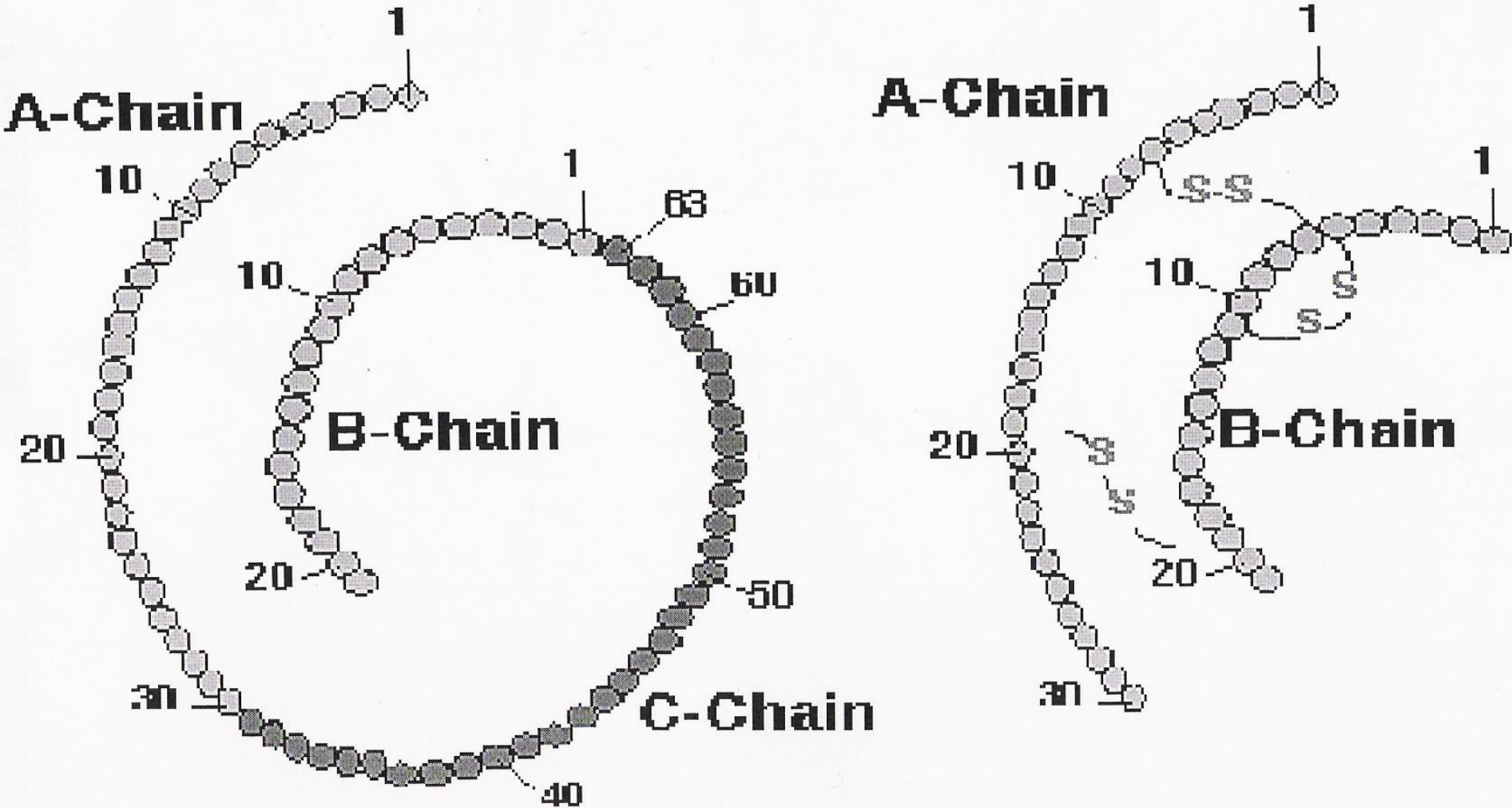
Dünya genelinde 230 milyon insanın diyabetli olduğu ve bu sayının, 2025 yılında 300 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir.

İNSÜLİN



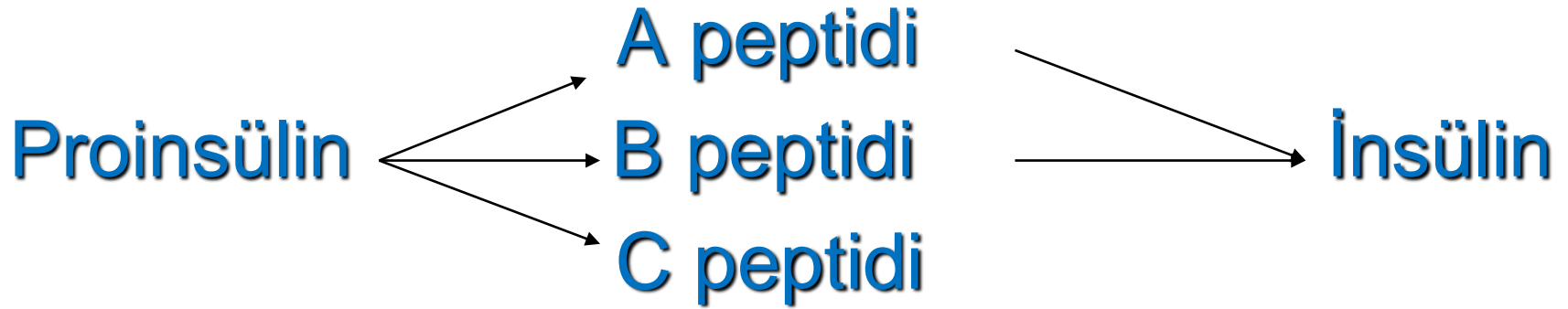
- Kandaki glikoz düzeyini ayarlar
- Pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinde sentezlenir, orada veziküller içinde depo edilir
- 51 amino asitten oluşur.
- Kısa zincirde 21, uzun zincirde 30 amino asit bulunur
- Zincirler sistin molekülleri arasında disülfür köprüleri ile bağlanır
- 6000 Da molekül ağırlığına sahip bir hormondur
- İnsülinin oluşumunu ve salınımını tetikleyen ana unsur **glikozdur**

İnsülin'in yapısı

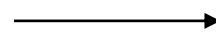


İNSÜLİN OLUŞUMU VE SALINIMI

- Beta hücrelerine glikoz girişi ile proinsülin ve bunu takiben insülin oluşumu başlar.



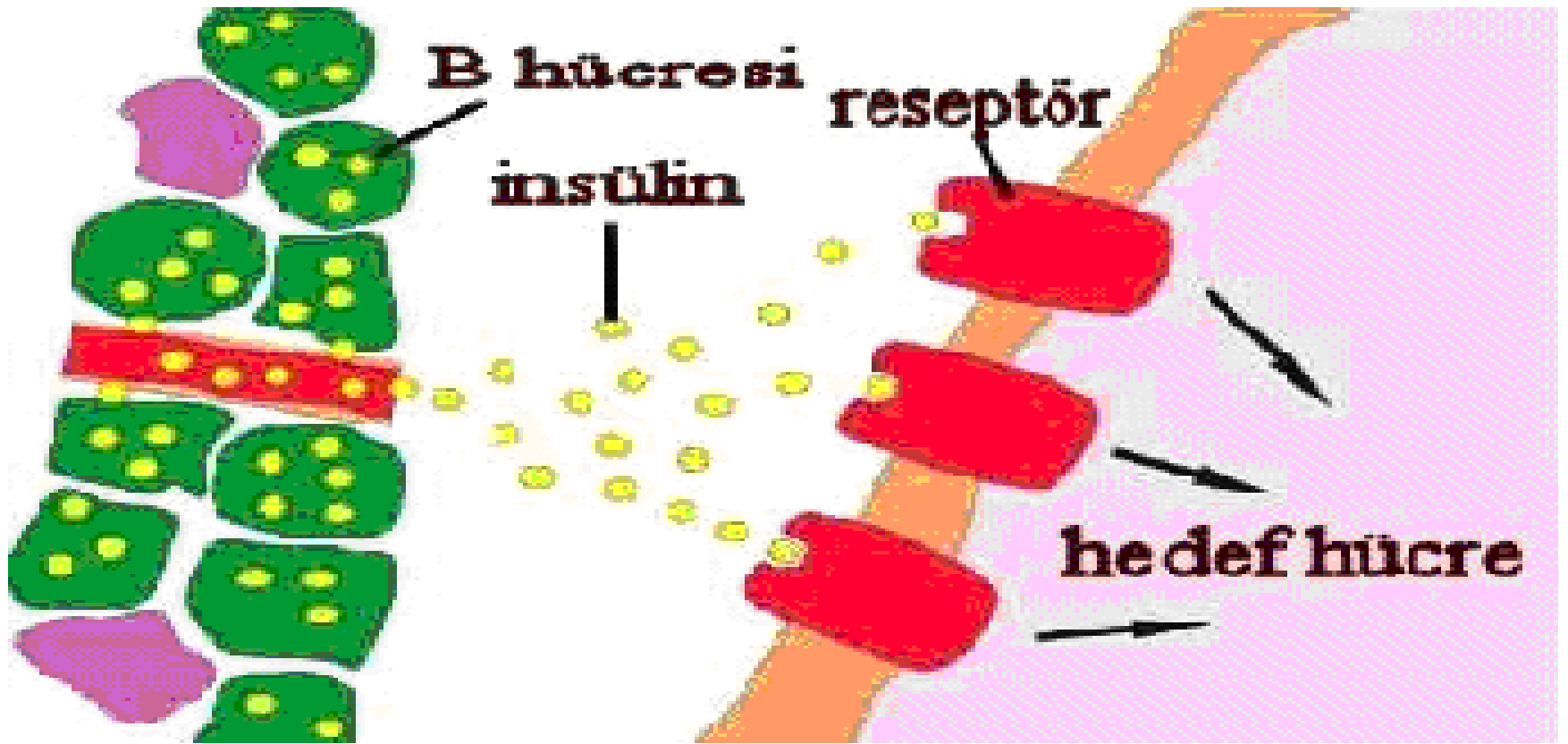
Proteolitik enzimler



**Proinsülininden İnsülin
meydana gelir**

İNSÜLİN RESEPTÖRLERİ

- Bir hücrenin insülin tarafından etkilenebilmesi için, hücre membranında insülin reseptörlerinin bulunması gerekir.



DIABETES MELLITUS'DAN ETKİLENEN ORGANLAR

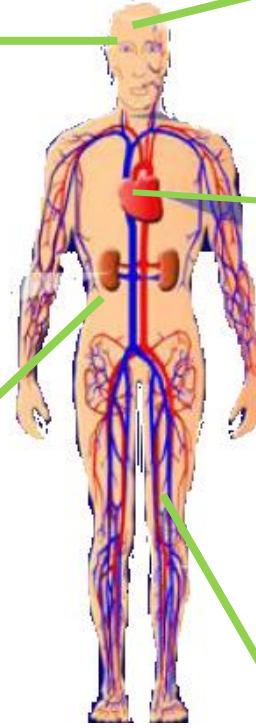
**Diyabetik
retinopati**



Diyabetik nefropati



**Travma dışı alt ekstremitelerde
amputasyonlarının en önemli
nedeni**

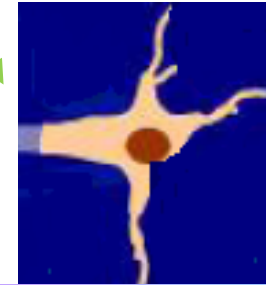


İnme

**Kalp ve
damar
hastalıkları**



**Diyabetik
nöropati**



Diyabet, koroner kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, retinopati sonucunda görme kayıpları gibi, çok ciddi birçok hastalığa yol açmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü(WHO)'nün raporuna göre, tip 2 diyabet:

*** Koroner kalp hastalığı önde gelen ölüm nedeni**

**** Dünyanın her tarafındaki bütün ölümlerin % 34'ünden sorumlu.**

İNSÜLİN' in organizmadaki ETKİLERİ

1. Karbohidrat Metabolizmasına Etkisi

- **Glukoz utilizasyonunu arttırır.**
- **İnsülin eksikliğinde glukoz utilizasyonu azaldığından hiperglisemi meydana gelir.**

2. Yağ Metabolizmasına Etkisi

- **İnsülin eksikliğinde yağ dokusu hücrelerinde lipoliz olayı hızlanır ve plazmada serbest yağ asitleri düzeyi artar.**

3. Protein Metabolizmasına Etkisi

- **İnsülin eksikliğinde protein sentezi azalır, protein yıkımı artar.**
- **Diyabetlide üre ve amonyak itrahi artar.**
- **Yara nedbeleşmesindeki gecikme protein sentezindeki yavaşlamaya bağlıdır.**

4. Antiketojenik Etki (Ketonemi)

- **İnsülin eksikliğinde plazmada keton cisimlerinin (aseton, asetik asit ve β -hidroksi butirik asit) düzeyi yükselir.**

5. Diğer Etkiler

- **İnsülin K^+ iyonunun hücre içine girişini artırır**
- **İnsülin Mg^{++} iyonunun hücre içine girişini artırır**
- **İnsülin etkisi altında fosfat düzeyi düşer**
- **Karaciğer, çizgili kaslar, myokard ve yağ dokusu hücrelerinin ara metabolizmasında önemli roller oynar.**

Diabetin Önemli Komplikasyonları

- **Hiperglisemi ve buna bağlı glikozillenmiş hemoglobinin yükselmesi**
- **Büyük damar hastalığı (Makroanjiyopati)**
- **Mikrovasküler hastalık (Mikroanjiyopati)**
- **Nöropati**

İnsülinin Yan Etkileri

- Hipoglisemi
- Allerjik reaksiyon
- Lipodistrofi (Tekrarlar halinde uygulama bölgesinde yağ dokusu atrofisi, ciltte çukurluk)
- Görme bozukluğu: Osmotik denge bozukluğu, buna bağlı olarak lenste bozukluk, kırıcılığında azalma, birkaç haftada kendiliğinden geçer)
- Yüzde ödem

İnsüline Rezistans

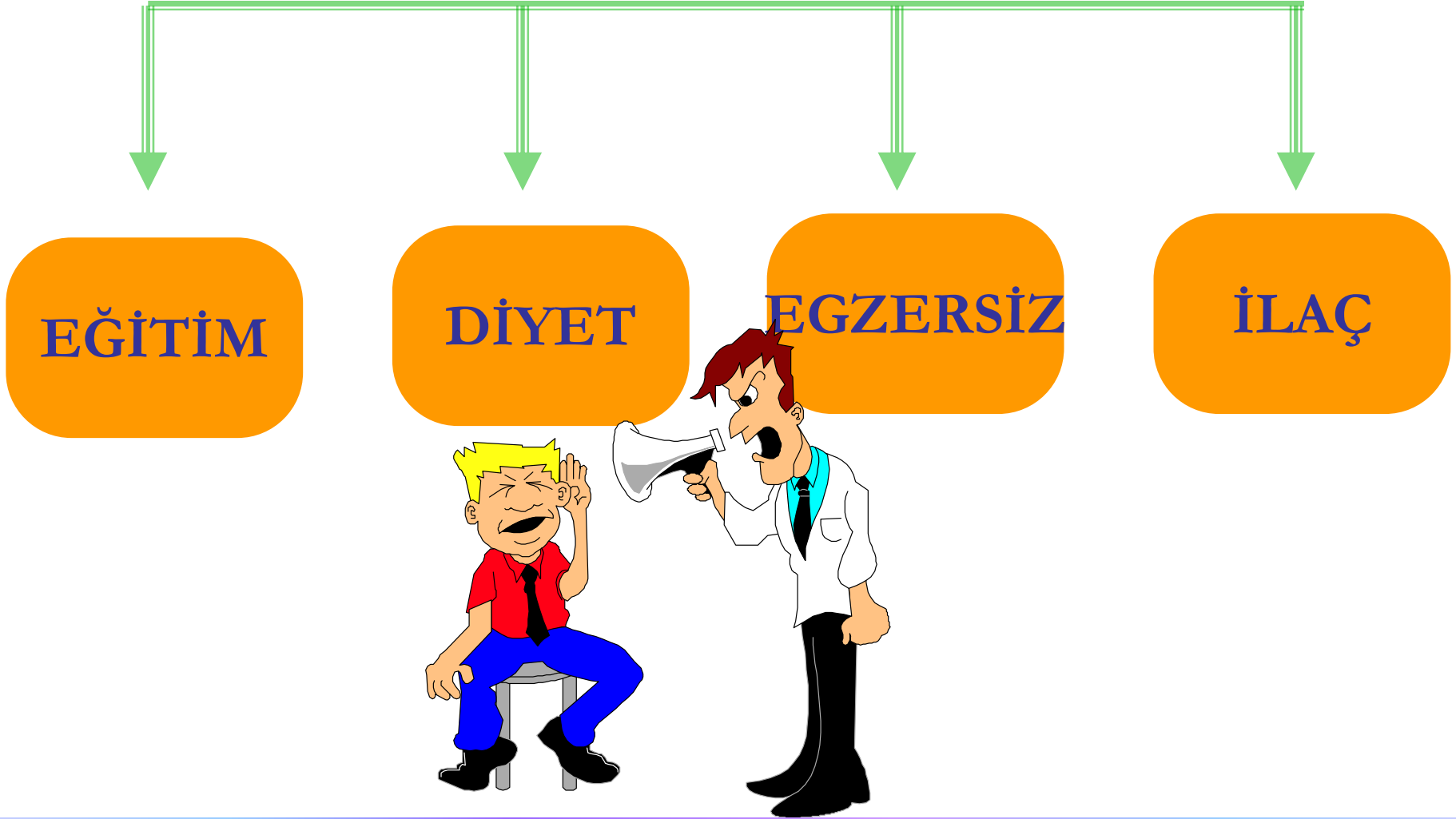
Uzun süreli tedavide
antikor oluşumu



1 Ünite İnsülin:

Aç bırakılmış 2 kg ağırlığındaki
bir tavşanda glisemiye 120 mg/dl
konsantrasyondan 45 mg/dl'ye
düşüren insülin miktarı

DİYABET TEDAVİ PLANI



DİYET

- + Glisemik indeksi düşük besinler
ve kompleks karbonhidratlar tercih edilmeli
- + Nefropatide protein alımı 0.6 gr/kg/gün olmalı
- + Sodyum alımı hipertansiyonda ve nefropatide azaltılmalı
- + Alkol alımı kısıtlanmalı
- + Mineral ve vitamin yönünden yeterli ve dengeli beslenme sağlanmalı



EGZERSİZ

- İnsülin duyarlılığını artırır
- Kan yağlarının normal düzeylere gelmesine yardım eder
- Kan basıncının ayarlanmasına yardım eder
- Kilo verilmesini sağlar
- Osteoporozu önler

Egzersiz Öncesi;

Sağlık kontrolü

Göz muayenesi

35 yaş üstü ve 10 yıldan fazla diyabetik ise efor testi yapılmalı



TEDAVİ SEÇENEKLERİ

❖ Yaşam stili değişikliği

Diyet

Egzersiz

❖ Oral Antidiyabetikler(OAD)

❖ Kombine tedavi

❖ OAD – İnsülin Tedavisi

❖ İnsülin



ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR

Oral antidiyabetik ilaçlar etki mekanizmalarına göre, kendi içerisinde 4 alt grupta incelenebilir

I- İnsülin salgılatıcı ilaçlar (sekretogoglar)

- **Sülfonilüreler**
- **Meglitinidler**

II- İnsüline duyarlılığı arttıran ilaçlar

- **Biguanidler**
- **Tiyazolidindion türevleri**

III- Glikozun emilimini yavaşlatan ilaçlar

- **Alfa glikozidaz inhibitörleri**

IV- İnkretinler

I-INSÜLİN SALGILATICI İLAÇLAR (SEKRETOGOGLAR)

1. SÜLFONİLÜRE TÜREVLERİ

Tarihçe

I. 1920= Bitkisel kaynaklı bir alkaloid

Synthalin A

Hepatotoksik

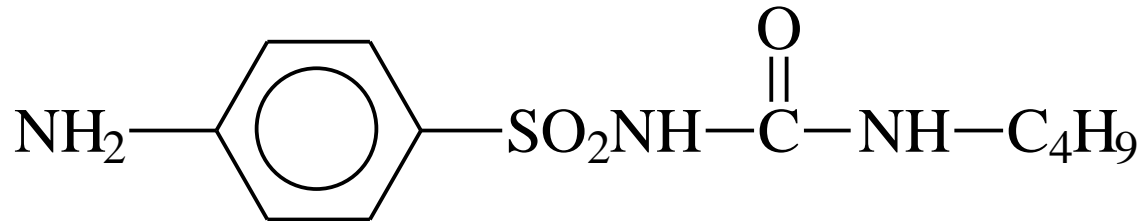
II. Sonra;

Hipoglisin A (Alkaloid)

Hepatotoksik

III. 1940= Sulfonamid türevi Tüberküloz tedavisinde denenirken >Hipoglisemi gözlenir

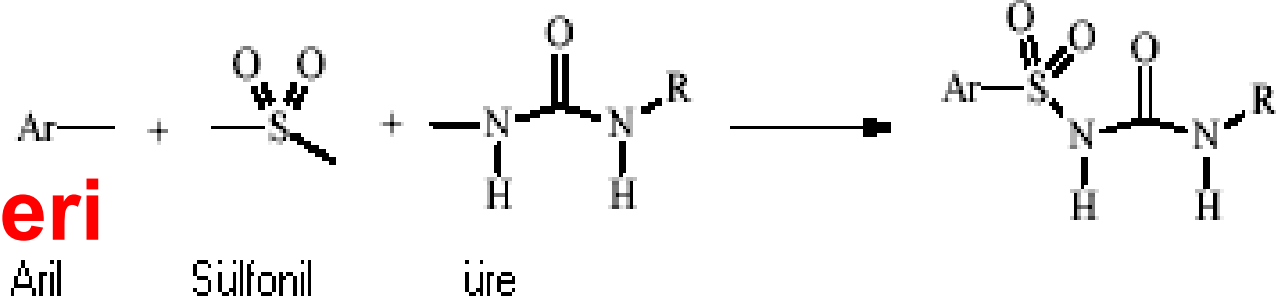
1955  **Karbutamid**



1-(4-aminofenil sülfonil)-3-butilüre

Sülfonilüre

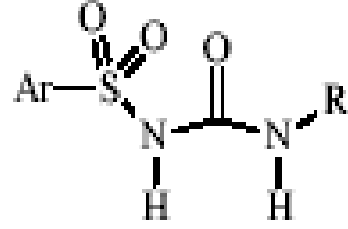
Yapı-Etki İlişkileri



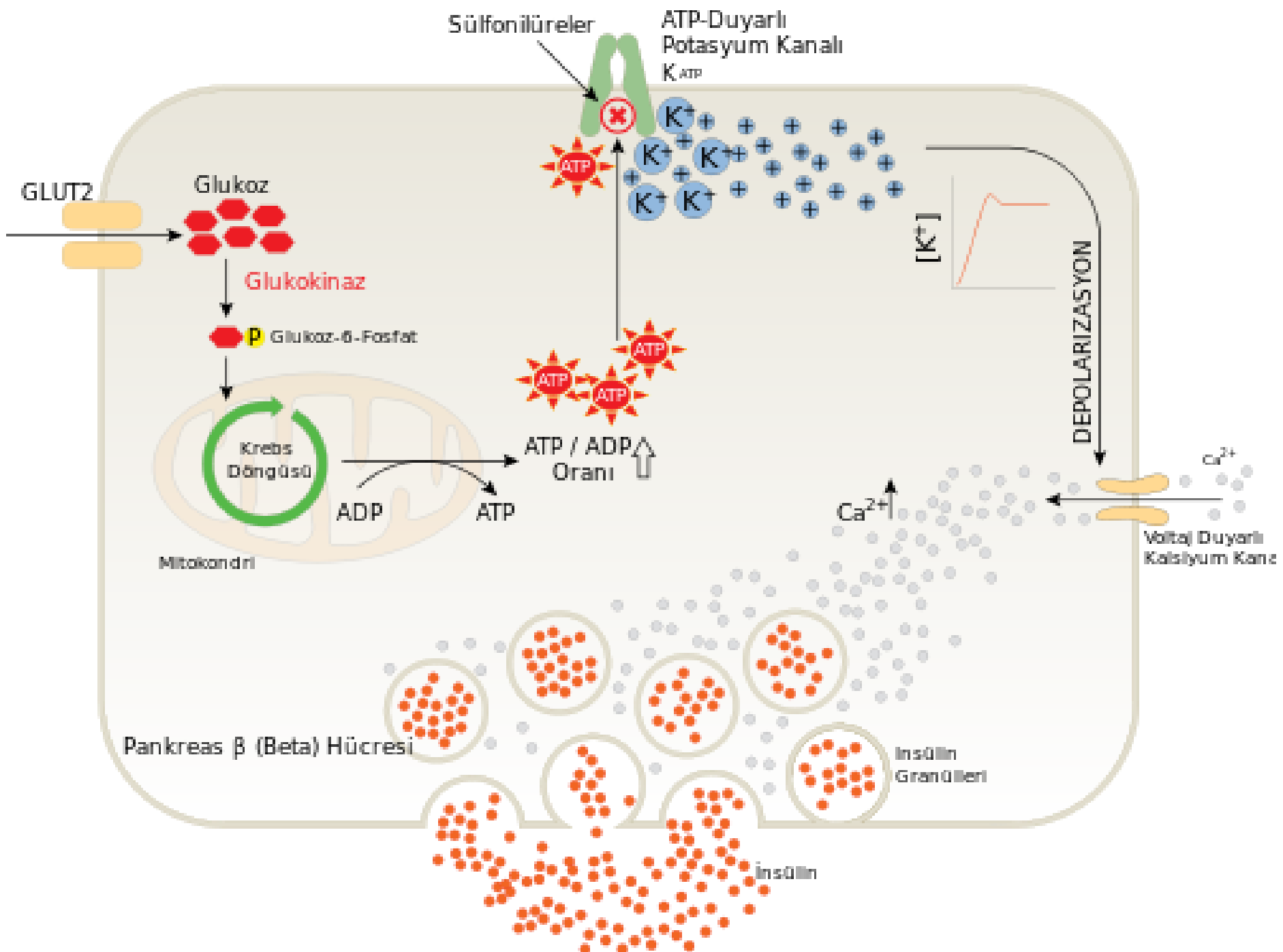
Aril

Sülfonil

üre



- Aril ve alkil (R) grupları genel yapıya lipofilik karakter katar.
- $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ parçaları yapının hidrofilik olmasını sağlar.
- Benzen halkasında 1 adet sübstitüent, para pozisyonunda:
 $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CF}_3$
- Alkil grubu 3-6 C maksimum etki, 12 C dan sonra etki kaybı görülür, alisiklik ya da heterosiklik halka olabilir.
- Lipofilik özelliğe sahip Aril ve R grupları sülfonilürelerin, reseptöre bağlanmasında, metabolizmasında, sürekliliğinde ve eliminasyon yolundaki farklılıkların ortaya çıkmasında önemli rol oynarlar.
- Arilsülfonilüreler zayıf organik asitlerdir ve büyük ölçüde fizyolojik pH'da iyonize olurlar. Bu iyonizasyon ilacın, sülfonilüre reseptörüne (SÜR) olan afinitesinin artmasına ve plazma proteinlerine bağlanmasına katkıda bulunur.
- Ürenin alkilizasyonu, ilacın iyonizasyonu ve eliminasyonunu da artırır. Bu da kısa yarı ömrü beraberinde getirir.



Etki Mekanizması:

Sülfonilüreler pankreasın beta hücrelerinin yüzeyinde yer alan ATP-bağımlı K⁺ (K_{ATP}) kanallarına bağlanırlar. Sülfonilürelerin bu kanala bağlanmaları, hücre içinden hücre dışına doğru olan hiperpolarize edici potasyum (K^+) akımını engeller.

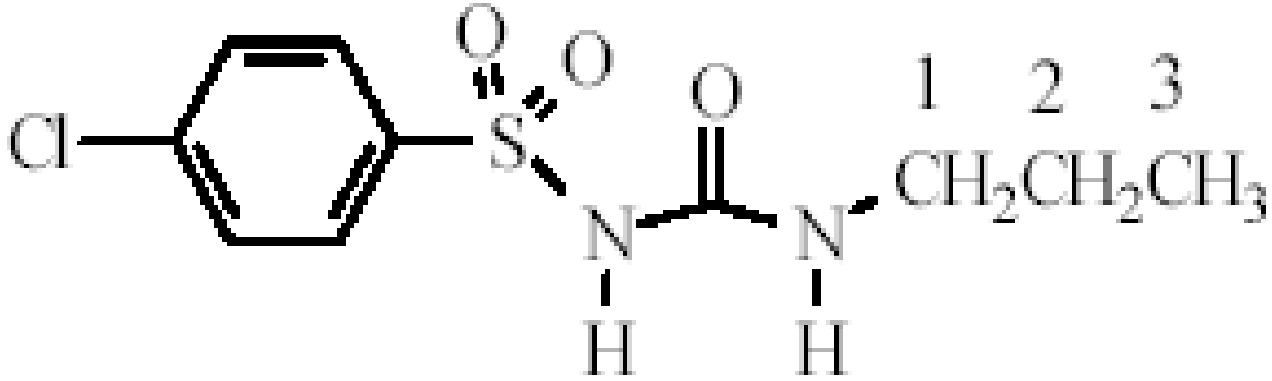
Potasyumun hücre dışına çıkamaması hücre içerisindeki elektriksel potansiyeli, hücre dışına göre daha pozitif hale getirir ve hücre depolarize olur. Bu depolarizasyon voltaj-duyarlı Ca²⁺ kanallarının açılmasına neden olur ve hücre içerisine giren kalsiyum (Ca^{2+}) molekülleri, sentezlendikten sonra granüller halinde depolanmış insülinin ekzositoz yoluyla hücre dışına çıkmasına yol açar.

Sülfonilürelerin Etki Mekanizması

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

Birinci kuşak Sülfonilüreler

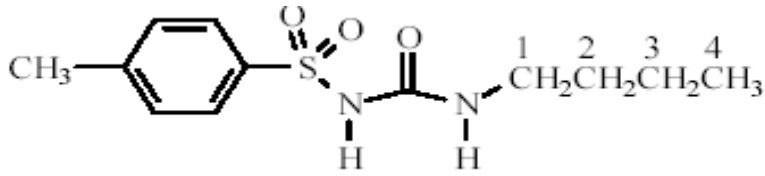
Klorpropamid (*Diabinese*)



1-(4-klorofenilsülfonil)-3-propilüre

- Eliminasyon yarı ömrü oldukça uzun (33 saat) etkili bir ilaçtır.
- p- Konumundaki Cl p- konumunu metabolik oksidasyona karşı korur. Bu da metabolizmayı yavaşlatır.
- İlaç dozunun % 20'si değişmeden vücuttan atılır. %80'i ise ω ve ω -1 tipi oksidasyona uğrayarak metabolize olur.
- Özellikle yaşlı hastalarda renal bozukluk durumunda ilaç vucutta birikebilir.
- Bulantı hissi, hipotansiyon ve nefes alamama gibi belirtiler ortaya çıkabilir

Tolbutamid - ORINASE



1-Butil-3-(p-tolil sülfonil)üre

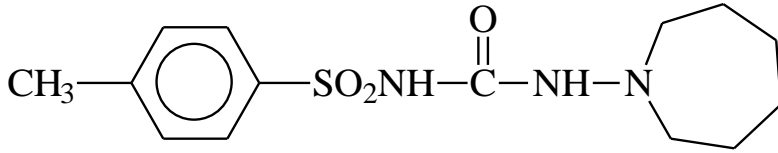
•SUR'ne gösterdiği düşük afiniteden dolayı en düşük hipoglisemik etkiye sahiptir,

•Etki süresi en kısa

•Akut yan etkileri vardır

•Yaşlı ve böbrek hasarı olan hastalarda kullanılabilir en güvenli sülfonilüredir.

Tolazamid TOLINASE



1-(Hekzahidro-1H-azepin-1-il)-3-(p-tolilsülfonil)üre

•Tolbutamid'den daha güçlü Klorpropamid ile aşağı yukarı eşit değerde bir hipoglisemik etkiye sahiptir.

•Tolbutamid gibi benzilik oksidasyona uğrayarak metabolize olur.

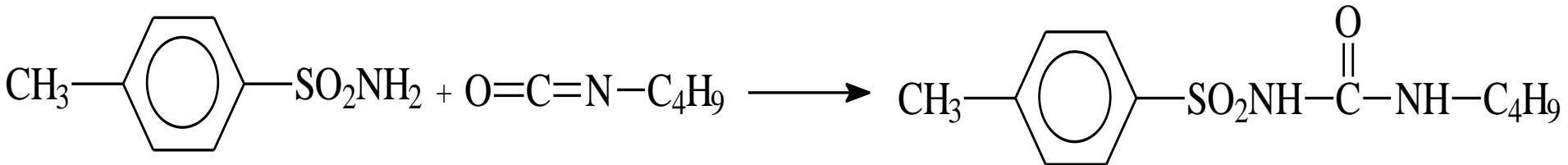
•Gastro intestinal kanaldan yavaş absorbe olması uzun etki süresini beraberinde getirir. Bu gecikmiş etki hipoglisemiye neden olabilir.

•Böbrek hasarı olan hastalarda kullanılması sakıncalıdır.

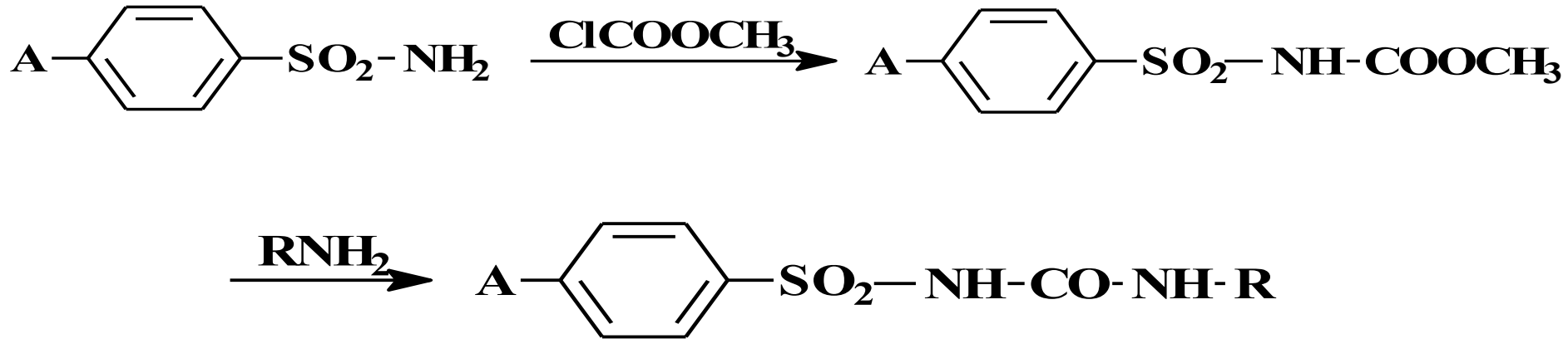
•Metaboliti hidroksitolazamid
Tolbutamid'den daha aktiftir

Tolbutamid Sentezi

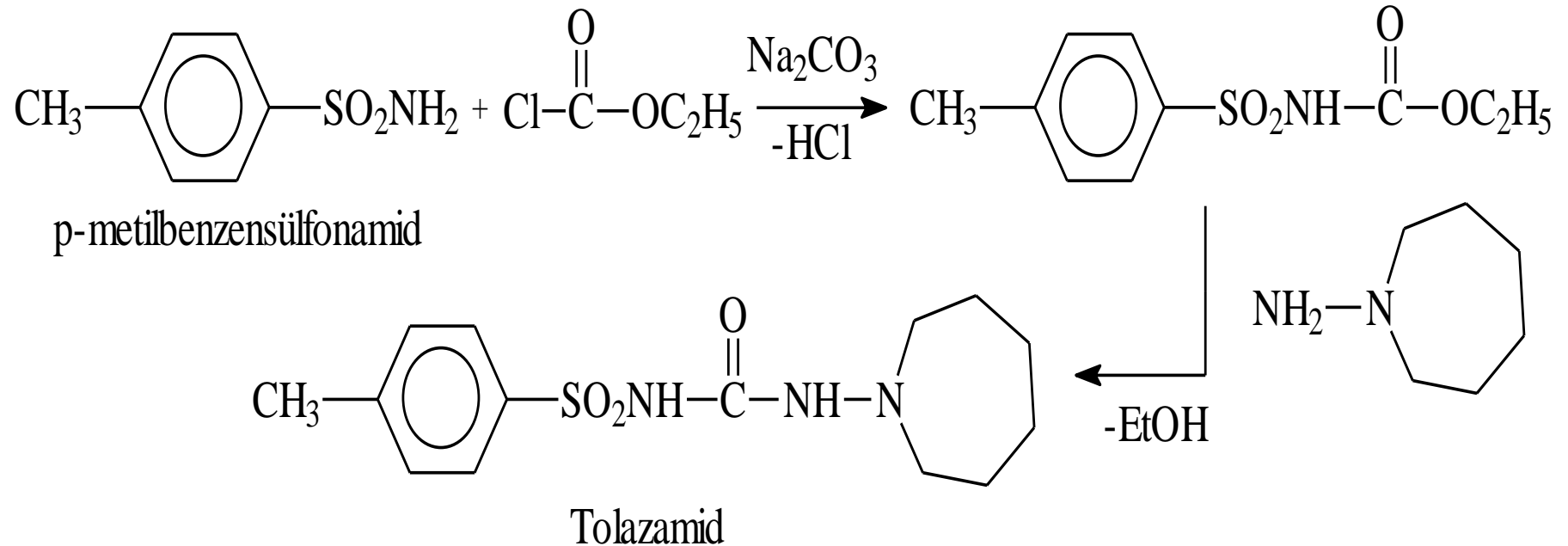
Yöntem 1



Yöntem 2



Tolazamid Sentezi

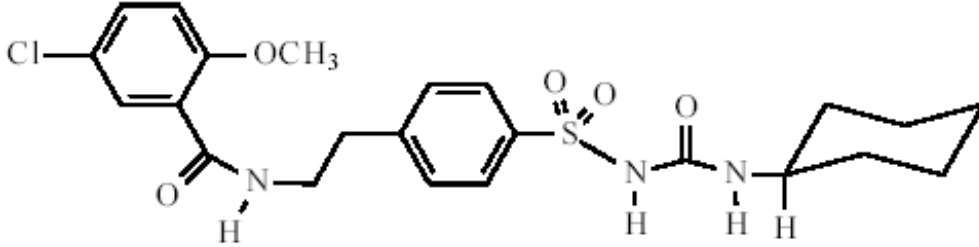


İkinci kuşak Sülfonilüreler

İkinci kuşak sülfonilüreler 1966'dan sonra tedaviye girmişlerdir.

Bunlar, birinci kuşaktakilere göre daha güçlü hipoglisemik etkilidir.

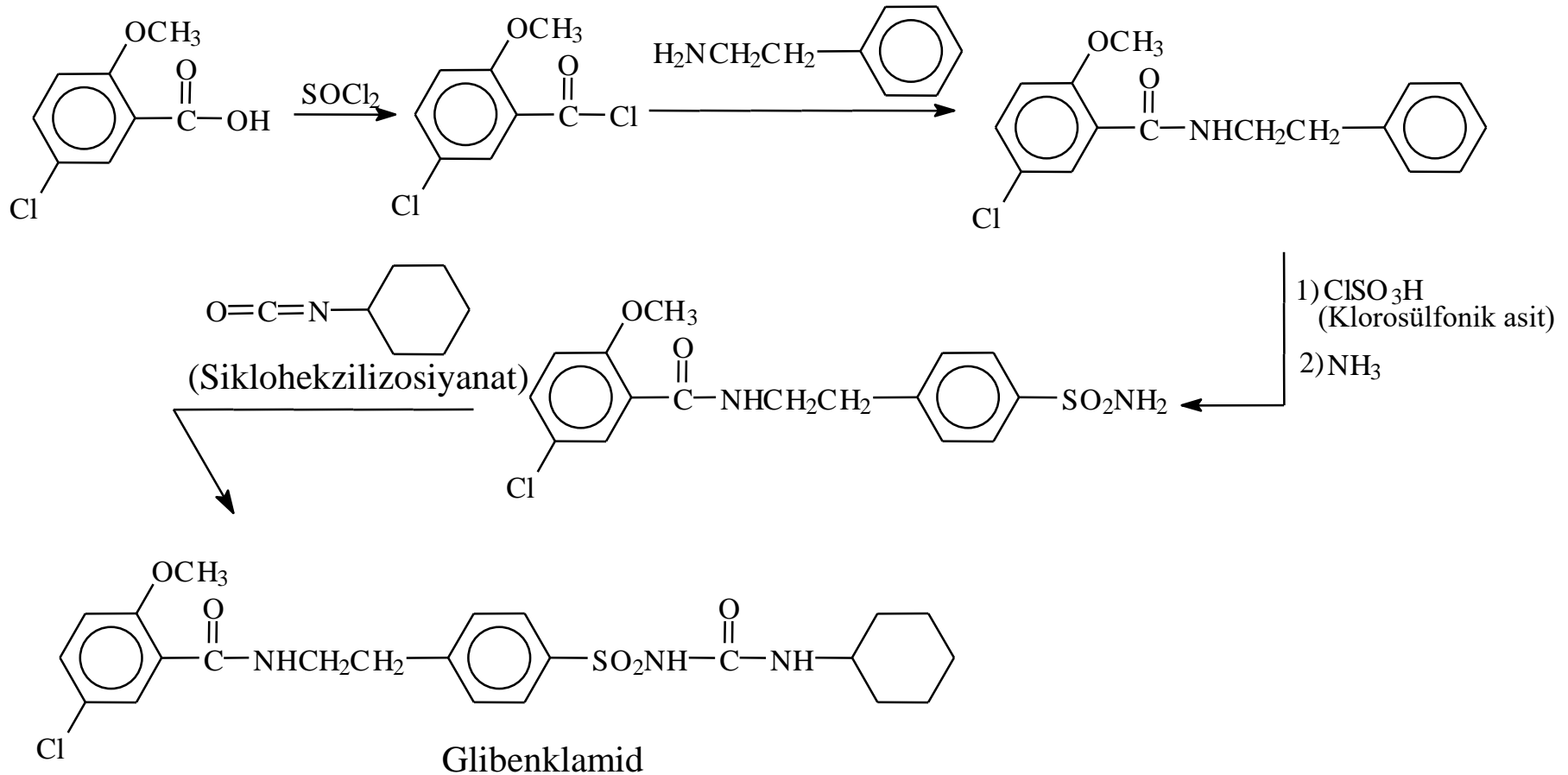
Glibenklamid (Gliburid) - DIANORM*, DIABEN*, GLIBEN*, MİCRONASE, DIABETA, GLYNASE



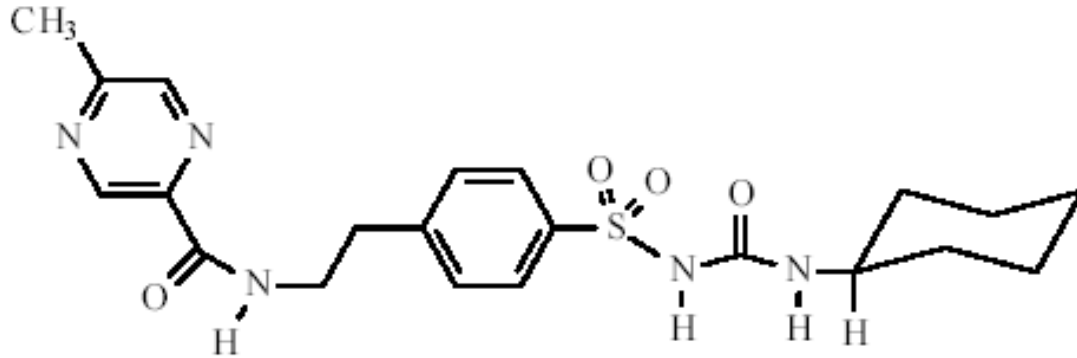
1-{4 - [2 - (5 -kloro-2-metoksi-benzamido) etil] fenilsülfonil} – 3-sikloheksilüre

- Oldukça güçlü etkiye sahip hipoglisemik bir ajandır.**
- Karaciğerden kolayca geri emilir.**
- Karaciğerde metabolize olur.**
- Kısa bir plazma yarıömrüne (2-10 saat) sahip olmasına rağmen metabolizma sonucu oluşan oldukça etkili metabolitlerinden dolayı uzun bir biyolojik etkiye sahiptir. İlk olarak sikloheksil halkasından metabolize olur (ω ve ω -1 tip oksidasyon).**
- Uzun etkiden dolayı hipoglisemi gelişebilir. Ancak birinci kuşak sülfonilürelere nazaran oldukça az yan etkiye sahiptir.**

Glibenklamid Sentezi



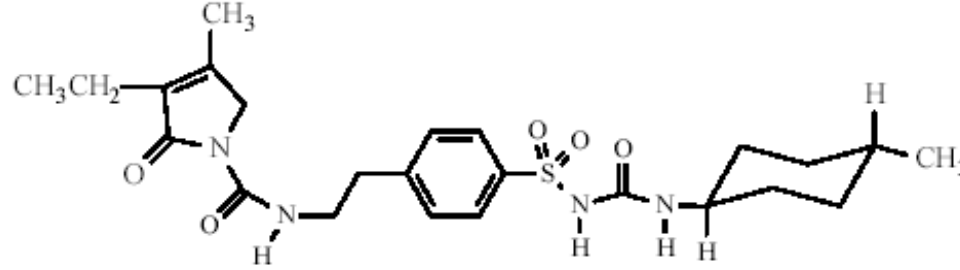
Glipizid - MINIDIAB*, GLUCOTROL XL*, GLUCOTROL



1-sikloheksil-3-[[p-(2-(5-metil-pirazin-2-il-karboksamido)etil]fenil] sülfonil]üre

- Gliburid gibi Glipizid'de aril grubuna bağlı olarak plazma proteinlerine yüksek bağlanma kapasitesi nedeniyle güçlü ve uzun etkili ikinci kuşak bir sülfonilüredir.
- Yemekle birlikte alındığında emilim oranı azalır. Bu nedenle aç alınmalıdır.
- Kontrollü salınım formu etki süresini uzatır.
- Büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur (%90). %10'u değişmeden böbreklerden atılır (ω ve $\omega -1$ tip oksidasyon).

Glimepirid – AMARYL*, GLIMAX*, DIAMEPRID*

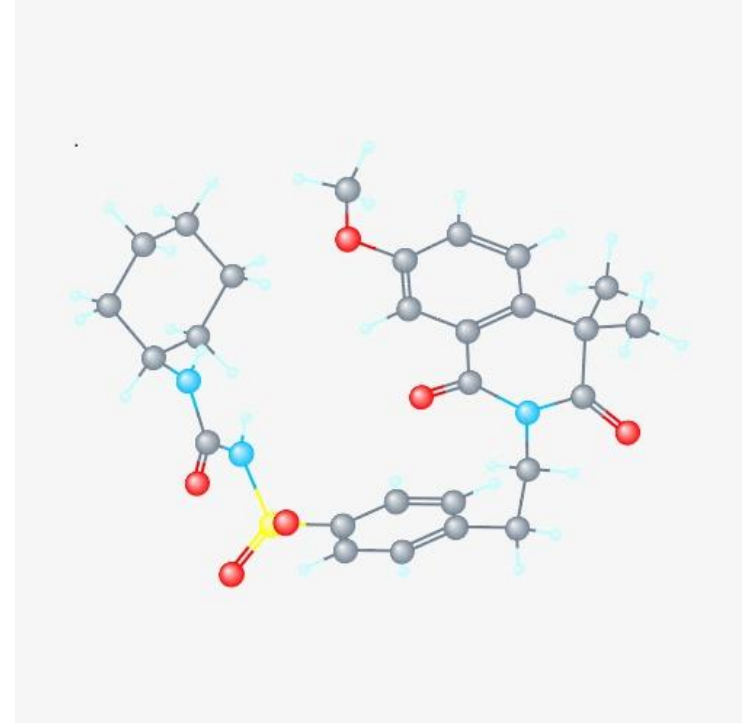
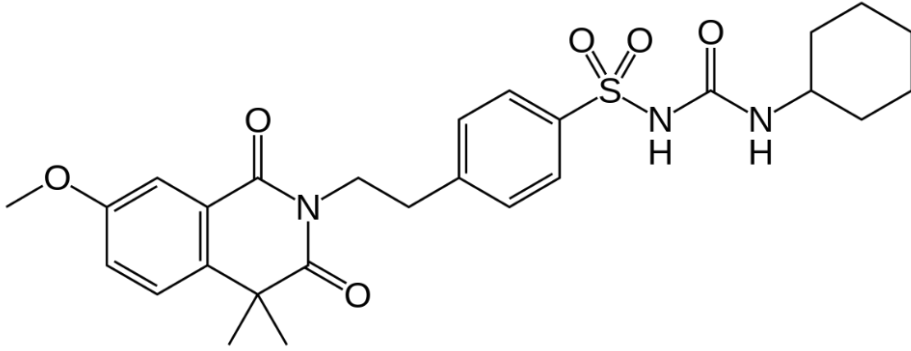


1-[[p-[2-(3-etil-4-metil-2-okso-3-pirolin-1-karboksamido) etil] fenil] sülfonil]-3-(trans-4-metilsikloheksil)üre

- Gliburid'ten daha hızlı ve uzun etki süresine sahiptir.
- İkinci kuşak sülfonilürelerden farklı olarak yapısındaki üreido gurubu, beta hücrelerinde reseptöre farklı yerden bağlanmayı sağlar ve bu şekilde molekülün etki süresi artmış olur.
- Sülfonilüreler içinde **düşük dozda en güçlü** olan ilaçtır.
- Hem glukagon salınımını azaltarak hem de glikoz taşınmasını ve non-oksidative glikoz metabolizmasını aktive ederek insulin yokluğunda bile kan şekerini düşürür.
- Hipoglisemi riskini azdır.
- İlaç emiliminde ilacın tok veya aç alınması önemli bir değişikliğe yol açmaz.
- Vücutta birikim yapmaz. Hidroksi metabolitinin kan glikozunda önemsenmeyecek kadar az etkisi olup Vücuttan eşit olarak karaciğer ve böbrek tarafından atılır.
- Yaşlı ve böbrek rahatsızlığı olan hastalarda kullanımı güvenlidir.
- Bilinen ilaç etkileşimi yoktur.
- Extrapankreatik, miyokardial ve ATP'ye bağlı K⁺ Vasküler sistem kanallarına olan zayıf bağlarından dolayı diğer sülfonilürelere nazaran koroner vazokonstrüksiyon ve kardiyovasküler yan etkiler azaltılmıştır.

Glikuidon – GLURENORM

Yeni bir bileşik



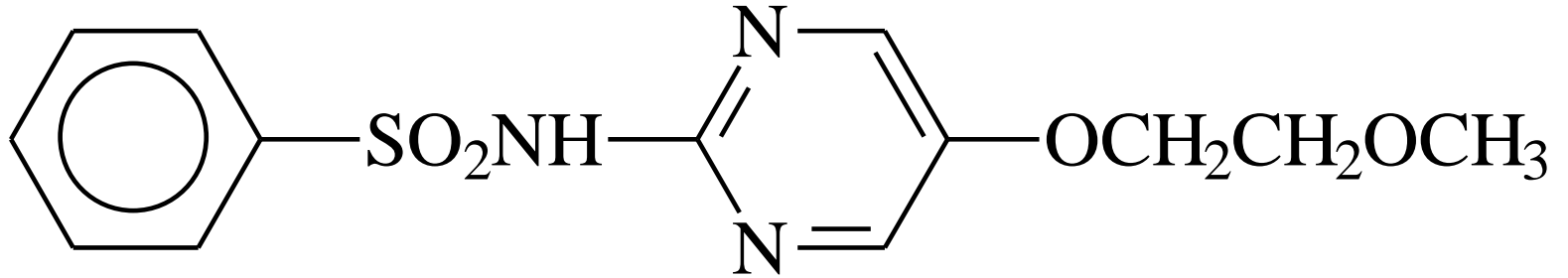
N-(Sikloheksilkarbomoil)-4-[2-(7-metoksi-4,4-dimetil-1,3-dioekso-3,4-dihidroizokinolin-2(1*H*)-il)etil]benzensulfonamid

Yarıömrü 8 saat

Sülfonilüre grubu ilaçların yan etkileri

- **GİK da tahriş; Bulantı, kusma, mide ekşimesi, karın ağrısı, diyare**
- **Ciltte allerjik döküntü**
- **Kemik iliği depresyonu; Lökopeni, trombositopeni, agranülositoz**
- **Hipoglisemi → Koma**

Sodyum Glimidin (Glikodiazin)- REDUL-LYCANOL- GLYCONORMAL-GONDAFON



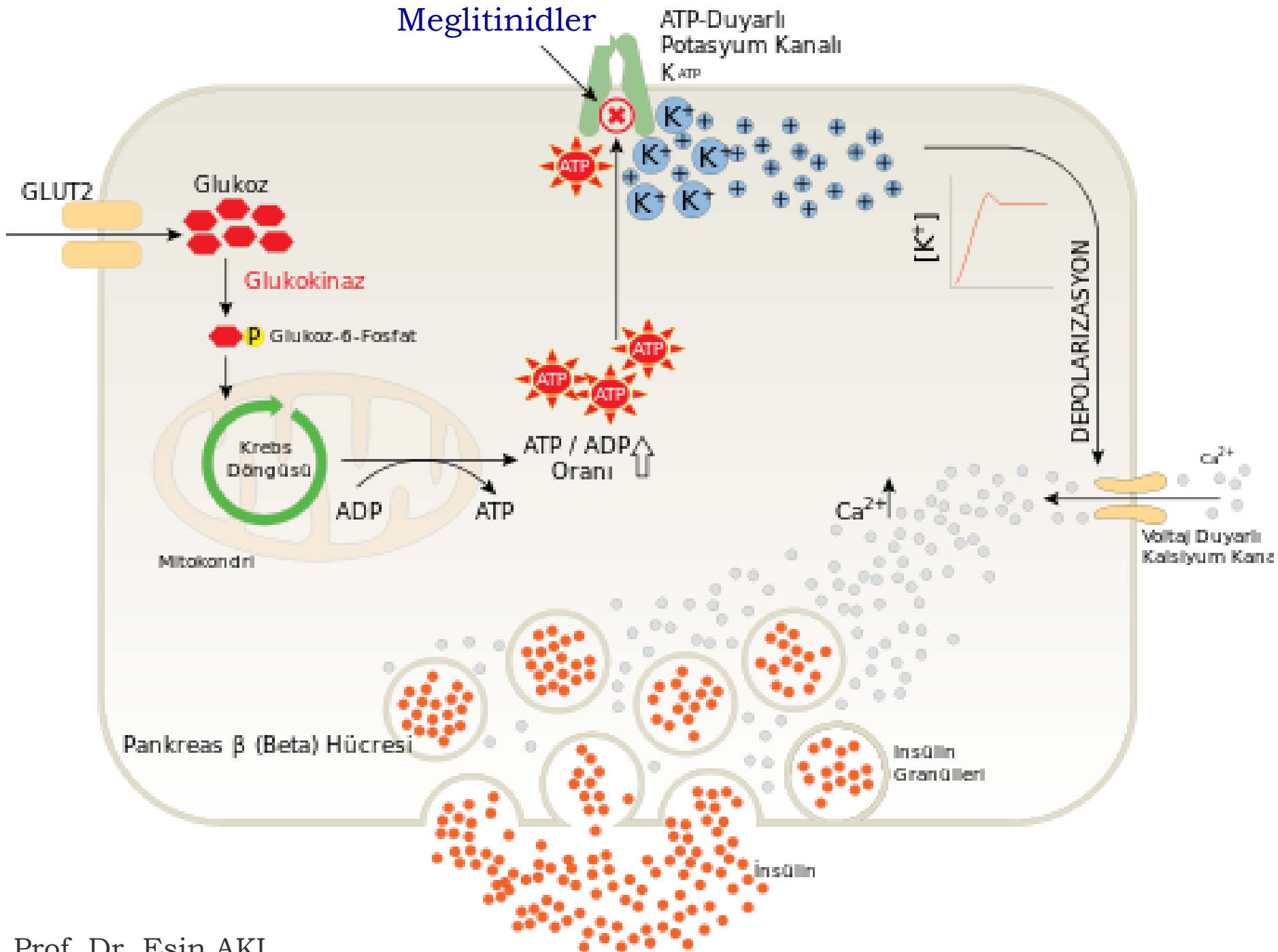
N-[5-(2-metoksietoksi) primidin-2-il] benzen sülfonamid

- Sulfonilüreler gibi allerji yapmaz. Bu nedenle sülfonilüre grubuna allerjisi olan hastalarda kullanılır.

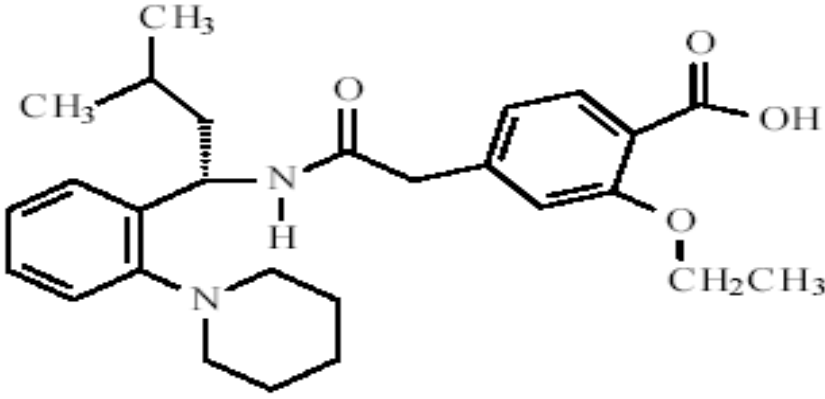
2- MEGLİTİNİDLER

- Sülfonilüre grubu bileşiklerde olduğu gibi Meglitinid'ler, pankreatik beta hücre membranlarında bulunan ATP'ye duyarlı K_{ATP} kanallarını inhibe ederek insülin salınımını uyarırlar.
- Sülfonilüre grubu bileşiklerden farklı olarak sülfonilüre reseptörüne farklı bir yerden bağlanırlar. Bu bağlanmayla beta hücre depolarize olur. Bunun sonucunda da kalsiyum kanalları (Ca^{2+}) açılır ve hücre içine akan kalsiyum iyonlarının artması sonucu insülin salınımı uyarılmış olur.
- Meglitinid'ler yemek sonrası oluşan hiperglisemiye önlemek amacıyla yemeklerden önce alınan, çabuk etkili ama kısa etki süresine sahip olan ilaçlardır.
- Meglitinid'lerde yüksek bir doku seçiciliği vardır. Kalp ve iskelet kaslarına çok az afinite gösterirler.

Meglitinidler



Repaglinid - PRANDIN, NOVODORM*



[S(+)-2-etoksi-4(2-((3-metil-1-(2-(1-piperidinil) fenil)-butil)amino)-2-oksoetil) benzoik asit

Yüksek glikoz plazma seviyesini düşürücü olarak bilinirler.

Yemek sonrası oluşan yüksek glikoz konsantrasyonunu azaltmada Glibenklamid'den oldukça iyidir.

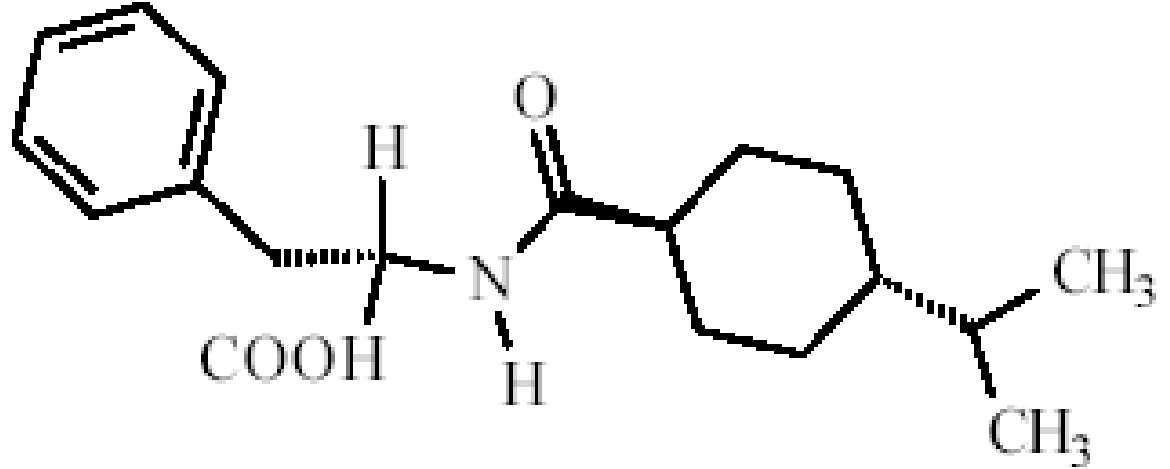
Glisemik kontrolü sürdürmede Glipizid'den daha iyidir.

Esnek öğüne bağlı doz ayarı, düşük hipoglisemi riski ve insülin salınımındaki kısa ömürlü etkisi, hastaların yaşam kalitesini arttırabilir.

Nateglinid - *STARLIX*

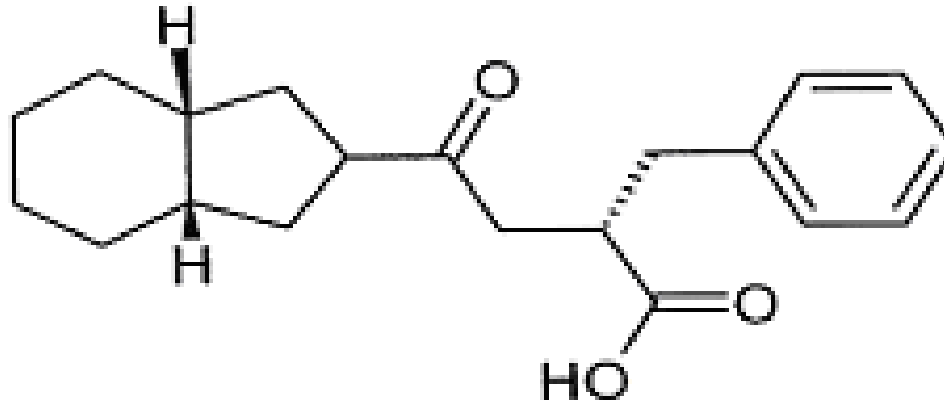
N-(trans-4-isopropilsikloheksankarbonil)-D-fenilalanin]

(*R*)-2-(4-izopropilsikloheksil-karboksamido)-3-fenil-1-propanoik asit



- Nateglinid özellikle birincil insülin sekresyonunu arttıran yakın zamanda Japonya da geliştirilen fenilalanin türevi bir bileşiktir.
- Diğer insülin sekretagoglarından Glibenklamid ve Repaglinid ile karşılaştırıldığında Nateglinid, ilaç etkisinin ortaya çıkmasında daha hızlı, etki süresi ise daha kısadır.
- Nateglinid karaciğerde hızlı bir şekilde metabolize olur ve ürün içinde elimine olur. Bu yüzden böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir.

Mitiglinit - GLUFAST



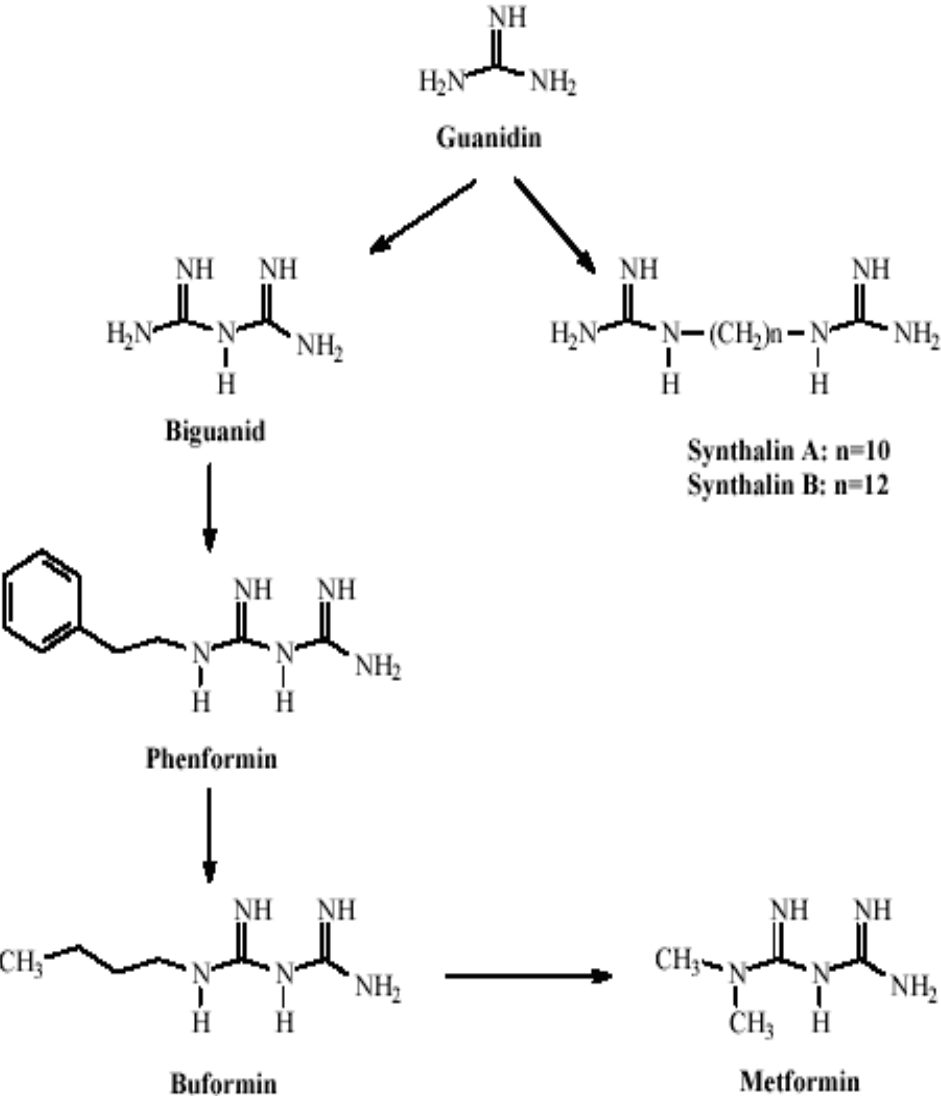
(S) 2-Benzil-4-(3aR,7aS)-oktahidro-isoindol-2-il-4-okso-butirik asit

(2S)-2-benzil-4-[(3aR,7aS)-oktahidro-2H-izoindol- 2-il]-4-oksobutanoik asit

- *Yeni bir bileşik*

II- İNSÜLİN'E DUYARLILIĞI ARTTIRAN İLAÇLAR

1- Biguanidler



•Biguanidler guanid türevleridir. Guanidin'in hayvanlarda kan glikoz seviyesini düşürdüğü 1918'de bulunmuştur.

•Ancak diyabet için geliştirilen Sintalin A ve B'nin uzun süreli kullanımında böbrek ve karaciğer hasarına yol açması nedeniyle kullanımına son verilmiştir.

•Tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde 1950'li yıllarda, sülfonilürelerin yanı sıra antidiyabetik ajan olarak 3 biguanid türevi takdim edilmiştir (Fenformin, Buformin ve Metformin).

•Buformin ve Fenformin çok sık laktik asidoza neden olmaktadır.

Buformin çok az ülkede (Romanya) kullanılmaktadır.

Fenformin terkedilmiştir.

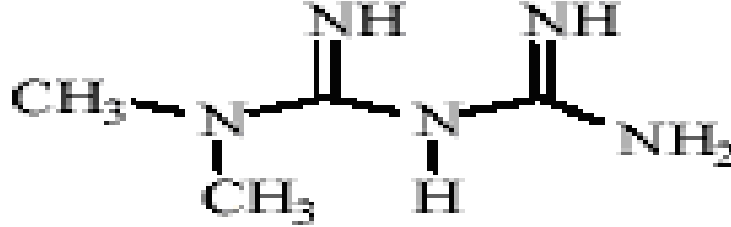
Metformin Avrupa'da ve ülkemizde yıllardır kullanılan bir ilaçtır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1995 yılında FDA tarafından onaylanarak diyabet tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

1. Biguanidler:

Başlıca üç mekanizma ile sürülmüştür :

1. Periferik dokularda, insülin etkinliğini arttıırırlar. Anaerobik glikolizi hızlandırarak glukoz kullanımını arttıırırlar
2. İnce barsaklardan glukoz absorpsiyonunu azaltırlar
3. Glukoneojenezi (glikojenden-karbohidratlardan glukoz meydana gelmesi) azaltır.

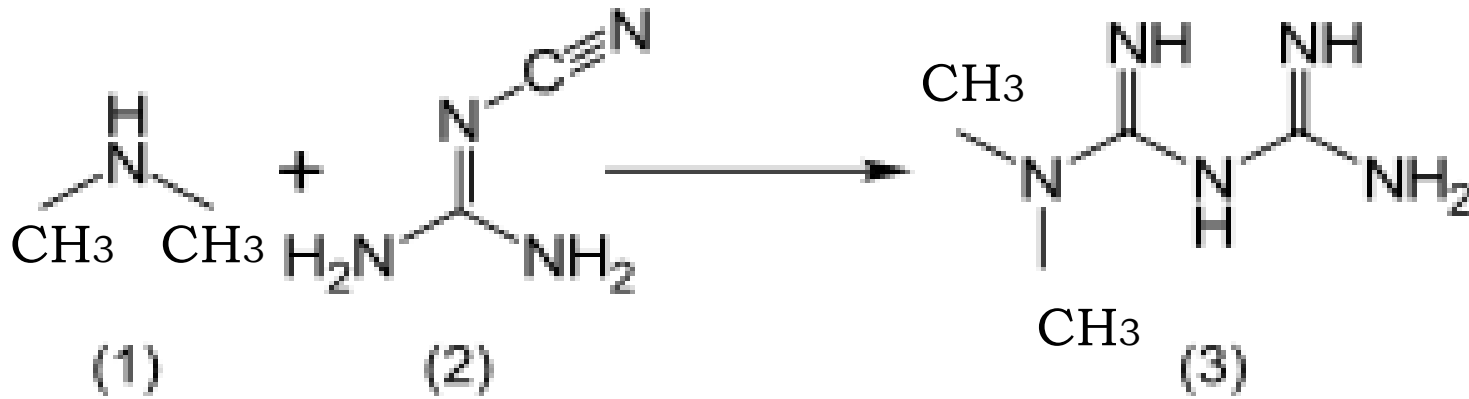
Metformin – GLUCOPHAGE*, GLUKOFEN*, GLUFORMIN*



Metformin

- Sülfonilürelerden farklı olarak maksimum dozda tek kullanıldıklarında dahi hipoglisemi yapmazlar.
- Metforminin insülin salınımı üzerinde etkisi yoktur, diyabet tedavisinde yıllardır kullanılmakla beraber etki mekanizması çok açık değildir.
- Majör geçerli mekanizma glukoneogenezisin inhibisyonudur.
- İnsülin ortamda dahi glikoz metabolizmasını etkileyebilmektedir.

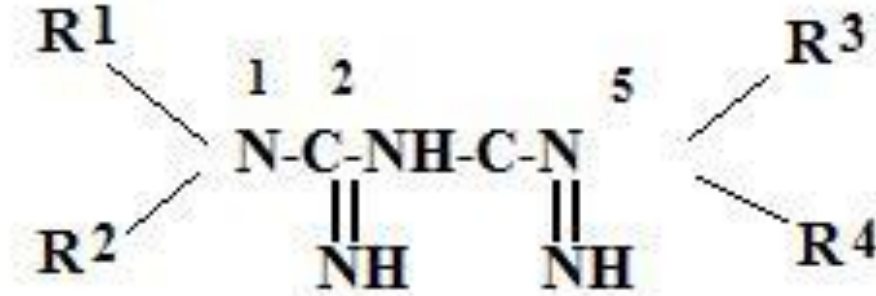
Metformin Sentezi



Metformin Yan Etki

- Nadir de olsa Laktik Asidoz
- Gastrointestinal etkiler (Gaz, diyare gibi)

Biguanid Yapı-etki ilişkileri

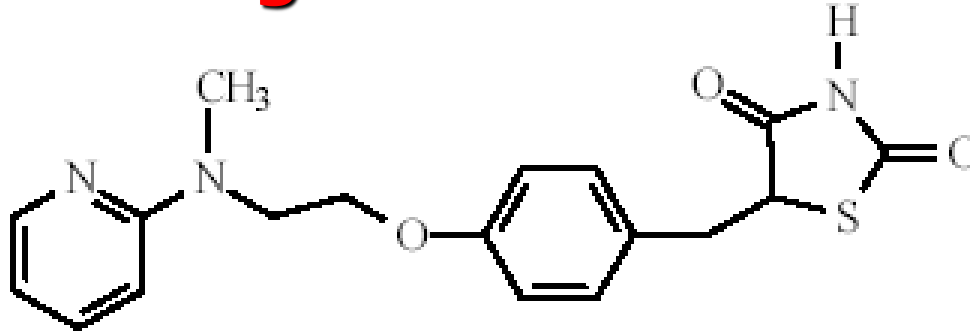


- Azotlardan bir tanesi üzerinde bir ya da iki sübstitüent olması halinde aktivite artar.
- Her iki azot üzerinde de sübstitüent olması halinde ise aktivite azalırken toksisite artar.
- N1 üzerinde metil, propil, pentil ve allil gruplarının bulunmasının aktiviteyi artırdığı bilinmektedir.

2- Tiyazolidindion türevleri

- İlk prototip olan Troglitazone 1997'de onaylanmış, ardından Rosiglitazone ve Pioglitazone gelmiştir.
- Troglitazon 2000 de hepatotoksik etki nedeniyle Amerikada 61 ölüm vakasına neden olduğundan piyasadan kaldırılmıştır.
- Tiyazolidindionlar da insülin salınımını uyaran ilaçlar değildir. Biguanidlerde olduğu gibi Tiyazolidindion'lar tek başlarına kullanıldıklarında hipoglisemiye neden olmazlar.
- Öncelikle periferal dokuda insülin duyarlılığını arttırmada rol oynarlar. Etkilerini bir grup PPAR'ı (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) aktive ederek gösterirler. Günümüzde üç tür PPAR tanımlanmıştır; PPAR α , PPAR β , PPAR γ
- İnsülinin etkisini arttırırlar ve beta hücreleri ve insülin salınımı üzerinde zararlı etkileri bulunan glikoz ve serbest yağ asid seviyelerini düşürür.

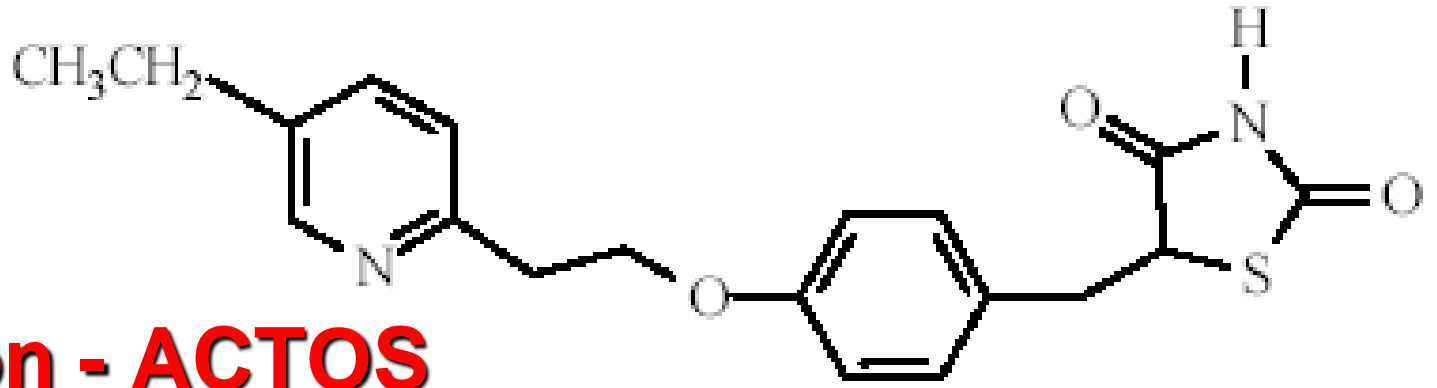
Rosiglitazon - AVANDIA *)



-piridil-

[(±)-5-[[4-[2-(-2-piridinil-N-metilamino) etoksi] fenil]-metil]- 2,4 tiyazolidindion]

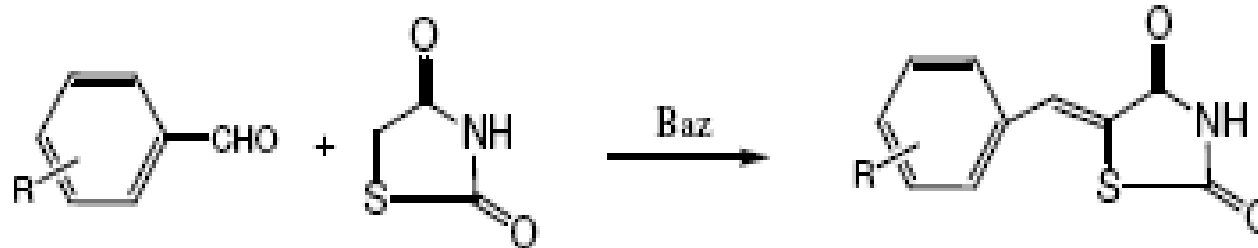
- Tedavide tek başına kullanılabileceği gibi sülfonilüreler ve metformin ile kombine olarak da kullanılabilir.
- PPAR γ için çok seçici bir tiyazolidindion türevidir. Bu nedenle diğer ilaçlardan; Pioglitazon'dan daha güçlüdür. Rosiglitazon'un bu gücü piyasada diğer oral antidiyabetiklere göre uygun dozajlarda bulunmasını sağlamıştır.
- Rosiglitazon oral yoldan alındıktan bir saat sonra pik plazma konsantrasyonuna ulaşır ve biyoyararlanımı %99'dur.
- Rosiglitazon'un ana metabolizma yolu N-demetilasyon ve hidroksilasyonu izleyen sülfat ve glukuronik asit konjugasyonlarıdır.



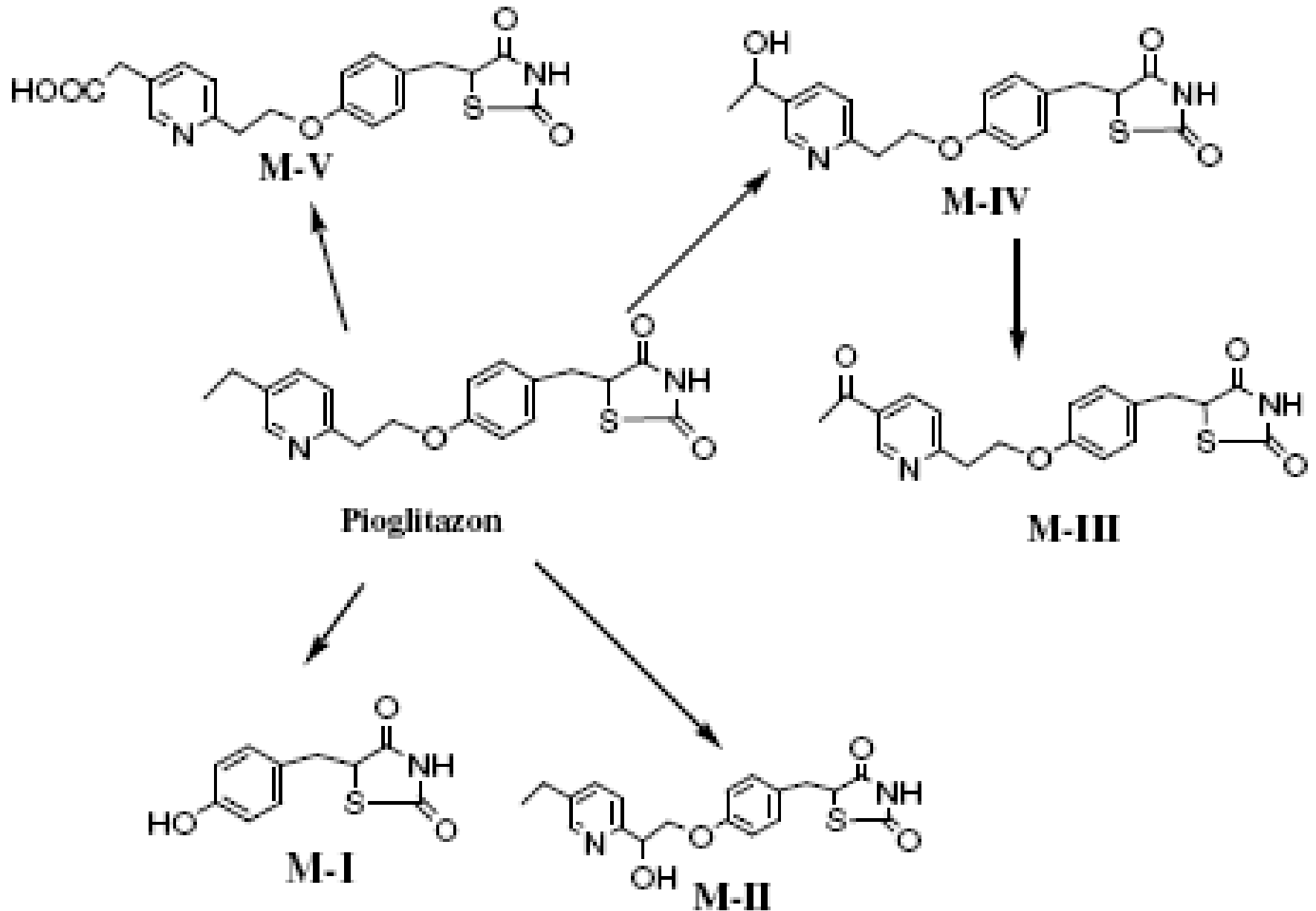
5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoksi]fenil]metil]-2,4-tiyazolidindion

- 1999'da Tip2 diyabet hastaları için piyasaya sunulan 3. Tiyazolidindion türevidir.
- Troglitazon'dan daha güçlü Rosiglitazon'dan ise daha az etki gücüne sahip
- Tedavide tek başına kullanılabileceği gibi Metformin, İnsülin ve Sülfonilürelerle birlikte kullanılabilir.
- Yan etkileri: solunum yolları enfeksiyonu, ödem, baş ağrısı, kilo artışı ve hipotansiyon.

5. konumundan süstitüe 2,4-TZD bileşiklerinin sentezi



Metabolizma:



Geçmişte, glukoz düşürücü ilaç olarak sadece **Biguanid** türevi Metformin kullanılmaktaydı.

Ancak, hastaların yaklaşık %15-20'si Metformine tolerans göstermez.

Bu nedenle, günümüzde ise biguanid alternatifi **tiyazolidin**ler de kullanılmaktadır.

Kombine Tedavi

Sülfonilüre +Biguanid(Tiyazolidindion)

Tiyazolidin Türevlerinin Yan Etkileri

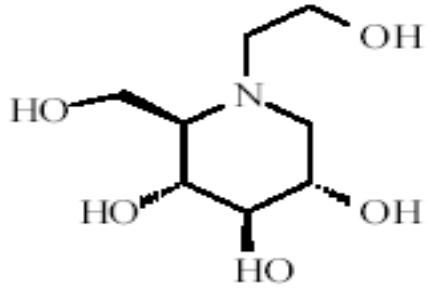
- Hem tek başına hem de kombinasyonlarıyla birlikte, kilo artışına sebep olmaktadır.
- Periferik ödem yapabilirler.
- Konjestif kalp yetmezliği. İlaç kullanımı sırasında görülen konjestif kalp yetmezliği ve periferik ödemin asıl nedeninin, ilaca bağlı olup olmadığı henüz saptanamamıştır. Ancak, kalp yetmezliği riski, TZD kullanan hastalarda %4.5, kullanmayanlarda ise %2.6 oranında gözlenmiştir.
- Aktif karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir.

III- GLİKOZUN EMİLİMİNİ YAVAŞLATAN İLAÇLAR

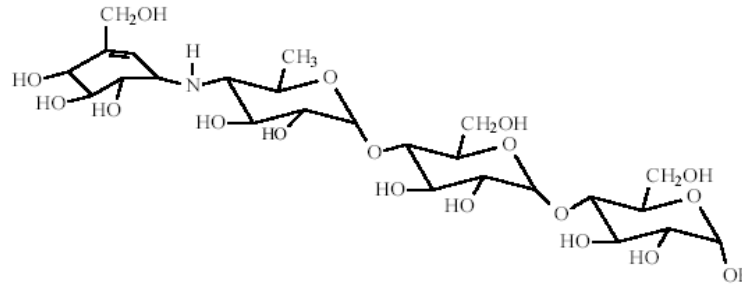
1. Alfa glikozidaz inhibitörleri

- Glikoz emilimini yavaşlatarak indirekt yoldan hipergliseminin önlenmesine yardımcı olurlar.
- Alfa-glikozidaz enzimler ince bağırsağın fırçamsı yüzeyinde bulunurlar ve kompleks karbonhidratların parçalanmasından sorumludurlar. Bu enzimler oligo ve disakkaridleri monosakkaridlere yıkarlar. Monosakkaridler de bağırsak duvarından kolayca emilip kana geçerler.
- Alfa-glikozidaz enzim inhibitörleri bu enzimleri yarışmalı olarak inhibe ederler. Glikoamilaz, sukraz, maltaz, izomaltaz, laktaz bilinen önemli alfa glikozidaz enzimlerdir.

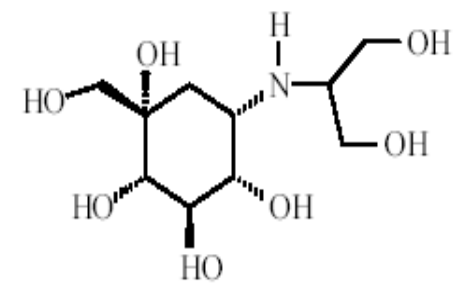
Miglitol (Glyset)



Akarboz (Precose, Glucobay*)



Vogliboz



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

Vogliboz: 1S,2S,3R,4S,5S)-5-(1,3-dihidroksipropan-2-ilamino)-1-(hidroksimetil) sikloheksan-1,2,3,4-tetraol

•Akarboz ve voglimos mikrobiyal kaynaklıdır. Miglitol ise sentetiktir.

•Bu grubun en fazla kullanılan ve ülkemizde de bulunan üyesi akarbozdur. Akarboz, hem glikoamilaz hem de sukraz inhibitörüdür. Nişasta, sukroz ve maltozun emilimini geciktirir.

•Plazma yarı ömrü yaklaşık iki saat kadardır. Vücutta birikmez.

• Akarbozun maximum etkisi günde 3 kez 100 mg dozda kullanılması ile sağlanabilir.

•Yemeklerle birlikte alınmalıdır. Ciddi gastrointestinal yan etkileri nedeniyle düşük dozlarda başlanıp yavaş yavaş artırılması gerekir.

•Miglitol ise bir deksinojirimisin türevidir. İkinci alfa glikozidaz enzim inhibitörü olarak temmuz 1996'da kullanılmaya başlanan Miglitol primer olarak intestinal izomaltazı inhibe eder. İntestinal sodyuma bağımlı glukoz taşıyıcıları ile etkileşir. Miglitol glikozunki gibi bir mekanizma ile jüjenumdan hızla emilir ve değişmeden böbreklerden atılır.

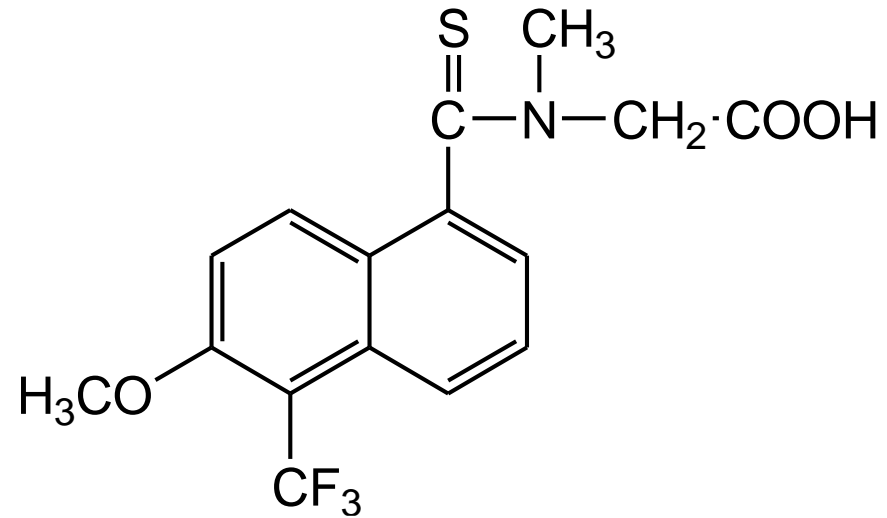
•Vogliboz, valiomin türevidir. Vogliboz birçok alfa glikozidaz enzimin güçlü bir inhibitörüdür. Sukroz üzerindeki etkisi akarbozunkinden daha azdır. Pankreatik amilazı çok az etkiler.

2. Aldoaz redüktaz Enzim İnhibitörleri

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

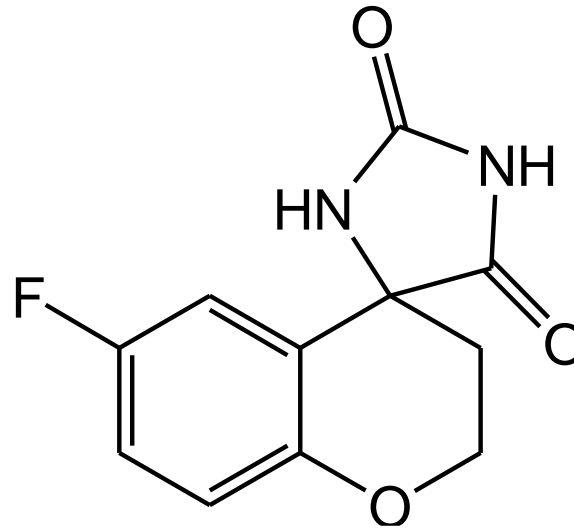
Aldoz redüktaz enzim inhibitörleri (sorbiniil, tolrestat, ponarestat, epalrestat, flavanoid) de diyabetik glomerulosklerozun (böbrek kılcal damarlarının sertleşmesi) tedavisinde etkili olabilir. Sorbiniil'in diyabetik nefropatideki etkileri halen tartışmalıdır ve ayrıca fazla toksik etkileri de bulunmaktadır. Tolrestat ve ponarestat'ın yan etkileri daha az olup erken dönemde ve kısa süreli proteinüri kontrolünde etkili olduklarına yönelik çalışmalar bulunmaktadır

Tolrestat



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

Sorbiniil



Glukagon

- **Tek zincir halinde dizilmiş 29 amino asitten oluşan nisbeten ufak moleküllü bir polipeptid.**
- **Pankreasın langerhans adacıkları alfa hücrelerinden sentezlenir**
- **Açlık ve hipoglisemi halinde salgılanması artar**
- **İnsülin tersi etki yapar**
- **Sadece parenteral uygulanır**

IV. İNKRETİNLER

İNKRETİNLER

Gıda alımına cevap olarak GİS' teki özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlardır.

- GLUKAGON BENZERİ PEPTİT-1 (GLP-1)
- GLUKOZ BAĞIMLI İNSÜLİNOTROPİK POLİPEPTİT (GIP)

GLUKAGON BENZERİ PEPTİT-1 (GLP-1)

- GLP-1 (Glukagon Benzeri Peptit-1) en güçlü inkretin tipidir ve pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırmaktan sorumludur.
- GLP-1'in aminoasit dizilimi %50 oranında glukagona benzerlik göstermektedir.

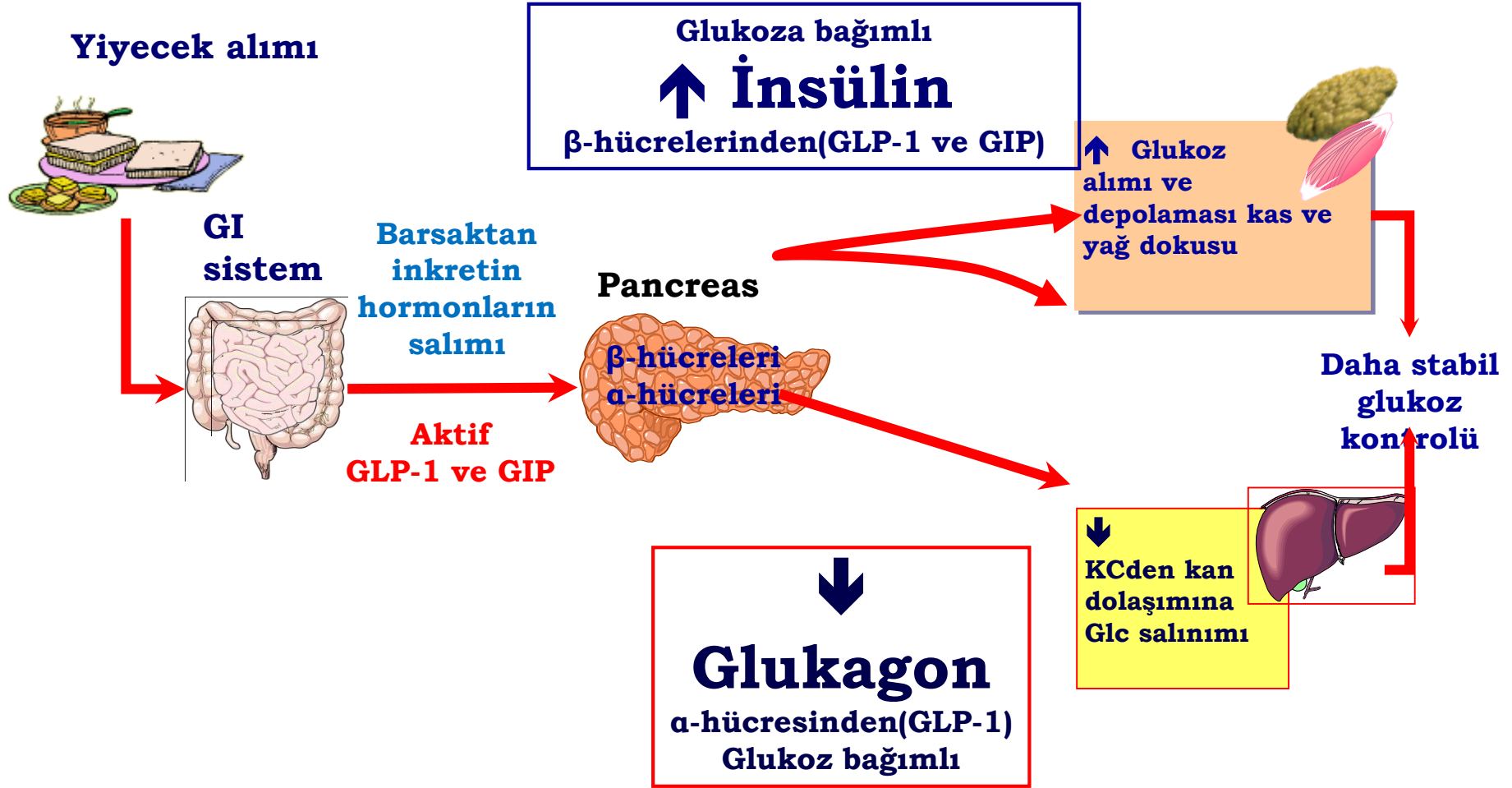
GLUKOZ BAĞIMLI İNSÜLİNOTROPİK POLİPEPTİT (GIP)

- GIP 42 aminoasitten oluşan bir peptit
- GIP salınımının en önemli uyarıcısı besin alımıdır

GLP-1'in Fizyolojik Etkileri

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

İnkretinler (GLP-1 ve GIP) glukoz homeostazını adacık hücre fonksiyonları üzerinden etkilerler



GI = gastrointestinal; GLP-1 = glucagon-like peptid-1; GIP = glukoz-bağımlı insulinotropik polipeptid

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.

EKZENATİT (BYETTA®)

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

Etkisi DPP-IV inhibitörü etmektedir.

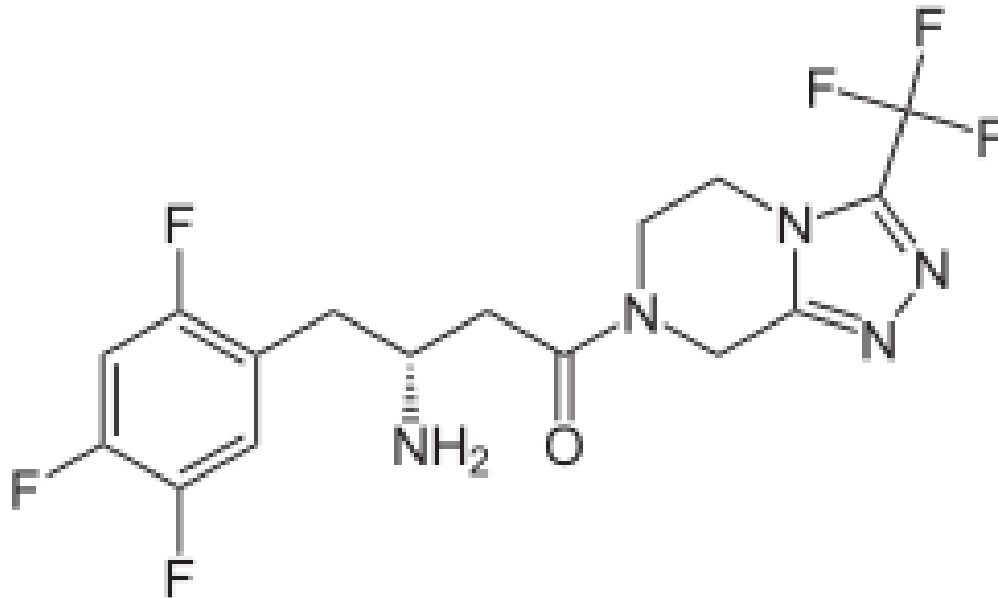
DPP-IV aktivitenin 4-52 hafta süreyle inhibe edilmesiyle HbA1c seviyelerinde azalma, ağırlık kaybı, beta hücre fonksiyonlarında artış ve Tip 2 diyabetiklerde plazma glukagon düzeylerinde azalma meydana getirir.

EKZENATİT (BYETTA®)

- İnsan GLP-1'e benzer özellikler gösterir.
- Enjektabl formda, tip II diyabet tedavisinde kullanılıp oral yoldan uygulanmayan (insülin dışında) tek bileşik
- İnsülin salgılanmasını artırır, uygunsuz yükselmiş glukagonu baskılar, midenin boşalmasını yavaşlatır.
- Ekzenatit, GLP-1 %50 oranında aynı aminoasitleri taşır ve in vivo olarak ondan daha uzun bir yarı ömre sahiptir

Sitagliptin (JANUVIA®)

R-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine



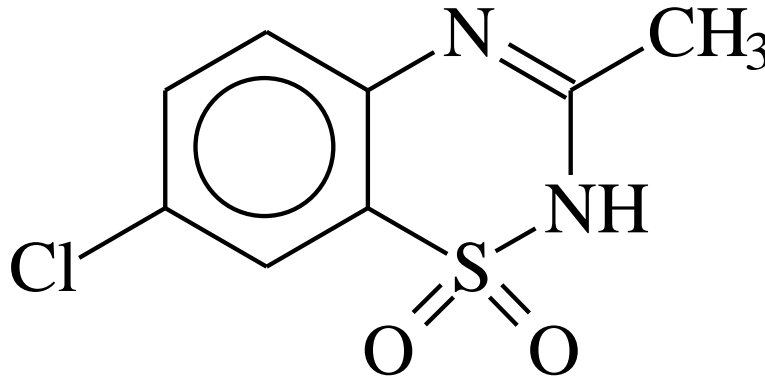
SİTAGLİPTİN (JANUVİA®)

- Oral aktiftir, günde bir kez alınır.
- Etkisi dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimini yarışmalı olarak inhibe ederek gösterir. Bu enzim gıda alımından sonra salgılanan GLP-1 ve GIP gastrointestinal hormonlarını parçalar.
- GLP-1 ve GIP'in inaktivasyonun engellenmesiyle, GLP-1 ve GIP insülin sekresyonun potansiyelize eder ve pankreastan glukagon salgılanmasını baskılar.
- Bu etkiler kan şekeri seviyesini normale getirir.
- Kilo üzerine etkileri nötrdür ve GI yan etkileri yoktur.

HİPERGLİSEMİK İLAÇLAR



Diyazoksid- HYPERSTAT



7-Kloro-3-metil-2H-benzotiyadiazin-1,1-dioksit

- Karaciğerde glikojen yıkımını arttırarak hiperglisemi yapar
- Oral kullanılır

Diyazoksid Sentezi

